

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 098**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 38/21 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2009 E 09798876 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2370067**

54 Título: **Parche antiviral**

30 Prioridad:

15.12.2008 EP 08171696

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.01.2014

73 Titular/es:

BOUTY S.P.A. (100.0%)

Via Vanvitelli, 4

20129 Milano, IT

72 Inventor/es:

MARRA, FABIO;

DL GRIGOLI, MAURIZIO y

COMUZIO, SERGIO

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 437 098 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Parche antiviral

5 La invención se refiere a un parche como se define por las reivindicaciones que comprende una capa de adhesivo para la piel, una capa de soporte y un revestimiento de liberación, la capa de adhesivo comprende un agente antiviral disuelto en un solvente poco volátil y un adhesivo polimérico soluble en solventes muy volátiles.

Antecedentes de la invención

10 El herpes simple labial (HSL) se caracteriza por el herpes labial recurrente que resulta principalmente de la infección del virus del herpes simple tipo 1 de los labios y la piel perioral. El HSL es frecuente, ocurre en aproximadamente 15% a 40% de los adultos en todo el mundo (1-4).

15 Las terapias antivirales tópicas, tales como crema o pomada de aciclovir y penciclovir, se usan comúnmente para el tratamiento de sujetos con HSL (5,6), pero los beneficios generales de estas terapias pueden estar limitados por varios factores, que incluyen la necesidad de aplicación frecuente, la falta de protección de la lesión, la formación de una cicatriz y los factores estéticos relacionados a la visibilidad del producto farmacéutico en el sitio de aplicación o la apariencia de la lesión durante el proceso curativo.

20 Muchas de las limitaciones de la terapia estándar antiviral tópica para el tratamiento de las lesiones de HSL pueden dirigirse mediante el manejo adecuado de la herida. Las evidencias clínicas recientes sugirieron que las lesiones de HSL son más profundas que las heridas epidérmicas y pueden clasificarse como heridas de espesor parcial que se extienden a través de la membrana basal en la dermis (7).

25 La protección de las lesiones de HSL de alimentos o líquidos, la actividad general de la boca y de los factores ambientales externos pueden ser críticos para reducir el dolor y promover la re-epitelización de la herida y la cura adecuada.

30 De acuerdo con un estudio reciente, 61 % de 998 profesionales de la salud, quienes tratan la HSL recurrente, informó que la vergüenza social de tener un herpes labial es una preocupación importante (8).

35 Del mismo modo, una revisión exhaustiva reciente de los trastornos psico-dermatológicos enumeró a la infección por el virus del herpes simple como un trastorno asociado con una variedad de problemas psicopatológicos que pueden exacerbarse por el estrés emocional (9).

40 Uno o más tratamientos farmacológicos para la administración en la piel, que incluyen la crema o pomada de aciclovir, la crema de penciclovir e idoxuridina en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (10), están disponibles comercialmente, pero su administración es inconveniente, se necesitan aplicaciones frecuentes por varios días, especialmente en la etapa temprana del desarrollo de la patología. Además, la visibilidad del producto puede reducir la conformidad de los pacientes.

45 Por otro lado, un número de tratamientos están disponibles sin receta médica, que comprenden cualquiera de los ingredientes activos que reducen el dolor de la lesión o que promueven la cura de heridas a través de la oclusión, sin ningún agente antiviral, tal como por ejemplo el producto Compeed[®] comercializado por Johnson & Johnson (11).

50 Un parche mucoadhesivo para el tratamiento de enfermedades de cualquier cavidad del cuerpo, tales como la boca, se describió ya en Estados Unidos 2008/0274164. El parche Atrium, de acuerdo con la definición dada en dicha solicitud de patente de Estados Unidos, es un parche mucoadhesivo, que comprende polímeros orgánicos y al menos un fármaco, que pueden incluirse en una de las dos capas que la componen. El parche se realizó mediante el moldeo de la primera capa de adhesivo sobre cualquier superficie lisa y seca adecuada. La segunda capa no es adhesiva y se estratifica sobre la primera por otro procedimiento de moldeo. De acuerdo con este procedimiento, son necesarias dos etapas de moldeo consiguientes. La característica esencial de este producto es que la humedad es necesaria para ejercer la adhesión en el sitio de aplicación, debido a la mezcla muy peculiar de los polímeros en la matriz adhesiva. Como se describió en una de las modalidades, el parche Atrium se destinó además para la actividad anti-herpética. Se invitó a los pacientes a humedecer los labios con saliva con la lengua antes de la aplicación del parche Atrium. Este procedimiento no deseable, que puede aumentar el riesgo de la difusión de las lesiones virales, fue necesario porque el parche Atrium no es autoadhesivo: la adhesión se obtiene sólo en ciertas condiciones de humedad del sitio de aplicación.

Descripción de la invención

Cada uno de los tratamientos y las patentes anteriores, representativas de la técnica anterior discutida brevemente antes, tiene ciertas desventajas comparado con la presente invención.

- 5 La presente invención se refiere a un parche para tratar y cubrir y proteger simultáneamente las lesiones virales de herpes.
- Más particularmente, la presente invención proporciona un parche autoadhesivo útil para suministrar fármacos antivirales continuamente en los sitios del cuerpo que pudieran infectarse normalmente por el virus del Herpes Simplex o por el virus del Herpes Zoster.
- 10 El uso del parche de la invención es muy práctico para el paciente. El parche es eficaz para suministrar fármacos a la piel y comparado con las cremas o pomadas convencionales, este proporciona un suministro continuo del fármaco sin aplicaciones diarias repetidas.
- 15 Además, actualmente las formulaciones comercializadas consisten en suspensiones de fármacos, en las que las partículas sólidas del fármaco se dispersan en el producto del fármaco.
- Ahora, encontramos sorprendentemente que cualquier agente antiviral puede disolverse en un parche, bajo condiciones peculiares. La biodisponibilidad de un fármaco se mejora cuando se disuelve en un vehículo adecuado, lo que otorga una difusividad más alta a través de la piel y aumenta la cantidad que puede alcanzar el sitio a tratar.
- 20 La aplicación de cremas y pomadas implica el contacto con el área infectada. Además, no son cosméticamente aceptadas por los pacientes. La presente invención es más segura de aplicar y juega un papel cosmético enmascarando el herpes labial, lo que ayuda además al paciente desde el punto de vista psicológico.
- 25 La presente invención supera las desventajas de un parche mucoadhesivo, al proporcionar una composición autoadhesiva, que se elabora fácilmente mediante un procedimiento sencillo de moldeo, y es capaz de pegarse en el sitio afectado por la infección viral en cualquier condición de humedad. La humectación del área afectada ya no será necesaria antes de la aplicación del parche de la invención, reduciendo así los riesgos de contaminación y de infecciones adicionales.
- 30 Más particularmente, el parche de la invención comprende una capa de adhesivo para la piel, una capa de soporte y un revestimiento de liberación, la capa de adhesivo comprende un agente antiviral disuelto en un solvente poco volátil y un adhesivo polimérico soluble en solventes muy volátiles como se define por las reivindicaciones.
- 35 El agente antiviral se selecciona de aciclovir, penciclovir, famciclovir, idoxuridina, edoxudina; con mayor preferencia aciclovir, penciclovir o famciclovir.
- Dicho agente antiviral puede incorporarse en la capa de adhesivo en una cantidad de 0.1 a 10% en peso de la capa de adhesivo seca, disuelta en un solvente poco volátil.
- 40 De acuerdo con diferentes autores, como se declara en diferentes libros y papeles (12-15), los solventes pueden clasificarse en función de sus propiedades físico-químicas. Las propiedades claves, entre otras, incluyen densidad, viscosidad, constante dieléctrica, momento dipolar, punto de ebullición y de fusión.
- 45 Los solventes pueden clasificarse ampliamente como de bajo, medio o alto punto de ebullición de acuerdo con la temperatura de ebullición a 1 bar:
- Bajo punto de ebullición: El punto de ebullición está en el intervalo por debajo de 100°C
 - Medio punto de ebullición: El punto de ebullición está en el intervalo entre 100°C y 150°C
 - Alto punto de ebullición: El punto de ebullición está en el intervalo por encima de 150°C
- 50 Para comparación, el punto de ebullición del agua es 100°C a 1 bar.
- Pequeñas cantidades de solventes de bajo punto de ebullición, como el éter dietílico, diclorometano, o acetona, se evaporarán en pocos segundos a temperatura ambiente, mientras que los solventes de alto punto de ebullición como el xileno o sulfóxido de dimetilo necesitan temperaturas superiores, un flujo de aire, o la aplicación de vacío para una evaporación rápida.
- 55 En este sentido, un solvente de bajo punto de ebullición es un solvente muy volátil mientras que un solvente de alto punto de ebullición es un solvente con pobre inclinación a evaporarse de manera que puede definirse como un solvente poco volátil.
- 60 El solvente poco volátil de acuerdo con la invención es dimetilsulfóxido,

El solvente poco volátil está preferentemente presente en una cantidad de 10 a 50% en peso de la capa de adhesivo seca.

5 El polímero adhesivo se selecciona de pectina, goma de agar, goma de acacia, goma de xantano, alcohol polivinílico, ácido polimetacrílico, polimetacrilato, acrilatos/alquilmetacrilatos copolímeros, cualquier copolímero de éster acrílico, copolímero de metacrilato aminoalquilo, polivinilpirrolidona, celulosa o derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o mezclas de estos.

10 La capa de adhesivo se forma a partir de una solución del polímero adhesivo en un solvente muy volátil, es decir que tiene un bajo punto de ebullición (en el intervalo de 40°C-100°C) y alta presión de vapor. Usualmente, dicho solvente se evapora después durante el proceso de fabricación aunque una cierta cantidad de hasta 15% en peso, puede quedar en la capa de adhesivo después del secado.

15 El polímero adhesivo o la mezcla de polímero adhesivo está presente en una cantidad de 20 a 50% en peso de la capa de adhesivo seca.

El parche puede contener además ácido cítrico, ácido succínico, ácido láctico y ésteres de estos como inhibidores de cristalización no poliméricos, en una cantidad de 0.5 a 15% en peso de la capa de adhesivo seca.

20 El parche puede contener además otros excipientes tales como reticuladores, mejoradores de la penetración, plastificantes, conservantes, antioxidantes, fragancias, emolientes.

25 La capa de soporte es transparente, semi oclusiva u oclusiva, permeable al oxígeno, preferentemente consistente de éter de poliuretano o película de éster, polietileno, acetato de etilenvinilo o película de poliolefina con un MVTR (velocidad de transmisión de vapor de humedad) de 50 a 3500 g/m²/día y un espesor de 20 a 150 µm.

30 La capa de soporte es muy flexible y blanda, transparente o coloreada y puede ser oclusiva o transpirante, proporcionando un efecto de enmascaramiento del herpes labial. Además, protege la piel dañada y las lesiones virales del contacto externo, reduciendo así el dolor del paciente y la posibilidad de otras contaminaciones o infecciones, y mejorando el proceso de reepitelización.

35 La capa de adhesivo se protege del medio ambiente externo a través de un revestimiento de liberación, que tiene que se eliminado antes de aplicar el parche al sitio del cuerpo afectado por las lesiones virales. Una vez aplicado el parche, a través de la capa autoadhesiva, se puede mantener en el sitio hasta 12 horas, entregando el ingrediente activo a través de la piel.

Los parches de la invención se preparan por un proceso que comprende las etapas de mezclar la solución de polímeros adhesivos en solventes muy volátiles junto con los otros componentes y después colar la mezcla en una película de revestimiento recubierta de silicona, antes del secado y la laminación final.

40 Los solventes muy volátiles se evaporan, dejando la película adhesiva en el revestimiento de liberación mientras que el solvente poco volátil permanece en la capa de adhesivo y previene la cristalización del fármaco.

45 Los polímeros usados de acuerdo con esta invención son aquellos que se usan normalmente para producir adhesivos sensibles a la presión (PSA) o película bioadhesiva en una solución acuosa u orgánica, en una concentración en el intervalo de 20% a 80%, preferentemente de 20 a 50% de la composición de la mezcla adhesiva, mientras que las concentraciones del solvente muy volátil son de 10% a 50%. Otros componentes de la capa de adhesivo o de la capa reservorio incluye agentes espesantes, mejoradores de la permeación química, inhibidores de cristalización no poliméricos, aromatizantes, surfactantes, reticuladores, agentes tampón, plastificantes, conservantes, antioxidantes, pigmentos.

50 Los solventes y polímeros seleccionados deben por supuesto ser compatibles y formar una solución homogénea que pueden moldearse de manera uniforme.

55 Los solventes de bajo punto de ebullición, es decir solventes muy volátiles con punto de ebullición no mayor que 100°C, son preferentemente agua, etanol, metanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, con mayor preferencia agua.

Esta invención realmente permite producir un parche anti-herpes, teniendo una cantidad eficaz del fármaco antiviral que puede liberarse de forma continua al sitio de aplicación.

60 Los solventes poco volátiles ayudan a evitar la cristalización manteniendo disueltas las sustancias activas en la matriz y afecta la difusividad del fármaco a través de la matriz, para alcanzar la piel y el sitio de acción. La matriz deben elegirse de

acuerdo a las propiedades físico-químicas de los solventes poco volátiles o la mezcla de solventes. El polímero debe proporcionar una buena cohesión al producto final. La composición cuantitativa de la mezcla adhesiva se elige con el fin de tener una película aceptable en términos de espesor, propiedades de cohesión, resistencia mecánica, adhesión a la piel, propiedades de desprendimiento y manipulación.

El intervalo de la mezcla de polímero en la matriz seca es 5%-50%, con la máxima preferencia 20%-35%, solubilizada en un solvente o mezcla de solventes de bajo punto de ebullición. El porcentaje del solvente está en el intervalo de 20% a 70%, preferentemente de 35% a 55%, en la mezcla que tiene que ser moldeado para producir la capa de adhesivo o la capa reservorio. En la matriz seca la cantidad de solvente de bajo punto de ebullición no debe exceder 15% en peso.

Los solventes poco volátiles, en su lugar, se incluyen en la matriz seca, se enredan en el polímero y se disuelven en los ingredientes activos. La cantidad de estos solventes en estado seco está en el intervalo de 10%-50%, pero preferentemente en el intervalo de 30%-55%.

La invención se describe en más detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1 - Composición de ACV019FM

Una formulación de parche comprende 3.7% de aciclovir en la matriz seca y emplea como adhesivo una mezcla de PVP (Kollidon® K 90 P) y una solución acuosa de copolímero de acrilatos/metacrilatos de dimetilamino, conocido como Plastoid®. La Tabla 1 reporta la composición de la formulación. El aciclovir se solubiliza en sulfóxido de dimetilo, conocido además para mejorar la permeación de las sustancias activas a través de la piel.

La solución transparente se mezcla a la mezcla adhesiva, y, una vez que se alcanza la homogeneidad, la masa se moldeó como película sobre el revestimiento liberador y se secó en el horno.

El parche se completa mediante la laminación de la capa de soporte en la capa adhesiva y cortando en la dimensión y forma pertinente.

Tabla 1: composición de ACV019FM

Ingredientes	% matriz húmeda	% matriz seca
Agua (solvente volátil)	40.5	-
Agua de Plastoid® (solvente volátil)	12.0	-
PEG 400 (plastificante)	7.4	14.1
DMSO (solvente poco volátil)	22.7	43.5
PVP K 90 P (componente de polímero adhesivo)	13.1	25.0
Ácido cítrico (inhibidor de cristalización)	2.5	4.8
Aciclovir	1.9	3.7
Plastoid sólido (mezcla de polímero adhesivo)	4.6	8.9
TOT	100.00	100.0

Ejemplo 2 - PEN001FM

Se describe un parche que contiene penciclovir. Las etapas de preparación son similares a la anterior. La Tabla 2 reporta la composición de la formulación.

Tabla 2: Composición de PEN001FM

Ingredientes	% matriz húmeda	% matriz seca
Agua (solvente volátil)	45.4	-
PEG 400 (plastificante)	6.8	11.9
DMSO (solvente poco volátil)	26.6	46.6

Ingredientes	% matriz húmeda	% matriz seca
PVP K 90 P (polímero adhesivo)	14.2	25.0
Citrato de dietilo (inhibidor de cristalización)	6.2	11.0
Penciclovir	0.3	1.4
Alcohol polivinílico (mezcla de polímero adhesivo)	2.3	4.1
TOT	100.00	100.0

Ejemplo 3 - Permeación transepidérmica de aciclovir a través de la epidermis separada de la piel de oreja de cerdo

- 5 La permeación in vitro de las formulaciones de aciclovir se realizó sobre la epidermis obtenida de la piel del oído interno porcino, con el uso de celdas de difusión Franz y una solución salina regulada con fosfato (PBS) desgasificada como solución receptora. Una crema comercial de aciclovir 5% se empleó como referencia (Cycloviran®). La velocidad de permeación del fármaco a través de la epidermis y la cantidad de aciclovir acumulada en el extremo de los experimentos se evaluaron mediante análisis de HPLC.
- 10 La Figura 1 describe el perfil de permeación de aciclovir a través de la epidermis porcina, comparando el fármaco permeado de dos parches con la cantidad permeada de la referencia comercial.
- 15 La velocidad de permeación del aciclovir a través de la epidermis de la formulación ACV002FM no es significativamente diferente de la cantidad de fármaco permeado de la formulación comercial de referencia, mientras que el perfil de permeación de aciclovir generado después de la aplicación de ACV019FM es significativamente más alta, siendo el parche más eficaz en la liberación de aciclovir a través de la piel.
- En la figura 2 se reporta la cantidad de aciclovir recuperado en la piel después del experimento de permeación.
- 20 El análisis de los datos muestra además que la cantidad de fármaco recuperado en la epidermis después de 24 horas de la aplicación de ACV002FM no es significativamente diferente del Cycloviran®. Por otro lado, ACV019FM proporcionó una más alta cantidad de ACV en la epidermis que la referencia.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un parche que comprende una capa autoadhesiva a la piel, una capa de soporte y un revestimiento de liberación, la capa de adhesivo que comprende un agente antiviral seleccionado a partir de un grupo que consiste de aciclovir penciclovir, famciclovir, idoxuridina, edoxudina disuelta en dimetilsulfóxido y un adhesivo polimérico soluble en solventes muy volátiles.
- 10 2. El parche de la reivindicación 1, en donde el contenido de un agente antiviral es de 0.1 a 10% en peso de la matriz adhesiva seca.
3. El parche de la reivindicación 1 o 2, en donde el contenido de dimetilsulfóxido es de 10 a 50% en peso de la matriz adhesiva seca.
- 15 4. El parche de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el polímero adhesivo se selecciona de pectina, goma de agar, goma de acacia, goma de xantano, alcohol polivinílico, ácido polimetacrílico, polimetacrilato, copolímeros de acrilatos/metacrilatos de alquilo, cualquier copolímero de éster acrílico, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, polivinilpirrolidona, celulosa o derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o mezclas de ellos.
- 20 5. El parche de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el polímero adhesivo o la mezcla polimérica adhesiva está presente en una cantidad de 20 a 80% en peso de la matriz adhesiva seca.
- 25 6. El parche de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que contiene además un inhibidor de cristalización no polimérico seleccionado de ácido cítrico, ácido succínico, ácido láctico, y ésteres de estos, en una cantidad de 0.5 a 15 % en peso de la matriz adhesiva seca.
- 30 7. El parche de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que contiene además otros excipientes adecuados seleccionados de reticuladores, mejoradores de la penetración, conservantes, plastificantes, fragancias, antioxidantes y emolientes.
- 35 8. El parche de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la capa de soporte es transparente, semioclusiva u oclusiva, permeable al oxígeno.
9. El parche de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la capa de soporte es éter de poliuretano o película de éster, polietileno, acetato de etilenvinilo o película de poliolefina con un MVTR (velocidad de transmisión de vapor de humedad) de 50 a 3500 g/m²/día y un espesor de 20 a 150 µm.
- 40 10. El parche de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el solvente muy volátil con punto de ebullición no superior a 100°C se seleccionó de agua, etanol, acetona, isopropanol, ácido acético, isobutanol, acetato de etilo, metil etil cetona.

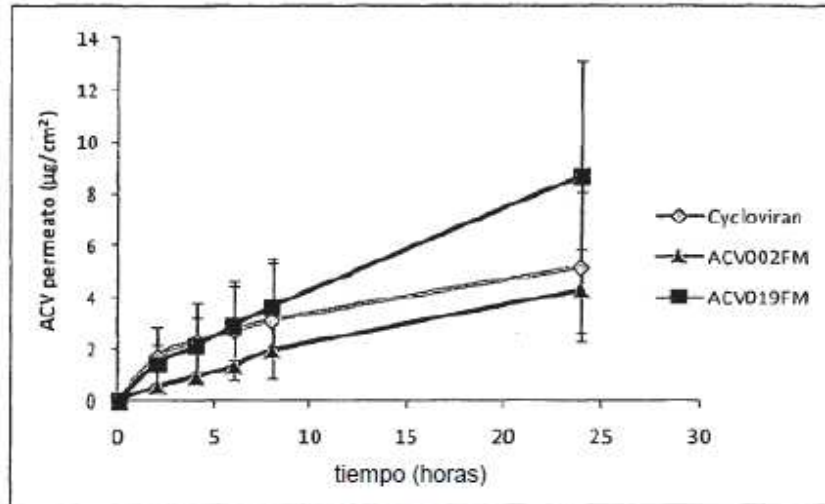


Figura 1

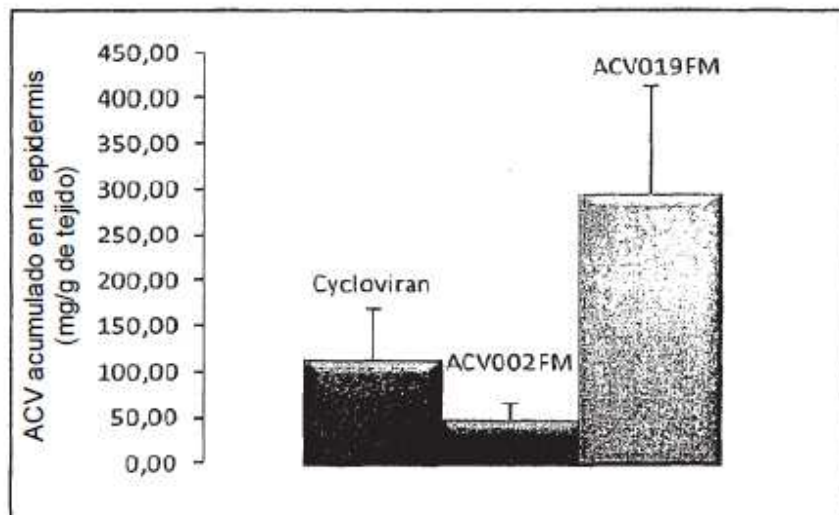


Figura 2