

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 055**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/785** (2006.01)  
**A61F 6/04** (2006.01)  
**A61F 6/08** (2006.01)  
**A61F 6/10** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**A61P 31/18** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A01N 41/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2006 E 06704802 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 1937284**

54 Título: **Sistema de administración de una composición dendrímica microbicida**

30 Prioridad:

**18.10.2005 AU 2005905750**

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

**02.03.2016**

73 Titular/es:

**STARPHARMA PTY LIMITED (100.0%)  
4/6 Southampton Crescent  
Abbotsford VIC 3067, AU**

72 Inventor/es:

**GROGAN, OWEN TIMOTHY y  
MCCARTHY, THOMAS DAVID**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

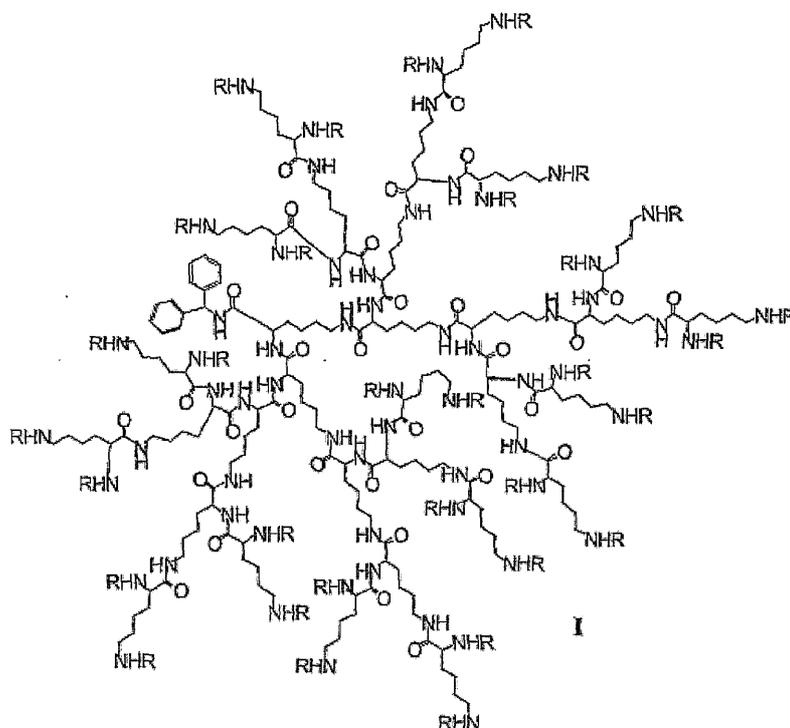
**ES 2 562 055 T3**

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

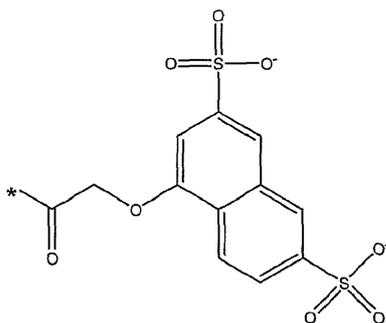
Sistema de administración de una composición dendrímica microbicida

- 5 La presente invención se refiere a la prevención y el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual y, en particular, se refiere al uso de un preservativo que lleva un dendrímero que tiene grupos terminales de naftil disulfonato.
- 10 La incidencia global de morbilidad y mortalidad de las infecciones de transmisión sexual (ITS) producidas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus del herpes (VHS) y otros patógenos víricos y microbianos se estima en varios cientos de millones de individuos en todo el mundo. Una solución para controlar la transmisión de ITS es el uso de microbicidas controlados aplicados vaginal o rectalmente por vía tópica en mujeres/varones que inactivan los patógenos relevantes.
- 15 Se ha descubierto además que el uso de microbicidas basados en detergentes tales como nonoxinol-9 (N-9) puede tener efectos adversos en la prevención del VHS-2 o del VIH. Aunque dichos detergentes actúan rompiendo las membranas del VHS y del VIH, pueden también alterar la barrera vaginal natural y aumentan significativamente la susceptibilidad a la infección.
- 20 La solicitud de patente internacional nº PCT/AU02/00407 (WO 02/079299), de los solicitantes, cuyo contenido se ha incorporado por referencia en el presente documento, describe una clase de dendrímeros (macromoléculas muy ramificadas con una envoltura definida de grupos superficiales polianiónicos o catiónicos), que han demostrado presentar una gama de actividades antivíricas y antimicrobianas con toxicidad mínima.
- 25 En ensayos como antivírico y antimicrobiano, un subconjunto de estas estructuras dendríméricas ha mostrado de forma inesperada una actividad excepcional contra un amplio espectro de microorganismos asociados con infecciones de transmisión sexual que los convierten en los agentes de elección para el desarrollo de un microbicida vaginal o rectal para el tratamiento o la profilaxis de las infecciones de transmisión sexual.
- 30 Se ha descubierto que un compuesto en particular, SPL7013, de fórmula I,



en la que R representa un grupo de la fórmula IV

35



IV

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; por ejemplo, tiene actividad contra varias infecciones de transmisión sexual.

5 SPL7013 consiste en una estructura base de polilisina dendrímica en la que los grupos tensioactivos consisten en 32 grupos de ácido naftildisulfónico. Cada uno de los grupos superficiales de naftildisulfonato se une a la estructura dendrímica ramificada con un enlace amido-metilenoxi a los 32 grupos terminales.

10 McCarthy et al describen SPL7013 en un aplicador vaginal.

Existen numerosas opciones para administrar el tipo de compuesto representado, por ejemplo, mediante la fórmula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el tratamiento o la profilaxis de las infecciones de transmisión sexual, por ejemplo, la administración tópica. Están disponibles una variedad de rutas de administración  
15 tópica. El modo particular seleccionado dependerá, por supuesto, de la dolencia concreta que se está tratando y de la dosificación requerida para la eficacia preventiva. Dichos modos de administración incluyen las rutas vaginal, rectal, oral y transdérmica. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica, particularmente vaginal o rectal, incluyen soluciones, suspensiones, geles, lociones, espumas, películas, gelatinas, y cremas, así como unidades discretas tales como supositorios y suspensiones microencapsuladas. Otros sistemas de administración  
20 pueden incluir sistemas de administración de liberación continua que pueden proporcionar una liberación lenta del principio activo de la invención, incluyendo geles de liberación continua, cremas, supositorios, o cápsulas.

Sin embargo, algunos de los modos tópicos de administración pueden tener algunas desventajas.

25 Por ejemplo, los supositorios vaginales o rectales pueden no proporcionar medicación a la totalidad de la vagina o el recto debido a su forma y/o colocación en la vagina o el recto por el usuario. Además, la medicación que se está suministrando mediante los supositorios puede drenar al exterior de la vagina o el recto bastante rápidamente, reduciendo de esta manera la potencial eficacia de la medicación. De manera similar, la aplicación de formulaciones tópicas en forma de una espuma, gelatina, crema o película puede ser complicada, y la eficacia de la formulación  
30 puede reducirse debido al drenaje de la formulación desde la vagina o el recto.

Los métodos de barrera, por ejemplo, preservativos, también se utilizan para prevenir las infecciones de transmisión sexual. Sin embargo, se sabe que los preservativos se rompen debido a las tensiones, producidas por, por ejemplo, el estiramiento o el uso incorrecto. Los preservativos también pueden desarrollar roturas microscópicas, o puede  
35 incluir pequeñas perforaciones que pueden conducir a transferir fluidos corporales a través de la barrera, dando lugar a riesgo de infección.

Es, de acuerdo con ello, un objeto de la presente invención superar o al menos aliviar una o más de las dificultades y deficiencias relacionadas con la técnica anterior.

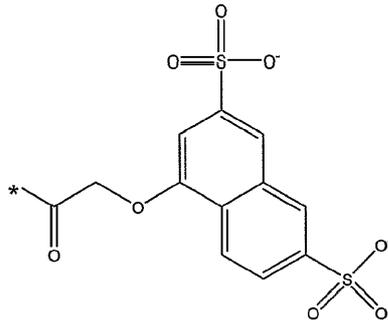
40 Sumario de la invención

La invención se refiere a un sistema de administración microbicida de acuerdo con la reivindicación 1.

45 En una primera realización de la presente invención, se proporciona un sistema de administración microbicida que incluye:

una composición microbicida que incluye

50 un compuesto microbicida que incluye uno o más grupos superficiales de fórmula IV



IV,

uno de sus derivados microbicidamente activos, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y

5 un transportador, excipiente o diluyente del anterior; y

un dispositivo profiláctico;

10 transportándose la composición microbicida sobre una superficie del dispositivo profiláctico y siendo compatible con el anterior.

#### Descripción detallada de la invención

15 Tal como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen las referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia a una "macromolécula" incluye una o más de dichas macromoléculas.

20 El término "comprende" (o sus variantes gramaticales), tal como se usa en el presente documento en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones es equivalente al término "incluye" y no debe tomarse como excluyente de la presencia de otros elementos o características.

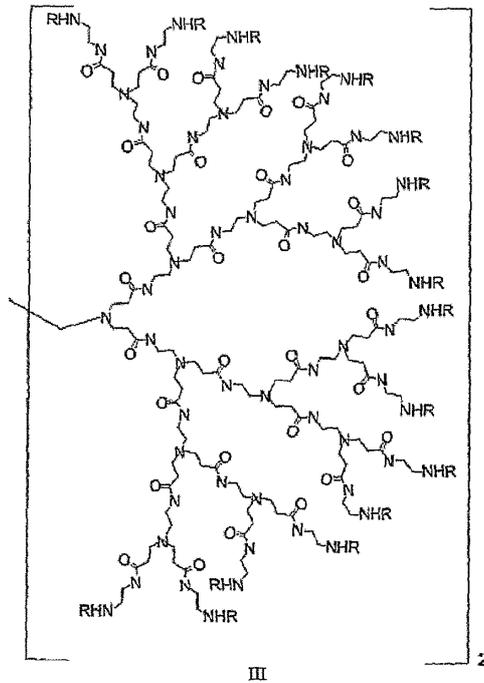
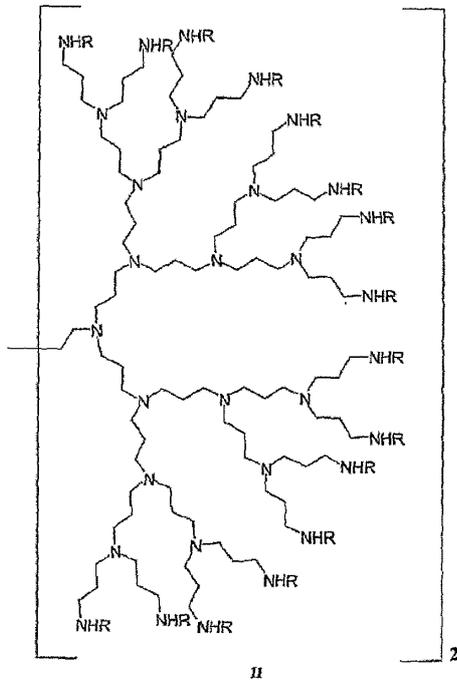
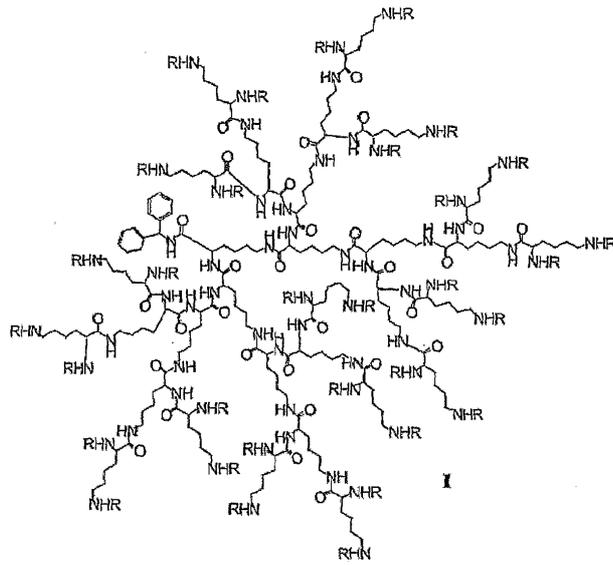
25 Por el término "superficie del dispositivo profiláctico" que se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, los inventores entienden cualquier superficie interna o la superficie externa de ambas superficies del dispositivo.

Se ha descubierto de forma sorprendente que la eficacia de la composición microbicida puede aumentarse mediante la administración de la composición al (a los) sitio(s) potenciales de la infección paralela a la actividad sexual.

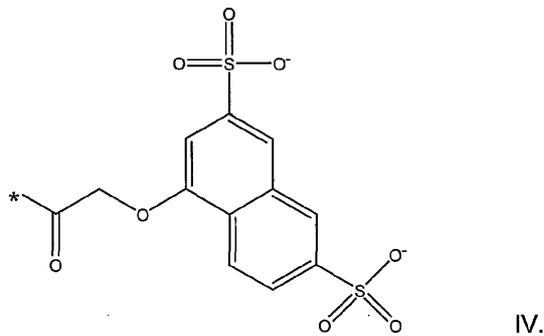
30 Además, las potenciales consecuencias adversas del fracaso parcial del dispositivo profiláctico pueden reducirse sustancialmente con la inclusión de la composición bactericida, tal como se ha descrito anteriormente.

El sistema de administración de acuerdo con este aspecto de la presente invención puede reducir o eliminar también los efectos secundarios adversos asociados con los microbicidas basados en detergentes, dando como resultado una susceptibilidad significativamente disminuida a la infección por VHS-2 o VIH.

35 El compuesto microbicida se selecciona entre uno o más de SPL7013 (representado por la fórmula I siguiente), SPL7304 (representado por la fórmula II siguiente), SPL7320 (representado por la fórmula III siguiente), en la que R en cada caso se representa por el grupo de fórmula IV; uno de sus derivados microbicidamente activos, y una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.



5 en la que R representa un grupo de la fórmula IV



10 Las estructuras de estos compuestos consisten en un dendrímero de polilisina, un dendrímero de polipropilenimina, y una estructura dendrímica de poliamidoamina (PAMAM) respectivamente, consistiendo los grupos tensoactivos en 32 grupos de ácido naftildisulfónico como sales de sodio. Cada uno de los grupos naftildisulfonato se une a la

estructura dendrímica ramificada con un enlace amido-metilenoxi a los 32 grupos terminales. Se prefiere el compuesto SPL7013.

5 Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos SPL7013, SPL7304, y SPL7320 son compuestos preferidos de la presente invención, y se ha encontrado que presentan significativa actividad antivírica, particularmente contra vectores víricos y microbianos de las infecciones de transmisión sexual más comunes. Las infecciones de transmisión sexual comunes incluyen, pero no se limitan a papilomavirus, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, virus del herpes simple, citomegalovirus, *Neisseria gonorrhoeae*, virus de la inmunodeficiencia humana, *Treponema pallidum*, virus de la hepatitis B y C, *Calymmato bacterium granulomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Sarcoptes scabiei*, *Phthirus pubis*, *Mycoplasma*, *Gardnerella vaginalis*.

15 SPL7013 presenta una actividad antivírica de amplio espectro con una eficacia elevada y una toxicidad celular o animal mínima, contra vectores de algunas de las infecciones de transmisión sexual por vía vaginal o rectal más importantes. Se ha determinado una elevada actividad frente al virus del herpes genital-2 (VHS-2) en ensayos celulares *in vitro* y en un modelo animal *in vivo* (ratón) y en ensayos celulares *in vitro* frente al virus del herpes-1 (VHS-1) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2). Ha mostrado ser activo contra el agente causante de las verrugas genitales, virus del papiloma humano (VPH), y contra el vector bacteriano de la uretritis específica, *Chlamydia trachomatis*. En los ensayos celulares, SPL7013 ha mostrado también actividad vírica contra las cepas bacterianas del virus del herpes-2 que son resistentes a los agentes antivíricos basados en nucleósidos modificados que se utilizan actualmente. Además, SPL7304 y SPL7320 muestran una elevada actividad contra VHS-1, HSV-2, HIV-1, y VIH-2. Además, SPL7013, SPL7304 y SPL7320 son activos en los ensayos de transmisión de VIH dependientes de CD4 e independientes de CD4, y son eficaces en la prevención de la unión y fusión de VIH-1. Todos los compuestos han mostrado no inhibir el crecimiento de diversas especies beneficiosas de lactobacillus. Además de SPL7013, SPL7304, y SPL7320 han mostrado ser eficaces en la prevención de la infección de células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) tanto por VIH-1 RoJo o por VIS 89. 6pd.

30 La sal o solvato farmacéuticamente aceptable puede ser de cualquier tipo adecuado. Los ejemplos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a sales metálicas (por ejemplo, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc), sales orgánicas (por ejemplo, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, etilendiamina, ciclohexilamina, meglumina, (N-metilglucamina) y procaína), aminas cuaternarias (por ejemplo, colina), sales de sulfonio y sales de fosfonio.

35 La composición microbicida tiene preferentemente una viscosidad tal que permanece en contacto con el dispositivo profiláctico durante un periodo prolongado de tiempo, y no fluye al exterior del dispositivo profiláctico tras el contacto.

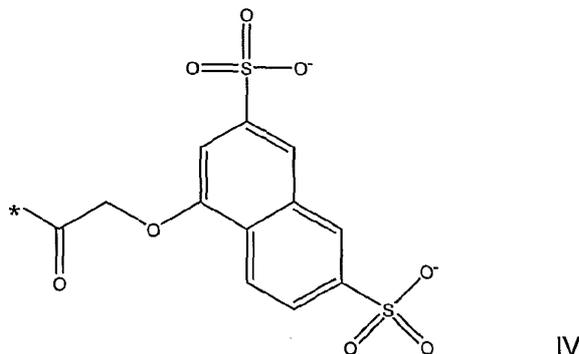
40 Como se ha indicado anteriormente, la composición microbicida de esta realización de la presente invención incluye un transportador, excipiente o diluyente. La composición microbicida puede proporcionarse en la forma de una solución, suspensión, loción, película, gelatina, espuma, gel, crema y similares. El transportador, excipiente o diluyente puede incluir uno o más de cualquiera y todos los disolventes convencionales, medios de dispersión, cargas, transportadores sólidos, soluciones acuosas, recubrimientos, agentes modificadores de la viscosidad, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos, y potenciadores de la absorción o agentes retardantes, agentes potenciadores de la actividad o agentes retardantes y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica y se describe, a modo de ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Pennsylvania, EE.UU. Excepto en el caso de que cualquier vehículo y/o diluyente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones microbicidas de la presente invención.

50 Los vehículos adecuados para la administración tópica incluyen emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, vaselina blanca, vaselina hidrófila, emulsiones de lanolina, polietilenglicoles, manteca de cacao, agentes tamponantes (incluyendo Carbopol 971 P), aceites emolientes (por ejemplo, aceites solubles en agua incluyendo, por ejemplo, polietilenglicol), un gel lubricante (incluyendo, por ejemplo, agua, propilenglicol, hidroxietilcelulosa, ácido benzoico e hidróxido de sodio), un aceite soluble en agua (incluyendo, por ejemplo, glicerina, propilenglicol, poliquaternium nº 5, metil parabeno y propil parabeno), una crema (incluyendo, por ejemplo, alcohol bencílico, alcohol cetearílico, ésteres de cetilo, cera, octildodecanol, polisorbato 60, agua purificada, y monoesterato de sorbitán), y similares.

60 Preferentemente, los transportadores, excipientes y/o diluyentes incluyen uno o más del grupo consistente en hidróxido de sodio, aceites solubles en agua, agentes tamponantes, propilenglicol, glicerina y agua. Más preferentemente, los transportadores, excipientes y/o diluyentes incluyen hidróxido de sodio, edetato disódico hidratado, metil parabeno, propil parabeno, Carbopol 971 P, propilenglicol, glicerina, y agua purificada en combinación.

65 La composición microbicida puede incluir además un compuesto secundario farmacéuticamente activo. De acuerdo con ello, en una realización adicional de la presente invención se proporciona una composición microbicida de acuerdo con la reivindicación 1 que incluye

un compuesto microbicida que incluye un dendrímero que incluye uno o más grupos superficiales de la fórmula IV



- 5 uno de sus derivados microbicidamente activos, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables;  
 un compuesto secundario farmacéuticamente activo; y  
 un transportador, excipiente o diluyente del anterior.

10 El componente secundario farmacéuticamente activo puede ilustrarse mediante, pero sin limitación, uno o más de los compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- |  |  |
|--|--|
| Preparaciones de acetonemia              | Agentes anabólicos                                 |
| Agentes anestésicos                      | Analgésicos  |
| Agentes antiácidos                       | Agentes antiartríticos                             |
| Agentes antibacterianos                  | Anticuerpos  |
| Agentes anticonvulsivos                  | Agentes antifúngicos                               |
| Antihistaminas                           | Agentes antiinfecciosos                            |
| Antiinflamatorios                        | Agentes antimicrobianos                            |
| Agentes antiparasíticos                  | Agentes antiprotozoarios                           |
| Agentes anti-STI                         | Agentes antiulcerosos                              |
| Agentes farmacéuticos antivíricos        | Fármacos modificadores del comportamiento          |
| Agentes biológicos                       | Sangre y sustitutos de la sangre                   |
| Broncodilatadores y expectorantes        | Tratamientos contra el cáncer y relacionados       |
| Agentes farmacéuticos cardiovasculares   | Agentes farmacéuticos                              |
| Agentes de contraste                     | Agentes farmacéuticos del sistema nervioso central |
| Tratamientos contra la diabetes          | Anticonceptivos                                    |
| Agentes farmacéuticos para la fertilidad | Diuréticos   |
| Promotores del crecimiento               | Hormonas del crecimiento                           |
| Hemostáticos                             | Hematínicos  |
| Tratamientos de sustitución hormonal     | Hormonas y análogos                                |
| Minerales                                | Inmunoestimulantes                                 |
| Productos naturales                      | Relajantes musculares                              |
| Agentes terapéuticos contra la obesidad  | Agentes nutracéuticos y nutritivos                 |
| Fármacos contra la osteoporosis          | Agentes farmacéuticos oftálmicos                   |
| Péptidos y polipéptidos                  | Agentes terapéuticos contra el dolor               |
| Sedantes y tranquilizantes               | Agentes farmacéuticos respiratorios                |
| Acidificantes de la orina                | Productos para trasplantes                         |
| Vitaminas                                | Vacunas y adyuvantes                               |

- 15 Preferentemente, el principio secundario farmacéuticamente activo es un anticonceptivo o un principio activo contra las infecciones de transmisión sexual. Más preferentemente, el compuesto secundario farmacéuticamente activo es un anticonceptivo, lo más preferiblemente, un espermicida. Los ejemplos de anticonceptivos y agentes activos contra las infecciones de transmisión sexual incluyen, pero sin limitación, podofilina, tetraciclina, niastatina, fluconazol, metronidazol, aciclovir, penicilina, cefotaxima, espectinomina, retrovir, eritromicina, ceftriaxona, cotrimoxazol,
- 20 benzoato de bencilo, malatión, nonoxinol-9, octoxinol-9, menfegol, progestina, estrógeno, y estradiol. Las personas expertas en la materia conocerán otros componentes secundarios farmacéuticamente activos que son anticonceptivos o principios activos contra las infecciones de transmisión sexual.

- 25 La composición microbicida puede transportarse en el dispositivo profiláctico de cualquier manera adecuada. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, la composición que se transporta sobre una superficie del dispositivo

profiláctico (por ejemplo, la superficie interna, la superficie externa o ambas superficies del dispositivo), impregnada en el dispositivo profiláctico, unida covalentemente a una superficie del dispositivo profiláctico, y similares.

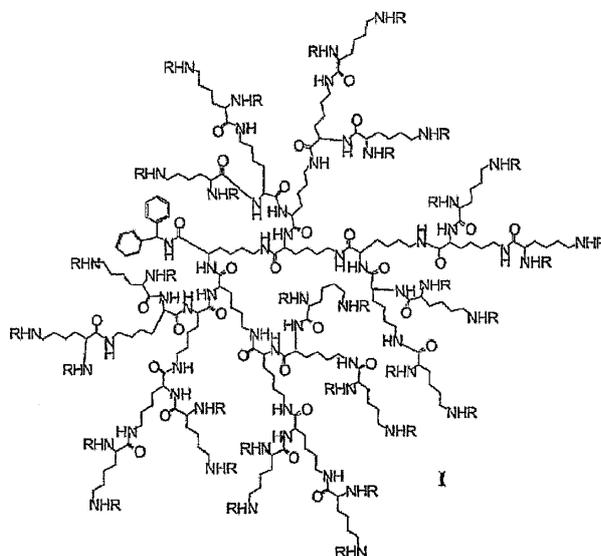
El dispositivo profiláctico es un preservativo.

El dispositivo profiláctico y la composición microbicida pueden seleccionarse para seleccionar la compatibilidad entre ellos.

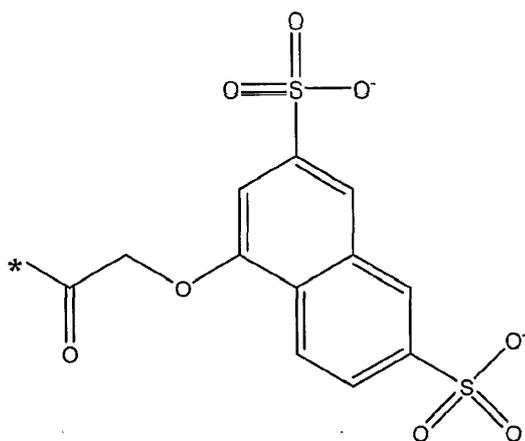
Cuando se utiliza un preservativo como dispositivo profiláctico, la composición microbicida puede transportarse sobre una superficie externa y/o una superficie interna del preservativo. Preferentemente, la composición microbicida cubre al menos una parte sustancial de la superficie externa y/o la superficie interna del preservativo.

En un aspecto preferido de esta realización de la presente invención, se proporciona un sistema de administración microbicida que incluye

un compuesto microbicida de fórmula I



en la que R representa un grupo de la fórmula IV

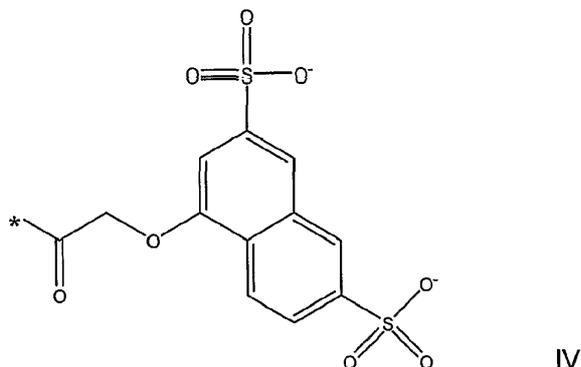


un transportador, excipiente o diluyente del anterior; y un preservativo;

transportándose la composición microbicida sobre la superficie del preservativo y siendo compatible con el anterior. En una realización adicional de la presente invención, se proporciona un sistema de administración microbicida de acuerdo con la reivindicación 1 que incluye

una composición microbicida que incluye

un compuesto microbicida que incluye uno o más grupos superficiales de fórmula IV



5 uno de sus derivados microbicidamente activos, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables;

un compuesto secundario farmacéuticamente activo; y

10 un transportador, excipiente o diluyente del anterior; y

un dispositivo profiláctico;

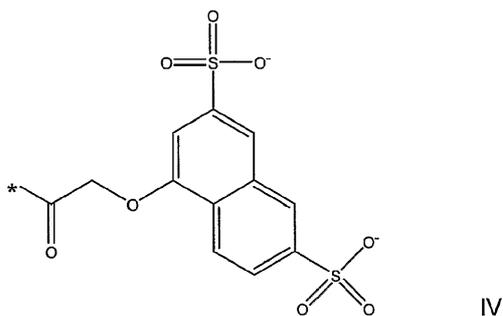
transportándose la composición microbicida sobre una superficie del dispositivo profiláctico y siendo compatible con el anterior.

15 Preferentemente, el compuesto secundario farmacéuticamente activo es un principio activo contra las infecciones de transmisión sexual.

20 En otra realización de la presente invención, se proporciona un método para la prevención de las infecciones de transmisión sexual en un paciente humano, incluyendo proporcionar un sistema de administración microbicida, incluyendo:

una composición microbicida que incluye

25 un compuesto microbicida que incluye uno o más grupos superficiales de fórmula IV



30 uno de sus derivados microbicidamente activos, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y

un transportador, excipiente o diluyente del anterior; y

35 un dispositivo profiláctico;

transportándose la composición microbicida sobre una superficie del dispositivo profiláctico y siendo compatible con el anterior.

40 El compuesto microbicida puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. La cantidad de composición microbicida debe ser suficiente para la reducción o prevención de las infecciones de transmisión sexual. Esta cantidad puede depender de la infección de transmisión sexual concreta que se ha de evitar, y de los parámetros individuales del paciente incluyendo la edad, el estado físico, tamaño, peso y tratamiento(s) concurrentes. Estos

factores son bien conocidos del experto en la técnica, y se pueden determinar simplemente con experimentación rutinaria.

5 El % en peso del compuesto microbicida incluido en la composición microbicida de acuerdo con la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 % a 20 % en peso/peso, lo más preferible en el intervalo de aproximadamente 1 % a 18 % en peso/peso, lo más preferible en el intervalo de aproximadamente 2 % a 15 % en peso/peso.

10 La composición microbicida de acuerdo con la presente invención puede administrarse en una cantidad suficiente para la prevención de las infecciones de transmisión sexual. Esta cantidad puede depender de la infección de transmisión sexual concreta que se ha de evitar, y de los parámetros individuales del paciente incluyendo la edad, el estado físico, tamaño, peso y tratamiento(s) concurrentes. Estos factores son bien conocidos del experto en la técnica, y se pueden determinar simplemente con experimentación rutinaria.

15 La cantidad de composición microbicida incluida en el sistema de administración microbicida de acuerdo con la presente invención puede estar en el intervalo de 0,25 g a 2 g. Cuando la composición microbicida se aplica a la superficie externa del dispositivo profiláctico, la cantidad de composición microbicida está preferentemente entre aproximadamente 0,5 g a 2,0 g, más preferentemente entre aproximadamente 0,75 g a 1,75 g, lo más preferible entre aproximadamente 1,0 g a 1,5 g. Cuando la composición microbicida se aplica al interior del dispositivo profiláctico, la cantidad de composición microbicida está preferentemente entre aproximadamente 0,1 g a 1,0 g, más preferentemente entre aproximadamente 0,15 g a 1,0 g, lo más preferible entre aproximadamente 0,25 a 0,65 g.

20 Las características adicionales de la presente invención resultarán evidentes a partir de los siguientes ejemplos que se incluyen a modo de ilustración, no de limitación, de la invención.

25 **Ejemplos**

Ejemplo 1 - Preparación de la composición microbicida (3 % de principio activo).

30 Tabla 1 - Ingredientes para una composición microbicida al 3 %

Ingrediente	Monografía	Cantidad por lote (kg)
Excipientes		
Hidróxido de sodio NF	NF	0,1443
Edetato disódico dihidratado USP	USP	0,010
Metilparabeno NF	NF	0,018
Propilparabeno NF	NF	0,002
Carbopol 971 P NF	NF	0,500
Propilenglicol USP	USP	0,100
Glicerina USP	USP	0,100
Agua purificada I	USP	1,804
Agua purificada II	USP	8,370
Ingredientes farmacéuticos activos		
SPL7013		0,339

Protocolo

- 35 i. El equipo se desinfecta y se enjuaga antes de la fabricación.
- ii. En una jarra de acero inoxidable, se disolvió hidróxido de sodio, NF, en agua purificada.
- iii. En un recipiente de acero inoxidable, se añadió edetato de sodio dihidratado, USP, a agua purificada y se agitó con un mezclador de alta cizalladura hasta que se disolvió.
- iv. Se añadieron metilparabeno y propilparabeno, NF, a la vez y se mezclaron hasta que se dispersaron completamente.
- 40 v. Se añadió lentamente Carbopol 971 P, NF, y la mezcla se agitó hasta que el Carbopol 971 P, NF, se dispersó completamente y se formó un gel liso.
- vi. Se añadieron al recipiente propilenglicol, USP, y glicerina, USP, y la solución se mezcló hasta que el contenido se dispersó completamente.
- vii. Se añadió la solución de hidróxido de sodio de la Etapa ii hasta que el pH fue 4,5.
- 45 viii. Tras la medida del pH, se añadió agua purificada hasta el volumen y la solución se mezcló hasta que se dispersaron todos los ingredientes y se formó un gel homogéneo.
- ix. Se midió el rendimiento volumétrico.

Ejemplo 2 - Estudio de estabilidad en el preservativo al 1 %, 3 % y 5 % del principio activo en gel de carbopol.

Los preservativos masculinos envasados individualmente preparados a partir de látex de caucho natural y previstos para un uso único cumplen determinados requisitos mínimos especificados en el método de ensayo de la norma ASTM: D 3492-97 (American Society for Testing and Materials, Standard Specification for Rubber Contraceptives, Male Condoms [Especificación normalizada para anticonceptivos de caucho masculinos]). El método de ensayo está diseñado para garantizar que los preservativos son de calidad consistente. Determinados ingredientes de las formulaciones vaginales pueden afectar a la integridad del preservativo. Este método se utilizó para determinar el efecto de las formulaciones vaginales sobre los preservativos. Se determinaron los siguientes parámetros para los preservativos tratados y no tratados: presión de estallido, volumen de estallido, longitud, espesor, y anchura. Si la formulación afecta a los preservativos, se espera que la presión y el volumen de estallido sean más bajos. La longitud de los preservativos también puede verse afectada.

Se pulverizó una muestra de 4,0 g de gel sobre una hoja de aluminio de 7,5 cm x 410 cm y se envolvió alrededor de un preservativo. El preservativo se colocó sobre un taco de polipropileno y se envolvió el taco con la hoja de aluminio que contenía el artículo de ensayo. Después de 30 min, se retiró la hoja de aluminio, y el preservativo se limpió de gel adherente. A continuación se midieron la longitud, el volumen de la anchura y la presión de estallido de los preservativos tratados.

Propiedades de estallido con aire (Presión y volumen de estallido)

1. Llevar a cabo el ensayo a  $25 \pm 5$  °C.
2. Desplegar el preservativo sobre la montura sin estirar. La longitud del preservativo sometido a ensayo debe ser de  $150 \pm 3$  mm (sin inflar).
3. Precintar el preservativo al sistema con el anillo de caucho hinchable (este anillo de caucho abraza una longitud constante del preservativo).
4. Asegurarse de que el aire no puede escapar a través del cierre o del sistema durante el inflado.
5. Abrir la válvula que controla la llegada del aire al preservativo y al mismo tiempo activar el registrador gráfico.
6. Inflar el preservativo a una velocidad constante de 0,4 a 0,5 l/s (24 a 30 l/min). Registrar el caudal.
7. La presión se registra en función del tiempo hasta que el preservativo estalla. Se observa un aumento inmediato de la presión que indica el tiempo inicial. En el estallido, la presión vuelve a cero.
8. Registrar la presión de estallido (con una precisión de 0,1 kilopascales (kPa)) y calcular el volumen de estallido (con una precisión de 0,5 l). La presión de estallido puede leerse a partir del registro de un registrador gráfico. El volumen de estallido se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Volumen de estallido (l)} = \text{Caudal} \times \text{tiempo desde el inicio del estudio hasta el estallido}$$

En la Tabla 2 se proporcionan los datos de este experimento.

Tabla 2 - Exposición de preservativos a geles vaginales durante 30 minutos.

Tratamiento	No tratado			Tratado durante 30 minutos			Resultado
	Presión de estallido (kPa)	Tiempo hasta estallido (s)	Volumen de estallido (l)	Presión de estallido (kPa)	Tiempo hasta estallido (s)	Volumen de estallido (l)	
Placebo	1,97	84	38,27	1,96	80	36,43	No comprometido
gel al 1 %	1,97	84	38,27	1,86	83	37,85	No comprometido
gel al 3 %	1,97	84	38,27	1,82	82	37,58	No comprometido
gel al 5 %	1,97	84	38,27	1,91	87	40,03	No comprometido

Medida de la longitud

1. Desplegar el preservativo y suavizar las arrugas (esto no es necesario para preservativos tratados).
2. Colocar el preservativo sobre el mandril y dejarlo suelto, que se estire solamente por su propio peso.
3. Anotar, con precisión de un milímetro, la longitud del preservativo que se indica en la escala situada en el exterior del extremo abierto del preservativo.

Medida de la anchura

1. Desplegar el preservativo y suavizar las arrugas (esto no es necesario para preservativos tratados).
2. Colocar el preservativo sobre una superficie plana.
3. Medir con precisión de 0,5 mm la anchura del preservativo dispuesto plano a una distancia de  $30 \pm 5$  mm del extremo abierto.

En la Tabla 3 se proporcionan los datos de estos ensayos.

Tabla 3 - Dimensiones del preservativo, Resistencia al estallido y volumen de estallido tras el tratamiento con una composición microbicida

Preservativo	Tratamiento	Antes de la inmersión			Después de la inmersión			Presión de estallido (kPa)	Volumen de estallido (l)	Volumen promedio (l)
		Dimensiones (mm)			Dimensiones (mm)					
		Longitud	Ancho		Longitud	Ancho	Tiempo hasta estallido (s)			
1	Liso (control)	182	53				85	1,98	38,99	38,27
2	Liso (control)	185	53				83	1,9	37,93	
3	Liso (control)	184	53				83	2,02	37,88	
1	Gel placebo	185	53	187	53		70	1,69	32,22	36,43
2	Gel placebo	184	53	186	53		83	2,10	37,85	
3	Gel placebo	185	53	185	53		86	2,09	39,23	
1	composición al 1 %	185	53	186	53		83	1,9	37,93	37,85
2	composición al 1 %	186	53	185	53		82	1,89	37,65	
3	composición al 1 %	186	53	184	53		83	1,79	37,97	
1	composición al 3 %	186	53	187	53		89	1,95	40,65	37,58
2	composición al 3 %	187	53	189	53		88	1,96	40,38	
3	composición al 3 %	186	53	187	53		69	1,55	31,71	
1	composición al 5 %	185	53	187	53		90	1,72	41,3	40,03
2	composición al 5 %	185	53	185	53		82	1,9	37,65	
3	composición al 5 %	186	53	185	53		80	2,1	41,14	

Referencias

1. Designación ASTM: D 3492-97, Especificación normalizada para anticonceptivos de caucho (preservativos masculinos).
2. Ensayo de estallido del preservativo en una formulación placebo y una formulación de gel activo, CDDR-R4316-0600-NL-3, Páginas 106 de 108 y 107 de 108, 26 de junio de 2000.

Ejemplo 3 - Evaluación del efecto de la composición microbicida sobre los preservativos

La investigación evalúa la resistencia del preservativo (utilizando el ensayo de estallido) de los preservativos lubricados con la composición microbicida de acuerdo con la presente invención antes y después del envejecimiento durante 7 días a 70 °C.

Los preservativos sometidos a ensayo fueron: DF 53 N Thin, Lote n.º: 0509052516 y los ensayos se llevaron a cabo en S&T, Shah Alam.

Procedimiento

1. Los inventores dosificaron 0,5 g de la composición microbicida que contenía 3 % (p/p) del principio activo sobre las superficies externas e internas del preservativo (total: 1,0 g) y se precintaron en una hoja de aluminio (56 mm x 56 mm);
2. se prepararon 160 pcs de los preservativos, 80 pcs se mantuvieron en un horno a 70 °C durante 7 días (envejecidas) para un estudio de vida media acelerada y las restantes 80 pcs se sometieron a análisis sin envejecimiento (muestras sin envejecer).
3. Todas las muestras sin envejecer y envejecidas se ensayaron para determinar las propiedades de estallido.

Resultados

Propiedades de estallido (Estándares ensayados según la norma ISO 4074 2002)

Lote n.º	Con estallido sin envejecer						Con estallido envejecido (7 días, 70 °C)					
	MV	SDV	NCV	MP	SDP	NCP	MV	SDV	NCV	MP	SDP	NCP
0509052516	51,34	5,93	0	1,63	0,18	2	44,14	3,01	0	1,49	0,10	0
Comentarios: MV - Volumen promedio, SDV - desviación estándar de volumen, NCV - sin conformidad de volumen, MP - Presión media, SDP - desviación estándar de presión, NCP - Sin conformidad de presión												

Los resultados del ensayo de estallido mostraron que la composición microbicida que contenía 3 % (p/p) del principio activo ha producido una disminución significativa en los volúmenes y presión promedios en un 14,0 % y 8,6 % respectivamente pero los volúmenes y las presiones promedio estarán muy por encima de los criterios aceptados (volumen de estallido: 18 litros, Presión de estallido: 1 kPa) Por tanto, los inventores concluyen que incluso aunque la composición microbicida que contiene 3 % (p/p) del principio activo ha reducido significativamente el volumen y presión de estallido del preservativo (DF 53 Thin) el efecto sigue siendo aceptable.

Ejemplo 4 - Ensayo de migración de la composición microbicida que contiene 3 % (p/p) del principio activo

- Muestra: Preservativo a granel DF 53N Thin, la composición microbicida contiene 3 % (p/p) del principio activo
- Dosificación: 1. 0,5 g de preservativo interno y externo  
2. 0,5 g solo de externo

Resultados

Los preservativos se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 3 anterior, y se mantuvieron a temperatura ambiente y se sometieron a ensayo para determinar la migración de lubricante cada semana durante 7 semanas. Los preservativos se desenrollaron cuidadosamente y se colocaron sobre un trozo de papel limpio. Se midió la distancia de desplazamiento del lubricante desde el pezón del preservativo mediante una regla.

Fecha	Envejecimiento tiempo/semanas	Muestras	Dosificación interna y externa			Dosificación externa solamente		
			1	2	promedio	1	2	promedio
6-Oct-05	0 (24 horas)	1	2,50	4,00	3,25	3,50	2,00	2,75
		2	2,80	3,60	3,20	2,00	1,90	1,95

ES 2 562 055 T3

Fecha	Envejecimiento tiempo/semanas	Muestras	Dosificación interna y			Dosificación externa solamente		
			externa					
			1	2	promedio	1	2	promedio
					3,23			2,35
13-Oct-05	1	1	3,40	4,00	3,70	0,90	2,50	2,75
		2	2,10	2,00	2,05	2,50	1,20	1,95
					2,88			1,78
20-Oct-05	2	1	3,90	2,00	2,95	2,70		2,70
		2	1,70	4,00	2,05	2,80		2,55
					2,50			2,63
27-Oct-05	3	1	1,4	3,50	2,45	2,70		2,45
		2	2,70	3,20	2,95	2,50		2,50
					2,70			2,48
3-Nov-05	4	1	-	-	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	-	-
10-Nov-05	5	1	3,90	3,30	3,60	2,30	2,10	2,20
		2	3,20	2,90	3,05	2,60	3,10	2,85
					3,33			2,53
17-Nov-05	6	1	3,10	3,30	3,20	3,20	2,70	2,95
		2	2,00	2,50	2,25	2,90	2,40	2,15
					2,73			2,55
24-Nov-05	7	1	2,80	4,80	3,80	2,90	3,00	2,95
		2	3,90	2,80	3,35	1,50	1,70	1,60
					3,58			2,28

Ejemplo 5 - Estudio para evaluar el efecto de la composición microbicida de acuerdo con la presente invención sobre la susceptibilidad de VHS-2

5 Antecedentes

El estudio se llevó a cabo para detectar los potenciales efectos adversos de la composición microbicida de acuerdo con la presente invención midiendo la susceptibilidad de los ratones a la infección por el virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2), el virus que con mayor frecuencia produce el herpes genital.

10 Se usó el modelo de transmisión vaginal del VHS-2 de ratón de Richard Cone de la Johns Hopkins University, Baltimore, EE.UU., para evaluar las toxicidades asociadas con los microbicidas que podrían conducir a susceptibilidad a patógenos tales como VHS-2.

15 Métodos

*Modelo de ratón:*

20 Antes de evaluar la susceptibilidad, ratones hembras CF-1 (Harlan, Indianápolis, IN, EE.UU.) de 6-8 semanas de edad se trataron con progestina (Depo Provera®, acetato de medroxiprogesterona) para aumentar la susceptibilidad del VHS-2, y para convertir los ratones en más uniformes en términos de susceptibilidad que los ratones en diferentes etapas del ciclo estro.

*Inóculo vírico:*

25 Cepa G de VHS-2,  $5 \times 10^8$  TCDI<sub>50</sub>/ml.

*Procedimientos:*

30 20 µl de la composición microbicida de acuerdo con la presente invención se administraron a la vagina seguido 12 horas después por la administración de un inóculo de dosis baja de VHS-2 (0,1 DI<sub>50</sub>) administrado en 10 µl de medio de Bartels. Los animales del control recibieron 20 µl de PBS en lugar del producto de ensayo.

El inóculo se administró 12 horas después de la aplicación del producto de ensayo ya que los experimentos anteriores mostraron que este fue el momento en el que se produjo la máxima susceptibilidad a la infección por VHS-2 tras la administración de nonoxinol-9.

- 5 En este estudio, un total de 40 ratones recibieron la composición microbicida de acuerdo con la presente invención y un total de 40 ratones recibieron PBS.

#### Resultados

- 10 Solo 1 de los 40 ratones tratados con la composición microbicida de la presente invención resultaron infectados con el VHS-2. Por el contrario, 7 de 40 ratones en el grupo del control resultaron infectados. En otras palabras, no se produjo aumento de la susceptibilidad tras la administración de la composición microbicida de acuerdo con la presente invención.

- 15 En estudios previos, 29 de 42 animales tratados con nonoxinol-9, 20 de 30 animales tratados con el ingrediente microbicida 1, y 25 de 41 animales tratados con el ingrediente microbicida 2, resultaron infectados.

- 20 Para determinar la susceptibilidad relativa de los ratones en estudios previos, dos grupos de los ratones del control se trataron con PBS por cada grupo de ratones tratados con el producto de ensayo. Un grupo del control se inoculó con 0,1  $DI_{50}$ , mientras que el otro se inoculó con 10  $DI_{50}$ . La fracción de animales infectados en cada grupo del control se utilizó a continuación para construir una gráfica de dosis-respuesta (fracción infectada frente a log DI), dibujando una interpolación lineal entre los puntos de dosis bajas y altas. La fracción de ratones infectados en el grupo de ensayo se representó gráficamente a continuación sobre esta gráfica para determinar la DI eficaz del inóculo de dosis baja en este grupo de ensayo. Se definió la susceptibilidad relativa como la DI eficaz del inóculo de dosis baja administrado a los ratones del ensayo dividido por la DI que se administró a los animales del control.

- 25 Los animales tratados con nonoxinol-9 fueron 29,7 veces más susceptibles a la infección por VHS-2 que los animales del control ( $P < 0,001$ , test de la  $t$  bilateral exacto de Fisher), aunque los animales tratados con los ingredientes microbicidas 1 y 2 fueron 29,1 ( $P < 0,001$ ) y 17,5 ( $P < 0,001$ ) veces más susceptibles, respectivamente.

- 30 **Conclusión**

- 35 La composición microbicida de acuerdo con la presente invención no parece conducir a una susceptibilidad aumentada en el modelo de ratón de la infección por VHS-2. Nonoxinol-9 y otros detergentes microbicidas pueden conducir a una susceptibilidad aumentada.

#### Referencia

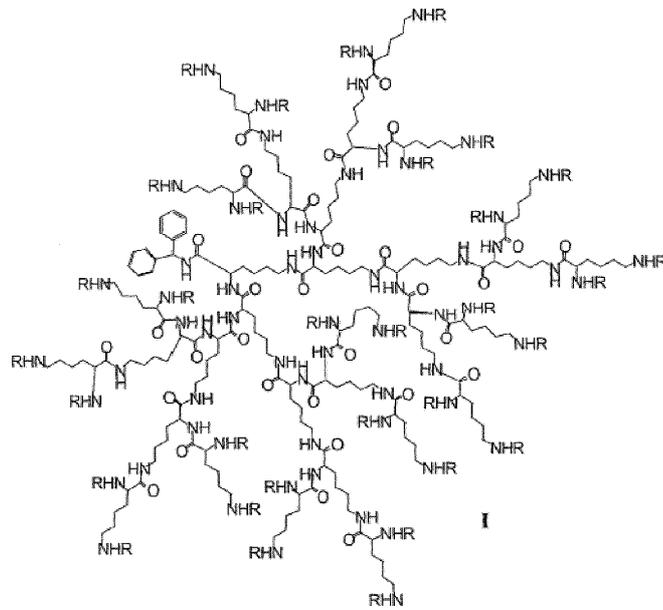
- 40 Cone RA, Hoen TE, Wang XX y Moench TR. Microbicidal Detergents Increase HSV Susceptibility in Mice Without Causing Visible Epithelial Defects. Resumen nº 02421, "Microbicidas 2004" Conferencia, Londres, Reino Unido; marzo de 2004.

REIVINDICACIONES

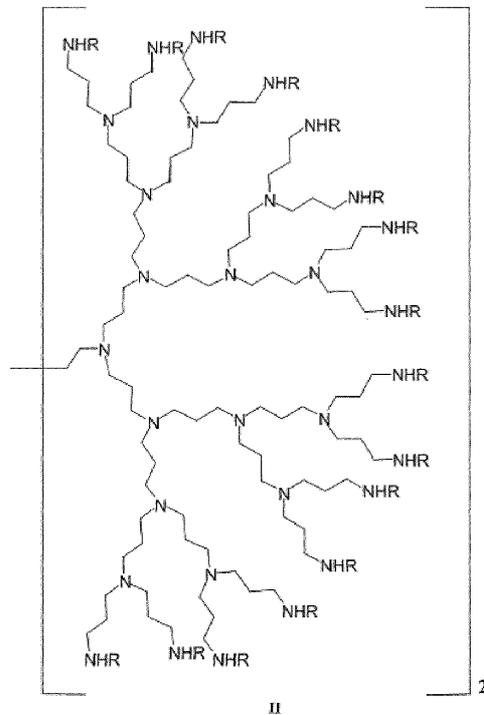
1. Un sistema de administración microbicida que incluye:

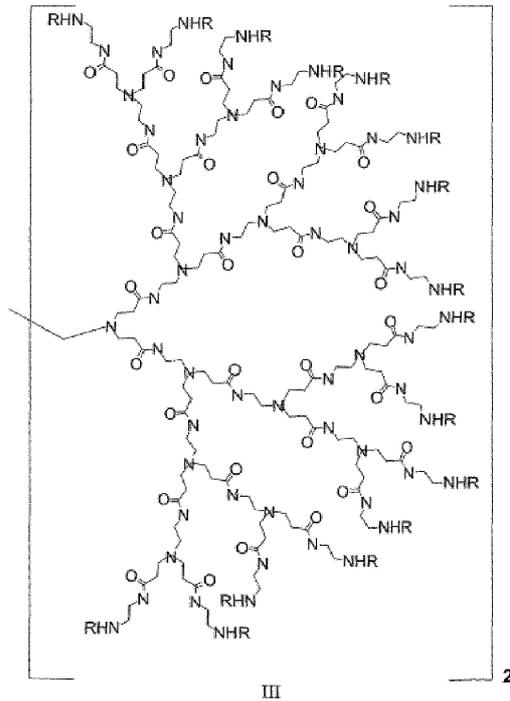
5 una composición microbicida que incluye:

un compuesto microbicida seleccionado entre uno o más de los compuestos de fórmula I, II o III, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables,

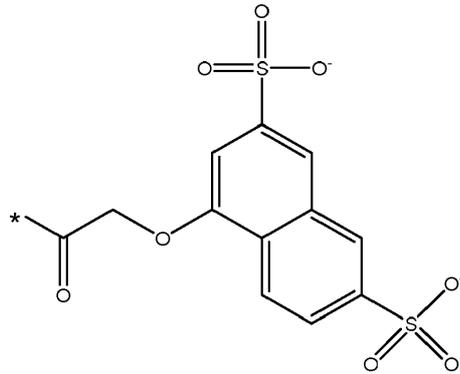


10





en la que R representa un grupo de la fórmula IV



IV;

5

y  
un transportador, excipiente o diluyente del anterior; y

10 un dispositivo profiláctico que es un preservativo;

transportándose la composición microbicida sobre una superficie del dispositivo profiláctico o impregnándose en el dispositivo profiláctico o estando unida covalentemente a la superficie del dispositivo profiláctico y siendo compatible con el anterior.

15 2. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto microbicida es el compuesto de fórmula I, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 3. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la sal es una sal metálica seleccionada entre el grupo que consiste en una o más sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc.

25 4. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la sal es una sal orgánica seleccionada entre el grupo que consiste en uno o más de N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, dietanolamina, etilendiamina, ciclohexilamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína.

5. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la sal se selecciona entre una o más del grupo que consiste en una o más de una amina cuaternaria, una sal de sulfonio y una sal de fosfonio.
- 5 6. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el transportador, excipiente o diluyente incluye uno o más del grupo que consiste en hidróxido de sodio, aceites solubles en agua, agentes tamponantes, propilenglicol, glicerina, agua, metil parabeno, propil parabeno y edetato disódico dihidratado.
- 10 7. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que el compuesto microbicida está presente en la composición microbicida en una cantidad de entre aproximadamente 0,5 % a 20 % peso/peso, preferentemente entre aproximadamente 2 % a 15 % peso/peso.
- 15 8. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que la composición microbicida está presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,25 a 2 g o, cuando se aplica al interior del dispositivo profiláctico, 0,1 a 1,0 g.
- 20 9. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la composición microbicida incluye además un compuesto secundario farmacéuticamente activo que es un anticonceptivo o un principio activo contra las infecciones de transmisión sexual.
10. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto secundario farmacéuticamente activo es un anticonceptivo.
- 25 11. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto secundario farmacéuticamente activo es un espermicida.
- 30 12. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto secundario farmacéuticamente activo se selecciona entre uno o más del grupo que consiste en podofilina, tetraciclina, nistatina, fluconazol, metronidazol, aciclovir, penicilina, cefotaxima, espenomicina, retrovir, eritromicina, ceftriaxona, cotrimoxazol, benzoato de bencilo, nonoxinol-9, octoxinol-9, menfegol, progestina, estrógeno y estradiol.
- 35 13. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la composición microbicida se transporta en una superficie externa y/o interna del dispositivo profiláctico.
14. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la composición microbicida está impregnada en el dispositivo profiláctico.
- 40 15. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con la reivindicación 1-12, en el que la composición microbicida está unida covalentemente a una superficie del dispositivo profiláctico.
16. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición microbicida cubre al menos una parte sustancial de la superficie externa y/o de la superficie interna del preservativo.
- 45 17. Uso de un compuesto microbicida de fórmula I, II o III, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se define en la reivindicación 1, para la fabricación de un sistema de administración microbicida de acuerdo con la reivindicación 1 para la prevención de las infecciones de transmisión sexual en un paciente humano.
- 50 18. Un sistema de administración microbicida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso en la prevención de las infecciones de transmisión sexual en un paciente humano.
- 55 19. Uso de acuerdo con la reivindicación 17 o un sistema de administración microbicida para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la enfermedad es una infección transmitida sexualmente transmitida por vía vaginal, rectal u oral seleccionada entre una infección por VHS-1, VHS-2, HIV-1, VIH-2 y VPH y una infección por *Chlamydia trachomatis*.