



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102007901553530
Data Deposito	05/09/2007
Data Pubblicazione	05/03/2009

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

FORMULAZIONI TOPICHE ANTIVIRALI IN FORMA DI GEL BIOADESIVO.

8036 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

MV/mc **“FORMULAZIONI TOPICHE ANTIVIRALI IN FORMA DI GEL BIOADESIVO”**

a nome : **FIDIA FARMACEUTICI S.p.A.**

con sede in: Abano Terme (Padova)

* * *

Campo dell'invenzione

La presente invenzione ha per oggetto formulazioni topiche in forma di gel idrofilo bioadesivo comprendenti aciclovir come ingrediente attivo.

Sfondo dell'invenzione

L'aciclovir è un analogo aciclico del nucleoside naturale 2'-deossiguanosina con attività antivirale contro l'herpes virus, un virus a DNA.

Le infezioni erpetiche genitali leggere provocano la comparsa di vescicole e ulcerazioni localizzate e di dimensioni limitate, che possono non richiedere alcun trattamento farmacologico, sebbene il trattamento di elezione per le blande infezioni erpetiche genitali sia la somministrazione locale di aciclovir al 5%.

Le infezioni erpetiche genitali gravi possono dare luogo a vescicole estese e a ulcerazione delle mucose, talora accompagnate anche da febbre, linfadenopatia e disuria. In alcuni casi le infezioni possono coinvolgere la cervice in assenza di lesioni vulvari (Rawls, W.E. (1985) Herpes simplex virus. In "Virology" chapter 26, pp 527-561. Ed. Fields B.N., Knipe, D.M., Chanock, R.M., Melnick, J.L., Roizman, B., Raven Press, New York.). Il trattamento di questa malattia è la terapia orale (200 mg di aciclovir una volta al giorno), associata al trattamento locale nel trattamento clinico.

Spesso l'aciclovir è somministrato localmente in forme di dosaggio

convenzionali, che tuttavia non sono in grado di mantenere livelli terapeuticamente efficaci di farmaco al sito d'azione per un periodo di tempo prolungato. Lo schema posologico è di cinque applicazioni al giorno. Il trattamento locale spesso fallisce sia a causa dei meccanismi fisiologici attivi di rimozione, che rimuovono la formulazione dal sito di applicazione, provocando in tal modo una distribuzione erratica del farmaco sull'area mucocutanea interessata dall'infezione, sia a causa delle numerose applicazioni necessarie per mantenere livelli efficaci di farmaco al sito di applicazione.

Per soddisfare i requisiti terapeutici, le formulazioni contenenti aciclovir destinate alla somministrazione topica in aree affette da lesioni erpetiche dovrebbero essere caratterizzate da buone proprietà di adesione alle mucose e da elevata resistenza ai meccanismi fisiologici di rimozione, così da mantenere un contatto intimo e prolungato tra la formulazione e la mucosa o l'epidermide interessate dalle lesioni erpetiche.

Le proprietà mucoadesive dei sistemi semisolidi di rilascio di farmaci sono dovute alla presenza di polimeri semi-sintetici o naturali, in grado di interagire con i substrati biologici. Tali polimeri, a contatto con i solventi acquosi, formano geli idrofilici caratterizzati da un reticolo in cui sono intrappolate le molecole d'acqua.

Gli acidi poliacrilici (PAA) sono polimeri sintetici ampiamente usati nei sistemi locali di rilascio di farmaci. I PAA sono caratterizzati da buone proprietà mucoadesive e da eccellente efficienza di ispessimento. La loro struttura reticolata e la sostanziale insolubilità in acqua rendono i PAA adatti per l'uso in sistemi a rilascio controllato di farmaci (Singla, A.K., Chawla, M., Singh, A., (2000) Potential application of carbomer in oral mucoadhesive

controlled drug delivery system: a review. Drug Dev. Ind. Pharm. **29**: 913-924).

L'acido ialuronico (HA) è un polisaccaride naturale ampiamente ripartito nella matrice extracellulare dei tessuti connettivi ed è il glicosamminoglicano predominante nelle ferite. Inoltre, si ritiene che HA svolga funzioni regolatrici e strutturali nella ricostruzione del tessuto tramite la modulazione della proliferazione dei fibroblasti e della risposta infiammatoria (Goa, K.L., Benfield, P., (1994) Hyaluronic acid, A review of its pharmacology and use as surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. Drugs, **47**: 536-566).

Anche HA presenta buone proprietà mucoadesive, poiché l'abbondanza di gruppi COOH promuove l'adesione tramite la formazione di legami a idrogeno con i substrati biologici (Pritchard, K., Lansley, A.B., Martin, G.P., Heliwell, M., Mariott, C., Benedetti, L.M. (1996) Evaluation of the bioadhesive properties of hyaluronan derivatives: detachment weight and mucociliary transport rate studies. Int. J. Pharm. **129**: 137-145).

Formulazioni contenenti acidi poliacrilici ed acido ialuronico sono, ad esempio, descritte in IT 1273742.

Descrizione dell'invenzione

Si è ora trovato che l'aciclovir può essere vantaggiosamente formulato in forma di gel idrofilo caratterizzato da ideali proprietà viscoelastiche e mucoadesive usando veicoli comprendenti sali di acido ialuronico e almeno un polimero poliacrilico (Carbopol[®] o Carbomer[®]).

Le formulazioni oggetto dell'invenzione sono caratterizzate da migliori proprietà di rilascio, migliori proprietà di mucoadesione e minore dilavabilità rispetto alle formulazioni note e disponibili in commercio. Le proprietà

viscosimetriche dei gel dell'invenzione sono inoltre compatibili con le esigenze di produzione (lavorabilità, confezionamento) e di uso (estrusione, spalmabilità) del prodotto.

I sali di acido ialuronico sono preferibilmente sali sodici di acido ialuronico a basso peso molecolare ottenuto per estrazione da tessuti animali, per fermentazione o con tecniche biotecnologiche. Il peso molecolare dell'acido ialuronico impiegato potrà variare fra 80.000 e 300.000 Da, a seconda della fonte e della tecnica produttiva. Si impiega preferibilmente acido ialuronico a peso molecolare compreso tra 90.000 e 230.000 Da. Il sale di acido ialuronico è presente nelle formulazioni dell'invenzione in percentuale in peso compresa tra lo 0,1 e l'1%, preferibilmente allo 0,2%.

Il polimero acrilico è preferibilmente Carbopol[®] 974P o Carbopol[®] 934P (detti anche Carbomer[®] 974P e 934P rispettivamente), disponibili in commercio da BF Goodrich, Ohio, USA ed è presente nelle formulazioni dell'invenzione in percentuale in peso compresa tra l'1 ed il 5%, preferibilmente all'1,5%.

La percentuale in peso di aciclovir può variare dall'1 al 10% circa ed è preferibilmente del 5%. Le formulazioni della presente invenzione contengono eccipienti convenzionali e compatibili con la somministrazione topica su pelle e mucose. Oltre ad agenti conservanti (per esempio parabeni), le formulazioni possono ad esempio contenere glicerolo e propilenglicole come agenti umettanti, polietilenglicole (per esempio PEG 400) come agente solubilizzante il principio attivo, agenti regolatori di pH, come la trietanolamina. L'efficacia terapeutica del gel dell'invenzione è risultata particolarmente vantaggiosa grazie all'azione dell'acido ialuronico sulle

lesioni provocate dalle vescicole virali.

L'invenzione è descritta in maggior dettaglio nel seguente Esempio.

ESEMPIO - Aciclovir gel al 5%

Componente	Quantità (% w/w)
Aciclovir	5.000
Eccipienti	
Carbopol [®] 974P	1.500
Ialuronato sodico (90-230 KDa)	0.200
Glicerolo	10.000
Propilenglicole	6.675
Trietanolamina	1.325
Polietilenglicole 400 (PEG 400)	6.675
Metil-p- idrossi-Benzoato	0.200
Propil-p-idrossi-Benzoato	0.020
Acqua depurata	68.405

Preparazione

L'acido ialuronico sale sodico di origine fermentativa avente peso molecolare compreso tra 90-230 KDa è stato idratato in acqua bidistillata sterile, previa solubilizzazione a caldo dei conservanti p-idrossibenzoato di metile e p-idrossibenzoato di propile. Alla soluzione sono stati aggiunti sotto agitazione magnetica il PEG 400 ed il Carbopol[®] 974P. Dopo completa idratazione del Carbopol[®] 974P, è stata aggiunta TEA per tamponare la soluzione polimerica a pH 6,0 in modo da ottenere la gelificazione del Carbopol[®] 974P. Successivamente sono stati incorporati, sempre sotto agitazione, glicerolo, glicole propilenico e infine aciclovir. Il gel così ottenuto è stato omogeneizzato con agitatore a turbina Ultraturrax (T 25 Janke & Kunkel IKA[®] - Labortechnik, G) per 5 minuti alla velocità di 13.500 rpm.

RIVENDICAZIONI

1. Formulazioni topiche in forma di geli idrofili bioadesivi comprendenti aciclovir come ingrediente attivo, ialuronato di sodio e un polimero acrilico.
2. Formulazioni secondo la rivendicazione 1 in cui l'aciclovir è presente in percentuale in peso compresa tra l'1 ed il 10%.
3. Formulazioni secondo la rivendicazione 2 in cui l'aciclovir è presente in percentuale in peso del 5%.
4. Formulazioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3 in cui lo ialuronato di sodio è preparato da acido ialuronico a peso molecolare compreso fra 80.000 e 300.000 Da.
5. Formulazioni secondo la rivendicazione 4 in cui lo ialuronato di sodio è preparato da acido ialuronico a peso molecolare compreso fra 90.000 e 230.000 Da.
6. Formulazioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5 in cui lo ialuronato di sodio è presente in percentuale in peso compresa tra lo 0.1 e l'1%.
7. Formulazioni secondo la rivendicazione 6 in cui lo ialuronato di sodio è presente in percentuale in peso dello 0,2%.
8. Formulazioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7 in cui il polimero acrilico è Carbopol[®] 974P o Carbopol[®] 934P.
9. Formulazioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8 in cui il polimero acrilico è presente in percentuale in peso compresa tra l'1 ed il 5%.
10. Formulazioni secondo la rivendicazione 9 in cui il polimero acrilico è presente in percentuale in peso dell'1,5%.

Milano, 5 settembre 2007