(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 717 625**

(51) Int. CI.:

***A61K 9/06*** (2006.01)
***A61K 33/30*** (2006.01)
***A61P 31/22*** (2006.01)
***A61P 17/16*** (2006.01)
***A61K 8/27*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2004 PCT/NL2004/000069**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2004 WO04066971**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2004 E 04706387 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 1589941**

(54) Título: **Composición para tratamiento preventivo del herpes labial**

(30) Prioridad:

**30.01.2003 NL 1022532**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**24.06.2019**

(73) Titular/es:

**LABORATORY PM B.V. (100.0%)**
**De Oude Molen 1a**
**1184 VW Ouderkerk a/d Amstel, NL**

(72) Inventor/es:

**HARTMAN, GERRIT, EGBERT**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

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

Composición para tratamiento preventivo del herpes labial

La presente invención se refiere a una composición para el tratamiento tópico preventivo de los síntomas asociados con la fase productiva de las infecciones por el Virus del Herpes Simple (VHS), como ampollas febriles, incluyendo el herpes labial.

El Virus del Herpes Simple es un virus que infecta las células nerviosas de los mamíferos. En los seres humanos se producen dos tipos de VSH, el VSH-1 infecta principalmente las terminaciones nerviosas de la cara, particularmente el área alrededor de la nariz y la boca, mientras que el tipo 2 infecta principalmente las terminaciones nerviosas en el área anogenital. La razón molecular de esta preferencia tisular es desconocida; ni es una preferencia absoluta, tanto el VSH-1 como el VSH-2 se pueden encontrar en el área facial y en el área anogenital. De los adultos en Estados Unidos y Europa, el 80 % es portador del VSH-1 y el 20 % es portador del VSH-2.

La fase productiva de la infección por el VHS se manifiesta en la piel con uno o más de los siguientes síntomas: ampollas, picor, sensación de ardor y formación de costras. Si ocurren en la cara, estos síntomas se conocen comúnmente como "ampollas febriles" o "herpes labial" (herpes labialis) si los síntomas aparecen en los labios. Estos síntomas pueden afectar la apariencia de la cara. Debido a esto, y el picor, se puede dar una sensación general de incomodidad en el paciente con ampollas febriles.

En la infección, el ADN del virus se integra en el ADN huésped, donde permanece de por vida como "provirus". La fase productiva del virus puede ser inducida por la influencia de factores ambientales y factores del huésped. Los factores ambientales que pueden provocar una fase productiva del VHS son la luz solar (longitud de onda UV) y las enfermedades infecciosas. Los factores del huésped que desempeñan un papel en la supresión de la fase productiva son el sistema inmunológico y el estado de oxidación/antioxidación. La recurrencia de una fase productiva suele ir acompañada de una recurrencia de uno o más de los síntomas descritos anteriormente y la sensación de incomodidad asociada con la misma.

La infección por ambos tipos de VHS es idéntica: la fase productiva se manifiesta en la piel con una sensación de ardor y dolor con la formación de ampollas durante 2 a 4 días (de media 3 días), seguida de la formación de costras y cicatrización de las heridas durante 4 a 7 días.

Una infección por VHS es generalmente inofensiva en adultos con un estado de salud integral de razonable a bueno, pero puede ser mortal en bebés recién nacidos; probablemente porque los bebés aún no han podido desarrollar una reacción inmune al VHS.

A partir de lo anterior, será suficientemente evidente que una prevención eficaz de la fase productiva de las infecciones por VHS es importante, ya que las ampollas febriles (incluyendo el herpes labial) se pueden prevenir.

Se conocen de la técnica anterior la prevención de la fase productiva de las infecciones por VHS y el tratamiento de los síntomas de la fase productiva, es decir, el herpes labial, con agentes tópicos.

Kneist et al. (Arzneimittelforschung 1995; 45(5):624-6) describen de este modo datos clínicos de la efectividad del sulfato de zinc en el tratamiento sintomático del Herpes labialis recidivans.

Brody et al. (Br J Dermatol 1981; 104(2):191-4) describen el efecto de la administración tópica de sulfato de zinc en las infecciones recurrentes por herpes simple.

Kumel et al. (J Gen Virol 1990; 71 (Pt 12):2989-97) describen los mecanismos moleculares que posiblemente forman la base de la inhibición de las infecciones por VHS por los iones zinc. En su opinión, esta acción inhibidora está relacionada con un efecto inhibidor de los iones zinc sobre la función de una glicoproteína que desempeña un papel en la penetración del virión en la célula huésped.

La solicitud de patente internacional WO 99/47109 describe una formulación de protector solar que comprende filtros de protección lumínica a) orgánicos o b) inorgánicos o filtros de protección lumínica con una combinación de a) y b) y en donde los filtros de protección lumínica absorben en la región UVA, UVB, IR y visible del espectro de luz. Se mencionan el óxido de titanio y el óxido de zinc como ejemplos de filtros de protección lumínica inorgánicos.

La patente americana US 6475526 describe el uso tópico de una composición que comprende una combinación de un compuesto de zinc y un antioxidante en el tratamiento sintomático de las infecciones por VHS.

Además del uso tópico de iones zinc, Rooney et al. han investigado la efectividad de usar un filtro solar químico en la piel en relación con el herpes labial recurrente (Lancet 1991 7;338(8780):141922). Los autores concluyen de su investigación que el uso de un filtro solar (químico) puede ser eficaz en la prevención de infecciones recurrentes inducidas por la luz solar.

La técnica anterior describe de este modo, por un lado, dos tipos distintos de agentes tópicos, sulfato de zinc o un filtro solar químico, y por otro lado, tres métodos distintos de emplear estos agentes: (a) prevenir el herpes labial aplicando

un filtro solar químico antes de que la piel se exponga a la luz solar; (b) aplicar sulfato de zinc después de que se hayan manifestado los primeros signos de un herpes labial y continuar aplicando sulfato de zinc hasta que desaparezca el herpes labial; y (c) lo mismo que el método 'b', pero con la diferencia de que, una vez que el herpes labial ha desaparecido, se aplica sulfato de zinc de por vida, periódicamente y de acuerdo con un régimen fijo, para evitar que el herpes labial vuelva a aparecer.

Los agentes y métodos para su uso mencionados en la técnica anterior no son suficientemente efectivos para prevenir el herpes labial. Por lo tanto, se ha encontrado que en muchos casos la aplicación de un solo filtro UV produce un efecto de protección insuficiente, probablemente porque la luz solar es solo uno de los factores que pueden inducir una fase productiva de VHS. Además, se ha encontrado que en muchos casos la aplicación de sulfato de zinc solo produce un efecto de protección insuficiente en el caso de la exposición a la luz solar, probablemente porque el sulfato de zinc (en la concentración utilizada) no puede impedir que se produzca la fase productiva del virus Herpes frente a una cantidad determinada de luz solar, o porque otros factores que pueden iniciar la fase productiva pueden ocurrir simultáneamente a la luz solar. Los métodos tampoco son efectivos, ya que la aplicación de un medicamento durante toda la vida se considera generalmente indeseable. Esto es además poco práctico y costoso. En contraposición a este antecedente, el solicitante ha estado buscando agentes más efectivos para prevenir la fase productiva de las infecciones por VHS y las ampollas febriles (incluyendo el herpes labial) asociadas con el mismo.

El solicitante ha encontrado que la administración tópica en la cara de una combinación de iones zinc y un filtro UV físico en forma de óxido de zinc y/u óxido de titanio, en el momento en que la persona en cuestión tiene (posiblemente) un mayor riesgo de desarrollar una ampolla febril, o verdaderamente no desea desarrollar una ampolla febril, es más eficaz para prevenir las ampollas febriles que la descrita en la técnica anterior.

Por lo tanto, la invención se refiere a una composición para su uso en el tratamiento preventivo de ampollas febriles, incluyendo ampollas febriles recurrentes, en donde la composición comprende:

- 4 a 20 % (p/p) de óxido de zinc y/o dióxido de titanio;
- respecto a los iones zinc, 0,1 a 2,0 % (p/p) de una sal de zinc soluble en agua con acción antiviral, seleccionándose dicha sal de zinc del grupo que consiste en sulfato de zinc, cloruro de zinc, acetato de zinc, citrato de zinc, nitrato de zinc, tartrato de zinc, maleato de zinc, lactato de zinc, amino acetato de zinc, aspartato de zinc, glutamato de zinc, propionato de zinc, gluconato de zinc, butirato de zinc, formiato de zinc, glicérido de zinc, glicolato de zinc y sus hidratos; y
- un aditivo adecuado para la aplicación tópica;

en donde la composición se aplica preventivamente por vía tópica en partes de la cara que pueden verse afectadas por ampollas febriles.

Las composiciones de acuerdo con la invención son eficaces en la prevención de ampollas febriles debido a su efecto preventivo sobre el desarrollo de la fase productiva de una infección por VHS, incluyendo una infección recurrente por VHS. Debido a la relación entre las ampollas febriles y la fase productiva de una infección por VHS, las ampollas febriles deben entenderse en el contexto de la presente invención también como la fase productiva de una infección por VHS. También se entiende que las ampollas febriles incluyen un herpes labial.

La composición de acuerdo con la invención se puede aplicar desde el momento en que existe (posiblemente) un mayor riesgo de desarrollar ampollas febriles, hasta varios días después de que los (posiblemente) mayores riesgos hayan desaparecido o al menos se hayan reducido considerablemente. Un mayor riesgo puede resultar de la exposición de la cara a la luz solar (radiación UV), pero también de, entre otros, fatiga y/o estrés y/o enfermedad. Aquí se hace referencia intencionadamente a un "(posiblemente) mayor riesgo", ya que la fatiga y el estrés generalmente no se pueden determinar objetivamente. Si una persona que tiene regularmente ampollas febriles desea asegurarse de que él/ella no tiene ampollas febriles en un momento específico, él/ella puede comenzar también a aplicar la composición de acuerdo con la invención varios días antes de este momento específico.

La composición se aplica generalmente en la cara, así como en las partes alrededor de la boca y la nariz, por ejemplo en los labios, en el caso de un aumento anticipado de la exposición a la radiación UV o en el caso de estrés o fatiga. La aplicación de la composición se puede detener varios días después de que el mayor riesgo haya desaparecido. Además, la composición descrita anteriormente se puede aplicar en las partes de la cara descritas varios días antes del momento en que las ampollas febriles son absolutamente indeseables. El momento en el que las ampollas febriles no son deseadas puede ser un período de varios días. La composición de acuerdo con la invención se aplica entonces a las partes de la cara que pueden verse afectadas por ampollas febriles durante varios días antes de este período y hasta el último día de este período. En el contexto de la presente invención, varios días aquí son de 1 a 5 días, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 días.

Durante el período de su uso, la composición de acuerdo con la invención se puede aplicar tantas veces como sea necesario a las partes de la cara que se pueden infectar por VHS. La composición se aplica preferiblemente a las partes de la cara donde ya han aparecido ampollas febriles. En general, es suficiente aplicar la composición de 1 a 3

veces al día, y la composición se aplica preferiblemente 2 o 3 veces al día. En el caso de una mayor exposición a la radiación UV, sin embargo, se recomienda aplicar la composición a la piel a intervalos de 2 a 4 horas durante esta mayor exposición.

En el contexto de la presente invención, se entiende que una mayor exposición a la radiación UV significa un período prolongado de exposición así como una mayor intensidad de radiación. La radiación UV puede provenir de una fuente natural, como el sol, o de una fuente artificial.

Las composiciones de acuerdo con la invención comprenden un filtro UV físico en forma de óxido de zinc y/u óxido de titanio. La ventaja de utilizar tal filtro UV físico antes que un filtro químico es la acción de larga duración, ya que, a diferencia de un filtro químico, la radiación no altera un filtro físico. Además, no ocurre ninguna, o al menos, menos reacciones de hipersensibilidad en los filtros UV físicos.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden provocar reacciones de inflamación que, cuando ocurren en la cara, también pueden ir acompañadas de un efecto en la apariencia de la cara.

El filtro UV físico comprende óxido de zinc o dióxido de titanio o una combinación de los mismos como constituyente activo. La cantidad y la forma del filtro UV físico es tal que se obtiene una composición con un factor de protección solar (SPF, por sus siglas en inglés) mayor que 12, preferiblemente mayor que 15, lo más preferiblemente mayor que 20. Además, se recomienda que el filtro UV físico no contribuya esencialmente al color de la composición de acuerdo con la invención. La cantidad y la forma del filtro UV físico son preferiblemente de forma que, a pesar de su presencia, se puede fabricar una composición esencialmente transparente. El filtro físico es preferiblemente un material finamente o ultra finamente distribuido, como un material micronizado, por ejemplo óxido de zinc micronizado o dióxido de titanio micronizado, ya que esto reduce el efecto de color. El tamaño promedio de las partículas en la presente memoria es más pequeño que aproximadamente 5 µm, por ejemplo más pequeño que aproximadamente 2 µm, preferiblemente más pequeño que aproximadamente 1 µm, más preferiblemente más pequeño que aproximadamente 0,05 µm, como 0,02 µm. Las cantidades adecuadas del filtro UV físico (óxido de zinc y/o dióxido de titanio) se encuentran entre 8 a 12 % (p/p), como 10 % (p/p) en relación con el peso total de la composición. Como filtro UV físico, se aplica preferiblemente una combinación de óxido de zinc y dióxido de titanio en una relación de 5:1 a 2:1, preferiblemente 3:1 a 2:1, lo más preferiblemente 3:1. Con el fin de obtener una buena acción de filtrado UV, es importante suspender las partículas del filtro UV físico uniformemente en la composición.

Además de óxido de zinc y/u óxido de titanio, la composición de acuerdo con la presente invención también comprende como constituyente activo una sal de zinc soluble en agua con acción antiviral, seleccionándose dicha sal de zinc del grupo que consiste en sulfato de zinc, cloruro de zinc, acetato de zinc, citrato de zinc, nitrato de zinc, tartrato de zinc, maleato de zinc, lactato de zinc, amino acetato de zinc, aspartato de zinc, glutamato de zinc, propionato de zinc, gluconato de zinc, butirato de zinc, formiato de zinc, glicérido de zinc, glicolato de zinc y sus hidratos. Se recomienda el sulfato de zinc.

Con respecto a los iones zinc, la cantidad de sal de zinc soluble en agua con acción antiviral en la composición de acuerdo con la invención puede estar entre 0,1 a 1 % (p/p), más preferiblemente 0,5 a 1 % (p/p) en relación al peso total de la composición. Una sal de zinc soluble en agua estará presente sustancialmente solo en una fase acuosa o en una fase miscible en agua. Con respecto a los iones zinc, la cantidad de la sal de zinc soluble en agua también puede expresarse, por tanto, en relación con la cantidad de agua (fase miscible en agua) y en ese caso asciende a 0,07 a 5 % (p/p), preferiblemente 0,17 a 2 % (p/p) y más preferiblemente 0,275 a 1,8 % (p/p).

Además de los constituyentes activos, la composición de acuerdo con la presente invención comprende al menos un aditivo adecuado para uso tópico. El aditivo es preferiblemente un vehículo y/o diluyente como una grasa o un aceite, o una combinación de los mismos.

Las grasas pueden seleccionarse entre una o más de crema lanette, crema de cetomacrogol, grasa de lana, alcoholes de cera de lana, preferiblemente una o más de vaselina (blanca) y parafina líquida. La proporción de grasa en la composición de acuerdo con la invención puede estar entre 5 a 30 % (p/p), como de 10 a 20 % (p/p), preferiblemente 15 a 20 % (p/p).

Los aceites pueden seleccionarse entre uno o más de aceite de cacahuete, ácido oleico, aceite de canola, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, oleato de etilo, palmitato de isopropilo, aceite de sésamo, aceite de soja y cetiol V. La proporción de aceite en la composición puede estar entre 10 y 30 % (p/p), como de 15 a 20 % (p/p).

La composición de acuerdo con la invención contendrá además agua u otro disolvente polar, como propilenglicol, con el fin de disolver la sal de zinc soluble en agua con acción antiviral y hacer que los iones zinc libres estén disponibles. Se recomienda el uso de agua como disolvente polar, ya que está fácilmente disponible y se tolera bien cosméticamente. El agua u otro disolvente polar se añade preferiblemente en una cantidad de 40 a 70 % (p/p), así como 50 a 60 % (p/p), preferiblemente 55 % (p/p).

Si se añade agua además de un vehículo de aceite y/o grasa, se forma preferiblemente a partir de la fase de agua y la fase de aceite/grasa una emulsión, más preferiblemente una emulsión estable. Dicha emulsión es preferiblemente una emulsión de aceite (grasa) en agua (O/W, por sus siglas en inglés), en donde la fase acuosa es la fase continua

(externa) y la fase de aceite (grasa) es la fase discontinua (encapsulada). Debido a que en una emulsión O/W la fase acuosa se incluye como fase externa, la sal de zinc soluble en agua está fácilmente disponible para la absorción por la piel cuando la composición de acuerdo con la invención se aplica a la misma. En una emulsión de agua en aceite (grasa) (W/O, por sus siglas en inglés), la fase acuosa se encapsula en la fase oleosa, por lo que la sal de zinc soluble en agua está menos fácilmente disponible para la absorción por la piel.

Para emulsionar la fase de agua y aceite, se pueden añadir uno o más emulsionantes a la composición de acuerdo con la invención. Una emulsión estable se forma preferiblemente usando el emulsionante. Una emulsión estable se entiende aquí como una emulsión en donde, durante un período prolongado de tiempo tal como más que una semana, preferiblemente más que un mes, más preferiblemente más que 6 meses, lo más preferiblemente más que un año, no se produzca la separación de la fase de aceite (grasa) y la fase acuosa y/o no se produzca la transposición de una emulsión O/W a una emulsión W/O.

Se ha encontrado que, en particular, una emulsión o/w estable es una forma de presentación excepcionalmente adecuada de la composición de acuerdo con la invención. Como se indicó, en dicha emulsión o/w, la sal de zinc soluble en agua está fácilmente disponible para la absorción por la piel. Además, el filtro UV físico en forma de óxido de zinc y/u óxido de titanio puede incorporarse en la fase de aceite (grasa). Esto se recomienda especialmente si se aplica óxido de zinc y/o dióxido de titanio como filtro UV físico debido a las propiedades hidrofóbicas de estas sustancias. En una realización particularmente preferida, la composición de acuerdo con la invención con respecto a los iones zinc, comprende, con respecto a la composición total, una cantidad de sal de zinc de 0,5 a 1 % (p/p); 15 a 25 %, preferiblemente 20 % de una grasa, preferiblemente una combinación de vaselina blanca y parafina líquida; 5 a 15 %, preferiblemente aproximadamente 10 % de un filtro UV físico, una combinación preferiblemente 1:4, como 1:3, de óxido de zinc y dióxido de titanio; 50 a 60 %, preferiblemente 52 a 58 %, lo más preferiblemente 55 % (p/p) de agua; y un emulsionante que sea adecuado para formar una emulsión de aceite (grasa) en agua.

Se puede seleccionar un emulsionante adecuado del grupo de alcohol cetílico y estearílico, Eumilgin B2 (cetomacrogol 1000), ácido esteárico, lanolina, alcoholes de lanolina, aceites minerales ligeros y pesados, vaselina, cera de abeja, cera de parafina, derivados de tween, derivados de span o combinaciones de los mismos. El emulsionante se puede aplicar en una cantidad de 2 a 20 % (p/p), así como 5 a 15 % (p/p), preferiblemente 7 a 12 % (p/p). Preferiblemente se utiliza una combinación de alcohol cetílico y estearílico y Eumilgin B2 (cetomacrogol 1000) para emulsionar la composición. Esta combinación de alcohol cetílico y estearílico y Eumilgin B2 (cetomacrogol 1000) se puede aplicar en una relación de 1:5 a 5:1, preferiblemente en una relación de 3:1. La cantidad combinada de alcohol cetílico y estearílico y Eumilgin B2 (cetomacrogol 1000) es, por ejemplo, 7 a 12 % (p/p), así como 10,5 % (p/p).

Además, se pueden añadir como aditivo uno o más detergentes, como el NaOH o el sulfato de laurilo. La adición de NaOH y/o sulfato de laurilo puede ayudar a lograr una mejor penetración de la piel por los iones zinc. Las cantidades aplicables adecuadas de estos aditivos son conocidas por los expertos en la técnica.

Como se indicó anteriormente, es importante para una buena acción protectora UV distribuir las partículas de óxido de zinc y/u óxido de titanio uniformemente a través de la composición. Si la composición es una emulsión, como una emulsión de aceite (grasa) en agua (O/W), las partículas pueden suspenderse en la fase de aceite (grasa). Si la fase de aceite (grasa) se distribuye uniformemente en la fase acuosa, las partículas de óxido de zinc y/u óxido de titanio también se distribuyen, por la presente, uniformemente en la composición.

La composición de acuerdo con la invención puede tomar la forma de una crema o gel. La ventaja de una crema o gel es que se puede utilizar de manera higiénica. Cuando se utiliza una crema o gel, la probabilidad de infección cruzada entre diferentes partes del cuerpo, particularmente la cara, es relativamente baja en comparación con, por ejemplo, el uso de una barra. Incluso, si se usa de forma higiénica, varias personas pueden usar una crema o gel, sin que se produzca, o al menos con una probabilidad reducida de infección mutua entre las personas.

La composición de acuerdo con la invención preferiblemente no es visible después de la aplicación en la piel, ya que es de color transparente o tiene un color que se corresponde con el color de los labios y/o se absorbe rápidamente por la piel. Además, es ventajoso si la composición es resistente al agua. Esto evita que pierda su efecto bajo la influencia del agua. Esto es particularmente importante si la composición se aplica en las partes de alrededor de la boca. Las propiedades de resistencia al agua evitan que la composición desaparezca rápidamente de los labios a través del contacto con la saliva y/o con la lengua. El uso de, entre otros, vaselina y/o parafina líquida como aditivo le confiere a la composición propiedades de resistencia al agua.

La composición de acuerdo con la invención es preferiblemente adecuada para uso cosmético.

La invención se explica adicionalmente en base a las siguientes realizaciones ejemplares. Estas realizaciones ejemplares deben considerarse como realizaciones prácticas de la invención y de ninguna manera limitan el alcance de la invención.

**Ejemplo I:**

Se obtuvo una crema transparente resistente al agua mezclando los siguientes componentes en la proporción indicada, y se llenaron con la crema los tubos con un contenido de 30 ml.

| | |
|---|---|
| óxido de zinc, tamaño de partículas promedio 0,1 µm | 10 g |
| sulfato de zinc | 0,8 g |
| parafina líquida | 44,6 g |
| crema lanette | 44,6 g |

**Ejemplo II:**

Se obtuvo una crema transparente resistente al agua mezclando los siguientes componentes en la proporción indicada, y se llenaron con la crema los tubos con un contenido de 50 ml.

| | |
|---|---|
| óxido de zinc, tamaño de partículas promedio 0,05 µm | 16 g |
| sulfato de zinc | 2 g |
| Vaselina | 36,4 g |
| crema lanette | 145,6 g |

**Ejemplo III:**

Se obtuvo una crema transparente resistente al agua, primero (i) mezclando las siguientes sustancias del componente A en las cantidades indicadas mientras se calentaba a 75 a 80 %:

| A | | |
|---|---|---|
| Alcohol cetílico y estearílico | | 8,0 g |
| Eumilgin B2 (cetomacrogol 1000) | | 2,5 g |
| Miristato de isopropilo | | 1,5 g |
| Vaselina blanca | 10,0 g | |
| Parafina líquida 110 a 230 mpas | 10,0 g | |
| Subtotal | | 32,0 g |

Después (ii) las sustancias del componente B se suspendieron en la mezcla aún templada del componente A.

| B | | |
|---|---|---|
| Pigmento rojo de óxido de hierro E 172 | 0,02 g | |
| Óxido de zinc | | 7,5 g |
| Dióxido de titanio | | 2,5 g |
| Subtotal | | 10,02 g |

(iii) Las siguientes sustancias del componente C se mezclaron con o se disolvieron en agua a aproximadamente 80 °C.

| C | | |
|---|---|---|
| Agua desmineralizada (RO 80) | 55,0 g | |
| Sulfato de zinc | | 1,0 g |
| Ácido cítrico (para regulación del pH) | 0,4 g | |
| Alantoina | | 1,5 g |

| | | |
|---|---|---|
| Metil parahidroxi benzoato (como conservante) | 0,05 g | |
| Subtotal | | 57,98 g |
| Total | | 100 g |

(iv) La mezcla de la etapa (iii) se mezcló con la mezcla de la etapa (ii) y la totalidad se enfrió a aproximadamente 30 ºC.

(v) Se añaden 0,03 g de Menthae piperitae aetheroleum.

(vi) Se llenaron los tubos con un contenido de 50 ml con la crema con un SPF de 20.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición para su uso en el tratamiento preventivo de las ampollas febriles, incluidas las ampollas febriles recurrentes, en donde la composición comprende:

- 4 a 20 % (p/p) de óxido de zinc y/o dióxido de titanio;
- respecto a los iones zinc, 0,1 a 2,0 % (p/p) de una sal de zinc soluble en agua con acción antiviral, seleccionándose dicha sal de zinc del grupo que consiste en sulfato de zinc, cloruro de zinc, acetato de zinc, citrato de zinc, nitrato de zinc, tartrato de zinc, maleato de zinc, lactato de zinc, amino acetato de zinc, aspartato de zinc, glutamato de zinc, propionato de zinc, gluconato de zinc, butirato de zinc, formiato de zinc, glicérido de zinc, glicolato de zinc y sus hidratos; y
- un aditivo adecuado para la aplicación tópica;

en donde la composición se aplica de forma preventiva por vía tópica en partes de la cara que pueden verse afectadas por ampollas febriles.

2. Composición para el uso según la reivindicación 1, en donde la composición se aplica en la cara desde el momento en el que el usuario tiene un mayor riesgo de desarrollar ampollas febriles.

3. Composición para el uso según la reivindicación 2, en donde la composición se aplica hasta varios días, como de 1 a 5 días, después de que haya desaparecido el mayor riesgo.

4. Composición para el uso según las reivindicaciones 2 a 3, en donde el mayor riesgo comprende una exposición mayor a la radiación UV, y la composición se aplica en intervalos de 2 a 4 horas durante esta exposición mayor.

5. Composición para el uso según la reivindicación 1, en donde la composición se aplica en la cara durante varios días, como de 1 a 5 días, antes del día o los días en los que el usuario verdaderamente desea no tener ampollas.

6. Composición para el uso según la reivindicación 5, en donde la composición se aplica hasta e incluyendo el día o los días en los que el usuario verdaderamente desea no tener ampollas febriles.

7. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la sal de zinc es sulfato de zinc.

8. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición con respecto a los iones zinc comprende una cantidad de la sal de zinc no superior a 0,5 % (p/p).

9. Composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición comprende entre un 8 a 12 % (p/p), como un 10 % (p/p) de óxido de zinc y/o dióxido de titanio.

10. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma de crema o gel.

11. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que además contiene agua en una cantidad de 50 a 60 % (p/p), preferiblemente 52 a 58 % (p/p), lo más preferiblemente 55 % (p/p), y en donde el aditivo es una sustancia similar al aceite/grasa y la fase acuosa y la fase de aceite/grasa forman una emulsión de aceite/grasa en agua.

12. Composición para el uso según la reivindicación 11, en donde la emulsión es una emulsión estable.

13. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el aditivo se selecciona de modo que la composición sea resistente al agua.

14. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, con un factor de protección solar (SPF) de al menos 12, preferiblemente al menos 15, y lo más preferiblemente al menos 20.