



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-117647

54. TITULO

*COMPOSICIONES ANTIMICOTICAS EN GEL LUBRICANTES, GENERADORAS DE CALOR
Y NO IRRITANTES.*

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

*A61K 9/00 // A61K31/4174;
A61K31/415; A61K31/496.*

71. SOLICITANTE

MCNEIL-PPC, INC.

DOMICILIO

SKILLMAN, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

NOVIEMBRE 23, 2004

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04117647 00000000 Folios: 72
Fecha (AMD): 2004-11-23 16:09:48
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **McNeil-PPC, Inc.**
Dirección: 199 Grandview Road, New
Jersey 08558, Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Skillman, New
Jersey, Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: New Jersey,
Estados Unidos de América
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/13475 Fecha Mayo 1, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/092650 A1 Fecha Noviembre 13, 2003

6 **TÍTULO (54)** COMPOSICIONES ANTIMICOTICAS EN GEL LUBRICANTES, GENERADORAS DE CALOR Y NO IRRITANTES

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 9/00 // A61K 31/4174; 31/415; 31/496

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Mayo 1, 2002

Marzo 17, 2003

(31) Número de Solicitud

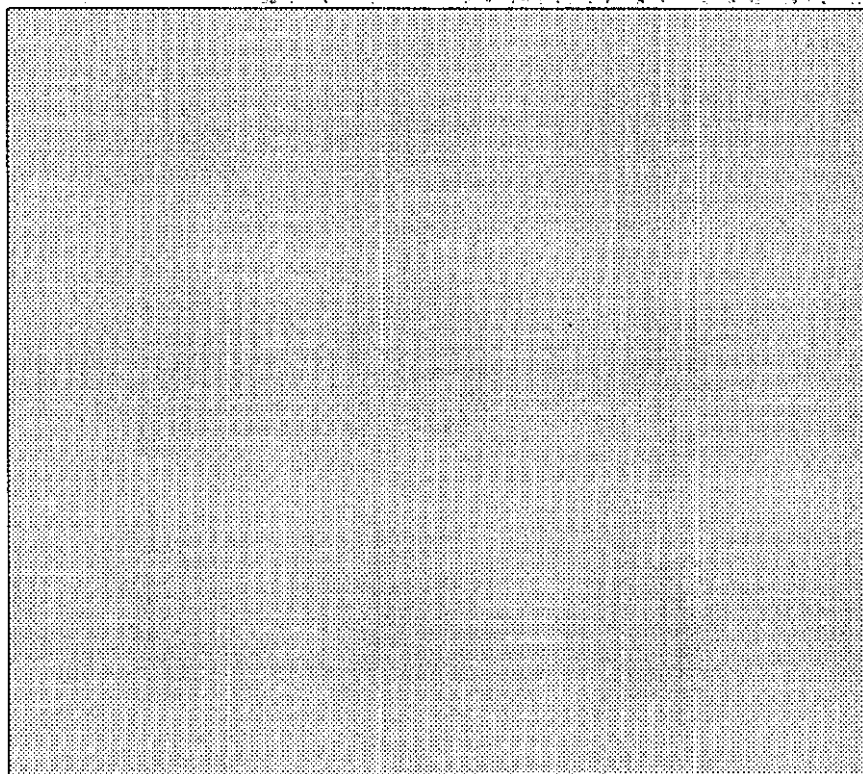
10/137.509

10/389.871

9 **Comprobante de pago No.** 04 - 84.867 **Fecha** Octubre 28, 2004

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 16.465
- ☒ Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 16.465**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2751/PCT

2751

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radiacion: 04117647 INVENTOS Folios: 72
Fecha (ANO): 2004-11-23 16:03:48
Tramite: R11 PCT-PATENT 379 FISE INCI 414 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIRECCION DE INVENTOS Y CREACIONES

TEL: 230176405-2

RECIBO OFICIAL DE CANT: \$ - 04,927
FECHA: OCTUBRE 26 DE 2004

DATA CONSERVACION DATA

PROFESIONISTA	TIPO PAIS	OPACIO	CONCEPTO	No. FOLIO	FECHA PQO	Ch. PAIS
ESPECIALISTA DE INGENIERIA	COLOMBIA	OPACIO PCT/PAIS	035-00115-6	20614045	20/10/2004	7,367,94,10

CONCEPTOS

CANT. MONEDAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-61-51 50.000000	1 TRAMITE DE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENTO	472,000.00
	TOTAL:	472,000.00

SON CINCO CIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS



RECEBIDO DE LA OFICINA DE INGENIERIA Y COMERCIO

RECIBO DE LA OFICINA DE INGENIERIA Y COMERCIO

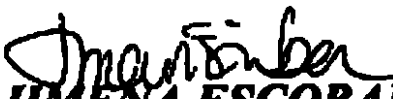
ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **AHMAD, Nawaz**
(26 Joseph Court, Monmouth Junction, New Jersey 08852, Estados Unidos de América);
- 2.) **LAMB, Christopher, Scott**
(4856 Green Heather Court, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América);
- 3.) **LONARDO, Emilia, Casilio**
(2 Rutledge Court, Plainsboro, New Jersey 08536, Estados Unidos de América).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **MCNEIL-PPC, INC**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del estado de New Jersey, Estados Unidos de América, domiciliada en 199 Grandview Road, Skillman, New Jersey 08558, Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"COMPOSICIONES ANTIMICOTICAS EN GEL LUBRICANTES, GENERADORAS DE CALOR Y NO IRRITANTES"**.

Clase: A61K 9/00


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 09-117647		(51) Int Cl: A61K 8/00	
(22) Fecha de solicitud: 23/11/2004		(71) Solicitante(s): McNELL-PPC, Inc.	
(30) Prioridad Estadinense	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
Estadinerse	10137,509	01/06/02	US
Estadinerse	10389,871	17/03/03	US
		(72) Inventor(es): AHMAD, Nawaz // LAMB, Christopher, Scott // LONARDO, Emilia, Castillo.	
		(74) Agente: JIMENA ENCARNAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional: -23/11/04-		(87) Publicación Internacional	
(88) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 01/05/03		N° publicación: WO 03/082650 A1 de 12/11/03	
No. de solicitud PCT/US03/13475			
(84) Título: COMPOSICIONES ANTIMICOTICAS EN GEL LUBRICANTES, GENERADORAS DE CALOR Y NO IRRITANTES.			

Reivindicación(es):

Fecha de Inicio fase nacional: **01/12/2004**

1.- Composiciones antimicóticas en gel anhidras que comprenden por lo menos un alcohol polihídrico, un agente gelificante y un compuesto de azol antimicótico.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere sustancialmente a composiciones lubricantes sustancialmente anhidras generadoras de calor, que son no tóxicas y no irritantes, que contienen alcoholes polihídricos, un agente 5 gelificante y alternativamente un agente de ajuste de pH para tratar infecciones micóticas y bacterianas; la invención también se refiere a métodos para usar dichas composiciones para generación de calor, lubricación, administración de ingredientes activos y para la prevención o tratamiento de 10 dismenorrea.

15

20

JJ

P04/1650F

COMPOSICIONES ANTIMICOTICAS EN GEL LUBRICANTES.
GENERADORAS DE CALOR Y NO IRRITANTES

SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud de patente de los Estados Unidos con No. de serie 10/137,509 y solicitud de patente co-pendiente con No. de serie _____ (caso de apoderado No. PPC 834 CIP) que se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

10

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a composiciones en gel sustancialmente anhidras claras que son capaces de disolver ciertos compuestos antimicóticos de azol y suministrarlos en una forma soluble. Actualmente, en todas las formulaciones antimicóticas y antibacterianas que contienen azol comercialmente disponibles, los agentes antimicóticos tales como miconazol, terconazol, itraconazol, clotrimazol y otros azoles existen en forma insoluble, dispersos en bases en crema, supositorios o pomada como cristales micronizados. En general, los agentes de fármaco son mucho más efectivos cuando se suministran en una forma de solución. Los compuestos de azol casi no tienen solubilidad, si acaso, la tienen en solventes clásicos usados en las formas de dosis semisólidas o sólidas actualmente usadas para

administrar estos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La mayoría de las mujeres, por lo menos una vez en su vida
adolescen de infección micótica vaginal, existe una variedad de razones para
que ocurran estas infecciones. El uso amplio de antibióticos estimula el
sobrecrecimiento de *Candida albicans*. Esta condición, conocida como
vulvovaginitis (candidiasis vulvovaginal o VVC) generalmente se trata con
10 agentes antimicóticos de azol aplicados ya sea por vía intravaginal u oral. Sin
embargo, quienes la padecen con frecuencia creen erróneamente que su
infección vaginal es una infección micótica que puede ser tratada con
productos antimicóticos de mostrador (OTC). Quienes la padecen realmente
pueden tener una infección bacteriana, y no una infección micótica. Los
15 productos antimicóticos de OTC no son efectivos contra infecciones
bacterianas (también conocidas como "vaginosis bacterianas"), una condición
crónica que es mucho más común que la VVC. Clínicamente, la vaginosis
bacteriana es una infección vaginal polimicrobiana causada por un incremento
en el número de organismos anaeróbicos con una disminución concomitante
20 en lactobacilos en la vagina. El uso indiscriminado de productos antimicóticos
de OTC puede conducir a un riesgo añadido de encubrir infecciones
bacterianas.

Bajo condiciones estables, los lactobacilos, el organismo

predominante en la vagina normal, controlan el crecimiento de bacterias anaeróbicas y otras bacterias al producir peróxido de hidrógeno y ácido láctico a partir de glucógeno vaginal para mantener la acidez de la vagina. Por lo tanto, es de primordial importancia que los productos y composiciones
5 destinados a aplicación vaginal para el tratamiento de infecciones micóticas o bacterianas no afecten adversamente la población de lactobacilos y permitan que se mantenga un pH vaginal ácido sano.

Aunque la incidencia de vaginitis y vaginosis bacteriana es oscilante, existe sólo un número pequeño de productos actualmente
10 disponibles para tratar infecciones bacterianas. Por ejemplo, MetroGel-Vaginal® (metronidazol) y Cleosin® (clindamicina) están disponibles por prescripción para tratar vaginosis bacteriana. Sin embargo, se ha encontrado que aproximadamente 15-30% de pacientes que contraen vaginosis bacteriana desarrollan una infección de VVC de post-tratamiento,

15 Por lo tanto, existe una apremiante necesidad de un producto que trate tanto VVC como vaginosis bacteriana aniquilando los organismos causantes y por lo tanto que trate infecciones vaginales ya sea causadas por hongos o por bacterias.

Los tratamientos conocidos para VVC y vaginosis bacteriana
20 generalmente se relacionan con cantidades químicas antimicóticas y antibacterianas novedosas y formulaciones mejoradoras de penetración que incrementan la disponibilidad de compuestos existentes.

Por ejemplo, WO 99/63968A1 se refiere a un incremento en

solubilidad de agentes antibacterianos y antimicóticos deficientemente solubles mediante preparaciones acuosas y preparaciones acuosas reversiblemente gelificables con calor usando aceite de ricino endurecido con polioxietileno y/o polisorbato. El documento WO 88/43343A1 y la patente de E.U.A. No. 8,093,391 describen actividad incrementada de agentes basados en péptidos y otros agentes de tratamiento, incluyendo antimicóticos de azol, utilizando Pluronic P85 como un agente gelificante. El documento GB 2,327,344 describe derivados antimicóticos/antibacterianos de azol en formulaciones en combinación con sales de plata para el tratamiento de heridas, úlceras y quemaduras. El documento GB 2,187,958 y la patente de E.U.A. No. 4,803,088 describen una composición farmacéutica tópica que usa una mezcla de un compuesto de plata antimicrobiano en combinación con un compuesto de azol para tratar quemaduras, úlceras, lesiones e infecciones de la piel y membrana mucosa. El documento FR 2,805,745 describe composiciones para barniz de uñas antimicóticas y antisépticas que contienen un agente formador de película celulósica en solución con un solvente orgánico y formalina. El documento WO 88/18781 describe el uso de un derivado de aminoácido en la forma de ácido libre o sal, en el cual los átomos de nitrógeno de dos o más moléculas de aminoácidos están ligados por un grupo hidrocarbilo sustituido como un compuesto antimicótico y/o un compuesto antibacteriano.

Esfuerzos previos para solubilizar productos antimicóticos de azol tales como miconazol, terconazol, itraconazol, clotrimazol y otros han

Implicado el uso de solventes orgánicos tales como alcohol etílico en combinación con otros solventes orgánicos. Sin embargo, las composiciones basadas en alcohol son irritantes para las membranas mucosas y no se pueden usar en preparaciones destinadas para aplicación vaginal u oral.

5 Por lo tanto, persiste la necesidad de un producto eficiente, efectivo que sea capaz de enfrentar tanto VVC como vaginosis bacteriana mientras permita selectivamente la supervivencia y mantenimiento de la población de lactobacilos vaginales.

Un objetivo de esta invención es proveer un medio para
10 solubilizar compuestos de azol insolubles o escasamente solubles a fin de incrementar su eficiencia y espectro de su actividad. Un objeto de esta invención es también desarrollar composiciones novedosas que sean efectivas para tratar infecciones micóticas y bacterianas.

15 BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Las composiciones y métodos de esta invención se refieren a composiciones en gel claras en las cuales los compuestos de azol se incorporan en un estado completamente soluble. Las composiciones y
20 métodos de esta invención contienen alcoholes polihídricos como solventes para derivados de azol, particularmente, derivados antimicóticos de imidazoles y triazoles. Las composiciones de esta invención también contienen preferiblemente un agente gelificante, muy preferiblemente un derivado

gelificante de celulosa. Preferiblemente, los derivados gelificantes de celulosa útiles en las composiciones de esta invención son hidrocoloides. Los agentes gelificantes basados en celulosa clásicos son únicamente solubles en agua y no forman geles cuando se usan en combinación con solventes orgánicos.

5 Existen ventajas adicionales para el uso de las composiciones de esta invención en el suministro de agentes antimicrobianos a pacientes en los cuales las composiciones de esta invención pueden actuar para calentar el tejido al cual se aplican y sirven para lubricar dicho tejido. Las composiciones de esta invención también se pueden usar como composiciones lubricantes
10 que generan calor, que son no tóxicas y no irritantes que 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 gel y jalea de esta invención incrementan en temperatura o generan calor. Esto tiene un efecto sedante sobre los tejidos a los cuales se aplican estas composiciones.
15 Esto elimina sustancialmente la sensación o percepción de frío que los lubricantes personales convencionales transmiten al usuarios.

 Las composiciones de esta invención tienen excelentes características de lubricación. Los geles y composiciones de jalea de esta invención son más lubricantes que incluso productos lubricantes acuosos
20 actualmente disponibles en el mercado. Las composiciones de esta invención, particularmente, las composiciones de jalea de esta invención son novedosas en cuanto que su lubricidad incrementa al diluirse con agua. Las composiciones acuosas comercialmente disponibles conocidas disminuyen en

lubricidad al diluirse con agua. Esta es una ventaja particular en cuanto a que las composiciones de esta invención se pueden usar en conexión con la mucosa vaginal u oral húmedas y se lubricarán cada vez más al exponerse a la humedad en la misma.

5 Aunque ordinariamente se percibe que las composiciones anhidras son irritantes para la piel y las membrana mucosas, las composiciones en gel y jalea de esta invención son sorprendentemente no irritantes.

10 Las composiciones de esta invención se pueden aplicar a la piel o membranas mucosas, preferiblemente la mucosa vaginal u oral. Las composiciones de esta invención son de preferencia sustancialmente anhidras y preferiblemente contienen por lo menos un alcohol polihídrico.

15 Los inventores de la presente postulan la hipótesis de que, cuando los alcoholes polihídricos contenidos en las composiciones de esta invención entran en contacto con el agua o la humedad del cuerpo en humanos, reaccionan con las moléculas de agua ambiental para producir un incremento en temperatura o generar calor, teniendo así un efecto sedante sobre los tejidos a los cuales se aplican estas composiciones.

20 De manera sorprendente, y contrario a la creencia general de que los alcoholes polihídricos en las composiciones son irritantes para la mucosa, se ha encontrado que las composiciones de esta invención que contienen dichos alcoholes polihídricos son no irritantes. Los inventores de la presente invención postulan la hipótesis de que los hidrocoloides útiles en las

composiciones y métodos de esta invención se hinchan cuando entran en contacto con el agua, produciendo un gel de revestimiento de lubricación. Este revestimiento físicamente bloquea la acción irritante de otros elementos anhidros de las composiciones de esta invención. Además, como los
5 alcoholes polihídricos útiles en las composiciones de esta invención son humectantes y humectadores, cuando los hidrocoloides se hinchan y forman películas delgadas sobre los tejidos de la mucosa, las películas retienen a los humectantes sobre la superficie de los tejidos. De esta manera, las composiciones de esta invención superan las condiciones secas tales como
10 resequedad vaginal y resequedad de la boca causadas por varios factores incluyendo menopausia y envejecimiento, así como, varias condiciones de enfermedad.

Por lo tanto, las composiciones de esta invención son muy suaves para la piel y membranas mucosas. Las composiciones de esta
15 invención son sedantes cuando se aplican a membranas mucosas orales y pueden funcionar para aliviar irritación menor de la boca y garganta.

La combinación de alcoholes polihídricos en las composiciones de esta invención también se pueden usar como un vehículo para solubilizar fármacos de otra manera insolubles, incluyendo pero sin limitarse a
20 antimicóticos, antibacterianos, antivirales, analgésicos, esteroides antiinflamatorios, anticonceptivos, anestésicos locales, hormonas y similares.

Preferiblemente, las composiciones de esta invención se mantienen a un pH ácido. Un pH ácido es muy útil para el mantenimiento de la

flora vaginal y oral sana, particularmente para el mantenimiento de lactobacilos en el área vaginal. Se sabe que los ácidos o reguladores de pH convencionales son insolubles en composiciones anhidras. Preferiblemente, las composiciones de esta invención contienen un ácido orgánico que es soluble en la misma para mantener un pH ácido. Muy preferiblemente, el ácido orgánico es ácido láctico. El ácido láctico no es únicamente soluble en composiciones anhidras de esta invención, es un ácido natural generado en tejido humano y es muy seguro para usarse en las composiciones de esta invención. Dicho ácido orgánico es particularmente útil como un agente acidificante que puede ayudar a reducir el pH de los tejidos en donde se aplican las composiciones de esta invención. Esto ayudará a mantener el ambiente ácido natural de la mucosa y estimulará el crecimiento de la flora apropiada.

Las composiciones de esta invención también pueden contener preferiblemente un agente aislante que funciona para conservar el incremento de temperatura al mantener el calor dentro de la composición después de que se ha aplicado a la piel o mucosa. Muy preferiblemente, se puede utilizar miel como un agente aislante.

20

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una gráfica que ilustra el por ciento de células epidérmicas viables vs. tiempo de exposición usando la composición del

ejemplo 1.

La figura 2 es una gráfica que ilustra el por ciento de células epidérmicas viables vs. tiempo de exposición usando la composición del ejemplo 2.

5 La figura 3 es una gráfica que ilustra el por ciento de células epidérmicas viables vs. tiempo de exposición usando un producto de la técnica más avanzada no irritante (K-Y Liquid®).

La figura 4 es una gráfica que ilustra el por ciento de células epidérmicas viables vs. tiempo de exposición usando el producto generador de calor de la técnica más avanzada (Prosensual®).

La figura 5 es una gráfica que compara la lubricidad vs. tiempo (segundos) de la composición del ejemplo 1 y tres lubricantes personales de mayor venta en el mercado.

La figura 6 es una gráfica que representa los resultados de una prueba de calorimetría de barrido diferencial (DSC), que se empleó para caracterizar el calor liberado por las composiciones de esta invención cuando entran en contacto con agua para formar una solución. Durante esta prueba se midió la energía liberada cuando una película delgada de una composición en particular fue aplicada a una película delgada de agua.

20 La figura 7 representa una gráfica de la lubricidad de la Jalea KY® disponible comercialmente, medida tanto en su forma disponible comercialmente y en una dilución 1:1 con agua.

La figura 8 representa una gráfica de la lubricidad de la

composición 14 de esta invención con respecto a la lubricidad como inicialmente se hizo y en una dilución 1:1 con agua.

La figura 9 es una gráfica de una comparación de las lubricidades de la Jalea KY® y la composición 14 en sus formas iniciales.

5 La figura 10 es una gráfica que ilustra las lubricidades de dos composiciones de gel generadoras de calor de esta invención, composiciones 13 y 14, mostrando sus elevadas lubricidades.

La figura 11 es una gráfica que ilustra la lubricidad de Ultrageel KY® y la composición 14 diluida.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Las composiciones de esta invención son sustancialmente anhidras, preferiblemente conteniendo menos de aproximadamente 20% de
15 agua, muy preferiblemente conteniendo menos de aproximadamente 5% de agua y muy preferiblemente conteniendo menos de aproximadamente 3% de agua.

Preferiblemente, las composiciones de esta invención contienen por lo menos un alcohol polihídrico, y muy preferiblemente dos alcoholes
20 polihídricos. Preferiblemente, por lo menos uno de los alcoholes polihídricos de las composiciones de esta invención es un polialquilenglicol u otros seleccionados del siguiente grupo: glicerina, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol o polietilenglicol de varios pesos moleculares y/o combinación de

los mismos. Muy preferiblemente, las composiciones de esta invención contienen un polietilenglicol; muy preferiblemente, el polietilenglicol se puede seleccionar del siguiente grupo: polietilenglicol 400 o polietilenglicol 300. Las composiciones de la presente invención deben contener alcoholes polihídricos en una cantidad de alrededor de 80% a aproximadamente 98% en peso de la composición.

Las composiciones de esta invención también deben contener preferiblemente uno o más polímeros formadores de película derivados de celulosa solubles en agua, gomas, quitosán o similares. Preferiblemente, dichos polímeros derivados de celulosa son polímeros de hidroxialquilcelulosa. Muy preferiblemente, el polímero de hidroxialquilcelulosa se selecciona del siguiente grupo: hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa y similares. Muy preferiblemente, el polímero de hidroxialquilcelulosa es hidroxipropilcelulosa, tal como Klucel®, que está disponible comercialmente de Hercules Incorporated de Wilmington, Delaware. La mayoría de los polímeros derivados de celulosa son solubles en agua e insolubles en solventes anhidros excepto la hidroxipropilcelulosa, que es completamente soluble en la porción polihídrica anhidra de las composiciones de esta invención. Preferiblemente, las composiciones de esta invención contienen de alrededor de 0.15% a aproximadamente 0.6% en peso de hidroxipropilcelulosa para producir geles verticales y de alrededor de 1% a aproximadamente 4% de hidroxipropilcelulosa para producir jaleas tixotrópicas.

Las composiciones en gel de esta invención muy preferiblemente contienen hidroxipropilcelulosa en combinación con alcoholes polihídricos tales como propilenglicol, polietilenglicol 300 o 400 o glicerina para disolver completamente los compuestos antimicóticos de imidazol y triazol y forman
5 geles tixotrópicos claros.

La solubilización de estos compuestos no sólo incrementa su eficacia, sino también incrementa el espectro de su actividad. De manera sorprendente, se ha encontrado que estos compuestos antimicóticos en forma soluble ejercen actividad antibacteriana además de su actividad antimicótica.

10 Los agentes de tratamiento en un estado insoluble no pueden penetrar fácilmente y directamente las paredes celulares de hongos o bacterias, sino que limitan su disponibilidad y capacidad de restricción a su modo de acción. Una vez que los compuestos se vuelven solubles, pueden penetrar las paredes celulares de hongos y bacterias. Debido a que esto incrementa su

15 efectividad contra los organismos, se requiere una concentración o dosis mucho más baja para tratar una infección. Además, ahora son capaces de tratar infecciones causadas por más de un tipo de organismo en forma simultánea. Esto hará el tratamiento de infecciones vaginales más simple y más práctico, ya que las mujeres podrán usar una preparación para tratar

20 infecciones cualquiera que sea el organismo causante.

Otra ventaja sorprendente de las composiciones de esta invención es que la presencia de ácido láctico en las composiciones de esta invención sirve para mantener un pH vaginal ácido sano y por lo tanto una

población de lactobacilos sana. Las composiciones de esta invención son sorprendentemente selectivas en cuanto que combaten células de hongos y bacterias no deseadas mientras mantienen la población de flora vaginal apropiada.

5 Las composiciones de esta invención preferiblemente contienen también un agente aislante. Muy preferiblemente, el agente aislante debe ser miel o ésteres de alcohol isopropílico y ácidos grasos de peso molecular alto saturados tales como ácido mirístico o palmítico, v.gr., miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo. El agente aislante debe estar presente en las
10 composiciones de esta invención en una cantidad de alrededor de 1% a aproximadamente 5% en peso de la composición.

Las composiciones de esta invención son inesperadamente auto-conservadoras y pueden no requerir un conservador. Sin embargo, se puede añadir un conservador para impartir una garantía adicional contra crecimiento
15 microbiano. Un conservador se puede seleccionar de conservadores conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo pero sin limitarse a uno de los siguientes: metilparabeno, ácido benzolico, ácido sórbico, ácido gálico, propilparabeno o similares. El conservador puede estar presente en las composiciones de esta invención en una cantidad de alrededor de 0.01% a
20 aproximadamente 0.75% en peso de la composición.

Las composiciones de esta invención también pueden contener preferiblemente un éster. Muy preferiblemente, el éster es un éster de ácido graso. Muy preferiblemente, el éster puede incluir pero no limitarse a:

estearato de isopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, laurato de isopropilo y similares. Muy preferiblemente, el éster es miristato de isopropilo.

Las composiciones de esta invención pueden contener uno o
5 más polímeros derivados de celulosa solubles en agua, gomas, quitosán o similares. Dichos polímeros contribuyen a la viscosidad y bioadhesividad de las composiciones de esta invención. Preferiblemente, dichos polímeros derivados de celulosa son polímeros de hidroxialquilcelulosa. Muy preferiblemente, el polímero de hidroxialquilcelulosa es hidroxipropilcelulosa o
10 Klucel®, comercialmente de Hercules Incorporated, Wilmington, Delaware.

Se postula la hipótesis de que los alcoholes polihídricos usados en las composiciones de esta invención son útiles como agentes de calentamiento y generadores de calor. La miel funciona como un agente aislante, protegiendo a las composiciones para que no sean demasiado frías.
15 El éster, preferiblemente un éster de ácido graso, funciona como un emoliente y lubricante. El polímero de celulosa es útil como un agente mejorador de viscosidad. Las composiciones de esta invención son únicas en cuanto que lubrican, calientan y proporcionan sedación al usuario especialmente en las membranas mucosas orales y vaginales, sin transmitir una sensación de frío.
20 Además, son suavizantes y lubricantes.

Las composiciones de esta invención pueden ser un líquido, un semisólido o un sólido dependiendo del uso destinado particular de las mismas. Las composiciones de esta invención se pueden formular como geles

líquidos de jarabe, geles verticales o jaleas espesas. Preferiblemente, sus viscosidades variarán de alrededor de 1,000 cps a aproximadamente 7,000 cps para los geles y alrededor de 80,000 cps a aproximadamente 500,000 cps para las jaleas. Las composiciones de esta invención también se pueden
5 formular en cápsulas de gelatina blanda o dura, supositorios e impregnaciones en telas o polímeros.

Las composiciones de esta invención se pueden usar como lubricantes personales que transmiten una sensación de calor. La sensación de calor generada por las composiciones de esta invención es sedante ara la
10 piel o membranas mucosas en donde se aplican. Las composiciones de la invención también poseen un sabor dulce y agradable que es de beneficio particular cuando estas composiciones se usan por vía oral.

Las composiciones de esta invención también se pueden usar como humectantes personales, que transmiten una sensación de calor cuando
15 se aplican a la mucosa vaginal u oral. Se pueden usar como humectantes que transmiten una sensación de calor y alivian la sequedad vaginal o sequedad bucal.

Las composiciones de esta invención también se pueden usar como un vehículo para suministrar medicamentos u otros agentes de
20 tratamiento a membranas biológicas incluyendo pero sin limitarse a hormonas, antimicrobianos, antibacterianos, antibióticos, agentes antiinflamatorios no esteroides, espermicidas, inmunomoduladores, anestésicos, extractos vegetales, vitaminas, corticosteroides o agentes antimicóticos y similares.

Los agentes antimicóticos son preferiblemente azoles o imidazoles incluyendo pero sin limitarse a miconazol, econazol, terconazol, saperconazol, itraconazol, butaconazol, clotrimazol, tioconazol, fluconazol y ketoconazol, voriconazol, fenticonazol, sertaconazol, posaconazol, bifonazol, oxlconazol, sulconazol, elubiol, vorconazol, isoconazol, flutriamazol, tioconazol y sus sales farmacéuticamente aceptables y similares. Otros agentes antimicóticos pueden incluir una ellamina o una de las otras de las familias químicas, incluyendo pero sin limitarse a ternafina, naftífina, amorolfina, butenafina, ciclopirox, griseofulvin, ácido undecilénico, haloprogin, tolnaftato, nistatin, yodo, rilopirox, BAY 108888, purpurosomicina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Particularmente adecuados para usarse en los compuestos de esta invención son compuestos de azol insolubles o escasamente solubles que son capaces de presentar actividad antimicótica y antibacteriana al administrarse junto con los métodos de esta invención.

Otra modalidad de la invención son composiciones para uso vulvovaginal u otras mucosas, que contienen uno o más antibióticos. Los antibióticos se pueden escoger del grupo que incluye pero no se limita a, metronidazol, clindamicin, tinidazol, ornidazol, secnidazol, refaximin, trospectomicina, purpurosomicina y sus sales farmacéuticamente aceptables y similares.

Otra modalidad de las composiciones de esta invención incluye composiciones para uso vulvovaginal u otras mucosas que contienen uno o más agentes antivirales. Los agentes antivirales pueden incluir

preferiblemente pero no se limitan a inmunomoduladores, muy preferiblemente imiquimod, y sus derivados, podofilox, podofilina, interferón alfa, reticolas, cidofovir, nonoxinol-9 y sus sales farmacéuticamente aceptables y similares.

5 Otras modalidades de las composiciones de esta invención son composiciones que incluyen uno o más espermicidas. Los espermicidas pueden incluir preferiblemente pero no se limitan a nonoxinol-9, octoxinol-9, monolaurato dodecaetileneglicol, Laureth 10S, y laurato de metoxipolioxietilenglicol 550 y similares.

10 Otras modalidades de las composiciones de esta invención son composiciones que contienen agentes antimicrobianos. Los agentes antimicrobianos preferiblemente pueden incluir pero no se limitan a gluconato de clorhexidina, sulfonado de sodio-poliestireno, sulfato de sodio-celulosa, partículas de plata de tamaños de micras y submicras, sales de plata y otros
15 agentes antibacterianos conocidos en la técnica.

 Otras modalidades de las composiciones de esta invención son composiciones que pueden incluir anestésicos locales. Los anestésicos locales posiblemente pueden incluir pero no se limitan a benzocaina, dibucaina, alcohol bencílico, alcanfor, resorcinol, mentol y clorhidrato de
20 difenilhidramina y similares.

 Las composiciones de la invención también pueden incluir extractos vegetales tales como aloe, hamamelis, manzanilla, aceite de soya hidrogenado y harina de avena coloidal, vitaminas tales como vitamina A, D o

E y corticosteroides tales como acetato de hidrocortisona.

Otra modalidad de las composiciones y métodos de esta invención incluyen composiciones para uso vulvovaginal que contienen uno o más hormonas para tratar una disminución de la secreción de estrógeno en la
5 mujer que necesita reemplazo de estrógenos tales como mujeres con atrofia vaginal. Las hormonas preferiblemente pueden incluir pero no se limitan a estrógenos seleccionados del grupo que consiste de estradiol, benzoato de estradiol, cipionato de estradiol, dipropionato de estradiol, enantato de estradiol, estrógeno conjugado, estriol, estrona, sulfato de estrona,
10 etinilestradiol, estrofurato, quínestrol y mestranol.

En otra modalidad de las composiciones y métodos de esta invención, las composiciones pueden ser útiles para el tratamiento de disfunción sexual femenina como tales ya que pueden servir para incrementar el flujo sanguíneo a áreas en las cuales se aplican al incrementar la
15 temperatura sobre las mismas. Alternativamente, pueden contener agentes conocidos por los expertos en la técnica para tratar disfunción sexual femenina (incluyendo diferentes aspectos de disfunción sexual femenina tales como trastorno de excitación sexual femenina, trastornos de deseo sexual hipoactivo, trastorno orgásmico y similares) así como aquellos que tratan
20 dispareunia y/o vaginismo, o vulvodinia y para aliviar dolor durante las relaciones sexuales. Dichos agentes incluyen hormonas tales como estrógeno, prostaglandina, testosterona; bloqueadores de canales de calcio, moduladores colinérgicos, antagonistas de receptor alfa adrenérgicos,

agonistas de receptor beta adrenérgicos, activadores de proteína cinasa dependiente de AMPc, depuradores de superóxido, activadores de canales de potasio, compuestos similares al estrógeno, compuestos similares a la testosterona, benzodiazepinas, inhibidores de nervios adrenérgicos, 5 inhibidores de HMG-CoA reductasa, relajantes de músculo liso, moduladores de receptor de adenosina y activadores de adenilil ciclasa. Dichos agentes incluyen inhibidores de fosfodiesterasa-5 y similares.

Otra modalidad de las composiciones y métodos de esta invención incluyen composiciones para uso vulvovaginal que contiene uno o 10 más analgésicos y/o agentes antiinflamatorios no esteroideos para tratar dismenorrea o cólicos menstruales. Los analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos preferiblemente pueden incluir pero no se limitan a aspirina, ibuprofen, indometacina, fenilbutazona, bromfenac, fenamato, sulindac, nabumetona, ketorolac y naproxen y similares.

15 Otra modalidad más de las composiciones de esta invención incluyen composiciones para la mucosa oral y vulvovaginal y otro uso relacionado con un método de incrementar la absorción de agentes activos de las composiciones aplicadas en la membrana mucosa al incrementar la 20 composición y la temperatura del tejido de la mucosa mediante la interacción de los alcoholes polihídricos en las composiciones y humedad sobre la mucosa y calor subsecuentemente liberado.

Otra modalidad más de las composiciones de la presente invención incluyen composiciones para uso vulvovaginal que se relaciona con

composiciones y métodos para prevenir y/o tratar dismenorrea durante generación de calor o calentamiento intravaginal. Preferiblemente, la composición calienta el área intravaginal a una temperatura preferiblemente a aproximadamente 37°C y aproximadamente 42°C, muy preferiblemente entre
5 aproximadamente 38°C y aproximadamente 41°C. Las composiciones de la invención para usarse en dicho método pueden contener opcionalmente agentes activos tales como analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos para tratamiento de dismenorrea. La composición de la invención se puede administrar directamente en la vagina durante un aplicador o se
10 puede impregnar en dispositivos vaginales tales como tampones para aplicaciones intravaginales.

Las composiciones de esta invención se pueden fabricar como un revestimiento de un tampón, o dispersar a través del material del tampón absorbente, o encerrar dentro del núcleo de un tampón. Las composiciones de
15 esta invención para el tampón generador de calor para evitar y/o tratar dismenorrea preferiblemente incluyen una mezcla de polietilenglicoles de varios pesos moleculares producidos por The Dow Chemical Company (Midland, MI) bajo los nombres comerciales CARBOWAX SENTRY PEG 300 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 400 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 600
20 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 900 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 1000 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 1450 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 3500 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 4000 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 4600 NF, y CARBOWAX SENTRY PEG 8000 NF. Las Composiciones de esta

invención para profilaxis y tratamiento de dismenorrea puedan contener uno o más polímeros y gomas derivados de celulosa solubles en agua que formen geles alrededor de los alcoholes polihídricos tales como glicerina, propilenglicol y polietilenglicoles reduciendo así la disolución de los alcoholes polihídricos, prolongando la liberación de calor por solvatación y regulando la temperatura elevada en el intervalo de temperatura preferido.

Las composiciones de esta invención se pueden aplicar a los tejidos de mucosa oral o vaginal manualmente o mediante un hisopo o aplicador vaginal o de cualquier forma conocida por los expertos en la técnica.

Esta invención también se refiere a un método para determinar y comparar cantidades relativas de irritación causada por fuentes particulares usando la prueba de modelo de piel EpiDerm™ como se describe en el ejemplo 1, tales como composiciones aplicadas a la piel o células de la mucosa. El siguiente ejemplo 1 ilustra el uso del método de esta invención.

15

EJEMPLO 1

Prueba de modelo de piel EpiDerm™ para tratar irritación de lubricantes

El método designado como prueba de modelo de piel EpiDerm™ usa las células epiteliales derivadas de piel humana como células objetivo y está comercialmente disponible de MatTek Corporation. Esta prueba se describe en Berridge, M.V., et al. (1996) *The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays That Use Tetrazolium Salts*. Biochemica 4: 14-19.

20

Los materiales de prueba se aplican directamente a la superficie de cultivo de células epiteliales. Esta prueba no ha sido anteriormente usada para determinar toxicidad de materiales de prueba. La toxicidad del material de prueba se evalúa sobre la base de viabilidad relativa vs. tiempo. La viabilidad de tejido real se determina por la reducción de enzima microsomal dependiente de NAD (P) H de MTT en cultivos tratados con artículo de control de prueba. El control negativo usado en esta prueba fue agua desionizada y el control positivo fue Triton X-100. Los cultivos de células expuestos se incubaron durante 4, 8, 16 y 24 horas y se probaron para reducción de MTT. Los datos se presentan más adelante en las figuras 1 a 4 en la forma de supervivencia relativa (reducción de MTT relativa) versus tiempo de exposición. La irritación relativa en esta prueba se expresa mediante el porcentaje de tasa de supervivencia de células epidérmicas durante un periodo de 24 horas. Los productos con velocidades de supervivencia naturalmente más altas son menos tóxicos o menos irritantes. La tasa de supervivencia de cuatro composiciones de esta invención varían entre 81.3% y 90.3%, indicando que las composiciones de esta invención son esencialmente no irritantes.

Las figuras 1 a 4 resumen los resultados de la prueba biológica del modelo de piel epidérmica. Los datos se grafican como % de células viables vs. el tiempo de exposición que varía de 4 a 24 horas. Las figuras 1 y 2 representan los resultados para dos composiciones de esta invención, composición 1 y composición 2, respectivamente. La figura 3 representa los

resultados de K-Y Liquid, un lubricante personal establecido en el mercado. K-Y® Liquid es establecido como seguro no irritante en pruebas de animales y humanos y con historia de uso humano a largo plazo. Los resultados para K-Y® Liquid mostraron 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 91.1% y 96.9% de células viables respectivamente. La figura 4 muestra los resultados de una composición generadora de calor conocida en el comercio. Este producto utiliza materiales vegetales como canela, clavo, clavos de jengibre y naranja y otros para sensación de calor. Los resultados muestran sólo 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 mucosas. Las composiciones 1 y 2 de esta invención, con 91.1% y 96.9% de células viables respectivamente, serán prácticamente no irritantes. El control positivo (Triton X-100) tiene sólo 22.4% de células viables en el intervalo de 8 horas.

EJEMPLO 2

Generación de calor

20

Las composiciones de esta invención son anhidras y contienen uno o más alcoholes polihídricos. Cuando se combinan con agua, los alcoholes polihídricos usados en las composiciones de esta invención generan

un incremento en temperatura que tiene un efecto sedante sobre los tejidos en los que se aplican estas composiciones. Durante el uso real, las composiciones de la invención interactúan con la humedad de la mucosa vaginal u oral, incrementando así la temperatura o generando sensación de calor.

Los datos de "generación de calor" resumidos en el cuadro 1 siguiente se generaron mezclando 20 ml de cada uno de los ingredientes en la composición 1 y la composición 1 de esta invención con 20 ml de agua.. La temperatura del producto y la del agua se registraron antes de que se añadiera agua al producto. Después de la adición con agua la mezcla se mezcló durante 2 minutos y se registró la temperatura real. Glicerina, propilenglicol y miel son los ingredientes en la composición 1. A partir del cuadro 1, está claro que cuando se mezcla con agua, la temperatura de la mezcla aumenta en 5.04 °C para glicerina, 7.56°C para propilenglicol, 9.52°C para polietilenglicol 400 y 7°C para la composición del ejemplo 1 de esta invención. El aumento calculado en temperatura para la composición 1 basado en el aumento en temperatura y el % p/p en la cantidad de cada ingrediente individual en la composición fue de 6.09°C. El aumento de temperatura registrada real para la composición 1 fue de 7°C, que es 0.35°C mayor que la esperada, lo que indica que hay un incremento inesperado en la temperatura que resulta de la combinación de ingredientes.

CUADRO 1

Datos de generación de calor (aumento en temperatura °C) mezclando una cantidad igual de cada producto con agua

5		Nombre del producto	Temperatura del producto (°C)	Temperatura del agua (°C)	Temperatura esperada promedio (°C)	Temperatura real (°C)	Aumento en la temperatura (°C) (esperada menos real))
		Prueba de glicerina	20.5	21.6	21.1	26.1	5.04
10		Prueba de propilenglicol	22.4	21.6	22	29.6	7.56
		Miel	23.3	21.6	22.5	23.3	0.84
		K-Y Warm®	23.3	21.6	22.5	29.4	7
		Minisato de Isopropilo	23.6	23.4	23.5	23.9	0.39
		Polisorbato 60	21.5	23.4	22.5	28.4	5.94
15		Polietilenglicol 400	22.2	21.6	21.9	31.4	9.52

Aumento en temperatura calculada: con el fin de determinar el aumento en temperatura esperado de cada composición, el porcentaje de de cada componente en dicha composición se multiplicó por el incremento en temperatura generado por dicho componente sólo para obtener su contribución esperada al incremento de temperatura. Estos valores se añaden juntos para calcular el aumento en temperatura esperado total. Estos valores después se compararon con el aumento en temperatura real generado por cada composición. Por ejemplo, el aumento en temperatura calculado

generado por la composición de "K-Y Warm®" en el cuadro en rior se encontró como sigue y se comparó con el aumento de temperatura real para determinar la generación de calor inesperadamente mayor de la composición:

5	Proplenglicol (50% de 13.5)	= 6.75
	Glicerina (45% de 9.0)	= 4.05
	Miel (5% de 1.5)	= 0.075

	Total	10.875
	Diferencia: 12.5 - 10.875 = 1.625	

EJEMPLO 3

10 **Efecto de contenido de agua sobre la generación de calor**

Al contacto con la humedad o el agua, el calor de la solución es responsable de la acción de calentamiento de las composiciones de esta invención. Existe una preocupación de que con la contaminación accidental con agua o la exposición prolongada a humedad excesiva, la capacidad de calentamiento del producto puede ser adversamente afectada. De conformidad con este ejemplo, se añadió agua a composiciones de esta invención variando de alrededor de 1% a aproximadamente 10% como se delinea en el cuadro 2 siguiente. Los contenidos se mezclaron uniformemente y las mezclas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 24 horas después de lo cual se determinó la generación de calor como se delinea en el siguiente párrafo. Los resultados muestran que el aumento en temperatura es disminuido en forma proporcionada dependiendo de la cantidad de agua

añadida pero hay aun un incremento de 4.76°C en temperatura a una edición de aproximadamente 10% de agua.

Los resultados de este ejemplo se exponen en el cuadro 2 siguiente.

5

CUADRO 2

Efecto de contenido de agua sobre la generación de calor para K-Y

Warm®

10

Nombre del producto	Temperatura de la muestra (°C)	Temperatura del agua (°C)	Temperatura esperada promedio (°C)	Temperatura real (°C)	Aumento en la temperatura (°C) (esperada menos real)
Sin agua	23.2	21.1	22.1	26.33	5.49
1% de agua	23.3	21.1	22.15	27.68	5.74
2% de agua	22.4	21.1	22.15	27.61	5.51
3% de agua	22.4	21.1	21.68	26.88	5.18
4% de agua	22.3	21.1	21.65	27.05	5.37
5% de agua	21.8	21.1	21.55	26.88	5.37
6% de agua	21.8	21.1	21.55	26.88	5.37
7% de agua	21.7	21.1	21.52	26.77	5.28

15

20

8% de agua	21.8	21.1	21.55	26.77	5.28
9% de agua	21.5	21.1	21.36	26.38	5.08
10% de agua	21.3	21.1	21.25	26.1	4.76

EJEMPLO 4

Percepción de calor en uso humano

Se condujo un estudio de uso humano con 246 sujetos. Los
5 datos generados por este estudio se resume más adelante en cuadro 3. Se
pidió a los sujetos que usaran composiciones de esta invención. Se les
hicieron tres preguntas referentes a la percepción de calor mientras usaban el
producto, de la siguiente manera:

- 1. ¿Es tibio al contacto?
- 10 2. ¿Se siente tibio?
- 3. ¿No se siente frío?

Se pidió a los sujetos que registraran sus respuestas como
excelente, muy buena, buena, aceptable y mala. Las respuestas positivas se
resumen en el cuadro 3.

CUADRO 3

Percepción de calor en estudio de uso humano con 248 sujetos humanos usando la composición del ejemplo 1 de la invención

	Pregunta hecha	% de respuesta positiva
5	Tibio al contacto	
	Excelente	25.12
	Muy buena	31.88
	Buena	24.64
	Total	81.64
	Se siente tibio	
	Excelente	30.68
	Muy buena	28.92
	Buena	25.98
	Total	85.78
10	No se siente frío	
	Excelente	54.37
	Muy buena	28.61
	Buena	10.19
	Total	94.53

Como se expone en el cuadro 3 anterior, 81.64% de los sujetos registró una respuesta positiva de que el producto "tibio al contacto", 85.78% de los sujetos siente que el producto "se siente tibio" mientras que 94.53% de los sujetos registró que el producto "no se siente frío".

EJEMPLO 5

Comparación de Lubricidad

20

Ahmad et al. en la patente de E.U.A. No. 6,139,848 que se incorpora aquí por referencia, describe un método para probar lubricidad y varios lubricantes personales conocidos en el comercio. En el método de la

pru ba descrito, la lubricidad de varios lubricantes personales comercializados se determinó durante un periodo de 300 segundos (5 minutos). Los datos de lubricidad descritos en esta patente indican que el lubricante K-Y Liquid® tuvo una lubricidad mayor y una relación más larga durante el periodo de prueba 5 300 segundos que los productos competitivos. Los datos de lubricidad expuestos en la patente de E.U.A. No. 6,139,848 tienen un signo negativo (-) durante el "empuje" y un signo positivo (+) durante la fase de "tiro" del experimento. Las composiciones de esta invención se probaron usando la prueba de lubricidad expuesta en la patente de E.U.A. No. 6,129,848. Sin embargo, la duración de la prueba se extendió exitosamente a 16 minutos 10 (960 segundos) y los datos se trataron para "ajustar la curva" para eliminar el signo negativo (-). Los datos de lubricidad para la composición 1 de esta invención se compararon con los datos para K-Y Liquid® en la figura 5. Los datos indican que la composición 1 de esta invención tiene una lubricidad 15 mayor en comparación con K-Y Liquid® y que la composición 1 mantiene la lubricidad alta durante un periodo extendido de 16 minutos (960 segundos) y por lo tanto una duración mayor.

EJEMPLO 6

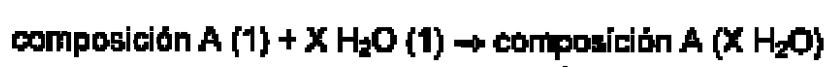
20

Calor de Solución

Se cree que el efecto de calentamiento de las composiciones de esta invención es causado por la generación de calor de la solución, a

diferencia de crear las condiciones para reacciones exotérmicas. Las reacciones exotérmicas dan por resultado la evolución de calor debido a reacción química entre dos compuestos químicos y no son controladas. Dicha reacción química exotérmica puede generar nuevos productos o entidades químicas, algunos de los cuales pueden no ser adecuados para tejidos humanos. Por el contrario, cuando se forma una solución hay un cambio de energía debido a la diferencia entre las fuerzas de atracción de moléculas diferentes y similares. Específicamente, se rompen enlaces entre moléculas de cada componente que está siendo mezclado y se forman nuevos enlaces entre moléculas vecinas de la mezcla o solución del producto. Este mecanismo es diferente de un calor de reacción debido a que no hay reordenamiento químico de los átomos constituyentes para formar productos a partir de reactivos. Como se puede ver a partir del siguiente experimento, el calor máximo generado o el aumento máximo en la temperatura no es mayor que 10.08°C, lo que hace a esas composiciones muy suaves y seguras.

Un procedimiento de solución para las composiciones de esta invención (composición A) en, por ejemplo, fluidos vaginales ("X H₂O") puede estar representado por la siguiente ecuación física:



La designación "composición 15 (X H₂O)" representa que el producto es una solución de 1 (mol) de composición 15 en X (mol) de H₂O. Por lo tanto usando la composición 15, una composición de conformidad con esta invención, como un lubricante personal no cambia la cantidad existente

de los fluidos vaginales que ocurren en forma natural. Simplemente forma una solución con ellos.

El incremento en temperatura máximo posible a partir de la generación de calor mediante el uso de las composiciones de esta invención se puede medir usando principios termodinámicos. Por ejemplo, se empleó calorimetría de escudriñamiento diferencial (DSC) para caracterizar el calor liberado por las composiciones de esta invención cuando entran en contacto con agua para formar una solución. En esta prueba, se midió la energía liberada cuando se aplicó una película delgada de una composición particular a una película delgada de agua. Los resultados de una prueba típica se presentan en la figura 6. El área del pico exotérmico (es decir, negativo) representa la energía total liberada durante la formación de una solución de la composición de esta invención y agua. El cuadro 4 resume la energía liberada para esta serie de experimentos.

15

CUADRO 4

Resumen de mediciones por DSC del calor liberado por la composición 16/agua

20

No. de experimento	Composición de la invención (mg)	Energía liberada (mJ)
1	17.85	398.878
2	22.5	355.108
3	28.32	267.229
Promedio	22.89	340.405
Desviación estándar	6.25	67.045

La liberación de energía medida por la DSC es representativa de la energía máxima que se veía sobre la superficie del tejido vaginal. Esto se debe a que el flujo de calor (flujo de energía) hacia la película delgada de agua durante la formación de la solución medida por la DSC es equivalente al
 5 flujo de calor (flujo de energía) que estaría en el fluido de la superficie del tejido vaginal. Por lo tanto, se puede usar la termodinámica para calcular el aumento en temperatura posible máximo de la siguiente manera:

$$Q_{\max} = C_{\text{pm}} \Delta T_{\max} \quad (\text{ecuación 1})$$

en donde, $Q_{\max}$ representa la energía máxima liberada durante el
 10 contacto (formación de solución) de la composición 15 y agua; C_{pm} representa la capacidad calórica de la solución 15 y agua; y $\Delta T_{\max}$ representa el aumento en temperatura máximo. Por lo tanto, reordenando la ecuación 1, se puede calcular $\Delta T_{\max}$, el aumento en temperatura máximo, basado en los valores conocidos o unidos de la energía máxima liberada y la capacidad calórica de
 15 la solución de la composición 15 de la siguiente manera:

$$\Delta T_{\max} = Q_{\max} / C_{\text{pm}} \quad (\text{ecuación 2})$$

Suponiendo una distribución normal, los resultados experimentales en el cuadro 4 se pueden usar para llevar a un estimado de caso peor para el valor máximo de $Q_{\max}$ de la siguiente manera:

20 $Q_{\max} = (\text{liberación de energía experimental promedio} + 3 \times (\text{desviación estándar de liberación de energía experimental})) / (\text{cantidad promedio de la composición 15})$

$$= \{(340.405 \text{ mJ}) + (87.045 \text{ mJ})\} / (22.89 \text{ mg})$$

$$= (541.539 \text{ mJ} / 22.89 \text{ mg})$$

(ecuación 3)

(usando esto como el límite superior, representa el 99.73% del límite de confianza superior para la distribución normal).

5 En el caso de C_{pm} , la más pequeña de la C_p para la composición 15 y la C_p para el agua se pueden usar al llegar a un estimado de caso peor para su valor mínimo. Dado que,

$$C_p (\text{composición 15}) = 0.54 \text{ cal} / (\text{g} \cdot ^\circ\text{C})$$

$$C_p (\text{composición 15}) = 1.00 \text{ cal} / (\text{g} \cdot ^\circ\text{C})$$

10 entonces,

$$C_{pm} (\text{caso peor mínimo}) = 0.54 \text{ cal} / (\text{g} \cdot ^\circ\text{C})$$

(ecuación 4)

Por lo tanto, un estimado de caso peor del incremento en temperatura máximo posible a partir de la generación de calor por la
15 composición 15 se puede obtener usando la combinación de las ecuaciones 2, 3 y 4 de la siguiente manera:

$$\Delta T_{max} = Q_{max} / C_{pm}$$

$$= ((541.539 \text{ mJ}) / (22.89 \text{ mg})) / (0.54 \text{ cal} / (\text{g} \cdot ^\circ\text{C})) \times$$

$$0.23901 \text{ cal} / \text{J}$$

$$20 = 10.5 ^\circ\text{C}$$

Por lo tanto, el calor máximo liberado al usar la composición 15 es, cuando mucho, de aproximadamente 10.5°C, un incremento relativamente pequeño en calor, lo que indica que el incremento de temperatura efectuado

por las composiciones de esta invención es seguro y cómodo para el usuario.

EJEMPLO 7

Generación de Calor

5

Las composiciones 10, 11 y 12 se probaron de conformidad con el siguiente procedimiento para determinar el grado al cual dichas composiciones generan calor al mezclarse con agua. Se generaron datos mezclando 20 ml de cada composición con 20 ml de agua. La temperatura de la composición y la del agua se registraron antes de que se añadiera agua a la composición. Después de la adición de agua, los contenidos se mezclaron durante diez minutos y la temperatura real se registró. Los resultados se exponen en el siguiente cuadro 5:

10



CUADRO 8

**Datos de generación de calor (aumento en temperatura de °C) mezclando
una cantidad igual de cada composición con agua**

Nombre del producto	Temperatura del producto (°C)	Temperatura del agua (°C)	Temperatura esperada promedio (°C)	Temperatura real (°C)	Aumento en la temperatura (°C) (esperada menos real)
Composición 10	22.7	21.7	22	30.72	8.79
Composición 11	22.7	21.7	22	28.44	8.49
Composición 12	22.7	21.7	22	30.61	8.68
Polietilenglicol 400	22.2	21.6	21.94	31.38	9.52
Propilenglicol	22.44	21.6	22.05	29.55	7.56
Glicerina	20.5	21.6	21.1	26.1	5.04

Se calculó el aumento en temperatura para las composiciones

10, 11 y 12:

Composición 10

Propilenglicol (38 % de 13.6) = 5.13

Polietilenglicol 400 (61.6% de 17.0) = 10.45

Total: 8.72°C

Composición 11

Para la composición 11, el aumento en temperatura calculado es

de 8.72°C

Composición 12

Para la composición 12 el aumento en temperatura calculado es

de 8.48°C

La temperatura calculada para las tres composiciones es muy

cercana al aumento en temperatura real.

EJEMPLO 8

Comparación de Lubricidad

5

Usando el método para probar y comparar la lubricidad de varios lubricantes personales expuestos en el ejemplo 3 anterior, se determinó la lubricidad de las composiciones de esta invención. El siguiente es un resumen de los resultados:

10

Las composiciones en gel de esta invención son tan lubricantes como las composiciones en gel acuosas descritas en la patente de E.U.A. No. 6,139,848 de Ahmad et al. En la figura 7, la lubricidad de KY® Jelly se midió tanto en su forma comercialmente disponible como en una dilución en 1:1 con agua. Al diluirse, la lubricidad no incrementó en forma sustancial.

15

Las composiciones en jalea de esta invención son más lubricantes en comparación con las jaleas acuosas de la técnica más avanzada conocidas en el comercio. La composición 14 de esta invención se midió con respecto a la lubricidad como se hizo inicialmente y en una dilución de 1:1 con agua. De manera sorprendente, su lubricidad incrementa sustancialmente (aproximadamente cuatro veces) al diluirse. Estos datos están representados en la figura 8. Por lo tanto, las composiciones en jalea de esta invención deben ser más lubricantes o su lubricidad se incrementa cuando estas composiciones se diluyen con agua en una relación 1:1. La

20

figura 9 d muestra una comparación de las lubricidades de KY® Jelly y la composición 14 en sus formas iniciales. La figura 2 ilustra las lubricidades de dos composiciones en gel que generan calor de esta invención. Las composiciones 13 y 14, mostrando sus lubricidades más altas. La figura 11 muestra KY® Ultragel y la composición 14 diluida.

EJEMPLO 9

Composiciones de la invención

Las siguientes composiciones de esta invención se hicieron de la siguiente manera: primero, se mezclaron propilenglicol y glicerina. Un conservador y el agente aislante se añadieron después a la mezcla en el mismo contenedor. La mezcla después se calentó de alrededor de 35°C a aproximadamente 45°C para disolver completamente el conservador. Después la mezcla se enfrió. Las composiciones en gel y jalea se hicieron mezclando propilenglicol, polietilenglicol e hidroxipropilcelulosa en un mezclador de alta velocidad a una temperatura de entre alrededor de 60°C y aproximadamente 70°C hasta que se obtuvo un gel o jalea suave. El gel o jalea resultante se enfrió a una temperatura de entre alrededor de 45°C y aproximadamente 55°C y se añadió ácido láctico. Esta masa se mezcló continuamente a aproximadamente 15 minutos o hasta que se disolvió el ácido láctico. La masa después se enfrió a temperatura ambiente.

Composición 1:		
	Propilenglicol	50.00%
	Glicerina	45.00%
	Miel	5.00%
Composición 2:		
5	Propilenglicol	50.00%
	Glicerina	20.00%
	Miristato de Isopropilo	27.00%
	Polisorbato 80	3.00%
Composición 3:		
	Propilenglicol	95.00%
	Miel	5.00%
Composición 4:		
10	Propilenglicol	50.00%
	Glicerina	20.00%
	Miristato de Isopropilo	29.50%
	Klucel HF	0.50%

	Composición 5:	
	Propilenglicol	99.50%
	Klucel HF	0.50%
	Composición 6:	
	Propilenglicol	49.80%
	Glicerina	45.00%
5	Miel	5.00%
	Conservador	0.20%
	Composición 7:	
	Nitrato de miconazol	2.00%
	Propilenglicol	49.80%
	Glicerina	43.00%
	Miel	5.00%
	Conservador	0.20%
10	Composición 8:	
	Fluconazol	2.00%
	Propilenglicol	49.80%
	Glicerina	43.00%
	Miel	5.00%
	Conservador	0.20%
	Composición 9:	
	Metronidazol	3.00%
	Propilenglicol	49.80%
15	Glicerina	42.00%
	Miel	5.00%
	Conservador	0.20%
	Composición 10 (gel):	
	Propilenglicol	38.00%
	Polietilenglicol 400	61.05%
	Acido láctico	00.20%
	Hidroxipropilcelulosa	0.75%
20	Composición 11 (jalea):	
	Propilenglicol	37.00%
	Polietilenglicol 400	61.05%
	Acido láctico	00.20%
	Hidroxipropilcelulosa	1.75%

	Composición 12 (gel):	
	Propilenglicol	48.00%
	Polietilenglicol 400	51.30%
	Acido láctico	0.20%
	Hidroxipropilcelulosa	0.50%
	Composición 13 (jalea):	
5	Propilenglicol	48.55%
	Polietilenglicol 400	50.00%
	Acido láctico	0.20%
	Hidroxipropilcelulosa	1.25%
	Composición 14 (jalea):	
	Propilenglicol	98.55%
	Acido láctico	0.20%
	Hidroxipropilcelulosa	1.25%
10	Composición 15 (jalea):	
	Polietilenglicol 400	98.55%
	Acido láctico	0.20%
	Hidroxipropilcelulosa	1.25%
	Composición 16 (gel):	
	Polietilenglicol 400	99.50%
	Acido láctico	0.20%
	Hidroxipropilcelulosa	0.30%
15	Composición 17 (gel):	
	Propilenglicol	74.50%
	Glicerina	25.00%
	Acido láctico	0.20%
	Hidroxipropilcelulosa	0.30%
	Composición 18 (gel):	
	Propilenglicol	74.50%
	Polietilenglicol 400	25.00%
	Acido láctico	0.20%
20	Hidroxipropilcelulosa	0.30%
	Composición 19 (gel):	
	Propilenglicol	69.50%
	Polietilenglicol 400	15.00%
	Glicerina	15.00%
	Acido láctico	2.00%
	Hidroxipropilcelulosa	0.30%

Composición 20 (jalea):		
	Propilenglicol	73.55%
	Polietilenglicol 400	25.00%
	Ácido láctico	0.20%
	Hidroxipropilcelulosa	1.25%
Composición 21:		
5	Propilenglicol	47.80%
	Polietilenglicol 400	48.00%
	Hidroxipropilcelulosa (Klucel HF)	2.00%
	Ácido láctico	0.20%
	Nitrato de miconazol	2.00%
Composición 22:		
	Propilenglicol	35.00%
	Polietilenglicol 400	60.48%
	Hidroxipropilcelulosa (Klucel HF)	2.00%
10	Ácido láctico	0.20%
	Nitrato de miconazol	2.00%
Composición 23:		
	Propilenglicol	48.80%
	Polietilenglicol 400	48.00%
	Hidroxipropilcelulosa (Klucel HF)	2.00%
	Nitrato de miconazol	2.00%
Composición 24:		
15	Propilenglicol	47.80%
	Polietilenglicol 400	48.00%
	Hidroxipropilcelulosa (Klucel HF)	1.00%
	Polivinilpirrolidona (K29-32)	3.00%
	Ácido láctico	0.20%
	Nitrato de miconazol	2.00%
Composición 25:		
	Propilenglicol	48.80%
	Polietilenglicol 400	48.00%
20	Hidroxipropilcelulosa (Klucel HF)	2.00%
	Itraconazol	2.00%

EJEMPLO 10

Prueba *in vitro* para actividad antibacteriana y antimicótica

Se usaron estudios de aniquilación con el tiempo *in vitro* para
5 probar la actividad antibacteriana y antimicótica de las composiciones de esta
invención. Una batería de organismos anaerobios vaginales que se sabía que
causaban infecciones vaginales bacterianas (BV), *Candida albicans* que es
responsable de la candidiasis vulvovaginal (VVC) y cepas de lactobacilos se
usaron para determinar la duración del tiempo de contacto requerido para
10 inhibir y aniquilar estos organismos de prueba. Los resultados de esta prueba
se resumen en el cuadro 6. Los resultados mostrados en las composiciones 1,
2 y 3 de la invención aniquilan las bacterias causantes de BV y *Candida*
albicans a la hora 0 o casi en forma instantánea.

De manera sorprendente, las composiciones de la invención no
15 tuvieron ningún efecto adverso sobre lactobacilos que siguieron creciendo
incluso después de 24 horas. Estos resultados muestran que los geles de esta
composición serán efectivos para tratar tanto infecciones vaginales micóticas
como bacterianas.

CUADRO 6

Resultados de evaluación *in vitro*: actividades de composiciones de la
Invención

Organismo	Ejemplo				
	Compo- sición 21	Compo- sición 22	Crema vaginal Monistat 3	Compo- sición 23	MetroGel vaginal
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	0	0	0	2
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	0	0	0	4
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	0	0	0	>9<23
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	0	2	1	>9<23
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	4	3	6	7	0
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	4	8	6	>7<23	0
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1	3	4	1	0
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	0	0	1	1	0
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	0	0	1	1	0
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	0	0	2	1	0
<i>Peptostreptococcus</i>	0	0	2	1	0
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	0	0	2	1	0
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	0	0	2	1	0
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	0	0	2	0	0
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	0	0	1	2	0
<i>Prevotella bivia</i>	0	0	1	1	0
<i>Prevotella bivia</i>	0	0	1	1	0
<i>Prevotella bivia</i>	0	0	1	1	0
<i>Prevotella disiens</i>	0	0	1	0	0
<i>Prevotella disiens</i>	0	0	1	0	0
<i>Prevotella disiens</i>	0	0	1	0	0
<i>Prevotella intermedia</i>	0	0	1	0	0
<i>Prevotella intermedia</i>	0	0	1	0	0

5

<i>Prevotella melaninogenica</i>	0	0	1	0	0
<i>Prevotella melaninogenica</i>	0	0	1	0	0
<i>Mobiluncus mulieris</i>	0	0	>24	0	1
<i>Mobiluncus mulieris</i>	0	0		0	3
<i>Lactobacillus plantarum</i>	0	0	1	0	
<i>Lactobacillus species</i>	4	8		3	>8<23
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	>24	>24		>24	>24
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	>24	>24		>24	24
<i>Candida albicans</i>	0	0		0	>8<23
<i>B. fragilis</i>	1	0	1	0	
<i>B. theta</i>	0	1		0	0

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Composiciones antimicóticas en gel anhidras que comprendan por lo menos un alcohol polihidrico, un agente gelificante y un compuesto de azol antimicótico.

 2.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque dicho compuesto antimicótico comprende un
10 compuesto de imidazol.

 3.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque el compuesto de imidazol se selecciona del grupo que consiste de econazol, itraconazol, saperconazol, itraconazol, butaconazol, clotrimazol, tioconazol, fluconazol y ketoconazol, voriconazol,
15 fenticonazol, sertaconazol, posaconazol, bifonazol, oxiconazol, sulconazol, elubiol, vorconazol, isoconazol, flutriamazol, tioconazol y sus sales farmacéuticamente aceptables.

 4.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición comprende un agente de ajuste
20 de pH.

 5.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el alcohol polihidrico se selecciona del grupo que consiste de: glicerina, alquilenglicol, polietilenglicol y una mezcla de los mismos.

mismos.

6.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el agente gelificante es hidroxipropilcelulosa.

7.- La composición de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque el agente de ajuste de pH es un ácido orgánico.

8.- La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque el ácido orgánico es un ácido alfa-hidroxiico.

9.- La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada además porque el ácido alfa-hidroxiico es ácido láctico.

10 10.- La composición de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque el polietilenglicol se selecciona del grupo que consiste de: polietilenglicol 300, polietilenglicol 400 y una mezcla de los mismos.

11.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición comprende de alrededor de 75% a aproximadamente 99% en peso de alcohol polihídrico, de alrededor de 0.1% a aproximadamente 4% de hidroxipropilcelulosa, de alrededor de 0.1% a aproximadamente 1% en peso de ácido láctico, y de alrededor de 0.25% a aproximadamente 20% en peso de un agente antimicótico.

20 12.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición es un gel transparente claro.

13.- Un método de tratamiento de candidiasis vulvovaginal que comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una composición

de conformidad con la reivindicación 1.

14.- Un método de tratamiento de vaginosis bacteriana que comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una composición de conformidad con la reivindicación 1.

5 15.- Un método de tratamiento de un paciente tanto con candidiasis vulvovaginal como con vaginosis bacteriana que comprende administrar a dicho paciente una composición de conformidad con la reivindicación 1.

10 16.- La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque la composición ajusta el pH de la vagina a un pH ácido entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5.

15 17.- Un método de tratamiento de un paciente tanto con infecciones micóticas como con infecciones bacterianas de la boca que comprende administrar a dicho paciente una composición de conformidad con la reivindicación 1.

18.- Un método de tratamiento de un paciente tanto con infecciones micóticas como con infecciones bacterianas de las uñas que comprende administrar a dicho paciente una composición de conformidad con la reivindicación 1.

52

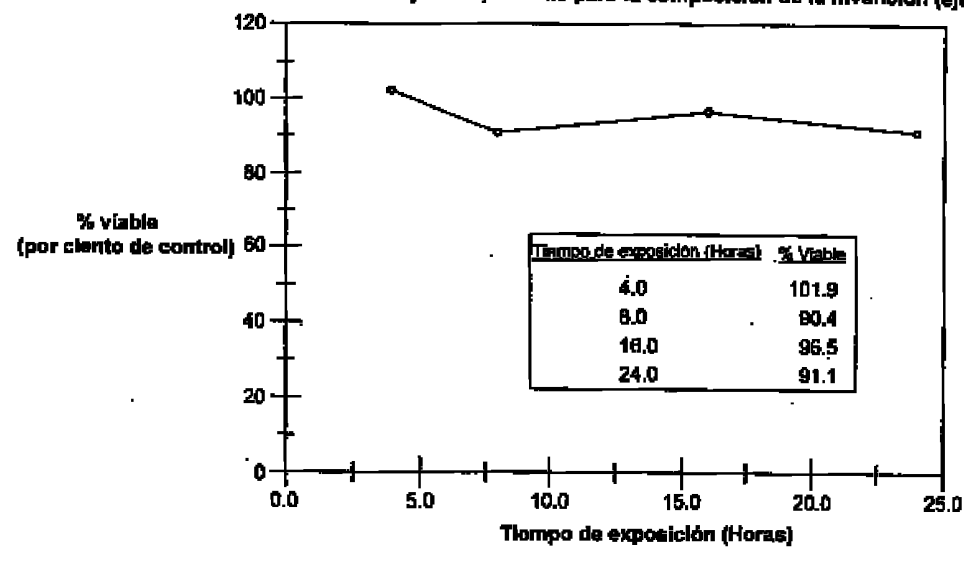
WFO 03/09/2004

PC/7000/12/75

56

FIG. 1

Resultados de bioensayo de epidermis para la composición de la invención (ejemplo 1)



1/11

2/11

57

FIG. 2

Resultados de bioensayo de epidermis para la composición de la invención (ejemplo 2)

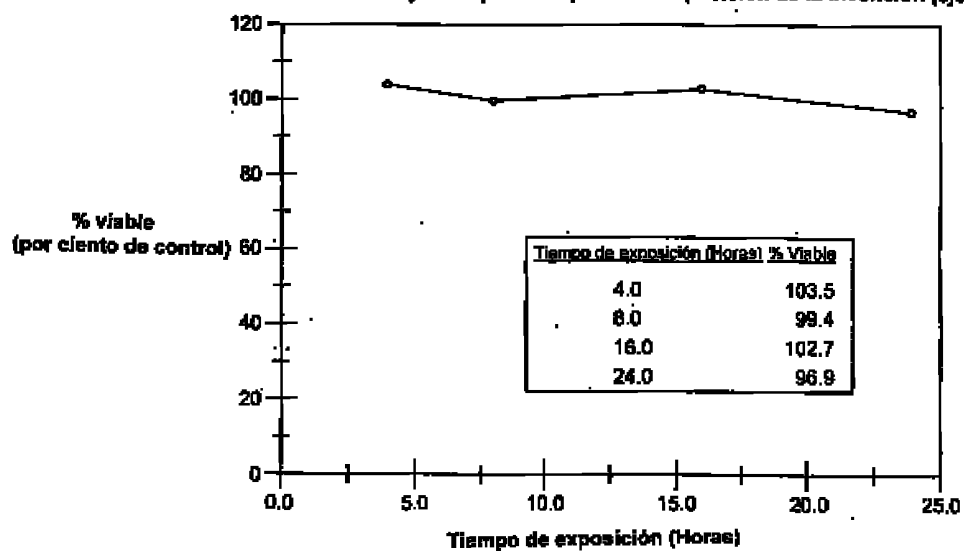
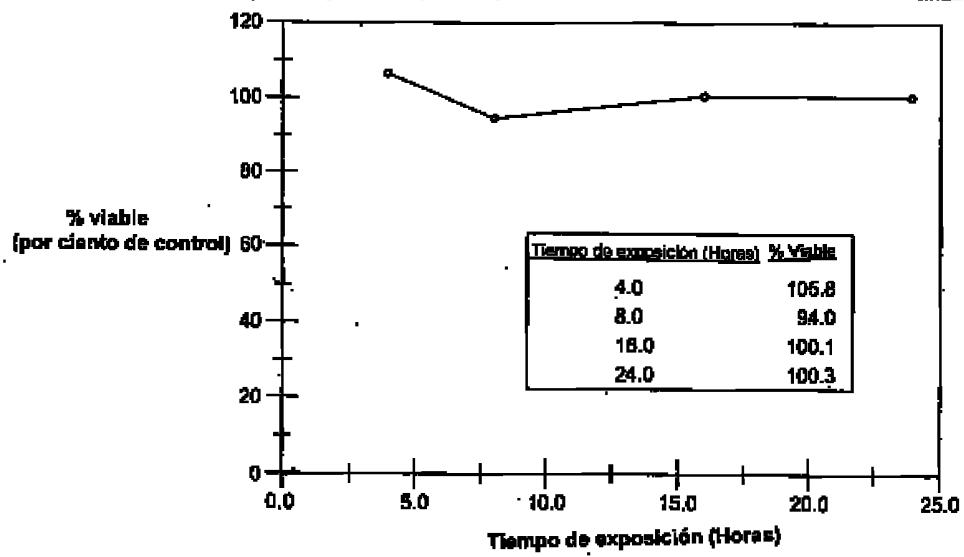


FIG. 3

Resultados de bioensayo de epidermis para el producto no irritante de la técnica más avanzada (K-Y Liquid®)



W01002250

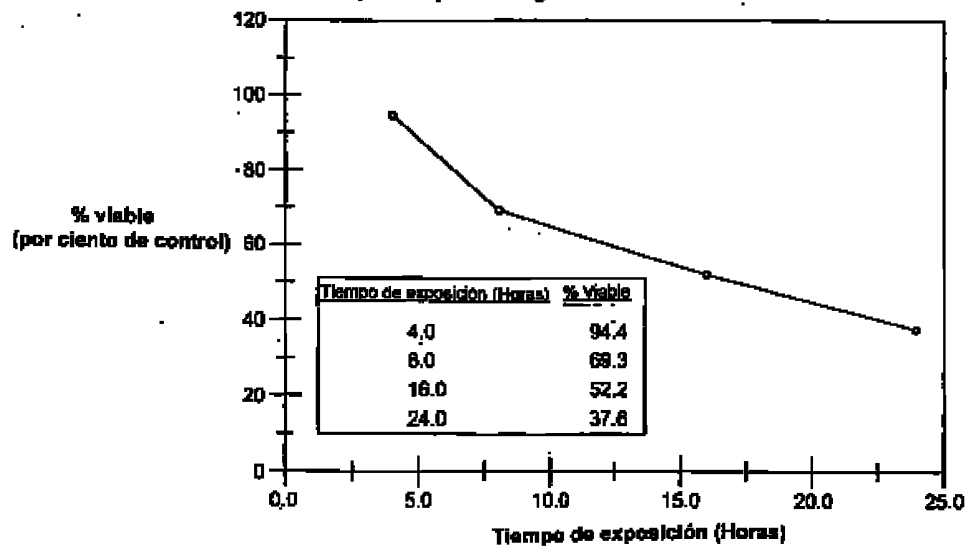
3/11

PC100001015

5/3

FIG. 4

Resultados de bioensayo de epidormis para el producto generador de calor de la técnica más avanzada (Pro sensual®)



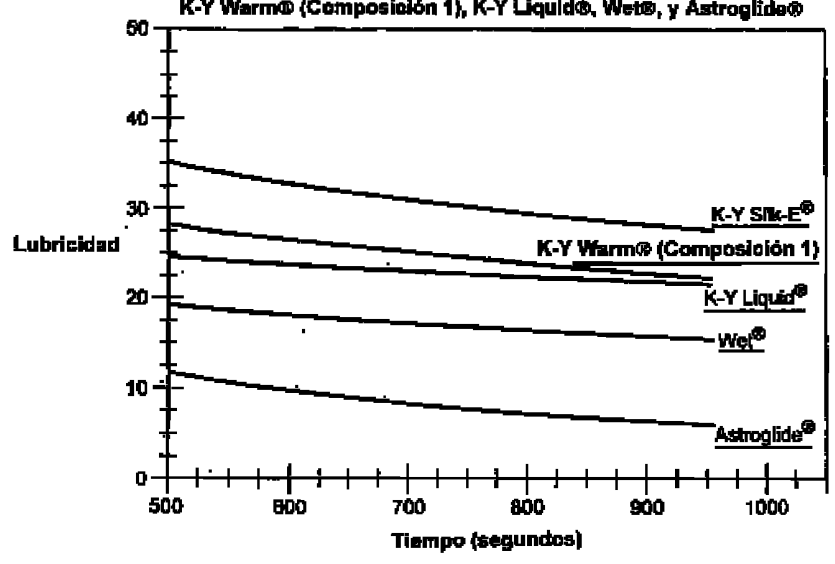
WFO 03/03/2008

4/11

PCT/US07/04715

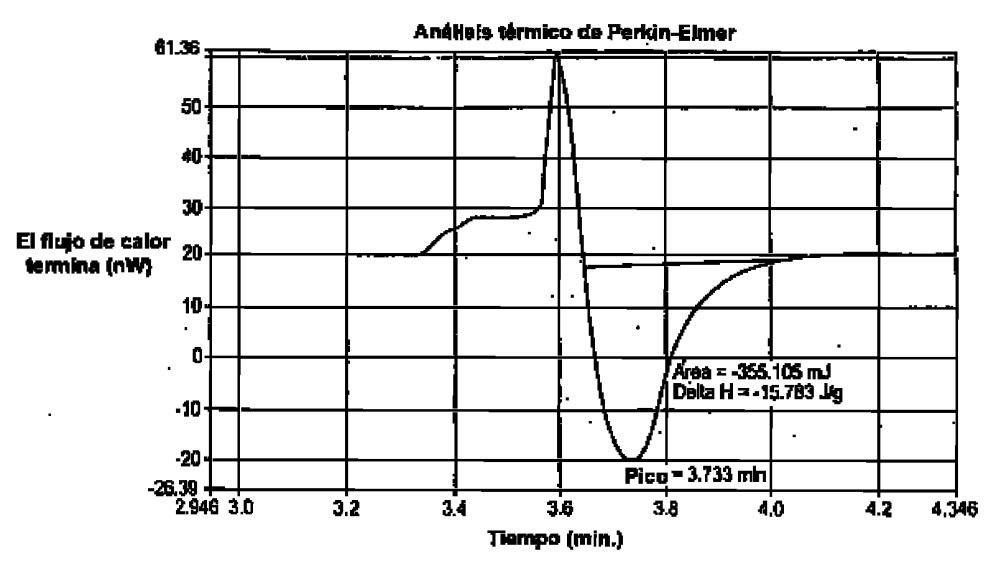
FIG. 5

Comparación de lubricidad de K-Y Silk-E®,
K-Y Warm® (Composición 1), K-Y Liquid®, Wet®, y Astroglide®



8/11

FIG. 6



W. O. RANNEY

POTTSVILLE, PA.

7/11

152

FIG. 7

Gel acuoso vs. dilución 1:1

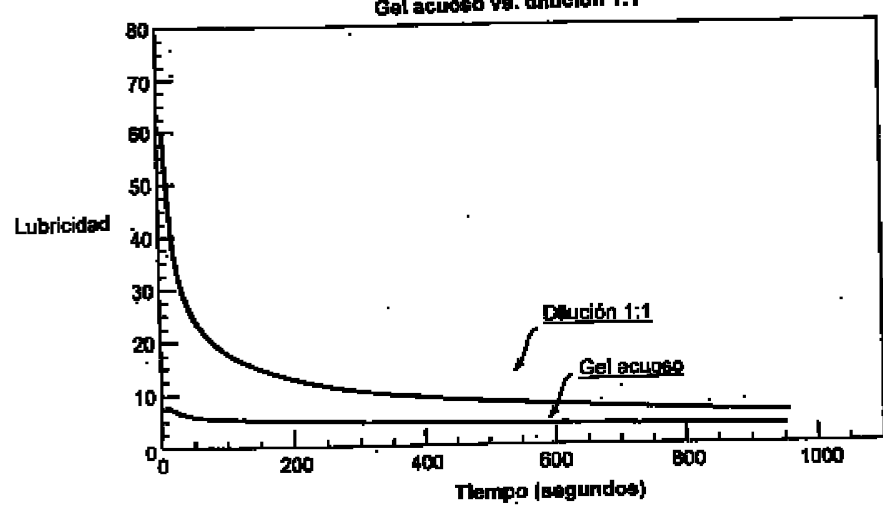
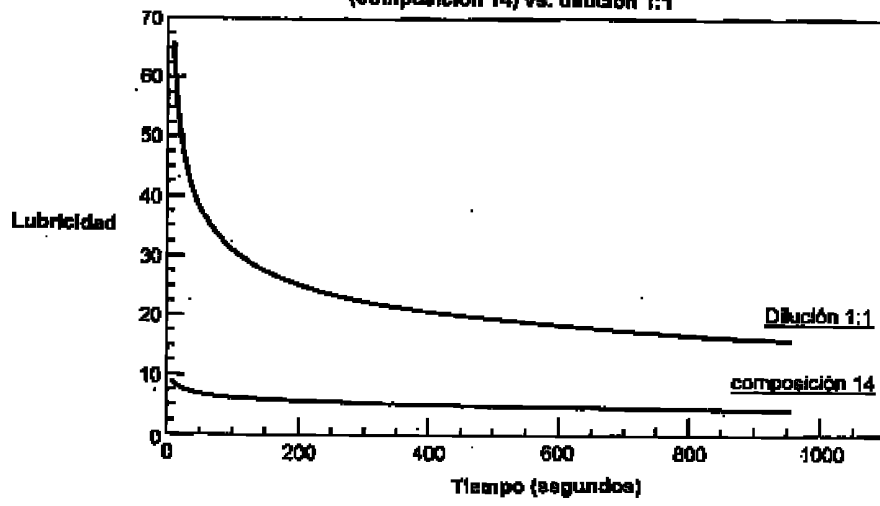


FIG. 8

Composición en jales generadora de calor de la invención
(composición 14) vs. dilución 1:1



NO. 1240250

8/11

PT/US/14/75

69

64

FIG. 9

Gel acuoso vs. composición en jalea generadora de calor de la invención (composición 14)

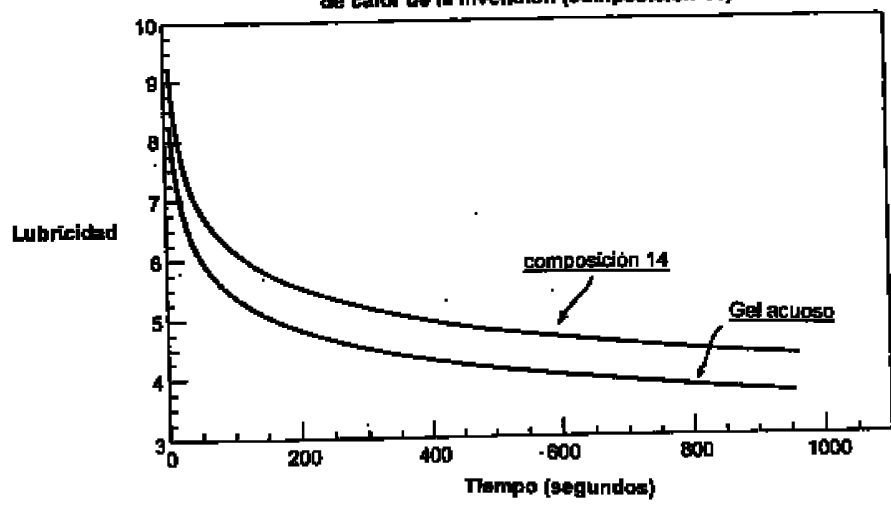
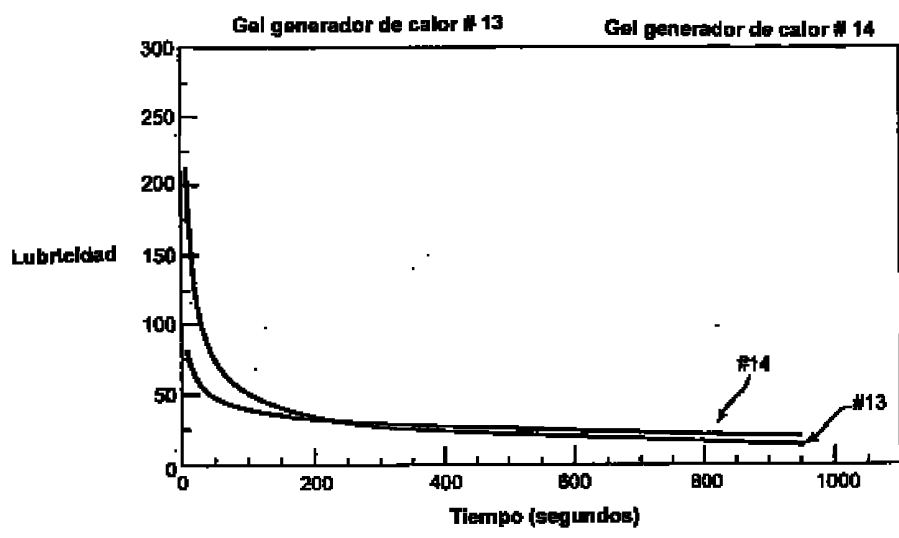


FIG. 10



10/11

9/6

WFO 00000450

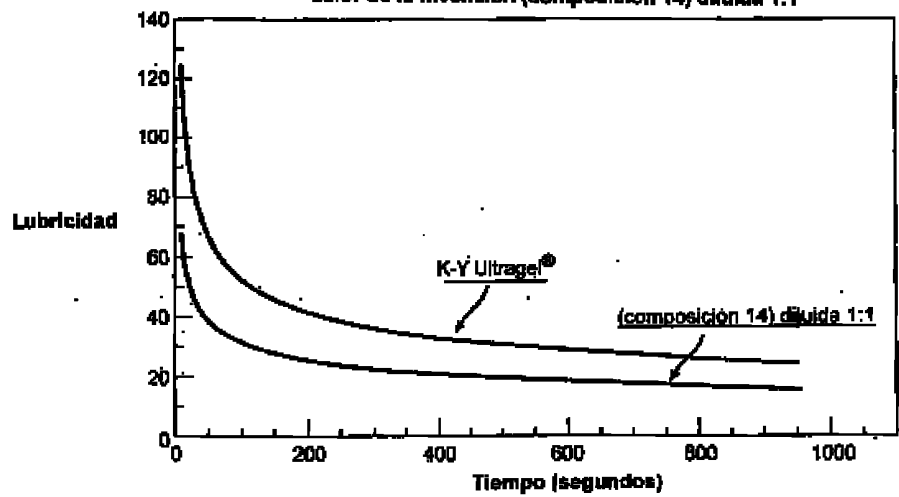
ACT/000013475

11/11

CP

FIG. 11

K-Y Ultrage[®] vs. composición en jales generadora de calor de la invención (composición 14) diluida 1:1



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION

(43) International Publication Date
13 November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/092650 A1

(71) International Patent Classification: A61K 9/00;
314174, 314113, 314296

(74) Agent: JOHNSON, Philip, S. et al.; One Johnson &
Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08901 (US).

(72) International Application Number: PCT/US03/13475

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CZ, CU,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GR, GU, HK,
HN, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TT, TM, TN, TR, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 1 May 2003 (01.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/137,509 1 May 2001 (01.05.2001) US
10/285,876 17 March 2003 (17.03.2003) US

Declaration under Rule 4.17:
— of inventorship (Rule 4.17(i)) for US only

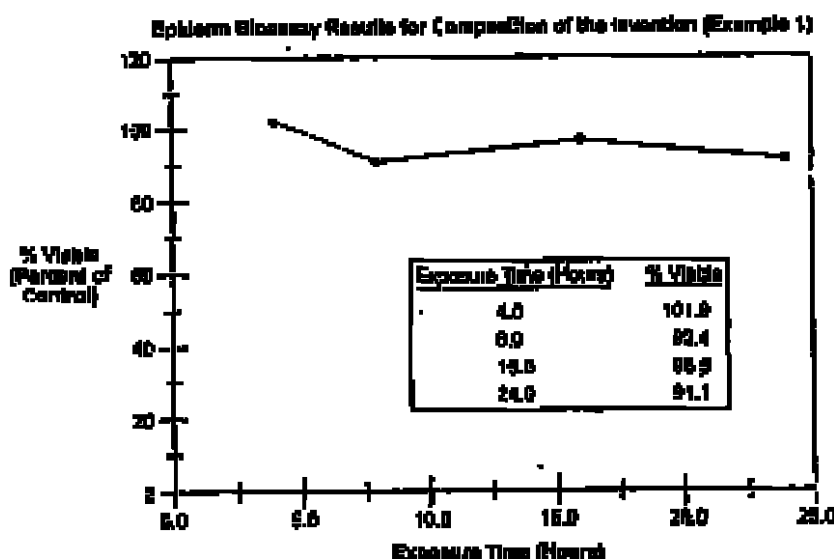
Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims, and to be republished in the event of receipt of
amendments

(73) Applicant: MCNEIL-PPC, INC. (US/US); 199 Grand-
view Road, Princeton, NJ 08541 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(72) Inventors: AHMAD, Nawaz; 26 Joseph Court, Mor-
risonville Junction, NJ 08851 (US); LAMM, Christopher,
Senior; 4656 Green Heather Court, Duxbury, MA 01901
(US); LONARDO, Emilia, Castillo; 2 Rutledge Court,
Plainboro, NJ 08538 (US).

(54) Title: WARMING AND COORRECTING LUBRICANT ANTIFUNGAL GEL COMBINATIONS



(57) Abstract: This invention relates to substantially anhydrous warming, non-toxic and non-irritating lubricating compositions con-
taining polyhydric alcohols, a gelling agent and alternatively a pH adjusting agent for treating fungal and bacterial infections. The
invention also relates to methods of using such compositions for warming, lubrication, administration of active ingredients and for
preventing or treating dysmenorrhea.

WO 03/092650 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/13475

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/00 A61K31/4174 A61K31/415 A61K31/496		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum classification searched (classification system followed by class/section symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation in the abstract and such documents are included in the abstract searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base used, within practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 840 744 A (BOGGMAN ROBERT J) 24 November 1998 (1998-11-24)	1-17
Y	claims 1-31, 41; examples 6, 12	18
Z	EP 0 404 376 A (CURATEK PHARMACEUTICALS) 27 December 1990 (1990-12-27)	1-17
Y	example 8	18
X	US 5 002 938 A (WAGG JONAS ET AL) 26 March 1991 (1991-03-26) column 5, line 25 - column 5, line 38; claims 1-32; examples 1-8	1-10, 12, 16, 18
X	US 4 636 520 A (KAMIMURA YOSHIKAKI ET AL) 13 January 1987 (1987-01-13) example 6	1-9, 12-16, 18
	-/-	
☒ Further documents have been cited in the description or claims. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: (A) document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance (B) prior documents not published on or after the international filing date (C) document which only discloses a priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (see specification) (D) document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means (E) document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed (F) late disclosure publication (e.g. international filing date or priority date and not in application but cited in independent or other claims) (G) document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone (H) document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other state-of-the-art documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art (I) document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 September 2003		Date of mailing of the international search report 10/10/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1, 7000 Laeken NL - 2200 HV The Hague Tel. (+31-70) 340-6000, Te. 30 461 400 01 Fax (+31-70) 340-6000		Authorized officer ESTANOL, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/13475

Continuation Documents Considered to be Relevant		
Category	Number of document, with reference, where appropriate, of the relevant passage	Page or column No.
X	WO 01 05400 A (NISHIMURA NISHIZUMI :SHOEI CO LTD (JP); NISHIMURA KAZUHIRO (JP)) 25 January 2001 (2001-01-28) examples 25, 28	1-3, 5
Y	EP 0 581 581 A (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER) 2 February 1994 (1994-02-02) page 4, line 16-31; example 1; table 1	1-13, 17
Y	US 5 825 591 A (AHMAD NAAZ ET AL) 23 March 1999 (1999-03-23) column 1, line 23 -column 2, line 64; example 1	1-13, 17
Y	US 5 696 164 A (KIMBLETON ELIZABETH S ET AL) 9 December 1997 (1997-12-09) example L	18
X, P	WO 02 087670 A (MCNEIL PPC INC) 7 November 2002 (2002-11-07) page 2, line 23-28; examples 4, 5	1-5, 10, 12-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 03/13475

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5840744	A	24-11-1998	US 5536743 A 18-07-1996
			US 4837378 A 05-06-1989
			AT 103176 T 15-04-1994
			AU 635752 B2 01-04-1993
			AU 5829490 A 07-01-1991
			BR 9006793 A 06-08-1991
			CA 1337279 C 10-10-1995
			CN 1049101 A , B 13-02-1991
			DE 69007547 D1 28-04-1994
			DE 69007547 T2 14-07-1994
			DK 404376 T3 24-05-1994
			EP 0404376 A2 27-12-1990
			ES 2062366 T3 16-12-1994
			HU 56490 A2 30-09-1991
			IE 65413 B1 18-10-1995
			IL 94619 A 24-01-1995
			JP 2999820 B2 17-01-2000
			JP 4500365 T 23-01-1992
			KR 169487 B1 15-01-1999
			PL 285507 A1 13-01-1992
			RO 109156 B1 30-12-1994
			RU 2032402 C1 10-04-1996
			NO 9014832 A1 13-12-1990
			ZA 9004413 A 24-04-1991
			AT 103176 T 15-04-1994
			AU 3043289 A 11-08-1989
			AU 621689 B2 19-03-1992
			CA 1297029 C 10-03-1992
			CN 1035435 A , B 13-09-1989
			DE 68914386 D1 11-05-1994
			DE 68914365 T2 11-08-1994
			EP 0355182 A1 28-02-1990
			JP 2503004 T 20-09-1990
			JP 2714464 B2 16-02-1998
			GB 138313 B1 23-04-1998
			NO 9906597 A1 27-07-1999
			ZA 8900233 A 26-09-1990
EP 0404376	A	27-12-1990	AT 103176 T 15-04-1994
			AU 635752 B2 01-04-1993
			AU 5829490 A 07-01-1991
			BR 9006793 A 06-08-1991
			CA 1337279 C 10-10-1995
			CN 1049101 A , B 13-02-1991
			DE 69007547 D1 28-04-1994
			DE 69007547 T2 14-07-1994
			DK 404376 T3 24-05-1994
			EP 0404376 A2 27-12-1990
			ES 2062366 T3 16-12-1994
			HU 56490 A2 30-09-1991
			IE 65413 B1 18-10-1995
			IL 94619 A 24-01-1995
			JP 2999820 B2 17-01-2000
			JP 4500365 T 23-01-1992
			KR 169487 B1 15-01-1999
			PL 285507 A1 13-01-1992
			RO 109156 B1 30-12-1994
			RU 2032402 C1 10-04-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/13475

Report document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0404376 A		WO 9014832 A1	13-12-1990
		US 5536743 A	10-07-1996
		US 5840744 A	24-11-1998
		ZA 9004413 A	24-04-1991
US 5002938 A	26-03-1991	AU 628632 B2	17-09-1992
		AU 6135090 A	27-02-1992
		CA 1319105 C	15-06-1993
		EP 0471872 A1	26-02-1992
		JP 4124134 A	24-04-1992
		JP 5025856 B	14-04-1993
		HU 63054 A2	28-07-1993
		US 5110809 A	05-05-1992
		ZA 9006685 A	24-04-1991
US 4636520 A	13-01-1987	DE 3570360 B1	29-06-1989
		EP 0170139 A1	05-02-1986
		JP 1603343 C	14-12-1990
		JP 2019089 B	27-04-1990
		JP 61036127 A	20-03-1986
WO 0105400 A	25-01-2001	AU 6016100 A	05-02-2001
		CA 2379270 A1	25-01-2001
		CN 1361688 T	31-07-2002
		EP 1208937 A1	22-06-2002
		WO 0105400 A1	25-01-2001
		JP 2001163782 A	19-06-2001
		US 2003092754 A1	15-05-2003
		JP 2001298083 A	16-10-2001
		JP 2001288084 A	16-10-2001
		JP 2001288085 A	16-10-2001
		JP 2001288086 A	16-10-2001
		JP 2001163791 A	19-06-2001
		JP 2001270826 A	02-10-2001
		JP 2001288082 A	16-10-2001
		JP 2001163783 A	19-06-2001
EP 0581581 A	02-02-1994	AU 4214193 A	03-02-1994
		BR 9303024 A	01-03-1994
		CA 2101008 A1	30-01-1994
		EP 0581581 A2	02-02-1994
		GR 93100300 A , B	31-03-1994
		JP 6100467 A	12-04-1994
		MX 9304570 A1	28-02-1994
US 5885591 A	23-03-1999	NONE	
US 5696164 A	09-12-1997	AU 4373696 A	10-07-1996
		CA 2208080 A1	27-06-1996
		EP 0792137 A1	03-09-1997
		FI 972601 A	19-08-1997
		JP 10510837 T	20-10-1998
		TW 427908 B	01-04-2001
		NO 9619186 A1	27-06-1996
		US 6042845 A	28-03-2000
		ZA 9610932 A	23-06-1997
WO 02087570 A	07-11-2002	US 2003064103 A1	03-04-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on priority matters

International Application No.
PCT/US 03/13475

Parent document cited in search report	Publication date	Parent priority document	Publication date
WO 02087570 A		US 2003017207 A1	23-01-2003
		WO 02087570 A1	07-11-2002

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADIADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de sus aspectos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas e tasas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación grafica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

RECEIVED
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
2014-11-23 16:49:40

**MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS**

Número : 16465
Fecha : 22/02/1998
Conferido: MCNEIL-PPC, INC

País : UT ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Ciudad : 884 SKILLMAN, NEW JERSEY
Represent: S Sustituir: S Asistir: S
No. Radicacion : 88 8322 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

secuencia	Código	Ctrl	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE IGNACIO
3	267	A	PATINO LEYVA LUIS

Encontrados (1/1) registro(s)

75



2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
McNEIL-PPC, Inc.

Oficio N° **11320**

ASUNTO:

Radicación N°	04-117647
Solicitud internacional	PCT/US03/13475
Fecha Inicio fase nacional	01/12/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- Si fuere el caso, el solicitante deberá allegar a esta dependencia la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional. (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

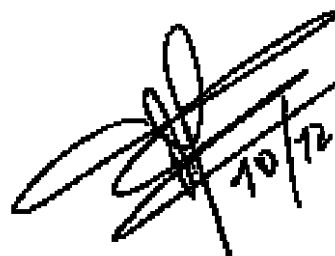
ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

18 Dic. 2004

202044

Sede Central: Carrera 13 No. 27 00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Teléfono: 3 505 220 Fax: 3 505 220
Sede CAN: Tr. 49A No. 38-50 3134789 al 40
Fax: 3 505 220. Línea 9800 910 165
Web: www.ic.gov.co e-mail: info@ic.gov.co
Bogotá D.C., Colombia


10/12/1941