

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102011901982406A1

Publication Date

20130328

Applicant

FIDIA FARMACEUTICI S.P.A.

Title

COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE TOPICHE COMPRENDENTI ACICLOVIR

9499 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

SB/mc **“COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE TOPICHE COMPRENDENTI
ACICLOVIR”**

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

con sede in: Abano Terme (Padova)

* * *

Campo dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce a composizioni farmaceutiche topiche in forma di stick comprendenti aciclovir, loro preparazione e loro uso.

Stato della tecnica

WO98/18472 descrive composizioni farmaceutiche per il trattamento di *Herpes labialis*. Queste composizioni, in forma di stick o roll-on, sono costituite da una miscela di sostanze cerosi e comprendono aciclovir, da solo o in associazione con vitamina A.

EP197718 descrive medicamenti per uso topico a base di acido ialuronico o derivati e sostanze farmacologicamente attive. L'acido ialuronico utilizzato ha un peso molecolare di 50-100 kDa oppure di 500-730 kDa.

L'acido ialuronico (HA) è un etero-polisaccaride composto da residui alternati di acido D-glucuronico e N-acetil-D-glucosammina.

È un polimero a catena lineare con peso molecolare che può variare tra 50.000 e 13×10^6 Da, a seconda della fonte dalla quale viene ottenuto e dai metodi di preparazione impiegati.

È presente in natura nei gel pericellulari, nella sostanza fondamentale del tessuto connettivo degli organismi vertebrati (dei quali rappresenta uno dei componenti principali), nel fluido sinoviale delle articolazioni, nell'umor

vitreo e nel cordone ombelicale.

L'HA gioca dunque un ruolo importante nell'organismo biologico, soprattutto come supporto meccanico delle cellule di molti tessuti come la pelle, i tendini, i muscoli e la cartilagine.

Inoltre, è noto come l'HA, attraverso il suo recettore di membrana CD44, moduli molti e diversi processi relativi alla fisiologia e alla biologia della cellula come, ad esempio, la proliferazione, la migrazione, il differenziamento cellulare e l'angiogenesi, e come svolga altresì altre funzioni come l'idratazione dei tessuti e la lubrificazione delle articolazioni.

È stato dimostrato che l'HA svolge un ruolo fondamentale nel processo di riparazione tissutale sia dal punto di vista strutturale (nell'organizzazione della matrice extracellulare e nella regolazione della sua idratazione) sia come sostanza stimolatrice di una vasta serie di processi in cui interviene direttamente ed indirettamente (formazione di coagulo, attività fagocitaria, proliferazione dei fibroblasti, neovascolarizzazione, riepitelizzazione, etc.) (Weigel P. et al., J Theoretical Biol, 1986:219-234; Abatangelo G. et al., J Surg Res, 1983, 35:410-416; Goa K. et al., Drugs, 1994, 47:536-566).

Tali proprietà ampiamente riconosciute sono da tempo sfruttate nella preparazione di medicazioni usate nella cura di ferite, ulcere e lesioni cutanee di varia origine ed in tutte le lesioni cutanee che trovino giovamento da una accelerata riepitelizzazione.

Sussiste tuttora la necessità di individuare composizioni farmaceutiche alternative per la prevenzione e/o il trattamento di *Herpes simplex labialis*.

Sommario dell'invenzione

La presente invenzione riguarda composizioni topiche in forma di stick

comprendenti 5% p/p di Aciclovir e acido ialuronico, o suoi sali, con peso molecolare compreso tra 130 e 230 kDa.

L'invenzione è inoltre relativa all'uso di tali composizioni nella prevenzione e/o nel trattamento di *Herpes simplex labialis* nonché a un processo per la preparazione di tali composizioni.

Elenco delle figure

La Figura 1 mostra i profili % di principio attivo lavato via dalle composizioni stick secondo la presente invenzione comprendenti Aciclovir 5% p/p e dalla crema Zovirax® comprendente Aciclovir 5% p/p ottenuti dalle misure simultanee di lavabilità e rilascio (valori medi $\pm$ ds; n=3).

La Figura 2 mostra i profili % di principio attivo rilasciato dalle composizioni stick secondo la presente invenzione comprendenti Aciclovir 5% p/p e dalla crema Zovirax® comprendente Aciclovir 5% p/p ottenuti dalle misure simultanee di lavabilità e rilascio (valori medi $\pm$ ds; n=3).

La Figura 3 e la Figura 4 mostrano i profili % di principio attivo rilasciato dalle composizioni stick secondo la presente invenzione comprendenti Aciclovir 5% p/p.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

La presente invenzione riguarda composizioni farmaceutiche topiche in forma di stick comprendenti Aciclovir.

Aciclovir è presente in quantità pari al 5% in peso della composizione farmaceutica totale.

Aciclovir usato per la produzione dello stick secondo la presente invenzione può essere micronizzato (Aciclovir M) e avere le seguenti caratteristiche di distribuzione granulometrica (particle size distribution):

- d60 NMT 5 microns
- d100 NMT 20 microns.

È noto che Aciclovir si può presentare in diverse forme polimorfiche, ovvero:

- forma solvatata in acqua (1 mole) che perde il solvente di solvatazione tra 50-150°C, dopo la desolvatazione il prodotto si trasforma nella forma che decompone a 230-250°C;
- forma anidra che fonde con decomposizione a 230-250°C;
- forma anidra instabile che fonde a 171°C e si trasforma nella forma alto fondente sotto riscaldamento.

Secondo un aspetto preferito, la forma polimorfa dell'Aciclovir è preferibilmente quella solvatata in acqua.

La composizione farmaceutica comprende inoltre acido ialuronico o suoi sali. L'acido ialuronico, o un suo sale, può essere presente in quantità pari allo 0,2% in peso della composizione farmaceutica totale e ha un peso molecolare compreso tra 130 e 230 kDa, preferibilmente tra 145 e 210 kDa, ancor più preferibilmente tra 160 e 200 kDa. Quando si parla di peso molecolare (PM) secondo la presente invenzione si intende il peso molecolare medio ponderale, calcolato col metodo della "intrinsic viscosity" (Terbojevich et al., *Carbohydr Res*, 1986, 363-377).

L'acido ialuronico utilizzato nella presente invenzione può derivare da qualsiasi fonte, ad esempio, può essere ottenuto per via estrattiva da creste di gallo (EP 138572 B1), per via fermentativa (da *Streptococcus*), o per via biosintetica (da *Bacillus*).

La composizione farmaceutica secondo la presente invenzione consiste

in un'emulsione acqua in olio (emulsione A/O) in forma di stick solido comprendente Aciclovir e acido ialuronico.

La base della fase lipofila dell'emulsione può essere costituita da un solvente lipofilico (ad esempio paraffina liquida), da un emolliente (ad esempio paraffina soffice bianca) e da agenti di consistenza (ad esempio paraffina dura, cera d'api bianca, ceresina), il cui contenuto percentuale può essere regolato per ottenere un prodotto di consistenza opportuna e con un adeguato "punto di goccia" (drop point), in modo da garantire la compatibilità sia con le esigenze produttive (macchinabilità) che con quelle d'uso (spalmabilità) nonché il mantenimento della consistenza desiderata del prodotto alle condizioni di conservazione stabilite.

Per garantire l'ottenimento di un'emulsione A/O stabile, si può inserire un'opportuna quantità di un opportuno agente emulsionante liposolubile a carattere prevalente lipofilo (come ad esempio Arlacel 582).

Per evitare fenomeni di ossidazione dei componenti lipofili, si può inserire nella composizione un antiossidante (ad esempio butilidrossitoluene) e un synergizzante ad azione chelante (ad esempio disodio edetato).

Per il mantenimento delle caratteristiche microbiologiche del prodotto finito durante il periodo di validità (shelf life) è possibile inserire nella composizione un opportuno sistema conservante costituito da propilparaidrossibenzoato.

La composizione può inoltre comprendere agenti idratanti (come ad esempio allantoina, all-rac- α -tocoferil acetato) e agenti aromatizzanti (come ad esempio aroma vaniglia, aroma dolce).

Ulteriore oggetto della presente invenzione è un processo per la

preparazione di tali composizioni farmaceutiche in forma di stick comprendenti aciclovir.

Il processo comprende le seguenti fasi:

- a) preparare un'emulsione acqua in olio (emulsione A/O),
- b) colare l'emulsione A/O in opportuni stampi,
- c) raffreddare ad ottenere uno stick, preferibilmente a una temperatura inferiore a 0°C.

Il prodotto così ottenuto può essere poi inserito in un contenitore primario.

Le composizioni farmaceutiche topiche in forma di stick comprendenti aciclovir possono essere utilizzate per la prevenzione e/o il trattamento di *Herpes simplex labialis*.

L'impiego dello stick secondo la presente invenzione rispetto all'impiego delle convenzionali creme per il trattamento *dell'Herpes simplex labialis* presenta i seguenti vantaggi:

- estrema facilità di somministrazione sulla pelle senza l'ausilio delle mani con conseguente diminuzione del rischio di potenziale contaminazione microbica;
- la trasparenza del prodotto al sito di applicazione con conseguente aumento del gradimento da parte dell'utilizzatore;
- la maggiore persistenza del principio attivo *in situ*;
- il miglioramento della riepitelizzazione grazie alla presenza di acido ialuronico,

rispetto ad altre forme farmaceutiche tradizionali ad uso topico a base di Aciclovir come ad esempio le creme.

Inoltre, l'applicazione della composizione farmaceutica secondo la presente invenzione sembra determinare una riduzione del dolore. L'effetto antidolorifico, dovuto probabilmente al legame specifico dell'acido ialuronico impiegato nella presente invenzione con recettori mediatori del dolore (nocicettori) che rispondono alla dinorfina, risulta essere particolarmente vantaggioso visto la dolorosità delle manifestazioni di *Herpes simplex labialis*.

Gli esempi di seguito riportati illustrano ulteriormente l'invenzione.

Esempi

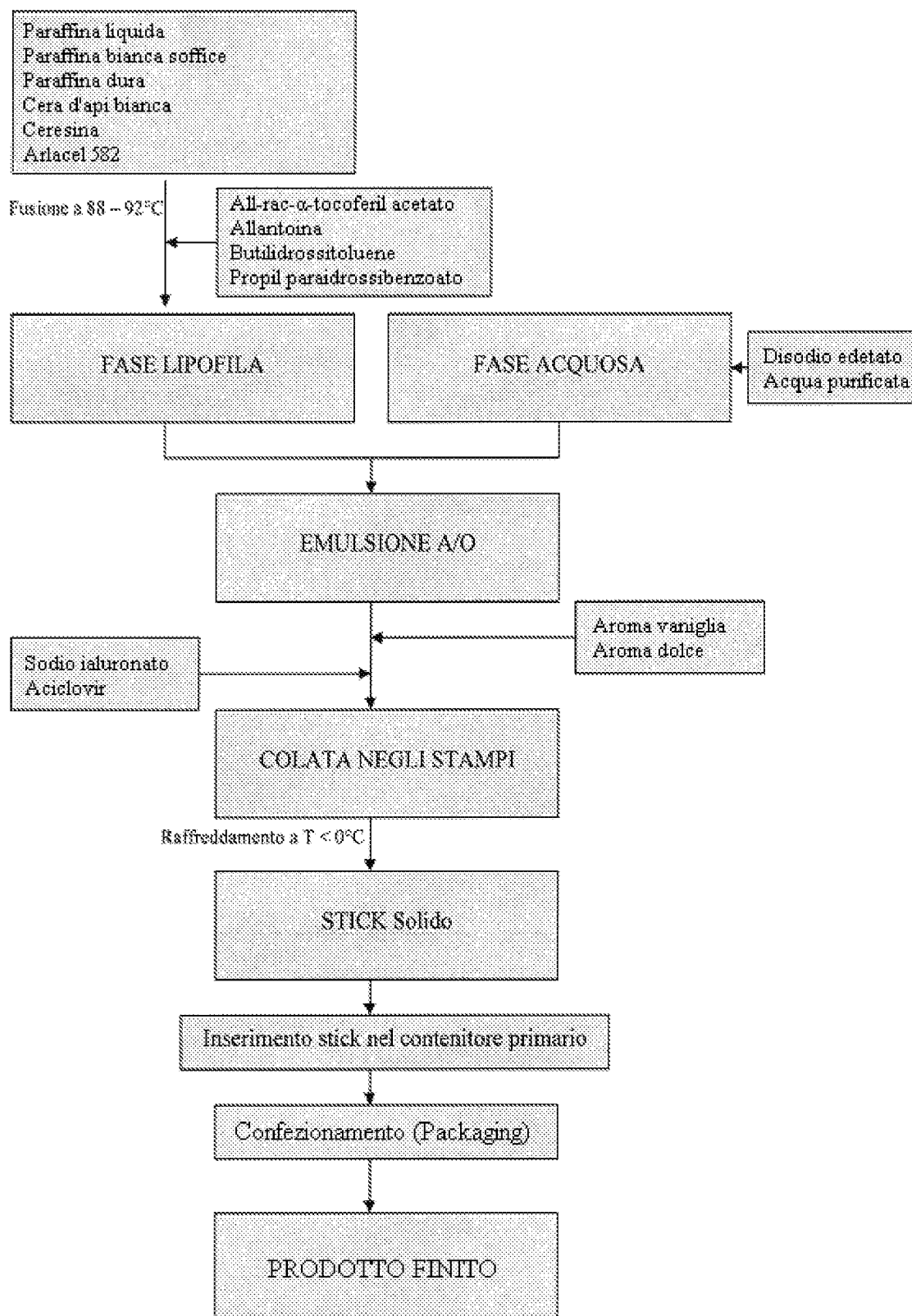
Esempio 1

Composizione quali-quantitativa di 100 g di stick secondo la presente invenzione

Ingredienti	Quantità (g)
Principi attivi:	
Aciclovir	5,00
Sodio ialuronato	0,20
Eccipienti:	
Paraffina liquida	24,52
Paraffina bianca soffice	31,42
Paraffina dura	14,43
Cera d'api bianca	9,60
Ceresina	2,82
Arlacel 582	9,58
Allantoina	0,11
all-rac- α - tocoferil acetato	0,11
Propil paraidrossibenzoato	0,04
Butilidrossitoluene	0,04
Acqua purificata	1,92
Disodio edetato	0,11
Aroma vaniglia	0,05
Aroma dolce	0,05

Esempio 2

Schema di processo per la preparazione di una composizione secondo la presente invenzione



Esempio 3

Studio comparativo delle proprietà di rilascio e dilavabilità tra uno stick secondo la presente invenzione comprendente Aciclovir 5% p/p e una crema Zovirax[®] comprendente Aciclovir 5% p/p

Le misure di rilascio e dilavabilità sono state effettuate contemporaneamente al fine di valutare la quantità di principio attivo che è disponibile per essere rilasciata quando la composizione è sottoposta all'azione dilavante delle secrezioni fisiologiche (“lavata via”). Tale misura è stata effettuata mediante una cella di diffusione di Franz modificata.

Il sistema, costituito da una camera “donor” superiore e una ricevente inferiore, è stato termostatato mediante una camicia esterna alla temperatura di 32°C. La camera “donor” presenta alla sommità un foro di sfiato per permettere la fuoriuscita dell'aria durante la fase di riempimento della camera e due tubicini laterali per consentire l'ingresso e l'uscita del tampone (lavabilità).

Un tampone fosfato a pH 6.4 (USP29) è stato utilizzato come fase ricevente, per mimare l'ambiente buccale, e come fluido che simula la saliva (con flusso pari a 0,5 ml/min a 32°C) nella camera “donor”. Il tampone è stato degasato prima dell'impiego ed agitato durante la misura a velocità costante mediante un'ancoretta magnetica nella camera ricevente. Le camere sono state separate da una membrana da dialisi con “cut off” 12-14 kDa.

100 mg delle composizioni in esame (stick con Aciclovir 5% p/p secondo la presente invenzione e crema Zovirax con Aciclovir 5% p/p) sono stati applicati su una carta da filtro deposta successivamente sulla membrana da dialisi. La camera “donor” è stata fissata sulla camera ricevente con un'apposita molletta.

Per valutare la quantità di principio attivo rilasciata da ciascuna

composizione, 500 µl di fase ricevente sono stati prelevati ad intervalli prefissati e per la durata complessiva di 5h.

Per valutare la quantità di principio attivo “lavato via” da ciascuna composizione 1 ml di tampone refluo raccolto dalla camera “donor” sono stati prelevati ad intervalli prefissati e per la durata complessiva di 5h. Il volume prelevato è stato di volta in volta rimpiazzato con tampone fresco. Il principio attivo è stato dosato mediante metodo HPLC.

A tale scopo è stata utilizzata un'apparecchiatura (Perkin Elmer, I), munita di una pompa (pompa binaria, series 200), di un detector UV/VIS (series 200) e di autocampionatore (series 200). Il metodo analitico ha previsto l'impiego di una colonna Supelco LC-18-DB (5 µl, 250 x 4,6 mm) e di una fase mobile costituita per il 97% (v/v) da una soluzione di KH_2PO_4 0,01 M e per il 3% (v/v) da acetonitrile. Si è operato a temperatura ambiente con un flusso pari a 1 ml/min e utilizzando un “loop” di capacità pari a 20 µl.

I dati riportati nella figura 1 mostrano come il principio attivo formulato in stick secondo la presente invenzione è molto meno dilavabile rispetto al principio attivo formulato in crema (Zovirax[®]).

I dati riportati nella figura 2 mostrano come il principio attivo viene rilasciato più lentamente nel tempo, assicurando quindi un effetto prolungato, quando formulato in stick secondo la presente invenzione rispetto a quando formulato in crema (Zovirax[®]).

La figura 3 mostra il picco di rilascio a 3 ore circa 0.3% del principio attivo formulato in stick secondo la presente invenzione, mentre la figura 4 dimostra che il rilascio del principio attivo formulato in stick secondo la presente invenzione permane stabile nel tempo.

RIVENDICAZIONI

1. Composizioni farmaceutiche topiche in forma di stick comprendenti 5% p/p di Aciclovir e acido ialuronico, o un suo sale, avente peso molecolare compreso tra 130 e 230 kDa.
2. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 1, in cui Aciclovir è in forma solvatata in acqua.
3. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'acido ialuronico, o un suo sale, è presente in quantità pari allo 0,2% p/p.
4. Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 1-3, in cui l'acido ialuronico, o un suo sale, ha un peso molecolare compreso tra 145 e 210 kDa.
5. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 4, in cui l'acido ialuronico, o un suo sale, ha un peso molecolare compreso tra 160 e 200 kDa.
6. Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 1-5, per l'uso nella prevenzione e/o nel trattamento di *Herpes simplex labialis*.
7. Uso di composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 1-5 per la preparazione di un medicamento per la prevenzione e/o il trattamento di *Herpes simplex labialis*.
8. Processo per la preparazione di composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 1-5 comprendente le seguenti fasi:
 - a) preparare un'emulsione acqua in olio (emulsione A/O),
 - b) colare l'emulsione A/O in opportuni stampi,
 - c) raffreddare fino ad ottenere uno stick.

Milano, 28 settembre 2011

CLAIMS

1. Topical pharmaceutical compositions in the form of stick comprising 5% w/w of Acyclovir and hyaluronic acid, or a salt thereof, having molecular weight ranging from 130 and 230 kDa.
2. Pharmaceutical compositions as claimed in claim 1, wherein Acyclovir is in water solvated form.
3. Pharmaceutical compositions as claimed in claim 1 or 2, wherein the hyaluronic acid, or a salt thereof, is in an amount of 0.2% w/w.
4. Pharmaceutical compositions as claimed in claims 1-3, wherein the hyaluronic acid, or a salt thereof, has a molecular weight ranging from 145 and 210 kDa.
5. Pharmaceutical compositions as claimed in claim 4, wherein the hyaluronic acid, or a salt thereof, has a molecular weight ranging from 160 and 200 kDa.
6. Pharmaceutical compositions as claimed in claims 1-5, for use in prevention and/or treatment of *Herpes simplex labialis*.
7. Use of pharmaceutical compositions as claimed in claims 1-5 for the manufacture of a medicament for prevention and/or treatment of *Herpes simplex labialis*.
8. Process for the preparation of pharmaceutical compositions as claimed in claims 1-5 comprising the following steps:
 - a) preparing a water-in-oil emulsion (W/O emulsion),
 - b) pouring the W/O emulsion into suitable moulds,
 - c) cooling to obtain a stick.

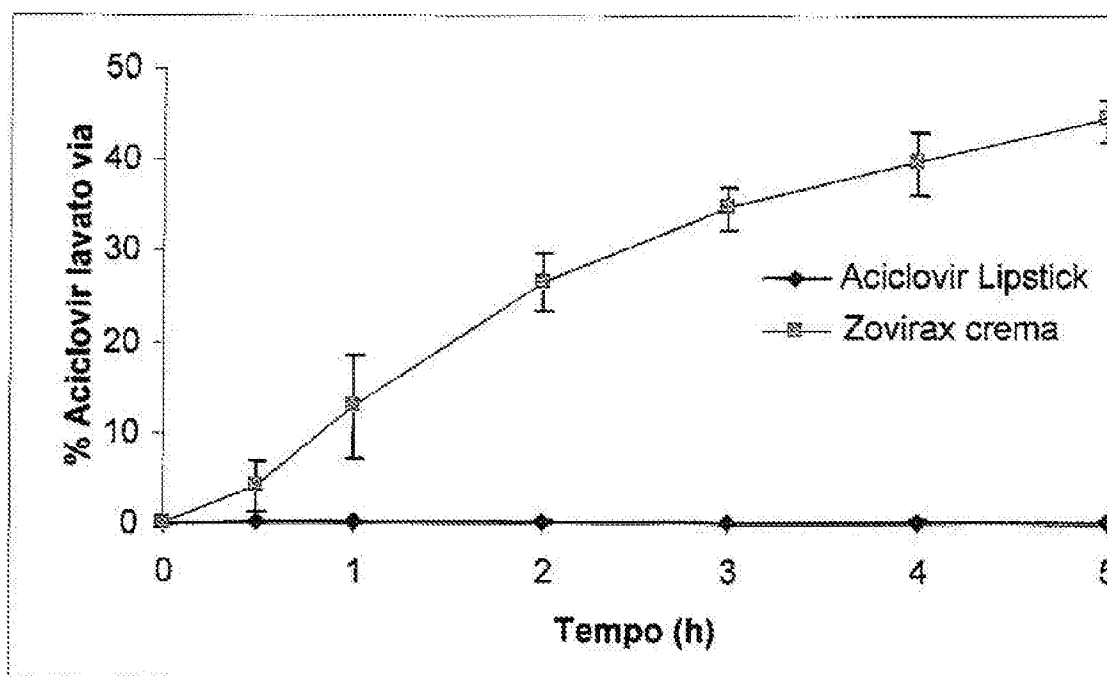


Figura 1

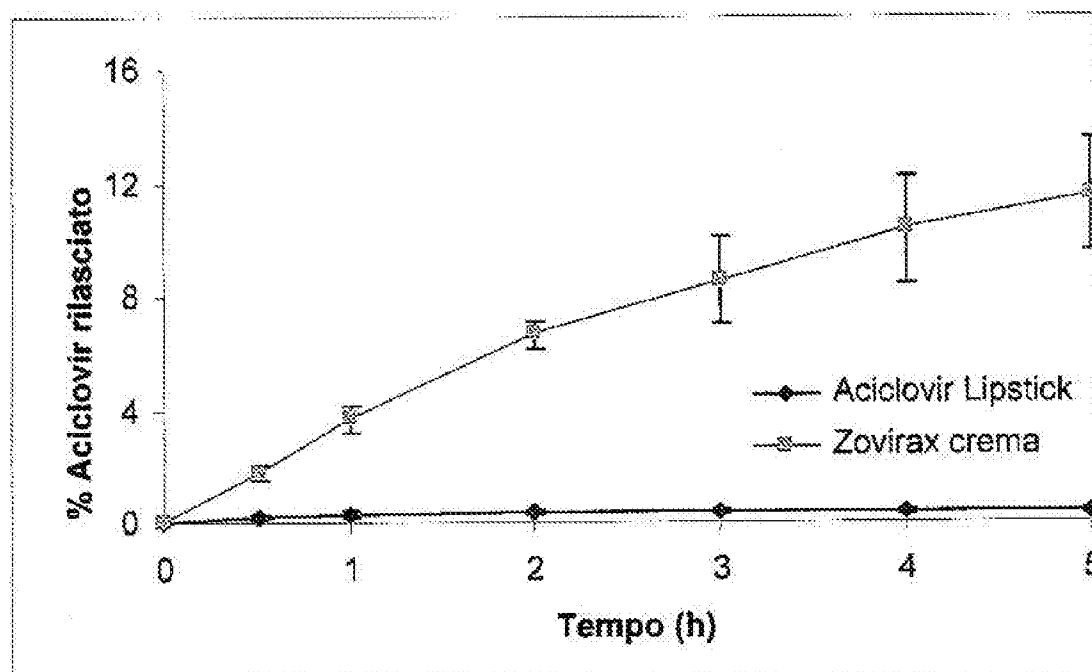


Figura 2

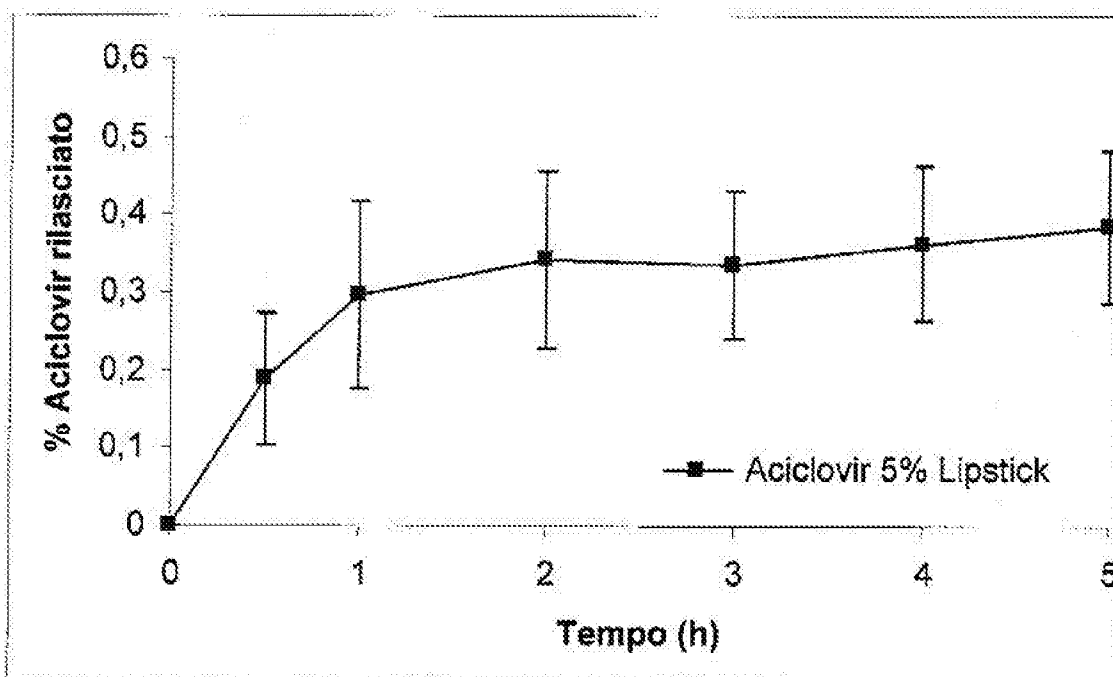


Figura 3

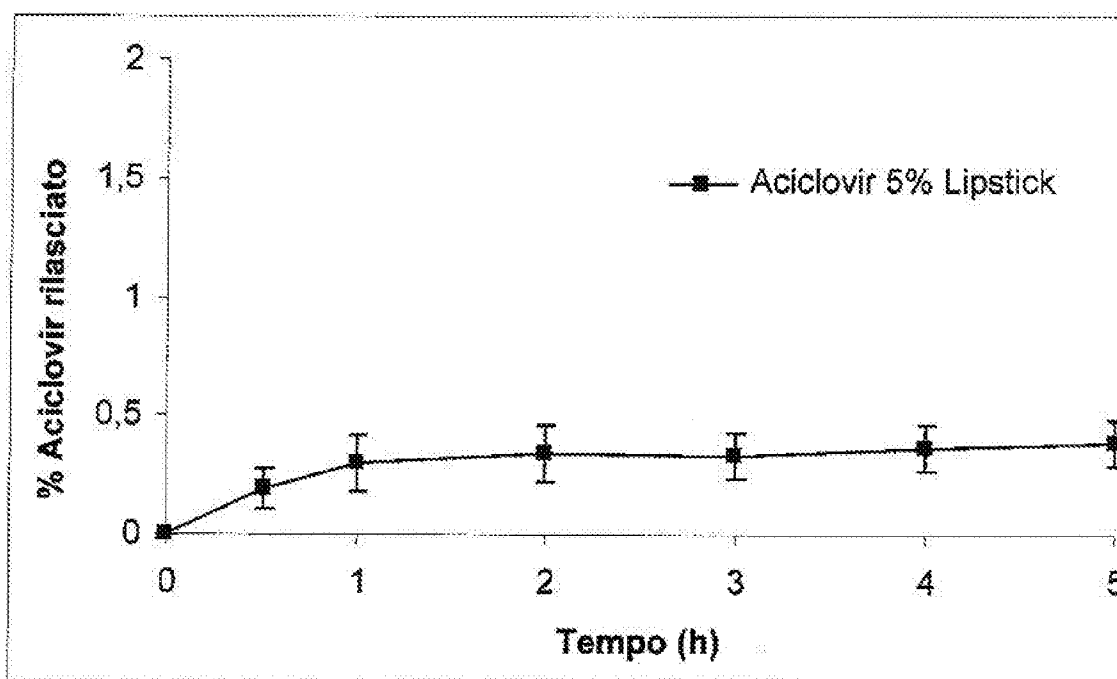


Figura 4