

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 938**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 8/27** (2006.01)  
**A61K 8/34** (2006.01)  
**A61K 8/41** (2006.01)  
**A61K 8/44** (2006.01)  
**A61K 8/891** (2006.01)  
**A61K 8/92** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2012 E 12174524 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2644193**

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

30 Prioridad:

**26.03.2012 US 201213430267**

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

**02.12.2014**

73 Titular/es:

**CLJI I.P. COMPANY LLC (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 2 523 938 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 una enfermedad 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.

## 10 Antecedentes de la invención

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 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.

5 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.

10 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.

15 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.

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).

#### 20 RESUMEN DE LA INVENCION

25 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 como una loción, crema, solución, emulsión tópica, o similares, y se denominarán de aquí en adelante como cremas. La patente anterior del solicitante demostró que el uso de agentes activos antimicrobianos / antivirales en combinación con excipientes formadores de película en las siguientes formulaciones poseía 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 solicitantes han descubierto ahora que las propiedades de barrera de protección de la piel equivalentes, con persistencia mejorada, que también son eficaces para proporcionar la inhibición de la transmisión de patógenos "piel con piel" y "úlceras a úlceras" (por ejemplo, virus, bacterias, hongos, parásitos, ectoparásitos y micoplasmas) vinculados a las enfermedades transmisibles, se pueden obtener en ausencia de un agente antimicrobiano/antiviral.

35 Los productos protectores de la piel están regulados bajo la CFR 21.

40 Parte 347 "Productos fármacos protectores de la piel de venta libre para uso humano". 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 invención, la frase "una composición protectora de la piel proporcionada en una concentración eficaz protectora de la piel" se entenderá que significa cualquiera de los siguientes ingredientes dentro de su intervalo de concentraciones designadas:

45 Estos incluyen cualquiera de los siguientes dentro del intervalo de concentración especificado:

TABLA 1

Ingrediente	Concentración
Alantoína	0.5 a 2.0 %
Gel de hidróxido aluminico	0.15 a 5.0 %
Calamina	1.0 a 25.0 %
manteca de cacao	50.0 a 100.0 %
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 colestiferol.
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 %
Grasa endurecida	50.0 a 100.0 %
Caolín	4.0 a 20.0 %
Lanolina	12.5 a 50.0 %
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 tóxico	10.0 a 98.0 %
Petrolato blanco	30.0 a 100.0 %
Acetato de zinc	0.1 a 2.0 %
Carbonato de zinc	0.2 a 2.0 %
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 cetosteárico, 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 cetárico (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 Cetareth-20, Cetareth-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. 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. Los emulsionantes a través de la fase acuosa continua dispersan estos ingredientes. 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.

5

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.

10 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.

15 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.

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

20

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 invención

25

En la presente se describen modalidades detalladas de la presente invención, sin embargo, debe entenderse que las modalidades descritas son meramente ilustrativas de la invención, la cual puede llevarse a la práctica de varias formas. Por lo tanto, los detalles funcionales y estructurales específicos descritos en la presente no deben interpretarse como limitantes, sino simplemente como una base para las reivindicaciones y como una base de representación para enseñar a una persona con experiencia en la técnica a emplear de manera variada la presente invención en virtualmente cualquier estructura adecuadamente detallada.

30

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).

35

40

La glicerina (nombre INCI: Glicerina) es un humectante no irritante y formador de película. También es 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.

45

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.

50 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.

55

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 acuerdo con una modalidad preferida, aunque no limitativa, los emolientes formadores de película son alcohol cetílico y alcohol cetosteárico. El alcohol cetílico (nombre IUPAC de 1-

5 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 cetosteárico es una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico, dos alcoholes grasos derivados de fuentes vegetales.

10 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.

15 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.

25 Cetareth-12 es parte de una familia con el nombre INCI de Cetareth-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. Cetareth-12 es un surfactante no tóxico, que se usa frecuentemente como un emulsionante en la industria cosmética. La mezcla de alcohol cetárico y Cetareth-20 (EMULGADE 1000NI, Cognis Corporation) es una base no iónica, auto-emulsionante usada comúnmente en la producción de cremas y lociones aceite/agua.

30 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.

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

40 La invención incluye el uso de una formulación como la descrita en la presente para la inhibición de la transmisión de una enfermedad de transmisión sexual.

La invención incluye una formulación como la descrita en la presente para su uso en la inhibición de la transmisión de una enfermedad de transmisión sexual.

45 Como se usa en la presente una enfermedad de transmisión sexual puede ser por ejemplo una enfermedad de transmisión sexual bacteriana, tal como gonorrea, clamidia o sífilis, o una enfermedad de transmisión sexual viral, tal como virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus del papiloma humano (HPV) o hepatitis.

#### EJEMPLO 1

50 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:

<b>INGREDIENTES/EXCIPIENTES ACTIVOS</b>		<b>% p/p INTERVALOS</b>
Fase acuosa		
(1)	AGUA DESIONIZADA	csp
(2)	EDETATO DISÓDICO	0.01-0.1
(3)	ÓXIDO DE ZINC	1.0-8.0
(4)	GLICERINA (USP)	2.0-10.0
Fase oleosa		
(5)	DIMETICONA 20	10.0-20.0
(6)	DIMETICONA 12500	3.0-10.0
(7)	ALCOHOL CETEARÍLICO y/o CETEARETH-	20 6.0-10.0
(8)	CETEARETH-12	0.5-3.0
(9)	LANOLINA ANHIDRA	0.5-3.0
(10)	ALCOHOL CETOESTEARÍLICO	1.0-5.0
(11)	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, 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. Calentar la Etapa #2 hasta 75-78 °C.
4. Dispersar el óxido de zinc en la glicerina para formar una dispersión homogénea.
5. Con mezclado a alta velocidad, añadir lentamente los materiales de la Etapa #3 (fase acuosa) a los materiales de la Etapa #1 (fase oleosa). Iniciar el enfriamiento.
6. Cuando está a 60 °C; añadir la dispersión de la Etapa #4 a los materiales de la Etapa #5 (emulsión).
7. 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.

Para determinar cualquier diferencia entre el uso de la formulación como la descrita en la presente, y una formulación que contiene adicionalmente un antiviral, por ejemplo cloruro de benzalconio, se llevó a cabo el siguiente experimento.

TABLA 1

<b>FORMULACIÓN BARRERA DE LA PIEL</b>		
	% (en peso)	
5	Dimeticona 20 (Fluido de silicona Q7-9120 de Dow Corning)	15.030060120
	Dimeticona 12500 (Fluido de silicona Q7-9120 12500 I cSt de Dow Corning).	5.010020040
	Óxido de zinc, USP	2.004008016
10	Alcohol cetearílico & Cetearéth-20 (Emulgade)	8.016032064
	Glicerina, USP	5.010020040
	Cetearéth-12 (Eumulgin B1, Cognis)	1.002004008
15	Edetato disódico, USP	0.050100200
	Lanolina anhidra, USP	1.002004008
	Alcohol cetoeestearílico, NF	3.006012024
20	Alcohol cetílico, NF	2.004008016
	Agua purificada	57.865731460
		100.00

25 De acuerdo con las enseñanzas de la presente invención, se preparó la formulación de barrera de la piel ilustrada en la Tabla 1. Adicionalmente, se preparó una segunda formulación, a la que se añadió el ingrediente antiviral cloruro de benzalconio (solución de cloruro de benzalconio al 50 %, NF) en una cantidad de 0.20 % p/p.

30 Se siguió un protocolo de prueba para evaluar la función de barrera del producto en crema contra la transmisión del fluido y el virus solo y con la adición de cloruro de benzalconio. El virus seleccionado para el desafío fue el virus del Herpes Simplex Tipo 2, ATCC VR-734.

35 Se pesaron tres piezas de papel de filtro y se colocaron sobre una caja petri de vidrio estéril. Después, una pieza de membrana porosa (tamaño de poro 10 µm) se colocó en la parte superior de la capa de papel de filtro [a excepción del papel de filtro solamente (sin membrana) de control]. El portador se incubó previamente a 37±1 °C (Real, 37 °C) por 10±1 minutos (Real, 10 minutos) sin tapa antes de la manipulación posterior.

40 Para determinar la eficacia como una barrera contra el virus, 1.00 g del agente de prueba se esparció uniformemente sobre el lado superior de la superficie de membrana. Después de eso, 0.2 ml del virus del desafío se aplicaron uniformemente a la membrana tratada. El portador se cubrió, se selló con una película de parafina, y se incubó a 37±1 °C (Real, 37 °C) por 30±1 minutos (Real, 30 minutos).

45 Para determinar la eficacia como una barrera contra la humedad, durante la etapa de preparación del portador/pre-incubación, se esparció 1.00 g del agente de prueba uniformemente sobre el lado superior de la superficie de membrana. A continuación, el portador se incubó a 37±1 °C (Real, 37 °C) por 10±1 minutos (Real, 10 minutos). Después de eso, 0.2 ml del medio de cultivo celular se aplicó uniformemente a la membrana tratada. El portador se cubrió, se selló con una película de parafina, y se incubó a 37±1 °C (Real, 37 °C) por 30±1 minutos (Real, 30 minutos). Se probó para la adsorción de humedad solamente.

50 Para determinar la penetración de la humedad del papel de filtro, después del tiempo de contacto, la membrana - si se aplica, fue cuidadosamente levantada y retirada. La capa de papel de filtro se pesó para medir la adsorción de humedad.

55 Para determinar la penetración del virus, la capa de papel de filtro se colocó en un tubo de 50-ml estéril con 15-ml del medio de recuperación. La capa de papel de filtro se apretó con un rascador de células. A continuación, el tubo se agitó en un mezclador de tipo vórtice durante 1-2 minutos y se mantuvo a temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos. El tubo se agitó después mediante el uso de un mezclador tipo vórtice por 1-2 minutos adicionales; se centrifugó después a

5000 rpm por 5 minutos. El sobrenadante se recogió y se pasó a través de un filtro de jeringa de 0.45 µm antes de usar para diluir y colocar en placa.

Medios y reactivos:

RPMI 1640 + 5 % Suero de Ternero Recién Nacido + 0.5 % Polisorbato 80  
 RPMI 1640 + 5 % Suero de Ternero Recién Nacido  
 Papel de filtro, círculos sin cenizas, 47 mm de diámetro, Whatman™ núm. 41  
 filtros de membrana de 10-µm, círculos, 47 mm de diámetro, tipo TCTP

Los resultados se resumen en la Tabla 2, en donde se observa que la eficacia de las formulaciones comparativas con y sin cloruro de benzalconio fueron equivalentes en su capacidad para bloquear la penetración de ambos desafíos el virus y la humedad.

TABLA 2

ID de la muestra	Dosificación de la crema	Virus entrada* (Log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> )	Virus Recuperado* (Log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> )	Reducción del Virus* (Log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> )	Volumen de virus/medio* (ml)	Aumento de la humedad normalizada <sup>a</sup> (g)
Fórmula barrera de la piel de la Tabla número 1- Muestra del virus de prueba	- 1.00g	4.33 ± 0.36	≤3.01 **	≥1.32	0.2 ml (virus)	0.00
Fórmula barrera de la piel 1 más cloruro de benzalconio - Muestra del virus de prueba	- 1.00g	4.71 ± 0.38	≤3.01 **	≥1.70	0.2 ml (virus)	0.02

\* Los resultados representan los datos promedio de las tres réplicas.  
 \*\*Un bloqueo completo del virus se observó en las tres réplicas. a Normalizado basado en la ganancia de humedad a partir de una muestra de crema sola (sin virus o medio)

Debe entenderse que aunque se ilustra una determinada forma de la invención, no se pretende limitarla a este arreglo o forma específica descrita y mostrada en la presente. Será evidente para aquellos con experiencia en la técnica que se pueden realizar varios cambios sin apartarse del alcance de la invención, y la invención no debe considerarse limitada a lo que se muestra y describe en la descripción y los/las dibujos/figuras.

Todas las patentes y publicaciones mencionadas en esta descripción son indicativas de los niveles de aquellos con experiencia en la técnica a la cual pertenece la invención. Debe entenderse que aunque se ilustra una determinada forma de la invención, no se pretende limitarla a este arreglo o forma específica descrita y mostrada en la presente. Será evidente para aquellos con experiencia en la técnica que se pueden realizar varios cambios sin apartarse del alcance de la invención, y la invención no debe considerarse limitada a lo que se muestra y describe en la descripción. Una persona con experiencia en la técnica apreciará fácilmente que la presente invención se adapta bien para llevar a cabo los objetivos y obtener los fines y ventajas mencionados, así como aquellos inherentes a estos. Los excipientes y compuestos relacionados descritos en la presente son realmente representativos de las modalidades preferidas, y pretenden ser ilustrativos y no limitantes del alcance. Los cambios en la misma y otros usos que se les ocurran a los expertos en la técnica, se incluyen dentro del espíritu de la invención y se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Aunque la invención se ha descrito en relación con las modalidades específicas preferidas, se debe entender que la invención como se reivindica no debe limitarse indebidamente a tales modalidades específicas. Claramente, se pretende que varias modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención, las cuales son evidentes para los expertos en la técnica se encuentren dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

## Reivindicaciones

- 5 1. Una formulación aceite en agua para la inhibición de la transmisión de enfermedades de transmisión sexual, **caracterizada por** propiedades protectoras de la piel mejoradas que, en combinación, consisten de:

10 (1) una composición protectora de la piel seleccionada del grupo que consiste de alantoína, gel de hidróxido aluminico, calamina, manteca de cacao, aceite de hígado de bacalao, harina de avena coloidal, grasa endurecida, caolín, aceite mineral, vaselina, almidón tópico, petrolato blanco, acetato de zinc, carbonato de zinc, óxido de zinc, y mezcla de estos, proporcionados en una concentración eficaz protectora de la piel;

15 (2) una composición protectora de la piel basada en silicona que contiene al menos un excipiente que contiene silicona proporcionada en una concentración eficaz para proteger la piel;

(3) un excipiente humectante, seleccionado del grupo que consiste de glicerina, lanolina anhidra y combinaciones de estos, en el intervalo de 0.5 a 15.0 % p/p;

20 (4) un emulsionante no iónico seleccionado del grupo que consiste de alcohol cetearílico, cetareth-12, cetareth-20 y mezcla de estos, en el intervalo de 0.5 a 15.0 % p/p;

(5) un compuesto quelante en el intervalo de 0.1 a 0.01 % p/p;

(6) un emoliente formador de película en el intervalo de 1.0 a 10.0 % p/p; y

(7) agua;

25 en donde el contacto con la piel resulta en la formación *in situ* de una capa barrera protectora de la piel eficaz en inhibir la transmisión de enfermedades de transmisión sexual.

- 30 2. La formulación de la reivindicación 1 en donde dicho protector de la piel es óxido de zinc.

- 35 3. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho protector de la piel basado en silicona es dimeticona 20, o en donde dicho protector de la piel basado en silicona es dimeticona 12500, o en donde dicho protector de la piel basado en silicona es una combinación de dimeticona 20 y dimeticona 12500.

- 40 4. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho emoliente formador de película es alcohol cetosteárico.

- 45 5. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho emoliente formador de película es alcohol cetílico, o en donde dicho emoliente formador de película es una combinación de alcohol cetosteárico y alcohol cetílico.

- 50 6. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho compuesto quelante es edetato disódico.

- 55 7. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha formulación está en forma de una crema, o en donde dicha formulación está en forma de una loción.

8. Una formulación aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha formulación es una crema que, en combinación, consiste 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 Cetareth-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) Cetareth-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) lanolina anhidra, en el intervalo de 0.5 a 3.0 % p/p; (9) alcohol cetosteárico, en el intervalo de 1.0 a 5.0 % p/p; (10) alcohol cetílico, en el intervalo de 1.0 a 5.0 % p/p; y (11) una cantidad suficiente de agua desionizada para formar la crema; en donde el contacto con la piel resulta en la formación *in situ* de una capa barrera protectora de la piel.

9. Una formulación aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha formulación es una crema que, en combinación, consiste 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 cetareth-20, a aproximadamente 8.0 % p/p; (5) glicerina, a aproximadamente 5.0 % p/p; (6) cetareth-12, a aproximadamente 1.0 % p/p; (7) edetato disódico, a aproximadamente 0.05 % p/p; (8) lanolina anhidra, a aproximadamente 1.0 % p/p; (9) alcohol cetosteárico, a aproximadamente 3.0 % p/p; (10) alcohol cetílico, a

aproximadamente 2.0 % p/p; y (11) una cantidad suficiente de agua desionizada para formar la crema; en donde el contacto con la piel resulta en la formación in situ de una capa barrera protectora de la piel.

5  
10  
10. Una formulación aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha formulación es una crema que, en combinación, consiste 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 cetearéth-20, a aproximadamente 7.0 % p/p; (5) glicerina, a aproximadamente 8.0 % p/p; (6) cetearéth-12, a aproximadamente 1.0 % p/p; (7) edetato disódico, a aproximadamente 0.05 % p/p; (8) lanolina anhidra, a aproximadamente 1.0 % p/p; (9) alcohol cetosteárico, a aproximadamente 3.0 % p/p; (10) alcohol cetílico, a aproximadamente 2.0 % p/p; y (11) una cantidad suficiente de agua desionizada para formar la crema; en donde el contacto con la piel resulta en la formación in situ de una capa barrera protectora de la piel.

15  
11. Una formulación aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1 que, en combinación, consiste de los siguientes ingredientes en % p/p:

una fase acuosa que consiste en

20  
25  
30  
35  
40

(1)	Agua desionizada (USP) en cantidades suficientes para disolver los ingredientes 2-4;	
(2)	EDETATO DISÓDICO	0.01-0.1
(3)	ÓXIDO DE ZINC	1.0-8.0
(4)	GLICERINA (USP)	2.0-10.0
y una fase oleosa que consiste de		
(5)	DIMETICONA 20	10.0-20.0
(6)	DIMETICONA 12500	3.0-10.0
(7)	ALCOHOL CETEARÍLICO y/o CETEARETH-20	6.0-10.0
(8)	CETEARETH-12	0.5-3.0
(9)	LANOLINA ANHIDRA	0.5-3.0
(10)	ALCOHOL CETOESTEARÍLICO	1.0-5.0
(11)	ALCOHOL CETÍLICO	1.0-5.0

45  
50  
55  
12. Un proceso para formar una crema aceite en agua que consiste de:

una fase acuosa que consiste de (en % p/p)		
(a)	Agua desionizada (USP) en cantidades suficientes para incorporar en su interior los ingredientes b-d;	
(b)	Edetato disódico	0.01-0.1
(C)	Óxido de zinc	1.0-8.0
(d)	Glicerina (USP)	2.0-10.0
y una fase oleosa que consiste en (en % p/p)		
(e)	Dimeticona 20	10.0-20.0
(f)	Dimeticona 12500	3.0-10.0
(g)	Alcohol cetearílico y/o Ceteareth-20	6.0-10.0
(h)	Ceteareth-12	0.5-3.0
(I)	Lanolina anhidra	0.5-3.0
(j)	Alcohol cetoestearílico	1.0-5.0
(k)	Alcohol cetílico	1.0-5.0

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

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

13. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar en la inhibición de la transmisión de una enfermedad de transmisión sexual.
14. La formulación para usar de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha enfermedad de transmisión sexual es una enfermedad de transmisión sexual bacteriana, de preferencia seleccionada de gonorrea, clamidia o sífilis, o dicha enfermedad de transmisión sexual es una enfermedad de transmisión sexual viral, preferencia seleccionada del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus del papiloma humano (HPV) o hepatitis.