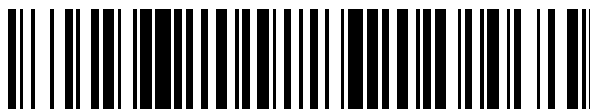


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 062**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/02** (2006.01)

**A61K 33/30** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2008** **E 08744462 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014** **EP 2257263**

54 Título: **Formulaciones tópicas para la prevención de enfermedades de transmisión sexual y métodos para producir las mismas**

30 Prioridad:

**27.02.2008 US 38283**

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

**03.12.2014**

73 Titular/es:

**CLJI CORPORATION (100.0%)**  
**550 Northlake Boulevard**  
**North Palm Beach, FL 33408, US**

72 Inventor/es:

**LICHTBLAU, CRAIG y**  
**IPARRAGUIRRE, JOSE, I.**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 524 062 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones tópicas para la prevención de enfermedades de transmisión sexual y métodos para producir las mismas

## 5 Campo de la invención

Esta invención se relaciona con formulaciones tópicas de protección para su uso en la prevención de la propagación de enfermedades de transmisión sexual (ETS); y particularmente a formulaciones tópicas únicas que incluyen una pluralidad de excipientes formadores de película, que actúan en conjunto para proporcionar una barrera para ayudar a inhibir la transmisión de ETS.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) son una preocupación universal, que afecta a millones de personas, y se extiende a los sistemas de salud. Se han identificado más de 20 enfermedades de transmisión sexual diferentes por la comunidad médica y por lo general se dividen en dos grupos, que incluyen tipos bacterianos (por ejemplo, gonorrea, clamidia y sífilis) y tipos virales (virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus del papiloma humano (HPV) y hepatitis). Las numerosas enfermedades afectan a hombres, mujeres y niños de todos los orígenes, razas y clasificaciones económicas. A pesar de años de investigación y programas educativos, la transmisión de enfermedades de transmisión sexual sigue siendo una amenaza para la salud mundial. Aunque los métodos específicos de la transmisión pueden variar dependiendo del organismo causante de la enfermedad, las enfermedades de transmisión sexual se transmiten por lo general a la persona no infectada a través de las membranas mucosas heridas o expuestas de la piel o durante el contacto sexual.

Los tratamientos pueden estar disponibles para algunos tipos de ETS (por ejemplo, el tratamiento con antibióticos para la gonorrea o la clamidia). Sin embargo, la mayoría de las personas que padecen este tipo de ETS no son conscientes de que tienen la enfermedad y por lo tanto no reciben el tratamiento necesario. Por otra parte, debido al impacto sociológico y el estigma generalmente negativo asociado con estas enfermedades, las personas se muestran reacias a buscar este tipo de tratamientos. El énfasis continúa en la educación de la población en cuanto al uso de "barreras mecánicas", como los condones que ha contribuido a disminuir la morbilidad de la mayoría de las ETS, pero es necesario desarrollar métodos más preventivos para prevenir la transmisión de ETS.

Activos químicos tales como microbicidas, antimicrobianos, y espermicidas, más notablemente, nonilfenoxipoli (etilenoxi) etanol (también referidos como nonoxinol-9) se han usado en las formulaciones tópicas para reducir efectivamente la tasa de transmisión de ETS, especialmente cuando se usa en conjunto con profilácticos. Sin embargo, muchos de estos principios activos químicos son fuertes y han demostrado inducir irritación locales, inflamación y úlceras, que en realidad podrían favorecer la transmisión de ETS. Por lo tanto, existe la necesidad de formulaciones tópicas que no causen irritación y ayuden a inhibir la propagación de las ETS, especialmente cuando se usan en combinación con condones, y de ese modo proporcionan un grado adicional de protección de la contaminación, en caso de que el condón se dañe.

## 40 Técnica anterior

Aunque hay numerosas patentes y publicaciones dirigidas a formulaciones que contienen ingredientes activos químicos, tales como, los microbicidas, antimicrobianos, espermicidas, y portadores de administración de fármacos (liposomas, micelas), ninguno de la técnica anterior conocida enseña formulaciones que comprenden agentes no irritantes que proporcionan una barrera física para la permeación de los agentes patógenos.

La solicitud de patente de los Estados Unidos 2003/0143189 A1 de Askill y otros, se dirige a un método para tratar las lesiones de la piel mediante la formación de una película polimérica sobre las lesiones para inhibir la proliferación de agentes infecciosos en las lesiones. Estas composiciones incluyen además uno o más agente químicos en combinación con estas.

La patente de los Estados Unidos 6,835,717 de Hildreth describe un método para reducir el riesgo de un patógeno transmitido sexualmente al contactar un patógeno dentro de la composición que consiste en  $\beta$ -ciclodextrina.

La patente de los Estados Unidos núm. 6,821,958 de Hershline describe un método para prevenir la transmisión viral mediante el uso de un derivado de alquilsulfato de dextrina sulfatada como una formulación tópica.

La patente de los Estados Unidos 6,582,711 de Asmus y otros, describe una composición hidroalcohólica antimicrobiana que tienen un espesante polimérico catiónico.

La patente de los Estados Unidos núm. 6,355,235 de Cone y otros, consiste de un anticuerpo capaz de atrapar la esperma y un portador farmacéutico.

5 La patente de los Estados Unidos núm. 6,328,991 de Myhling describe una composición química para prevenir la transmisión de enfermedades de transmisión sexual que comprende nonilfenoxipoli-(etilenoxi)-etanol, cloruro de benzalconio y yodo povidona.

10 La patente de los Estados Unidos 5,439,685 de Augros es una composición de un agente activo contra los microorganismos responsables de las enfermedades de transmisión sexual junto con un agente formador de película tal como dimetilpolisiloxano, y cloruro de benzalconio como un espermicida.

15 La patente de los Estados Unidos 4,952,411 de Fox, Jr. y otros, es una composición de sulfadiazina de plata, sola o en combinación con clorhexidina o desoxicolato sódico (antimicrobiano y detergente).

Tennican y otros, 1979 discute los diversos efectos de la administración tópica y sistémica de zinc en la virulencia del herpes simplex de los genitales.

20 Eby, 1985 discute el uso de zinc tópico para evitar la infección recurrente por herpes simplex; revisado de la literatura y protocolos sugeridos.

#### Breve descripción de la invención

25 En un primer aspecto, la invención proporciona una formulación de aceite en agua para la inhibición de la transmisión de patógenos de transmisión sexual, caracterizado por propiedades protectoras de la piel mejoradas que consisten en una combinación de:

- (1) dimeticona 20, en el intervalo de 10.0 a 20.0% p/p;
- (2) dimeticona 12500, en el intervalo de 3.0-10.0% p/p;
- 30 (3) óxido de zinc, en el intervalo de 1.0 a 8.0% p/p;
- (4) una mezcla de alcohol cetearílico y cetearéth-20, en el intervalo de 6.0 a 10.0% p/p;
- (5) glicerina, en el intervalo de 2.0 a 10.0% p/p;
- (6) cetearéth-12, en el intervalo de 0.5 a 3.0% p/p;
- (7) edetato disódico, en el intervalo de 0.01 a 0.1% p/p;
- 35 (8) cloruro de benzalconio, en el intervalo de 0.01 a 0.25% p/p;
- (9) lanolina anhidra, en el intervalo de 0.5 a 3.0% p/p;
- (10) alcohol cetoeestearílico, en el intervalo de 1.0 a 5.0% p/p;
- (11) alcohol cetílico, en el intervalo de 1.0 a 5.0% p/p; y
- 40 (12) una cantidad suficiente de agua desionizada para formar la formulación;

en donde el contacto con la piel resulta en la formación in situ de una capa barrera protectora de la piel y en donde dichos patógenos de transmisión sexual son patógenos virales.

45 En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para la formación de una formulación aceite en agua que consiste en:

una fase acuosa que incluye (en % p/p)

- 50 (1) agua desionizada (USP) en cantidades suficientes para incorporar en su interior 2-5 ingredientes;
- (2) edetato disódico 0.01-0.1
- (3) cloruro de benzalconio 0.01-0.25
- (4) óxido de zinc 1.0-8.0
- (5) glicerina (USP) 2.0-10.0
- y una fase oleosa que incluye (en % p/p)
- 55 (6) dimeticona 20 10.0-20.0
- (7) dimeticona 12500 3.0-10.0
- (8) alcohol cetearílico y/o cetearéth-20 6.0-10.0
- (9) cetearéth-12 0.5-3.0
- (10) lanolina anhidra 0.5-3.0
- 60 (11) alcohol cetoeestearílico 1.0-5.0

(12) alcohol cetílico 1.0-5.0

en donde dicha formulación aceite en agua se produce de acuerdo con las siguientes etapas:

- 5 1. calentar hasta 75°C la dimeticona 20, dimeticona 12500, alcohol cetearílico, cetearéth-20, cetearéth-12, lanolina anhidra, alcohol cetosteárilico y alcohol cetílico para dejar que los materiales se fusionen;
2. disolver el edetato disódico en el agua desionizada;
3. añadir cloruro de benzalconio a la Etapa #2;
- 10 4. calentar la Etapa #3 hasta 75-78 °C;
5. dispersar el óxido de zinc en la glicerina para formar una dispersión homogénea;
6. con mezclado a alta velocidad, añadir lentamente los materiales de la Etapa #4 (fase acuosa) a los materiales de la Etapa #1 (fase oleosa) e iniciar el enfriamiento;
7. cuando está a 60 °C; añadir la dispersión de la Etapa #5 a los materiales de la Etapa #6;
8. cuando está a 50°C, reducir la velocidad del mezclado;
- 15 9. cuando está a 40 °C, reducir aún más la velocidad del mezclado;
10. cuando está a 25°C detener el mezclado.

20 En un aspecto adicional, la invención proporciona una formulación de aceite en agua de acuerdo con la invención para usar en la inhibición de la transmisión de patógenos de transmisión sexual, en donde dichos patógenos de transmisión sexual son patógenos virales.

El propósito de esta invención es proporcionar formulaciones protectoras no irritantes para usar como un agente adicional para prevenir la propagación de un amplio intervalo de enfermedades de transmisión sexual. Los productos de la presente invención pueden formularse

25 Como una loción, crema, solución, emulsión tópica, o similares, y se denominarán de aquí en adelante como cremas. El uso de agentes activos antimicrobiano/antivirales y excipientes formadores de película en las siguientes formulaciones mostró propiedades de barrera de protección de la piel únicas con una mayor persistencia que inhiben la transmisión de patógenos "piel con piel" y "úlceras a úlceras" (por ejemplo, virus, bacterias, hongos, parásitos, ectoparásitos y micoplasmas) vinculado a las enfermedades transmisibles.

30 Los productos protectores de la piel se regulan bajo CFR 21 Parte 347 "Skin Protectant Drug Products for Over the Counter Human Use". La descripción oficial de un protector de la piel es "un producto de fármaco que protege temporalmente las superficies de las membranas mucosas de la piel lesionadas o expuestas de los estímulos nocivos o molestos, y puede ayudar a proporcionar alivio a tales superficies." Estas regulaciones cubren los ingredientes aplicables, así como los requisitos de etiquetado para los protectores de la piel de venta libre. Los ingredientes activos oficialmente clasificados como las composiciones protectoras de la piel, así como ciertas combinaciones de estas composiciones se enumeran en la CFR 21 Sec. 347.10, reproducidos en la Tabla 1 a continuación. De acuerdo con la presente descripción, la frase "una composición protectora de la piel proporcionada en una concentración eficaz protectora de la piel" se entenderá que significa

35 40 cualquiera de los siguientes ingredientes dentro de su intervalo de concentraciones designadas:

TABLA 1

| Estos incluyen cualquiera de los siguientes dentro del intervalo de concentración especificado: |                             |                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 | <b>Ingrediente</b>          | <b>Concentración</b>                                                                                                                                                                                                                    |
| 5                                                                                               | Alantoína                   | 0.5 a 2.0 %                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                 | Gel de hidróxido aluminico  | 0.15 a 5.0%                                                                                                                                                                                                                             |
| 10                                                                                              | Calamina                    | 1.0 a 25.0 %                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                 | Manteca de cacao            | 50.0 a 100.0%                                                                                                                                                                                                                           |
| 15                                                                                              | Aceite de hígado de bacalao | 5.0 a 13.56 % (de acuerdo con Sec. 347.20(a)(1) o (a) (2), siempre que el producto se etiquete de manera que la cantidad usada en un período de 24-hr no exceda 10,000 Unidades USP de vitamina A y 400 Unidades USP de colecalfiferol. |
| 20                                                                                              | Harina de avena coloidal    | 0.007 mínimo; 0.003 mínimo en combinación con aceite mineral de acuerdo con Sec. 347.20 (a) (4).                                                                                                                                        |
|                                                                                                 | Dimeticona                  | 1.0 a 30.0%                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                 | Glicerina                   | 20.0 a 45.0%                                                                                                                                                                                                                            |
| 25                                                                                              | Grasa endurecida            | 50.0 a 100.0%                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                 | Caolín                      | 4.0 a 20.0%                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                 | Lanolina                    | 12.5 a 50.0%                                                                                                                                                                                                                            |
| 30                                                                                              | Aceite mineral              | 50.0 a 100.0 %; 30.0 a 35.0 % en combinación con harina de avena coloidal de acuerdo con Sec. 347.20(a)(4).                                                                                                                             |
|                                                                                                 | Vaselina                    | 30.0 a 100.0%                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                 | Almidón tópico              | 10.0 a 98.0%                                                                                                                                                                                                                            |
| 35                                                                                              | Petrolato blanco            | 30.0 a 100.0%                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                 | Acetato de zinc             | 0.1 a 2.0%                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                 | Carbonato de zinc           | 0.2 a 2.0%                                                                                                                                                                                                                              |
| 40                                                                                              | Óxido de zinc               | 1.0 a 25.0%                                                                                                                                                                                                                             |

Se ha descubierto que la incorporación de al menos una de las composiciones protectoras de la pie mencionadas enumeradas en la Tabla 1 en combinación con otros excipientes formadores de película, en particular, emolientes formadores de película (por ejemplo, alcohol cetosteárilico, alcohol cetílico), excipientes/protectores de la piel que contienen silicona (por ejemplo, derivados de polidimetilsiloxano de varias viscosidades, utilizadas individualmente o en conjunto, y comercializados bajo nombres tales como Dimeticona 20 y Dimeticona 12500), agentes emulsionantes (por ejemplo, seleccionados de alcohol cetearílico (una mezcla de alcoholes grasos, predominantemente alcoholes cetílico y estearílico, éteres de polioxietileno de una mezcla de ácidos grasos saturados de masa de alto peso molecular (principalmente alcohol cetílico y alcohol estearílico, con un número Cetearith-20, Cetearith-12, o similares, y/o mezclas de estos), humectantes (por ejemplo, glicerina y lanolina anhidra) y compuestos quelantes (por ejemplo, edetato disódico) en una formulación para aplicación tópica resulta en un producto que protege temporalmente las superficies de las membranas mucosas lesionadas y expuestas de estímulos nocivos o molestos, y de ese modo previene la contaminación cruzada de microorganismos patógenos responsables de las enfermedades de transmisión sexual (por ejemplo, virus del Herpes simplex tipo 1 y tipo 2 (HSV-1, HSV-2), virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), o similares) a través de superficies de membranas mucosas o la piel. Además de la formulación hidrófoba de formación de barrera, los agentes activos que evitan la transmisión bacteriana o viral se incluyen también. Los nuevos productos de la formulación de esta invención son persistentes ya que forman una película o barrera en piel saludable o incluso dañada.

Las porciones hidrófobas de las presentes formulaciones utilizan una combinación de excipientes formadores de película, que incluyen protectores de la piel enumerados en la Tabla 1, siliconas y derivados de silicona o equivalentes similares, y emolientes formadores de película. Estos ingredientes se dispersan mediante los emulsificantes a través de la fase acuosa continua. Se licúan y se extienden sobre la piel como resultado de la exposición al calor corporal. Esto forma una capa hidrófoba física que reside en la superficie de la piel (incluyendo membranas mucosas) y proporciona una barrera que inhibiría la penetración de líquidos y los patógenos que son principalmente de naturaleza hidrófila. Cuando se usan en combinación con el uso consistente y cuidadoso de condones, los productos de la presente invención ayuda a inhibir la propagación de las ETS y protege la piel de la contaminación en caso de que el condón se dañe.

En consecuencia, es un objetivo de la presente invención enseñar varias formulaciones protectoras tópicas que se usan en evitar la propagación de una variedad amplia de enfermedades de transmisión sexual.

Otro objetivo de la presente invención es enseñar formulaciones que son compatibles con el condón, lo que significa que son amigables con el látex y proporcionan una lubricación eficaz.

Es aún otro objetivo de la presente invención enseñar formulaciones protectoras de la piel, en donde el contacto con la piel resulta en la formación de una capa superficial hidrófoba protectora de la piel.

Es aún otro objetivo de la presente invención enseñar formulaciones protectoras de la piel, en donde el contacto con la piel resulta en la formación de una capa superficial protectora de la piel de barrera mecánica.

Es aún otro objetivo de la presente invención enseñar formulaciones protectoras de la piel, en donde el contacto con la piel resulta en la formación de una capa superficial hidrófoba protectora de la piel que contiene agentes antivirales/antimicrobianos.

Aún otro objetivo de la invención es enseñar productos formulados como una loción, crema, solución, emulsión, u otro producto aplicado en forma tópica.

Otros objetos y ventajas de esta invención serán evidentes de la siguiente descripción, en donde se exponen, a modo de ilustración y ejemplo, ciertas modalidades de esta invención.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El óxido de zinc es un compuesto químico inerte, no tóxico con la fórmula química de ZnO. El óxido de zinc puede usarse como una barrera de la piel. Cuando se aplica a la piel, el óxido de zinc actúa como una barrera mecánica que físicamente excluye, aísla o evita que la piel entre en contacto con estímulos nocivos. El óxido de zinc se usa frecuentemente en cremas o lociones y proporciona una barrera continua, la cual además ayuda a evitar la pérdida de los ingredientes activos debido a la fricción y la frotación. Debido a sus características de ser inerte y no tóxico y en general no soluble en agua, puede aplicarse a la piel tantas veces como sea necesario. Aunque el óxido de zinc es la composición protectora de la piel de la presente invención, pudieran usarse en la presente otras composiciones protectoras de la piel adecuadas y sus cantidades eficaces para proporcionar protección a la piel como se enumera en la Tabla 1 anterior (por ejemplo, dimeticona).

La glicerina (nombre INCI: Glicerina) es un humectante no irritantes y formador de película. Es además soluble en agua. Además, la glicerina es compatible con los productos de látex y proporciona una lubricidad extendida, lo que la hace una base común para muchos productos diseñados para uso genital.

La lanolina es un humectante aislado de animales que tienen lana tales como las ovejas. Es un producto de las glándulas sebáceas y consiste principalmente de una mezcla de colesterol y los ésteres de varios ácidos grasos. Tiene muchos usos comerciales, incluyendo dentro de estos las industrias médica y de cosméticos.

El cloruro de benzalconio es un miembro de los compuestos de amonio cuaternario. Estos compuestos son un grupo de sales de amonio en los que los radicales orgánicos se han sustituido en los cuatro hidrógenos del catión de amonio original. El cloruro de benzalconio se reportó como un agente humectante anti-viral eficaz en la prevención de la transmisión de enfermedades virales tales como VIH y el virus del herpes simplex. El cloruro de benzalconio se enumera además en la Monografía de los Productos Fármaco Antimicrobianos Tópicos de la FDA como el primer auxiliar antiséptico. Aunque se prefiere el uso del cloruro de benzalconio, se contempla que cualquier otro compuesto de sal de amonio cuaternario podría usarse sin apartarse del alcance de la presente invención, tal como CETRIMIDE (bromuro de alquiltrimetilamonio).

La frase "emoliente formador de película" se refiere a cualquier excipiente adecuado para aplicaciones cosméticas y farmacéuticas, que forma una película que repele el agua. De conformidad con la invención, los emolientes formadores de

película son alcohol cetílico y alcohol cetosteárilico. El alcohol cetílico (nombre IUPAC de 1-hexadecanol) es un miembro de la clase alcohol de los compuestos. Es un compuesto orgánico sólido y pertenece a un grupo de alcoholes grasos. Adicionalmente a su uso como emoliente, este se usa frecuentemente en la industria de los cosméticos como un surfactante en champús, emulsionantes o agentes de espesamiento en la fabricación de cremas y lociones para la piel. El alcohol cetosteárilico es una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico, dos alcoholes grasos derivados de fuentes vegetales.

La frase "excipiente que contiene silicona" se refiere a cualquier silicona o derivados de silicona, que incluyen protector de la piel basado en siliconas, adecuado para aplicaciones cosméticas y farmacéuticas, que actúa como un emoliente y forma una película que repele el agua, que incluyen aceites de silicona. Además de las barreras de la piel, la silicona y los aceites de silicona son muy penetrantes en la piel. Como resultado de esta propiedad, los aceites de silicio y silicona se usan frecuentemente en formulaciones tópicas, tales como cremas y lociones, para mejorar la sustentividad de los ingredientes activos sobre la piel.

Después de aplicar las formulaciones tópicas de la piel y eliminar las sustancias volátiles, la película formada como resultado de usar una excipiente que contiene silicona ayuda a mantener el ingrediente activo en estrecho contacto con la piel y evita la pérdida del ingrediente activo por abrasión. La capacidad de formar películas hidrófobas que pueden aplicarse fácilmente y esparcirse sobre la piel tiene en cuenta la alta resistencia al lavado y frotado. El uso de siliconas en formulaciones tópicas sobre los productos basados en petróleo es más deseable debido a que las siliconas no exhiben las estéticas negativas del petróleo y, a diferencia del petróleo, se conocen por ser compatibles con los materiales usados para la fabricación de condones. De acuerdo con una modalidad no limitante, se prefiere la dimeticona (preferentemente la dimeticona 20 cSt y la dimeticona 12500 cSt). La dimeticona es un fluido de silicona no volátil y altamente puro que es incoloro e inodoro. Esta puede usarse como un protector de la piel lubricante y emoliente.

Ceteareth-12 es parte de una familia con el nombre INCI de Ceteareth-n y se refiere a los éteres de polioxietileno de una mezcla de alcoholes grasos saturados de alta masa molecular. La "n" indica el número promedio de residuos de óxido de etileno en la cadena de polioxietileno. Ceteareth-12 es un surfactante no tóxico que se usa frecuentemente como un emulsionante en la industria cosmética. La mezcla de alcohol cetearílico y Ceteareth-20 (EMULGADE 1000NI, Cognis Corporation) es una base no iónica, auto-emulsionante usada comúnmente en la producción de cremas y lociones aceite/agua.

El edetato disódico, que tiene el nombre químico de tetra-acetato disódico dihidrato (etileno-dinitrilo), también se conoce comúnmente como la sal disódica de EDTA. La sustancia química actúa como un compuesto quelante que evita que los ingredientes se aglutinen a los elementos traza que puedan estar presentes.

Los excipientes e ingredientes antimicrobianos/antivirales útiles en formar las cremas protectoras de la piel, de acuerdo con la presente invención se describen en los siguientes ejemplos no limitantes.

#### EJEMPLO 1

En la formulación de un lote de una crema protectora de la piel de acuerdo con la invención, los excipientes e ingredientes activos útiles en la fabricación de este producto, resultó un producto particularmente eficaz cuando los ingredientes se usaron dentro de los siguientes intervalos aproximados:

| INGREDIENTES/EXCIPIENTES ACTIVOS |                                      | % p/p INTERVALOS |
|----------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Fase acuosa                      |                                      |                  |
| (1)                              | AGUA DESIONIZADA                     | csp              |
| (2)                              | EDETATO DISÓDICO                     | 0.01-0.1         |
| (3)                              | CLORURO DE BENZALCONIO               | 0.01-0.25        |
| (4)                              | ÓXIDO DE ZINC                        | 1.0-8.0          |
| (5)                              | GLICERINA (USP)                      | 2.0-10.0         |
| Fase oleosa                      |                                      |                  |
| (6)                              | DIMETICONA 20                        | 10.0-20.0        |
| (7)                              | DIMETICONA 12500                     | 3.0-10.0         |
| (8)                              | ALCOHOL CETEARÍLICO y/o CETEARETH-20 | 6.0-10.0         |
| (9)                              | CETEARETH-12                         | 0.5-3.0          |
| (10)                             | LANOLINA ANHIDRA                     | 0.5-3.0          |
| (11)                             | ALCOHOL CETOESTEARÍLICO              | 1.0-5.0          |
| (12)                             | ALCOHOL CETÍLICO                     | 1.0-5.0          |

Un procedimiento preferido, aunque no limitante, para la fabricación de la formulación comprende las etapas de:

Procedimiento:

1. Calentar hasta 75 °C dimeticona 20<sup>+</sup>, dimeticona 12500, alcohol cetearílico y ceteareth-20 (disponible como EMULGADE 1000 NI de Cognis), Ceteareth-12 (disponible como EUMULGIN B1 de Cognis), lanolina anhidra, alcohol cetoestearílico y alcohol cetílico. Dejar que los materiales se fusionen.
2. Disolver el edetato disódico en el agua desionizada (USP).
3. Añadir cloruro de benzalconio a la Etapa #2
4. Calentar la Etapa #3 hasta 75-78 °C.
5. Dispersar el óxido de zinc en la glicerina para formar una dispersión homogénea.
6. Con mezclado a alta velocidad, añadir lentamente los materiales de la Etapa #4 (fase acuosa) a los materiales de la Etapa #1 (fase oleosa). Iniciar el enfriamiento.
7. Cuando está a 60 °C; añadir la dispersión de la Etapa #5 a los materiales de la Etapa #6 (emulsión).
8. Cuando está a 50 °C, reducir la velocidad del mezclado.
9. Cuando está a 40 °C, reducir aún más la velocidad del mezclado.
10. Cuando está a 25 °C detener el mezclado.

Aunque no se desea estar atados por ninguna teoría particular, se cree que estos excipientes formadores de película e ingrediente activo forman una barrera de capa neutra e hidrófoba que se cree además que interactúa con la piel y de ese modo tiene un efecto estabilizante sobre la capa hidrófoba, que resulta en la persistencia mejorada del producto. El uso de un protector de la piel que contiene silicona, por ejemplo dimeticona 20 y dimeticona 12500, o un equivalente similar, actúa en coordinación con al menos una de las composiciones protectoras de la piel como se define en CFR 21 Sec. 347.10, por ejemplo, óxido de zinc, u otros de la Tabla 1, excipientes y emolientes formadores de película, y mezclas cuando contactan con el calor del cuerpo. Esto a su vez forma una capa hidrófoba física que proporciona una barrera, que parece inhibir la penetración de los líquidos, y patógenos de transmisión sexual (virales, bacterianos) que son principalmente de naturaleza hidrófila. Esta propiedad ayuda a proteger al usuario de la contaminación debido al contacto sexual con individuos infestados.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación de aceite en agua para la inhibición de la transmisión de patógenos de transmisión sexual, **caracterizado por** propiedades protectoras de la piel mejoradas que consisten en una combinación de:

(1) dimeticona 20, en el intervalo de 10.0 a 20.0% p/p;  
 (2) dimeticona 12500, en el intervalo de 3.0-10.0% p/p;  
 (3) óxido de zinc, en el intervalo de 1.0 a 8.0% p/p;  
 (4) una mezcla de alcohol cetearílico y ceteareth-20, en el intervalo de 6.0 a 10.0% p/p;  
 (5) glicerina, en el intervalo de 2.0 a 10.0% p/p;  
 (6) ceteareth-12, en el intervalo de 0.5 a 3.0% p/p;  
 (7) edetato disódico, en el intervalo de 0.01 a 0.1% p/p;  
 (8) cloruro de benzalconio, en el intervalo de 0.01 a 0.25% p/p;  
 (9) lanolina anhidra, en el intervalo de 0.5 a 3.0% p/p;  
 (10) alcohol cetosteárilico, en el intervalo de 1.0 a 5.0% p/p;  
 (11) alcohol cetílico, en el intervalo de 1.0 a 5.0% p/p; y  
 (12) una cantidad suficiente de agua desionizada para formar la formulación;  
 en donde el contacto con la piel resulta en la formación in situ de una capa barrera protectora de la piel y en donde dichos patógenos de transmisión sexual son patógenos virales.

2. La formulación aceite en agua de la reivindicación 1 que consiste en una combinación de:

(1) dimeticona 20, a aproximadamente 15.0% p/p;  
 (2) dimeticona 12500, a aproximadamente 5.0% p/p;  
 (3) óxido de zinc, a aproximadamente 2.0% p/p;  
 (4) una mezcla de alcohol cetearílico y ceteareth-20, a aproximadamente 8.0% p/p;  
 (5) glicerina, a aproximadamente 5.0% p/p;  
 (6) ceteareth-12, a aproximadamente 1.0% p/p;  
 (7) edetato disódico, a aproximadamente 0.05% p/p;  
 (8) cloruro de benzalconio, a aproximadamente 0.2% p/p;  
 (9) lanolina anhidra, a aproximadamente 1.0% p/p;  
 (10) alcohol cetosteárilico, a aproximadamente 3.0% p/p;  
 (11) alcohol cetílico, a aproximadamente 2.0% p/p; y  
 (12) una cantidad suficiente de agua desionizada para formar la formulación.

3. La formulación aceite en agua de la reivindicación 1 que consiste en una combinación de:

(1) dimeticona 20, a aproximadamente 15.0% p/p;  
 (2) dimeticona 12500, a aproximadamente 5.0% p/p;  
 (3) óxido de zinc, a aproximadamente 5.0% p/p;  
 (4) una mezcla de alcohol cetearílico y ceteareth-20, a aproximadamente 7.0% p/p;  
 (5) glicerina, a aproximadamente 8.0% p/p;  
 (6) ceteareth-12, a aproximadamente 1.0% p/p;  
 (7) edetato disódico, a aproximadamente 0.5% p/p;  
 (8) cloruro de benzalconio, a aproximadamente 0.2% p/p;  
 (9) lanolina anhidra, a aproximadamente 1.0% p/p;  
 (10) alcohol cetosteárilico, a aproximadamente 3.0% p/p;  
 (11) alcohol cetílico, a aproximadamente 2.0% p/p; y  
 (12) una cantidad suficiente de agua desionizada para formar la formulación.

4. La formulación aceite en agua de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende una fase acuosa que incluye

(1) agua desionizada (USP) en cantidades suficientes para disolver los ingredientes 2-5;  
 (2) edetato disódico 0.01-0.1  
 (3) cloruro de benzalconio 0.01-0.25  
 (4) óxido de zinc 1.0-8.0  
 (5) glicerina (USP) 2.0-10.0  
 y una fase oleosa que incluye

- (6) dimeticona 20 10.0-20.0
- (7) dimeticona 12500 3.0-10.0
- (8) alcohol cetearílico y/o cetearéth-20 6.0-10.0
- (9) cetearéth-12 0.5-3.0
- (10) lanolina anhidra 0.5-3.0
- (11) cetosteárilico 1.0-5.0
- (12) alcohol cetílico 1.0-5.0.

5. La formulación aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la formulación es una crema.

6. La formulación aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho patógeno viral se selecciona del virus del herpes simplex tipo 1 (HSV-1), virus del herpes simplex tipo 2 (HSV-2) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

7. Un proceso para formar una formulación aceite en agua que consiste de:

una fase acuosa que incluye (en % p/p)

- (1) agua desionizada (USP) en cantidades suficientes para incorporar en su interior 2-5 ingredientes;
- (2) edetato disódico 0.01-0.1
- (3) cloruro de benzalconio 0.01-0.25
- (4) óxido de zinc 1.0-8.0
- (5) glicerina (USP) 2.0-10.0
- y una fase oleosa que incluye (en % p/p)
- (6) dimeticona 20 10.0-20.0
- (7) dimeticona 12500 3.0-10.0
- (8) alcohol cetearílico y/o cetearéth-20 6.0-10.0
- (9) cetearéth-12 0.5-3.0
- (10) lanolina anhidra 0.5-3.0
- (11) alcohol cetosteárilico 1.0-5.0
- (12) alcohol cetílico 1.0-5.0

en donde dicha formulación aceite en agua se produce de acuerdo con las siguientes etapas:

- 1. calentar hasta 75°C dimeticona 20, dimeticona 12500, alcohol cetearílico, cetearéth-20, cetearéth-12, lanolina anhidra, alcohol cetosteárilico y alcohol cetílico para dejar que los materiales se fusionen;
- 2. disolver el edetato disódico en el agua desionizada;
- 3. añadir cloruro de benzalconio a la Etapa #2;
- 4. calentar la Etapa #3 hasta 75-78 °C;
- 5. dispersar el óxido de zinc en la glicerina para formar una dispersión homogénea;
- 6. con mezclado a alta velocidad, añadir lentamente los materiales de la Etapa #4 (fase acuosa) a los materiales de la Etapa #1 (fase oleosa) e iniciar el enfriamiento;
- 7. cuando está a 60 °C; añadir la dispersión de la Etapa #5 a los materiales de la Etapa #6;
- 8. cuando está a 50°C, reducir la velocidad del mezclado;
- 9. cuando está a 40 °C, reducir aún más la velocidad del mezclado;
- 10. cuando está a 25°C detener el mezclado.

8. Una formulación de aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en la inhibición de la transmisión de patógenos de transmisión sexual, en donde dichos patógenos de transmisión sexual son patógenos virales.

9. La formulación aceite en agua para usar de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho patógeno viral se selecciona del virus del herpes simplex tipo 1 (HSV-1), virus del herpes simplex tipo 2 (HSV-2) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH).