

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 745**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)
A61P 15/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2003 E 09009452 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2108359**

54 Título: **Composiciones lubricantes que producen calor y no irritantes**

30 Prioridad:

01.05.2002 US 137509

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

06.11.2017

73 Titular/es:

**RECKITT BENCKISER (BRANDS) LIMITED
(100.0%)
103-105 Bath Road
Slough, Berkshire SL1 3UH, GB**

72 Inventor/es:

**AHMAD, NAWAZ;
SUN, YING y
LIN, SHUN, Y.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 640 745 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

Composiciones lubricantes que producen calor y no irritantes

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones lubricantes personales que producen calor y no irritantes cuando se aplican a la piel o membranas mucosas, especialmente mucosa vaginal u oral. Las composiciones de la presente invención son sustancialmente anhidras y contienen uno o más alcoholes polihídricos. La presente invención también se refiere al procedimiento que puede usarse para someter a ensayo y comparar la irritación de las composiciones de la presente invención y otros lubricantes personales conocidos en la técnica.

Antecedentes de la invención

10 En el campo de los lubricantes personales y medicamentos aplicados a membranas de la mucosa, de vez en cuando se han realizado intentos para superar el problema de la percepción de frío. Cuando un individuo se aplica lubricante personal o medicamentos de dichas composiciones a membranas de mucosas internas, con frecuencia el individuo experimenta una sensación de frío incómoda debida a la diferencia de temperatura entre el cuerpo y la temperatura ambiente.

15 Se conocen en la técnica un número apreciable de composiciones de lubricante personal. Estas composiciones varían desde geles a líquidos a supositorios vaginales y varían desde acuosos a aceites a basados en silicona. La mayor parte de las composiciones usadas hoy en día son geles acuosos o líquidos acuosos. Casi todos los lubricantes personales conocidos y disponibles para uso hoy en día son fríos al tacto, una sensación que puede ser incómoda.

20 Se conoce en el mercado o se describe en la bibliografía un número de composiciones que reivindican que transmiten una sensación de calor después de la aplicación a la piel o mucosa. Algunas de estas composiciones usan extractos de plantas que son irritantes para la piel y membranas de la mucosa y proporcionan una sensación o percepción de calor en virtud de su acción irritante. Otras reivindican que potencian el flujo sanguíneo con el fin de provocar el calentamiento del tejido. Aún otras alegan que trabajan con el principio de depresión del punto de congelación y son adecuadas para calentar en un microondas o enfriar en un refrigerador. Hay una composición cosmética que se convirtió en auto-calentable mediante inclusión de un compuesto que contiene un enlace boro-boro, que reacciona exotérmicamente con agua.

30 Un ejemplo de una composición conocida en el mercado, Prosensual™, distribuida por Lexie Trading, Inc., Fairlaw, Nueva Jersey, contiene extractos de plantas tales como *Cinnamon cassia* (canela), *Zingiber officinalis* (jengibre), menta, sándalo, naranja y clavo, que son bien conocidos por ser irritantes de la piel. Una composición de este tipo tiene la desventaja de provocar irritación en la mucosa, lo que puede ser problemático en relación con la mucosa vaginal u oral, ya que la irritación puede promover el crecimiento de bacterias no deseadas y provocar infección.

35 Otras composición actual, WET™ Heating Massage Oil, distribuido por International, Valencia, California, usa palmitato de retinilo (palmitato de vitamina A), *Prunus Amygdalis* (ciruelas pasas), *Amara* (almendra), *Persica gratissima* (aceite de aguacate), aceite de semilla de *Macdamia ternifolia*, aceite de nuez de *Kakeri*, *Helianthus annus* (girasol híbrido), aceite de semilla de *Cannabis sativa* (cáñamo) y *Aloe vera*. La mayoría de estos ingredientes son conocidos irritantes que no son adecuados para su uso en membranas de mucosas.

40 La patente de los Estados Unidos n.º 5.895.658, titulada "Liberación de L-arginina para provocar calentamiento de tejido, liberación sostenida de óxido nítrico para tratar efectos de la diabetes, estimular el crecimiento del cabello y curar heridas", describe una preparación para la producción de flujo sanguíneo potenciado en tejidos provocando de este modo efectos beneficiosos, tales como calentamiento de tejidos fríos de manos y pies.

45 La patente de los Estados Unidos n.º 5.513.629 titulada "Liberación y absorción de calor por microondas de composiciones y gel en recipiente plegable que comprende humectante, depresor del punto de congelación, sellador de gel, absorbente de poliacrilamida, aglutinante de almidón de maíz, aceite mineral y plastificantes, durabilidad y eficacia" describe composiciones que tienen un punto de vaporización alto y son, por tanto, adecuadas para el calentamiento en un horno de microondas o el enfriamiento en un refrigerador y la disposición en un recipiente adecuado o envase de vinilo, tal como un envase caliente-y-frío, pero no para consumo o uso humano.

Sin embargo, ninguna de las composiciones anteriores están realmente "calientes" o a una temperatura relativamente mayor que la temperatura ambiente del producto o el ambiente que las rodea.

50 La patente de los Estados Unidos n.º 4.110.426, titulada "Procedimiento de tratamiento de la piel y cabello con un compuesto de boro-oxígeno-boro orgánico cosmético auto-calentado" describe composiciones no acuosas tales como cremas de afeitado, que se vuelven auto-calentables mediante inclusión en las mismas de un compuesto que contiene al menos un enlace de boro-oxígeno-boro, tal como trietoxiboroxina. El compuesto que contiene boro reacciona exotérmicamente con agua u otro material prótico para aumentar la temperatura. Dichas composiciones
55 no son adecuadas para su uso vaginal u oral debido a la toxicidad potencial de los compuestos que contienen boro

para el sistema reproductor humano (Fail PA, y col., *general, reproductive, developmental, and endocrine toxicity of boronated compounds*, *Reprod toxicol* 12: 1, 1-18, Enero-Febrero, 1998).

Se han usado formas de energía física para potenciar el transporte de material a través de una membrana con fines terapéuticos. Dichas formas de energía incluyen electricidad, ultrasonidos y energía térmica (por ejemplo, entrega de fármaco asistida con calor), (revisado por Sun, en "*Skin Absorption Enhancement by Physical Means: Heat, Ultrasound, and Electricity*", *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc., 1997, páginas 327-355). El calentamiento local de un sistema de entrega de fármaco o formulación, así como también los tejidos de la piel o mucosa, no solo aumenta la energía termodinámica de las moléculas de fármaco y la permeabilidad de la membrana para facilitar el movimiento del fármaco a través de una membrana barrera, también mejora la circulación sanguínea en el tejido para facilitar la retirada del fármaco desde el tejido local a la circulación sistémica. Ambos procedimientos conducen a una absorción potenciada del fármaco. La evidencia experimental demuestra que el calentamiento de bajo nivel (es decir, una temperatura del tejido inferior a aproximadamente 42 °C) potencia de forma significativa la absorción del fármaco por vía percutánea.

La patente de los Estados Unidos n.º 5.658.583 describe un equipo de generación de calor para permeación por vía dérmica mejorada de productos farmacéuticos. El equipo incluye un depósito de formulación de fármaco delgado y una cámara de generación de calor por reacción de oxidación separada por una pared no permeable. El depósito de la formulación de fármaco aloja una cantidad predeterminada de una formulación que contiene agentes farmacéuticos. La cámara de regulación de generación de calor/temperatura incluye un medio de generación de calor que consiste en carbono, hierro, agua y/o sal que es activada tras el contacto con el oxígeno del aire. Sin embargo, un equipo de calentamiento complicado tal como este no es adecuado para su uso en la cavidad vaginal u oral por complicaciones obvias de seguridad.

Se ha usado también calor aplicado localmente (tal como un parche de calentamiento abdominal) para tratar la dismenorrea o los calambres menstruales, con eficacia demostrada (Akin MD y col., *Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea.*, *Obstet Gynecol* 97: 3, 343-9, Marzo, 2001).

La patente de los Estados Unidos n.º 6.019.782 describe compresas corporales térmicas desechables con generación de calor mediante una reacción de oxidación destinadas a aliviar el dolor menstrual cuando se aplican sobre la piel abdominal. Actualmente hay un producto comercial en el mercado de los Estados Unidos para el tratamiento de la dismenorrea basado en el calentamiento abdominal, los parches ThermaCare® Air-Activated Heatwraps, Menstrual Cramp Relief fabricados por Procter & Gamble (Cincinnati, OH). Sin embargo, no hay productos o descripción de calentamiento localizado internamente para tratar la dismenorrea.

El documento US2002/0013304 describe preparaciones que contienen una formulación farmacéutica de un agente androgénico para el uso vaginal u oral en la terapia de trastornos del deseo sexual femenino que comprende dos o más polioles y que comprende, adicionalmente, ésteres para potenciar la permeación del agente androgénico.

Sumario de la invención

Las composiciones de la presente invención se refieren a composiciones lubricantes que producen calor que son no tóxicas y no irritantes y se pueden usar como lubricantes personales diseñados para entrar en contacto con la piel o la mucosa. Cuando se mezclan con agua, las composiciones de la presente invención aumentan la temperatura o generan calor. Esto tiene un efecto calmante en los tejidos a los que se aplican estas composiciones.

Las composiciones de la presente invención se pueden aplicar a la piel o membranas de la mucosa, preferentemente la mucosa vaginal u oral. Las composiciones de la presente invención son sustancialmente anhidras ya que contienen menos de aproximadamente el 5 % en peso de agua y contienen dos alcoholes polihídricos.

Los inventores teorizan que, cuando los alcoholes polihídricos contenidos en las composiciones de la presente invención entran en contacto con agua o humedad corporal en humanos, éstos reaccionan con las moléculas de agua ambiental para provocar un aumento de temperatura o generar calor, teniendo de este modo un efecto calmante en los tejidos a los que se aplican estas composiciones.

De forma sorprendente, y al contrario de la creencia general de que los alcoholes polihídricos en composiciones son irritantes para la mucosa, se ha descubierto que las composiciones de la presente invención que contienen dichos alcoholes polihídricos no son irritantes. De hecho, estas composiciones son muy suaves para la piel y las membranas de la mucosa. Las composiciones de la presente invención son calmantes cuando se aplican a membranas de la mucosa oral y pueden actuar para aliviar la irritación leve de la boca y la garganta.

La combinación de alcoholes polihídricos en las composiciones de la presente invención se puede usar también como un vehículo para solubilizar fármacos de otra manera insolubles, incluyendo, pero no limitados a, antifúngicos, antibacterianos, antivíricos, analgésicos, esteroides antiinflamatorios, anticonceptivos, anestésicos locales, hormonas y similares.

Las composiciones de la presente invención también contienen de aproximadamente el 1 % en peso a

aproximadamente el 5 % en peso de un agente aislante que comprende miel o ésteres de alcohol isopropílico y ácidos grasos de alto peso molecular saturados, que actúa para conservar el aumento de temperatura manteniendo el calor dentro de la composición después de que se ha aplicado a la piel o mucosa.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La figura 1 es un gráfico que representa el % de células de la epidermis viables frente al tiempo de exposición usando la composición del ejemplo 1.
La figura 2 es un gráfico que representa el % de células de la epidermis viables frente al tiempo de exposición usando la composición del ejemplo 2.
- 10 La figura 3 es un gráfico que representa el % de células de la epidermis viables frente al tiempo de exposición usando un producto no irritante del estado de la técnica (K-Y Liquid®).
La figura 4 es un gráfico que representa el % de células de la epidermis viables frente al tiempo de exposición usando un producto de calentamiento del estado de la técnica (Prosensual®).
La figura 5 es un gráfico que compara la lubricidad frente al tiempo (segundos) de la composición del ejemplo 1 y tres lubricantes personales líderes en el mercado.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Las composiciones de la presente invención son sustancialmente anhidras ya que contienen menos de aproximadamente el 5 % en peso de agua y, mucho más preferentemente, contienen menos de aproximadamente el 3 % de agua. Las composiciones de la presente invención contienen dos alcoholes polihídricos. La porción de alcohol polihídrico de las composiciones de la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en: glicerina, alquilenglicol, polietilenglicol de distintos pesos moleculares y similares y/o combinación de los mismos. Más preferentemente, las composiciones de la presente invención contienen un polietilenglicol; mucho más preferentemente, el polietilenglicol se puede seleccionar entre el siguiente grupo: polietilenglicol 400 o polietilenglicol 300. Las composiciones de la presente invención contienen alcoholes polihídricos en una cantidad de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 98 % en peso de la composición.

Las composiciones de la presente invención también contienen un agente aislante que comprende miel o ésteres de alcohol isopropílico y ácidos grasos de alto peso molecular saturados, tales como ácido mirístico o palmítico, por ejemplo, miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo. El agente aislante está presente en las composiciones de la presente invención en una cantidad de menos de aproximadamente el 5 % en peso de la composición.

Las composiciones de la presente invención son inesperadamente auto-conservantes y pueden no requerir un conservante. Sin embargo, se puede añadir un conservante para transmitir una garantía adicional frente al crecimiento microbiano. Se puede seleccionar un conservante de entre los conservantes conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, pero no limitados a, uno o más de los siguientes: metilparabeno, ácido benzoico, ácido sórbico, ácido gálico, propilparabeno o similares. El conservante puede estar presente en las composiciones de la presente invención en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,75 % en peso de la composición.

Las composiciones de la presente invención pueden contener también preferentemente un éster. Más preferentemente, el éster es un éster de ácido graso. Mucho más preferentemente, el éster puede incluir, pero no se limita a: estearato de isopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, laurato de isopropilo y similares. Mucho más preferentemente, el éster es miristato de isopropilo.

Las composiciones de la presente invención pueden contener uno o más polímeros derivados de celulosa solubles en agua, gomas, quitosanos o similares. Dichos polímeros contribuyen a la viscosidad y bioadhesividad de las composiciones de la presente invención. Preferentemente, dichos polímeros derivados de celulosa son polímeros de hidroxialquilcelulosa. Más preferentemente, el polímero de hidroxialquilcelulosa es hidroxipropilcelulosa o Klucel®>, disponible en el mercado de Hercules Incorporated, Wilmington, Delaware.

Se teoriza que los alcoholes polihídricos usados en las composiciones de la presente invención son útiles como agentes de calentamiento y de generación de calor. La miel actúa como un agente aislante, protege a las composiciones de volverse demasiado frías. El éster, preferentemente un éster de ácido graso, actúa como un emoliente y lubricante. El polímero de celulosa es útil como un agente potenciador de la viscosidad. Las composiciones de la presente invención son únicas en cuanto a que lubrican, calientan y calman los tejidos del usuario, especialmente las membranas de la mucosa oral y vaginal, sin acarrear una sensación de frío. Además, son suaves y lubricantes.

Las composiciones de la presente invención pueden ser un líquido, un semisólido o un sólido dependiendo del uso particular pretendido de las mismas. Las composiciones de la presente invención se pueden formular también en cápsulas de gelatina blanda o dura, supositorios e impregnarse en tejidos o polímeros.

Las composiciones de la presente invención se pueden usar como lubricantes personales que transmiten una sensación de calor. La sensación de calor generada por las composiciones de la presente invención es calmante para la piel o membranas de la mucosa donde se aplican. Las composiciones de la invención poseen también un

sabor dulce y agradable, que es una ventaja particular cuando estas composiciones se usan por vía oral.

Las composiciones de la presente invención se pueden usar como humectantes personales, que conllevan una sensación de calor cuando se aplican a la mucosa de la vagina u oral.

5 Las composiciones de la presente invención se pueden usar también como un vehículo para entregar la medicación u otros agentes de tratamiento en las biomembranas incluyendo, pero no limitados a, hormonas, agentes antimicrobianos o antifúngicos y similares. Los agentes antifúngicos son preferentemente un azol o imidazol, incluyendo pero no limitados a, miconazol, econazol, terconazol, saperconazol, itraconazol, butaconazol, clotrimazol, tioconazol, fluconazol y ketoconazol, vericonazol, fenticonazol, sertaconazol, posaconazol, bifonazol, oxiconazol, sulconazol, elubiol, vorconazol, isoconazol, flutrimazol y sus sales farmacéuticamente aceptables y similares. Otros
10 agentes antifúngicos pueden incluir una alilamina o uno de las otras familias químicas, incluyendo pero no limitados a, ternafina, naftifina, amorolfina, butenafina, ciclopirox, griseofulvina, ácido undeciclénico, haloprogina, tolnaftato, nistatina, yodo, rilopirox, BAY 108888, purpuromicina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En una realización no reivindicada de la invención son composiciones para su uso vulvovaginal que contienen uno o más antibióticos. El antibiótico se puede seleccionar entre el grupo que incluye, pero no se limita a, metronidazol, clindamicina, tinidazol, ornidazol, secnidazol, refaximina, trospectomicina, purpuromicina y sus sales farmacéuticamente aceptables y similares.

20 En otra realización no reivindicada de las composiciones de la presente invención se incluyen composiciones para su uso vulvovaginal que contienen uno o más agentes antivíricos. Los agentes antivíricos pueden incluir preferentemente, pero sin limitarse a, inmunomodulares, más preferentemente imiquimod, sus derivados, podofilox, podofilina, interferón alfa, reticolos, cidofovir, nonoxinol-9 y sus sales farmacéuticamente aceptables y similares.

Otras realizaciones no reivindicadas más de las composiciones de la presente invención son composiciones que incluyen uno o más espermicidas. Los espermicidas pueden incluir preferentemente, pero sin limitarse a, nonoxinol-9, octoxinol-9, monolaurato de dodecaetilenglicol, laureth 10S y laurato de metoxipolioxietilenglicol 550 y similares.

25 Otras realizaciones no reivindicadas más de las composiciones de la presente invención son composiciones que contienen agentes antimicrobianos. Los agentes antimicrobianos pueden incluir preferentemente, pero sin limitarse a, gluconato de clorhexidina, poliestireno sulfonato de sodio, celulosa sulfato de sodio, partículas de plata de tamaño micro y submicrométrico, sales de plata y otros agentes antibacterianos conocidos en la técnica.

30 Otras realizaciones no reivindicadas más de las composiciones de la presente invención son composiciones que pueden incluir anestésicos locales. Los anestésicos locales pueden incluir preferentemente, pero sin limitarse a, benzocaína, lidocaína, dibucaína, alcohol bencílico, alcanfor, resorcinol, mentol y clorhidrato de difenilhidramina y similares.

35 Las composiciones de la invención pueden incluir también extractos de plantas tales como aloe, escoba de bruja, camomila, aceite de soja hidrogenado y harina de avena coloidal, vitaminas tales como la vitamina A, D o E y corticoesteroides tales como acetato de hidrocortisona.

40 En otra realización sin reivindicar de las composiciones y procedimientos de la presente invención se incluyen composiciones para su uso vulvovaginal que contienen una o más hormonas para el tratamiento de una reducción en la secreción de estrógenos en la mujer que necesita sustitución estrogénica tal como la mujer con atrofia vaginal. Las hormonas pueden incluir preferentemente, pero sin limitarse a, estrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en estradiol, benzoato de estradiol, cipionato de estradiol, dipropionato de estradiol, enantrato de estradiol, estrógeno conjugado, estriol, estrona, sulfato de estrona, etinilestradiol, estrofurato, quinestrol y mestranol.

45 En otra realización sin reivindicar de las composiciones y procedimientos de la presente invención se incluyen composiciones para su uso vulvovaginal que contienen uno o más analgésicos y/o agentes anti-inflamatorios no esteroideos para el tratamiento de la dismenorrea o los calambres menstruales. Los analgésicos y agentes anti-inflamatorios no esteroideos pueden incluir preferentemente, pero sin limitarse a, aspirina, ibuprofeno, indometacina, fenilbutazona, bromfenaco, fenamato, sulindaco, nabumetona, ketorolaco, y naproxeno y similares.

50 Otra realización no reivindicada más de las composiciones y procedimientos de la presente invención incluyen composiciones para su uso oral o vulvovaginal en relación con un procedimiento de potenciación de la absorción de agentes activos de las composiciones aplicadas en la membrana de la mucosa mediante el aumento de la temperatura de la composición y del tejido de la mucosa a través de la interacción de los alcoholes polihídricos en las composiciones y la humedad en la mucosa y posteriormente la liberación de calor.

55 Otra realización no reivindicada más de las composiciones de la presente invención incluye composiciones para su uso vulvovaginal en relación con las composiciones y procedimientos para la prevención y/o el tratamiento de la dismenorrea mediante producción de calor o calentamiento intravaginal. Preferentemente, la composición calienta la zona intravaginal a una temperatura preferentemente de entre aproximadamente 37 °C y aproximadamente 42 °C, más preferentemente de entre aproximadamente 38 °C y aproximadamente 41 °C. Las composiciones de la

invención para su uso en un procedimiento de este tipo pueden contener opcionalmente agentes activos tales como agentes analgésicos y agentes anti-inflamatorios no esteroideos para el tratamiento de la dismenorrea. La composición de la invención se puede administrar directamente en la vagina mediante un aplicador, o se puede impregnar en dispositivos vaginales tales como un tampón para aplicaciones intravaginales.

5 Las composiciones de la presente invención se pueden fabricar como un revestimiento de un tampón, o dispersar en todo el material de tampón absorbente, o incluirse dentro como un núcleo de un tampón. Las composiciones de la presente invención para el tampón que genera calor para prevenir y/o tratar la dismenorrea incluyen preferentemente una mezcla de polietilenglicoles de distintos pesos moleculares producidos por The Dow Chemical Company (Midland, MI) con los nombres comerciales de CARBOWAX SENTRY PEG 300 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 400 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 600 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 900 NP, CARBOWAX SENTRY PEG 1000 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 1450 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 3500 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 4000 NP, CARBOWAX SENTRY PEG 4600 NF y CARBOWAX SENTRY PEG 8000 NF. Las composiciones de la presente invención para la profilaxis y el tratamiento de la dismenorrea pueden contener uno o más polímeros y gomas derivados de celulosa solubles en agua que forman geles alrededor de los alcoholes polihídricos tales como glicerina, propilenglicol y polietilenglicoles reduciendo de este modo la disolución de los alcoholes polihídricos, prolongando la liberación de calor de solvatación y regulando la temperatura elevada en el intervalo de temperaturas preferido.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de determinación y comparación de niveles relativos de irritación provocada por fuentes particulares usando el ensayo de modelo de piel EpiDerm™, tales como composiciones aplicadas a la piel o células de la mucosa. El siguiente Ejemplo 1 ejemplifica el uso del procedimiento de la presente invención.

Ejemplo 1: ensayo de modelo de piel EpiDerm™ para someter a ensayo la irritación de lubricantes

El procedimiento designado como ensayo de modelo de piel EpiDerm™ usa las células epiteliales derivadas de piel humana como células diana y se encuentra disponible en el mercado en MatTek Corporation. Este ensayo se describe en Berridge, M.V., y col. (1996) *The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays That Use Tetrazolium Salts. Biochemica 4*: 14-19. Los materiales de ensayo se aplican directamente a la superficie del cultivo de células epiteliales. Este ensayo no se ha usado anteriormente para la determinación de toxicidad de materiales de ensayo. La toxicidad del material de ensayo se evalúa en base a la viabilidad relativa del tejido frente al tiempo. La viabilidad real del tejido se determina mediante reducción por la enzima microsómica dependiente de NAD(P)H de MTT en cultivos de control y tratados con artículo de ensayo. El control negativo usado en este ensayo fue agua desionizada y el control positivo fue Triton X-100. Se incubaron los cultivos celulares expuestos durante 4, 8, 16 y 24 horas y se sometieron a ensayo con respecto a la reducción de MTT. Los datos se presentan a continuación en las figuras 1 a 4 en la forma de supervivencia relativa (reducción de MTT relativa) frente al tiempo de exposición. Los productos con mayores tasas de supervivencia relativa son menos tóxicos o menos irritantes mientras que los de menores tasas de supervivencia son más tóxicos o irritantes.

Las figuras 1 a 4 resumen los resultados del bioensayo de modelo de piel de EpiDerm. Los datos se representan como % de células viables frente al tiempo de exposición que varía de 4 a 24 horas. Las figuras 1 y 2 representan los resultados para dos composiciones de la presente invención, la composición 1 y la composición 2, respectivamente. La figura 3 representa los resultados de K-Y® Liquid que es un lubricante personal presente en el mercado. El K-Y® Liquid se ha demostrado seguro y no irritante en el ensayo en animales y humanos y en el historial de uso en humanos a largo plazo. Los resultados de K-Y® Liquid mostraron un 100,3 % de células viables después de 24 horas de exposición (figura 3).

El ejemplo 1 de la invención (figura 1) y el ejemplo 2 de la invención (figura 2) mostraron un 91,1 % y un 96,9 % de células viables respectivamente. La figura 4 muestra los resultados de una composición que produce calor conocida en el mercado. Este producto usa materiales de plantas como canela, clavo, clavos de jengibre y naranja y otros para una sensación de producción de calor. Los resultados muestran solo un 37,6 % de células viables después de 24 horas de exposición a este producto. Esto indica que dichas composiciones serán irritantes para la piel y membranas de la mucosa. Las composiciones 1 y 2 de la presente invención, con un 91,1 % y un 96,9 % de células viables respectivamente, serán prácticamente no irritantes. El control positivo (Triton X-100) tiene solo un 22,4 % de células viables en el intervalo de 8 horas.

Ejemplo 2: generación de calor

Las composiciones de la presente invención son anhídras y contienen uno o más alcoholes polihídricos. Cuando se combinan con agua, los alcoholes polihídricos usados en las composiciones de la presente invención generan un aumento en la temperatura que tiene un efecto calmante en los tejidos a los que se aplican estas composiciones. En el uso real las composiciones de la invención interactúan con la humedad de la mucosa vaginal u oral, con lo que aumenta la temperatura o se genera sensación de calor.

Los datos de "generación de calor" resumidos en la tabla 1 a continuación se generaron mezclando 20 ml de cada uno de los ingredientes de la composición 1 y la composición 1 de la presente invención con 20 ml de agua. La

temperatura del producto y la del agua se registraron antes de añadirse agua al producto. Después de la adición de agua se mezcló la mezcla durante dos minutos y se registró la temperatura real. Glicerina, propilenglicol y miel son los ingredientes de la composición 1. Es evidente a partir de la tabla 1 que cuando se mezcla con agua la temperatura de la mezcla aumenta en 5 °C para la glicerina, 7,5 °C para el propilenglicol, 9,44 °C para el polietilenglicol 400 y 6,94 °C para la composición del ejemplo 1 de la presente invención. El aumento calculado de temperatura para la composición 1, basado en el aumento de temperatura y en la cantidad en % en peso/peso de cada ingrediente individual en la composición fue de 6,041 °C. El aumento real de temperatura registrado para la composición 1 fue de 6,944 °C que es 0,903 °C mayor que la esperada lo que indica que hay un aumento inesperado en la temperatura que resulta de la combinación de ingredientes.

DATOS DE GENERACIÓN DE CALOR (AUMENTO DE TEMPERATURA EN °C) MEZCLANDO CANTIDADES IGUALES DE CADA PRODUCTO CON AGUA

Nombre del producto	Temperatura del producto (°C)	Temperatura del agua (°C)	Temperatura media esperada (°C)	Temperatura real (°C)	Aumento en temperatura (°C) (esperada menos real)
Ensayo con glicerina	20,55	21,66	21,11	26,11	5,00
Ensayo con propilenglicol	22,44	21,66	22,05	29,55	7,50
Miel	23,33	21,66	22,5	23,33	0,83
K-Y Warm®	23,33	21,66	22,5	29,44	6,94
Miristato de isopropilo	23,88	23,29	23,61	24,00	0,39
Polisorbato 60	21,61	23,39	22,5	28,39	5,89
Polietilenglicol 400	22,22	21,66	21,94	31,39	9,45

Aumento calculado en temperatura: con el fin de determinar el aumento esperado en temperatura de cada composición, el porcentaje de cada componente en dicha composición se multiplicó por el aumento de temperatura generado por dicho componente solo obteniendo su contribución esperada al aumento de temperatura. Estos valores se sumaron para calcular el aumento de temperatura esperado total. Estos valores después se compararon con el aumento de temperatura real generado por cada composición. Por ejemplo, se encontró que el aumento calculado en temperatura generado por la composición "K-Y Warm®" en la tabla anterior es como sigue y se comparó con el aumento de temperatura real para determinar la generación de calor inesperadamente mayor de la composición:

Propilenglicol (50 % de 7,50) =	3,75
Glicerina (45 % de 5,0) =	2,25
Miel (5 % de 0,83) =	0,041
Total	6,041

Diferencia: 6,944 – 6,041 = 0,903

Ejemplo 3: efecto del contenido de agua en la generación de calor

En contacto con humedad o agua el calor de solución es responsable de la acción de calentamiento de las composiciones de la presente invención. Existe la preocupación de que con la contaminación accidental con agua o la exposición prolongada a humedad excesiva se puede ver afectada de forma adversa la capacidad de calentamiento del producto. De acuerdo con este ejemplo, se añadió agua a las composiciones de la presente invención variando de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % como se esboza en la tabla 2 a continuación. El contenido se mezcló minuciosamente y las muestras se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 24 horas tras lo cual se determinó la generación de calor como se esboza en el siguiente párrafo. Los resultados muestran que el aumento de temperatura se reduce de forma proporcional dependiendo de la cantidad de agua añadida pero aún hay un aumento de 4,72 °C en la temperatura con la adición de aproximadamente el 10 % de agua.

Los resultados de este ejemplo se exponen en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2: efecto del contenido de agua sobre la generación de calor para K-Y Warm®

Nombre del producto	Temperatura de la muestra (°C)	Temperatura del agua (°C)	Temperatura media esperada (°C)	Temperatura real (°C)	Aumento en temperatura (°C) (esperada menos real)
Sin agua	23,22	21,11	22,16	28,61	6,45
1 % de agua	23,28	21,11	22,19	27,89	5,70
2 % de agua	22,39	21,11	22,19	27,61	5,42
3 % de agua	22,39	21,11	21,75	26,89	5,14
4 % de agua	22,33	21,11	21,72	27,05	5,33
5 % de agua	21,44	21,11	21,55	26,89	5,34
6 % de agua	21,44	21,11	21,55	26,89	5,34
7 % de agua	21,39	21,11	21,53	26,77	5,24
8 % de agua	22,00	21,11	21,55	26,77	5,22
9 % de agua	21,61	21,11	21,36	26,39	5,03
10 % de agua	21,39	21,11	21,25	26,11	4,86

Ejemplo 4: percepción de calor en el uso humano

Se realizó un estudio de uso en humanos con 246 sujetos. Se resumen los datos generados en este estudio a continuación en la tabla 2. Se pidió a los sujetos que usaran composiciones de la presente invención. Se les plantearon tres preguntas relativas a la percepción de calor mientras usaban el producto, como se indica a continuación:

1. ¿Produce calor al contacto?
2. ¿Da sensación de calor?
3. ¿No da sensación de frío?

Se pidió a los sujetos que registraran su respuesta como excelente, muy bueno, bueno, bastante bueno y malo. Se resumen las respuestas positivas en la tabla 2.

Tabla 3: PERCEPCIÓN DE CALOR EN EL ESTUDIO DE USO HUMANO CON 246 SUJETOS HUMANOS QUE USARON LA COMPOSICIÓN DEL EJEMPLO 1 DE LA INVENCION

PREGUNTA PLANTEADA	RESPUESTA POSITIVA (%)
Calor al contacto	
Excelente	25,12
Muy bueno	31,88
Bueno	24,64
Total	81,64
Sensación de calor	
Excelente	30,88
Muy bueno	28,92
Bueno	25,98
Total	85,78
No da sensación de frío	
Excelente	54,37
Muy bueno	29,61
Bueno	10,19
Total	94,53

Como se ha descrito en la tabla 3 anterior, el 81,64 % de los sujetos registraron una respuesta positiva en relación a que el producto “produce calor al contacto”, el 85,75 % de los sujetos sintieron que el producto “daba sensación de calor” mientras que el 94,53 % de los sujetos registraron que el producto “no daba sensación de frío”.

Ejemplo 4: comparación de lubricidad

Ahmad y col. en la patente de los Estados Unidos n.º 6.139.848, que se incorpora en el presente documento por referencia, describen un procedimiento para someter a ensayo la lubricidad de distintos lubricantes personales conocidos en el mercado. En el procedimiento de ensayo descrito, la lubricidad de distintos lubricantes personales comercializados se determinó durante un periodo de 300 segundos (5 minutos). Los datos de lubricidad desvelados en esta patente indican que el lubricante K-Y Liquid® tenía una lubricidad mayor y más duradera durante los 300 segundos del periodo de ensayo que los productos competitivos. Los datos de lubricidad expuestos en la patente de los Estados Unidos n.º 6.139.848 tienen un signo negativo (-) durante la fase de “empujar” y positivo (+) durante la

5 fase de "retirar" del experimento. Se sometieron a ensayo comparaciones de la presente invención usando el ensayo de lubricidad expuesto en la patente de los Estados Unidos n.º 6.129.848. Sin embargo, la duración del ensayo se extendió satisfactoriamente hasta 16 minutos (960 segundos) y los datos se trataron para "ajustar la curva" eliminando el signo negativo (-). Los datos de lubricidad para la composición 1 de la presente invención se comparan con los datos de K-Y Liquid® en la figura 5. Los datos indican que la composición 1 de la presente invención tiene una mayor lubricidad cuando se compara con K-Y Liquid® y que la composición 1 mantiene la alta lubricidad durante un periodo extendido de 16 minutos (960 minutos) y, por tanto, dura más.

Ejemplos 5-9: composiciones de la invención

10 Las siguientes composiciones de la presente invención se fabricaron como se indica a continuación: en primer lugar, se mezclaron propilenglicol y glicerina. Después, se añadieron un conservante y el agente aislante a la mezcla en el mismo recipiente. La mezcla después se calentó de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C para disolver por completo el conservante. Después, la mezcla se enfrió.

	Composición 1:	
15	Propilenglicol	50,00 %
	Glicerina	45,00 %
	Miel	5,00 %

	Composición 2:	
20	Propilenglicol	50,00 %
	Glicerina	20,00 %
	Miristato de isopropilo	27,00 %
	Polisorbato 60	3,00 %

	Composición 3:	
25	Propilenglicol	95,00 %
	Miel	5,00 %

	Composición 4:	
30	Propilenglicol	50,00 %
	Glicerina	20,00 %
	Miristato de isopropilo	29,50 %
	Klucel HF	0,50 %

	Composición 5:	
35	Propilenglicol	99,50 %
	Klucel HF	0,50 %

	Composición 6:	
40	Propilenglicol	49,80 %
	Glicerina	45,00 %
	Miel	5,00 %
	Conservante	0,20 %

	Composición 7:	
45	Nitrato de miconazol	2,00 %
	Propilenglicol	49,80 %
	Glicerina	43,00 %
	Miel	5,00 %
	Conservante	0,20 %

	Composición 8:	
50	Fluconazol	2,00 %
	Propilenglicol	49,80 %
	Glicerina	43,00 %
	Miel	5,00 %
	Conservante	0,20 %

	Composición 9:	
55	Metronidazol	3,00 %
	Propilenglicol	49,80 %
	Glicerina	42,00 %
	Miel	5,00 %
	Conservante	0,20 %

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende: de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 98 % en peso de dos alcoholes polihídricos seleccionados entre el grupo que consiste en: glicerina, alquilenglicol, polietilenglicol; de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % en peso de agente aislante que comprende miel o ésteres de alcohol isopropílico y ácidos grasos saturados de alto peso molecular; y menos de aproximadamente el 5 % en peso de agua.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende menos de aproximadamente el 1 % en peso de agua.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende adicionalmente un conservante.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho alquilenglicol se selecciona entre el grupo que consiste en: propilenglicol, butilenglicol y hexalenglicol.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho polietilenglicol se selecciona entre el grupo que consiste en polietilenglicol 300, polietilenglicol 400 y una mezcla de los mismos.
- 15 6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende adicionalmente un agente antimicrobiano.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende adicionalmente un espermicida.

Figura 1: resultados del bioensayo Epiderm para la composición de la invención (ejemplo 1)

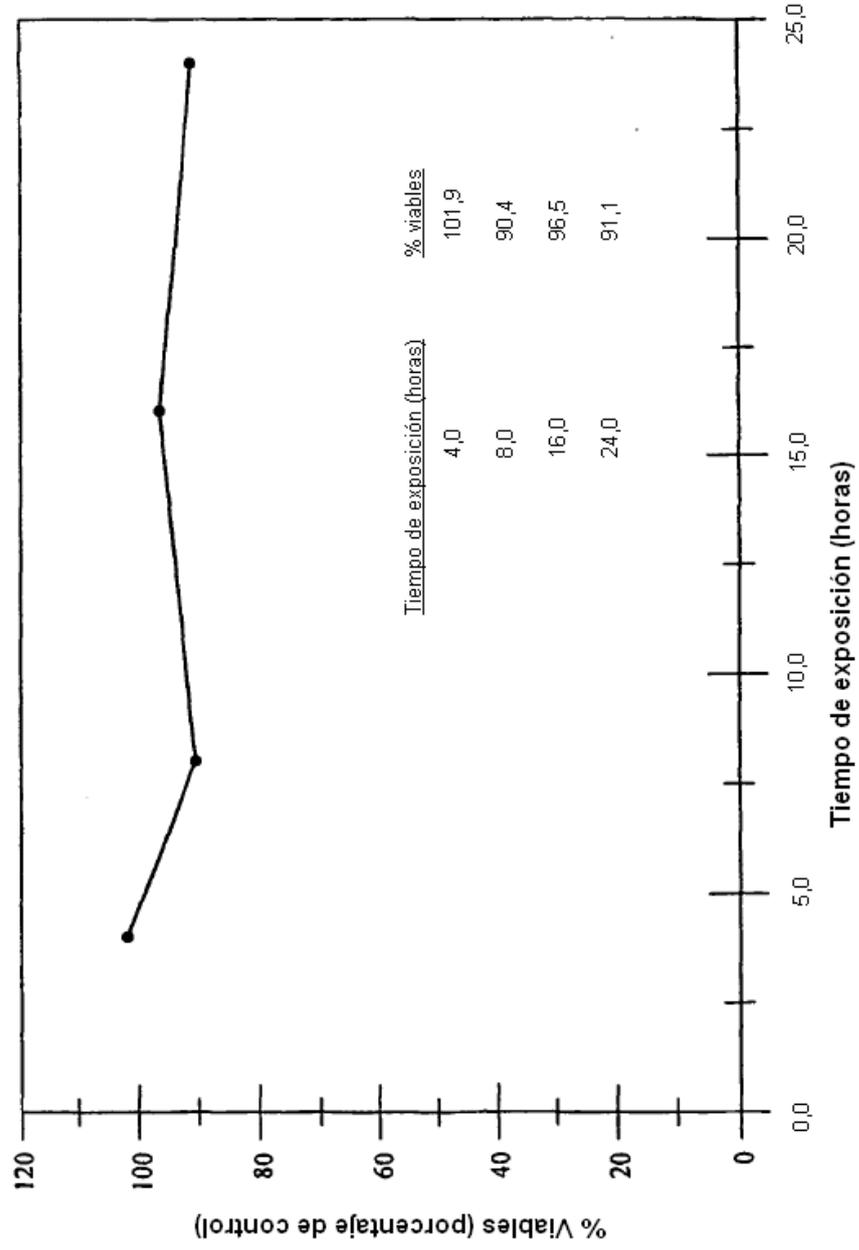


Figura 2: resultados del bioensayo Epiderm para la composición de la invención (ejemplo 2)

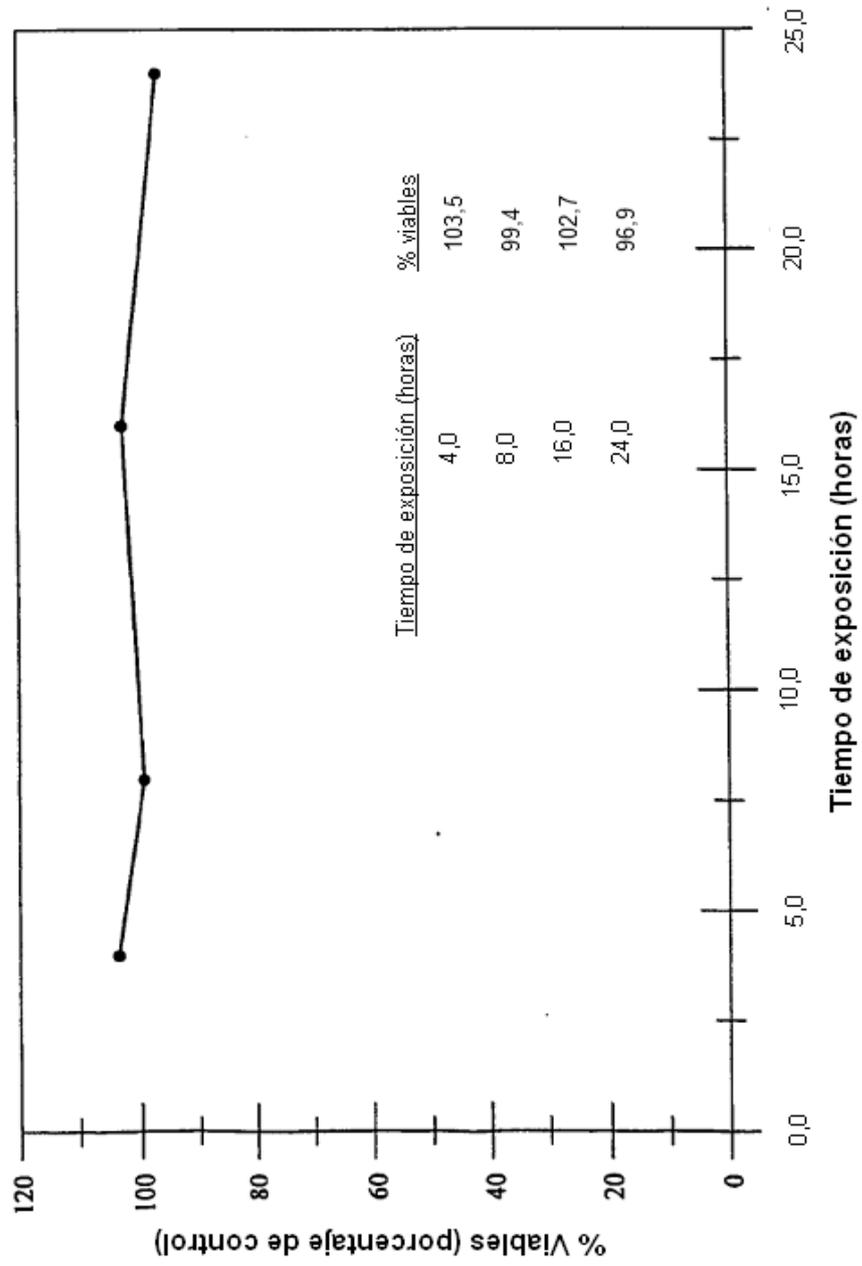


Figura 3: resultados del bioensayo Epiderm para el producto no irritante del estado de la técnica (K-Y Liquid)

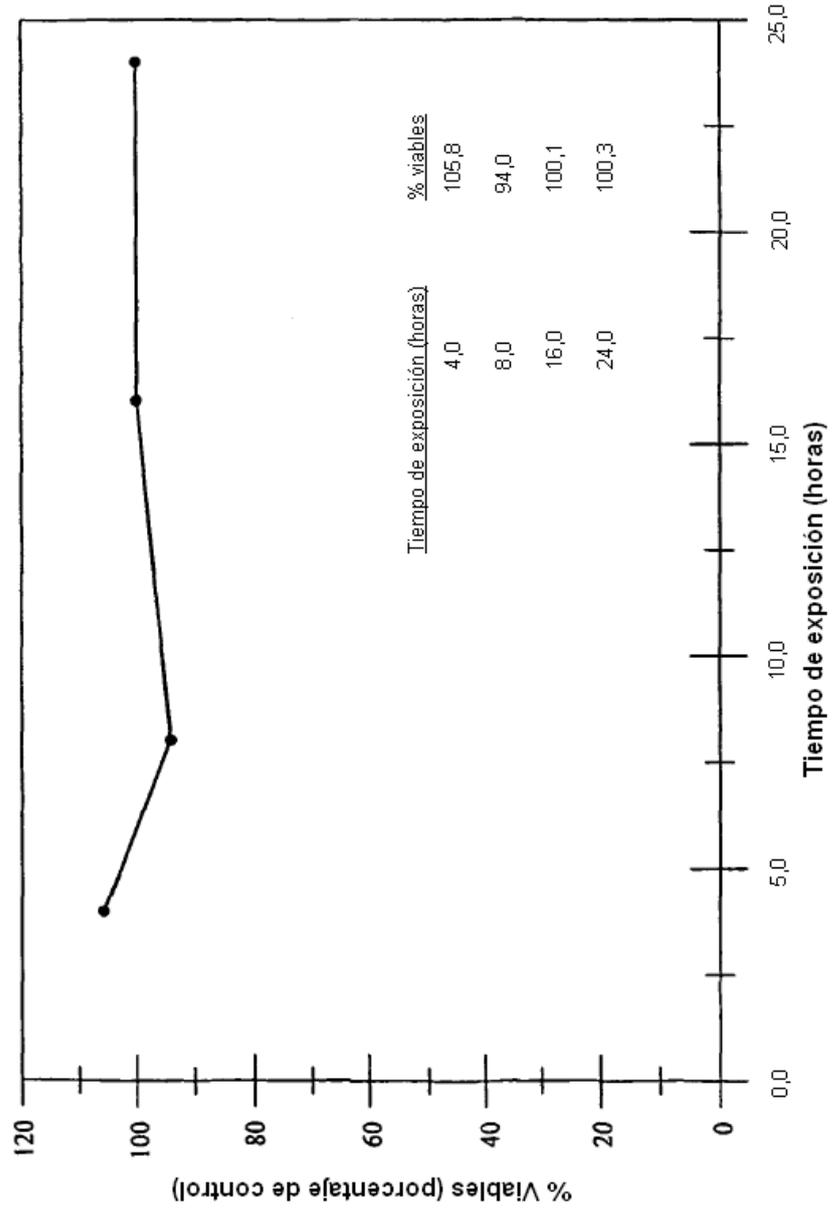


Figura 4: resultados del bioensayo Epiderm para el producto de producción de calor del estado de la técnica (Prosensual)

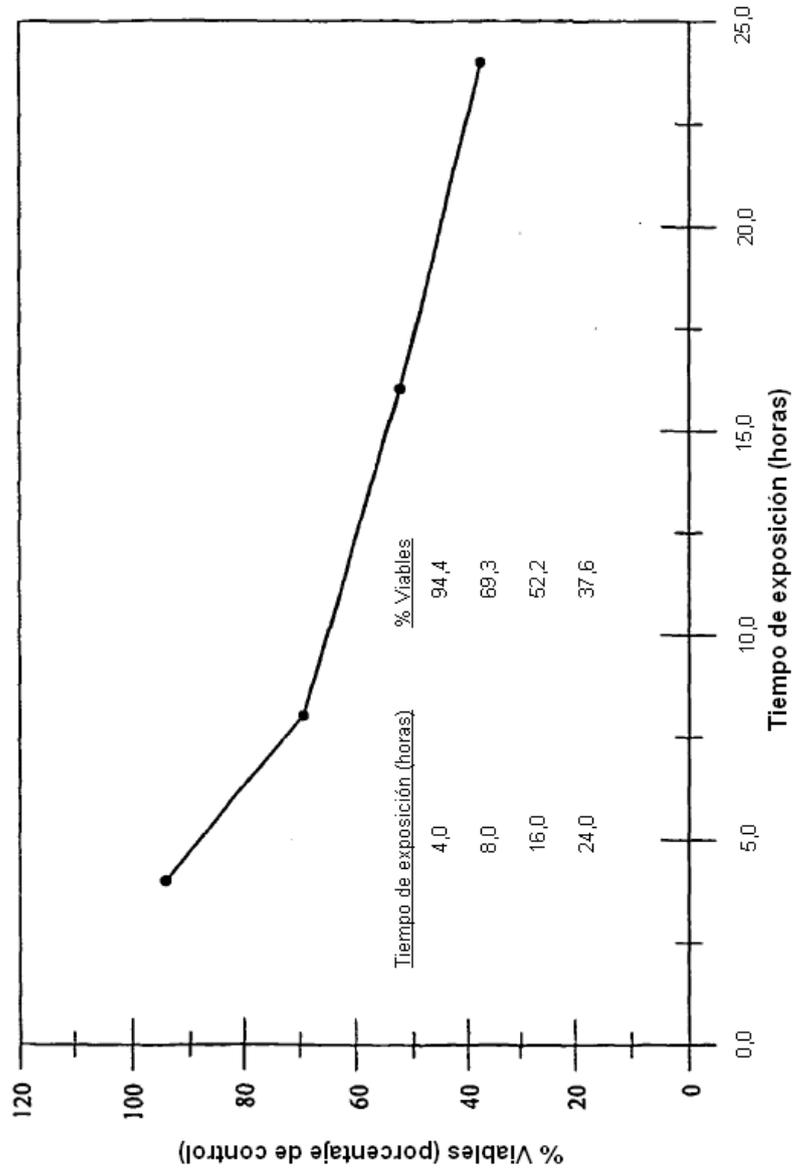


Figura 5: comparación de lubricidad de K-Y Silk-E, K-Y Warm (composición 1), K-Y Liquid, Wet y Astroglide

