



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0715157-8 A2



* B R P I 0 7 1 5 1 5 7 A 2 *

(22) Data de Depósito: 18/09/2007
(43) Data da Publicação: 04/06/2013
(RPI 2213)

(51) Int.Cl.:

A61K 31/01
A61K 31/015
A61K 31/045
A61K 31/075
A61K 31/12
A61K 31/215
A61K 31/231
A61K 47/06
A61K 47/10
A61K 31/23
A61P 31/22

(54) Título: MÉTODO DE TRATAMENTO E
COMPOSIÇÃO ANTIVIRAL TÓPICA

(30) Prioridade Unionista: 21/09/2006 US 11/534,154

(73) Titular(es): 3M INNOVATIVE PROPERETIES COMPANY

(72) Inventor(es): Steven S. Kantner, WAYNE K. DUNSHEE

(74) Procurador(es): Carolina Nakata

(86) Pedido Internacional: PCT US2007078751 de
18/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/036647de
27/03/2008

(57) Resumo: MÉTODOS DE TRATAMENTO E COMPOSIÇÃO ANTIVIRAL TÓPICA. Composições antivirais, especialmente aquelas úteis quando aplicadas topicamente, particularmente a tecidos mucosos (isto é, membranas mucosas) incluindo, em particular, um componente de lipídio antiviral, como um éster de ácido graxo, éter graxo ou derivado de alcóxido do mesmo, e um agente neutralizante organoléptico. Essas composições oferecem atividades microbicida tópica eficaz e são, consequentemente, úteis no tratamento e/ou na prevenção de problemas de saúde causados ou agravados por microorganismos (inclusive vírus).

"MÉTODOS DE TRATAMENTO E COMPOSIÇÃO ANTIVIRAL TÓPICA"

FUNDAMENTOS

O uso de agentes microbicidas (por exemplo, antibióticos, antissépticos) exerce um papel importante na terapia médica atual. Isso é particularmente verdadeiro nas áreas de dermatologia, bem como na antissepsia da pele e de ferimentos, em que o tratamento mais eficaz para a pele ou as membranas mucosas afetadas por infecções ou lesões de origem bacteriana, fúngica ou viral frequentemente inclui a aplicação de um agente microbicida de uso tópico.

As enfermidades dermatológicas causadas por infecções virais, como herpes labial e herpes zoster, têm origem no interior do corpo. As infecções causadas pelo herpes vírus (por exemplo, vírus de herpes simplex 1 ou 2, chamado de "HSV"), comumente conhecido como "bolhas de febre" ou "herpes labial", afetam a maioria da população humana. Nos Estados Unidos da América, aproximadamente 80% dos adultos estão infectados com HSV-1, enquanto cerca de 20 a 40% dos adultos sofrem com crises recorrentes, conforme descrito em Higgins CR et al., *Natural History, management and complications of herpes labialis*, **J. Med. Virol.** 1 (Suppl.):22-26, 1993. Muitas composições para uso tópico contendo compostos antivirais conhecidos para uso dentro da boca e ao redor da mesma podem aliviar os sintomas de infecções causadas pelo vírus da herpes, como dor, inflamação e/ou prurido frequentemente associados à infecção viral da derme ou à lesão na pele.

O uso de componentes de lipídio antiviral em composições para uso tópico destinadas ao tratamento de infecções virais é apresentado na publicação de patente U.S. nº 2005/0089539-A1 e no pedido U.S. nº Serial 11/077.864. Foi demonstrado que as formulações contendo teores de moderados a altos de componentes de lipídio antiviral, como monoésteres de ácido graxo de poliálcool, minimizam de maneira eficaz a duração e a gravidade das infecções virais

por Herpes Simplex tipo 1 (herpes labial) ocorrendo dentro da boca e ao redor da mesma. Os componentes de lipídio antiviral têm, no entanto, um sabor amargo ou semelhante a sabão que permanece na boca. Esses sabores desagradáveis podem levar a uma baixa adesão do paciente, resultando em maior duração e gravidade do episódio de herpes labial.

Existe a necessidade por composições para uso tópico eficazes, contendo componentes de lipídio antiviral que apresentem propriedades organolépticas otimizadas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção apresenta composições antivirais e métodos para uso e produção das mesmas. São apresentadas composições compreendendo um componente de lipídio antiviral e um ou mais agentes neutralizantes organolépticos, as quais proporcionam eficácia na redução, inibição, prevenção ou eliminação de micróbios, particularmente vírus, ao mesmo tempo em que oferecem uma palatabilidade aceitável na boca de um usuário. Esses agentes neutralizantes organolépticos, quando combinados aos componentes de lipídio antiviral que exibem um sabor indesejável, neutralizam de maneira eficaz as propriedades de sabor indesejável dos componentes de lipídio antiviral, resultando em composições organolepticamente aceitáveis. Os próprios agentes neutralizantes organolépticos podem ter um sabor indesejável. Esses agentes neutralizantes organolépticos, muitos dos quais apresentam propriedades antissépticas, também parecem acentuar a eficácia do componente de lipídio antiviral, proporcionando um benefício antiviral otimizado e um desempenho microbida mais amplo, em comparação a cada um dos componentes aplicado por si só.

As composições apresentadas na presente invenção oferecem uma atividade antiviral tópica e são, conseqüentemente, úteis para o tratamento e/ou a prevenção locais de problemas de saúde que sejam

causados ou agravados por vírus, quando aplicados topicamente à pele ou aos tecidos mucosos (isto é, membranas mucosas) dentro e em redor da cavidade bucal. As composições proporcionam, também, redução ou prevenção da ocorrência de lesões causadas por vírus, resultando em melhora clínica.

5 Determinadas modalidades da presente invenção proporcionam, também, eficácia na redução, prevenção ou eliminação de outros micróbios, inclusive bactérias e fungos e, conseqüentemente, podem ser particularmente úteis no tratamento das infecções bacterianas ou fúngicas secundárias que frequentemente acompanham a infecção viral primária.

10 Significativamente, determinadas modalidades da presente invenção têm um potencial muito baixo para geração de resistência microbiana. Dessa forma, essas composições podem ser aplicadas múltiplas vezes, ao longo de um ou mais dias, para tratar infecções tópicas ou para erradicar bactérias indesejadas. Além disso, as composições da presente invenção
15 podem ser usadas para múltiplos regimes de tratamento no mesmo paciente, sem receio de gerar resistência ao microbicida.

Além disso, as composições preferenciais da presente invenção apresentam um nível de irritação geralmente baixo para a pele, as lesões sobre a pele e as membranas mucosas.

20 As composições da invenção reivindicada incluem um componente de lipídio antiviral. Em determinadas modalidades, o componente de lipídio antiviral inclui um éster de ácido graxo de um álcool poliídrico, um éter graxo de um álcool poliídrico, um éster de álcool graxo de um hidróxi ácido, derivados alcoxilados do mesmo (de cada um dentre o éster de ácido graxo, o éter ou o
25 éster de álcool graxo), ou combinações dos mesmos. Alguns desses lipídios antivirais parecem ter a capacidade de migrar através do estrato córneo, proporcionando atividade antiviral em níveis mais profundos da pele, em vez de somente na superfície.

As composições da invenção reivindicada incluem, também, um ou mais agentes neutralizantes organolépticos. Os agentes neutralizantes organolépticos compreendem compostos com uma estrutura selecionada do grupo consistindo em um hidrocarboneto de monoterpene com fórmula $C_{10}H_{16}$, selecionado dentre um composto acíclico, um composto monocíclico ou um composto bicíclico, um monoterpene contendo oxigênio com fórmula $C_{10}H_{18}O$, selecionado dentre um composto acíclico, um composto monocíclico ou um composto bicíclico, um monoterpene acíclico contendo oxigênio com fórmula $C_{10}H_{20}O$, o sesquiterpene patchulol, o diterpene forskolina, os ésteres de acetato dos compostos oxigenados que são alcoóis, e misturas dos mesmos.

Os agentes neutralizantes organolépticos estão presentes em uma quantidade suficiente para neutralizar o sabor de uma formulação de lipídio microbicida.

Os compostos contendo as estruturas listadas acima incluem mircenol, limoneno, beta-felandreno, alfa-terpineno, gama-terpineno, alfa-pineno, beta-pineno, geraniol, linalol, citronelal, terpinen-4-ol, borneol, 1,8-cineol, isoborneol e citronelol.

Os agentes neutralizantes organolépticos são, tipicamente, adicionados à composição sob a forma de óleos essenciais. Os óleos essenciais que funcionam como agentes neutralizantes organolépticos contêm uma grande quantidade de um ou mais dos compostos listados acima. Os óleos essenciais contendo esses compostos incluem, mas não se limitam a óleo de melaleuca, óleo de alecrim, lavanda, óleo de pinho, mirto, eucalipto, citronela, patchuli e óleo de extrato de coleus.

Determinadas composições incluem, ainda, um componente analgésico externo para proporcionar alívio dos sintomas, como alívio da dor e/ou do prurido. Outros componentes que podem, também, ser incluídos são espessantes, hidratantes inclusive emolientes e umectantes, protetores da

pele, flavorizantes, outros ativos cosméticos ou farmacêuticos, e tensoativos.

É importante notar que as composições da presente invenção são capazes de destruir os microorganismos dentro do tecido de mamífero ou sobre o mesmo. Portanto, as concentrações de componentes empregadas são, geralmente, maiores que aquelas que foram usadas para simplesmente preservar determinadas composições para uso tópico, isto é, para evitar a proliferação de microorganismos em composições para uso tópico, para propósitos além da antissepsia.

Em uma modalidade, é apresentado um método para tratamento de uma infecção viral causada pelo herpes vírus dentro da pele ou da membrana mucosa, ou sobre as mesmas, sendo que o método compreende colocar a área afetada em contato com uma composição antiviral compreendendo uma quantidade eficaz de um componente de lipídio antiviral que compreende um éster de ácido graxo saturado (C7-C12) de um álcool poliídrico, um éster de ácido graxo insaturado (C8-C22) de um álcool poliídrico, um derivado alcoxilado do mesmo, ou combinações dos mesmos, sendo que o derivado alcoxilado tem menos que 5 moles de alcóxido por mol de álcool poliídrico, e um agente neutralizante organoléptico.

Em outra modalidade, é apresentada uma composição antiviral de uso tópico que compreende um componente de lipídio antiviral compreendendo um monoéster de ácido graxo saturado (C7-C14) de um álcool poliídrico, um monoéster de ácido graxo insaturado (C8-C22) de um álcool poliídrico, um derivado alcoxilado dos mesmos, ou combinações dos mesmos, presentes em uma quantidade maior que 5%, em peso, com base no peso total da composição, e um agente neutralizante organoléptico.

Em outra modalidade, é apresentado um método para tratamento de lesões herpéticas dentro da pele ou das membranas mucosas, ou sobre as mesmas, sendo que o dito método compreende a etapa de

colocar a área afetada em contato com uma composição antiviral compreendendo uma quantidade eficaz de um componente de lipídio antiviral que compreende um éster de ácido graxo saturado (C7-C12) de um álcool poliídrico, um éster de ácido graxo insaturado (C8-C22) de um álcool poliídrico, um derivado alcoxilado dos mesmos, ou combinações dos mesmos, sendo que o derivado alcoxilado tem menos que 5 moles de alcóxido por mol de álcool poliídrico, e um agente neutralizante organoléptico.

Em uma outra modalidade, é apresentado um método para tratamento e/ou prevenção de uma infecção viral em tecido de mamífero, sendo que o método compreende colocar o tecido de mamífero em contato com uma composição antiviral em uma quantidade eficaz para exterminar ou desativar um ou mais microorganismos, sendo que a composição antiviral compreende uma quantidade eficaz de um componente de lipídio antiviral compreendendo um éster de ácido graxo saturado (C7-C12) de um álcool poliídrico, um éster de ácido graxo insaturado (C8-C22) de um álcool poliídrico, um éter de ácido graxo saturado (C7-C12) de um álcool poliídrico, um éter graxo insaturado (C8-C22) de um álcool poliídrico, um monoéster de álcool graxo saturado (C7-C14) de um ácido hidróxi carboxílico (C2-C8), um monoéster de álcool graxo mono ou poliinsaturado (C8-C22) de um ácido hidróxi carboxílico (C2-C8), um derivado alcoxilado dos mesmos ou combinações dos mesmos, sendo que o derivado alcoxilado tem menos que 5 moles de alcóxido por mol de álcool poliídrico, e um agente neutralizante organoléptico.

Na maioria das modalidades, o componente de lipídio antiviral está presente em uma quantidade maior que 5%, em peso, com mais preferência maior que 10%, em peso, com mais preferência ainda maior que 15%, em peso e, com mais preferência ainda, maior que 20%, em peso. Exceto onde especificado em contrário, todas as porcentagens em peso têm por base o peso total de uma composição "pronta para uso" ou "conforme usada". De

preferência, se o componente de lipídio antiviral inclui um monoéster de um álcool poliídrico, um monoéter de um álcool poliídrico, ou um derivado alcoxilado dos mesmos, então não há a presença de mais de 50%, em peso, com mais preferência não mais que 40%, em peso, com mais preferência ainda não mais que 25%, em peso e, com mais preferência ainda, não mais que 15%, em peso, de um diéster, diéter, triéster, triéter ou derivado alcoxilado dos mesmos, com base no peso total do componente de lipídio antiviral.

Em uma modalidade preferencial, o componente de lipídio antiviral inclui um monoéster de ácido graxo (C8-C12) de propileno glicol. Na maioria das modalidades, o componente de lipídio antiviral compreende monolaurato de propileno glicol, monocaprato de propileno glicol, monocaprilato de propileno glicol e combinações dos mesmos.

Na maioria das modalidades, a composição antiviral inclui um analgésico externo. Os analgésicos externos seguros e eficazes incluem aqueles selecionados dentre os tipos amina e "caína", aqueles selecionados dentre os tipos álcool e cetona, aqueles selecionados dentre o tipo anti-histamínico, aqueles selecionados dentre preparações de hidrocortisona e misturas dos mesmos. Quando usados a uma porcentagem em peso adequada, estes aliviam temporariamente os sintomas, como dor ou prurido, associados à infecção viral.

Os analgésicos externos preferenciais do tipo amina e "caína" incluem benzocaína, picrato de butambeno, dibucaína (ou cloridrato de dibucaína), cloridrato de dimetisoquina, cloridrato de diclonina, lidocaína (ou cloridrato de lidocaína), cloridrato de pramoxina, tetracaína (ou cloridrato de tetracaína) e misturas dos mesmos. Os analgésicos externos preferenciais do tipo álcool e cetona incluem álcool benzílico, cânfora, metacresol canforado, alcatrão de junípero, mentol, fenol, fenolato sódico, resorcinol e misturas dos mesmos. Os analgésicos externos preferenciais do tipo anti-histamínico incluem cloridrato de difenidramina, cloridrato de tripelenamina e misturas dos mesmos. As

preparações preferenciais de hidrocortisona incluem hidrocortisona, acetato de hidrocortisona e misturas dos mesmos. Também são úteis as misturas de analgésicos externos de mais de um tipo. Outras informações referentes a analgésicos seguros e eficazes são apresentadas em "Tentative Final
 5 Monograph on External Analgesic Drug Products for Over-the-counter Human Use", publicado por United States Food and Drug Administration (FDA, ou Administração Federal de Alimentos e Medicamentos dos EUA), no Registro Federal, Volume 48, número 27, 8/2/1983, páginas 5852 a 5869.

Em determinadas modalidades, a composição antiviral inclui um
 10 hidratante. O hidratante pode ser um componente hidrofílico, inclusive umectantes como propileno glicol, dipropileno glicol, polietileno glicóis, glicerol, sorbitol, alfa hidróxi ácidos, uréia, aminoácidos, amidas etoxiladas, sal sódico de ácido pirrolidona carboxílico e combinações dos mesmos. Adicionalmente, o hidratante pode ser um componente oclusivo hidrofóbico, que ajuda a reter a
 15 umidade, inclusive emolientes como óleo mineral, esqualeno, petrolato, manteiga de cacau, cera de abelha, óleo de jojoba, lanolina e derivados, silicones, ácidos graxos, alcoóis graxos, ésteres de ácido graxo, ésteres de álcool graxo, triglicerídeos de ácido graxo e combinações dos mesmos.

Determinados materiais, inclusive alguns umectantes ou emolientes,
 20 são particularmente úteis para proporcionar proteção segura e eficaz à pele. Os protetores para pele preferenciais incluem alantoina, gel de hidróxido de alumínio, calamina, manteiga de cacau, óleo de fígado de bacalhau, farinha de aveia coloidal, dimeticona, glicerina, gordura sólida, caulim, lanolina, óleo mineral, petrolato, bicarbonato de sódio, amido tópico, acetato de zinco, carbonato de
 25 zinco, óxido de zinco, acetato de alumínio, sulfato de alumínio e hamamélis.

A presente invenção apresenta, também, métodos para o uso de composições da presente invenção. Em uma modalidade, a presente invenção apresenta um método para prevenção e/ou tratamento de uma

infecção viral causada ou agravada por um microorganismo em tecido de mamífero, particularmente a pele e/ou a membrana mucosa situadas dentro e em redor da cavidade bucal. O método inclui colocar as membranas mucosas situadas dentro e em redor da cavidade bucal em contato com uma
 5 composição antiviral da presente invenção.

Em outras modalidades, a presente invenção apresenta métodos para extermínio ou desativação de microorganismos. Na presente invenção, o termo "exterminar ou desativar" significa tornar o microorganismo ineficaz, exterminando-o (por exemplo, bactérias e fungos) ou, de outro modo,
 10 tornando-os inativos (por exemplo, vírus). A presente invenção apresenta métodos para desativação de vírus envelopados incluindo, mas não se limitando a, vírus da família do herpes, como Herpes Simplex I, Herpes Simplex II, Herpes Simplex VI, herpes zoster, poxvírus, coronavírus, ortomixovírus, paramixovírus e togavírus.

Em determinadas modalidades, a composição da presente invenção apresenta métodos para exterminar bactérias e/ou impedir a infecção bacteriana por organismos como *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* e combinações dos mesmos e, mais especificamente, *Staphylococcus aureus* (inclusive cepas resistentes a antibiótico, como o *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina), *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*Pseudomonas ae.*), *Streptococcus pyogenes* e combinações dos mesmos, que estão frequentemente dentro da pele ou do tecido mucoso de um indivíduo, ou sobre os mesmos. O
 20 método inclui colocar o microorganismo em contato com a composição antiviral da presente invenção, em uma quantidade eficaz para exterminar um ou mais microorganismos (por exemplo, bactérias e fungos) ou desativar um ou mais microorganismos (por exemplo, vírus,

particularmente herpes virus).

Em outra modalidade, a presente invenção apresenta um método para tratamento tópico de uma infecção viral em mamíferos, causada pela família de vírus do herpes. As infecções virais causadas pela família de vírus do herpes incluem herpes labial, herpes zoster, varicela e herpes genital. O método inclui colocar a área afetada em contato com uma composição antiviral que inclui: uma quantidade eficaz de um componente de lipídio antiviral incluindo um éster de ácido graxo saturado (C7-C14) de propileno glicol, um éster de ácido graxo insaturado (C8-C22) de um propileno glicol ou combinações dos mesmos, em uma quantidade maior que 20%, em peso, e um agente neutralizante organoléptico.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção apresenta uma composição útil para o tratamento tópico de uma infecção viral por herpes, e um método para tratamento tópico da dita infecção mediante o contato da área afetada com uma composição antiviral que inclui uma quantidade eficaz de um componente de lipídio antiviral incluindo um éster de ácido graxo saturado (C7-C14) de propileno glicol, um éster de ácido graxo insaturado (C8-C22) de propileno glicol ou combinações dos mesmos, em combinação com um agente neutralizante organoléptico.

As composições da presente invenção também podem ser usadas para proporcionar eficácia microbida residual sobre uma superfície, o que resulta de deixar um resíduo ou conferir uma condição à superfície (por exemplo, pele ou tecido mucoso) que permaneça eficaz e proporcione uma atividade microbida significativa. Isso, em particular, pode reduzir a infecciosidade de exantemas, erupções da pele e lesões causadas por sarampo, herpes labial, varicela, doença de mão, pé e boca, rubéola e roséola, entre outras. Além disso, essas composições podem ser usadas para evitar infecções bacterianas secundárias em um sítio viral.

DEFINIÇÕES

Os termos a seguir são usados na presente invenção de acordo com as seguintes definições.

O termo "óleo essencial" significa a fração etérea volátil obtida a partir de uma planta ou parte de planta, mediante o uso de um método de separação.

O termo "organoléptico" significa quaisquer propriedades sensoriais de um produto, envolvendo sabor, cor, odor e toque. Para uso na presente invenção, a característica organoléptica de sabor e, em menor grau, de aroma são as duas características organolépticas de maior interesse nas composições aqui descritas.

O termo "analgésico externo" significa um composto aplicado topicamente, que tem um efeito analgésico, anestésico ou antiprurítico mediante a depressão dos receptores sensoriais cutâneos, ou que tem um efeito contra-irritante tópico mediante o estímulo dos receptores sensoriais cutâneos.

O termo "quantidade eficaz" significa a quantidade de componente de lipídio antiviral e/ou do componente intensificador que, quando em uma composição como um todo, proporciona uma atividade microbida (inclusive, por exemplo, antiviral, bactericida ou fungicida) que reduz, evita ou elimina uma ou mais espécies de micróbios, de modo a resultar em um teor aceitável de micróbios. Tipicamente, isso consiste em um teor baixo o suficiente para não causar sintomas clínicos, sendo desejavelmente um teor não-detectável.

Deve-se compreender que (exceto onde especificado em contrário) as concentrações mencionadas de todos os componentes se referem a composições "prontas para uso" ou "conforme usadas".

O termo "hidratante" refere-se a um material que aumentará o teor de hidratação da pele, da membrana mucosa, do ferimento, da lesão ou da escara.

Um "umectante" é um material higroscópico polar que aumenta a hidratação ao extrair água do ambiente para ajudar a reter água nas camadas superiores da pele.

Um "emoliente" é um material hidrofóbico que confere maciez, lubricidade e lisura à pele, frequentemente formando uma fina película oclusiva que aumenta a hidratação mediante a redução da perda transepidérmica de água (PTEA).

O termo "estável" significa fisicamente estável ou quimicamente estável, sendo esses termos definidos com mais detalhes abaixo.

O termo "intensificador" significa um componente que acentua a efetividade do componente de lipídio microbicida de modo que, quando são usadas separadamente a composição menos o componente de lipídio antiviral e a composição menos o componente intensificador, não são obtidos os mesmos níveis de atividade microbicida oferecidos pela composição como um todo. Por exemplo, um componente intensificador pode, na ausência do componente de lipídio antiviral, não proporcionar qualquer atividade microbicida. O efeito de acentuação pode se referir ao nível ou à velocidade de extermínio, e/ou ao espectro de microorganismos exterminados, e pode não ser observado para todos os microorganismos. De fato, um nível intensificado de extermínio é mais frequentemente visto em bactérias Gram-negativas como *Escherichia coli*. Um intensificador pode ser um sinergista de modo que, quando combinado ao restante da composição, a composição como um todo exibe uma atividade que é maior que a soma da atividade da composição menos o componente intensificador e a composição menos o componente de lipídio antiviral.

O termo "microorganismo" ou "micróbio" refere-se a bactérias, leveduras, bolores, fungos, protozoários e micoplasmas, bem como a vírus (inclusive vírus de RNA e DNA dotados de envelope lipídico).

O termo "antibiótico" significa uma substância química orgânica

produzida por microorganismos que tem a capacidade, em concentrações diluídas, para destruir ou inibir microorganismos, e que é usada para tratar doenças infecciosas. Isso pode, também, abranger compostos semi-sintéticos que são derivados químicos do composto produzido por microorganismos ou
5 compostos sintéticos que atuam sobre rotas bioquímicas muito específicas, necessárias à sobrevivência da célula.

O termo "antisséptico" significa um agente químico que extermina microorganismos patogênicos e não-patogênicos. Os antissépticos geralmente interferem mais amplamente com o metabolismo celular e/ou o invólucro da célula.

10 Os termos "membranas mucosas", "mucosas" e "tecido mucoso" são usados de maneira intercambiável e referem-se às superfícies das cavidades nasal (inclusive nares anteriores, cavidade nasofaríngea, etc.), bucal (por exemplo a boca, inclusive a parte interna dos lábios, a cavidade bucal e as gengivas) e outros tecidos similares. Os exemplos incluem membranas
15 mucosas como as bucais, gengivais e nasais.

O termo "lipídio antiviral" significa um antisséptico que tem pelo menos um grupo alquila ou alquilenos tendo pelo menos 6 átomos de carbono, de preferência pelo menos 7 átomos de carbono e, com mais preferência, ainda pelo menos 8 átomos de carbono, e tem um balanço hidrofílico-lipofílico (BHL) de no
20 máximo 6,2, com mais preferência no máximo 5,8 e, com mais preferência ainda, no máximo 5,5. O lipídio antiviral tem, de preferência, um BHL de pelo menos 3, de preferência pelo menos 3,2 e, com mais preferência ainda, pelo menos 3,4.

Para uso na presente invenção, o termo "graxo" refere-se a uma porção alquila ou alquilenos de cadeia linear ou ramificada tendo pelo menos 6
25 átomos de carbono, exceto onde especificado em contrário.

O termo "enfermidade" significa uma condição, em um corpo, que resulta de moléstia, doença, lesão, colonização bacteriana, etc.

Os termos "tratar" ou "tratamento" significam melhorar a condição

de um indivíduo em relação à enfermidade, tipicamente em termos de sintomas clínicos do problema de saúde.

Os termos "indivíduo" e "paciente" inclui seres humanos, ovelhas, cavalos, gado bovino, porcos, cães, gatos, ratos, camundongos ou outros mamíferos.

O termo "ferimento" refere-se a uma lesão a um indivíduo, a qual envolve uma ruptura na barreira normal da pele ou do tecido mucoso, expondo o tecido abaixo, e que é causado, por exemplo, por lacerações, cirurgia, queimaduras ou danos ao tecido subjacente, como por úlceras de pressão, circulação insatisfatória e similares. Compreende-se que o termo "ferimento" inclui tanto feridas sagudas como crônicas.

O termo "lesão", para uso na presente invenção, refere-se a uma condição anormal de um tecido (por exemplo, pele e/ou membrana mucosa) causado por uma infecção microbiana (por exemplo, bacteriana, viral e/ou fúngica).

O termo "compreende", bem como as variações do mesmo, não têm um significado limitador quando esses termos aparecerem nas descrições e reivindicações.

Para uso na presente invenção, "um", "uma", "o", "a", "ao menos um", "ao menos uma", "um ou mais" e "uma ou mais" são usados de maneira intercambiável. O termo "e/ou" significa um ou todos os elementos mencionados (por exemplo, evitar e/ou tratar uma enfermidade significa evitar, tratar, ou tanto tratar como evitar outras enfermidades).

Para uso na presente invenção, as recitações de faixas numéricas de números inteiros incluem todos os números inclusos dentro desta faixa (por exemplo, 1 a 5 inclui 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5, etc.).

O sumário anterior da presente invenção não se destina a descrever cada uma das modalidades apresentadas ou todas as implementações da

presente invenção. A descrição a seguir exemplifica mais particularmente as modalidades ilustrativas. Em diversos lugares, durante a aplicação, a orientação é fornecida através de listas de exemplos, nas quais os exemplos podem ser usados de várias maneiras. Em cada instância, a lista recitada serve apenas com um grupo representativo e não deve ser interpretada como uma lista exclusiva.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES ILUSTRATIVAS

A presente invenção apresenta composições microbidas (inclusive, por exemplo, antivirais, bactericidas e fungicidas). Essas composições incluem um ou mais lipídios antivirais, como um éster de ácido graxo de um álcool poliídrico, um éter graxo de um álcool poliídrico, um éster de álcool graxo de um hidróxi ácido, ou derivados alcoxilados dos mesmos (seja do éster ou do éter). Essas composições incluem, também, um ou mais agentes neutralizantes organolépticos compreendendo compostos como terpineóis, alfa-pineno, borneol, acetato de borneol, patchulol, cineol, linalol, citronelal e forscolina. Os agentes neutralizantes organolépticos estão, de preferência, sob a forma de óleos essenciais contendo uma grande quantidade de compostos como aqueles listados acima.

Determinadas composições incluem, também, um ou mais analgésicos externos, e/ou um ou mais hidratantes. Em determinadas modalidades, o hidratante pode ser o mesmo que o componente de lipídio antiviral.

As composições apresentadas na presente invenção são úteis para tratar uma infecção causada por um herpes vírus. As composições, que incluem cremes e pomadas de uso tópico, são úteis para tratamento de infecções de pele tópicas causadas por um herpes vírus, incluindo, mas não se limitando a herpes labial, herpes zoster e herpes genital. As formulações desta invenção são úteis para tratamento e prevenção de infecções causadas por um membro da família do herpes vírus.

As composições são particularmente úteis para tratamento e

prevenção de herpes labial causado pelo vírus herpes simplex I. Cerca de 15 a 20% da população adulta nos Estados Unidos sofre ocasionalmente de dolorosas lesões abertas nos lábios ou próximo aos mesmos, causadas por esse vírus. As composições também são úteis para tratamento de herpes zoster (causado por um vírus herpes zoster), que consiste em uma dolorosa erupção cutânea com pequenas bolhas em uma faixa de pele em qualquer lugar do corpo, mais frequentemente no tronco e nas nádegas. Os modelos animais mostram que as formulações aqui descritas têm um desempenho igualmente bem como produtos antivirais comerciais de venda com receita médica, particularmente uma pomada com 5% de aciclovir (disponível comercialmente junto à GlaxoSmithKline sob o nome comercial ZOVIRAX). As formulações aqui descritas consistem, ainda, em antissépticos com uma menor probabilidade para o desenvolvimento de resistência ao antiviral. Além disso, as composições podem evitar a formação de uma infecção bacteriana secundária em uma lesão aberta ou em um local de infecção. Consequentemente, os pacientes sofrendo com infecções virais podem ser capazes de evitar outros tratamentos microbicidas profiláticos, como antibióticos por via oral.

Essas composições aderem bem aos tecidos corporais (isto é, tecidos de mamífero como pele e tecido mucoso) e, dessa forma, são topicamente muito eficazes. Portanto, a presente invenção apresenta uma ampla variedade de usos para as composições. Um método particularmente preferencial envolve a aplicação tópica, particularmente à pele (por exemplo, lesões na pele) e às membranas mucosas dentro e em redor da cavidade bucal. Na presente invenção, esses tecidos são exemplos preferenciais de tecidos de mamífero.

As composições aqui descritas podem ser usadas para a obtenção de atividade microbicida tópica eficaz e, por meio disso, tratar e/ou evitar uma ampla variedade de enfermidades. Por exemplo, as mesmas podem ser usadas no tratamento e/ou na prevenção de enfermidades que são causadas ou

agravadas por microorganismos (por exemplo, bactérias Gram-positivas, bactérias Gram-negativas, fungos, protozoários, micoplasma, levedura, vírus envelopados em lipídio) sobre a pele e/ou as membranas mucosas, como aquelas presentes no nariz, na boca ou em outros tecidos similares. Os organismos particularmente relevantes que causam ou agravam essas enfermidades incluem vírus da família do herpes, como Herpes Simplex I, Herpes Simplex II, Herpes Simplex VI, herpes zoster, poxvírus, coronavírus, ortomixovírus, paramixovírus e togavírus.

As composições aqui descritas podem ser usadas para a prevenção e/ou o tratamento de um ou mais infecções causadas por microorganismos, ou outras enfermidades. Em particular, as composições podem ser usadas para prevenção e/ou tratamento de herpes labial.

Os estágios de desenvolvimento das crises recorrentes causadas pelo HSV-1 e/ou pelo HSV-2 são bem conhecidos. O primeiro estágio, ou estágio prodrômico, é caracterizado por aparência normal da pele, acompanhado por uma sensação de formigamento, queimação, dor ou prurido. Os estágios subsequentes incluem a formação de lesões maculopapulares que se desenvolvem em vesículas ou bolhas pequenas e tensas. As vesículas eventualmente se rompem ou desmancham, com ou sem a formação de úlceras. Eventualmente, a lesão forma uma crosta. Em geral, a lesão pode durar de sete a dez dias.

As composições preferenciais aqui descritas podem ser usadas para tratar da ocorrência de lesões causadas por HSV-1 e/ou HSV-2. A aplicação das composições pode ser aplicada em qualquer estágio da ocorrência das lesões, para reduzir o número de lesões e/ou encurtar o período de tempo da fase ativa. A aplicação das composições durante o estágio prodrômico pode evitar ou minimizar a duração ou a gravidade do aparecimento de lesões. Além do mais, as composições podem reduzir a carga viral no local de infecção.

Em uma modalidade preferencial, a combinação de um agente neutralizante organoléptico compreendendo óleo de melaleuca com um

componente de lipídio antiviral, como monolaurato de propileno glicol, proporciona um efeito sinérgico no tratamento de infecções virais por Herpes Simplex tipo I (HSV I). Conforme mostrado nos Exemplos abaixo, uma inibição significativa da gravidade e do tamanho das lesões para essa combinação foi observada no 4° e no 5° dias após a inoculação, em comparação a óleo de melaleuca por si só ou componente de lipídio antiviral por si só. O óleo de melaleuca pode, também, oferecer um benefício bactericida, reduzindo as probabilidades de ocorrência de uma infecção secundária nas infecções virais da pele, como no herpes labial.

Uma combinação de um componente de lipídio antiviral e um agente neutralizante organoléptico pode reduzir o tamanho das lesões causadas por HSV I, em comparação a formulações similares com o componente de lipídio antiviral por si só, ou um agente neutralizante organoléptico microbicida por si só. O tratamento de herpes labial pode, portanto, ser acelerado, reduzindo tanto a dor como a ferida de aparência desagradável que se desenvolve nas áreas circundantes à cavidade bucal.

As composições preferenciais contêm uma quantidade eficaz de componente de lipídio antiviral para exterminar ou desativar rapidamente os microorganismos sobre a pele, nas lesões na pele e nas membranas mucosas. As composições preferenciais desativam os vírions, impedindo a transmissão de um vírion infeccioso de uma pessoa para outra. Além disso, as composições preferenciais apresentam, também, um nível de irritação geralmente baixo para a pele, para as lesões sobre a pele e para as membranas mucosas.

As composições preferenciais aqui descritas são aderentes durante períodos de tempo relativamente longos, para garantir uma eficácia adequada. Por exemplo, determinadas composições permanecem no sítio de aplicação com atividade microbicida durante ao menos 4 horas e, com mais preferência, pelo menos 8 horas.

Em determinadas modalidades, as composições podem,

opcionalmente, incluir um agente de penetração. Um agente de penetração é um composto que intensifica a difusão antisséptica para dentro da pele ou tecido mucoso, ou através dos mesmos, mediante o aumento da permeabilidade dos tecidos ao componente microbicida e ao agente farmacologicamente ativo, caso
5 esteja presente, para aumentar a taxa à qual o medicamento se difunde para dentro do tecido, ou através do mesmo. Exemplos de agentes de penetração são descritos no Pedido de Patente PCT n° US2006/008953.

As composições preferenciais aqui descritas são fisicamente estáveis. Conforme aqui definido, composições "fisicamente estáveis" são
10 aquelas que não sofrem alteração significativa devido a uma substancial precipitação, cristalização, separação de fases e similares, em relação a sua condição original durante o armazenamento a 23°C durante ao menos 3 meses e, de preferência, durante ao menos 6 meses. As composições particularmente preferenciais são fisicamente estáveis se uma amostra de 10 mililitros (10 mL)
15 da composição, quando colocada em um tubo de centrifugação em plástico graduado de 15 mL com formato cônico (Corning) e centrifugado a 3.000 revoluções por minuto (rpm) durante 10 minutos usando-se uma centrífuga Labofuge B, modelo 2650, produzida pela Heraeus Sepatech GmbH, de Osterode, Alemanha (ou centrífuga similar, a 2.275X g) não apresentar
20 qualquer separação de fases visível no fundo ou no topo do tubo.

As composições preferenciais aqui descritas exibem boa estabilidade química. Isso pode ser especialmente importante com os antivirais à base de ésteres de ácido graxo, que podem frequentemente sofrer transesterificação, por exemplo. As composições preferenciais retêm pelo menos
25 85%, com mais preferência pelo menos 90%, com mais preferência ainda pelo menos 92% e, com mais preferência ainda, pelo menos 95% do componente de lipídio antiviral após envelhecimento durante 4 semanas a 40°C (uma média de três amostras) para além do período inicial de equilibração de 5 dias a 23°C. As

composições da máxima preferência retêm uma média de pelo menos 97% do componente de lipídio antiviral após envelhecimento durante 4 semanas a 40°C, em um recipiente lacrado, para além do período inicial de equilibração de 5 dias a 23°C. O termo "porcentagem de retenção" significa a porcentagem em peso de
5 componente de lipídio antiviral retida. Isso é determinado mediante a comparação da quantidade restante em uma amostra envelhecida (isto é, envelhecida para além do período inicial de equilibração de 5 dias) em um recipiente lacrado que não cause degradação, com o teor real medido em uma amostra identicamente preparada (de preferência proveniente do mesmo lote) e
10 deixada repousar a 23°C durante cinco dias. O teor de componente de lipídio antiviral é, de preferência, determinado mediante o uso de cromatografia a gás, conforme descrito no método de teste "Aging Study Using Gas Chromatography", descrito na publicação de patente U.S. nº 2005/0089539-A1.

De modo geral, as composições desta invenção podem estar em
15 uma das seguintes formas:

Uma pomada hidrofóbica ou hidrofílica: As composições são formuladas com uma base hidrofóbica (por exemplo, petrolato, óleos insolúveis em água espessados ou gelificados e similares) e, opcionalmente, têm uma pequena quantidade de uma fase solúvel em água. As pomadas hidrofílicas
20 geralmente contêm um ou mais tensoativos ou agentes umectantes.

Uma emulsão de óleo em água: As composições podem ser formulações em que o componente de lipídio antiviral é emulsionado em uma emulsão compreendendo uma fase distinta de um componente hidrofóbico e uma fase aquosa contínua que inclui água e, opcionalmente, um ou mais
25 material hidrofílico polar, bem como sais, tensoativos, emulsificantes e outros componentes. Essas emulsões podem incluir polímeros solúveis em água ou dilatáveis em água, bem como um ou mais emulsificantes, que ajudam a estabilizar a emulsão. Essas emulsões geralmente têm valores de

condutividade mais altos, conforme descrito na patente U.S. nº 7.030.203.

Uma emulsão de água em óleo: As composições podem ser formulações em que o componente de lipídio antiviral está incorporado em uma emulsão que inclui uma fase contínua de um componente hidrofóbico e uma fase aquosa que inclui água e, opcionalmente, um ou mais materiais hidrofílicos polares, bem como sais ou outros componentes. Essas emulsões podem incluir polímeros solúveis em óleo ou dilatáveis em óleo, bem como um ou mais emulsificantes, que ajudam a estabilizar a emulsão.

Géis aquosos espessados: Esses sistemas incluem uma fase aquosa que foi espessada por polímeros naturais, naturais modificados ou sintéticos adequados, conforme descrito mais adiante neste documento. Alternativamente, os géis aquosos espessados podem ser espessados mediante o uso de tensoativos à base de cadeia de alquila polietoxilada adequados, os quais engrossam de maneira eficaz a composição, bem como outros sistemas emulsificantes não-iônicos, catiônicos ou aniônicos. De preferência, os sistemas emulsificantes catiônicos ou aniônicos são escolhidos, já que alguns emulsificantes polietoxilados podem desativar os lipídios antivirais, especialmente em concentrações mais altas.

Géis hidrofílicos: Esses são sistemas em que a fase contínua inclui pelo menos um componente hidrofílico solúvel em água ou dispersível em água diferente de água. As formulações também podem, opcionalmente, conter até 20%, em peso, de água. Os níveis mais altos podem ser adequados em algumas composições. Os componentes hidrofílicos adequados incluem um ou mais glicóis, por exemplo polióis como glicerina, propileno glicol e butileno glicóis, entre outros, polietileno glicóis (PEG), copolímeros aleatórios ou de bloco de óxido de etileno, óxido de propileno e/ou óxido de butileno, tensoativos polialcoxilados com uma ou mais porções hidrofóbicas por molécula e copolióis de silicone, bem como combinações dos mesmos e similares. O versado na técnica reconhecerá que o

teor de etoxilação precisa ser suficiente para tornar o componente hidrofílico solúvel em água ou dispersível em água a 23°C. Na maioria das modalidades, o teor de água é menor que 20%, de preferência menor que 10% e, com mais preferência, menor que 5%, em peso, da composição.

5

COMPONENTE DE LIPÍDIO ANTIVIRAL

O componente de lipídio antiviral é o componente da composição que proporciona pelo menos parte da atividade antiviral. Ou seja, o componente de lipídio antiviral tem pelo menos alguma atividade antiviral para pelo menos um vírus. É geralmente considerado o principal componente ativo da composições aqui descritas.

10

Os lipídios antivirais têm, de preferência, um balanço hidrofílico-lipofílico (BHL) de no máximo 7,5, com mais preferência no máximo 5,8 e, com mais preferência ainda, no máximo 5,5. Os lipídios antivirais têm, de preferência, um BHL de pelo menos 3, de preferência pelo menos 3,2 e, com mais preferência ainda, pelo menos 3,4.

15

Os lipídios antivirais preferenciais são não-carregados, e têm uma cadeia de hidrocarbonetos de alquila ou alquenila contendo pelo menos 7 átomos de carbono.

Em determinadas modalidades, o componente de lipídio antiviral inclui, de preferência, um ou mais ésteres de ácido graxo de um álcool poliídrico, éteres graxos de um álcool poliídrico, ésteres de álcool graxo de um hidróxi ácido, ou derivados alcoxilados dos mesmos (do éster, do éter ou de ambos), ou combinações dos mesmos. Mais especificamente e de preferência, o componente de lipídio antiviral é selecionado do grupo consistindo em um éster de ácido graxo saturado (C7-C14) de um álcool poliídrico (de preferência um éster de ácido graxo saturado (C8-C12) de um álcool poliídrico), um éster de ácido graxo insaturado (C8-C22) de um álcool poliídrico (de preferência um éster de ácido graxo insaturado (C12-C22) de um álcool poliídrico), um éter de ácido

20

25

graxo saturado (C7-C14) de um álcool poliídrico (de preferência um éter de ácido graxo saturado (C8-C12) de um álcool poliídrico), um éter graxo insaturado (C8-C22) de um álcool poliídrico (de preferência um éter graxo insaturado (C12-C22) de um álcool poliídrico), um monoéster de álcool graxo saturado (C7-C14) de um

5 ácido hidróxi carboxílico (C2-C8) (de preferência um monoéster de álcool graxo saturado (C7-C12) de um ácido hidróxi carboxílico (C2-C8), com mais preferência um monoéster de álcool graxo saturado (C8-C12) de um ácido hidróxi carboxílico (C2-C8)), um monoéster de álcool graxo mono ou poliinsaturado (C8-C22) de um ácido hidróxi carboxílico (C2-C8), um derivado

10 alcoxilado de qualquer dos itens anteriormente mencionados, e combinações dos mesmos. Várias combinações de monoésteres, diésteres, monoéteres e diéteres podem ser usadas em uma composição da presente invenção.

Um éster de ácido graxo de um álcool poliídrico tem, de preferência, a fórmula $R^1-C(O)-O-R^2$, em que R^1 é o resíduo de um ácido graxo

15 saturado (C7-C14) (de preferência um ácido graxo saturado (C8-C12)), ou um ácido graxo insaturado (C8-C22) (de preferência um ácido graxo insaturado (C12-C22), inclusive poliinsaturado) e R^2 é o resíduo de um álcool poliídrico (tipicamente e de preferência, propileno glicol, embora uma ampla variedade de outros possa ser usada, inclusive glicerina, pentaeritritol, sorbitol, etileno glicol,

20 hexileno glicol, poligliceróis, etc.). O grupo R^2 inclui pelo menos um grupo hidroxila livre (de preferência, resíduos de glicerina, propileno glicol ou sacarose). Os ésteres de ácido graxo preferenciais de alcoóis poliídricos são ésteres derivados de ácidos graxos saturados C8, C9, C10, C11 e C12.

Os exemplos de monoésteres de ácido graxo incluem, mas não

25 se limitam a, monoésteres de glicerol de ácido láurico (monolaurina), caprílico (monocapriline) e cáprico (monocaprina) e monoésteres de propileno glicol dos ácidos láurico, caprílico e cáprico, bem como monoésteres de sacarose dos ácidos láurico, caprílico e cáprico. Outros monoésteres de ácido graxo

incluem monoésteres de glicerina e de propileno glicol de ácidos graxos insaturados (inclusive poliinsaturados) oléico (18:1), linoléico (18:2), linolênico (18:3) araquidônico (20:4). Como é de conhecimento geral, 18:1, por exemplo, significa que o composto tem 18 átomos de carbono e 1 ligação dupla carbono-carbono. As cadeias insaturadas preferenciais têm pelo menos um grupo insaturado na forma do isômero cis.

Em determinadas modalidades preferenciais, os monoésteres de ácido graxo que são adequados para uso na presente composição incluem os monoésteres conhecidos de monolaurato de propileno glicol, monocaprato de propileno glicol, monocaprilato de propileno glicol e combinações dos mesmos. Os monoésteres de propileno glicol são preferenciais, devido a sua estabilidade hidrolítica, forma líquida e capacidade para permear a pele.

Um éter graxo de um álcool poliídrico tem, de preferência, a fórmula R^3-O-R^4 , em que R^3 é um grupo alifático saturado (C7-C14) (de preferência um grupo alifático saturado (C8-C12)), ou um grupo alifático insaturado (C8-C22) (de preferência um grupo alifático insaturado (C12-C22), inclusive poliinsaturado) e R^4 é o resíduo de glicerina, sacarose ou propileno glicol. Os éteres graxos preferenciais são monoéteres de grupos alquila (C7-C14) (com mais preferência grupos alquila (C8-C12)).

Os exemplos de monoéteres graxos incluem, mas não se limitam a, éter lauril glicerílico, éter capril glicerílico, éter caprilil glicerílico, éter lauril propileno glicólico, éter capril propileno glicólico, e éter caprilil propileno glicólico. Outros monoéteres graxos incluem monoéteres de glicerina e propileno glicol de alcoóis graxos de oleíla (18:1), linoleíla (18:2), linolenila (18:3) e araquidonila (20:4) insaturados e poliinsaturados. Em determinadas modalidades preferenciais, os monoéteres graxos que são adequados ao uso na presente composição incluem éter lauril glicerílico, éter capril glicerílico, éter caprilil glicerílico, éter lauril propileno glicólico, éter capril propileno glicólico, éter caprilil

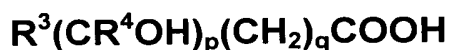
propileno glicólico e combinações dos mesmos. AS cadeias insaturadas têm, de preferência, pelo menos uma ligação insaturada na forma do isômero cis.

Um éster de álcool graxo de um ácido carboxílico hidróxi-funcional tem, de preferência, a fórmula:



em que R^1 é o resíduo de um álcool alquílico saturado (C7-C14) (de preferência um álcool alquílico saturado (C7-C12), com mais preferência um álcool alquílico saturado (C8-C12)) ou um álcool insaturado (C8-C22) (inclusive um álcool poliinsaturado), R^2 é o resíduo de um ácido hidróxi

10 carboxílico, o qual tem a seguinte fórmula:



em que cada um dentre R^3 e R^4 é independentemente H ou um grupo alquila saturado (C1-C8) linear, ramificado ou cíclico, um grupo arila (C6-C12) ou um grupo aralquila ou alcarila (C6-C12) em que os grupos alquila são saturados

15 lineares, ramificados ou cíclico, em que R^3 e R^4 podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais grupos de ácido carboxílico, $p = 1$ ou 2 , $q = 0-3$ e $n = 1, 2$ ou 3 . O grupo R^3 pode incluir um ou mais grupos hidroxila livres mas, de preferência, é isento de grupos hidroxila. Os ésteres de álcool graxo preferenciais de ácidos hidróxi carboxílicos são ésteres derivados de alcoóis alquílicos C8, C9, C10, C11 e C12 de cadeia ramificada ou linear. Os hidróxi ácidos têm, tipicamente, um grupo hidroxila e um grupo ácido carboxílico. A porção de ácido hidróxi carboxílico pode incluir grupos alifáticos e/ou aromáticos. Por exemplo, são possíveis os ésteres de álcool graxo de ácido salicílico. Para uso na presente invenção, o termo "álcool graxo" corresponde a um álcool monofuncional de

20 alquila ou alquilenos, com um número par ou ímpar de átomos de carbono.

Os exemplos de monoésteres de álcool graxo de ácidos hidróxi carboxílicos incluem, mas não se limitam a, ésteres de álcool graxo (C8-C12) de ácido láctico, como lactato de octila, lactato de 2-etil hexila (PURASOLV

EHL, disponível junto à Purac, Lincolnshire, IL, EUA), lactato de laurila (CHRYSTAPHYL 98, disponível junto à Chemic Laboratories, Canton, MA, EUA), lactato de lauril lactila, lactato de 2-etil hexil lactila, e ésteres de álcool graxo (C8-C12) de ácido 3-hidróxi butanóico, ácido mandélico, ácido glicônico, ácido tartárico e ácido salicílico. Os ésteres de álcool graxo preferenciais são ésteres alcoólicos C12 (ou laurila).

Os derivados alcoxilados dos ésteres de ácido graxo, ésteres de álcool graxo e éteres graxos anteriormente mencionados (um dos quais é, por exemplo, etoxilado e/ou propoxilado nos grupos alcoólicos restantes) também exibem atividade microbicida, contanto que o total de alcoxilato seja mantido relativamente baixo. Caso os ésteres e éteres sejam etoxilados, o total de moles de óxido de etileno é, de preferência, menor que 5 e, com mais preferência, menor que 2.

Os ésteres de ácido graxo, os éteres graxos de alcoóis poliídricos, ou os ésteres de álcool graxo de hidróxi ácidos podem ser alcoxilados, de preferência etoxilados e/ou propoxilados, mediante o uso de técnicas convencionais. Os compostos alcoxilantes são selecionados, de preferência, do grupo consistindo em óxido de etileno, óxido de propileno e misturas dos mesmos, bem como de compostos de oxirano similares.

As composições apresentadas na presente invenção incluem um ou mais ésteres de ácido graxo, ésteres de álcool graxo, éteres graxos, ésteres de ácido graxo alcoxilados, ésteres de álcool graxo alcoxilados ou éteres graxos alcoxilados a um teor adequado para produzir o resultado desejado. Essas composições incluem, de preferência, uma quantidade total desses materiais superior a 5 por cento, em peso (%), com mais preferência maior que 10%, com mais preferência ainda maior que 15%, com mais preferência ainda maior que 20% e, com mais preferência ainda, pelo menos 25%, em peso, com base no peso total da composição "pronta para uso" ou

"conforme usada". Em uma modalidade preferencial, estão presentes em uma quantidade total de não mais que 95%, com mais preferência não mais que 90%, com mais preferência ainda não mais que 80% e, com mais preferência ainda, não mais que 70%, em peso, com base na composição "pronta para uso" ou "conforme usada". Determinadas composições podem ter concentrações mais altas, caso se destinem a serem diluídos antes do uso.

As composições preferenciais, que incluem um ou mais monoésteres de ácido graxo, monoéteres graxos ou derivados alcoxilados dos mesmos, também podem incluir uma pequena quantidade de um éster de ácido di ou tri-graxo (isto é, um di ou triéster de ácido graxo), um éter di ou tri-graxo (isto é, um di ou triéter de ácido graxo), ou derivados alcoxilados dos mesmos. De preferência, esses componentes estão presentes em uma quantidade de não mais que 50%, com mais preferência não mais que 40%, com mais preferência ainda não mais que 25%, com mais preferência ainda não mais que 15%, com mais preferência ainda não mais que 10%, com mais preferência ainda não mais que 7%, com mais preferência ainda não mais que 6% e, com mais preferência ainda, não mais que 5%, em peso, com base no peso total do componente de lipídio antiviral. Por exemplo, para monoésteres, monoéteres ou derivados alcoxilados de glicerina, a presença é, de preferência, de não mais que 15%, com mais preferência não mais que 10%, com mais preferência ainda não mais que 7%, com mais preferência ainda não mais que 6% e, com mais preferência ainda, não mais que 5%, em peso, de um diéster, diéter, triéster, triéter ou derivados alcoxilados dos mesmos, com base no peso total dos componentes de lipídio antiviral presentes na composição. Entretanto, conforme será explicado com mais detalhes abaixo, concentrações mais altas de di e triésteres podem ser toleradas na matéria-prima, se a formulação inicialmente incluir glicerina livre devido a reações de transesterificação.

Embora seja desejável, em algumas situações, evitar a presença

de di ou triésteres como um componente dos materiais de partida, é possível usar triésteres relativamente puros no preparo de determinadas composições da presente invenção (por exemplo, sob a forma de um componente hidrofóbico) e ter atividade microbicida eficaz.

5

AGENTE NEUTRALIZANTE ORGANOLÉPTICO

As composições da invenção reivindicada incluem, também, um ou mais agentes neutralizantes organolépticos. O agente neutralizante organoléptico é um composto ou uma composição que otimiza as propriedades organolépticas da composição antiviral.

10

Os lipídios antivirais apresentados na presente invenção e, particularmente, os ésteres de ácido graxo, são conhecidos por terem um marcante sabor amargo e/ou de sabão, que permanece na boca durante períodos prolongados quando aplicado na cavidade bucal ou próximo à mesma. Esse sabor pode provocar uma resposta de engasgamento, ânsia de vômito ou estremecimento em alguns indivíduos.

15

O próprio agente neutralizante organoléptico pode ter propriedades organolépticas inaceitáveis, como o óleo de melaleuca e o óleo de mirto. Entretanto, quando combinado ao componente de lipídio antiviral na composição, a composição resultante tem propriedades organolépticas aceitáveis, por exemplo o sabor.

20

Acredita-se que o agente neutralizante organoléptico altere ou neutralize o efeito de sabor do componente de lipídio antiviral. O mecanismo de como isto ocorre não é conhecido, já que o próprio agente neutralizante organoléptico não tem necessariamente um sabor aceitável. Dessa forma o agente neutralizante organoléptico não está necessariamente agindo como um agente de mascaramento. Os agentes de mascaramento são conhecidos por funcionar mediante uma predominância sobre os sentidos, por exemplo em uma analogia com TENS, incluindo reações organolépticas tanto de sabor como de

25

aroma. De maneira similar, o agente neutralizante organoléptico não está necessariamente agindo como um flavorizante, o qual tipicamente funciona mediante o mascaramento de um sabor negativo com um sabor melhor e mais forte, que é sabor um passível de reconhecimento mas que, tipicamente, sofre um desgaste, com o sabor desagradável subjacente retornando à cavidade bucal. Em vez disso, o agente neutralizante organoléptico parece alterar as propriedades organolépticas do total da composição, independentemente das propriedades organolépticas dos componentes individuais. Além disso, o sabor da composição resultante não se parece com nenhum dos componentes individuais, isto é, o lipídio antiviral e o agente neutralizante organoléptico.

Os agentes neutralizantes organolépticos compreendem, tipicamente, compostos com uma estrutura selecionada do grupo consistindo em um monoterpeno de hidrocarboneto com fórmula $C_{10}H_{16}$, selecionado dentre um composto acíclico, um composto monocíclico ou um composto bicíclico, um monoterpeno contendo oxigênio com fórmula $C_{10}H_{18}O$, selecionado dentre um composto acíclico, um composto monocíclico ou um composto bicíclico, um monoterpeno acíclico contendo oxigênio com fórmula $C_{10}H_{20}O$, o sesquiterpeno patchulol, o diterpeno forskolina, os ésteres de acetato dos compostos oxigenados acima mencionados que são alcoóis, e misturas dos mesmos. Os compostos contendo as estruturas listadas acima incluem mirceno, limoneno, beta-felandreno, alfa-terpineno, gama-terpineno, alfa-pineno, beta-pineno, geraniol, linalol, citronelal, terpinen-4-ol, borneol, 1,8-cineol, isoborneol e citronelol.

Os agentes neutralizantes organolépticos são, tipicamente, adicionados à composição sob a forma de óleos essenciais. Os óleos essenciais que funcionam como agentes neutralizantes organolépticos contêm uma grande quantidade de um ou mais dos compostos listados acima. Os óleos essenciais contendo esses compostos incluem, mas não se limitam a óleo de melaleuca, óleo de alecrim, lavanda, óleo de pinho, mirto,

eucalipto, citronela, patchuli e óleo de extrato de coleus.

Em uma modalidade preferencial, os óleos essenciais, muitos dos quais têm propriedades antissépticas, quando adicionados às composições apresentadas na presente invenção a 2%, em peso, modificaram o sabor de um modo que superou de maneira eficaz o gosto de sabão do monolaurato de propileno glicol presente na composição antiviral. Esses compostos podem ser relativamente insolúveis em água e, dessa forma, pode ser preferencial formular os mesmos na presença de um componente hidrofóbico e/ou um emulsificante/tensioativo, em uma emulsão (água em óleo ou óleo em água), ou em um veículo hidrofílico.

Esses agentes neutralizantes organolépticos são, tipicamente, adicionados às formulações a um teor de pelo menos 0,5%, com mais preferência 1% e, com a máxima preferência, de 2 a 4%, em peso. Os agentes neutralizantes organolépticos são, tipicamente, adicionado à formulação a um teor de não mais que 8%, com mais preferência não mais que 6% e, com a máxima preferência, não mais que 4%, em peso. Em algumas modalidades, as composições são aquelas à base de veículos hidrofóbicos (como petrolato) com um componente hidrofílico opcional e/ou emulsões de água em óleo. O pH das composições situa-se, tipicamente, na faixa de 3 a 9.

As composições incluem um ou mais agentes neutralizantes organolépticos presentes em uma quantidade suficiente para neutralizar o sabor de uma formulação de lipídio antiviral. Quando adicionadas sob a forma de óleos essenciais, essas composições incluem, de preferência, uma quantidade total de óleos essenciais de pelo menos 0,2%, com mais preferência pelo menos 0,25%, com mais preferência ainda pelo menos 0,35%, com mais preferência ainda pelo menos 0,5% e, com mais preferência ainda, pelo menos 1, 2 ou mesmo 3%, em peso, com base no peso total de da composição "pronta para uso" ou "conforme usada". Em uma modalidade preferencial, os agentes neutralizantes

organolépticos estão presentes em uma quantidade total de não mais que 20%, com mais preferência não mais que 15%, com mais preferência ainda não mais que 10% e, com mais preferência ainda, não mais que 5%, em peso, com base na composição "pronta para uso" ou "conforme usada".

5 Na maioria das modalidades, a razão entre componente de lipídio antiviral e óleo essencial é menor que 50:1 e, com mais preferência, menor que 25:1, para afetar as propriedades organolépticas da composição antiviral e proporcionar um sabor aceitável. Em uma modalidade preferencial, a razão entre componente de lipídio antiviral e óleo essencial é de 12:1.

10 Quando sob a forma de óleo essencial, o peso dos compostos identificados acima, seja por si sós ou em combinação no óleo essencial, precisa compreender, de preferência, pelo menos 40% e, com mais preferência, pelo menos 50%, em peso, com base no peso total de óleo essencial. Quando os compostos forem usados em sua forma pura, a quantidade correspondente
15 necessária para modificar as propriedades organolépticas da composição antiviral seria mais baixa, com base nas quantidades preferenciais de componente organoléptico, conforme acima descrito.

ANALGÉSICOS EXTERNOS

Os analgésicos externos seguros e eficazes incluem anti-
20 inflamatórios não-esteroidais aprovados pela FDA (Food & Drug Administration, ou Administração para Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos), anestésicos locais, esteróides de uso tópico e similares. Os analgésicos preferenciais incluem aqueles dos tipos amina e "caína", alcoóis e cetonas, anti-histamínicos, preparações de hidrocortisona e misturas dos mesmos. Os
25 analgésicos externos preferenciais dos tipos amina e "caína" incluem benzocaína, picrato de butambeno, dibucaína (ou cloridrato de dibucaína), cloridrato de dimetisoquina, cloridrato de diclonina, lidocaína (ou cloridrato de lidocaína), cloridrato de pramoxina, tetracaína (ou cloridrato de tetracaína),

prilocaína e misturas dos mesmos, como EMLA (uma mistura eutética de anestésico local que compreende 2,5% de lidocaína e 2,5% de prilocaína). Os analgésicos externos preferenciais do tipo álcool e cetona incluem álcool benzílico, cânfora, metacresol canforado, alcatrão de junípero, mentol, fenol, fenolato sódico, resorcinol e misturas dos mesmos. Os analgésicos externos preferenciais do tipo anti-histamínico incluem cloridrato de difenidramina, cloridrato de tripelenamina e misturas dos mesmos. As preparações preferenciais de hidrocortisona incluem hidrocortisona, acetato de hidrocortisona e misturas dos mesmos. Também são úteis as misturas de analgésicos externos de mais de um tipo.

Quando usados a uma porcentagem em peso adequada, estes aliviam temporariamente os sintomas, como dor, inflamação ou prurido, associados à infecção viral. As quantidades preferenciais de analgésicos externos dos tipos amina e "caína" incluem de 5 a 20%, em peso, de benzocaína, 1%, em peso, de picrato de butambeno, de 0,25 a 1%, em peso, de dibucaína (ou cloridrato de dibucaína), de 0,3 a 0,5%, em peso, de cloridrato de dimetisoquina, de 0,5 a 1,0%, em peso, de cloridrato de diclonina, de 0,5 a 5%, em peso, de lidocaína (ou cloridrato de lidocaína), de 0,5 a 1%, em peso, de cloridrato de pramoxina, de 1 a 2%, em peso, de tetracaína (ou cloridrato de tetracaína), e misturas dos mesmos. As quantidades preferenciais de analgésicos externos dos tipos álcool e cetona incluem de 10 a 33%, em peso, de álcool benzílico, de 0,1 a 3%, em peso, de cânfora, metacresol canforado (tendo de 3 a 10,8%, em peso, de cânfora e de 1 a 3,6%, em peso, de metacresol), de 1 a 5%, em peso, de alcatrão de junípero, de 0,1 a 1%, em peso, de mentol, de 0,5 a 1,5%, em peso, de fenol, de 0,5 a 1,5%, em peso, de fenolato sódico, de 0,5 a 3%, em peso, de resorcinol e misturas dos mesmos. As quantidades preferenciais de analgésicos externos do tipo anti-histamínico incluem de 1 a 2%, em peso, de cloridrato de difenidramina, de 0,5 a 2%, em

peso, de cloridrato de tripelenamina, e misturas dos mesmos. As quantidades preferenciais de preparações de hidrocortisona incluem de 0,25 a 0,5%, em peso, de hidrocortisona, de 0,25 a 0,5%, em peso, de acetato de hidrocortisona, e misturas dos mesmos. Também são úteis as misturas de analgésicos externos de mais de um tipo.

Para analgésicos externos, a monografia "Proposed Final Rulemaking for Fever Blister and Cold Sore Treatment Drug Products in the External Analgesic Drug Products for Over-the-counter Human Use", publicada pela United States Food and Drug Administration (FDA, ou Administração Federal de Alimentos e Medicamentos dos EUA) no Registro Federal, Volume 55, número 21, 31/01/1990, páginas 3370 a 3383 detalha: a) anestésicos locais dos tipos amina e "caína", inclusive 1) de 5 a 20% de benzocaína, 7) de 0,5 a 4% de lidocaína, 9) de 0,5 a 1% de cloridrato de pramoxina, 10) de 1 a 2% de tetracaína, e b) alcoóis e cetonas, inclusive 1) de 10 a 33% de álcool benzílico, 2) de 0,1 a 3% de cânfora, 6) de 0,1 a 1% de mentol, 7) de 0,5 a 1,5% de fenol, 10) de 0,5 a 3% de resorcinol. Também são permitidas combinações de "a" com "b", bem como blendas de mentol e/ou cânfora com álcool benzílico, fenol, cânfora ou outros materiais da categoria "b". Uma combinação especial de 3 a 10,8% de cânfora com 4,7% de fenol combinados em um óleo mineral leve é permitida sob essas regras.

HIDRATANTES

As composições da presente invenção podem incluir um hidratante para aumentar o teor de hidratação da pele, da membrana mucosa, do ferimento, da lesão ou da escara. O hidratante pode ser um material hidrofílico, como umectantes, ou um material hidrofóbico, como emolientes.

Hidratantes hidrofílicos. Exemplos de hidratantes hidrofílicos incluem, mas não se limitam a, água, alcoóis poliidricos, éteres de alquila inferior, N-metil pirrolidona, ésteres de alquila inferior, uréia, aminoácidos,

amidas etoxiladas, sal sódico de ácido pirrolidona carboxílico e os monoidróxi alcoóis inferiores e hidróxi ácidos discutidos abaixo como intensificadores, bem como combinações dos mesmos. Dessa forma, um monoidróxi álcool inferior pode funcionar tanto como um composto hidrofílico quanto como um intensificador. De preferência, os componentes hidrofílicos incluem alcoóis poliídricos, éteres de alquila inferior e ésteres de cadeia curta. Com mais preferência, os componentes hidrofílicos incluem alcoóis poliídricos.

Os alcoóis poliídricos adequados (isto é, compostos orgânicos tendo mais de um grupo hidroxila) têm um peso molecular menor que 500, de preferência menor que 400 e, com mais preferência, menor que 200. Exemplos de alcoóis poliídricos incluem, mas não se limitam a, glicerol, propileno glicol, dipropileno glicol, tripropileno glicol, polipropileno glicol, polietileno glicol, dietileno glicol, pentaeritritol, propano trimetilol, trimetilol etano, trimetilol butano, sorbitol, manitol, xilitol, pantenol, aductos de etileno glicol de álcool poliídrico, aductos de óxido de propileno de álcool poliídrico, 1,3-butano diol, dipropileno glicol, diglicerina, poliglicerina, eritritol, sorbitano, açúcares (por exemplo, sacarose, glicose, frutose, manose, xilose, sacarose, trealose), alcoóis de açúcar e similares. Determinados alcoóis poliídricos preferenciais incluem glicóis (isto é, aqueles contendo dois grupos hidroxila), glicerina e propileno glicol. Certos outros alcoóis poliídricos preferenciais incluem sacarose, xilitol, manitol e sorbitol.

Os éteres incluem materiais como dimetil isossorbida, polietileno glicol e metóxi polietileno glicol, copolímeros de bloco e aleatórios de óxido de etileno e óxido de propileno, e lauret-4. Os ésteres alquílicos incluem triacetina, acetato de metila, lactato de metila, ésteres de lactato de etila, ésteres de glicóis polietoxilados e combinações dos mesmos.

Em determinadas modalidades preferenciais, os componentes hidrofílicos úteis como hidratantes nas composições aqui descritas incluem aqueles selecionados do grupo consistindo em glicóis, glicerina, propileno glicol e

misturas dos mesmos. Com a máxima preferência, o componente hidrofílico é selecionado para igualar a porção de álcool poliidríco de qualquer antiviral à base de monoéster de ácido graxo de um álcool poliidríco que esteja presente. Por exemplo, se o componente de lipídio antiviral selecionado for monolaurato de glicerol (monolaurina), então o componente hidrofílico da máxima preferência será glicerina. Desse modo, qualquer reação de transesterificação que possa ocorrer com o solvente ou o veículo (isto é, o componente usado na maior quantidade, e chamada de "veículo") não produz um subproduto indesejável. Se houver outros componentes na composição que possam esterificar-se com os componentes hidrofílicos hidróxi-funcionais, as condições são selecionadas para minimizar essa ocorrência. Por exemplo, os componentes não são aquecidos juntos durante longos períodos de tempo, e/ou o pH fica próximo do neutro, se possível, etc.

Um ou mais materiais hidrofílicos podem ser usados nas composições, a um teor adequado para produzir o resultado desejado. Em determinadas modalidades preferenciais, o componente hidrofílico está presente a uma quantidade total de pelo menos 0,1%, de preferência pelo menos 1%, com mais preferência pelo menos 4% e, com mais preferência ainda, pelo menos 8%, em peso, com base no peso da composição pronta para uso. Em determinadas modalidades, podem ser usados teores mais altos de componente hidrofílico. Nesses casos, o componente hidrofílico está presente em uma quantidade total de pelo menos 10%, com mais preferência pelo menos 20% e, com mais preferência ainda, pelo menos 25%, em peso.

Em uma modalidade preferencial, o componente hidrofílico está presente a uma quantidade total não maior que 70%, de preferência não maior que 60%, com mais preferência não maior que 40% e, com mais preferência ainda, não maior que 30%, em peso, com base na composição pronta para uso. Quando o componente hidrofílico está presente na maior quantidade, o mesmo é denominado "veículo".

Hidratantes hidrofóbicos. Exemplos de hidratantes hidrofóbicos incluem, mas não se limitam a, ésteres de alquila com cadeia curta (isto é, C1-C6) ou arila (C6-C12) de alcoóis ou ácidos de alquila ou alquenila com cadeia linear ou ramificada longa (isto é, C8-C36) e derivados polietoxilados dos alcoóis, 5 ésteres de alquila de cadeia curta (isto é, C1-C6) ou arila (C6-C12) de diácidos (C4-C12) ou dióis (C4-C12) opcionalmente substituídos nas posições disponíveis por -OH, ésteres de alquila (C2-C18) ou arila (C6-C12) de glicerol, pentaeritritol, etileno glicol, propileno glicol, bem como derivados polietoxilados dos mesmos, ésteres alquílicos (C12-C22) ou éteres (C12-C22) de polipropileno glicol, ésteres 10 alquílicos (C12-C22) ou éteres (C12-C22) de copolímero de polipropileno glicol/polietileno glicol, e copolímeros de poliéter polissiloxano. Exemplos adicionais de hidratantes hidrofóbicos incluem dimeticonas cíclicas, inclusive silicones cíclicos voláteis como D4 e D5, poli-dialquil siloxanos, poliarila/alquil siloxanos, copolióis de silicone, manteiga de cacau, cera de abelha, óleo de 15 jojoba, lanolina e seus derivados, ésteres de alquila e alquenila de cadeia longa (isto é, C8-C36) de alcoóis ou ácidos de cadeia longa (isto é, C8-C18) linear ou ramificada, amidas de alquila e alquenila de cadeia longa (isto é, C8-C36) de aminas ou ácidos de alquila ou alquenila de cadeia longa (isto é, C8-C36) linear ou ramificada, hidrocarbonetos inclusive alcanos e alcenos de cadeia linear e 20 ramificada, como isoparafins (por exemplo, isooctano, isododecano, isooctadecano, etc.), esqualeno e óleo mineral, copolímeros de polissiloxano e polialquileno, dialcóxi dimetil polissiloxanos, alcoóis de alquila (C12-C22) e alquenila (C12-C22), e alcanos derivados de petróleo como isoparafinas, petrolato, petrolato USP, bem como óleos naturais refinados (especialmente com 25 grau NF ou USP) como óleo de oliva NF, óleo de caroço de algodão, óleo de rícino, óleo de amendoim, óleo de milho, óleo de gergelim, óleo de cártamo, óleo de soja e similares, bem como blendas dos mesmos. Em determinadas modalidades preferenciais, os hidratantes hidrofóbicos úteis nas composições da

presente invenção incluem aqueles selecionados do grupo consistindo em petrolato USP e ésteres de alquila de cadeia curta (isto é, C1-C6) ou arila (C6-C12) de alcoóis ou ácidos de alquila ou alquenila de cadeia longa (isto é, C8-C36) linear ou ramificada e derivados polietoxilados dos alcoóis, ésteres de alquila de cadeia curta (isto é, C1-C6) ou arila (C6-C12) de diácidos (C4-C12) ou dióis (C4-C12) opcionalmente substituídos nas posições disponíveis por -OH (como adipato de diisopropila, sebacato de diisopropila), ésteres de alquila (C1-C9) ou arila (C6-C12) de glicerol, pentaeritritol, etileno glicol, propileno glicol (como tricaprilato/caprato de glicerila), e misturas dos mesmos.

PROTETORES DA PELE

Determinados materiais, inclusive alguns umectantes ou emolientes, são particularmente úteis para proporcionar proteção segura e eficaz à pele. Quando usados em uma porcentagem em peso adequada, estes protegem temporariamente contra estímulos nocivos ou incômodos as superfícies de pele ou membrana mucosa ferida ou exposta, e podem ajudar a oferecer alívio a essas superfícies. Os protetores de pele preferenciais incluem de 0,5 a 2%, em peso, de alantoina, de 0,15 a 5%, em peso, de gel de hidróxido de alumínio, de 1 a 25%, em peso, de calamina, de 50 a 100%, em peso, de manteiga de cacau, de 5 a 13,56%, em peso, de óleo de fígado de bacalhau, pelo menos 0,007%, em peso, de farinha de aveia coloidal, de 1 a 30%, em peso, de dimeticona, de 20 a 45%, em peso, de glicerina, de 50 a 100%, em peso, de gordura sólida, de 4 a 20%, em peso, de caulim, de 12,5 a 50%, em peso, de lanolina, de 50 a 100%, em peso, de óleo mineral, de 30 a 100%, em peso, de petrolato, bicarbonato de sódio, de 10 a 98%, em peso, de amido tópico, de 0,1 a 2%, em peso, de acetato de zinco, de 0,2 a 2%, em peso, de carbonato de zinco, de 1 a 25%, em peso, de óxido de zinco, de 0,13 a 0,5%, em peso, de acetato de alumínio, de 46 a 63%, em peso, de sulfato de alumínio, e hamamélis. Outras informação referentes a protetores de pele

seguros e eficazes, úteis para as composições aqui descritas, são fornecidas na monografia "Proposed Final Rulemaking for Fever Blister and Cold Sore Treatment Drug Products in the Skin Protectant Drug Products for Over-the-counter Human Use", publicada pela FDA no Registro Federal, Volume 51, número 21, 31/01/1990, páginas 3362 a 3370.

COMPONENTE INTENSIFICADOR

As composições aqui descritas podem, opcionalmente, incluir um intensificador (e, de preferência, um sinergista) para acentuar a atividade microbicida, especialmente contra bactérias Gram-negativas, como *E. coli* e *Pseudomonas sp.* O componente intensificador pode incluir um alfa-hidróxi ácido, um beta-hidróxi ácido, outros ácidos carboxílicos, um ácido alquil (C1-C4) carboxílico, um ácido aril (C6-C12) carboxílico, um ácido aralquil (C6-C12) carboxílico, um ácido alcaril (C6-C12) carboxílico, um composto fenólico (como determinados antioxidantes e parabenos), um monoidróxi (C1-C10) álcool, um agente quelante, ou um éter glicólico (isto é, éter glicol) conforme descrito na publicação de patente U.S. nº 2005/0089539-A1. Caso se deseje, podem ser usadas várias combinações de intensificadores.

Um ou mais intensificadores podem ser usados nas composições da presente invenção, a um teor adequado para produzir o resultado desejado.

Em uma modalidade preferencial, os mesmos estão presentes em uma quantidade total maior que 0,01%, com mais preferência em uma quantidade maior que 0,1%, com mais preferência ainda em uma quantidade maior que 0,2%, com mais preferência ainda em uma quantidade maior que 0,25% e, com a máxima preferência, em uma quantidade maior que 0,4%, em peso, com base no peso total da composição pronta para uso. Em uma modalidade preferencial, os mesmos estão presentes em uma quantidade total de não mais que 20%, em peso, com base no peso total da composição pronta para uso. Essas concentrações se aplicam, tipicamente, a alfa hidróxi ácidos, beta-hidróxi

ácidos, outros ácidos carboxílicos, agentes quelantes, fenólicos, éter glicóis, e monoidróxi (C5-C10) alcoóis. De modo geral, são necessárias concentrações mais altas para monoidróxi (C1-C4) alcoóis.

5 Em uma modalidade preferencial, os alcoóis de cadeia curta (isto é, C1-C4) estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 10%, com mais preferência pelo menos 15%, com mais preferência ainda pelo menos 20% e, com mais preferência ainda, pelo menos 25%, em peso, com base no peso total da composição pronta para uso.

10 Em uma modalidade preferencial, os alcoóis (C1-C4) estão presentes em uma quantidade total de não mais que 90%, com mais preferência não mais que 70%, com mais preferência ainda não mais que 60% e, com mais preferência ainda, não mais que 50%, em peso, com base no peso total da composição pronta para uso.

TENSOATIVOS

15 As composições da presente invenção podem, opcionalmente, incluir um ou mais tensoativos para emulsificar a composição e ajudar a molhar a superfície e/ou para ajudar a entrar em contato com os microorganismos. Para uso na presente invenção, o termo "tensoativo" significa um anfifilo (uma molécula que tem tanto regiões polares como não-polares, as quais são covalentemente
20 ligadas) capaz de reduzir a tensão superficial da água e/ou a tensão interfacial entre a água e um líquido imiscível. O termo destina-se a incluir sabões, detergentes, emulsificantes, agentes ativos de superfície e similares. O tensoativo pode ser catiônico, aniônico, não-iônico ou anfotérico. Em modalidades preferenciais, o tensoativo inclui poloxâmero, estearatos etoxilados, oleatos de sorbitano, copolímeros reticulados com alto peso molecular de ácido acrílico e um
25 comonômero hidrofóbico, e alcoóis cetílico e estearílico como cotensoativos.

Pode-se usar uma ampla variedade de tensoativos convencionais, porém determinados tensoativos etoxilados podem reduzir ou

eliminar a eficácia microbicida do componente de lipídio antiviral. O mecanismo exato disso não é conhecido, e nem todos os tensoativos etoxilados exibem esse efeito negativo. Por exemplo, os tensoativos à base de poloxâmero (óxido de polietileno/óxido de polipropileno) se mostraram
5 compatíveis com o componente de lipídio antiviral, mas os ésteres de ácido graxo de sorbitano etoxilado, como aqueles disponíveis comercialmente sob o nome TWEEN junto à ICI, não se mostraram compatíveis. Deve-se notar que estas são amplas generalizações, e a atividade poderia ser dependente da formulação. O versado na técnica pode facilmente determinar a
10 compatibilidade de um tensoativo, produzindo a formulação e testando-a quanto à atividade microbicida, conforme descrito na publicação de patente U.S. nº 2005/0089539-A1. Caso se deseje, podem ser usadas várias combinações de tensoativos.

Deve-se notar que determinados componentes de lipídio antiviral
15 são anfífilos e podem ser ativos de superfície. Por exemplo, determinados alquil monoglicerídeos antivirais aqui descritos são ativos de superfície. Para modalidades contendo tanto um componente de lipídio antiviral como um tensoativo, o componente de lipídio antiviral é considerado distinto de um componente "tensoativo".

20

ESPESSANTES

Para determinadas aplicações, pode ser desejável formular o lipídio antiviral em composições que são espessadas com espessantes poliméricos orgânicos solúveis, dilatáveis ou insolúveis, como polímeros naturais e sintéticos inclusive ácidos poliacrílicos, poli(N-vinil pirrolidona), derivados celulósicos e
25 gomas xantana ou guar, ou espessantes inorgânicos como sílica, sílica defumada, sílica precipitada, aerogel de sílica, negro de carvão e similares, outras cargas de partícula como carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, caulim, talco, dióxido de titânio, silicato de alumínio, terra diatomácea, óxido

férrico e óxido de zinco, argilas e similares, microesferas de cerâmica ou microbolhas de vidro, e microesferas de cerâmica como aquelas disponíveis sob o nome comercial "ZEOSPHERES" ou "Z-LIGHT" junto à 3M Company, St. Paul, MN, EUA. As cargas acima mencionadas podem ser usadas por si sós ou em
5 combinação nas composições aqui descritas.

ADITIVOS OPCIONAIS

As composições da presente invenção podem usar, adicionalmente, compostos auxiliares convencionalmente encontrados em composições cosméticas e farmacêuticas, conforme conhecido na técnica.

10 Dessa forma, por exemplo, as composições podem conter materiais farmacêuticamente ativos compatíveis adicionais para terapia de combinação (como microbicidas suplementares, agentes antiparasíticos, antipruríticos, adstringentes, agentes promotores de cura, esteróides, agentes anti-inflamatórios não-esteroidais ou outros agentes anti-inflamatórios), ou podem
15 conter materiais úteis à formulação física de várias formas de dosagem da presente invenção, como excipientes, corantes, pigmentos, perfumes, fragrâncias, lubrificantes, agentes espessantes, estabilizantes, intensificadores de penetração na pele, conservantes, polímeros formadores de película ou antioxidantes. As composições podem, também, conter vitaminas como
20 vitamina B, vitamina C, vitamina E, vitamina A, e derivados das mesmas.

Deve-se compreender, também, que antissépticos, desinfetantes, agentes antivirais ou antibióticos adicionais podem estar incluídos e são contemplados. Estes incluem, por exemplo, a adição de metais como prata, cobre, zinco, iodo e iodóforos, clorexidina e seus vários sais, como digluconato
25 de clorexidina, biguanido de poli hexametileno, paraclorometaxilenol, triclosan, aminas quaternárias microbicidas inclusive cloreto de benzetônio, cloreto de benzalcônio e aminas quaternárias poliméricas, agentes fungicidas do tipo "azol", inclusive clortrimazol, miconazol, econazol, cetoconazol e seus sais, e

similares. Podem, também, ser incluídos antibióticos como sulfato de neomicina, bacitracina, mupirocina, polimixina, rifampina, tetraciclina e similares. As composições preferenciais, no entanto, são isentas de antibióticos devido à probabilidade de formação de resistência. Os agentes antivirais
5 incluem, mas não se limitam a aciclovir, valaciclovir, penciclovir e famciclovir.

Será compreendido, pelo versado na técnica, que os níveis ou faixas selecionados para os componentes necessários ou opcionais aqui descritos dependerá de estar sendo formulada uma composição para uso direto, ou um concentrado para diluição antes do uso, bem como do
10 componente específico selecionado, a finalidade específica da composição e outros fatores conhecidos pelo versado na técnica.

Muitas das composições da presente invenção têm uma atividade microbida de amplo espectro excepcional e, portanto, geralmente não são totalmente esterilizadas, mas poderiam, se necessário, ser esterilizadas por meio
15 de várias técnicas padrão da indústria. Por exemplo, pode ser preferencial a esterilização das composições em sua forma de embalagem final usando um feixe de elétrons. Pode-se, também, esterilizar a amostra mediante radiação gama ou calor. Outras formas de esterilização podem ser aceitáveis. Pode ser adequado, também, incluir conservantes na formulação para evitar a proliferação de
20 determinados organismos. Os conservantes adequados incluem compostos padrão da indústria como Parabenos (metila, etila, propila, isopropila, isobutila, etc), 2-bromo-2 nitro-1,3-diol, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, clorobutanol, diazolidinil uréia, iodopropinil butilcarbamato, fenóxi etanol, cresóis halogenados, metil cloro isotiazolinona e similares, bem como combinações desses compostos.

FORMULAÇÕES E MÉTODOS DE PREPARO

De preferência, as composições da presente invenção aderem bem a tecidos de mamífero (particularmente a pele, tecido mucoso e ferimentos), de modo a liberar o antiviral no sítio pretendido, ao longo de um período prolongado,

mesmo na presença de perspiração. O componente com maior quantidade (isto é, o veículo) nas formulações da invenção pode ser qualquer veículo convencional comumente usado para tratamento tópico da pele de seres humanos ou de animais. Conforme descrito mais adiante neste documento, as pomadas
5 hidrofóbicas e as emulsões de óleo em água, que podem assumir a forma de um creme ou loção, são modalidades preferenciais da presente invenção.

As formulações são tipicamente selecionadas dentre um dos seguintes tipos:

- (1) Uma pomada hidrofóbica: As composições são formuladas
10 com uma base hidrofóbica (por exemplo, petrolato, óleos insolúveis em água espessados ou gelificados e similares) e, opcionalmente, têm uma pequena quantidade de uma fase solúvel em água.

A pomada hidrofóbica é uma formulação anidra ou quase anidra, com um veículo hidrofóbico. Tipicamente, os componentes da pomada são
15 escolhidos de modo a proporcionar uma consistência semi-sólida à temperatura ambiente, que se amolece ou se funde à temperatura da pele, para auxiliar no espalhamento. Os componentes adequados para atingir esse objetivo incluem quantidades entre pequenas e moderadas de ceras naturais e sintéticas, por exemplo cera de abelha, cera de carnaúba, cera de candelila,
20 cerasina, ozoquerita, ceras microcristalinas e parafinas. Os materiais viscosos semicristalinos, como petrolato e lanolina, são úteis em maiores quantidades. A viscosidade da pomada pode, também, ser ajustada com espessantes de fase oleosa, inclusive argila hidrofobicamente modificada.

Em determinadas modalidades preferenciais da presente
25 invenção, as composições são escolhidas para se espalharem facilmente, e serem absorvidas com relativa rapidez para dentro da epiderme. Essa absorção rápida é especialmente desejável quando a composição é usada para tratar herpes em torno da boca. A absorção rápida é obtida mediante a

minimização da quantidade de ceras com alto ponto de fusão usadas, e limitando o uso de materiais de hidrocarboneto não-polares, como petrolato e óleo mineral. Muitos dos analgésicos externos e materiais protetores para a pele preferenciais anteriormente descritos neste documento são solúveis em 5 veículos hidrofóbicos, particularmente na presença de componente de lipídio antiviral que é um tanto quanto polar.

Os materiais que não são prontamente solúveis, como a alantoina ou alguns intensificadores, podem ser suspensos sob a forma de sólidos na pomada, ou podem ser solubilizados com uma pequena quantidade de um 10 componente hidrofílico. Por exemplo, ao formular com intensificadores à base de ácido orgânico ou determinados tensoativos sólidos em petrolato, muitos dos intensificadores e tensoativos se dissolverão no petrolato a temperaturas acima de 85°C mas, ao resfriar, o intensificador e/ou o tensoativo se cristalizam ou se precipitam novamente para fora da solução, dificultando a produção de 15 uma formulação uniforme. Se for adicionado pelo menos 0,1%, de preferência pelo menos 1,0%, com mais preferência pelo menos 2% e, com a máxima preferência, pelo menos 3%, em peso, de um composto hidrofílico (por exemplo, um glicol), pode-se obter uma formulação estável. Acredita-se que essas formulações produzam uma emulsão em que o intensificador e/ou o 20 tensoativo se dissolve, se emulsiona ou se dispersa no componente hidrofílico que é emulsionado em um ou mais componente hidrofóbicos. Essas composições são estáveis após resfriamento e centrifugação.

Além disso, acredita-se que a incorporação do componente hidrofílico na formulação otimize a atividade microbida. O mecanismo para 25 isso é desconhecido, porém pode apressar a liberação do componente intensificador e/ou do componente de lipídio antiviral.

O teor de água dessas formulações é, de preferência, menor que 20%, de preferência menor que 10%, com mais preferência menor que 5% e,

com mais preferência ainda, menor que 2%, em peso, de modo a minimizar a hidrólise de qualquer lipídio antiviral à base de éster que esteja presente.

Além disso, descobriu-se que é particularmente desejável o uso de glicerina ou propileno glicol como o componente hidrofílico na pomada hidrofóbica, quando o componente de lipídio antiviral selecionado incluir um éster. É da máxima preferência o uso de um composto hidrofílico que seja idêntico à porção glicol do lipídio antiviral, por exemplo propileno glicol com os ésteres de propileno glicol, e glicerina com os ésteres de glicerina. Desse modo, a transesterificação do éster do lipídio antiviral com o composto hidrofílico não resultará na presença de espécies químicas adicionais. De fato, há algumas evidências que mostram que o uso de monolaurato de glicerol (95% puro), quando formulado com glicerina como um composto hidrofílico, resulta na formação de quantidades adicionais de monolaurato de glicerol, devido à transesterificação do diéster com a glicerina para produzir dois moles do monoéster. Por essa razão, pode ser possível formular inicialmente com um éster de glicerina de grau mais baixo, que contenha teores consideráveis de diéster presente, contanto que o mesmo se transesterifique durante a fabricação e/ou o armazenamento, para produzir uma formulação que inclua menos que 15% de diéster e, de preferência, menos que 5% de diéster, com base no peso total de componente de lipídio antiviral presente.

Essas formulações podem ser produzidas de maneira relativamente fácil mediante as etapas de primeiro aquecer o componente hidrofóbico até 85°C, adicionar o protetor da pele caso seja diferente do componente hidrofóbico, do tensoativo ou do componente hidrofílico, resfriar até 65°C, e adicionar o analgésico externo, o agente neutralizante organoléptico e o componente de lipídio antiviral acima de seu ponto de fusão. Alternativamente, o componente intensificador, quando for usado, pode ser pré-dissolvido no componente hidrofílico (opcionalmente junto com o tensoativo) e

adicionado ao componente hidrofóbico antes ou depois da adição do componente de lipídio antiviral. Se o componente de lipídio antiviral ou o componente hidrofóbico for um sólido à temperatura ambiente, isso é feito sob a temperatura mínima necessária para fundir todos os componentes. A
5 exposição dos componentes de lipídio antiviral contendo éster a intensificadores que incluem grupos de ácido ou éter sob temperaturas elevadas durante longos períodos de tempo precisa ser evitada, de modo a impedir as reações de transesterificação (exceto pelas reações de transesterificação quando forem usados ésteres de ácido graxo com grau mais
10 baixo de pureza em combinação com componentes hidrofílicos à base de glicol para produzir os monoésteres, conforme discutido acima).

A viscosidade dessas formulações destinadas ao uso sobre a pele é, de preferência, de pelo menos 0,5 Pa-s (500 centipoise (cps)), com mais preferência pelo menos 1 Pa-s (1.000 cps) e, com mais preferência
15 ainda, pelo menos 10 Pa-s (10.000 cps). A viscosidade pode ser medida por meio do teste de viscosidade conforme descrito na publicação de patente U.S. n° 2005/0089539-A1.

De maneira similar, a viscosidade e/ou a temperatura de fusão podem ser otimizadas mediante a incorporação de um material hidrofóbico
20 cristalino ou semi-cristalino, como um petrolato com ponto de fusão mais alto, mediante a adição de uma carga insolúvel/tixotropo, ou mediante a adição de um espessante polimérico (por exemplo, uma cera de polietileno em um veículo de petrolato). Os espessantes poliméricos podem ser lineares, ramificados ou ligeiramente reticulados. É importante para o conforto que as
25 formulações sejam relativamente macias e que se espalhem facilmente, de modo a permitir fácil aplicação, especialmente sobre um ferimento, uma erupção cutânea ou uma área infectada.

(2) Uma emulsão de óleo em água: As composições podem

ser formulações em que o componente de lipídio antiviral é emulsionado em uma emulsão compreendendo uma fase distinta de um componente hidrofóbico e uma fase aquosa contínua que inclui água e, opcionalmente, um ou mais material hidrofílico polar, bem como sais, tensoativos, emulsificantes e outros componentes. Essas emulsões podem incluir polímeros solúveis em água ou dilatáveis em água, bem como um ou mais emulsificantes, que ajudam a estabilizar a emulsão. Essas emulsões geralmente têm valores de condutividade mais altos, conforme descrito na patente U.S. nº 7.030.203.

Os componentes de lipídio antiviral desta invenção podem ser formulados em emulsões de óleo em água em combinação com o agente neutralizante organoléptico, como os óleos essenciais. As composições particularmente preferenciais compreendem uma fase aquosa de pelo menos 35%, de preferência pelo menos 40%, com mais preferência pelo menos 45% e, com a máxima preferência, pelo menos 50%, em peso da composição. Para uso na presente invenção a fase aquosa inclui todos os componentes que são solúveis em água a 23°C. Os vários métodos para produzir emulsões de óleo em água estáveis são conhecidos pelos versados na técnica, inclusive o uso de sabões de estearato, tensoativos não-iônicos, polímeros cruzados de acrilatos/acrilato de alquila C10-30, e emulsificação por inversão de fase. Em termos gerais, o componente hidrofóbico (óleo) é misturado no Recipiente A, juntamente com quaisquer emulsificantes (opcionalmente incluindo emulsificantes poliméricos) e aquecido até uma temperatura suficiente para garantir uma composição homogênea e uma subsequente emulsão estável. Para determinadas combinações de componentes hidrofóbicos, uma composição homogênea pode resultar à temperatura ambiente e o aquecimento não é necessário. A temperatura é, tipicamente, elevada até pelo menos 60°C, de preferência até pelo menos 80°C e, com mais preferência, até 100°C ou mais.

Em um Recipiente B separado, os componentes hidrofílicos são

misturados, inclusive um ou mais dos seguintes: água, um componente hidrofílico, intensificadores, tensoativos e ácidos/bases para ajustar o pH da composição final. O conteúdo do Recipiente B é aquecido até uma temperatura suficiente para garantir uma composição sob a forma de emulsão final estável, sem degradar significativamente qualquer dos componentes, tipicamente até 5 uma temperatura maior que 40°C, de preferência maior que 50°C e, com mais preferência, maior que 60°C. Enquanto quente, o conteúdo do Recipiente B é adicionado ao Recipiente A mediante o uso de um misturador de alto cisalhamento. A composição pode ser misturada continuamente até esfriar (por 10 exemplo, até uma temperatura de menos que 40°C), ou pode ser deixada repousar contanto que o conteúdo permaneça misturado de maneira uniforme. Se o componente de lipídio antiviral e/ou o agente neutralizante organoléptico forem sensíveis a calor, são adicionados sob misturação durante o período de resfriamento. Se nenhum dos componentes for sensível a calor, os mesmos 15 podem ser adicionados ao Recipiente A. A viscosidade dessas composições pode ser ajustada mediante a alteração dos teores de emulsificante, alteração da razão na fase de água-para-óleo, seleção da fase oleosa (por exemplo, selecionar um óleo (componente hidrofóbico) que seja mais ou menos viscoso), incorporação de um espessante polimérico ou particulado, etc.

20 (3) Uma emulsão de água em óleo: As composições podem ser formulações em que o componente de lipídio antiviral está incorporado em uma emulsão que inclui uma fase contínua de um componente hidrofóbico e uma fase aquosa que inclui água e, opcionalmente, um ou mais materiais hidrofílicos polares, bem como sais ou outros componentes. Essas emulsões 25 podem incluir polímeros solúveis em óleo ou dilatáveis em óleo, bem como um ou mais emulsificantes, que ajudam a estabilizar a emulsão.

(4) Géis aquosos espessados: Esses sistemas incluem uma fase aquosa que foi espessada por polímeros naturais, naturais modificados ou

sintéticos adequados. Alternativamente, os géis aquosos espessados podem ser espessados mediante o uso de tensoativos à base de cadeia de alquila polietoxilada adequados, os quais engrossam de maneira eficaz a composição, bem como outros sistemas emulsificantes não-iônicos, catiônicos ou aniônicos.

- 5 De preferência, os sistemas emulsificantes catiônicos ou aniônicos são escolhidos, já que alguns emulsificantes polietoxilados podem desativar os lipídios antivirais, especialmente em concentrações mais altas.

(5) Géis hidrofílicos: Esses são sistemas em que a fase contínua inclui pelo menos um componente hidrofílico solúvel em água e
10 diferente de água. As formulações também podem, opcionalmente, conter até 20%, em peso, de água. Os níveis mais altos podem ser adequados em algumas composições. Os componentes hidrofílicos adequados incluem um ou mais polióis como glicerina, propileno glicol e butileno glicóis, entre outros, polietileno glicóis (PEG), copolímeros aleatórios ou de bloco de óxido de
15 etileno, óxido de propileno e/ou óxido de butileno, tensoativos polialcoxilados com uma ou mais porções hidrofóbicas por molécula e copolióis de silicone, bem como combinações dos mesmos e similares.

(6) Composições puras. As composições da presente invenção podem, também, ser aplicadas ao local de tratamento sob uma
20 forma pura, ou em um solvente volátil que se evapora rapidamente, deixando para trás uma composição pura. Essas composições podem ser sólidas, semi-sólidas ou líquidas. No caso em que as composições são sólidas, o microbicida e/ou o intensificador e/ou o tensoativo podem, opcionalmente, ser microencapsulados para ou prolongar a liberação, ou facilitar a fabricação de
25 um pó, o qual é facilmente aplicado. Alternativamente, a composição pode ser micronizada em um pó fino sem a adição de outros componentes, ou pode opcionalmente conter cargas e outros ingredientes que facilitem a fabricação de um pó. Os pós adequados incluem, mas não se limitam a, carbonato de

cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares, amidos, derivados de celulose, gelatina e polímeros como polietileno glicóis.

Quando são usados lipídios microbicidas hidrofóbicos, pode ser usado um método para a micronização de um agente hidrofóbico em que este é dissolvido em uma quantidade eficaz de um primeiro solvente que é isento de polímero (como o método descrito na patente U.S. nº 6.746.635). O agente hidrofóbico e o solvente formam uma mistura tendo uma fase contínua. Um segundo solvente e, então, uma solução aquosa são introduzidos na mistura. A introdução da solução aquosa causa a precipitação do agente hidrofóbico e produz uma composição de agente hidrofóbico micronizado com um tamanho médio de partícula de 1 micron ou menos.

VISCOSIDADE

Certas composições preferenciais da presente invenção têm uma viscosidade de 0,5 Pa-s (500 centipoise (cps)) para facilidade de aplicação tópica. Com mais preferência, as composições da presente invenção têm uma viscosidade de pelo menos 1 Pa-s (1.000 cps), com mais preferência ainda pelo menos 10 Pa-s (10.000 cps).

MÉTODOS E DISPOSITIVOS DE APLICAÇÃO

Os regimes de tratamento tópico de acordo com a prática desta invenção incluem a aplicação de uma quantidade segura e eficaz das composições aqui descritas, diretamente na área de pele, ferimento ou membrana mucosa infectada ou sob risco de infecção, dentro ou em redor da cavidade bucal. Tipicamente, as composições são aplicadas sobre a pele e/ou o tecido mucoso de um modo que permita a penetração nos mesmos, em vez de através dos tecidos e para dentro da corrente sanguínea. Isso concentra as composições localmente no ponto que está precisando de tratamento. De preferência, o tratamento tem início no estágio prodromico da infecção viral, antes do desenvolvimento de uma erupção cutânea, ferida ou exantema. A aplicação pode ser realizada por meio de

aspersão, imersão, esfregamento, gotejamento, derramamento, aplicação por toalhas ou similares, sobre a área a ser tratada.

Nos métodos da presente invenção, as composições podem ser obtidas sob a forma de uma formulação adequada à aplicação em tecido de mamífero (por exemplo, pele e/ou superfícies mucosas). As formulações adequadas podem incluir, mas não se limitam a, cremes, géis, espumas, pomadas, loções, bálsamos, ceras, unguentos, soluções, suspensões, dispersões, emulsões de água em óleo ou de óleo em água, microemulsões, pastas, pós, óleos, pastilhas, bolus, aspersões e similares.

Vários outros modos de administração podem ser usados, como é fato bem conhecido para o versado na técnica, dependendo do local desejado para contato com as composições antivirais da presente invenção.

Para aplicação a pele ou tecido mucoso, por exemplo, as composições podem ser aplicadas diretamente ao tecido, a partir de um recipiente retrátil como um tubo flexível, um recipiente do tipo para sopro, enchimento e vedação, uma bolsa, uma cápsula, etc. Nesta modalidade, o próprio recipiente primário itself é usado para dispensar a composição diretamente sobre o tecido, ou pode ser usado para dispensar a composição sobre um aplicador separado. Outros dispositivos de aplicação podem, também, ser adequados, inclusive aplicadores com pontas de espuma, pincéis e similares. É importante notar que o aplicador precisa ser capaz de aplicar a quantidade necessária de composição ao tecido. Portanto, na maioria dos casos, os dispositivos aplicadores como mantas e chumaços revestidos sobre a manta aplicadora a uma quantidade maior que 50%, em peso, da manta seca e, de preferência, maior que 100%, em peso, da manta seca. (Em um chumaço, isso incluiria o peso somente da manta, e não do bastão aplicador.)

Os recipientes retráteis podem consistir em várias construções em camada única, laminadas ou coextrudadas. Os materiais para construção podem

incluir poliolefinas como polietileno de baixa, média ou alta densidade, inclusive polietileno de baixa densidade e polietileno linear de baixa densidade, polipropileno, bem como copolímeros de etileno e/ou propileno com outros comonômeros polares ou não-polares, poliamidas como náilons, poliésteres como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno, naftalato de polietileno, poliuretanos, poliacrilatos e similares. Em algumas construções pode ser desejável incluir um material de barreira para impedir a evaporação de um ou mais componentes da formulação. Os materiais de barreira adequados incluem poliésteres (por exemplo, tereftalato de polietileno, naftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno e similares), camadas fluoradas como politetrafluoroetileno (PTFE, por exemplo TEFLON), poliamidas (por exemplo, náilon), cloro trifluoroetileno (ACLAR), fluoreto de polivinilideno, bem como copolímeros de monômeros perfluorados com monômeros parcialmente fluorados, como copolímeros de tetrafluoroetileno/hexafluoropropileno/fluoreto de vinilideno (THV Fluorothermoplastic, disponível junto à Dyneon Company), cloreto de polivinila, cloreto de polivinilideno (PVDC, por exemplo SARAN HB), álcool etileno vinílico (EVOH), poliolefinas (por exemplo, polietileno, polietileno de alta densidade, polipropileno e combinações dos mesmos). Os polímeros orientados e biaxialmente orientados podem ser particularmente preferenciais.

As construções de barreira particularmente preferenciais incluem barreiras de folha metálica como laminados de papel alumínio, HDPE, PET, PETG, laminados PEN de poliéster e poliolefina (Em particular PET/HDPE ou HDPE/PET/HDPE), laminados de PET e EVOH, náilon biaxialmente orientado, PVDC, náilon/EVOH/náilon (OXYSHIELD OUB-R), cloro trifluoroetileno e laminados do mesmo, camada de cerâmica incluindo óxido de silício (SiO_x , em que $x = 0,5$ a 2 e, de preferência, de 1 a 2) termoplásticos revestidos e PET revestido com cerâmica (CERAMIS, disponível junto à CCL Container/Tube Division, Oak Ridge, NJ, EUA).

As composições da presente invenção podem ser aplicadas a partir de vários substratos para liberação nos tecidos. Por exemplo, as composições podem ser aplicadas a partir de um lenço ou chumaço que, quando em contato com o tecido, liberará pelo menos uma porção da
5 composição sobre o mesmo.

A dose e a frequência de aplicação dependerão de muitos fatores, inclusive da condição a ser tratada, da concentração do lipídio antiviral e do intensificador, do micróbio a ser exterminado, etc. Tipicamente, as composições serão aplicadas em dosagens de pelo menos 10 miligramas
10 por centímetro quadrado (mg/cm^2) de tecido, de preferência pelo menos 20 mg/cm^2 de tecido, com mais preferência pelo menos 30 mg/cm^2 de tecido e, com a máxima preferência, pelo menos 50 mg/cm^2 de tecido, para a maioria das aplicações. A aplicação pode ser feita uma vez, ou várias (por exemplo, de 2 a 6) vezes por dia durante um ou mais dias. Tipicamente, a
15 composição é aplicada de 3 a 5 vezes/dia durante 1 a 7 dias.

PROTOCOLOS DE TESTE

MODELO ANIMAL PARA HERPES

Camundongos sem pêlo (linhagem "hairless") fêmeas, com peso de 23 a 28 g (sete a oito semanas de idade) foram adquiridos junto à Charles
20 River Labs (Wilmington, MA, EUA). Os animais foram mantidos em quarentena durante uma semana antes do uso, abrigados em gaiolas de polycarbonato do tipo "caixa de sapatos" com tampas de aço inoxidável, sendo alimentados com ração convencional para camundongos e água da rede pública *ad libitum*.

Grupos com 8 camundongos cada foram infectados
25 intradermicamente mediante leve arranhão na pele sobre o ombro direito e o quadril direito do animal, usando-se uma agulha hipodérmica de com calibre de 0,90 mm para produzir 5 arranhões horizontais dentro de um quadrado com 10 mm de diâmetro para, então, colocar-se uma gota de uma diluição a 1:10 do

vírus sobre os arranhões, friccionando com a ponta da pipeta.

O vírus era um herpes vírus Tipo 1, cepa KOS, inicialmente obtido sob a forma de um isolado clínico disponível junto ao Dr. Milan Fiala do Harbor General Hospital (Los Angeles, CA, EUA). O mesmo foi passado por células Vero e titulado em camundongos antes do uso no experimento.

O tratamento tópico com todas as formulações descritas a seguir teve início 4 horas após a aplicação do vírus, e continuou quatro vezes por dia (a cada 6 horas) durante 5 dias. O tratamento foi feito mediante o uso de uma espátula de metal revestido com Teflon, friccionando aproximadamente a mesma quantidade de formulação em cada lesão. Um número padrão de "fricções" foi aplicado a cada lesão. Os animais foram observados diariamente quanto a ocorrência de morte, durante 21 dias.

A cada lesão foi atribuída uma pontuação na faixa de 0 (pele normal) a 4 (máxima intensidade da lesão) definida como "Pontuação da Lesão", e foram tomadas duas medições, uma de comprimento vertical e outra de comprimento horizontal, diariamente de cada lesão, do dia 1 ao dia 10. Essas medições foram multiplicadas em conjunto e a "área quadrada" foi registrada, sendo definida como "Tamanho da Lesão". A pontuação da lesão foi feita por técnicos que não estavam cientes quanto a qual grupo de animais estavam examinando, de modo a eliminar a tendenciosidade. A ocorrência de novas lesões-satélite (por exemplo, outra lesão situada em qualquer parte diferente do sítio da lesão inicial) também foram registrados durante esse período de 10 dias. A média das pontuações das lesões e do tamanho das lesões foram calculadas com base na média das medições tomadas nos oito camundongos.

Dois camundongos adicionais foram usados como controles para toxicidade. O ombro de cada um desses animais foi arranhado conforme explicado acima, porém sem exposição a vírus. A formulação foi friccionada tanto no ombro arranhado como na pele intacta do quadril. Esses animais foram pesados antes do

tratamento inicial e, novamente, 18 horas após o tratamento final. Os mesmos foram, também, observados diariamente durante todo o tratamento quanto à ocorrência de irritação da pele ou outros sinais de toxicidade. As mortes, quando ocorreram, foram registradas diariamente durante 21 dias.

5 As diferenças em números de sobreviventes e em números de lesões-satélite foram avaliadas mediante o uso de análise de qui-quadrado com correção de Yates quanto ao tamanho da amostra. A inibição do tamanho médio da lesão e o atraso na média de dias até a morte foram analisados pelo teste *t*. As diferenças de pontuação das lesões foram avaliadas mediante o uso
10 de análise da soma de postos de Wilcoxon.

PROTOCOLO PARA TESTE DE SABOR

A extremidade de um chumaço de algodão foi usada para transferir uma pequena quantidade de creme para o meio da língua. A boca foi fechada e a língua foi pressionada contra o céu da boca, durante a
15 deglutição. O sabor na parte posterior da língua foi observado quanto a gosto de sabão ou amargor, tanto inicialmente como após o desaparecimento de outros sabores. Um gosto de sabão ou um amargor muito forte ou persistente (além de cerca de 10 segundos) foi considerado inaceitável.

EXEMPLOS

20 Os objetivos e vantagens desta invenção são ilustrados com mais detalhes pelos exemplos apresentados a seguir, mas os materiais específicos e as quantidades dos mesmos mencionadas nesses exemplos, bem como outras condições e detalhes, não devem ser interpretados de maneira a limitar indevidamente as reivindicações.

GLOSSÁRIO DE COMPONENTES

25

Material	Nome comercial	CAS nº	Fornecedor	Endereço
cristais de L-mentol	Nenhum	89-87-1	Aldrich Chemical	Milwaukee, WI,

Material	Nome comercial	CAS nº	Fornecedor	Endereço
				EUAs
monolaurato de propileno glicol	CAPMUL PG-12	27194-74-7	Abitec Corp.	Janesville, WI, EUA
óleo de melaleuca		8505-48-9 ou 68674-73-4	Southern Cross Botanicals	Lenox Head, Austrália
poloxâmero 185	PLURACARE P65	106392-12-5	BASF	Mt. Olive, NJ, EUA
benzocaína USP		94-09-7	Merck	Rahway, NJ, EUA
propil parabeno		94-13-3	Rita Corp	Woodstock, IL
água desionizada	Nenhum		3M Lab, Millipore Unit	St. Paul, MN, EUA
metil parabeno		99-76-3	Rita Corp	Woodstock, IL
alantoína		97-59-6	Spectrum Chemicals	Gardenia, CA, EUA
fenóxi etanol		122-99-6	Sigma Chemicals	St Louis, MO, EUA
acetato de tocoferol USP	Acetato de vitamina E	7695-91-2	BASF	Mt. Olive, NJ, EUA
carbômero	ULTREZ 21		Noveon	Cleveland, OH, EUA
polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquila C10-30	PEMULEN TR-2		Noveon	Cleveland, OH, EUA
glicerina USP		56-81-5	P&G Chemicals	Cincinnati, OH, EUA
oleato de etila	nenhuma	111-62-6	ISP, Corp.	Somerset, NJ, EUA

Material	Nome comercial	CAS nº	Fornecedor	Endereço
éter de dioctila	Cetiol OE		Cognis	
álcool cetílico	RITA CA		Rita Corp.	Woodstock, IL
1N NaOH				

EXEMPLO 1 E EXEMPLOS COMPARATIVOS 1 E 2

Preparação: Uma emulsão de óleo em água foi preparada mediante a combinação dos ingredientes de óleo líquido (A) à temperatura ambiente em um béquer de aço inoxidável, seguida da adição dos ingredientes em pó (B) ao mesmo, sob agitação para mantê-los fluindo e em suspensão. Uma solução de água e glicerina (C) foi adicionada e a agitação moderada prosseguiu durante 20 minutos à temperatura ambiente. A neutralização mediante adição de NaOH (D) resultou em um creme espessado ao qual foi adicionada uma solução de metil e propil parabeno em fenóxi etanol (E). Após agitação durante 20 minutos, o creme resultante foi transferido para um recipiente de vidro e lacrado.

Fase		Exemplo 1	Exemplo comparativo 1	Exemplo comparativo 2
A	monolaurato de propileno glicol	25	25	0
A	éter de dioctila	0	0	25
A	mentol	0,8	0,8	0,8
B	benzocaína USP	5,0	0	5,0
A	oleato de etila	2,5	2,5	2,5
A	acetato de tocoferol	1,5	1,5	1,5
A	óleo de melaleuca	2,0	0	2,0
A	poloxâmero 185	1,25	1,0	1,25
C	água	53,11	58,6	53,11
B	ULTREZ 21, disponível junto à	0,1	0,1	0,1

Fase		Exemplo 1	Exemplo comparativo 1	Exemplo comparativo 2
	Noveon			
B	PEMULEN TR2, disponível junto à Noveon	0,24	0,24	0,24
C	glicerina	5,0	5,0	5,0
E	fenóxi etanol	0,6	0	0,6
E	propil parabeno	0,1	0,16	0,1
E	metil parabeno	0,2	0,10	0,2
B	alantoína	1,0	1,0	1,0
D	1 N de NaOH aquoso	1,6 (até um pH de 7,6)	4 (até um pH de 7,6)	? (até um pH de 7,6)

EXEMPLO COMPARATIVO 3

Uma amostra de 5% de pomada de aciclovir foi obtida (disponível comercialmente junto à GlaxoSmithKline sob o nome comercial Zovirax).

EXEMPLOS DE 5 A 8

- 5 As formulações preparadas no Exemplo 1, no Exemplo comparativo 1, no Exemplo comparativo 2, e a formulação comprada do Exemplo comparativo 3 foram aplicadas de acordo com o protocolo de teste para Herpes em modelo animal. Os resultados deste experimento estão sumarizados na Tabela 1.

10 **TABELA 1. EFEITO DO TRATAMENTO TÓPICO SOBRE LESÕES INDUZIDAS POR HSV-1 EM CAMUNDONGOS SEM PÊLOS**

Exemplo	composto	Controles toxicológicos		Camundongos infectados e tratados				
		Sobreviventes/ Total	Média da alteração de peso ^a (g)	Sobreviventes/ Total	Média de dias até a morte ^b ± SD	Média das pontuações de lesão no dia 7 ^c ± SD	Média do tamanho das lesões no dia 7 ^d ± SD	Total de lesões- satélite ^e
5	Exemplo 1	2/2	-0,3	7/9	10,5	1,0 ± 0,7	29,2 ± 34,1	0

Exemplo		Controles toxicológicos		Camundongos infectados e tratados				
6	Exemplo comparativo 1	2/2	-1,8	5/9	12,0	0,8 ± 0,3	16,9 ± 12,2	1
7	Exemplo comparativo 2	2/2	2,2	6/8	7,8	1,0 ± 0,8	23,6 ± 26,3	2
8	Exemplo comparativo 3	2/2	-0,8	8/8	>21,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0

- a Diferença entre o peso inicial e o peso 18 horas após o tratamento final.
- b Média de dias até a morte dos camundongos mortos antes do dia 21.
- c Pontuações atribuídas de 0 (normal) a 4 (intensidade máxima da lesão).
- d Medição vertical x horizontal de duas lesões (quadril, ombro) por camundongo.
- 5 e Lesões separadas aparecendo em estágios posteriores da infecção.

Conforme visto na Tabela 1, a infecção cutânea por herpes vírus progrediu através dos neurônios para induzir uma infecção no sistema nervoso central que mataria 25% dos animais. As lesões foram geralmente moderadas quanto à gravidade, com poucas chegando ao que foi considerado uma pontuação de 4+ (máxima), sendo que dentre os animais tratados com placebo, geralmente a lesão mais grave foi de aproximadamente 2+. Uma pontuação de 4+ foi atribuída a qualquer animal que morreu em decorrência de infecção óbvia. O tamanho das lesões nos camundongos não-tratados para controle variou de maneira bastante extensiva no dia 7, quando a gravidade das lesões foi considerada aproximadamente em seu grau máximo, com os tamanhos de área na faixa de 4 mm² a 80 mm². Duas lesões-satélite foram observadas nesses controles, ocorrendo nos dias 9 e 10.

O óleo de melaleuca, que é o óleo essencial de *Melaleuca*

alternifolia, demonstrou em estudos *in vitro* ter atividade virucida contra herpes vírus dos tipos 1 e 2. O desempenho inesperadamente bom do placebo (Exemplo comparativo 2) no presente estudo poderia ser explicado pela presença do óleo de melaleuca.

5 EXEMPLOS COMPARATIVOS DE 4 A 8 E EXEMPLOS DE 9 A 17

As composições foram preparadas com vários óleos essenciais, de acordo com o seguinte processo:

Processo: Carregar os primeiros seis ingredientes da fase A em um tanque e aquecer sob misturação, até uma temperatura de 40 a 45°C, para obter
10 uma solução homogênea. Interromper o aquecimento e, conforme a solução resfria, adicionar 2%, em peso, de óleo essencial natural (com base no peso final da composição), e suspender os ingredientes restantes da Fase A (alantoina, TR2 e Ultrez) na fase oleosa, mediante agitação em velocidade suficiente. Carregar os ingredientes da fase B (glicerina e água) e misturar durante 60 a 70
15 minutos para hidratar os carbômeros. Fase C: Carregar 1 molar de NaOH, em porções, até obter pH 7,0 (requer 2,55 partes). Continuar misturando o creme agora espessado, adicionando Phenonip XB e diluindo até 100 partes com água, misturando bem. As formulações resultantes tem viscosidades Brookfield na faixa de 20 a 45 Pa-s (20.000 a 45.000 cps) (fuso 4, 12 rpm).

Ingrediente	Quantidade
FASE A	
oleato de etila	2,5
monolaurato de propileno glicol	25,0
acetato de tocoferila	0,7
POLOXÂMERO 185	1,3
álcool cetílico	2,0
mentol USP	1,0
óleo essencial natural	2,0

Ingrediente	Quantidade
alantoina USP	1,0
PEMULEN TR-2	0,25
carbômero	0,10
FASE B	
água purificada	54
glicerina USP	5,0
FASE C	
hidróxido de sódio	q.s. para pH de 5,5 a 7
metil parabeno (e) etil parabeno (e) propil parabeno (e) fenóxi etanol (Phenonip XB, disponível junto à ISP)	1,0
água purificada	q.s. para 100

Os resultados do protocolo para teste de sabor para as formulações carregadas com vários óleos essenciais naturais são mostrados na Tabela 2.

Exemplo n°	Óleo essencial	Sabor	Componentes químicos principais
Exemplo comparativo 4	Óleo de cravo	Inaceitável	de 70 a 85% de eugenol, de 5 a 15% de acetato de eugenila, de 5 a 12% de β -cariofenileno
Exemplo comparativo 5	Óleo de cedro do Atlas	Inaceitável	de 7 a 16% α -himachaleno, de 5 a 9% de γ -himachaleno, de 23 a 40% de β -himachaleno, de 5 a 29% de (E)- α -atlantona
Exemplo comparativo 6	camomila romana	Inaceitável	21% isovalerato de 3-metil pentila, 16% angelato de metilila, 12% isobutirato de 3-metil pentila, 8% angelato de 3-metil butila

Exemplo n°	Óleo essencial	Sabor	Componentes químicos principais
Exemplo comparativo 7	Vanillina	Inaceitável	100% 4-hidróxi 3-metóxi benzaldeído
Exemplo comparativo 8	Óleo de tomilho	Inaceitável	40% timol, 30% para-cimeno
Ex. 9	Óleo de melaleuca	Aceitável	40% α -terpinen-4-ol, 10% α -terpineno, 20% γ -terpineno
Exemplo 10	alecrim	Aceitável	30% 1,8-cineol, 16 a 20% borneol, 7% acetato de bornila, 25% α -pineno
Exemplo 11	lavanda	Aceitável	30 a 55% acetato de linalila, 20 a 35% linalol
Exemplo 12	óleo de pinho	Aceitável	19% α -pineno, 17% β -pineno, 14% mirceno, 29% β -felandreno
Exemplo 13	Mirto	Aceitável	14% α -pineno, 11% cineol, 20% linalol, 23% limoneno
Exemplo 14	eucalipto	Aceitável	74% 1,8-cineol, 11% α -terpinol, 4,5% limoneno
Exemplo 15	citronela	Aceitável	32% citronela, 20% geraniol, 14,5% citranelol
Exemplo 16	patchuli	Aceitável	patchulol
Exemplo 17	óleo de extrato de coleus	Aceitável	forscolina

Geralmente, os óleos essenciais contendo terpenóides monoaromáticos como eugenol, timol, carvacrol e vanillina deixaram de neutralizar o sabor inaceitável (amargo ou de sabão) da fórmula. Além do mais, os óleos essenciais que compreendem ésteres de ácido angélico (como o de camomila romana) deixaram de neutralizar suficientemente o sabor.

Por outro lado, aqueles contendo anéis monocíclicos parcialmente saturados, como terpineol, carbociclos em ponte como alfa-pineno, borneol, acetato de borneol e patchulol, bem como o óxido em ponte cineol, resultaram em palatabilidade aceitável. Além disso, os monoterpenos acíclicos como linalol e citronelal, bem como o diterpenóide tricíclico forscolina neutralizaram de maneira eficaz o sabor inaceitável.

Em particular, o óleo de melaleuca proporcionou sabor e aroma medicinais similares a terpeno, que neutralizou de maneira eficaz o sabor inaceitável do monolaurato de propileno glicol.

EXEMPLOS COMPARATIVOS DE 9 A 12

Vários flavorizantes comerciais foram adicionados à formulação, porém as composições ainda tinham um sabor inaceitável, conforme determinado pelo protocolo para teste de sabor. Estes incluíam sabor de noz cola, sabor de mel, sabor de chá e sabor de rum amanteigado obtido junto à Belle Aire Fragrances, de Mundelein, IL, EUA.

As descrições completas das patentes, documentos de patente e publicações citados da presente invenção estão aqui incorporados a título de referência em sua totalidade como se cada um estivesse individualmente incorporado. Várias modificações e alterações desta invenção se tornarão aparentes aos versados nessas técnicas sem que se desvie do escopo e do espírito da invenção. Deve-se compreender que esta invenção não se destina a ser indevidamente limitada pelas modalidades e exemplos ilustrativos aqui apresentados, e que esses exemplos e modalidades são apresentados apenas a título de exemplo, sendo que o escopo da invenção é destinado a ser limitado apenas pelas reivindicações aqui apresentadas da seguinte forma.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO DE TRATAMENTO de uma infecção viral causada pelo herpes vírus dentro do tecido de mamífero ou sobre o mesmo, sendo o dito método caracterizado pelo fato de compreender a etapa de
5 colocar a área afetada em contato com uma composição antiviral compreendendo:

uma quantidade eficaz de um componente de lipídio antiviral compreendendo um éster de ácido graxo saturado (C_7-C_{12}) de um álcool poliídrico, um éster de ácido graxo insaturado (C_8-C_{22}) de um álcool poliídrico,
10 um derivado alcoxilado dos mesmos ou combinações dos mesmos, sendo que o derivado alcoxilado tem menos que 5 moles de alcóxido por mol de álcool poliídrico; e

um agente neutralizante organoléptico.

2. MÉTODO DE TRATAMENTO e/ou prevenção de uma
15 infecção viral em tecido de mamífero, sendo o dito método caracterizado pelo fato de compreender a etapa de colocar o tecido de mamífero em contato com uma composição antiviral em uma quantidade eficaz para exterminar ou desativar um ou mais microorganismos, sendo que a composição antiviral compreende:

20 uma quantidade eficaz de um componente de lipídio antiviral compreendendo um éster de ácido graxo saturado (C_7-C_{12}) de um álcool poliídrico, um éster de ácido graxo insaturado (C_8-C_{22}) de um álcool poliídrico, um éter de ácido graxo saturado (C_7-C_{12}) de um álcool poliídrico, um éter de ácido graxo insaturado (C_8-C_{22}) de um álcool poliídrico, um monoéster de álcool
25 graxo saturado (C_7-C_{14}) de um ácido hidróxi carboxílico (C_2-C_8), um monoéster de álcool graxo mono ou poliinsaturado (C_8-C_{22}) de um ácido hidróxi carboxílico (C_2-C_8), um derivado alcoxilado dos mesmos ou combinações dos mesmos, sendo que o derivado alcoxilado tem menos que 5 moles de alcóxido por mol

de álcool poliídrico; e

um agente neutralizante organoléptico.

3. MÉTODO DE TRATAMENTO de lesões herpéticas dentro do tecido de mamífero ou sobre o mesmo, sendo o método caracterizado pelo fato de compreender a etapa de colocar a área afetada em contato com uma composição antiviral compreendendo:

uma quantidade eficaz de um componente de lipídio antiviral compreendendo um éster de ácido graxo saturado (C_7-C_{12}) de um álcool poliídrico, um éster de ácido graxo insaturado (C_8-C_{22}) de um álcool poliídrico, um derivado alcoxilado dos mesmos ou combinações dos mesmos, sendo que o derivado alcoxilado tem menos que 5 moles de alcóxido por mol de álcool poliídrico; e

um agente neutralizante organoléptico.

4. MÉTODO, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o agente neutralizante organoléptico compreende um composto com uma estrutura selecionada do grupo consistindo em um hidrocarboneto de monoterpeno com fórmula $C_{10}H_{16}$, selecionado dentre um composto acíclico, um composto monocíclico ou um composto bicíclico; um monoterpeno contendo oxigênio com fórmula $C_{10}H_{18}O$, selecionado dentre um composto acíclico, um composto monocíclico ou um composto bicíclico; um monoterpeno acíclico contendo oxigênio com fórmula $C_{10}H_{20}O$; o sesquiterpeno patchoulol; o diterpeno forskolina; os ésteres de acetato dos compostos oxigenados anteriormente mencionados que são alcoóis, e misturas dos mesmos.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o agente neutralizante organoléptico compreende um composto selecionado do grupo consistindo em mirceno, limoneno, beta-felandreno, alfa-terpineno, gama-terpineno, alfa-pineno, beta-pineno, geraniol, linalol, citronelal, terpinen-4-ol, borneol, 1,8-cineol, isoborneol e citronelol.

6. MÉTODO, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o agente neutralizante organoléptico compreende um óleo essencial selecionado do grupo consistindo em óleo de melaleuca, óleo de alecrim, lavanda, óleo de pinho, mirto, eucalipto, citronela, patchouli e óleo de extrato de coleus.

7. MÉTODO, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o componente de lipídio antiviral está presente em uma quantidade maior que 15% em peso.

8. MÉTODO, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o componente de lipídio antiviral compreende, ainda, não mais que 15% em peso com base no peso total do componente de lipídio antiviral, de um di ou triéster, um derivado alcoxlado do mesmo, ou combinações dos mesmos.

9. MÉTODO, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o componente de lipídio antiviral compreende uma quantidade eficaz de um componente de lipídio antiviral compreendendo um éster de ácido graxo saturado (C_7-C_{14}) de propileno glicol, um éster de ácido graxo insaturado (C_8-C_{22}) de propileno glicol, e combinações dos mesmos.

10. COMPOSIÇÃO ANTIVIRAL TÓPICA, caracterizada pelo fato de compreender:

um componente de lipídio antiviral compreendendo um monoéster de ácido graxo saturado (C_7-C_{14}) de um álcool poliídrico, um monoéster de ácido graxo insaturado (C_8-C_{22}) de um álcool poliídrico, um derivado alcoxlado dos mesmos, ou combinações dos mesmos, presentes em uma quantidade maior que 5% em peso com base no peso total da composição; e

um agente neutralizante organoléptico.

11. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10,

caracterizada pelo fato de que o agente neutralizante organoléptico compreende um composto com uma estrutura selecionada do grupo consistindo em um hidrocarboneto de monoterpene com fórmula $C_{10}H_{16}$, selecionado dentre um composto acíclico, um composto monocíclico ou um composto bicíclico; um
5 monoterpene contendo oxigênio com fórmula $C_{10}H_{18}O$, selecionado dentre um composto acíclico, um composto monocíclico ou um composto bicíclico; um monoterpene acíclico contendo oxigênio com fórmula $C_{10}H_{20}O$; o sesquiterpene patchoulol; o diterpene forskolina; os ésteres de acetato dos compostos oxigenados acima mencionados que são alcoóis, e misturas dos mesmos.

10 12. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o agente neutralizante organoléptico compreende um composto selecionado do grupo consistindo em mirceno, limoneno, beta-felandreno, alfa-terpineno, gama-terpineno, alfa-pineno, beta-pineno, geraniol, linalol, citronelal, terpinen-4-ol, borneol, 1,8-cineol, isoborneol e citronelol.

15 13. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o agente neutralizante organoléptico compreende um óleo essencial selecionado do grupo consistindo em óleo de melaleuca, óleo de alecrim, lavanda, óleo de pinho, mirto, eucalipto, citronela, patchouli e óleo de extrato de coleus.

20 14. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o componente de lipídio antiviral está presente em uma quantidade maior que 15% em peso.

RESUMO

"MÉTODOS DE TRATAMENTO E COMPOSIÇÃO ANTIVIRAL TÓPICA"

Composições antivirais, especialmente aquelas úteis quando aplicadas topicamente, particularmente a tecidos mucosos (isto é, membranas mucosas) incluindo, em particular, um componente de lipídio antiviral, como um éster de ácido graxo, éter graxo ou derivado de alcóxido do mesmo, e um agente neutralizante organoléptico. Essas composições oferecem atividade microbicida tópica eficaz e são, conseqüentemente, úteis no tratamento e/ou na prevenção de problemas de saúde causados ou agravados por microorganismos (inclusive vírus).