



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 23 584 T2** 2006.03.23

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 131 104 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 23 584.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE99/02043**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 972 109.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/29027**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.11.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.05.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.09.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.02.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 47/44** (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9803929 **18.11.1998** **SE**

(73) Patentinhaber:

Medivir AB, Huddinge, SE

(74) Vertreter:

**Dehmel & Bettenhausen, Patentanwälte, 80331
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

LEKARE, Gunilla, S-784 50 Borlänge, SE

(54) Bezeichnung: **ANTIVIRALE ZUSAMMENSETZUNGEN WELCHE PROPYLENGLYKOL UND ISOPROPYL-ALKAN-
SÄUREESTER ENTHALTEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Diese Erfindung betrifft topische antivirale Formulierungen, die für eine orofaziale oder genitale Applikation geeignet sind und ein entzündungshemmendes Agens und ein antivirales Agens umfassen. Die Erfindung betrifft außerdem die Behandlung oder Prophylaxe von Herpesvirus-Erkrankungen unter Verwendung derartiger Formulierungen.

Grundlagen der Technik

[0002] Die internationale Patentanmeldung WO 96/24355 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend eine topisch verträgliche antivirale Substanz und ein entzündungshemmendes Glucocorticoid in einem pharmazeutisch verträglichen Träger. Die in dieser Anmeldung offen gelegten Träger umfassen herkömmliche Formulierungen für jedes der jeweiligen aktiven Agentien, das heißt, eine herkömmliche antivirale Formulierung ist mit einer herkömmlichen Glucocorticoid-Formulierung kombiniert. Derartige kombinierte Formulierungen besitzen eine große Anzahl an Bestandteilen, die möglicherweise miteinander reagieren, was zu einer ungewissen Stabilität und ungewissen physikochemischen Merkmalen führt.

[0003] Die europäische Patentanmeldung Nr. EP 44543 bezieht sich auf Öl-in-Wasser-Formulierungen des acyclischen Nucleosids und antiviralen Agens Acyclovir und beschreibt, dass eine wirksame topische Penetration erfordert, dass der Träger wenigstens 30 Gewichtsprozent, vorzugsweise wenigstens 40 Gewichtsprozent, Propylenglycol umfasst. Diese Formulierung, als MAC-Formulierung bezeichnet, bildet die Basis des am häufigsten vermarkteten topischen Acyclovir-Präparates.

[0004] Die internationale Patentanmeldung Nr. WO 91/11187 bezieht sich auf Öl-in-Wasser oder wässrige topische Formulierungen des acyclischen Nucleosids und antiviralen Agens Penciclovir. Diese Formulierungen müssen wenigstens 30 Gewichtsprozent, vorzugsweise wenigstens 35 Gewichtsprozent, Propylenglycol umfassen. Die europäische Patentanmeldung Nr. EP 416 739 bezieht sich auf topische Formulierungen von Penciclovir, umfassend wenigstens 30 Gewichtsprozent Propylenglycol und einen Decylmethylsulfoxid-Emulgator. Die internationale Patentanmeldung Nr. WO 93/00905 bezieht sich auf topische Formulierungen von Penciclovir, umfassend wenigstens 30 Gewichtsprozent, vorzugsweise wenigstens 35 Gewichtsprozent, Propylenglycol und einen Cetomacrogol 1000 Emulgator.

[0005] Die Formulierung eines Kombinationsproduktes, umfassend eine stark lipophile Komponente wie Hydrocortison und eine mäßig lipophobe Komponente wie ein acyclisches Nucleosidanalogen, ist im Falle herkömmlicher Pharmazeutika schwierig, aber noch schwieriger im Falle eines topischen Präparates, wo Freisetzungsraten der Wirkstoffe in das Zielgewebe berücksichtigt werden müssen. Wie in den Veröffentlichungen der beiden unmittelbar oberen Absätze beschrieben, ist es bis jetzt als essenziell betrachtet worden, eine große Menge Propylenglycol zu verwenden, wenn acyclische Nucleoside formuliert werden, um eine adäquate Penetration des antiviralen Agens in die Haut oder Schleimhaut zu erreichen. Wir haben allerdings entdeckt, dass, während herkömmliche, hoch konzentrierte Propylenglycol-Träger zur Zubereitung wirksamer antiviraler Zusammensetzungen im Rahmen der oben erwähnten WO 96/24355 verwendet sein können (d.h. Zusammensetzungen, umfassend ein Glucocorticoid und ein antivirales Agens), diese herkömmlichen Träger ein Produkt mit einer unerwünscht kurzen Haltbarkeit und einer geringeren Leistung als die optimale antivirale und therapeutische Leistung ergeben.

Offenlegung der Erfindung

[0006] Gemäß der Erfindung ist eine wie in Anspruch 1 definierte topische Zusammensetzung bereitgestellt.

[0007] Im Kontext der Erfindung erlaubt diese Kombination einer geringeren Konzentration Propylenglycol zusammen mit einem Isopropylalkansäureester eine gute Penetration und Freisetzung der antiviralen Komponente, während gleichzeitig die von den herkömmlichen antiviralen Zusammensetzungen gezeigte Instabilität vermieden ist.

[0008] Die Zusammensetzungen der Erfindung sind für die Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen zweckdienlich, die von Mitgliedern der Herpesvirus-Familie verursacht werden, wie Herpes-simplex Typ 1 (vorwiegend eine orofaziale Infektion), Herpes-simplex Typ 2 (vorwiegend eine genitoanale Infektion), Varicella-Zoster-Virus Primärinfektion (Hühner-Pocken) und Sekundärinfektion (Gürtelrose), humaner Herpesvirus

Typ 6 und 8 (am Hautzustand des Kaposi Sarkoms beteiligt) und ähnliche. Prophylaxe im Kontext der Erfindung beinhaltet Infektionsprävention (einschließlich Verhinderung der Ausbreitung ins benachbarte gesunde Gewebe) und Prävention der Reaktivierung einer früheren Herpesvirus-Infektion wie Reaktivierung von Herpes, das im Nervengewebe ruht.

[0009] Ein weiterer Aspekt der Erfindung stellt folglich die Verwendung der oben definierten Zusammensetzung in der Medizin bereit, besonders bei der Herstellung eines topischen Medikaments für die Behandlung oder Prophylaxe von Herpesvirus-Infektionen in Menschen, insbesondere Herpes-simplex Typ 1 und Herpes-simplex Typ 2.

[0010] Hier gemachte Angaben zu Gewichtsprozenten beziehen sich auf das Gewicht der Komponente bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung.

[0011] Besonders bevorzugte antivirale Agentien umfassen Penciclovir, 9-[4-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl]guanin (H2G) und insbesondere Acyclovir. Das antivirale Agens kann in Form einer Prodrug vorliegen, die in situ metabolisiert wird, zum Beispiel mit epidermalen Esterasen oder Xanthinoxidasen, um ein antivirales Agens, wie eines der oben angeführten, zu bilden.

[0012] Das antivirale Agens ist in der Formulierung im Wesentlichen in herkömmlichen Konzentrationen für das jeweilige Nukleosid enthalten: vorzugsweise 1–7 Gewichtsprozent, wie etwa 4–5 Gewichtsprozent. Vorteilhafterweise ist die Formulierung bezogen auf das antivirale Agens weitgehend oder vollständig gesättigt.

[0013] Hydrocortison und seine Ester sind besonders bevorzugt.

[0014] Das Hydrocortison (Glucocorticoid) ist in der Formulierung im Wesentlichen in herkömmlichen Konzentrationen für das jeweilige Glucocorticoid enthalten, diese Konzentrationen sind in der Glucocorticoid-Technik gut bekannt und liegen allgemein im Bereich von 0,1 bis 10 Gewichtsprozent. Zum Beispiel kann die Formulierung 0,5 bis 2 Gewichtsprozent, wie etwa 1 Gewichtsprozent, Hydrocortison enthalten.

[0015] Das Glucocorticoid und die antiviralen Komponenten können im Wesentlichen in gelöster Form vorliegen, abhängig vom Träger, sind aber aus einem feinstzerkleinerten Rohmaterial geeignet zubereitet, wie dasjenige, wo >75%, vorzugsweise mehr als 90% der Partikel kleiner als eine definierte Partikelgröße sind. Zum Beispiel ist das Glucocorticoid Hydrocortison aus einem Rohmaterial mit einer Partikelgröße von weniger als 5 µm geeignet zubereitet. Das antivirale Acyclovir oder Penciclovir liegt mit einer Partikelgröße von weniger als 7 µm geeignet vor.

[0016] Die Zusammensetzungen der Erfindung sind biphasisch und umfassen diskrete Öl- und Wasser-Phasen, das heißt eine Öl-in-Wasser-Emulsion. Vorzugsweise umfasst die Zusammensetzung eine dispergierte Öl-Phase und eine kontinuierliche wässrige Phase. Der Isopropylalkansäureester und die typischerweise lipophile Glucocorticoid-Komponente werden bevorzugt in der Öl-Phase gefunden, während das antivirale Nukleosid im Allgemeinen in der wässrigen Phase gefunden wird, typischerweise zusammen mit dem Propylenglycol.

[0017] Komponenten der Öl-Phase können herkömmliche Fette und Öle und ihre Ester sein, wie sie in europäischen oder anderen Pharmakopöen gefunden werden. Komponenten der Öl-Phase sind vorzugsweise nicht fettig, nicht färbend und wasserlöslich. Herkömmliche pharmazeutische Komponenten der Öl-Phase umfassen Mineralöle wie Vaseline, flüssiges Paraffin und ähnliches, Alkansäuren wie Stearinsäure und Fettalkohole wie Cetostearylalkohol, gerad- oder verzweigt-kettige mono- oder dibasische Alkylester wie Diisopropylidipat, Isocetylstearat, Propylenglycoldiester von Kokosnussfettsäuren, Decyloleat, Butylstearat, 2-Ethylhexylpalmitat und andere 2-Ethylhexansäureester und ähnliche.

[0018] Bevorzugte Isopropylalkansäureester umfassen Dodecanat-, Myristat-, Palmitat-, Stearat-, Eicosanat- oder Behenoat-ester, insbesondere Isopropylmyristat. Die Zusammensetzung der Erfindung umfasst etwa 10 bis etwa 25 Gewichtsprozent Isopropylalkansäureester, vorzugsweise etwa 12 bis etwa 18 Gewichtsprozent, wie etwa 15 Gewichtsprozent.

[0019] Die Zusammensetzung der Erfindung umfasst etwa 15 bis etwa 25 Gewichtsprozent Propylenglycol wie etwa 18 bis etwa 22 Gewichtsprozent. Geeigneterweise liegt der Propylenglycol-Gehalt bei etwa 20 Gewichtsprozent, da diese Konzentration im Allgemeinen eine gute konservierende Wirkung sicherstellt, ohne exogene Konservierungsmittel in der Zusammensetzung zu erfordern.

[0020] Die Zusammensetzung der Erfindung enthält geeigneterweise einen Emulgator (oberflächenaktive Substanz), typischerweise in einer Menge von 0,05 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 1 Prozent. Die europäische Pharmakopöe beschreibt zahlreiche pharmazeutisch verträgliche Emulgatoren, einschließlich anionischer, kationischer und nichtionischer Emulgatoren.

[0021] Beispielhafte nichtionische Emulgatoren umfassen Cetomacrogole, wie Cetomacrogol 1000, Ethylen- oder Diethylenglycolmonostearat, Glycerylester wie Behenoat, Oleat, Stearat etc., Laureth-Verbindungen wie Lauromacrogole, Macrogolmonomethylether, Mono- und Diglyceride, Nonoxinole, Octoxinole, Poloxamere wie Poloxamer 407, Poloxylcastoröle, Polyoxylstearate, Polysorbate, Polyvinylalkohole, Propylenglycoldiacetate, Sorbitanester und ähnliche. Poloxamer 188 ist eine bevorzugte nichtionische oberflächenaktive Substanz.

[0022] Beispielhafte anionische Emulgatoren umfassen Aluminiummonostearat, Calciumstearat, Sulfat-Castoröl, Magnesiumstearat, Pendecamain, Natriumoleat, Natriumstearat, Natriumstearyl fumarat, Natriumtetradecylsulfat, Zinkstearat und ähnliche. Ein bevorzugter anionischer Emulgator ist Natriumlaurylsulfat.

[0023] Die Zusammensetzungen der Erfindung können ebenfalls herkömmliche Hilfsmittel enthalten wie Oberflächenanästhetika, Sonnenschutzmittel, Geschmacksstoffe, Duftstoffe, Weichmacher oder Hautfarbstoffe und Maskierungsmittel.

[0024] Die Zusammensetzungen der Erfindung können mit herkömmlichen Mischtechniken zubereitet sein. Vorzugsweise sind die Zusammensetzungen mit herkömmlichen biphasischen Mischtechniken zubereitet, wodurch die Öl- und Wasser/Propylenglycol-Phasen separat gemischt und homogenisiert und auf eine normale Temperatur vor dem Mischen gebracht werden. Die Wirkstoffe (das heißt das Glucocorticoid und das Nucleosidanalogen) können zu ihren jeweiligen Öl- und Wasser-Phasen vor oder nach dem Mischen gegeben werden. Vorzugsweise werden die Wirkstoffe nach Mischen der beiden Phasen zugegeben, um die Neigung zum Rekristallisieren zu minimieren. Dies bedeutet, dass es ein größeres Volumen gibt, wenn die Wirkstoffe zugegeben werden und zusätzlich die biphasische Mischung im Allgemeinen eine geringere Temperatur hat.

[0025] Die zu heilenden viralen Erkrankungszustände, wie Herpes-simplex Läsionen auf den Lippen und/oder auf den Genitalien oder Herpes-Zoster (Gürtelrose) sind episodisch. Wie bei allen antiviralen Behandlungen ist es wünschenswert, nach der Reaktivierung einer ruhenden Herpesinfektion mit der Applikation des Medikaments so früh wie möglich in eine beginnende gespürte oder Herpes-verdächtige Läsion zu beginnen. Zum Beispiel empfinden viele Menschen Wärme oder ein Brennen an dem entstehenden Krankheitsherd einen oder mehrere Tage bevor die ersten sichtbaren Anzeichen einer Herpesläsion erkennbar werden. Applikation der Zusammensetzung der Erfindung wird vorzugsweise an dieser Stelle begonnen. Bei manchen Patienten kann eine Exposition an bestimmte Stimuli wie UV-Licht beim Skifahren oder tropische Sonne, schwerer emotionaler Stress oder Menstruation, die Reaktivierung von Herpesläsionen an bestimmten Stellen induzieren. Die Zusammensetzung der Erfindung kann prophylaktisch nach Exposition an diesen Stimuli appliziert werden. Auf jeden Fall ist es für Menschen von Vorteil, die für Herpesläsionen anfällig sind, die Zusammensetzung für eine schnelle Applikation bei Bedarf der Einfachheit halber vorrätig zu halten. Dementsprechend ist es für die Zusammensetzung der Erfindung wünschenswert, dass sie eine lange Haltbarkeit ohne Kühlung aufweist, so dass das Medikament zu Hause oder an der Arbeitsstelle und/oder für die Reise verpackt aufbewahrt sein kann.

[0026] Die Zusammensetzung wird im Allgemeinen auf die beginnende oder offensichtliche Läsion zwei- bis zwölfmal pro Tag, wie alle drei Stunden, während einer Episode appliziert. Die Applikation wird vorzugsweise wenigstens bis zum Stadium des harten Schorfs fortgesetzt, was im Allgemeinen 3 bis 10 Tage von den ersten Anzeichen einer erwarteten Episode dauert.

[0027] Die Zusammensetzung der Erfindung liegt vorzugsweise in einer Tube vor, die 0,25 bis 50 ml enthält. Geeigneterweise enthält die Tube eine hinreichende Menge für eine einzige Gesichts- oder Genitalherpeseepisode wie 1 bis 5 ml. Dies erlaubt mehrere tägliche Applikationen über nicht mehr als eine Woche oder zehn Tage, wobei der Rest verworfen wird, was folglich mögliche Kontaminationen der offenen Tube und/oder Kreuzinfektionen von Individuen minimiert, die dieselbe Tube benutzen.

[0028] Vorklinische Wirksamkeit der Zusammensetzungen der Erfindung können getestet sein, wie es in den Beispielen oder mit der übernommenen Übertragung des Immunitätsmodells gezeigt ist, das in WO 96/24355 und WO 96/24963 beschrieben ist.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0029] Verschiedene Anwendungsformen der Erfindung werden nun mit Hilfe von Beispielen nur mit Bezug auf die folgenden nicht einschränkenden Beispiele und Zeichnungen erläutert, in denen:

[0030] [Fig. 1](#) ein Diagramm einer Bewertung von Läsionen gegen die Zeit bei Herpes-infizierten Meer-schweinchen ist, die eine Zusammensetzung der Erfindung oder ein Placebo topisch erhalten;

[0031] [Fig. 2](#) ein Diagramm einer Bewertung von Läsionen gegen die Zeit bei Herpes-infizierten Meer-schweinchen ist, die eine Zusammensetzung, umfassend einen herkömmlichen Träger, oder ein Placebo to-pisch erhalten;

[0032] [Fig. 3](#) ein Diagramm einer Bewertung von Läsionen gegen die Zeit bei Herpes-infizieren Meer-schweinchen ist, die eine Zusammensetzung, die außerhalb des Rahmens der Erfindung liegt, oder ein Place-bo topisch erhalten;

[0033] [Fig. 4](#) eine Mikrofotografie ist, die Kristallwachstum in einer herkömmlichen Formulierung zeigt;

[0034] [Fig. 5](#) eine Mikrofotografie ist, die das Ausbleiben von Kristallwachstum in einer herkömmlichen For-mulierung der Erfindung zeigt;

[0035] [Fig. 6](#) ein Diagramm einer Bewertung von Läsionen gegen die Zeit bei Herpes-infizierten Meer-schweinchen ist, die eine Zusammensetzung der Erfindung oder eine gemäß WO 96/24355, Beispiel 3, zube-reitete Zusammensetzung topisch erhalten;

[0036] [Fig. 7](#) ein Diagramm einer Bewertung von Läsionen gegen die Zeit bei Herpes-infizierten Meer-schweinchen ist, die eine alternative Zusammensetzung der Erfindung oder eine analog zu WO 96/24355 zu-bereitete Zusammensetzung topisch erhalten.

Genauere Beschreibung

Beispiel 1

[0037] Eine Zusammensetzung gemäß der Erfindung ist mit den folgenden Bestandteilen zubereitet:

Öl-Phase

Cetostearylalkohol	6,75 g	6,75%
Vaseline	10,00 g	10,0%
flüssiges Paraffin	5,65 g	5,65%
Isopropylmyristat	15,00 g	15,0%

wässrige Phase

Propylenglycol	20,00 g	20,0%
Natriumlaurylsulfat	0,80 g	0,8%
Poloxamer 188	1,00 g	1,0%
gereinigtes Wasser	34,8 g	34,8%

Wirkstoffe

Acyclovir	5,00 g	5,0%
Hydrocortison	1,00 g	1,0%

[0038] Die Partikelgröße von Acyclovir (Recordati feinstzerkleinert, USP23/BP93/Eur Ph III) war 10% = 2 µm, 50% = 4 µm, 90% = 7 µm & 100% = 15 µm. Die Partikelgröße von Hydrocortison (Pharmacia & Upjohn feinst-

zerkleinert USP/EP/BP) war 100% < 5 µm, geometrischer mittlerer Durchmesser 2 µm. Das gereinigte Wasser ist mittels Umkehrosmose behandelt.

[0039] Die Bestandteile der Öl-Phase und wässrigen Phase werden zu ihren jeweiligen Mischgefäßen gegeben, die auf 70°C unter Rühren erhitzt sind. Wenn die Phasen bei gleicher Temperatur sind, wird die Öl-Phase auf die wässrige Phase von oben gegossen, während 3 bis 5 Minuten kontinuierlich mit der höchst möglichen Geschwindigkeit gerührt wird, was verhindert, dass Luft in die Mischung gezogen wird. Die folglich emulgierte Mischung wird dann homogenisiert und unter kontinuierlichem Rühren auf 32–25°C gekühlt. Die Wirkstoffe werden dann zugegeben und das Rühren wird fortgesetzt, bis die Wirkstoffe benetzt und eingemischt sind. Die Mischung wird nochmals homogenisiert und gekühlt, bis die Creme bei etwa 30°C eindickt, bevor sie verpackt wird.

Beispiel 2

[0040] Eine Penciclovir/Hydrocortison-Zusammensetzung gemäß der Erfindung wurde mit den folgenden Komponenten zubereitet:

Öl-Phase

Cetostearylalkohol	6,75 g	6,75%
Vaseline	10,00 g	10,0%
flüssiges Paraffin	5,65 g	5,65%
Isopropylmyristat	15,00 g	15,0%

wässrige Phase

Propylenglycol	20,00 g	20,0%
Natriumlaurylsulfat	0,80 g	0,8%
Poloxamer 188	1,00 g	1,0%
gereinigtes Wasser	34,8 g	34,8%

Wirkstoffe

Penciclovir	5,00 g	5,0%
Hydrocortison	1,00 g	1,0%

[0041] Die Partikelgröße von Hydrocortison (Pharmacia & Upjohn feinstzerkleinert USP/BP/BP) war 100% < 5 µm, geometrischer mittlerer Durchmesser 2 µm. Das gereinigte Wasser ist mittels Umkehrosmose behandelt. Das Penciclovir wurde zu einem mittleren Durchmesser von 5 µm feinstzerkleinert.

[0042] Die Bestandteile der Öl-Phase und wässrigen Phase werden zu ihren jeweiligen Mischgefäßen gegeben, die auf 70°C unter Rühren erhitzt sind. Wenn die Phasen bei gleicher Temperatur sind, wird die Öl-Phase auf die wässrige Phase von oben gegossen, während 3 bis 5 Minuten kontinuierlich mit der höchst möglichen Geschwindigkeit gerührt wird, was verhindert, dass Luft in die Mischung gezogen wird. Die folglich emulgierte Mischung wird dann homogenisiert und unter kontinuierlichem Rühren auf 32–25°C gekühlt. Die Wirkstoffe werden dann zugegeben und das Rühren wird fortgesetzt, bis die Wirkstoffe benetzt und eingemischt sind. Die Mischung wird nochmals homogenisiert und gekühlt, bis die Creme bei etwa 30°C eindickt, bevor sie verpackt wird.

Vergleichsbeispiel 1

[0043] Eine Acyclovir/Hydrocortison-Zusammensetzung, bei der der MAC-Träger nach Stand der Technik verwendet ist und in EP 44543 beschrieben und beansprucht ist, wurde mit den folgenden Komponenten zubereitet:

Öl-Phase

Cetostearylalkohol	33,75 g	6,75%
Vaseline	50,00 g	10,0%
flüssiges Paraffin	28,25 g	5,65%

wässrige Phase

Propylenglycol	200,00 g	20,0%
Natriumlaurylsulfat	4,00 g	0,8%
Poloxamer 188	5,00 g	1,0%
gereinigtes Wasser	148,82 g	29,8%

Wirkstoffe

Acyclovir	28,19 g	5,0%
Hydrocortison	5,02 g	1,0%

[0044] Die Bestandteile wurden im Wesentlichen wie in Beispiel 1 beschrieben gemischt.

Vergleichsbeispiel 2

[0045] Eine Acyclovir/Hydrocortison-Zusammensetzung, bei der Propylenglycol in einer geringen Konzentration (bezogen auf die MAC-Formulierung nach Stand der Technik) aber ohne den Isopropylalkansäureester (IPM) der Zusammensetzung der Erfindung verwendet ist, wurde mit den folgenden Komponenten zubereitet:

Öl-Phase

Cetostearylalkohol	6,75 g	6,75%
Vaseline	10,00 g	10,0%
flüssiges Paraffin	5,65 g	5,65%

wässrige Phase

Propylenglycol	25,00 g	25,0%
Natriumlaurylsulfat	0,80 g	0,8%
Poloxamer 188	1,00 g	1,0%
gereinigtes Wasser	44,8 g	44,8%

Wirkstoffe

Acyclovir	5,00 g	5,0%
Hydrocortison	1,00 g	1,0%

[0046] Die Bestandteile wurden im Wesentlichen wie in Beispiel 1 beschrieben gemischt.

Biologisches Beispiel 1

[0047] Die antivirale Wirksamkeit von Zusammensetzungen gemäß der Erfindung und den Vergleichsbeispielen wird in einem Meerschweinchen-Modell getestet (Alenius et al., J. Inf. Dis. 145 569–573 (1982)). Zusammengefasst: das Modell umfasst die Etablierung einer primären Herpes-simplex-Virusinfektion auf enthaarten

Arealen des Rückens von Meerschweinchen. 24 Stunden nach Inokulation werden die Test- und Placebo-Zusammensetzungen auf die beginnenden Herpesläsionen aufgetragen. Diese topische Verabreichung wird zweimal täglich 3 bis 4 Tage wiederholt. Das Aussehen der Läsionen wird täglich doppelt blind bewertet und die Bewertungen mehrerer Tiere werden gemittelt, wobei

- 0 für keine Entwicklung von Läsionen steht,
- 1 für einige verstreute Läsionen steht,
- 2 für mehrere Läsionen, manche konfluent, steht,
- 3 für eine maximale Entwicklung konfluenter Läsionen steht.

[0048] [Fig. 1](#) zeigt die Ergebnisse einer Zusammensetzung gemäß der Erfindung (Beispiel 1) im Vergleich mit einer Placebo-Formulierung (die zum Vergleichsbeispiel 1 analoge MAC-Formulierung, aber ohne Wirkstoffe), die das nicht gehemmte virale Wachstum darstellt. [Fig. 2](#) zeigt eine Zusammensetzung, die im Wesentlichen dem Stand der Technik entspricht (Vergleichsbeispiel 2 – Acyclovir & Hydrocortison in einer MAC-Formulierung), im Vergleich mit dem entsprechenden Placebo. [Fig. 3](#) zeigt eine Zusammensetzung, die nicht im Rahmen der Erfindung liegt (Vergleichsbeispiel 2, wenig PG/IPM-frei) im Vergleich mit dem Placebo.

[0049] Wenn wir zuerst die Placebo-Formulierungen betrachten, ist es offensichtlich, dass in Abwesenheit der Kombination aus antiviralem Agens und Glucocorticoid sich schwere Läsionen innerhalb von 3 Tagen bilden und die nicht innerhalb von 8 Tagen abheilen.

[0050] Eine Zusammensetzung, umfassend die antivirale/Glucocorticoid-Kombination weitgehend gemäß der oben erwähnten WO 96/24355 (Vergleichsbeispiel 1), wurde frisch hergestellt und enthielt ein antivirales Nukleosidanalogen und ein entzündungshemmendes Glucocorticoid in einer herkömmlichen MAC-Formulierung. Diese Formulierung zeigt eine verzögerte Entwicklung schwerer Läsionen (Tage 1 bis 5) und eine etwas geringere Intensität der Läsionen (maximale Bewertung 2 an Tag 6). Wie es in WO 96/24355 vermutet ist, sind derartige Formulierungen bei der Behandlung und Prophylaxe von Herpesinfektionen folglich von Nutzen. Allerdings ist diese MAC-Formulierung für eine kommerzielle Verwendung für eine Wirkstoffkombination nicht praktikabel, wie es in Testbeispiel 1 beschrieben ist.

[0051] Wenden wir uns nun dem Vergleichsbeispiel 2 in [Fig. 3](#) zu, wie es von der Offenlegung der oben erwähnten EP 44543, WO 91/11187, EP 416 739 und WO 93/00905 vorhergesagt ist, die sich auf die verschiedenen Aspekte und Anwendungen der MAC-Formulierung bezieht, vermindert die Verringerung des Propylenglycolgehaltes unter die „mindestens 30 Gewichtsprozent“, der von diesen Patenten und Anwendungen empfohlen wird, die antivirale Wirksamkeit und führt zu einer Formulierung, die nur geringfügig besser als das Placebo ist. Insbesondere ist die Bewertung der Läsionen weniger als ein halbe Einheit geringer als das Placebo mit kaum messbarem Verminderung der Entstehungszeit von Läsionen und Abheilzeit.

[0052] Im Gegensatz dazu zeigen die Zusammensetzungen der Erfindung, wie in [Fig. 1](#) dargestellt, eine signifikant verbesserte Wirksamkeit bezogen sowohl auf das Placebo als auch auf die Formulierung im Wesentlichen nach Stand der Technik in [Fig. 2](#). Insbesondere bleibt die Bewertung der Läsionen zu allen Zeitpunkten kleiner als 1 und ist unter 0,5 an Tag 8. Eindeutig unterstützt die Kombination aus verringerter Propylenglycol-Konzentration zusammen mit der Zugabe des Isopropylalkansäureesters, Isopropylmyristat, signifikant die antivirale und therapeutische Wirksamkeit der Kombinationsprodukte, die ein antivirales und ein entzündungshemmendes Glucocorticoid umfassen.

[0053] [Fig. 6](#) stellt die Bewertung der Läsionen als Funktion der Tage im Meerschweinchen-Modell dar, wie es oben allgemein beschrieben ist, aber ein leicht pathogenerer Stamm von Herpes-simplex Typ 1 ist eingesetzt worden, von einem Versuch, wo die Zusammensetzung der Erfindung (Beispiel 1) mit einer Zusammensetzung verglichen wird, die ebenfalls Hydrocortison und Acyclovir umfasst, aber gemäß Beispiel 3 unserer mit anhängigen Anmeldung WO 96/24355 zubereitet ist. Es ist offensichtlich, dass beide Zusammensetzungen eine gute Heilung bereitstellen, aber die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung weist eine verbesserte Leistung bezüglich der Schwere der Läsionen in der frühen Phase der Infektion auf. Wenn das Verschwinden der Läsionen aufgetragen wird, ist die Fläche unter der Kurve für die Zusammensetzung der Erfindung ungefähr 10% kleiner als diejenige bei der Formulierung nach Stand der Technik.

[0054] [Fig. 7](#) stellt die Bewertung der Läsionen als Funktion der Tage im Meerschweinchen-Modell dar, beschrieben mit Bezug auf [Fig. 6](#) von einem Versuch, wo die Creme von Beispiel 2 appliziert ist, die alternativ das antivirale Penciclovir und das Glucocorticoid Hydrocortison enthält. Zum Vergleich wurde eine Creme analog dem in unserer mit anhängigen WO 96/24355 beschriebenen Verfahren unter Verwendung einer kommerziell erhältlichen Denavir® (Penciclovir) (SmithKline Beecham) Creme und ACO 1% Hydrocortison zubereitet.

Die Zusammensetzung der Erfindung sorgt für eine signifikant geringere Bewertung schwerer Läsionen. Die Placebo-Tiere, die mit dem entsprechenden Wirkstofffreien Träger behandelt sind, sind ebenfalls in [Fig. 7](#) dargestellt.

Testbeispiel 1

[0055] [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#) sind Mikrofotografien mit 40-facher Vergrößerung von einer Zusammensetzung, die eine Formulierung im Wesentlichen nach Stand der Technik wiedergibt ([Fig. 4](#), Vergleichsbeispiel 1), und von einer Zusammensetzung der Erfindung ([Fig. 5](#), Beispiel 1).

[0056] Unter Bezugnahme zunächst auf [Fig. 5](#), die eine Zusammensetzung der Erfindung nach einer sechsmonatigen Aufbewahrung bei 25°C zeigt, ist es offensichtlich, dass das kristalline Acyclovir und die Globuli der Öl-Phase in der wässrigen Phase gut verteilt sind. Das Aussehen dieser Formulierung nach sechsmonatiger Aufbewahrung gleicht effektiv dem Aussehen einer frisch zubereiteten Formulierung.

[0057] Im Gegensatz dazu zeigt [Fig. 4](#) eine 40-fache Vergrößerung einer Formulierung, die ein Glucocorticoid und ein Nukleosidanalogen als antivirales Agens in einem Träger umfasst und gemäß Stand der Technik formuliert ist, nämlich mit etwa 40 Gewichtsprozent Propylenglycol. Frisch zubereitet war diese Formulierung von der entsprechenden Formulierung in [Fig. 5](#) mikroskopisch nicht zu unterscheiden. Allerdings nach nur 3 Monaten und 3 Wochen Aufbewahrung bei 25°C sind in der Formulierung gemäß Stand der Technik lange kristallartige Nadeln gewachsen. Die Analyse zeigte, dass diese Nadeln die Hydrocortison-Komponente der Formulierung umfassen, die aus der Lösung in der Öl-Phase ausgefallen ist, was zu einer signifikant suboptimalen topisch bioverfügbaren Mengen an dieser Komponente in der Formulierung führt. Zusätzlich ist es ebenfalls offensichtlich, dass die Öl-Phase weniger ausgeprägt verteilt ist als in der Mikrofotografie von [Fig. 5](#).

[0058] Obwohl die Erfindung mit Bezug auf bestimmte vorgeschlagene und konkrete Anwendungsformen, mit dem antiviralen Agens Acyclovir, dem Isopropylalkansäureester IPM etc. als Beispiele, veranschaulicht worden ist, ist es einzusehen, dass die Erfindung durch diese Offenlegung nicht eingeschränkt ist und den Geist und Rahmen der begleitenden Ansprüche umfasst.

Patentansprüche

1. Topische Zusammensetzung in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion, umfassend 0,1–10% (w/w) Hydrocortison und 1–7% (w/w) eines antiviralen Nukleosidanalogs, ausgewählt aus Acyclovir, Penciclovir oder 9-(4-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl)guanin in einem pharmazeutischen Träger, umfassend Propylenglykol und einen Isopropyl-C₁₂-C₂₂-Alkansäureester, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Träger im Verhältnis zum Gesamtgewicht der Zusammensetzung 15–25% (w/w) Propylenglykol und 10–25% (w/w) eines Isopropyl-C₁₂-C₂₂-Alkansäureesters umfasst.

2. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Träger im Verhältnis zum Gesamtgewicht der Zusammensetzung 18–22% (w/w), vorzugsweise etwa 20% (w/w) Propylenglykol umfasst.

3. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Träger im Verhältnis zum Gesamtgewicht der Zusammensetzung 12–18% (w/w), vorzugsweise etwa 15% (w/w) eines Isopropylalkansäureesters umfasst.

4. Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, wobei der Isopropylalkansäureester ausgewählt wird aus Dodecanat-, Myristat-, Palmitat-, Stearat-, Eicosanat- oder Behenoat-Estern oder Gemischen davon.

5. Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, wobei der Isopropylalkansäureester Isopropylmyristat ist.

6. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Nukleosidanalogen Acyclovir ist.

7. Zusammensetzung gemäß Anspruch 6, wobei die Zusammensetzung 4–7% (w/w) Acyclovir und 0,5–2% (w/w) Hydrocortison umfasst.

8. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung 1–7% (w/w) Penciclovir und 0,5–2% (w/w) Hydrocortison umfasst.

9. Verwendung einer Zusammensetzung, wie sie in Anspruch 1 definiert ist, für die Herstellung eines Me-

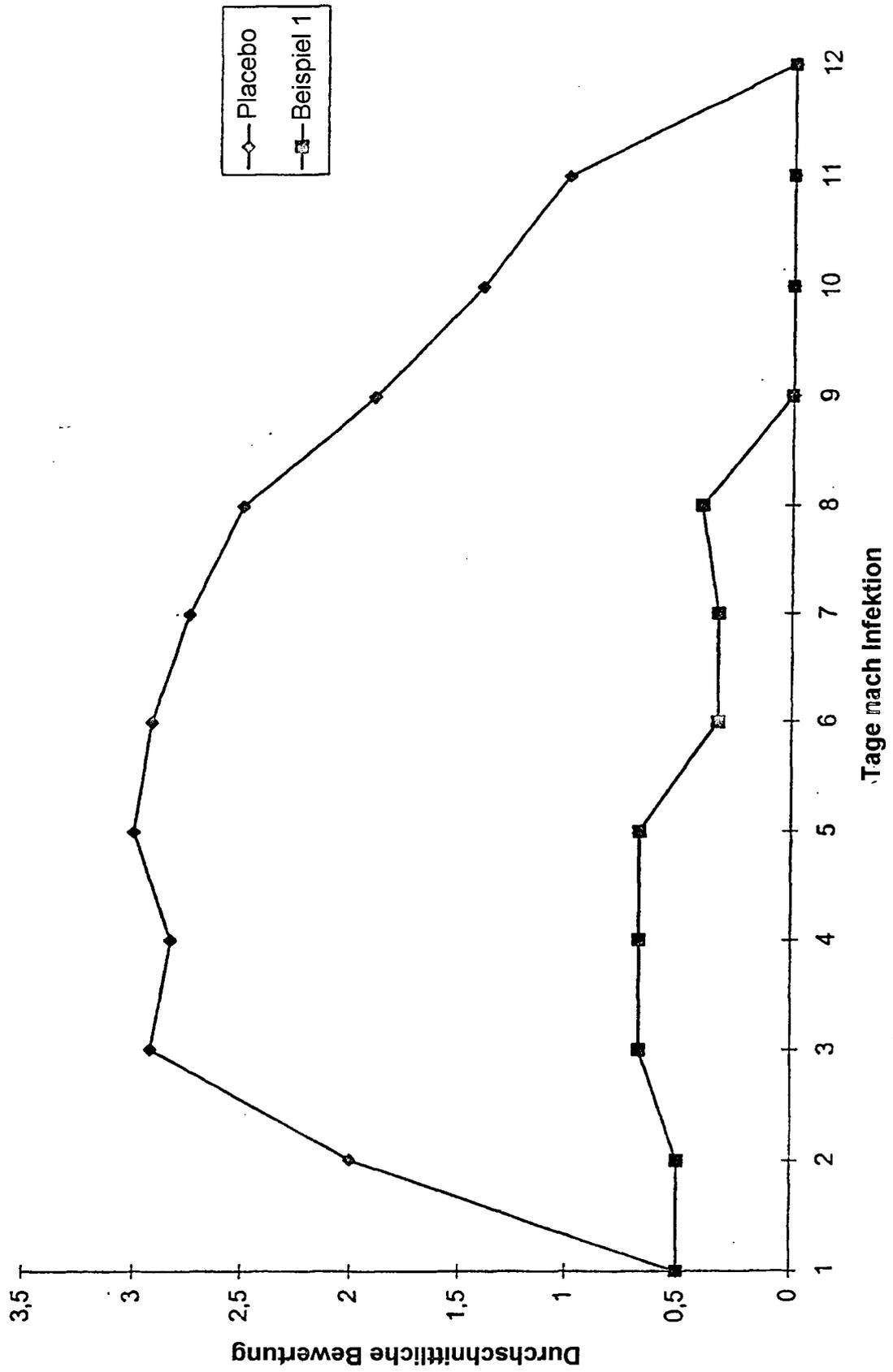
DE 699 23 584 T2 2006.03.23

Medikaments für die Behandlung oder Prophylaxe von Herpesvirus-Infektionen, wobei das Medikament für eine topische Verabreichung formuliert ist.

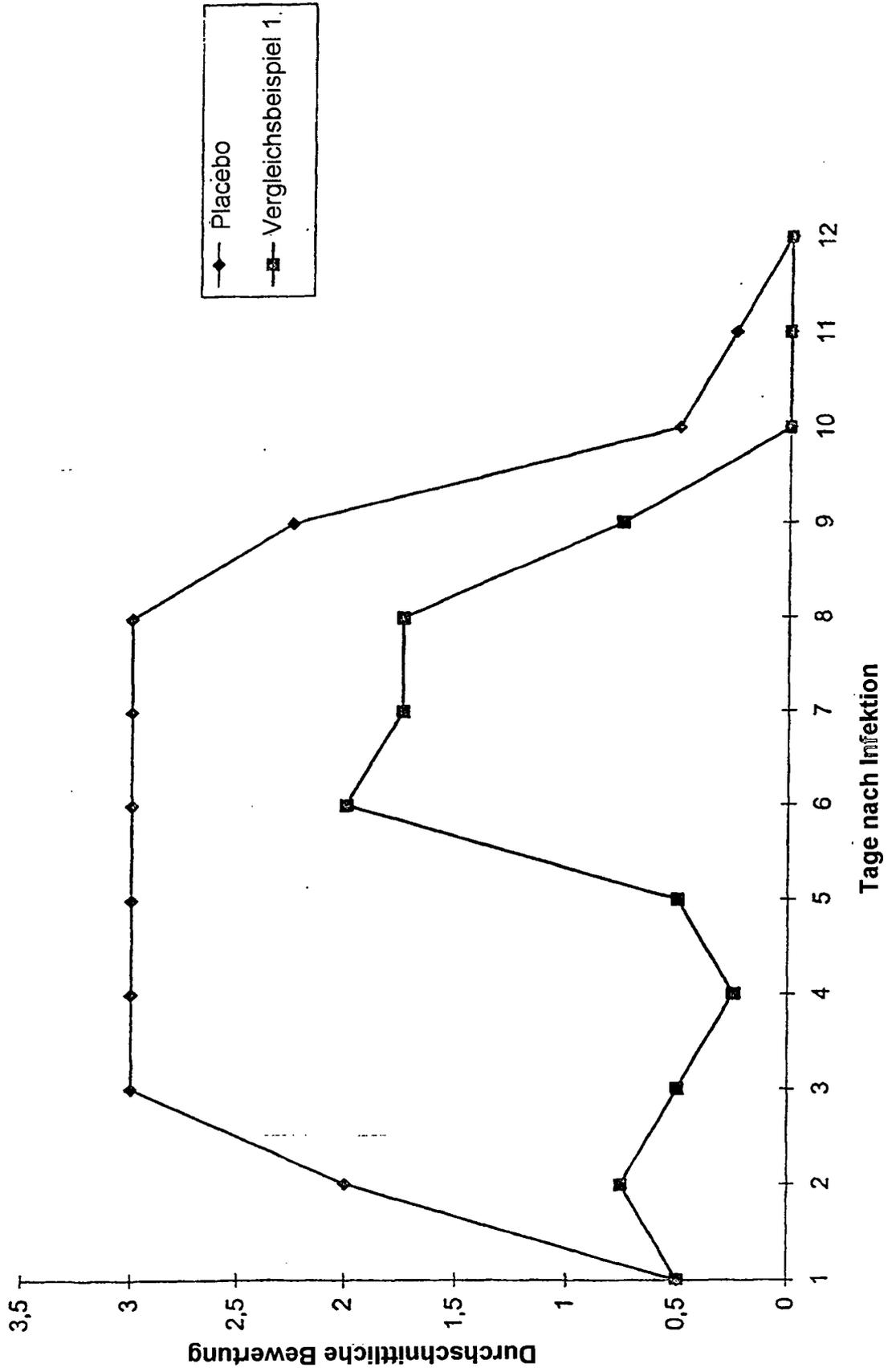
Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

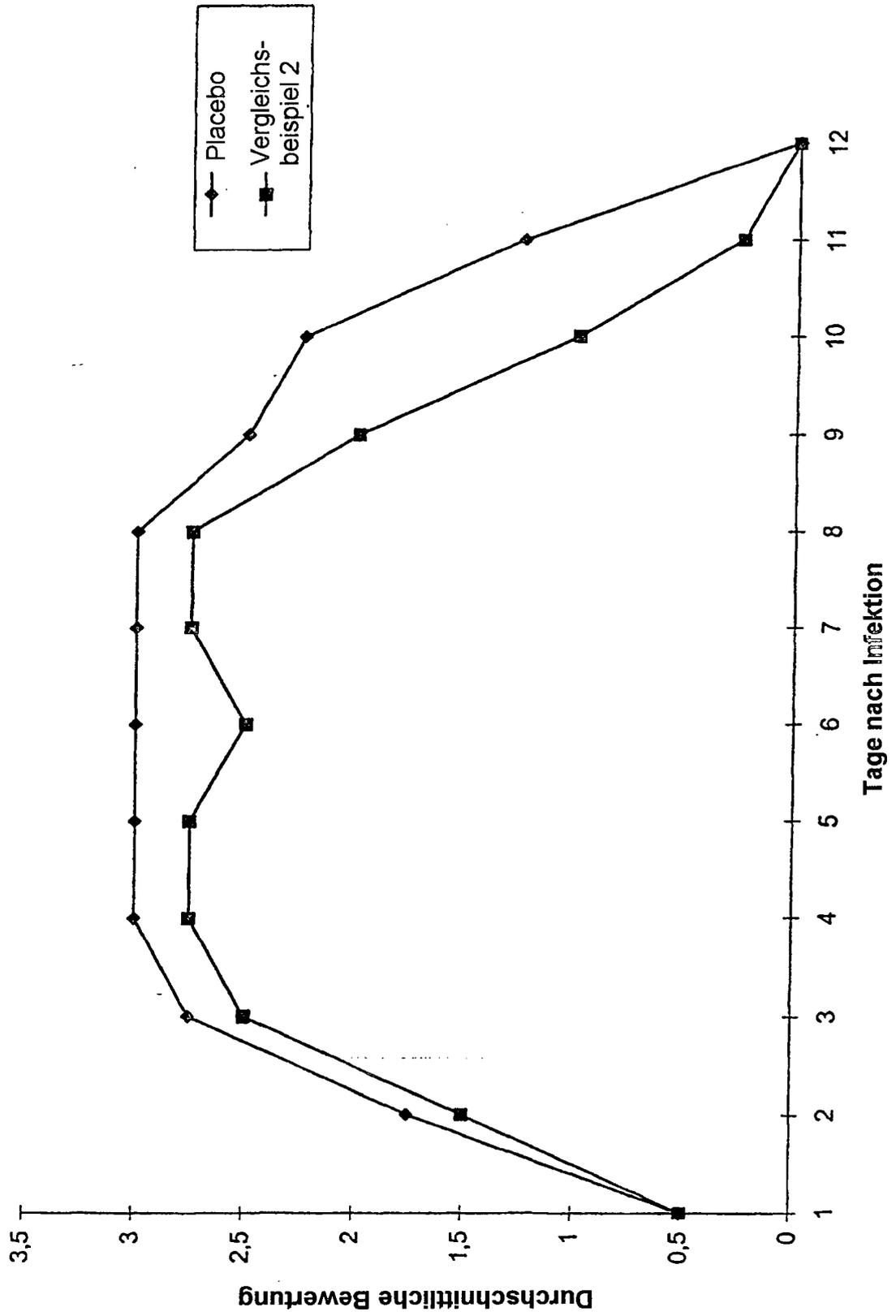
Figur 1

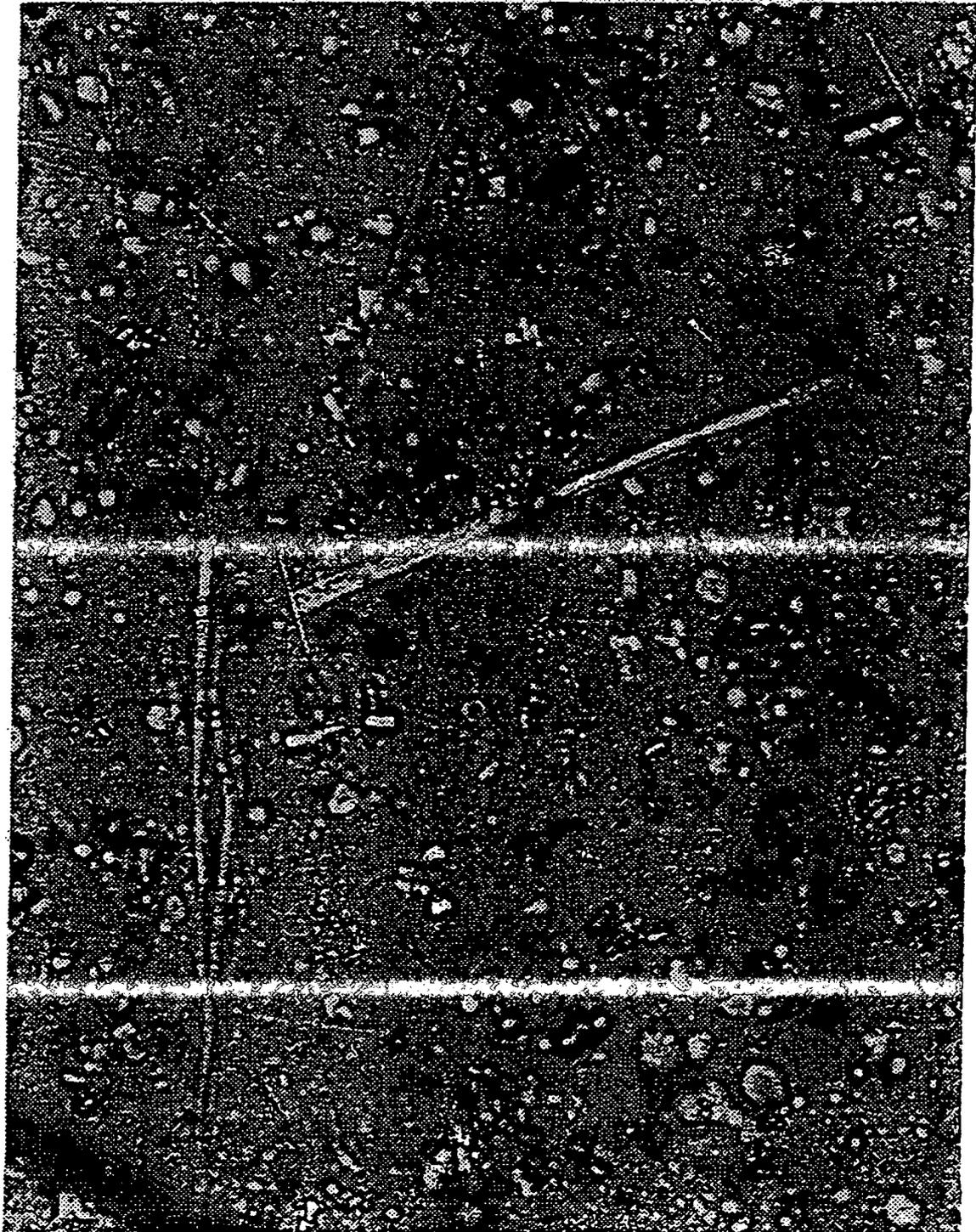


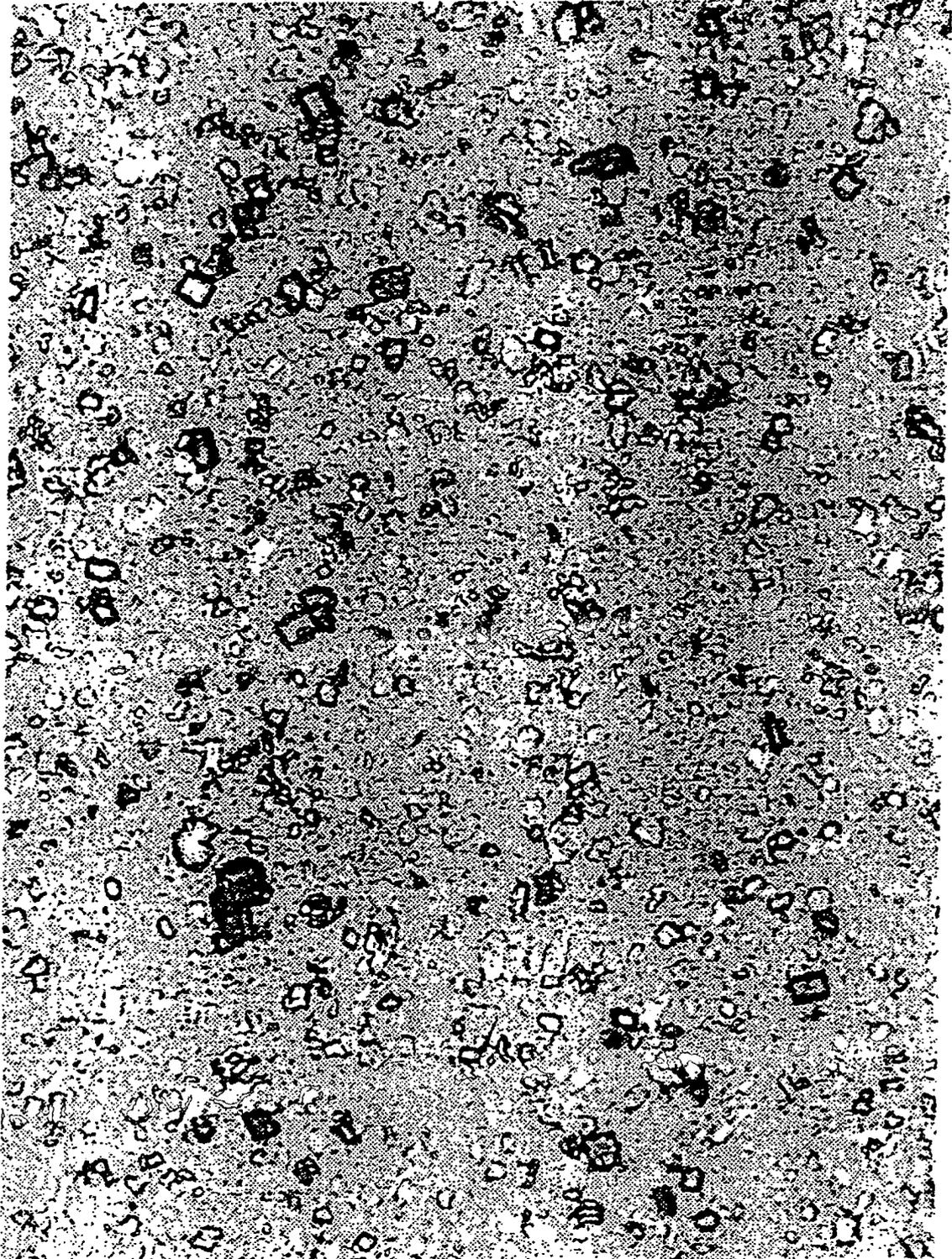
Figur 2



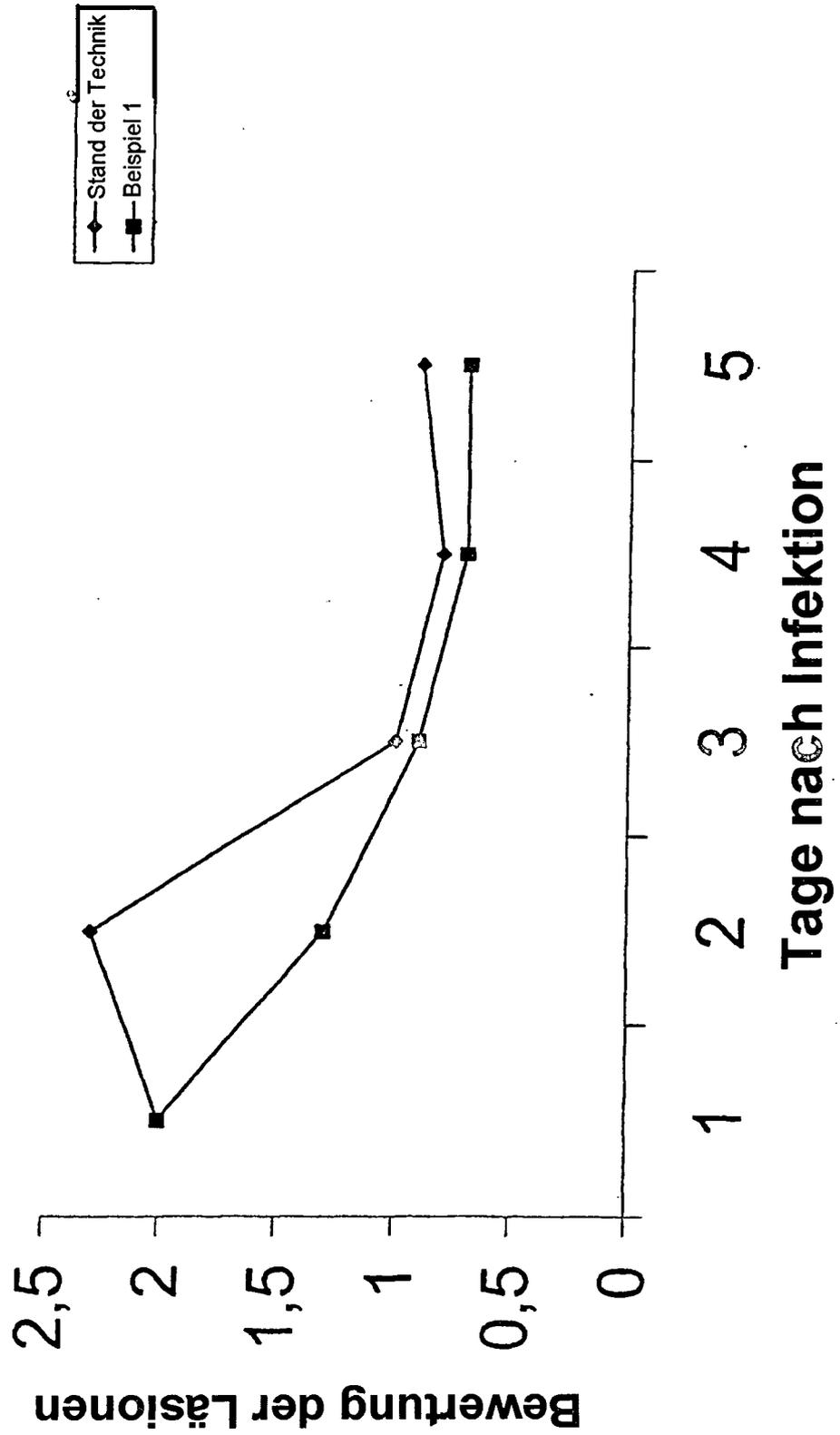
Figur 3







FIGUR 6



FIGUR 7

