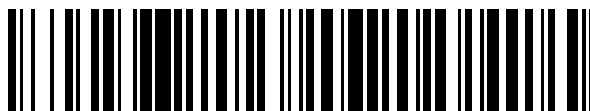


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 678 122**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2010 PCT/EP2010/069313**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2011 WO11070125**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2010 E 10792884 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2509586**

54 Título: **Comprimidos bucales mucoadherentes para el tratamiento del herpes orofacial**

30 Prioridad:

09.12.2009 EP 09290925
09.12.2009 US 634225

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.08.2018

73 Titular/es:

VECTANS PHARMA (100.0%)
230 Bureaux de la Colline
92213 Saint-Cloud Cedex, FR

72 Inventor/es:

ATTALI, PIERRE;
COSTANTINI, DOMINIQUE y
LEMARCHAND, CAROLINE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 678 122 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

Comprimidos bucales mucoadherentes para el tratamiento del herpes orofacial

Campo técnico

5 La presente invención se refiere al tratamiento y/o prevención de enfermedades mucocutáneas del virus del herpes simple utilizando comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada que comprenden un agente antiviral de guanosina acíclica. Estos comprimidos son particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad del herpes orofacial.

Antecedentes de la invención

10 El virus del herpes simple (VHS) es el virus más extendido en la familia del herpes. Se ha identificado como el agente patógeno en una serie de procesos infecciosos que afectan a los tejidos mucocutáneos, el sistema nervioso central y, en casos graves, las vísceras. Aproximadamente mil millones de personas en todo el mundo han sido infectadas por virus del herpes que pertenecen a dos tipos atendiendo a las diferencias antigénicas en las proteínas de la envoltura: VHS tipo 1 (VHS-1) y VHS tipo 2 (VHS-2). El reservorio más grande de VHS está asociado con la infección por herpes labial, la mayoría de las veces como resultado de una infección primaria con VHS-1 durante la infancia. La prevalencia de VHS-1 y VHS-2 se estima entre 50-95% y 6-50%, respectivamente, dependiendo de 15 varios factores tales como la edad, la raza, el sexo, el estado civil y social. El VHS-1 causa principalmente infecciones orales, mientras que el VHS-2 es la causa más común de úlceras genitales.

20 El herpes labial (también conocido como "herpes orofacial", "herpes orolabial", "úlceras frías" o "ampolla febril") es la enfermedad recurrente más común causada por la infección por VHS-1 con una incidencia considerable (85% de la población mundial es seropositiva para VHS-1). En muchos casos, causa úlceras o llagas en o alrededor de la boca que se conocen comúnmente como úlceras frías o ampollas febriles. Por lo tanto, es estéticamente desagradable e induce una incomodidad considerable para el paciente. Las úlceras asociadas con el herpes labial suelen sanar en dos a tres semanas, pero el virus que las causa no se elimina del organismo. Los episodios recurrentes de herpes labial son frecuentes. Eso significa que el virus del herpes infectado se vuelve inactivo en los nervios faciales, 25 después de una infección orofacial, y se reactiva periódicamente para crear úlceras en la misma zona de la boca o la cara en la que se produjo la infección original.

30 Se estima que aproximadamente 20-40% de las personas han experimentado herpes orofacial en algún momento. En Europa, la incidencia general es de aproximadamente 3 por cada 1000 personas por año y más de 10 por cada 1000 personas por año en los mayores de 80 años. En los Estados Unidos, aproximadamente 130 millones de personas mayores de 12 años están infectadas con VHS-1. Aproximadamente un tercio de los pacientes con infección por VHS-1 experimentarán episodios recurrentes de herpes labial.

La mayoría de las personas adquiere VHS-1 de forma asintomática. La infección primaria generalmente ocurre en la infancia. Por lo general, es asintomática, pero puede presentarse en diferentes formas: gingivoestomatitis transitoria, faringitis u otras lesiones en la cavidad oral, a veces con fiebre.

35 El VHS infecta las membranas mucosas, se replica en el sitio de entrada cutáneo (células de la epidermis y la dermis) y puede infectar la terminación nerviosa sensorial que inerva las células en el sitio de infección inicial, siempre que la cantidad de viriones sea suficiente. El virus es transportado a continuación a los núcleos nerviosos sensoriales, el ganglio trigémino para el herpes labial, y permanece en un estado latente en las neuronas sensoriales durante la vida de la célula anfitriona. La reactivación del VHS podría ocurrir en una fracción de la población de neuronas que alberga el virus latente. Tras la reactivación, el VHS podría diseminarse a través del 40 axón desde las células infectadas a la mucosa. Por lo tanto, puesto que el VHS permanece en el cuerpo de los mamíferos, el herpes orofacial es una enfermedad recurrente. Eso significa que, después de la reactivación del VHS latente, los pacientes sufren muchas apariciones de herpes labial a lo largo de su vida. Un desafío principal para el tratamiento actual del herpes labial es disminuir la recurrencia, lo que significa disminuir la frecuencia, duración y gravedad de estos casos. El sitio del reservorio de VHS persistente, desde la infección primaria hasta la reactivación y entre las recidivas, se encontró en las raíces dorsales del ganglio trigeminal o en el ganglio de la raíz sensorial. Sin embargo, el desencadenamiento del genoma viral en el ganglio no explica exclusivamente las recurrencias del herpes labial. Otros sitios pueden estar infectados con VHS y constituyen un sitio de reservorio de VHS persistente. Se sugirió en el estado de la técnica que el VHS puede estar oculto en las células epiteliales. Por lo tanto, las células 45 mucosas y de la piel también podrían actuar como un sitio preferente para el VHS latente (Zakay-Rones Z. et al. Microbiologica, 1986; N. Hochman et al., Israel Journal of Dental Sciences, 1989). Además, la carga viral en la saliva durante los casos del herpes labial aumenta la persistencia del VHS. De hecho, las altas concentraciones de viriones en la saliva conducen a reinfestaciones a través de las membranas mucosas de la boca. Tales infecciones suministran adicionalmente el depósito de VHS y, por lo tanto, la latencia del VHS.

55 Hasta ahora, ningún tratamiento contra el herpes labial actúa sobre el reservorio de VHS latente.

La reactivación puede desencadenarse por diversos factores específicos del paciente, es decir, estrés emocional, fiebre, exposición a la luz ultravioleta, menstruación, tensión premenstrual, procedimientos quirúrgicos (tales como

dentales o neurales), tatuaje de labios, dermoabrasión o traumatismos bucales. La supresión inmunitaria también favorece la reactivación.

Las manifestaciones clínicas de la infección por herpes labial dependen en gran medida del sitio anatómico de la infección, el estado inmunitario del anfitrión y el tipo de virus antigénico. La mayoría de las lesiones se producen en los labios. Sin embargo, las lesiones también pueden aparecer en la nariz, las mejillas o el mentón. Las lesiones que aparecen en la cavidad oral o en la cara son menos comunes. Las lesiones intraorales son difíciles de localizar y son difíciles de distinguir de las úlceras aftosas, la candidiasis orofaríngea o las úlceras por cáncer.

En la población inmunocompetente, las apariciones de herpes labial siguen un curso predecible (esquemático en la Figura 1), llamado episodios. Un episodio de herpes labial comprende:

- 10 • Pródromo: los episodios de herpes labial comienzan con una etapa prodrómica, durante la cual los pacientes experimentan dolor, ardor, picazón, hormigueo o incomodidad en la zona de la lesión. Por lo tanto, es la primera indicación del paciente de que el herpes labial se está desarrollando. La etapa prodrómica predice fiablemente el inicio del brote de la lesión.
- 15 • Eritema: el eritema, un enrojecimiento de la piel puede estar presente, pero no siempre aparece en todos los pacientes.
- 20 • Pápula: la progresión a un brote de lesión muco-cutánea es rápida. Las manifestaciones clínicas de la lesión son pápulas (elevaciones pequeñas, sólidas, inflamatorias de la piel que no contienen pus) o induraciones de la piel.
- 25 • Vesícula: en las siguientes 12 horas, aparecen las lesiones de gravedad máxima, conocidas como úlceras frías o ampollas febriles, en el borde bermellón del labio en forma de vesículas múltiples llenas de líquido que tienden a romperse rápidamente y confluir a una úlcera en el plazo de 72-96 horas. La zona de la lesión y el dolor generalmente son máximos en el plazo de 24 horas. Esta es también la fase en la cual una úlcera fría es más contagioso.
- 30 • Las primeras úlceras frías o ampollas febriles se denominan vesículas primarias (o lesiones vesiculares primarias). Algunas veces, los pacientes presentan vesículas secundarias (o lesiones vesiculares secundarias) que son otras úlceras frías o ampollas febriles que aparecen después y alrededor de las primeras vesículas.
- 35 • Costra: a continuación, la úlcera progresa a una etapa de formación de costra. En aquellas zonas donde la lesión de la úlcera fría no se mantiene húmeda por la humedad de la boca, la úlcera se reseca y se recubrirá con una costra pardusca. La formación de esta costra a menudo va acompañada de una sensación de picazón o ardor. A menudo, la costra se agrietará o se romperá, lo que a su vez produce sangrado. A medida que pase el tiempo, se producirá la curación de la úlcera fría.
- 40 • Eritema: durante el eritema de curación, puede estar presente un enrojecimiento de la piel, pero no siempre aparece en todos los pacientes.
- 45 • Curación/piel normal: la úlcera fría se resuelve por completo, generalmente sin dejar cicatrices.

El herpes labial generalmente se resuelve de forma espontánea en aproximadamente 7-14 días. Aunque la mayoría de los episodios son leves, algunos pueden ser graves o desfigurantes, causando angustia psicológica e incomodidad física.

De promedio, 25% de todos los episodios no progresan más allá de la fase de pápula. Estos se denominan episodios "abortados" (o "abortivos" o "no vesiculares"). Aproximadamente la mitad de estos no progresan más allá de la fase prodrómica.

La mayoría de los pacientes sufren episodios recurrentes a lo largo de su vida. Eso significa que tienen que manejar varias apariciones de herpes labial a lo largo de su vida. La infección se transmite cuando el virus está presente. La cantidad de virus es más alta en las primeras ocho horas del desarrollo de la lesión y disminuye a medida que las lesiones maduran. El herpes labial se disemina a través de la saliva o del contacto directo de la piel o las membranas mucosas con lesiones o secreciones orales de una persona infectada. El riesgo de transmisión a menudo aumenta en las guarderías debido a la gran cantidad de niños que se encuentran muy cerca el uno del otro. La mayor parte de la transmisión en estos entornos se cree que es asintomática. Se cree que la transmisión en los hogares se debe al beso, aunque es bueno evitar compartir tazas, utensilios de cocina, paños para lavar, etc. cuando se tiene una úlcera visible.

En pacientes con VIH, el herpes labial aparece como placas hiperproliferativas crónicas diferentes de las lesiones ulcerosas mucocutáneas agudas clásicas y pueden estar relacionadas con productos aislados resistentes.

Históricamente, la dificultad en el tratamiento del herpes labial se ha atribuido al rápido desarrollo de lesiones, la historia natural de la infección viral y una fuerte respuesta inmunológica secundaria que limita la duración de la lesión en pacientes no tratados.

5 La replicación viral es más activa antes de los síntomas prodrómicos o en las primeras 8 horas después de su aparición y puede existir una oportunidad para los agentes antivirales cuando se utilizan concentraciones adecuadas y el tratamiento se inicia durante el tiempo en que la replicación viral domina temporalmente la respuesta inmunitaria del anfitrión. En consecuencia, la terapia antiviral temprana a altas dosis es una estrategia de tratamiento lógica y se han evaluado tratamientos ultracortos, diminutos, como se describe a continuación.

10 Actualmente, los únicos compuestos recomendados como tratamiento de primera línea para las enfermedades de VHS pertenecen a la clase de análogos de nucleósidos, inhibidor competitivo de la ADN polimerasa viral. Aciclovir y penciclovir son principios activos actuales utilizados en el tratamiento del herpes labial. Se ha demostrado que Aciclovir es el fármaco antiviral más potente para tratar la infección por herpes.

15 Se han desarrollado varias formulaciones diferentes de aciclovir para el tratamiento y/o la prevención de las infecciones por herpes: comprimidos de 200 mg de aciclovir, crema de aciclovir al 5% o suspensión de aciclovir para perfusión. La biodisponibilidad sistémica del fármaco después de la administración por vía oral o tópica está lejos de ser óptima. La absorción oral de aciclovir es baja y muy variable, lo que conduce a una baja biodisponibilidad que varía entre 15 y 30%. La absorción percutánea de la crema de aciclovir al 5% es aún peor con una transferencia limitada del compuesto a través de la mucosa y la piel. El uso de perfusión está restringido a infecciones sistémicas que se producen en pacientes inmunocomprometidos.

20 En pacientes inmunocompetentes, un régimen de tratamiento de aciclovir es de comprimidos orales de 200 mg, 5 veces al día durante 5 días. Este tratamiento mostró una reducción del tiempo hasta la pérdida de la costra (Raborn, J. Am. Dent. Assoc, 1987). Sin embargo, el tratamiento con aciclovir es frecuentemente prolongado debido a su efecto incompleto. Además, los estudios han demostrado que este tratamiento no tuvo ningún efecto sobre la duración del dolor o el tiempo hasta la recuperación (Raborn, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1997).

Spruance et al. evaluaron un régimen de 400 mg de aciclovir oral 5 veces al día durante 5 días (Spruance, J. Infect. Dis. 1990). En general en este estudio, el aciclovir reduce el dolor y el tiempo de curación de la lesión. Sin embargo, un inconveniente importante de estos dos tratamientos es su falta de cumplimiento por el paciente que debe tomar estos comprimidos 5 veces al día durante 5 días.

30 En el herpes labial frecuente recurrente (más de 5 casos por año), se recomienda el tratamiento profiláctico con comprimidos de aciclovir (Rooney, Annals of Internal Medicine, 2004). Tal tratamiento es, sin embargo, muy inconveniente para el paciente ya que tiene que tomar comprimidos de aciclovir de 400 mg dos veces al día durante 4 meses. Actualmente, el único tratamiento profiláctico conocido del herpes labial frecuente es la administración regular de comprimidos antivirales durante un período prolongado (4 a 6 meses).

35 La necesidad de un fármaco con mejor perfil farmacocinético y eficacia clínica condujo al desarrollo de valaciclovir (éster de L-valina de aciclovir), un profármaco de aciclovir con una mayor biodisponibilidad (biodisponibilidad absoluta de aciclovir después de la administración oral de valaciclovir: 54%). El valaciclovir se administra por vía oral (por ejemplo, Valtrex®: que contiene 500 mg o 1000 mg de hidrocloreto de valaciclovir o Zelitrex®: que contiene 500 mg de hidrocloreto de valaciclovir). Igualmente, el famciclovir, un profármaco de penciclovir - (éster de diacetilo de 6-deoxiciclovir, la forma oral de penciclovir con una biodisponibilidad absoluta de penciclovir después de la administración oral de famciclovir de 77%) se ha desarrollado y registrado para el tratamiento precoz del herpes labial. Recientemente, se administran 4 g de valaciclovir oral en 2 dosis divididas de valaciclovir (Valtrex® 2 g dos veces al día durante un día) (Spotswood L. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2004) y 1,5 g de famciclovir en el plazo de la primera hora después de los síntomas prodrómicos del herpes labial. Estos dos tratamientos fueron 45 eficaces con altas dosis sistémicas administradas desde el principio para una terapia de corta duración. Se ha demostrado que estos tratamientos inducen una reducción del tiempo de cicatrización de la lesión en comparación con el placebo.

50 En resumen, los tratamientos basados en valaciclovir o famciclovir son tratamientos orales aplicados una o dos veces por día con altas dosificaciones (1,5 g o 4 g). Estos tratamientos muestran diferentes inconvenientes. De hecho, aunque reducen el tiempo hasta la curación de la lesión, no previenen la lesión vesicular y no permiten el alivio del dolor rápido y otros síntomas. Además, se informa con frecuencia sobre los efectos secundarios, y notablemente dolores de cabeza (en aproximadamente 10% de los pacientes tratados) y/o náuseas, independientemente de la dosis y la duración del tratamiento (Spruance, Antimicrob Agents Chemother 2003).

55 Los tratamientos tópicos, tales como los ungüentos, son a menudo la opción preferida. De hecho, permiten una mayor concentración del principio activo en el sitio de replicación y/o sitios de lesión. En la actualidad, para los pacientes que desarrollan herpes orofacial (de 1 a 5 episodios al año), se utilizan en gran medida las cremas o ungüentos de aciclovir o penciclovir debido a su disponibilidad como medicamentos de venta libre o preparaciones sin receta en diversos países. Esto también permite evitar demoras para obtener las recetas obligatorias, que se

requieren para el aciclovir oral y el valaciclovir. Aunque el aciclovir en vehículo de crema o pomada tuvo algún efecto en hacer que las lesiones del herpes labial sanaran más rápidamente, no fue capaz de prevenir la aparición de lesiones por úlcera fría, incluso cuando se aplicó en la etapa prodrómica. El fenómeno de la prevención de lesiones inducida por el tratamiento también se conoce como "lesiones abortadas" y representa el santo grial del tratamiento del herpes simple (Spruance, Antimicrob. Agents Chemother. 2002). Tales cremas o pomadas parecen ser más activas en la fase vesicular, debido a una transferencia más fácil a través de la membrana vesicular o a las propiedades de humectación. Varios estudios investigaron los efectos de la crema de aciclovir. Sin embargo, ninguno de ellos informó sobre una disminución de la duración o severidad del dolor de acuerdo con el consenso (Opstellet, Can Fam Physician 2008). Además, los tratamientos tópicos demostraron una eficacia limitada y requirieron múltiples aplicaciones durante varios días (Spruance, Herpes, 2002). Algunos estudios han sugerido que esta eficacia limitada es el resultado de una penetración inadecuada del fármaco en la epidermis basal (Parry, J. Invest Dermatol, 1992). Finalmente, los tratamientos tópicos también presentan una falta de cumplimiento por los pacientes. Por ejemplo, los pacientes deben aplicar crema de penciclovir al 1% tópica cada 2 horas durante las horas de vigilia durante 4 días o una crema de aciclovir al 5% tópica 5 veces al día durante 5 días.

La Solicitud de Patente Internacional WO2009/115510 se refiere a composiciones tópicas que comprenden aciclovir, penciclovir y/u omaciclovir como principio activo. Convenientemente, el tratamiento con la composición de la invención se inicia tan pronto como se detecta el primer signo de recurrencia del herpes, tal como un hormigueo de la lesión oral u otra manifestación de la etapa prodrómica. Ventajosamente, el tratamiento da como resultado una lesión abortada. Debe aplicarse cinco veces al día y continuar durante cinco días. Nuevamente, las 5 aplicaciones diarias recomendadas durante 5 días plantean la cuestión del cumplimiento por el paciente. Además, los tratamientos tópicos tienen pocos efectos sobre el dolor y pueden generar irritación local. El documento US2009/169511A1 describe un comprimido bucal mucoadherente adecuado para la dosificación diaria o una vez al día. Por lo tanto, existe la necesidad de otro tratamiento y/o prevención para el herpes labial que también permita el cumplimiento por parte del paciente, reduzca los síntomas globales y/o sea bien tolerado.

Excepto por vía oral (comprimido o cápsula) o epidérmica (crema o pomada), no se ha explorado ninguna otra vía de administración para mejorar la biodisponibilidad de aciclovir y/o aumentar la concentración en los sitios de replicación y/o lesión.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención cumplir dichas necesidades con una composición adecuada para la administración por vía mucosa de aciclovir y, en particular, un suministro labial y orofacial.

Por lo tanto, también es un objeto de la presente invención superar las otras deficiencias en la técnica anterior del tratamiento del herpes labial.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada para su uso en el tratamiento y/o la prevención del herpes orofacial en donde preferiblemente se aplica una única dosis.

La invención se ilustra mediante las siguientes realizaciones numeradas, que se pueden adaptar de acuerdo con la descripción que sigue.

Una primera realización (realización 1) de la invención es un método para prevenir o mejorar la gravedad del herpes orofacial en un paciente infectado con el virus del herpes simple (VHS-1), que comprende administrar a la mucosa oral de dicho paciente un comprimido bucal mucoadherente (p.ej., aplicando el comprimido bucal mucoadherente a la mucosa oral), comprendiendo dicho comprimido bucal mucoadherente una cantidad eficaz de un agente antiviral de guanosina acíclica y caracterizado por al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o las seis de las siguientes propiedades:

- (a) el comprimido bucal mucoadherente se adhiere a dicha mucosa oral durante un período de al menos 5 horas después de la administración;
- (b) el comprimido bucal mucoadherente proporciona una liberación sostenida de dicho agente antiviral de guanosina acíclica durante un período de al menos 20 horas después de la administración;
- (c) el agente antiviral de guanosina acíclica es aciclovir, y el comprimido bucal mucoadherente proporciona una concentración salival máxima ("Cmax") de aciclovir de al menos 200.000 ng/ml;
- (d) el agente antiviral de guanosina acíclica es aciclovir, y el comprimido bucal mucoadherente proporciona una concentración salival de aciclovir superior a 22,5 ng/ml durante un período de al menos 24 horas después de la administración;
- (e) el agente antiviral de guanosina acíclica es aciclovir, y el comprimido bucal mucoadherente proporciona un tiempo para la concentración máxima de aciclovir salival ("Tmax") de 7 a 13 horas después de la administración; y

(f) el comprimido bucal mucoadherente comprende uno, dos, tres, cuatro o los cinco componentes siguientes:

(i) uno o más diluyentes en una cantidad en peso de 1% a 75%; 5% a 40%, o 10% a 20%;

(ii) uno o más agentes solubilizantes que no facilitan la absorción de dicho agente antiviral de guanosina acíclica en una cantidad en peso de 1% a 10%, 2% a 8%, o 4% a 6%;

5 (iii) uno o más agentes aglutinantes en una cantidad en peso de 0,1% a 5% o de 0,1% a 2%;

(iv) uno o más polímeros bioadherentes seleccionados del grupo de polímeros naturales en donde dichos polímeros naturales son polisacáridos o proteínas naturales de origen animal o de origen vegetal, polímeros sintéticos y mezclas de los mismos en una cantidad de peso de 5% a 80%, 10% a 50%, o 10% a 30%; y

10 (v) uno o más polímeros que proporcionan una liberación sostenida de dicho agente antiviral de guanosina acíclica en una cantidad en peso de 5% a 80%, 10% a 50%, o 10% a 30%,

en donde (A) se administra una sola dosis de dicho agente antiviral de guanosina acíclica y/o (B) el paciente sufre síntomas pre-vesiculares de herpes orofacial.

15 La realización 2 de la invención es el método de la realización 1, en donde se administra una única dosis de dicho agente antiviral de guanosina acíclica.

La realización 3 de la invención es el método de la realización 1 o la realización 2, en donde el paciente padece síntomas pre-vesiculares de herpes orofacial, y en donde se administra un comprimido bucal mucoadherente en el sitio de dichos síntomas no pre-vesiculares.

20 La realización 4 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde el paciente sufre síntomas prodrómicos.

La realización 5 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde el comprimido bucal mucoadherente se administra en el plazo de dos horas, en el plazo de 90 minutos o en el plazo de 1 a hora desde la aparición de los síntomas prodrómicos.

25 La realización 6 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en donde el paciente padece síntomas eritematosos o papulares.

La realización 7 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en donde el paciente padece síntomas pre-vesiculares de herpes orofacial y que comprende adicionalmente repetir dicha administración durante una aparición posterior de síntomas pre-vesiculares.

30 La realización 8 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en donde el comprimido bucal mucoadherente se adhiere a dicha mucosa oral durante un período de al menos 6 horas, al menos 8 horas, al menos 10 horas o al menos 12 horas después administración.

La realización 9 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en donde el comprimido bucal mucoadherente proporciona liberación sostenida de aciclovir durante un período de al menos 24 horas en al menos 70% o, más preferiblemente, en al menos 80%, de pacientes después de la administración.

35 La realización 10 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en donde el comprimido bucal mucoadherente proporciona una Cmax de al menos 300.000 ng/ml, o al menos 350.000 ng/ml, y opcionalmente hasta 400.000 ng/ml, hasta a 450.000 ng/ml o hasta 500.000 ng/ml.

40 La realización 11 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, en donde el comprimido bucal mucoadherente proporciona una concentración salival de aciclovir superior a 22,5 ng/ml durante un período de al menos 30 horas después de la administración.

La realización 12 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en donde el comprimido bucal mucoadherente proporciona un Tmax de aproximadamente 8 a 12 horas después de la administración.

45 La realización 13 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, en donde el comprimido bucal mucoadherente proporciona un Tmax de aproximadamente 8 horas o aproximadamente 12 horas después de la administración.

La realización 14 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en donde dicho agente antiviral de guanosina acíclica es aciclovir.

50 La realización 15 de la invención es el método de la realización 14, en donde dicho comprimido bucal mucoadherente comprende aciclovir en una cantidad de 50 mg.

La realización 16 de la invención es el método de la realización 15, en donde el comprimido bucal mucoadherente comprende aciclovir en una cantidad de 100 mg.

La realización 17 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 16, en donde el comprimido bucal mucoadherente pesa de 100 mg a 150 mg.

5 La realización 18 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 17, en donde el comprimido bucal mucoadherente pesa 115 mg.

La realización 19 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 18, en donde el comprimido bucal mucoadherente comprende:

- (i) de 5% a 40% de uno o más diluyentes;
- 10 (ii) de 2% a 8% en peso uno o más agentes solubilizantes que no facilitan la absorción de dicho agente antiviral de guanosina acíclica;
- (iii) de 0,1% a 2% en peso de uno o más agentes aglutinantes;
- (iv) de 10% a 50% en peso de uno o más polímeros bioadherentes seleccionados del grupo de polímeros naturales en donde dichos polímeros naturales son polisacáridos o proteínas naturales de origen animal o de origen vegetal, polímeros sintéticos y mezclas de los mismos; y
- 15 (v) de 10% a 50% en peso de uno o más polímeros que proporcionan una liberación sostenida de dicho agente antiviral de guanosina acíclica.

20 La realización 20 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, en donde al menos uno de dichos uno o más agentes solubilizantes que no facilitan la absorción de aciclovir es un alquilsulfato de metal alcalino.

La realización 21 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en donde el alquilsulfato de metal alcalino es laurilsulfato de sodio.

La realización 22 de la invención es el método de la realización 21, en donde el comprimido bucal mucoadherente comprende laurilsulfato de sodio en una cantidad de al menos 2% en peso o al menos 4% en peso.

25 La realización 23 de la invención es el método de la realización 22, en donde el comprimido bucal mucoadherente comprende laurilsulfato de sodio en una cantidad de aproximadamente 4,5% en peso.

La realización 24 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 23, en donde al menos uno de dichos uno o más diluyentes es celulosa microcristalina.

30 La realización 25 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 24, en donde al menos uno de dichos uno o más agentes aglutinantes es povidona.

La realización 26 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 25, en donde al menos uno de dichos uno o más polímeros que proporcionan una liberación sostenida de aciclovir es hipromelosa.

La realización 27 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 26, en donde al menos uno de dichos uno o más polímeros bioadherentes es un producto concentrado de proteína de leche.

35 La realización 28 de la invención es el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 27, en donde el comprimido bucal mucoadherente se prepara mediante un método que comprende:

- (a) mezclar dicho aciclovir con un alquilsulfato de metal alcalino y un diluyente para formar una mezcla;
- (b) humedecer dicha mezcla producida en (a) en presencia de un agente aglutinante;
- (c) secar y calibrar dicha mezcla producida en (b);
- 40 (d) granular dicha mezcla producida en (c) para formar gránulos primarios;
- (e) mezclar dichos gránulos primarios con un polímero bioadherente, un polímero de liberación sostenida y un agente de compresión; y
- (f) comprimir la mezcla mezclada obtenida en (e).

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada que comprende al menos un agente antiviral de guanosina acíclica, de 1 a 75% en peso de un diluyente y de 1 a 10% en peso de un alquilsulfato de metal alcalino, de 0,1 a 5% en peso de un agente aglutinante, de 5 a 80% en

peso de al menos un polímero bioadherente seleccionado del grupo de polímeros naturales donde dichos polímeros naturales son polisacáridos o, proteínas naturales de origen animal o de origen vegetal o, polímeros sintéticos, y mezclas de los mismos y que comprende adicionalmente de 5% a 80% en peso de al menos un polímero que proporciona una liberación sostenida de agente antiviral de guanosina acíclica.

- 5 El comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada puede utilizarse en un tratamiento y/o prevención eficaces a largo plazo para su uso en la reducción de la duración de los episodios abortivos, para su uso en la reducción de la duración de los episodios de herpes orofacial, para su uso en la reducción de la aparición de lesiones vesiculares secundarias, para el tratamiento y/o la prevención del herpes orofacial sin efectos secundarios significativos debidos a dicha composición, para su uso en la reducción del tiempo de curación de lesiones vesiculares primarias o secundarias, para uso en la reducción de la intensidad de los síntomas globales del herpes orofacial, para su uso en la reducción de la carga viral salival y, por lo tanto, la diseminación viral local, la transmisión viral intraindividual y/o interindividual, y/o para su uso en la fase prodrómica del herpes labial.

- 10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada que comprende al menos un agente antiviral de guanosina acíclica, de 1 a 75% en peso de un diluyente y de 1 a 10% en peso de un alquilsulfato de metal alcalino, de 0,1 a 5% en peso de un agente aglutinante, de 5 a 80% en peso de al menos un polímero bioadherente seleccionado del grupo de polímeros naturales donde dichos polímeros naturales son polisacáridos o, proteínas naturales de origen animal o de origen vegetal o, polímeros sintéticos, y mezclas de los mismos y que comprende adicionalmente de 5% a 80% en peso de al menos un polímero que proporciona una liberación sostenida del al menos un agente antiviral de guanosina acíclica.

- 15 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada que comprende al menos un agente antiviral de guanosina acíclica, de 1 a 75% en peso de un diluyente y de 1 a 10% en peso de un alquilsulfato de metal alcalino, de 0,1 a 5% en peso de un agente aglutinante, de 5 a 80% en peso de al menos un polímero bioadherente seleccionado del grupo de polímeros naturales en donde dichos polímeros naturales son polisacáridos o, proteínas naturales de origen animal o de origen vegetal o, polímeros sintéticos, y mezclas de los mismos y que comprende adicionalmente de 5% a 80% en peso de al menos un polímero que proporciona una liberación sostenida del principio activo para su uso en el tratamiento de herpes orofacial.

- 20 Otros aspectos del comprimido bucal mucoadherente utilizada de acuerdo con la presente invención se pueden encontrar en la publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO2007/110778, que se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una representación esquemática de la evolución de la patología del herpes labial

La FIG. 2 es una representación esquemática del procedimiento para producir el comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada de la presente invención.

- 35 La FIG. 3 representa el tiempo de curación en la población MITT

La FIG. 4 representa la proporción de pacientes sin recurrencia de herpes labial.

La FIG. 5 es un gráfico que muestra la concentración de aciclovir en el plasma a lo largo del tiempo en horas utilizando el portador bioadherente de liberación lenta de la presente invención en comparación con la de un comprimido oral de aciclovir.

- 40 La FIG. 6 es un gráfico que muestra la concentración de aciclovir en la saliva a lo largo del tiempo en horas utilizando el portador bioadherente de liberación lenta de la presente invención en comparación con la de un comprimido oral de aciclovir.

- 45 La FIG. 7 es un gráfico que muestra la concentración de aciclovir en los labios a lo largo del tiempo en horas utilizando el portador bioadherente de liberación lenta de la presente invención en comparación con la de un comprimido oral de aciclovir.

Descripción de las realizaciones preferidas de la invención

El término "muco-cutáneo" significa una zona de piel que comprende tanto mucosa como piel cutánea. Estas aparecen principalmente cerca de los orificios, en los labios, por ejemplo.

El término "bucal" significa una zona que se encuentra en la boca.

- 50 El término "tratamiento" significa aliviar, inhibir el progreso o curar el herpes orofacial, o uno o más síntomas del herpes orofacial.

El término "síntomas" significa picazón, hormigueo, dolor, ardor, lesión vesicular, malestar y sensibilidad.

- El término "prevención" significa reducir la frecuencia de recurrencia del herpes orofacial.
- El término "prevención a largo plazo" significa reducir la frecuencia de recurrencia del herpes orofacial en al menos 9 meses después de la última aparición.
- 5 Del mismo modo, a lo largo del texto, la expresión "liberación prolongada"; "liberación lenta" o "liberación sostenida" se utilizan indistintamente y significa que el principio activo se libera inmediatamente después de 30 minutos y a continuación durante un período de tiempo prolongado de al menos 15 horas o al menos 18 horas o al menos 20 horas o al menos 24 horas y hasta 36 horas.
- El término "aparición " significa el comienzo de un episodio de herpes orofacial.
- 10 El término "recurrencia" significa la aparición de un nuevo episodio de herpes orofacial, después de la curación de todas las lesiones del episodio inicial de herpes orofacial.
- La expresión "herpes orofacial recurrente frecuente" significa más de 5 apariciones por año.
- La expresión "herpes orofacial severo" significa lesiones persistentes y/o diseminadas en particular en el paciente inmunocomprometido.
- "Herpes orofacial" significa un herpes con lesiones faciales o cutáneas o mucosas o estomatitis.
- 15 La expresión "tiempo hasta la recurrencia" significa el tiempo transcurrido desde la curación de todas las lesiones del episodio inicial de herpes orofacial hasta la aparición de nuevas lesiones.
- La expresión "lesión vesicular primaria" es la primera lesión desarrollada que debe ubicarse en el labio y no extenderse más de 1 cm fuera del labio. Las lesiones intraorales puras no se consideran lesiones primarias.
- 20 La expresión "lesiones abortadas" significa lesiones herpéticas precedidas por síntomas prodrómicos que no progresan más allá de la etapa de pápula.
- La expresión "lesiones secundarias" significa las lesiones desarrolladas además y/o en 1 o más días después de la lesión primaria y que se localizan al menos a 1 cm de la lesión primaria.
- La expresión "duración del episodio" significa el tiempo desde el comienzo de los síntomas prodrómicos hasta la curación de las lesiones primarias y secundarias.
- 25 La expresión "duración del episodio abortivo" significa el tiempo desde el comienzo de los síntomas prodrómicos hasta la curación de las lesiones papulares.
- La expresión "tiempo hasta el cese de los síntomas" significa el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el cese de todos los síntomas: dolor, ardor, picazón, hormigueo, lesión vesicular, sensibilidad e incomodidad.
- 30 La expresión "tiempo hasta la curación de las lesiones primarias abortadas (TTH)" significa el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la curación de la lesión primaria o el cese de los síntomas, lo que ocurra en último lugar.
- La expresión "tiempo hasta la curación de las lesiones secundarias intraorales/de la mucosa" significa el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la curación de las lesiones no primarias intraorales/de la mucosa.
- El término "curación" significa la pérdida de la costra. Puede estar presente eritema después de la pérdida de la costra.
- 35 La expresión "tiempo hasta la curación" significa el tiempo desde el inicio del tratamiento (fecha y hora registradas) hasta la curación.
- La expresión "población ITT" significa todos los pacientes asignados al azar que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio.
- 40 La expresión "población mITT" significa todos los pacientes asignados al azar que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio y que alcanzaron la fase vesicular.
- La expresión "población PP" significa todos los pacientes de la población mITT que no tuvieron una desviación de protocolo importante.
- Las comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada de la invención se describen en la solicitud de patente US20090169511, incorporada a la presente memoria como referencia.
- 45 La invención se refiere al uso de comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para la liberación lenta a la mucosa, notablemente labial, de agentes antivirales de guanosina acíclica para el tratamiento del herpes orofacial. Dichos comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada tienen muchas ventajas como se

describe a continuación.

La principal ventaja general de los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada de la invención es permitir una liberación rápida (30 minutos después de la aplicación) de agentes antivirales de guanosina acíclica en la saliva y durante un período prolongado (más de 24 horas). Como se demuestra más adelante, esta liberación cinética ventajosa conduce a un tratamiento temprano (en los primeros días) y prolongado (en el plazo de al menos 9 meses) y/o prevención eficaces del herpes orofacial. Además, los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada de la invención se utilizan en una sola dosis y sorprendentemente proporcionan varios tipos de alivio para pacientes que sufren herpes orofacial. Esta dosis única permite, en particular, prevenir la aparición de lesiones de úlceras frías. En otras palabras, los comprimidos bucales mucoadherentes de la invención aumentan el número de "lesiones abortadas" en pacientes tratados. Además, dicha dosis única permite un cumplimiento mucho mejor por parte de los pacientes, en comparación con los tratamientos del estado de la técnica y, en particular, con los tratamientos tópicos actuales, que necesitan aplicación cinco veces al día y que continúan durante cinco (o más) días.

Otra realización de la invención consiste en proporcionar comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para el tratamiento de herpes orofacial con una baja dosis de aciclovir. Esta dosis baja está comprendida entre 10 y 200 mg por comprimido y se prefiere 50 mg. Por lo tanto, los comprimidos bucales mucoadherentes de la invención permiten un tratamiento y/o prevención eficaces con una baja dosificación de principio activo. Es sorprendente en comparación con los tratamientos actuales donde se prefieren altas dosis de principio activo. Se ha demostrado una eficacia inesperada con respecto a las lesiones abortadas. De hecho, los comprimidos bucales mucoadherentes de la invención reducen sustancialmente el número de pacientes que progresan más allá de la etapa de pápula. En otras palabras, el número de pacientes que ingresan a la fase de lesión vesicular se reduce sustancialmente. Este resultado es aún más notable ya que se obtiene con una sola dosis. Este resultado es especialmente marcado cuando se aplica a pacientes que experimentan el síntoma prodrómico. Por lo tanto, un objeto de la invención consiste en proporcionar comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para el tratamiento de herpes orofacial, especialmente en la fase prodrómica. Puesto que el herpes orofacial es más contagioso en la fase vesicular, otra ventaja de los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada de la invención es reducir el riesgo de transmisión del virus al limitar la aparición de lesiones vesiculares.

También se ha demostrado que los comprimidos mucoadherentes bucales de la invención reducen la duración de los episodios abortivos. Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere al uso de comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada en pacientes que experimentan el síntoma prodrómico para disminuir la duración de los episodios abortivos.

Un aspecto adicional de la invención consiste en proporcionar comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para reducir la duración de los episodios de herpes orofacial. De hecho, se ha demostrado una notable disminución de la duración global de los episodios. Puesto que este efecto se ha observado en la duración global de los episodios, se espera que los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada de la invención puedan ser terapéuticamente eficaces incluso si se aplican después de la fase prodrómica.

Otro aspecto de la invención se refiere a los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para reducir la duración o la gravedad de los síntomas (picazón, hormigueo, dolor, ardor, malestar y/o sensibilidad) inducidos por el herpes labial. Sorprendentemente, los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada muestran una eficacia temprana. De hecho, la reducción significativa de la intensidad de síntomas global comienza el día 3 (por lo tanto, durante el episodio abortivo, como se define en la Figura 1) y es la más significativa el día 5.

Más precisamente, los estudios realizados en la presente memoria han demostrado que el tiempo de cese de los síntomas es aproximadamente 0,4 días más corto con los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada de la invención que con el placebo.

Una realización adicional de la invención se refiere a comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para el tratamiento de herpes orofacial reduciendo la aparición de lesiones vesiculares secundarias. De hecho, se ha demostrado que los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada reducen la aparición de lesiones secundarias en casi 50% en comparación con el placebo.

Otra realización de la invención consiste en proporcionar comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para el tratamiento de herpes orofacial sin efectos secundarios adversos debidos a aciclovir. De hecho, los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada de la invención son extremadamente bien tolerados y presentan efectos sistémicos muy limitados (notablemente diarrea, dolor de cabeza) y, al contrario que los tratamientos tópicos actuales, no inducen irritación local.

Un aspecto adicional de la invención consiste en proporcionar comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para el tratamiento de herpes orofacial reduciendo significativamente el tiempo de curación de la lesión vesicular primaria.

Más precisamente, los estudios realizados en la presente memoria han demostrado que el tiempo de curación es de

aproximadamente 0,4 días menos que el placebo.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para el tratamiento del herpes orofacial al reducir la recurrencia de episodios abortivos o episodios. De hecho, se ha demostrado en la presente memoria por primera vez la prevención de la recurrencia de lesiones vesiculares. Los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada de la invención son, por lo tanto, particularmente adecuados para el tratamiento de herpes orofacial recurrente o herpes orofacial grave.

Otro objeto de la invención consiste en proporcionar comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para un tratamiento eficaz temprano o corto plazo y/o prevención de episodios abortivos o episodios.

10 Otro objeto de la invención consiste en proporcionar comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para el tratamiento de herpes orofacial frecuentemente recurrente y/o severo, especialmente para pacientes inmunocomprometidos.

15 Los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada de la invención también son adecuados para el tratamiento no solo de lesiones cutáneas sino también de lesiones diseminadas en la mucosa. Otro objeto de la invención es proporcionar el uso de comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para el suministro a la mucosa de aciclovir, permitiendo el mantenimiento de concentraciones eficaces de agentes antivirales de guanosina acíclica en el reservorio viral, disminuyendo la propagación viral local y, por lo tanto, la transmisión viral intraindividuo e interindividuo. De hecho, además de las concentraciones eficaces tempranas y prolongadas de agentes antivirales de guanosina acíclica en la saliva, los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada de la invención permiten concentraciones eficaces tempranas y prolongadas de agentes antivirales de guanosina acíclica en la mucosa, la epidermis y/o los ganglios trigeminales.

20 Otra realización de la invención consiste en proporcionar comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para el tratamiento de herpes orofacial con una baja dosis de aciclovir. Dicha baja dosis está comprendida entre 10 y 200 mg por comprimido, si bien se prefieren 50 mg.

25 Otro aspecto de la invención consiste en proporcionar el uso de comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para el suministro a la mucosa de aciclovir que permite una liberación temprana y sostenida de aciclovir en el sitio de infección para ejercer una "presión antiviral continua" contra VHS-1.

Otro aspecto de la invención consiste en proporcionar el uso de comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para el suministro a la mucosa de aciclovir unidos a la cavidad bucal, retenidos durante un período de tiempo más largo y eliminados en cualquier momento, permitiendo así la flexibilidad de uso.

30 Otro aspecto de la invención consiste en proporcionar el uso de comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada para el suministro a la mucosa de aciclovir que puede aplicarse en diferentes sitios en la cavidad oral, preferiblemente en la encía.

Los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada de la invención se describen en la solicitud de patente US20090169511, incorporada a la presente memoria como referencia.

35 Estos comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada contienen al menos un agente antiviral de guanosina acíclica, de 1 a 75% en peso de un diluyente, y de 1 a 10% en peso de un alquilsulfato de metal alcalino, de 0,1 a 5% en peso de un agente aglutinante, de 5 a 80% en peso de al menos un polímero bioadherente seleccionado del grupo de polímeros naturales en donde dichos polímeros naturales son polisacáridos o, proteínas naturales de origen animal o de origen vegetal o, polímeros sintéticos, y mezclas de los mismos y que comprenden adicionalmente de 5% a 80% de peso de al menos un polímero que proporciona una liberación sostenida de los agentes antivirales de guanosina acíclica.

40 Los ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, hidroximetilcelulosa, fosfato dicálcico, carbonato cálcico, sulfato cálcico, carbonato magnésico, fosfato tricálcico, lactosa, almidón y similares. El diluyente está presente en una cantidad entre 1% y 75%, 5% y 40%, o 10% y 20% en peso en el portador bioadherente de liberación lenta.

45 Un alquilsulfato de metal alcalino también es un componente de los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada de la presente invención. Este sulfato de metal alcalino mejora la granulación del principio activo que actúa como agente de solubilización. El alquilsulfato de metal alcalino que se puede utilizar en la formulación incluye laurilsulfato de magnesio, laurilsulfato de potasio, laurilsulfato de sodio y dietilsulfosuccinato. Generalmente está presente en los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada a una concentración de entre 1 y 10% en peso, 2% y 4% en peso, 2% y 6% en peso, 2% y 8% en peso o 2% y 10% en peso.

50 Los aglutinantes utilizados en la presente invención se pueden seleccionar entre polímero de carboxivinilo, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, goma arábiga, almidón, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y similares. Los aglutinantes están presentes en la cantidad de 0,1% a 5% o 0,1%

55

a 2% en peso en el portador bioadherente de liberación lenta.

Los polímeros bioadherentes se seleccionan del grupo de:

- polímeros naturales:

5 o Polisacáridos: quitosano, alginato, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (también denominada hipromelosa), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ciclodextrina, hialuronato de sodio, goma xantana,

o Proteínas naturales: de origen animal o vegetal, proteínas naturales de leche, proteínas de naturales de guisantes, proteínas naturales de soja, proteínas naturales de patata, proteínas naturales de trigo, proteínas de gliadina,

10 - polímeros sintéticos: carbómero, poli(alcohol vinílico), polímeros acrílicos.

Los polímeros bioadherentes están presentes en los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada a una concentración de 5% a 80% en peso. También pueden estar presentes en una cantidad de 10% a 30% en peso, 10% a 40% en peso o 10% a 50% en peso. Con respecto a las proteínas naturales de leche, estas se describen en el documento EP 0 542 824. Se pueden obtener a partir de leche cruda pasteurizada e incluyen proteínas totales de leche, productos concentrados de proteína caseína y productos concentrados de proteína de suero. Las proteínas totales de la leche se recuperan de la leche desnatada después de la ultrafiltración. Los productos de proteína caseína se obtienen insolubilizando la caseína de la leche en su punto isoeléctrico, y lavando y secando adicionalmente la caseína. Los productos concentrados de proteína de suero de leche se obtienen después de coagular el queso con enzimas y separar el residuo líquido de color amarillo-verde, cuyo residuo es el suero. A continuación el suero de leche se concentra adicionalmente mediante ultrafiltración, cromatografía de intercambio iónico o precipitación térmica. En cuanto a las proteínas vegetales, se pueden obtener a partir de guisantes, soja, patatas, trigo o gliadina. El método para producir proteína de guisante se describe en el documento WO 2007/017571.

Los polímeros de liberación sostenida que se pueden utilizar en los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada incluyen polímeros hidrófilos incluyendo polisacáridos tales como éteres de celulosa, goma xantana, escleroglucano, goma garrofín, goma arábica, goma de tragacanto, algarroba, ácido alginico, alginatos, carragenatos, agar - agar y goma guar solos o en mezclas de los mismos. Otros polímeros que se pueden utilizar en la presente invención incluyen polímeros basados en celulosa tales como hipromelosa (también denominada hidroxipropilmetilcelulosa), acetato de celulosa, ésteres de celulosa, celobiosa, resinas de celulosa solos o en mezclas de los mismos. Los polímeros de liberación sostenida están presentes a una concentración de 5% a 80% en peso. También pueden estar presentes en una cantidad de 10% a 30% en peso, 10% a 40% en peso o 10% a 50% en peso.

En otra realización, la presente invención se refiere a un portador de liberación lenta bioadherente a la mucosa que comprende de 10 a 200 mg de aciclovir, de 1 a 75% en peso de un diluyente de celulosa microcristalina y de 2 a 10% en peso de laurilsulfato de sodio y que comprende adicionalmente de 0,1 a 5% en peso de una polivinilpirrolidina y de 10 a 40% en peso de al menos un polímero bioadherente seleccionado del grupo de proteínas lácteas naturales y mezclas de las mismas y de 10% a 40% en peso de hipromelosa.

Se puede añadir estearato de magnesio entre 0,1 y 5% y sílice coloidal entre 0,1 y 1% al portador de liberación lenta bioadherente a la mucosa para facilitar el procedimiento de preparación. El al menos un agente antiviral de guanosina acíclica es preferiblemente aciclovir.

El portador de liberación lenta bioadherente a la mucosa utilizado en la presente invención permite la liberación local inmediata del principio activo, así como la liberación prolongada del principio activo y a continuación proporciona una eficacia temprana y prolongada.

La realización preferida de la invención es un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada que comprende 50 mg de aciclovir, 15% en peso de celulosa microcristalina, 4,5% en peso de laurilsulfato de sodio y que comprende adicionalmente 0,4% en peso de polivinilpirrolidona, 20% en peso de producto concentrado de proteína de leche, 15% en peso de hipromelosa, 0,5% en peso de estearato de magnesio y 0,4% en peso de sílice coloidal.

Un método para preparar dichos comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada comprende:

- a) granular una mezcla de al menos un agente antiviral de guanosina acíclica con un alquilsulfato de metal alcalino, un diluyente y un agente aglutinante;
- b) combinar dicha mezcla granulada con al menos un polímero bioadherente, al menos un polímero de liberación sostenida y al menos un agente de compresión; y
- c) comprimir la mezcla combinada obtenida en b).

- 5 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para suministrar al menos un agente antiviral de guanosina acíclica a un mamífero, comprendiendo dicho método la administración por vía mucosa a un mamífero que necesita dicho al menos un agente antiviral de guanosina acíclica, un portador bioadherente de liberación lenta que comprende al menos un agente antiviral de guanosina acíclica, de 1 a 75% en peso de un diluyente y de 1 a 10% en peso de un alquilsulfato de metal alcalino, de 0,1 a 5% en peso de un agente aglutinante, de 5 a 80% en peso de al menos un polímero bioadherente seleccionado del grupo de polímeros naturales en donde dichos polímeros naturales son polisacáridos o, proteínas naturales de origen animal o de origen vegetal o, polímeros sintéticos, y mezclas de los mismos y que comprende adicionalmente de 5 a 80% en peso de al menos un polímero que proporciona una liberación del al menos un agente antiviral de guanosina acíclica.
- 10 Se han descrito diversas realizaciones de la invención. Sin embargo, se entenderá que pueden realizarse diversas modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada que contiene 50 mg de aciclovir (Figura 2)

- 15 Se pesaron 50 mg de aciclovir, 15% en peso de celulosa microcristalina y 4,5% en peso de laurilsulfato de sodio y se tamizaron con un tamiz de 0,7 a 2 mm antes de la premezcla en un mezclador para proporcionar la "mezcla inicial".

- 20 Al mismo tiempo, se disolvió polivinilpirrolidona al 0,4% en peso en agua purificada: la solución resultante se añadió a la mezcla inicial y se agitó adicionalmente. La mezcla húmeda se granuló a continuación utilizando un mezclador o granulador farmacéutico tal como un mezclador planetario o un mezclador de alta cizalla y se secó y a continuación se calibró de 0,5 a 2 mm. Los pélets resultantes formaron los "gránulos primarios".

- 25 Se pesaron 20% de producto concentrado de proteína de leche, 15% de hipromelosa, 0,5% a 1% de estearato de magnesio y 0,4% de sílice coloidal y tamizaron utilizando un tamiz de 0,5 a 2 mm. Estos ingredientes se añadieron a continuación a la granulación primaria para formar la mezcla de "combinación final". La mezcla de combinación final se comprimió a continuación utilizando una prensa de comprimidos tal como una prensa rotatoria para producir los portadores comprimidos de acuerdo con la invención.

El tamaño de los comprimidos era de aproximadamente 8 a 10 mm de diámetro. La dimensión fue elegida para que fuera cómoda en la fosa canina.

La composición cuantitativa y cualitativa de un comprimido preferido de la invención se indica en la siguiente tabla.

| Compuesto | Función | Cantidad por comprimido (mg) | Cantidad por comprimido (% p/p) |
|---|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Aciclovir | principio activo | 50,000 | 43,48 |
| Celulosa microcristalina | diluyente de comprimido | 18,040 | 15,19 |
| Povidona | aglutinante de comprimido | 0,500 | 0,43 |
| Laurilsulfato de Sodio | Agente humectante | 5,175 | 4,5 |
| Hipromelosa | agente de liberación sostenida | 17,250 | 15 |
| Producto concentrado de proteína de leche | agente mucoadherente | 23,000 | 20 |
| Estearato de magnesio | lubricante | 0,575 | 0,5 |
| Sílice coloidal | deslizante | 0,460 | 0,4 |
| Agua purificada* | Agente humectante | cs (qs = quantum sufficit) | qs (qs = quantum sufficit) |

| Compuesto | Función | Cantidad por comprimido (mg) | Cantidad por comprimido (% p/p) |
|--|---------|------------------------------|---------------------------------|
| | Total | 115 | 100 |
| * Eliminado durante el procesamiento. No presente en el producto acabado | | | |

Ejemplo 2 - Plan de investigación

5 Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, de dosis única multicéntrico que comparó un tratamiento de dosis única de "aciclovir Lauriad® 50mg", los comprimidos bucales mucoadherentes de liberación prolongada del Ejemplo 1 (en adelante referidos como AMBT 50 mg), versus placebo correspondiente (asignación al azar a una razón 1:1) en pacientes inmunocompetentes que padecían herpes orofacial recurrente.

10 El estudio se llevó a cabo en múltiples centros que trataban pacientes con herpes orofacial. Aproximadamente 1730 pacientes que cumplen los criterios de inclusión/exclusión, se asignaron al azar de acuerdo con una razón 1:1 para recibir una dosis única de 50 mg de AMBT o un placebo correspondiente. Solo aquellos pacientes que tuvieron un episodio de herpes orofacial en los 6 meses posteriores a la asignación al azar habían aplicado los comprimidos. Se calculó que se debían incluir 780 pacientes (390/grupo) para comparar adecuadamente la eficacia de 50 mg de AMBT con placebo; 1170 pacientes fueron aleatorizados y no tratados.

15 La duración del estudio para cada paciente incluyó un período de escrutinio de 10 días como máximo antes de la asignación al azar. El paciente esperó a que se produjera un nuevo episodio de herpes orofacial (hasta un máximo de 6 meses). Si el paciente no experimentaba un episodio de herpes orofacial en el plazo de 6 meses posteriores a la asignación al azar, se excluía del estudio. Tan pronto como el paciente experimentó síntomas prodrómicos, éste inició su tratamiento por sí mismo. El paciente estuvo bajo evaluación hasta el día 14, o hasta la curación de las lesiones primarias, lo que ocurriera en primer lugar. Para aquellos pacientes en los que se inició el tratamiento, la duración máxima de participación del paciente fue de 204 días (incluyendo el período de 6 meses). En algunos centros seleccionados, los pacientes tenían que registrar el número de episodios nuevos y el tiempo hasta su recurrencia durante un período de 9 meses.

20 Para los pacientes que no fueron tratados debido a la ausencia de recurrencia de herpes orofacial en los 6 meses posteriores a la asignación al azar, la participación del paciente fue de 190 días.

Criterios de inclusión

25 Los pacientes fueron asignados al azar siempre que cumplieran los siguientes criterios:

- Masculino o femenino;
- Edad > 18 años;
- Historial de lesiones recurrentes de herpes labial donde:
 - La recurrencia se definió como al menos 4 episodios en los 12 meses anteriores;
 - Las lesiones de herpes labial se caracterizaron por su localización en las superficies cutáneas y/o mucosas de los labios;
 - Al menos 50% de los episodios previos produjeron lesiones clásicas que progresaban a la fase vesicular (es decir, episodios que progresaban a mácula, pápula, vesícula, costra y curación);
 - Los síntomas prodrómicos (picazón, hormigueo, dolor, etc.) precedieron a las lesiones del herpes labial en al menos 50% de los episodios recurrentes;
- Buena salud general (ECOG <2), inmunocompetente;
- Firmado y fechado el consentimiento informado por escrito;
- Se incluyeron mujeres en edad fértil siempre que utilizaran un método anticonceptivo altamente eficaz: anticoncepción hormonal, anticonceptivos implantables, método de doble barrera anticonceptiva inyectable (diafragma con espermicida, condón con espermicida) o dispositivo intrauterino, al menos 1 mes antes del inicio del estudio y durante toda la duración del estudio;
- Los sujetos tuvieron que aceptar abstenerse de cualquier alteración mecánica de la zona o lesión prodrómica (es decir, frotamiento, punción, afeitado de la zona, frotamiento con alcohol, ...).

Criterios de valoración

Para demostrar la eficacia de una dosis única de 50 mg de AMBT frente a una dosis única de placebo compatible sobre el herpes labial, los criterios de valoración fueron:

- La evolución de los síntomas prodrómicos a lesiones abortadas;
- 5 - La curación de lesiones primarias;
- La curación de lesiones no primarias;
- La duración del episodio
- La duración de los síntomas;
- La intensidad de los síntomas globales;
- 10 - La curación de las lesiones abortadas;
- La curación de las lesiones intraorales y de la mucosa;
- La incidencia y el tiempo de recurrencia durante los 9 meses posteriores al tratamiento (estudio auxiliar en centros seleccionados);
- La comparación de la tolerabilidad local y la seguridad general de 50 mg de AMBT con las del placebo;
- 15 - La evaluación de la concentración de aciclovir en saliva (estudio auxiliar en centros seleccionados) y la evaluación de su relación con la carga viral en la saliva y los criterios de eficacia;
- La evaluación del tiempo de adherencia de 50 mg de AMBT, la incidencia de desprendimiento y/o deglución y el número de comprimidos reemplazados.

Eventos adversos

- 20 Se consideró que un evento adverso estaba relacionado con el fármaco si no se podía excluir una relación causal. En caso de que faltara una relación causal, el evento adverso se consideró relacionado con el fármaco.

Se evaluaron los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET). Un EAET se define como:

- Un evento adverso que se produce después de comenzar el tratamiento del estudio y que no estaba presente antes de la administración del tratamiento del estudio;
- 25 - Un evento que estuvo presente antes del tratamiento del estudio pero cuya intensidad o frecuencia empeoraron después de la administración del tratamiento del estudio.

El período de tratamiento emergente se extendió desde la administración del tratamiento hasta el final del estudio.

Se preparó una lista de pacientes con todos los eventos adversos referidos.

Parámetros hematológicos y bioquímicos

- 30 Se realizó un análisis descriptivo por grupo de tratamiento. Se identificaron valores anormales considerados clínicamente significativos.

Tolerabilidad local

Se realizó un análisis descriptivo por grupo de tratamiento.

Cumplimiento

- 35 Se realizó una descripción detallada sobre el cumplimiento y la duración de los dos tratamientos. Se hizo una comparación del cumplimiento y la duración del tratamiento entre los dos grupos.

Resultados

40

Población de pacientes:

| Pacientes | AMBT 50 mg | Placebo | Total |
|---|-------------------|----------------|--------------|
| Incluidos | | | 1727 |
| Tratados | 378 (100%) | 397 (100%) | 775 (44,9%) |
| ITT (pacientes que tomaron al menos una dosis de 50 mg de AMBT) | 376 (99,5%) | 395 (99,5%) | 771 (99,5%) |
| mITT (pacientes que alcanzaron la fase vesicular) | 242 (64,0%) | 279 (70,3%) | 521 (67,3%) |
| Pacientes con episodios abortados | 130 (34,9%) | 109 (28,1 %) | 239 (31,4%) |

El experto en la técnica puede llevar a cabo un método de análisis estadístico conocido para obtener los siguientes resultados:

- 5 El tiempo hasta la curación de la vesícula primaria se redujo significativamente en comparación con el placebo (véase la figura 3)

| | AMBT 50 mg | Placebo |
|--------------------------|-------------|-------------|
| Pacientes | 242 | 279 |
| Tiempo hasta la curación | 7,03 ± 0,18 | 7,57 ± 0,19 |

Cincuenta mg de AMBT previnieron significativamente la aparición de lesiones vesiculares y redujeron significativamente la duración de los episodios no vesiculares

| | AMBT 50 mg | Placebo |
|--------------------------------------|-------------|-------------|
| Pacientes | 376 | 395 |
| Paciente (%) con episodios abortados | 130 (34,9%) | 109 (28,1%) |
| Duración (Días) | 2,41 | 2,49 |

10

Cincuenta mg de AMBT redujeron significativamente la duración de los episodios (episodios abortados y episodios vesiculares)

| | AMBT 50 mg | Placebo |
|-----------------|-------------|-------------|
| Pacientes | 376 | 395 |
| Duración (Días) | 5,50 ± 0,17 | 6,11 ± 0,18 |

Cincuenta mg de AMBT redujeron significativamente la duración de los síntomas de herpes orofacial.

| | AMBT 50 mg | Placebo |
|-----------|------------|---------|
| Pacientes | 376 | 355 |

ES 2 678 122 T3

| | AMBT 50 mg | Placebo |
|-----------------|-------------|-------------|
| Duración (Días) | 4,07 ± 0,16 | 4,54 ± 0,17 |

5 La reducción de la intensidad de los síntomas globales comenzó el día 3 y fue la más significativa el día 5. Cincuenta mg de AMBT disminuyeron rápidamente el dolor asociado con el herpes. La intensidad global de los síntomas fue registrada por los pacientes con una Escala Analógica Visual (EAV), bien conocida por el experto en la técnica. La unidad es el milímetro (mm). Cuanto más son los mm, más dolor se asocia con el herpes

| | AMBT 50 mg | Placebo |
|-------------|------------|---------|
| Pacientes | 378 | 397 |
| Día 1 (mm) | 30,5 | 31,1 |
| Día 3 (mm) | 21,2 | 22,9 |
| Día 5 (mm) | 12,7 | 17,3 |
| Día 7 (mm) | 8,2 | 10,7 |
| Día 14 (mm) | 1,0 | 0,9 |

Cincuenta mg de AMBT redujeron significativamente la aparición y el tiempo de curación de las lesiones secundarias

| | AMBT 50 mg | Placebo |
|-----------------|-------------|--------------|
| Pacientes | 39 (10,3%) | 58 (14,6%) |
| Duración (Días) | 8,70 ± 0,57 | 10,11 ± 0,48 |

10 Cincuenta mg de AMBT fueron extremadamente bien tolerados, sin diferencia en comparación con el placebo con respecto a los efectos secundarios del tratamiento (diarrea, dolor de cabeza y/o irritación del sitio) y no tuvieron ningún efecto sobre los parámetros hematológicos y bioquímicos.

| | AMBT 50 mg | Placebo |
|--|------------|-----------|
| Pacientes | 378 | 397 |
| Pacientes que se quejaron de los efectos secundarios del tratamiento | 27 (7,1%) | 31 (7,8%) |

| | AMBT 50 mg | Placebo |
|--|-------------|-------------|
| Pacientes | 376 | 395 |
| Pacientes satisfechos con el tratamiento | 297 (81,8%) | 275 (72,4%) |

Cincuenta mg de AMBT permitieron una notable diferencia en el plazo de recurrencia de episodios abortados o episodios. En un seguimiento de 9 meses, una dosis única de 50 mg de AMBT redujo el número de pacientes en los que reapareció el herpes orofacial y en aquellos pacientes con recurrencia, ese nuevo episodio apareció al menos un mes después en comparación con el placebo (véase la figura 4).

| | AMBT 50 mg | Placebo |
|----------------|--------------|-------------|
| Pacientes | 114 (45,1 %) | 144 (55,0%) |
| Mediana (días) | 217 | 161 |

5

Los efectos fueron más marcados cuando los pacientes aplicaron 50 mg de AMBT 1 hora después de los primeros síntomas prodrómicos.

| | AMBT 50 mg | Placebo |
|----------------|------------|---------|
| Mediana (días) | 248 | 165 |

Además, 50 mg de AMBT redujeron significativamente el riesgo de transmisión del virus al limitar la aparición de lesiones vesiculares.

10

En resumen, la evaluación completa del estudio es demostrativa con respecto al criterio de valoración primario del Tiempo hasta la curación de la lesión vesicular primaria con $p = 0,043$, los criterios de valoración secundarios (menos pacientes que presentaban lesiones vesiculares en el curso de la infección y menor duración global del episodio, disminución de la intensidad de los síntomas) también fueron significativos. La tolerancia fue notable. El seguimiento a largo plazo mostró una clara tendencia a prevenir la recurrencia de episodios a los 9 meses.

15

Se llevó a cabo un estudio de fase I farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD), unicéntrico, abierto, aleatorizado, cruzado de 3 periodos para comparar los parámetros farmacocinéticos (PK) y la tolerabilidad de una dosis única de un comprimido bucal mucoadherente (MBT) de 50 mg de aciclovir Lauriad® y 100 mg de MBT en plasma, saliva y mucosa labial con los de un comprimido regular de 200 mg de aciclovir (Zovirax®). Los 3 periodos de tratamiento se separaron por un período de lavado de 7 días. Los tres tratamientos se administraron por la mañana en una sola dosis: se aplicaron 50 mg de aciclovir Lauriad® o 100 mg de MBT a la encía superior justo encima del diente incisivo y se mantuvieron en la cavidad oral hasta la erosión completa o desprendimiento, y el comprimido oral de 200 mg de aciclovir se administró con un vaso de agua. Las concentraciones de aciclovir en muestras de plasma, saliva y labiales se midieron utilizando un método validado de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (límite inferior de cuantificación (LOQ): 10 ng/ml).

20

25

Los ejemplos 3 a 7 siguientes describen diversos aspectos del estudio de fase I.

Ejemplo 3 - Farmacocinética del portador bioadherente de liberación lenta de aciclovir

El objetivo principal de este estudio farmacocinético fue evaluar el paso sistémico del aciclovir después de la aplicación del portador bioadherente de liberación lenta al nivel de la fosa canina (encía superior) en voluntarios sanos. Los objetivos adicionales fueron evaluar las concentraciones locorregionales de aciclovir en la saliva, que representa un sitio reservorio de virus, y a nivel labial, que constituye el sitio de expresión de una infección por herpes simple 1.

30

Con el fin de evaluar el nivel de absorción de aciclovir a través del nuevo modo de administración de la presente invención, se obtuvieron datos con el portador bioadherente de liberación lenta de la presente invención y se compararon con la administración oral de comprimidos de 200 mg de aciclovir. Además, para evaluar el potencial terapéutico de los nuevos portadores bioadherentes de liberación lenta de la presente invención, las concentraciones plasmáticas y locorregionales se compararon con la concentración inhibidora mínima (CIM) de aciclovir frente al virus VHS-1, que es de 22,5 ng/ml.

35

El estudio se realizó con 12 voluntarios sanos y fue una evaluación monocéntrica, aleatorizada, cruzada y abierta. Se sometieron a ensayo dos portadores de liberación lenta bioadherentes de aciclovir sintetizados de acuerdo con el Ejemplo 1, que contenían 50 mg o 100 mg de aciclovir.

40

Se tomaron muestras de plasma, salivares y labiales (labio) antes de la administración del tratamiento, y a continuación regularmente a las 24 horas, 36 horas y 48 horas de la administración. La toma de muestras labiales se realizó mediante el uso de un método de extracción; es decir, se utilizó un disco adhesivo para recoger las capas

celulares superficiales del labio. Para evitar la contaminación labial con saliva, se realizó una toma de muestras labiales antes de la toma de muestras de saliva después de que los labios se secaron cuidadosamente.

El aciclovir se extrajo y se midió mediante HPLC. El límite de cuantificación se estableció en 10 ng/ml para muestras de plasma y saliva, y en 6,5 ng/cm² para muestras labiales.

5 Ejemplo 4 - Evaluación de la transferencia sistémica de aciclovir

Los perfiles de concentración en plasma se presentan en la Figura 5.

10 El comprimido de control correspondiente al aciclovir administrado por vía oral presenta un perfil de liberación inmediata, caracterizado por una fase de absorción rápida, con una concentración máxima de 254 ng/ml a las 1,5 horas. Como se observa en la Figura 5, el comprimido de control permite que la concentración plasmática de aciclovir permanezca por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) durante 14 horas.

15 Por el contrario, los portadores de liberación lenta bioadherentes de aciclovir de la presente invención exhiben un perfil de liberación sostenida con un retraso de 6 horas en la absorción del aciclovir, y una concentración máxima de 45,9 µg/ml a las 12 horas. Después de una fase de absorción creciente, las concentraciones plasmáticas medias permanecen constantes entre 30,9 y 37,8 ng/ml durante un período de 8 horas. Además, la concentración plasmática de aciclovir se mantiene ahora por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) durante 16 horas. A partir de los resultados del comprimido de control, se pudo calcular la biodisponibilidad relativa del aciclovir liberado en el portador bioadherente. Esta biodisponibilidad fue de 35%, pero para una dosis que fue dos veces menor que el control. Cuando se calcula con la misma dosis que el control, la biodisponibilidad es de 70%.

20 Este ejemplo demuestra que la transferencia sistémica de aciclovir puede ocurrir por vía transmucosa, después de la impregnación de la mucosa oral vascular fuerte o por vía oral, después de la deglución de saliva enriquecida en aciclovir solubilizado.

Ejemplo 5 - Evaluación de la concentración de aciclovir en saliva

25 La Figura 6 ilustra los perfiles de concentración salival de aciclovir obtenidos con el comprimido de control o con el portador bioadherente de liberación lenta de acuerdo con la presente invención. Como se observa en la Figura 6, cuando se administra el comprimido de control, el aciclovir aparece en la saliva aproximadamente 30 minutos después de la administración, con un pico correspondiente a una concentración máxima de 112 ng/ml. La concentración en saliva de aciclovir permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) durante 4 horas, pero disminuye rápidamente después del pico para no ser detectable 10 horas después de la administración.

30 Por el contrario, el portador de liberación lenta bioadherente de la presente invención tenía niveles muy altos de concentraciones en saliva de aciclovir, incluso después de la primera muestra tomada a los 30 minutos de la administración. Por ejemplo, la concentración en saliva de aciclovir se estimó en 6,8 µg/ml después de la administración del portador de liberación lenta bioadherente de 50 mg, y a 20 µg/ml después de la administración del portador de liberación lenta bioadherente de 100 mg después de 30 minutos.

35 Las concentraciones de aciclovir permanecieron muy altas durante 24 horas a 36 horas, con valores máximos de concentración de 387 µg/ml y 471 µg/ml respectivamente para los portadores de liberación lenta bioadherentes de 50 y 100 mg. Esto demostró que los portadores de liberación lenta bioadherentes de la presente invención permiten la liberación de aciclovir muy rápidamente (30 minutos) y durante un período de tiempo prolongado (36 horas) en el sitio del virus del herpes simple 1. Estas concentraciones son mucho más altas que la concentración inhibitoria mínima (CIM) de aciclovir requerida para tratar el virus del herpes simple 1, ya que son respectivamente 17.000 (para el portador de 50 mg) a 21.000 (para el portador de 100 mg) veces mayores que la concentración inhibitoria mínima (CIM) requerida.

40 Además, el vehículo bioadherente de la invención alcanza una razón AUC/CIM (área bajo la curva/concentración inhibitoria mínima) de 103.000 a 216.000 en saliva local, mientras que el portador de liberación instantánea solo proporciona una razón AUC/CIM de 8. Estas razones excepcionalmente altas demuestran la presencia muy alta de aciclovir en la saliva, que se encuentra muy cerca del sitio de infección y, por lo tanto, favorece considerablemente su eficacia local.

45 Tomados en conjunto, estos resultados demuestran que el vehículo de liberación lenta bioadherente de aciclovir de la invención favorece una liberación muy temprana y sostenida del aciclovir en el sitio del reservorio del virus. Además, las cantidades muy importantes de aciclovir en la saliva pueden contribuir a limitar la contaminación intra e interindividuo, ya que es bien sabido que el potencial reservorio de virus de la saliva juega un papel clave en la propagación viral.

50 Ejemplo 6 - Evaluación de la concentración labial de aciclovir

Como se describe en la Figura 7, el aciclovir no es detectable en las muestras labiales después de la administración del comprimido de control.

Por el contrario, cuando se administró el portador de liberación lenta bioadherente de aciclovir de la presente invención, la cantidad de aciclovir medida en los labios alcanzó concentraciones tan altas como 1 mg/ml. Esta fuerte presencia de aciclovir en los sitios labiales se mantiene durante al menos 24 h.

5 Los resultados presentados en la presente memoria demuestran así que los portadores de acuerdo con la invención favorecen la persistencia de cantidades muy altas de aciclovir en los labios, es decir, en el sitio de expresión de la enfermedad. Esto implica un aumento de la presión ejercida contra el virus VHS-1, especialmente a nivel epidérmico, y sugiere una mayor eficacia de aciclovir contra el herpes labial.

Ejemplo 7 - Evaluación *in vivo* de la duración de la adherencia del portador de liberación lenta bioadherente de aciclovir

10 Para evaluar el tiempo de adherencia del portador bioadherente de liberación lenta de acuerdo con la presente invención, este portador de aciclovir se aplicó a 12 voluntarios sanos dentro del labio superior. La presencia del portador se verificó varias veces hasta 48 horas. Los voluntarios fueron revisados regularmente para determinar la pérdida de su portador hasta 24 horas después de la aplicación. Los resultados de esta evaluación se describen en la siguiente Tabla 1.

15

Tabla 1- Tiempo de adherencia (horas)

| | Portador de 50 mg | Portador de 100 mg |
|---------|-------------------|--------------------|
| Mediana | 14 | 18 |
| Mínimo | 6 | 10 |
| Máximo | 18 | 24 |

20

Estos resultados demuestran que la adherencia del portador es completamente compatible con una forma de administración "una vez al día". De hecho, mientras el portador permanezca en el sitio de la aplicación, el aciclovir se libera localmente muy cerca del sitio de infección deseado. Por lo tanto, el portador de liberación lenta bioadherente de aciclovir obtenido con el método descrito en el Ejemplo 1 ahora posibilita la administración local de aciclovir "una vez al día", mientras que alcanza concentraciones locorregionales eficaces del principio activo con respecto a la CIM.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada que comprende al menos un agente antiviral de guanosina acíclica, de 1 a 75% en peso de un diluyente, de 1 a 10% en peso de un alquilsulfato de metal alcalino, de 0,1 a 5% en peso de un agente aglutinante, de 5 a 80% en peso de al menos un polímero bioadherente seleccionado del grupo de polímeros naturales en donde dichos polímeros naturales son polisacáridos o, proteínas naturales de origen animal o de origen vegetal o, polímeros sintéticos, y mezclas de los mismos y que comprende adicionalmente de 5% a 80% en peso de al menos un polímero que proporciona una liberación sostenida del al menos un agente antiviral de guanosina acíclica para su uso en el tratamiento o prevención del herpes orofacial, caracterizado porque solo se administra una dosis única.
- 10 2. Un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el herpes orofacial es herpes orofacial frecuentemente recurrente.
- 15 3. Un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el al menos un agente antiviral de guanosina acíclica está en una cantidad de 10 mg a 200 mg.
- 20 4. Un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el al menos un agente antiviral de guanosina acíclica está en una cantidad de 50 mg a 200 mg.
- 5 5. Un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el al menos un agente antiviral de guanosina acíclica está en una cantidad de 50 mg.
- 25 6. Un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el al menos un agente antiviral de guanosina acíclica es aciclovir.
- 30 7. Un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada comprende de 2 a 6% en peso de un alquilsulfato de metal alcalino.
- 35 8. Un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el alquilsulfato de metal alcalino es laurilsulfato de sodio.
- 40 9. Un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada comprende de 10 a 40% en peso de al menos un polímero bioadherente seleccionado del grupo de polímeros naturales en donde dichos polímeros naturales son polisacáridos o, proteínas naturales de origen animal o de origen vegetal o, polímeros sintéticos y mezclas de los mismos.
- 45 10. Un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el al menos un polímero bioadherente es un producto concentrado de proteína de leche.
11. Un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada comprende de 10% a 40% en peso de al menos un polímero que proporciona una liberación sostenida del al menos un agente antiviral de guanosina acíclica.
12. Un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el polímero que proporciona una liberación sostenida es hipromelosa.
13. Un comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el comprimido bucal mucoadherente de liberación prolongada comprende 50 mg de aciclovir, 15% en peso de celulosa microcristalina, 4,5% en peso de laurilsulfato de sodio, 0,4% en peso de polivinilpirrolidina, 20% en peso de producto concentrado de proteína de leche, 15% en peso de hipromelosa, 0,5% en peso de estearato de magnesio y 0,4% en peso de sílice coloidal.

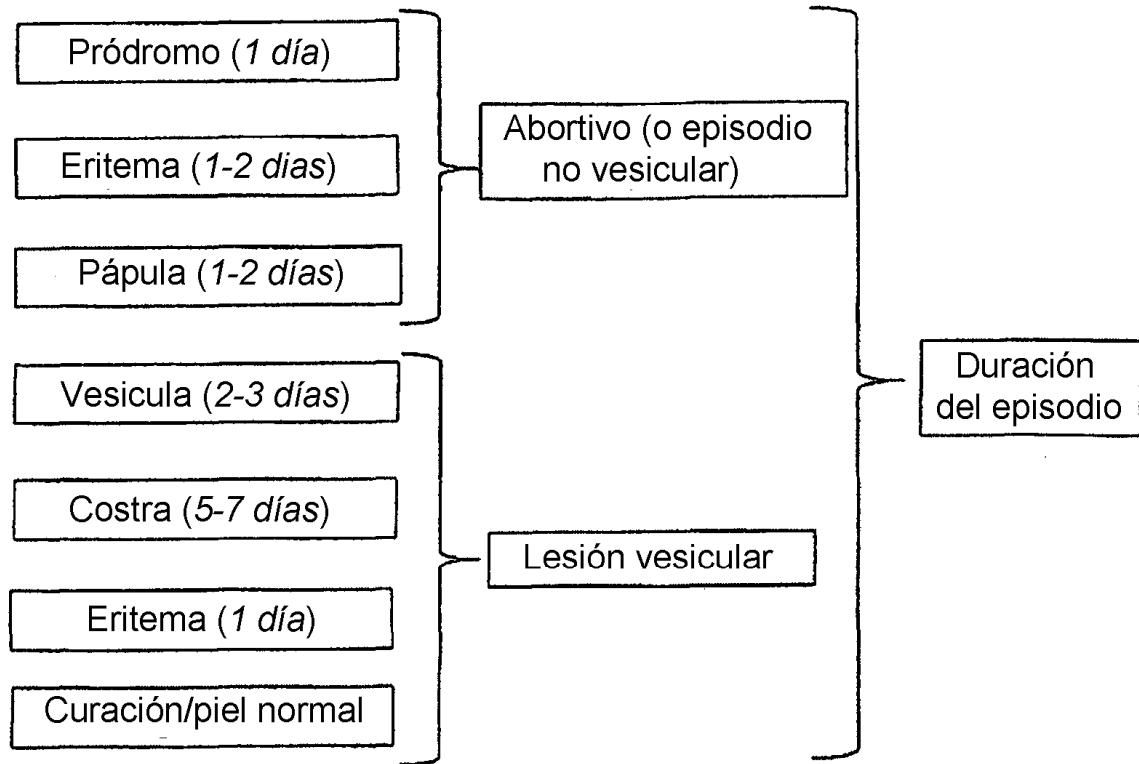


Figura 1

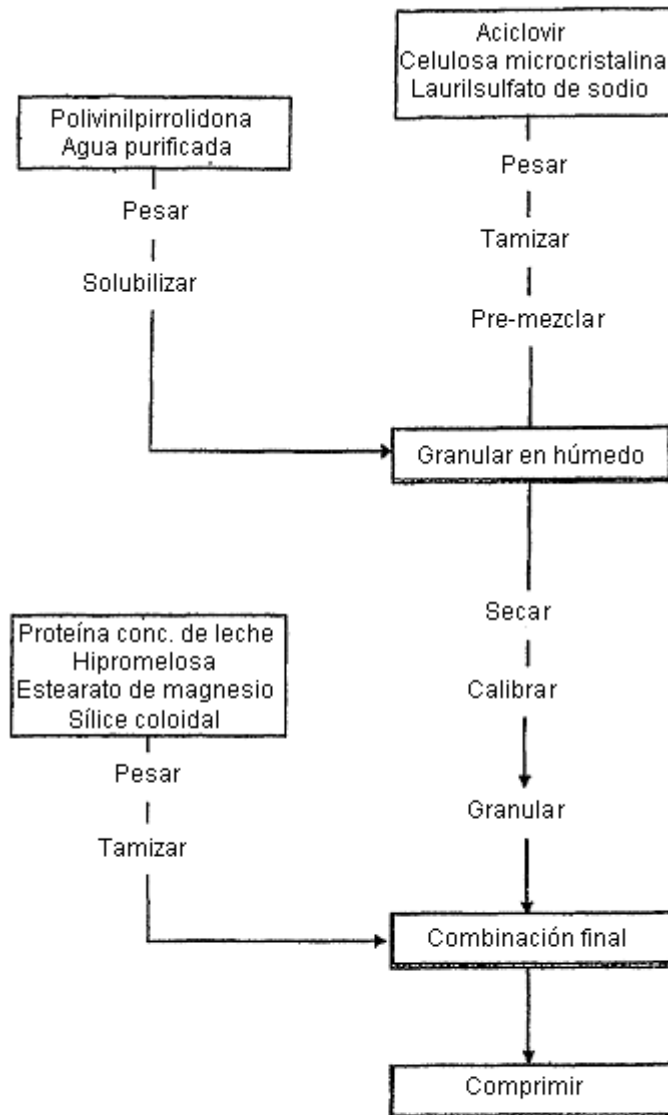


Figura 2

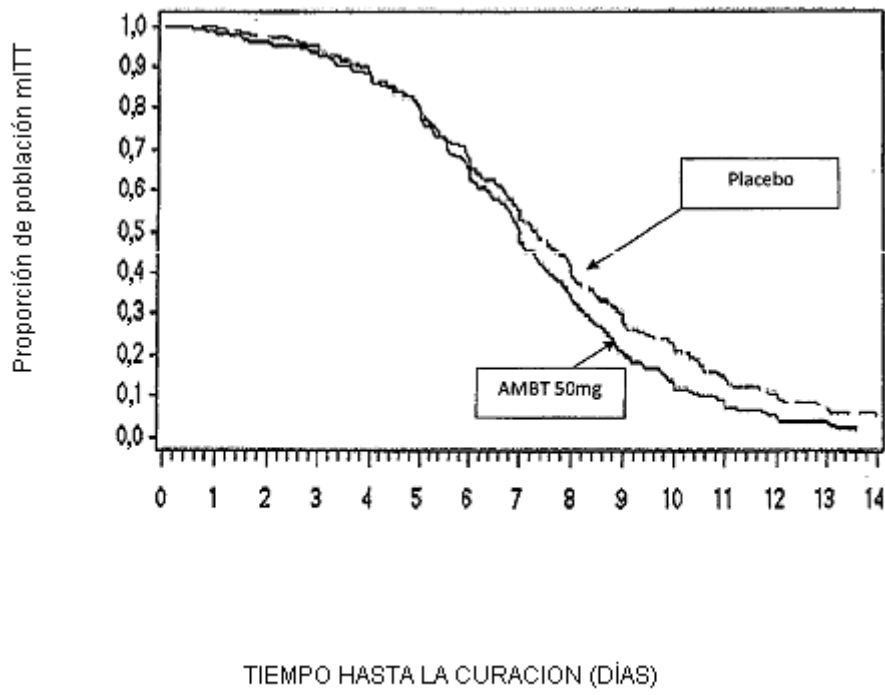


Figura 3

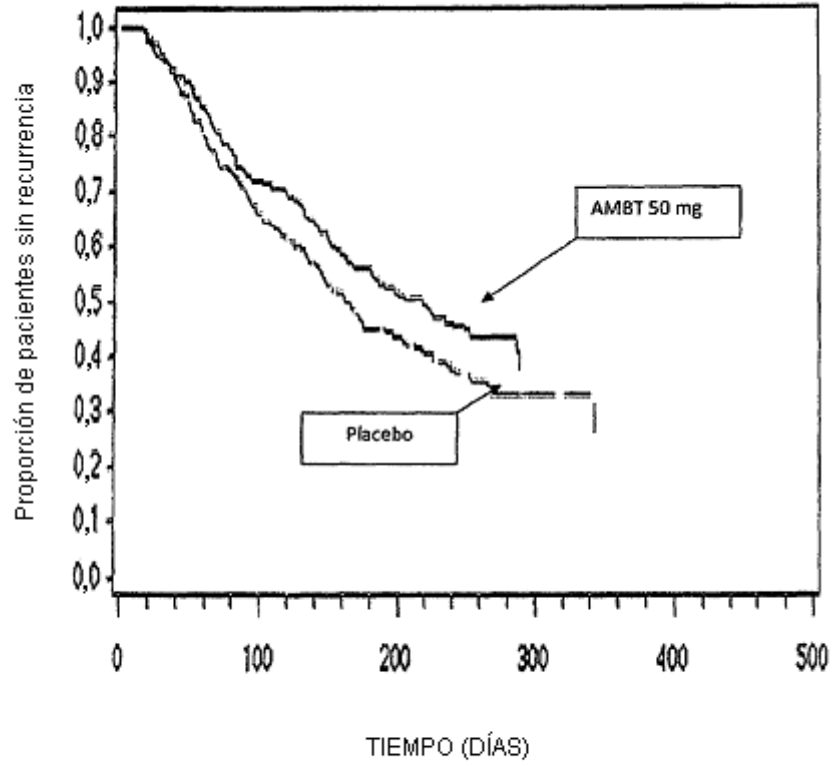


Figura 4

Media y DT de perfiles en plasma

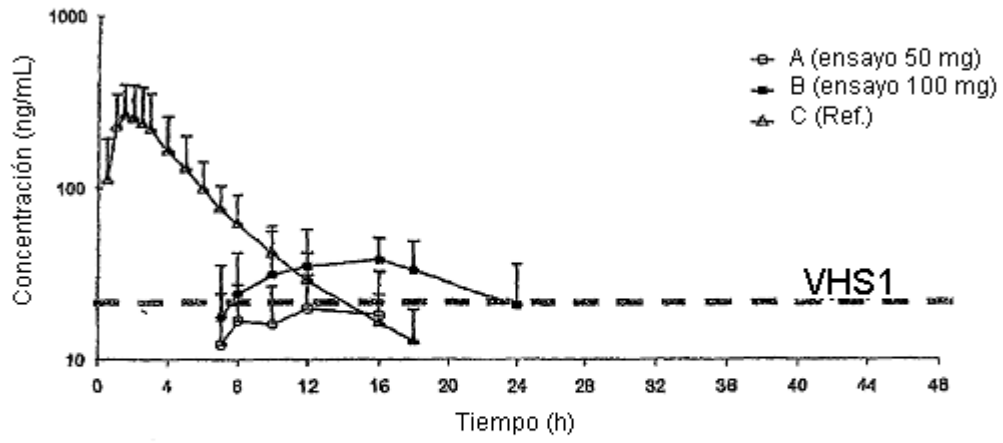


Figura 5

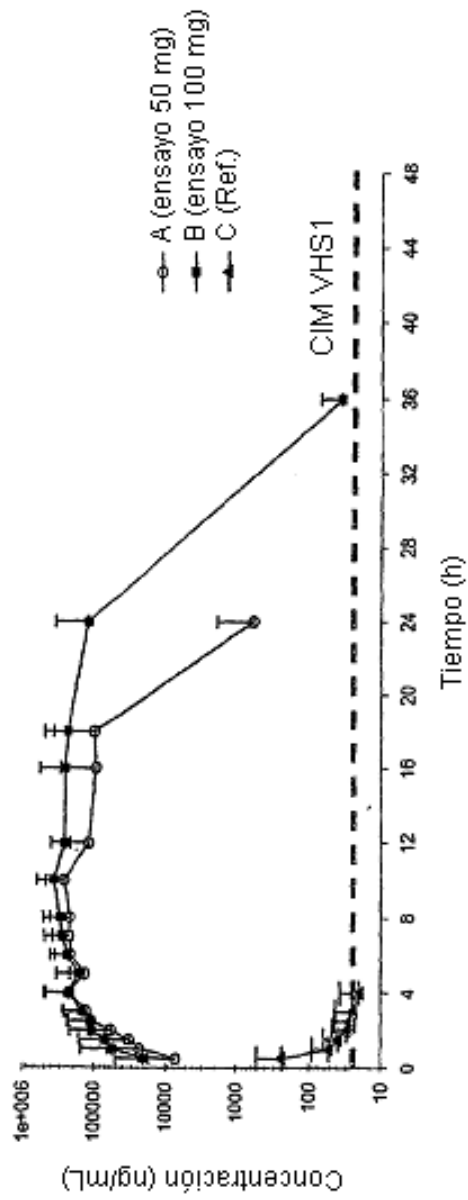


Figura 6

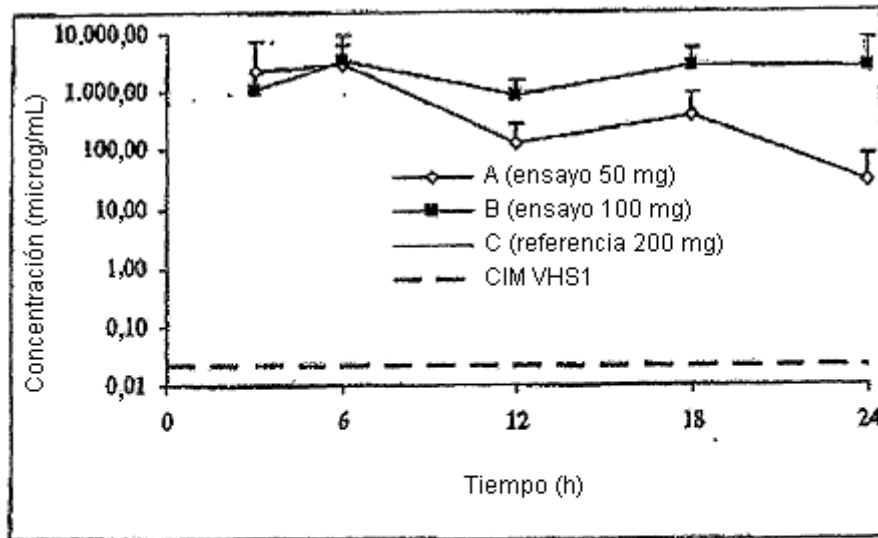


Figura 7