

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 839**

51 Int. Cl.:

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2012 E 12784709 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2771013**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden aciclovir y ácido hialurónico**

30 Prioridad:

28.09.2011 IT MI20111747

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

10.10.2016

73 Titular/es:

**FIDIA FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Ponte della Fabbrica 3/A
35031 Abano Terme (PD), IT**

72 Inventor/es:

**CALLEGARO, LANFRANCO y
GENNARI, GIOVANNI**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 585 839 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

Composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden aciclovir y ácido hialurónico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas en forma de barras, emulsiones O/W o pesarios vaginales que contienen aciclovir y una sal de ácido hialurónico, y sus usos en el tratamiento del dolor asociado con las infecciones por *Herpes simplex labialis* y *genitalis*.

10

Técnica anterior

Las infecciones por *H. simplex* son muy frecuentes, y aunque usualmente no son peligrosas para el estado de salud general del paciente, generalmente son mal toleradas. Estas toman la forma de erupciones que consisten en una serie de ampollas que contienen el virus vivo durante la etapa clínica. Estas ampollas son dolorosas, particularmente al comienzo de la infección, y frecuentemente se rompen, lo que forma costras que también son dolorosas. Existen dos subtipos del virus *Herpes simplex* (HSV-1 y HSV-2), cada uno de los que tiende a infectar a diferentes partes del cuerpo humano. En particular, HSV-1 aparece en los labios (*H. simplex labialis*), mientras que el subtipo HSV-2 infecta la mucosa de la vulva y el pene (*H. simplex genitalis*). Las principales lesiones por HSV-2, que son más grandes y serias, pueden expandirse hacia la superficie media de los muslos, la zona perianal, la vagina, el ano y la mucosa rectal. Los fármacos conocidos por tener actividad antiviral que se usan en estas situaciones incluyen aciclovir. Dicho medicamento ejerce una actividad antiviral intensa; inhibe la replicación viral, lo que evita o ralentiza en gran medida el progreso de la infección, y se usa tópicamente y sistemáticamente. Por ejemplo, el documento WO98/18472 describe composiciones farmacéuticas para el tratamiento de *H. simplex labialis*; dichas composiciones, en forma de barra o de bolita, consisten en una mezcla de sustancias cerosas y contienen aciclovir, ya sea solo o en combinación con vitamina A.

25

El ácido hialurónico (HA) es un heteropolisacárido compuesto de residuos alternos de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina.

30

Es un polímero de cadena lineal con un peso molecular en el intervalo entre 50,000 y 13×10^6 Da, en dependencia de la fuente de la que se obtiene y de los métodos de preparación usados.

Se encuentra en la naturaleza en geles pericelulares, en la sustancia fundamental del tejido conjuntivo de los vertebrados (del que es uno de los principales componentes), y en el fluido sinovial (articulación), el humor vítreo y el cordón umbilical.

35

El HA juega un papel importante en los organismos biológicos, especialmente como un soporte mecánico para las células de muchos tejidos tales como piel, tendones, músculos y cartílago.

40

También se conoce que el HA, a través de su receptor de membrana CD44, modula muchos procesos diferentes en relación con la fisiología y la biología celular, tal como la proliferación, migración, diferenciación y angiogénesis celular, y también realiza otras funciones tales como la hidratación de los tejidos y la lubricación de las articulaciones.

Se ha demostrado que el HA juega un papel crucial en el proceso de reparación de tejidos, en primer lugar desde el punto de vista estructural (mediante la organización de la matriz extracelular y la regulación de su hidratación), y en segundo lugar como una sustancia que estimula un amplio intervalo de procesos en los que actúa directamente y/o indirectamente (formación de coágulos, actividad de fagocitos, proliferación de fibroblastos, neovascularización, reepitelización, etcétera.) (Weigel P. y otros, *J Theoretical Biol*, 1986:219-234; G. Abatangelo G. y otros, *J Surg Res*, 1983, 35:410-416; Goa K. y otros, *Drugs*, 1994, 47:536-566).

50

Estas propiedades bien reconocidas se han explotado durante mucho tiempo para preparar apósitos usados en el cuidado de heridas, úlceras y lesiones de la piel de diversos orígenes, y en todas las lesiones de la piel que se benefician de la reepitelización acelerada. Por ejemplo, el documento EP197718 describe medicamentos para uso tópico basados en ácido hialurónico y a sustancias farmacológicamente activas; el ácido hialurónico usado tiene un peso molecular de 50 a 100 kDa o 500 a 730 kDa.

55

El documento WO2009/115510 describe las composiciones para el tratamiento de la infección por herpes virus que comprenden un análogo de guanósina acíclico seleccionado de aciclovir, penciclovir y omaciclovir en un portador de aceite en agua o de agua en aceite que comprende propilenglicol y éster de ácido isopropil alcanico. Sin embargo, existe todavía una necesidad de identificar composiciones farmacéuticas tópicas para la prevención y/o el tratamiento de *Herpes simplex labialis* o *genitalis*, que actúan sobre el virus como tal, mediante su desactivación, y que promueven la reepitelización de la mucosa después de que la ampolla se rompe y aparece la costra, y sobre todo para que actúen eficazmente sobre los síntomas de dolor, mediante la reducción o la eliminación de los mismos.

60

65 Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a composiciones analgésicas tópicas que contienen aciclovir a una concentración de entre 2 y 8 % p/p y el ácido hialurónico en forma de sal sódica con un peso molecular de entre 160 y 200 kDa a una concentración de entre 0.1 y 1 % p/p para el uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con infecciones por *Herpes simplex labialis* o *genitalis*.

5

Lista de figuras

10

La Figura 1 muestra los perfiles de porcentaje del ingrediente activo arrastrado por las composiciones en barra de acuerdo con la presente invención que contienen 5 % p/p de aciclovir y por la crema Zovirax® que contiene 5 % p/p de aciclovir, obtenidos a partir de la lixiviación simultánea y las mediciones de liberación (valores medios \pm SD, n=3).

15

La Figura 2 muestra los perfiles de porcentaje del ingrediente activo liberado por las composiciones en barra de acuerdo con la presente invención que contienen 5 % p/p de aciclovir y por la crema Zovirax® que contiene 5 % p/p de aciclovir, obtenidos a partir de la lixiviación simultánea y las mediciones de liberación (valores medios \pm SD, n=3).

La Figura 3 y la Figura 4 muestran los perfiles de porcentaje del ingrediente activo liberado por las composiciones en barra de acuerdo con la presente invención que contienen 5 % p/p de aciclovir.

20

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas analgésicas tópicas que pueden estar en forma de barras, emulsiones O/W o pesarios vaginales que contienen aciclovir y ácido hialurónico en forma de sal sódica (hialuronato sódico).

25

El aciclovir se presenta en concentraciones en el intervalo entre 2 y 8 %, preferentemente entre 3 y 6 %, y aún con mayor preferencia que alcance hasta el 5 % en peso de la composición farmacéutica total, en dependencia de la forma farmacéutica seleccionada.

30

El aciclovir, usado de acuerdo con la presente invención, puede micronizarse (aciclovir M) y tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula:

- d60 NMT 5 micras
- d 100 NMT 20 micras.

35

Se conoce que el aciclovir puede tomar diferentes formas polimórficas, específicamente:

40

- forma solvatada en agua (1 mol), que pierde el disolvente de solvatación entre 50 y 150 °C; después de la desolvatación el producto se transforma en la forma que se descompone a 230-250 °C;
- forma anhidra que se funde con descomposición a 230-250 °C;
- forma anhidra inestable que se funde a 171 °C y se transforma en la forma de alto punto de fusión bajo calentamiento.

De acuerdo con un aspecto preferido, la forma polimórfica de aciclovir es preferentemente la forma solvatada en agua.

45

Las composiciones farmacéuticas contienen ácido hialurónico en la forma de sal sódica. El hialuronato sódico puede presentarse en concentraciones en el intervalo entre 0.1 y 1 %, preferentemente 0.2 % en peso de la composición farmacéutica total, y tiene un peso molecular de entre 160 y 200 kDa, indicado de aquí en adelante, en aras de brevedad como MW medio de 200 kDa. Las referencias a peso molecular (MW) de acuerdo con la presente invención se refieren al peso molecular en peso promedio, calculado mediante el método de la "viscosidad intrínseca" (Terbojevich y otros, Carbohydr Res, 1986, 363-377).

50

El ácido hialurónico usado en la presente invención puede obtenerse a partir de cualquier fuente; por ejemplo, puede obtenerse mediante la extracción a partir de crestas de gallo (EP 138572 B1), mediante fermentación (a partir de *Streptococcus equi* o *zooepidemicus*), o mediante biosíntesis (a partir de *Bacillus*), como se conoce por un experto en la técnica.

55

De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, las composiciones farmacéuticas analgésicas tópicas de acuerdo con la presente invención consisten en:

60

- una emulsión de agua-en-aceite (W/O) en forma de una barra sólida que contiene aciclovir a una concentración de entre 2 y 8 %, preferentemente entre 3 y 6 %, y aún con mayor preferencia 5 % en peso, e hialuronato sódico con un MW promedio de entre 160 y 200 kDa, a una concentración de entre 0.1 y 1 %, preferentemente 0.2 % en peso, para el uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con las infecciones por *H. simplex labialis*;

65

- una emulsión de aceite-en-agua (emulsión O/W) en forma de crema que contiene aciclovir a una concentración de entre 2 y 8 %, preferentemente entre 3 y 6 %, y aún con mayor preferencia 5 % en peso, e hialuronato sódico con un

MW promedio de entre 160 y 200 kDa, a una concentración de entre 0.1 y 1 %, preferentemente 0.2 % en peso, para el uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con infecciones por *H. simplex labialis* o *genitalis*;

- pesarios vaginales que contienen aciclovir a una concentración de entre 3 y 6 %, preferentemente 5 % en peso, e hialuronato sódico con un MW promedio de entre 160 y 200 kDa, a una concentración de entre 0.1 y 1 %, preferentemente 0.2 % en peso, para el uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con infecciones por *H. simplex genitalis*.

En la etapa de preparación de la barra sólida (lápiz de labios), la base de la fase lipófila de la emulsión puede consistir en un disolvente lipófilo (tal como parafina líquida), un emoliente (tal como cera de parafina blanca blanda) y agentes de consistencia (tales como cera de parafina dura, cera blanca de abejas y cerasina), cuyo porcentaje de contenido puede regularse para obtener un producto de consistencia adecuada con un "punto de goteo" adecuado, para garantizar su compatibilidad con los requerimientos de fabricación (mecanización) y los requerimientos de uso (extensibilidad) y el mantenimiento de la consistencia deseada del producto en las condiciones de almacenamiento establecidas.

Para garantizar que se obtenga una emulsión W/O estable, puede incluirse una cantidad adecuada de un agente emulsionante liposoluble apropiado con una naturaleza principalmente lipófila (tal como Arlacel 582).

Para evitar la oxidación de los constituyentes lipófilos, se pueden incluir en la composición un antioxidante (tal como hidroxitolueno de butilo) y un agente sinergizante con una acción quelante (tal como edetato disódico).

Para mantener las características microbiológicas del producto terminado durante su vida en estante, puede incluirse en la composición un sistema conservante adecuado que consiste en para-hidroxibenzoato de propilo.

La composición también puede incluir agentes hidratantes (tal como alantoína, acetato de todo-rac- α -tocoferilo) y agentes saborizantes (tales como saborizante de vainilla y saborizante dulce).

La presente invención se refiere, además, a un proceso para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas en forma de barra que contienen aciclovir.

El proceso comprende las siguientes etapas:

- a) preparar una emulsión de agua-en-aceite (W/O),
- b) verter la emulsión W/O en moldes adecuados,
- c) enfriar para obtener una barra, preferentemente a una temperatura por debajo de 0 °C.

El producto obtenido así puede insertarse en un recipiente principal.

Las composiciones farmacéuticas analgésicas tópicas en forma de barras sólidas, las emulsiones O/W y los pesarios vaginales que contienen aciclovir e hialuronato sódico pueden usarse para la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con las infecciones por *Herpes simplex labialis* y *genitalis*.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el uso de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención produce una reducción rápida, significativa del dolor, como lo demuestran los hallazgos clínicos reportados más abajo.

El dolor provocado por *H. simplex labialis* o *genitalis* es significativo desde la aparición de la enfermedad, cuando el virus se encuentra en su forma más activa. El dolor disminuye, generalmente, de manera espontánea dentro de 5-7 días si la ampolla de *H. labialis* no se rompe; sin embargo, en el caso muy frecuente de que la ampolla se rompa, el dolor continúa hasta la reepitelización, porque la ampolla rota es una lesión, caracterizada por la formación de costras. En el caso de las infecciones por *H. genitalis*, el dolor dura mucho más tiempo debido, parcialmente, al sitio de infección. Una vez más, la ruptura de las ampollas es particularmente peligrosa, porque puede dar lugar a infecciones por bacterias y/u hongos.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el hialuronato sódico con un MW promedio de 200 kDa, actúa rápidamente y eficazmente para evitar y contrarrestar el dolor provocado por la ampolla de herpes tan pronto como aparece.

El efecto analgésico se debe, presumiblemente, a la unión específica del ácido hialurónico usado en la presente invención con los receptores que median el dolor (nociceptores) que responden a dinorfina.

Ninguna de las composiciones farmacéuticas basadas en aciclovir conocidas en la técnica anterior son capaces de realizar esta acción analgésica, sin embargo el dolor se neutraliza fuertemente en pacientes que sufren de la infección viral, especialmente cuando el virus se manifiesta en pacientes inmunodeprimidos, en los que la enfermedad puede persistir durante largos períodos.

Su acción analgésica totalmente inesperada hace a las composiciones farmacéuticas descritas aquí mucho más ventajosas que las composiciones conocidas.

Las ventajas derivadas del uso de la barra son:

5

- aplicación extremadamente fácil sin el uso de las manos, lo que reduce por lo tanto el riesgo de contaminación microbiana potencial;
- transparencia del producto en el sitio de aplicación, lo que aumenta por lo tanto su aceptabilidad por los usuarios;
- mayor persistencia del ingrediente activo *in situ*;
- mejora de la reepitelización debido a la presencia de hialuronato sódico.

10

En cuanto a la crema, una de sus características ventajosas es el mayor tiempo de residencia del ingrediente activo antiviral *in situ*, su mejor capacidad de extensión y su mejor actividad de reepitelización debido a la presencia del hialuronato sódico.

15

Los pesarios vaginales representan un enfoque terapéutico novedoso para el tratamiento de la infección por HSV-2, que combina las propiedades farmacológicas conocidas del aciclovir con la actividad analgésica del hialuronato sódico. La presencia del hialuronato sódico mejora el tiempo de residencia *in situ* del ingrediente activo, que se absorbe constantemente y continuamente por la mucosa vaginal, suministrado por numerosos vasos sanguíneos, lo que asegura por lo tanto una concentración constante del ingrediente activo *in situ*.

20

De acuerdo con un aspecto preferido de la presente invención, las composiciones farmacéuticas analgésicas tópicas de acuerdo con la invención pueden ser:

25

- una emulsión de agua-en-aceite (emulsión W/O) en forma de barra sólida que contiene 5 % p/p de aciclovir e hialuronato sódico con un MW promedio de 200 kDa a la concentración de 0.2 % p/p, para el uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con infecciones por *H. simplex labialis*;
- una emulsión de agua-en-aceite (emulsión W/O) en forma de crema que contiene 5 % p/p de aciclovir e hialuronato sódico con un MW promedio de 200 kDa a la concentración de 0.2 % p/p, para el uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con las infecciones por *H. simplex labialis* o *genitalis*;
- pesarios vaginales que contienen aciclovir a una concentración de entre 3 y 6 %, preferentemente 5 % p/p, e hialuronato sódico con un MW promedio de 200 kDa a la concentración de 0.2 % p/p, para el uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con infecciones por *H. simplex genitalis*.

30

35

Las composiciones farmacéuticas analgésicas de acuerdo con la presente invención son útiles en la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con las infecciones por *Herpes simplex labialis* o *Herpes simplex genitalis*.

Los ejemplos dados más abajo ilustran, además, la invención.

40

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Composición cualitativa/cuantitativa de 100 g de barra sólida de acuerdo con la presente invención

45

| Ingredientes | Cantidad (g) |
|---|--------------|
| Constituyentes activos: | |
| Aciclovir | 5.00 |
| Hialuronato sódico, MW medio de 200 kDa | 0.20 |
| Excipientes: | |
| Parafina líquida | 24.52 |
| Cera de parafina blanca blanda | 31.42 |
| Cera de parafina dura | 14.43 |
| Cera blanca de abejas | 9.60 |

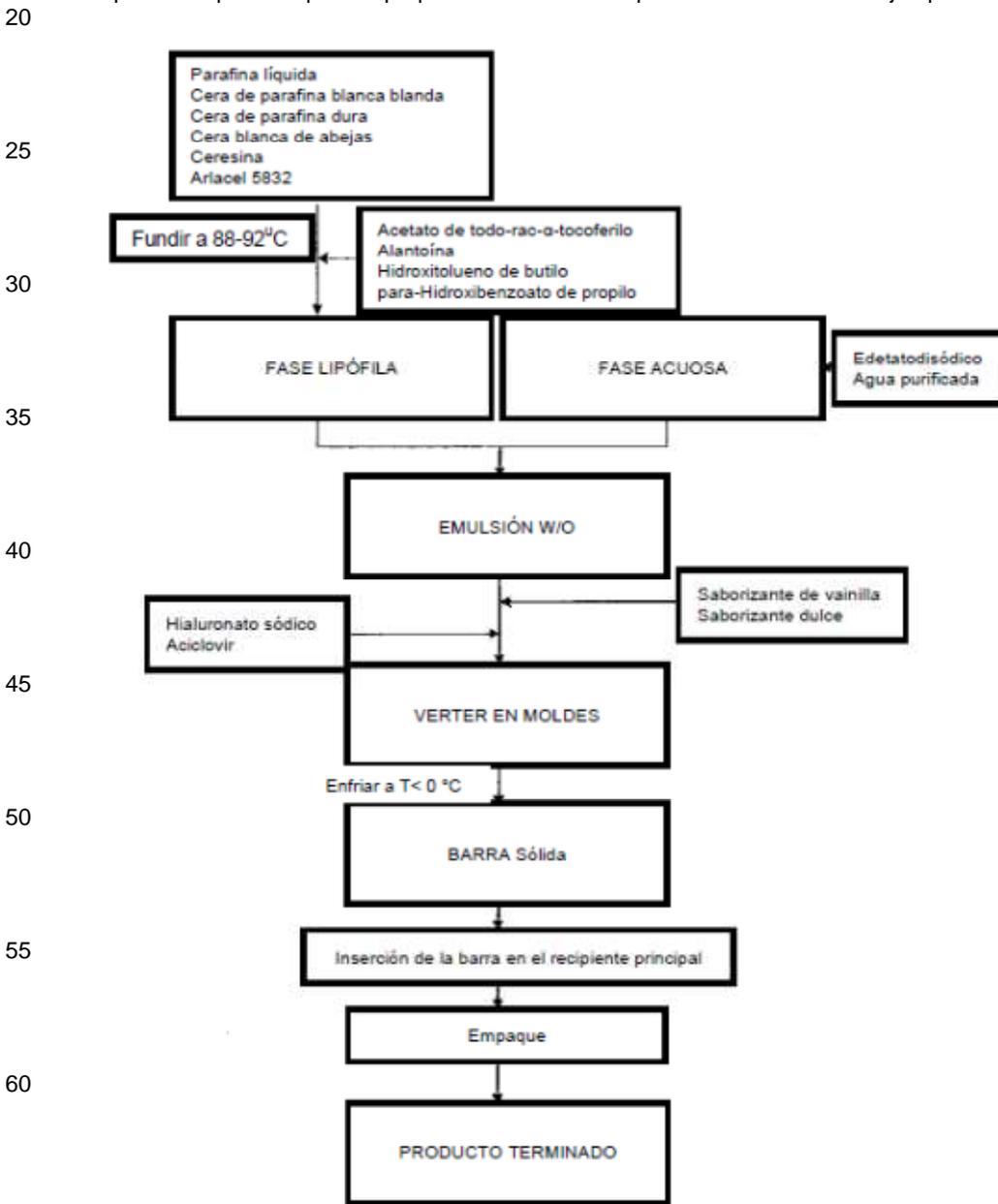
60

65

| | | |
|----|---|------|
| | Ceresina | 2.82 |
| | Arlacel 582 | 9.58 |
| 5 | Alantoína | 0.11 |
| | acetato de todo-rac- α -tocoferilo | 0.11 |
| | Para-hidroxibenzoato de propilo | 0.04 |
| | Hidroxitolueno de butilo | 0.04 |
| 10 | Agua purificada | 1.92 |
| | Edetato disódico | 0.11 |
| | Saborizante de vainilla | 0.05 |
| 15 | Saborizante dulce | 0.05 |

Ejemplo 2

Esquema de proceso para la preparación de una composición descrita en el Ejemplo 1



Ejemplo 3

Estudio comparativo de las propiedades de liberación y lixiviación de una barra sólida de acuerdo con la presente invención que contiene 5 % p/p de aciclovir y una crema Zovirax® que contiene 5 % p/p de aciclovir.

5 La mediciones de liberación y lixiviación se tomaron simultáneamente para evaluar la cantidad de ingrediente activo disponible para su liberación cuando la composición se somete a la acción de lixiviación de las secreciones fisiológicas (se "arrastra"). Esta medición se realizó con una célula de difusión de Franz modificada.

10 El sistema, que consiste de un compartimiento superior "donador" y un compartimiento inferior "receptor", se estabiliza térmicamente con una chaqueta externa a la temperatura de 32 °C. El compartimiento donador tiene un respiradero en la punta para permitir la salida del aire durante la etapa de llenado del compartimiento, y dos tubos laterales para permitir la entrada y la salida del amortiguador (capacidad de lavado).

15 Un amortiguador de fosfato a pH 6.4 (USP29) se usó como fase de recepción para imitar el entorno bucal, y como fluido que simula la saliva (con una tasa de flujo de 0.5 ml/min a 32 °C) en el compartimiento donador. El amortiguador se desgasificó antes del uso y se agitó durante las mediciones a una velocidad constante con un ancla magnética en el compartimiento receptor. Los compartimientos se separaron mediante una membrana de diálisis con un tamaño de poro de 12 a 14 kDa.

20 Se aplicaron 100 mg de las composiciones probadas (barra sólida con 5 % p/p de aciclovir e hialuronato sódico de acuerdo con la presente invención y la crema Zovirax con 5 % p/p de aciclovir) a papel de filtro colocado posteriormente en la membrana de diálisis. El compartimiento donador se aseguró al compartimiento receptor con un sujetador.

25 Para evaluar la cantidad de ingrediente activo liberado por cada composición, se tomó 500 µl de la fase receptora a intervalos predeterminados por una duración total de 5 h.

30 Para evaluar la cantidad de ingrediente activo "arrastrado" por cada composición, se tomó 1 ml de amortiguador de reflujo recolectado del compartimiento donador a intervalos predeterminados por una duración total de 5 h. El volumen tomado se reemplazó con amortiguador fresco cada vez. El constituyente activo se analizó mediante el método de HPLC.

35 Se usó un aparato (Perkin Elmer, I) equipado con una bomba (bomba binaria, serie 200), un detector UV/VIS (serie 200) y un automuestreador (serie 200) para este propósito. El método de análisis implicó el uso de una columna Supelco LC-18-DB (5 µl, 250 x 4.6 mm) y una fase móvil, 97 % (v/v) la que consistió de una solución 0.01 M de KH₂PO₄ y 3 % (v/v) de acetonitrilo. El proceso se llevó a cabo a temperatura ambiente con una tasa de flujo de 1 ml/min y una capacidad de lazo de 20 µl.

40 Los datos presentados en la Figura 1 muestran que el constituyente activo formulado en forma de barra de acuerdo con la presente invención es mucho menos lixiviable que el constituyente activo formulado en forma en crema (Zovirax).

45 Los datos presentados en la Figura 2 muestran que el constituyente activo se libera más lentamente con el tiempo, cuando se formula en forma de barra de acuerdo con la presente invención que cuando se formula como una crema (Zovirax), lo que asegura por lo tanto un efecto prolongado.

La Figura 3 muestra la liberación pico después de 3 horas de aproximadamente 0.3 % de ingrediente activo en forma de barra de acuerdo con la presente invención, mientras que la figura 4 muestra que la liberación del ingrediente activo en forma de barra de acuerdo con la presente invención permanece estable en el tiempo.

Ejemplo 4

Estudio comparativo de la actividad analgésica de una barra sólida de acuerdo con la presente invención en comparación con una barra sólida con excipientes similares que contiene 5 % de aciclovir

55 Para evaluar el efecto del hialuronato sódico sobre el dolor provocado por *H. simplex labialis*, el mismo se probó en pacientes que sufren de infecciones recurrentes, con especial atención en dos parámetros de importancia crucial:

- los síntomas de dolor notoriamente asociados con infecciones por *H. simplex labialis*;
- la curación de la lesión en términos de reepitelización. En este respecto es esencial recordar que la ampolla de herpes no siempre se rompe, lo que conlleva a una lesión ulcerativa; por lo tanto se analizaron los datos de reepitelización sólo para los pacientes en cada grupo que manifestó este suceso durante el tratamiento.

Protocolo del ensayo

65 Pacientes: Se dividieron 30 pacientes (12 masculinos, 18 femeninos, con edades de 21 a 34 años) en dos grupos:

Grupo A: 15 pacientes (6 m., 9 f.) tratados con una barra preparada como se describió en los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención, que contiene por lo tanto, 5 % de aciclovir y 0.2 % de hialuronato sódico, aplicada 5 veces al día a intervalos de aproximadamente 4 horas;

5 Grupo B: 15 pacientes (6 m., 9 f.) tratados con una barra preparada como se describió en los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención, que contiene por lo tanto, 5 % de aciclovir pero que no contiene hialuronato sódico, aplicada 5 veces al día a intervalos de aproximadamente 4 horas.

Evaluación del dolor

10 Al final del día, se solicitó a cada paciente que indicara en un cuestionario el nivel de dolor presente en comparación con el que percibió al inicio del día, antes de que se aplicara el producto.

15 Escala de evaluación subjetiva: 0 = sin dolor; 5 = dolor máximo,

Período considerado: 5 días. Después de este período, el dolor tiende a disminuir, generalmente, de forma espontánea.

Evaluación de la curación en términos de reepitelización

20 A los pacientes cuyas ampollas se rompieron y se ulceraron se les pidió que registraran el momento de reepitelización de la lesión formada.

Tiempo de observación: 10 días a partir del momento en que la ampolla se rompe.

25 Análisis de los resultados

Evaluación del dolor

30 El Grupo A (Tabla 1) informó una reducción inmediata, clara del dolor a partir del momento de administración en el primer día, y esta reducción continuó en los días posteriores, hasta el día 5 de la evaluación, cuando todos los pacientes informaron ausencia total de dolor.

35 Los pacientes del Grupo B informaron, además, una reducción modesta del dolor, debido muy probablemente al efecto calmante de los excipientes de la barra que reduce la incomodidad, y naturalmente al efecto farmacológico del aciclovir, que desactiva gradualmente el virus. Sin embargo, no se informó ausencia total de dolor, ni siquiera cerca del día 5, cuando el dolor disminuye fisiológicamente en comparación con la condición de inicio.

Tabla 1

40

| Valor medio de percepción de dolor | | | | | |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| Grupo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 |
| A: n=15 | 2.4 | 1.9 | 0.5 | 0.0 | 0.0 |
| 45 B: n=15 | 5.0 | 4.3 | 3.9 | 3.1 | 2.3 |
| Escala: 0 = 0 = sin dolor; 5 = dolor máximo | | | | | |

50 Como se apreciará, la barra sólida preparada como se describió en los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención, que contiene 5 % de aciclovir y 0.2 % de hialuronato sódico, que se usó con el Grupo A, contrarresta masivamente el dolor derivado de la lesión de herpes. Como la única diferencia con el producto usado por el Grupo B fue la presencia de hialuronato sódico, el efecto analgésico inesperado se debe atribuir a esta sustancia.

55 Evaluación de la curación

Las ampollas del Herpes se rompieron en 6 pacientes (3m., 3f.) en el Grupo A y 11 pacientes (5m., 6f.) en el Grupo B.

La Tabla 2 muestra el progreso de la reepitelización, calculado de acuerdo con el protocolo.

60 Tabla 2

65

5

| Valor medio de reepitelización | | | | | | | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Grupo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 | Día 8 | Día 9 | Día 10 |
| A: n=6 | 0 | 1.1 | 2 | 2.9 | 3.9 | 4.0 | 4.6 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| B: n=11 | 0 | 0.3 | 1.0 | 1.9 | 2.5 | 2.9 | 3.2 | 3.3 | 3.7 | 3.9 |
| Escala: 0 = sin reepitelización:5 = reepitelización completa | | | | | | | | | | |

10

15 En el Grupo A, la reepitelización procedió rápidamente con claridad; esta alcanzó más del 50 % en el día 5, y fue completa en todos los pacientes en el día 10 de la observación. En el Grupo B, la reepitelización fue mucho más lenta, y no fue completa en todos los pacientes durante el período de observación.

20 Por otra parte, las ampollas del herpes se rompieron en un menor número de pacientes en el grupo A que en el Grupo B; esto sugiere que el hialuronato sódico ejerce un efecto protector sobre la mucosa labial, que se refuerza y se hace más elástica, y por lo tanto menos sometida a lesiones ulcerativas.

La presente invención se refiere, por lo tanto, a una emulsión de agua-en-aceite (emulsión W/O) en forma de barra sólida que actúa de varias formas en el tratamiento de las lesiones por *H. simplex*, como se demostró:

- aumenta la persistencia del ingrediente activo in situ, ya que es menos susceptible a lixiviar;
 - provoca una liberación lenta del ingrediente activo;
 - conduce a la reepitelización completa de las lesiones en 10 días;
 - reduce en gran medida el dolor asociado con la enfermedad.
- 25

Ejemplo 5

30

Composición cualitativa/cuantitativa y preparación de 100 g de crema hidrófila (emulsión O/W) que contiene 5 % p/p de aciclovir y 0.2 % p/p de hialuronato sódico

| Ingredientes | Cantidad (g) |
|--|--------------|
| Ingredientes activos | |
| Aciclovir | 5.00 |
| Hialuronato sódico (MW medio de 200 Kda) | 0.20 |
| Excipientes: | |
| Monoestearato de PEG 400 | 10.0 |
| Oleato de decilo | 5.0 |
| Cera emulsionante | 2.0 |
| Glicerol | 1.5 |
| Solución de sorbitol al 70 % | 1.5 |
| Metilparabén | 0.2 |
| Propilparabén | 0.02 |
| Deshidroacetato sódico | 0.2 |
| Saborizante | 0.05 |
| Agua purificada | csp para 100 |

35

40

45

50

55

60 Preparación:

Cargar la cera emulsionante, el oleato de decilo y el monoestearato de PEG 400 en un turboemulsionador y calentar a 80 °C bajo agitación hasta que se obtenga una masa aceitosa fundida homogénea. Cargar la cantidad de agua purificada en un recipiente de disolución, calentar a 80 °C y solubilizar el metilparabén y el propilparabén. Añadir hialuronato sódico, glicerol y sorbitol en la solución, y finalmente, deshidroacetato sódico, a esta solución bajo agitación, hasta la disolución. Filtrar la dicha fase acuosa a través de una membrana de 0.45 micras, transferirla al

65

turboemulsionador que contiene la fase aceitosa, y emulsionar. Enfriar la emulsión a 30 °C, añadir aciclovir y homogeneizar. Enfriar la preparación a temperatura ambiente y homogeneizar la fragancia en la misma.

Ejemplo 6

5

Composición cualitativa/cuantitativa y preparación de 100 g de pesarios vaginales que contienen 5 % p/p de aciclovir y 0.2 % p/p de hialuronato sódico

10

| Ingredientes | Cantidad (g) |
|--|--------------|
| Ingredientes activos | |
| Aciclovir | 5.00 |
| Hialuronato sódico (MW medio de 200 Kda) | 0.20 |
| Excipientes: | |
| Glicerol | 61 |
| Gelatina | 17 |
| Agua purificada | csp para 100 |

15

20

Preparación:

25

Solubilizar hialuronato sódico en agua a 80 °C; dispersar la gelatina en la solución, finalmente añadir el glicerol precalentado a 80 °C. Después añadir aciclovir bajo agitación y homogeneizar. Verter la masa en los moldes (1 pesario =3 g) y enfriar a temperatura ambiente.

30

Reivindicaciones

- 5 1. Composiciones farmacéuticas analgésicas tópicas en forma de una barra sólida, emulsión O/W o pesarios vaginales que comprenden aciclovir a una concentración de entre 2 y 8 % p/p y hialuronato sódico que tiene un peso molecular promedio en el intervalo de 160 a 200 kDa a una concentración de entre 0.1 y 1 % p/p para el uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con infecciones por *Herpes simplex labialis* y *genitalis*.
- 10 2. Composiciones farmacéuticas para su uso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el aciclovir se encuentra en forma solvatada en agua.
- 15 3. Composiciones farmacéuticas para su uso como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2, en donde el aciclovir se presenta a una concentración de entre 3 y 6 % p/p, preferentemente 5 % p/p.
- 20 4. Composiciones farmacéuticas para su uso como se reivindicó en las reivindicaciones 1-3, en donde el hialuronato sódico se presenta en la concentración de 0.2 % p/p.
- 25 5. Composiciones farmacéuticas para su uso como se reivindicó en las reivindicaciones 1-4 en forma de barra sólida que contienen 5 % p/p de aciclovir y hialuronato sódico que tiene un MW promedio de entre 160 y 200 kDa a una concentración de 0.2 % p/p para su uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con infecciones por *Herpes simplex labialis*.
- 30 6. Composiciones farmacéuticas para su uso como se reivindicó en las reivindicaciones 1-4 en forma de una emulsión de aceite-en-agua que contiene 5 % p/p de aciclovir e hialuronato sódico que tiene un MW promedio de entre 160 y 200 kDa a una concentración de 0.2 % p/p para su uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con las infecciones por *Herpes simplex labialis* o *genitalis*.
- 35 7. Composiciones farmacéuticas para su uso como se reivindicó en las reivindicaciones 1-4 en forma de pesarios vaginales que contienen aciclovir a una concentración de entre 3 y 6 % p/p, preferentemente 5 % p/p, e hialuronato sódico con un MW promedio de entre 160 y 200 kDa a la concentración de 0.2 % p/p para su uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con infecciones por *Herpes simplex genitalis*.
8. Composiciones farmacéuticas para su uso como se reivindicó en las reivindicaciones 1-7 para usar en la prevención y/o el tratamiento del dolor asociado con las infecciones por *Herpes simplex labialis* o *genitalis* en pacientes inmunodeprimidos.

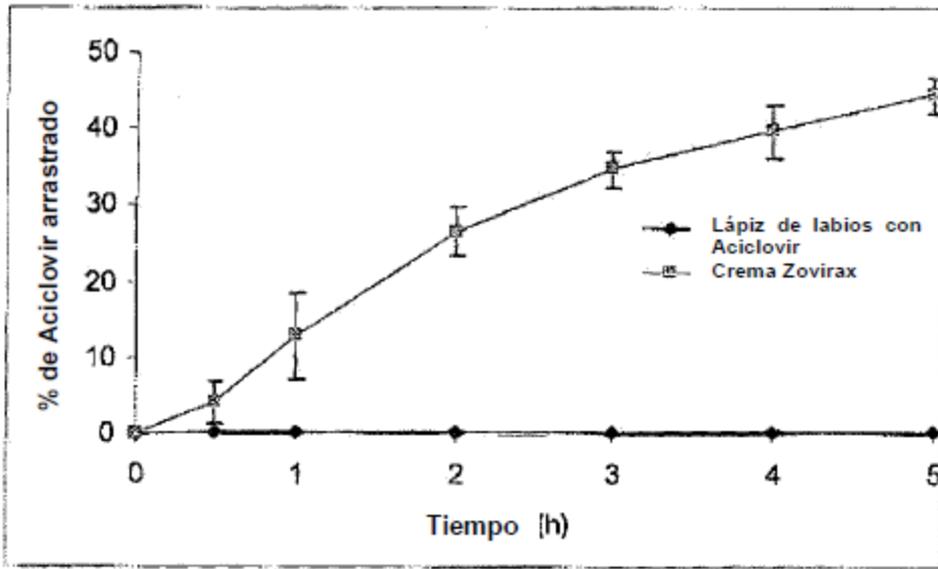


Figura 1

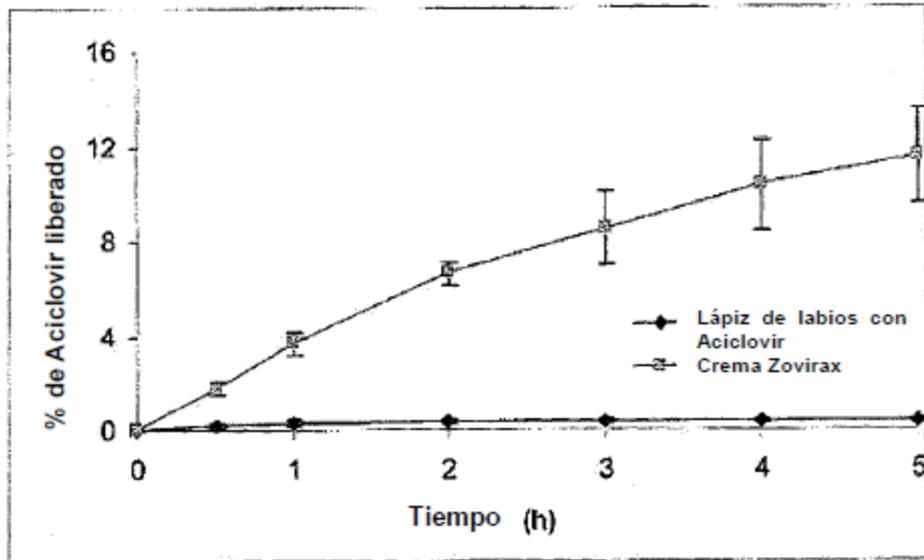


Figura 2

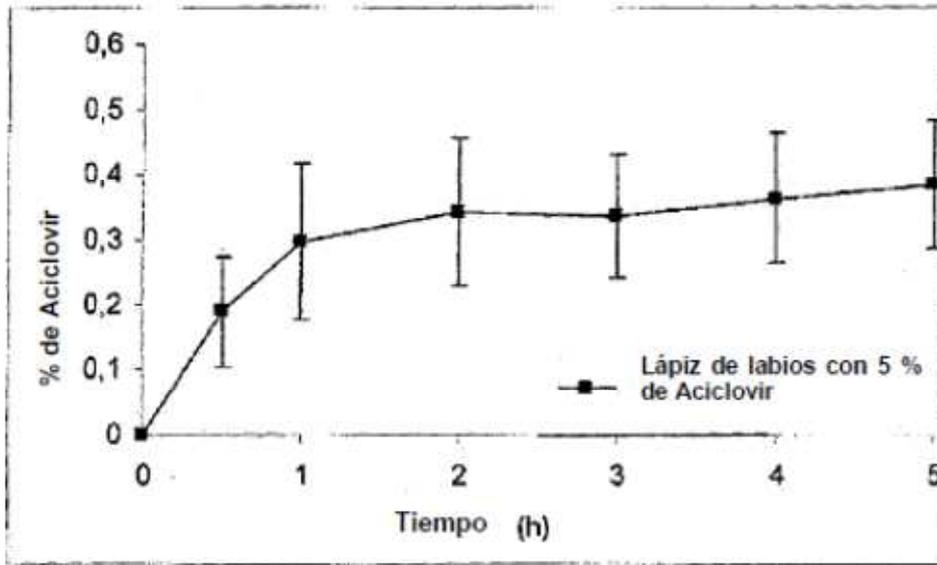


Figura 3

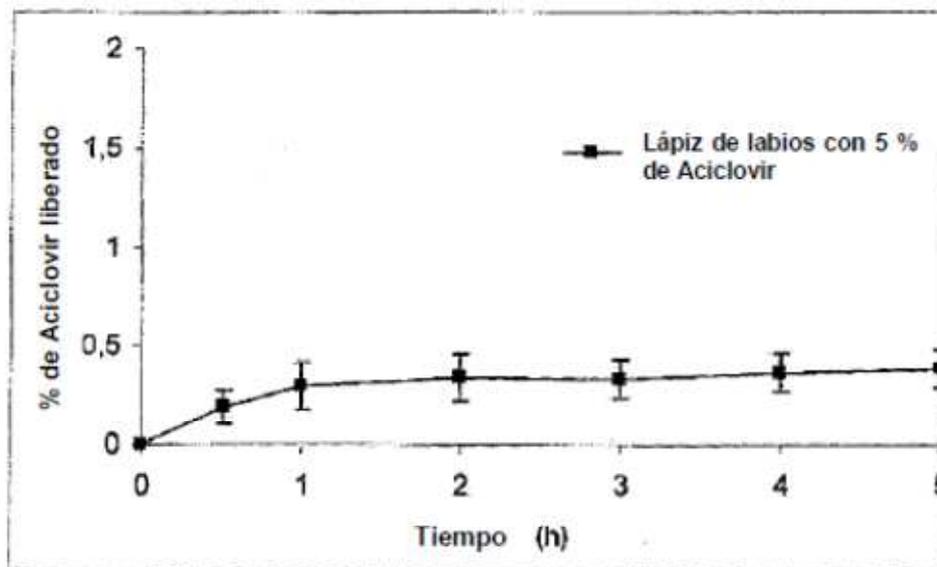


Figura 4