

COMPOSICIONES QUÍMICAS QUE PROPORCIONAN UN CONTROL DURADERO DEL PH PARA MEJORAR LA SALUD DE LA PIEL VULVAR Y VAGINAL Y PARA PREVENIR INFECCIONES

REFERENCIA A UNA SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional US N.º 63/588.866, presentada el 9 de octubre de 2023, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere, en general, a composiciones y formulaciones, y más específicamente a una formulación diseñada para mantener un pH óptimo de la piel vulvar y de la vagina durante un período prolongado.

ANTECEDENTES

Superficies como la piel y la vagina pueden presentar irregularidades y afecciones relacionadas con, o causadas por, la inestabilidad y las fluctuaciones en el nivel de pH. La vagina cuenta con un ecosistema microbiano dinámico con niveles variables de pH vaginal. Un desequilibrio en ese ecosistema puede alterar el pH vaginal y desequilibrar la balanza hasta el punto de provocar problemas, como la vaginitis. Muchos factores pueden provocar cambios o desequilibrios en el valor del pH vaginal, incluyendo infecciones vaginales, el envejecimiento, la actividad sexual y las duchas vaginales. El microbioma vaginal común, las especies de Lactobacilli, puede producir un pH ácido y bacteriocinas para eliminar otras bacterias en la vagina. Los Lactobacilli pueden crear un ambiente ácido en la vagina, diseñado para proteger a las mujeres de patógenos de transmisión sexual e infecciones oportunistas. Si los Lactobacilli están ausentes o se reducen significativamente, el pH vaginal aumenta y otros microorganismos o bacterias dentro de la vagina pueden proliferar en exceso, lo que conduce a la vaginitis. Un valor de pH de 4–4,5 o menos indica la ausencia de vaginitis, mientras que un valor de pH superior a 4,5 denota vaginitis y vaginosis bacteriana.

El pH de la piel vulvar también es ácido y este pH ácido es fundamental para la salud de la piel vulvar. Este pH ácido también es esencial para el crecimiento normal de la flora cutánea, mientras que las bacterias patógenas prosperan a un nivel de pH neutro. La salud de la piel vulvar y el pH también pueden influir en la salud vaginal.

Lo que se necesita en la técnica son formulaciones que proporcionen un control duradero del pH para mejorar la salud de la piel vulvar y vaginal, y para prevenir infecciones.

BREVE SUMARIO

En algunos aspectos, las composiciones descritas en la presente ofrecen una solución a las irregularidades y afecciones relacionadas o causadas por la inestabilidad y las fluctuaciones del nivel de pH en superficies como la piel y las superficies vaginales. En determinados aspectos, se proporcionan formulaciones con un pH optimizado y una capacidad tampón de pH para proporcionar un pH superficial óptimo de larga duración y prevenir fluctuaciones de pH en la superficie sobre la que se aplican. En algunas formas, las composiciones aquí descritas están diseñadas de tal manera que, cuando se aplican sobre ellas, el nivel de pH vulvar y vaginal se mantiene en un nivel óptimo con el fin de crear un entorno óptimo para el microbioma y las reacciones enzimáticas clave. En algunas formas de realización, el nivel óptimo se encuentra entre pH 4 y 4,5. Las composiciones incluyen uno o más ácidos carboxílicos (y/o la base conjugada de uno o más ácidos carboxílicos), formulados como se describe en el presente documento, en un portador farmacéuticamente aceptable adecuado, en cantidades y pKa de los grupos de ácido carboxílico en ellos, que sean eficaces para mantener un pH óptimo en el sitio de administración.

En algunas formas, las composiciones están formuladas para la administración tópica. En algunas formas, las composiciones se presentan en forma líquida. En algunas variantes, las composiciones tópicas aquí descritas están formuladas como cremas, lociones, sueros, limpiadores, tónicos, bases de maquillaje y/o similares.

En algunas formas de realización, las formulaciones descritas tienen un pH optimizado para reacciones y procesos enzimáticos clave, como la producción de ceramidas. Específicamente, en algunas formas, las formulaciones descritas favorecen la función de la beta-glucocerebrosidasa y la esfingomielinasa ácida. En algunas formas de realización, las formulaciones descritas tienen un pH optimizado para favorecer el microbioma de la piel.

En un aspecto, se proporciona una composición tópica con una capacidad tampón óptima en torno a un pH de 4,2. En algunas variantes, la capacidad tampón óptima se sitúa en un pH de $4,2 \pm 0,3$. En una forma de realización, la composición tópica incluye: (i) un ácido que tiene una pluralidad de grupos de ácido carboxílico, en donde al menos un grupo de ácido carboxílico tiene un pKa de entre 4,5 y 4,8, al menos un grupo de ácido carboxílico tiene un pKa de entre 4 y 4,5, y al menos un grupo de ácido carboxílico tiene un pKa de entre 3 y 4; y su base conjugada; o (ii) un

ácido que tiene un grupo ácido carboxílico, en donde el ácido tiene un pKa de aproximadamente 4,2, y en donde el ácido tiene un peso molecular entre 130 g/mol y 450 g/mol; y su base conjugada; o (iii) una pluralidad de ácidos que tienen uno o más grupos ácido carboxílico, en los que al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 4,5 y 4,8, al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 4 y 4,5, y al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 3 y 4, y en los que cada ácido tiene un peso molecular de al menos 130 g/mol; y la base conjugada de al menos uno de los ácidos; y, opcionalmente, al menos un compuesto portador capaz de aceptar al menos algunos iones de hidrógeno dentro de un intervalo de pH entre 3 y 4,5. La composición tópica descrita, cuando se aplica a la piel humana, mantiene un pH de la superficie cutánea de aproximadamente 4,2 durante al menos 6 horas.

En algunas formas de realización, la composición tópica se formula como una loción. En otras formas de realización, la composición tópica se incorpora o se infunde en un artículo absorbente. En algunas variantes, el artículo absorbente es un pañal, un protector para la incontinencia de adultos o una toalla sanitaria. En determinadas variantes, el artículo absorbente es un producto de higiene femenina, como una toalla, un protector de bragas o un tampón.

También se proporciona un sistema que incluye: un envase que contiene cualquiera de las composiciones tópicas aquí descritas, incluida la composición tópica formulada como una loción.

También se proporciona un artículo absorbente, que incluye un cuerpo absorbente, en donde el artículo tiene cualquiera de las composiciones tópicas aquí descritas aplicadas sobre al menos una parte del mismo, de modo que sean transferibles a la piel de quien lo lleva puesto. En algunas formas de realización, el artículo absorbente comprende una lámina posterior impermeable a los líquidos y un cuerpo absorbente encerrado entre ambas.

En otros aspectos, se proporciona un método que comprende: aplicar cualquiera de las composiciones tópicas aquí descritas sobre la piel de un ser humano, en donde la piel tiene un pH superficial, y en donde dicho pH superficial se mantiene en torno a 4,2 durante al menos 6 horas.

Las formulaciones descritas pueden aplicarse por vía tópica sobre la piel, sobre o dentro de la vagina, o incorporarse a productos de higiene femenina.

En algunas formas de realización, las formulaciones tópicas tienen un pH optimizado para coincidir con el pH de la superficie cutánea para el tratamiento de la función de barrera cutánea y los trastornos asociados. Entre los ejemplos de tales trastornos o afecciones cutáneas se incluyen el acné, la psoriasis, la rosácea, la xerosis y diversas formas de eczema, incluyendo, por ejemplo, la dermatitis atópica y

la dermatitis de contacto. En algunas formas de realización, las formulaciones tópicas tienen un pH optimizado para tratar diferentes afecciones cutáneas resultantes de un pH de la superficie cutánea desregulado. En otras formas de realización, las formulaciones tópicas tienen un pH optimizado y una capacidad tampón de pH para favorecer la cicatrización de heridas (por ejemplo, heridas crónicas como las de la diabetes).

Todas las afecciones cutáneas enumeradas son consecuencias de la alteración de la barrera cutánea o dan lugar a la alteración de la barrera cutánea. En consecuencia, la mejora de la barrera cutánea puede proporcionar cierto nivel de tratamiento. Al mantener el pH de la superficie cutánea, las formulaciones tópicas aquí descritas mejoran la función de barrera cutánea y, en consecuencia, pueden proporcionar mejoras en estas afecciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción expone composiciones, métodos, parámetros y similares a título de ejemplo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que dicha descripción no pretende limitar el alcance de la presente divulgación, sino que se ofrece como una descripción de formas de realización ejemplares.

I. DEFINICIONES

El término “agente activo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que actúa de forma local y/o sistémica en el organismo. Un agente activo es una sustancia que se administra a un paciente para el tratamiento (p. ej., agente terapéutico), la prevención (p. ej., agente profiláctico) o el diagnóstico (p. ej., agente diagnóstico) de una enfermedad o trastorno.

Una “crema” es un líquido viscoso o una emulsión semisólida del tipo “aceite en agua” o “agua en aceite”.

Una “emulsión” es una composición que contiene una mezcla de componentes no miscibles mezclados de manera homogénea.

Una “loción” es una formulación líquida de viscosidad baja a media.

El término “aceite”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una composición que contiene al menos un 95 % en peso de una sustancia lipofílica. Los ejemplos de sustancias lipofílicas incluyen, pero sin limitación, aceites naturales y sintéticos, grasas, ácidos grasos, lecitinas, triglicéridos y combinaciones de los mismos.

Un “ungüento” es una preparación semisólida que contiene una base de ungüento y, opcionalmente, uno o más agentes activos.

Los términos “cantidad eficaz” y “cantidad adecuada”, tal como se utilizan en el presente documento con respecto a un agente terapéutico, se refieren al menos a la concentración mínima requerida para lograr una mejora o prevención medible de cualquier síntoma o de una afección o trastorno particular, con el fin de mejorar en general la calidad de vida del paciente. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o afección que se esté tratando, el agente o agentes activos (por ejemplo, construcciones dirigidas específicas, etc.) que se estén administrando, el tamaño del sujeto o la gravedad de la enfermedad o afección. La cantidad eficaz puede estar en el contexto de los sistemas de administración descritos en el presente documento. Por ejemplo, en algunas formas de realización, “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad del agente terapéutico que, cuando se incorpora en y/o sobre las partículas descritas en el presente documento, produce algún efecto deseado con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Un experto en la técnica puede determinar empíricamente la cantidad eficaz de un compuesto particular sin necesidad de experimentación indebida.

En el presente documento, el término “excipiente” se utiliza para referirse a cualquier otro compuesto que pueda estar presente dentro o sobre la micropartícula y que no sea un compuesto terapéuticamente o biológicamente activo. Como tal, un excipiente debe ser farmacéuticamente o biológicamente aceptable o relevante; por ejemplo, un excipiente debe ser, en general, no tóxico para el sujeto. El término “excipiente” incluye un solo compuesto de este tipo y también se entiende que incluye una pluralidad de compuestos.

Los términos “gel” e “hidrogel”, utilizados indistintamente en el presente documento, se refieren a una red hinchada que contiene agua, formada por cadenas poliméricas finamente dispersas que son insolubles en agua, en donde las moléculas poliméricas se encuentran en la fase externa o de dispersión y el agua (o una solución acuosa) forma la fase interna o dispersa. Las cadenas pueden estar reticuladas químicamente (geles químicos) o físicamente (geles físicos). Los geles químicos poseen cadenas poliméricas que están conectadas a través de enlaces covalentes, mientras que los geles físicos tienen cadenas poliméricas unidas por enlaces no covalentes o fuerzas de cohesión, tales como interacciones de Van der Waals, interacción iónica, enlaces de hidrógeno o interacción hidrofóbica.

El término “hidrofóbico”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una molécula no polar o parte de una molécula que no puede formar interacciones energéticamente favorables con las moléculas de agua y, por lo tanto, no se disuelve en agua.

El término “hidrofílico”, tal como se utiliza en el presente documento, describe una molécula polar o parte de una molécula que forma suficientes interacciones energéticamente favorables con las moléculas de agua para disolverse fácilmente en agua.

El término “farmacéuticamente aceptable”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del ámbito del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los términos “individuo” y “sujeto”, tal como se utilizan en el presente documento, se emplean indistintamente para referirse a cualquier individuo que sea el destinatario de la administración o el tratamiento. El sujeto puede ser un vertebrado, por ejemplo, un mamífero. El sujeto puede ser un paciente humano o veterinario.

El término “tratamiento”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al manejo médico de un paciente con la intención de curar, aliviar, estabilizar o prevenir una enfermedad, un estado patológico o un trastorno. Este término incluye el tratamiento activo, es decir, el tratamiento dirigido específicamente a la mejoría de una enfermedad, un estado patológico o un trastorno, y también incluye el tratamiento causal, es decir, el tratamiento dirigido a eliminar la causa de la enfermedad, el estado patológico o el trastorno asociados. Además, este término incluye el tratamiento paliativo, es decir, el tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas en lugar de la curación de la enfermedad, afección patológica o trastorno; el tratamiento preventivo, es decir, el tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcial o completamente el desarrollo de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado; y el tratamiento de apoyo, es decir, el tratamiento empleado para complementar otra terapia específica dirigida a la mejora de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado.

La mención de intervalos de valores en el presente documento tiene como único objetivo servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la especificación como si se mencionara individualmente en el presente documento.

El uso del término “aproximadamente” tiene por objeto describir valores que se encuentran por encima o por debajo del valor indicado en un intervalo de aproximadamente $\pm 10\%$; en otras formas, los valores pueden oscilar por encima o por debajo del valor indicado en un intervalo de aproximadamente $\pm 5\%$.

II. COMPOSICIONES

Se proporcionan composiciones que incluyen uno o más agentes activos según se describe en el presente documento, formuladas para su administración en una zona que lo requiera, como la piel y la vagina. Las composiciones pueden presentarse en una forma adecuada para la administración tópica.

A. Formulaciones tópicas

Las composiciones aquí descritas están formuladas para uso tópico y/o para su incorporación en materiales absorbentes. En algunas formas de realización, dichos materiales absorbentes pueden ser productos de higiene femenina, tales como toallas sanitarias, protectores diarios o tampones. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración tópica incluyen cremas, ungüentos, pomadas, aerosoles, geles, lociones, emulsiones y parches transdérmicos. La formulación puede estar diseñada para la administración transmucosa, transepitelial, transendotelial o transdérmica.

Además, en algunas variantes, las composiciones tópicas están formuladas para su uso en lubricantes vaginales o como lubricantes vaginales, o para su uso en sueros, limpiadores, tónicos y bases de maquillaje. En un aspecto, se proporciona una composición tópica con una capacidad tampón óptima de pH en torno a pH 4,2. En algunas formas de realización, la composición tópica, cuando se aplica a la piel humana, mantiene un pH de la superficie cutánea de $4,2 \pm 0,3$ durante al menos 6 horas, al menos 8 horas o al menos 12 horas; o entre 6 horas y 24 horas.

En determinadas formas de realización, la composición aquí proporcionada comprende una fuerte capacidad de amortiguación del pH que oscila entre un nivel de pH de 3,5 a 5, lo que proporciona un control duradero sobre el pH de la superficie de la piel y previene las fluctuaciones del pH de la superficie de la piel.

En algunas variantes, la composición comprende un ácido que comprende una pluralidad de grupos de ácido carboxílico, en donde al menos un grupo de ácido carboxílico tiene un pKa de entre 4,5 y 4,8, al menos un grupo de ácido carboxílico tiene un pKa de entre 4 y 4,5, y al menos un grupo de ácido carboxílico tiene un pKa de entre 3 y 4.

En algunas variantes, la composición comprende además la base conjugada del ácido. En otras variantes de lo anterior, el ácido permanece cargado en torno a un pH de 4,2. En determinadas variantes, el ácido es ácido glutámico. En una forma de realización, la composición comprende ácido glutámico y glutamato. En una variante, el glutamato es glutamato de sodio.

En otra forma de realización, la composición comprende ácido glutámico y glutamato, ácido cítrico. En otra forma de realización más, la composición comprende además gluconato.

En otras variantes, la composición comprende un ácido que tiene un grupo ácido carboxílico y su base conjugada, en donde el ácido tiene un pKa de $4,2 \pm 0,3$, y en donde el ácido tiene un peso molecular de al menos 130 g/mol. En determinadas variantes, el ácido tiene un peso molecular de entre 130 g/mol y 450 g/mol. En una variante, el ácido es ácido ferúlico.

En otras variantes, la composición comprende una pluralidad de ácidos que contienen uno o más grupos de ácido carboxílico, en donde al menos un ácido tiene un pKa comprendido entre 4,5 y 4,8, al menos un ácido tiene un pKa comprendido entre 4 y 4,5, y al menos un ácido tiene un pKa comprendido entre 3 y 4, y en donde cada ácido tiene un peso molecular de al menos 130 g/mol. En algunas variantes, la pluralidad de ácidos comprende al menos ácido glutámico, ácido aspártico, ácido glucónico o ácido cítrico, o cualquier combinación de los mismos.

En determinadas formas de realización, la composición comprende uno o más tampones compuestos por una mezcla de alta concentración de ácidos y bases. En determinadas variantes, los ácidos y bases para la presente invención comprenden al menos un pKa alrededor de 4 a 4,5 o múltiples valores de pKa entre 3 y 5,5.

En algunas variantes, la composición comprende una mezcla de ácidos y bases que son tanto solubles en agua como en lípidos. Las características de solubilidad en agua y en lípidos ayudan a que la mezcla de ácidos y bases mantenga un valor de pH óptimo en la superficie de la piel debido a la mezcla de agua que contiene un compartimento rodeado por láminas de lípidos en la superficie de la piel.

En determinadas variantes de lo anterior, la composición puede incluir además al menos un compuesto de apoyo capaz de aceptar al menos algunos iones de hidrógeno dentro de un intervalo de pH entre 3 y 5,5. En determinadas variantes, el compuesto de apoyo es capaz de aceptar al menos algunos iones de hidrógeno dentro de un intervalo de pH entre 3,5 y 4,5. En algunas variantes, el compuesto de apoyo reduce la irritación de la piel. En algunas variantes, la composición es capaz de mantener un pH de la superficie cutánea de $4,2 \pm 0,3$ en ausencia de un compuesto de soporte. En algunas variantes, el compuesto de soporte contribuye a la capacidad de la composición para mantener un pH de la superficie cutánea de $4,2 \pm 0,3$.

En determinadas variantes, un compuesto de soporte es un ácido graso de cadena media que tiene un pKa de entre 4,5 y 5,5. En determinadas variantes de lo anterior, el ácido graso de cadena media es ácido caprílico, ácido cáprico o ácido láurico, o cualquier combinación de los mismos. En determinadas variantes, un compuesto de soporte es un carbohidrato que tiene un pKa de entre 3 y 4. En determinadas variantes de lo anterior, el carbohidrato es ácido hialurónico. En determinadas variantes, un compuesto de soporte es un aminoácido con un pKa de

entre 3 y 5. En determinadas variantes de lo anterior, el aminoácido es ácido glutámico. En una variante, la composición comprende ácido cítrico, ácido glucónico y ácido glutámico.

En algunas formas de realización, la composición comprende además ácidos carboxílicos tales como ácido láctico, ácido glicólico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido trópico, ácido salicílico, ácido lactobiónico, ácido glucurónico, ácido glucónico, ácido ferúlico, ácido hialurónico, aminoácidos o ácidos grasos, o cualquier combinación de los mismos.

En una forma de realización, se proporciona una composición tópica que comprende: ácido glutámico, ácido aspártico, ácido glucónico, ácido cítrico, al menos una base conjugada de cualquiera de los anteriores y, opcionalmente, al menos un componente hidrofóbico, como triglicéridos y/o aceites. En otra variante, la composición comprende ácido glutámico, ácido aspártico, ácido glucónico, ácido cítrico, citrato de sodio, glicerina, niacinamida, aceite de girasol, aceite de coco y manteca de karité.

En determinadas formas de realización, la composición también puede contener otros ingredientes que se encuentran comúnmente en productos cosméticos, tales como agua, glicerina, ceramidas, colesterol, triglicéridos, aceites, ácido hialurónico y/o similares.

En determinadas formas de realización, el ácido está presente en una cantidad de entre el 1 % y el 30 % en peso de la composición tópica total.

Además, la combinación del bajo nivel de pH y la alta capacidad tampón y fuerza iónica de la composición aquí descrita previene el crecimiento microbiano. En algunas formas de realización, la composición no contiene cantidades detectables de esteroides, fragancias añadidas, sulfatos, formaldehído, alcohol o conservantes añadidos, ni ninguna combinación de los mismos. En una forma de realización, la composición es vegana.

Los “emolientes” son agentes de aplicación externa que suavizan o calman la piel y son generalmente conocidos en la técnica y figuran en compendios, como el “Handbook of Pharmaceutical Excipients”, 4ª ed., Pharmaceutical Press, 2003. Estos incluyen, sin limitación, aceite de almendra, aceite de ricino, extracto de ceratonia, alcohol cetostearioílico, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, colesterol, aceite de semilla de algodón, ciclometicona, palmitostearato de etilenglicol, glicerina, monoestearato de glicerina, monooleato de glicerilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lanolina, lecitina, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media, alcoholes de aceite mineral y lanolina, vaselina, alcoholes de vaselina y lanolina, aceite de soya, almidón, alcohol estearílico, aceite de girasol, xilitol y combinaciones

de los mismos. En una forma de realización, los emolientes son estearato de etilhexilo y palmitato de etilhexilo.

Los “emulsionantes” son sustancias tensioactivas que facilitan la suspensión de un líquido en otro y favorecen la formación de una mezcla estable, o emulsión, de aceite y agua. Los emulsionantes comunes son: jabones metálicos, ciertos aceites animales y vegetales, y diversos compuestos polares. Entre los emulsionantes adecuados se incluyen la acacia, la cera emulsionante aniónica, el estearato de calcio, los carbómeros, el alcohol cetostearílico, el alcohol cetílico, el colesterol, la dietanolamina, el palmitostearato de etilenglicol, el monoestearato de glicerina, monooleato de glicerilo, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, lanolina hidratada, alcoholes de lanolina, lecitina, triglicéridos de cadena media, metilcelulosa, aceite mineral y alcoholes de lanolina, fosfato monobásico de sodio, monoetanolamina, cera emulsionante no iónica, ácido oleico, poloxámero, poloxámeros, éteres de alquilo de polioxietileno, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitano de polioxietileno, estearatos de polioxietileno, alginato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo autoemulsionante, citrato de sodio deshidratado, laurilsulfato de sodio, ésteres de sorbitano, ácido esteárico, aceite de girasol, tragacanto, trietanolamina, goma xantana y combinaciones de los mismos. En una forma de realización, el emulsionante es estearato de glicerol.

Los “potenciadores de penetración” son conocidos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, éteres de alcoholes grasos, aminoácidos, fosfolípidos, lecitinas, sales de colato, enzimas, aminas y amidas, agentes complejantes (liposomas, ciclodextrinas, celulosas modificadas y diimidazoles), macrocíclicos, tales como lactonas macrocíclicas, cetonas y anhídridos y ureas cíclicas, tensioactivos, N-metilpirrolidonas y sus derivados, DMSO y compuestos relacionados, compuestos iónicos, azona y compuestos relacionados, y disolventes, tales como alcoholes, cetonas, amidas, polioles (p. ej., glicoles). En la técnica se conocen ejemplos de estas clases.

Se pueden utilizar “conservantes” para prevenir el crecimiento de hongos y microorganismos. Los agentes antifúngicos y antimicrobianos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio, propionato de sodio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico y timerosal.

Los “tensioactivos” son agentes tensioactivos que reducen la tensión superficial y, por lo tanto, aumentan las propiedades emulsionantes, espumantes, dispersantes, extendentes y humectantes de un producto. Entre los tensioactivos no

iónicos adecuados se incluyen la cera emulsionante, el monooleato de glicerilo, los éteres de alquilo de polioxietileno, los derivados de aceite de ricino de polioxietileno, el polisorbato, los ésteres de sorbitano, el alcohol bencílico, el benzoato de bencilo, las ciclodextrinas, el monoestearato de glicerina, el poloxámero, la povidona y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización, el tensioactivo no iónico es alcohol estearílico.

(a) Emulsiones

Una emulsión es una preparación en donde un líquido se distribuye en pequeños glóbulos a lo largo de la masa de un segundo líquido. En determinadas formas de realización, los componentes no miscibles de la emulsión incluyen un componente lipofílico y un componente acuoso. El líquido disperso constituye la fase discontinua, y el medio de dispersión constituye la fase continua. Cuando el aceite es el líquido disperso y una solución acuosa es la fase continua, se conoce como una emulsión de aceite en agua, mientras que cuando el agua o la solución acuosa es la fase dispersa y el aceite o la sustancia oleosa es la fase continua, se conoce como una emulsión de agua en aceite. Tanto la fase oleosa como la fase acuosa, o ambas, pueden contener uno o más tensioactivos, emulsionantes, estabilizadores de emulsión, tampones y otros excipientes. Los excipientes preferidos incluyen tensioactivos, especialmente tensioactivos no iónicos; agentes emulsionantes, especialmente ceras emulsionantes; y materiales líquidos no volátiles no acuosos, particularmente glicoles como el propilenglicol. La fase oleosa puede contener otros excipientes oleosos aprobados farmacéuticamente. Por ejemplo, materiales como el aceite de ricino hidroxilado o el aceite de sésamo pueden utilizarse en la fase oleosa como tensioactivos o emulsionantes.

La fase oleosa puede consistir, al menos en parte, en un propulsor, como un propulsor HFA. Tanto la fase oleosa como la fase acuosa, o ambas, pueden contener uno o más tensioactivos, emulsionantes, estabilizadores de emulsión, tampones y otros excipientes. Los excipientes preferidos incluyen tensioactivos, especialmente tensioactivos no iónicos; agentes emulsionantes, especialmente ceras emulsionantes; y materiales líquidos no volátiles no acuosos, particularmente glicoles como el propilenglicol. La fase oleosa puede contener otros excipientes oleosos aprobados farmacéuticamente. Por ejemplo, materiales como el aceite de ricino hidroxilado o el aceite de sésamo pueden utilizarse en la fase oleosa como tensioactivos o emulsionantes.

Un subconjunto de las emulsiones son los sistemas autoemulsionantes. Estos sistemas de administración de fármacos suelen ser cápsulas (de cubierta dura o

blanda) compuestas por el fármaco dispersado o disuelto en una mezcla de uno o varios tensioactivos y líquidos lipofílicos, como aceites u otros líquidos inmiscibles en agua. Cuando la cápsula se expone a un entorno acuoso y la cubierta exterior de gelatina se disuelve, el contacto entre el medio acuoso y el contenido de la cápsula genera instantáneamente gotitas de emulsión muy pequeñas. Estas suelen tener un tamaño similar al de las micelas o nanopartículas. No se requiere ninguna fuerza de mezcla para generar la emulsión, como suele ser el caso en los procesos de formulación de emulsiones.

(b) Lociones

Una loción puede contener sustancias en polvo fino que son insolubles en el medio de dispersión gracias al uso de agentes de suspensión y dispersantes. Por otra parte, las lociones pueden tener como fase dispersa sustancias líquidas que son inmiscibles con el vehículo y que suelen dispersarse mediante agentes emulsionantes u otros estabilizadores adecuados. En una forma de realización, la loción se presenta en forma de una emulsión con una viscosidad de entre 100 y 1000 centistokes. La fluidez de las lociones permite una aplicación rápida y uniforme sobre una amplia superficie. Por lo general, las lociones están diseñadas para secarse sobre la piel dejando una fina capa de sus componentes medicinales en la superficie cutánea.

(c) Cremas

Las cremas pueden contener agentes emulsionantes y/u otros agentes estabilizantes. En una variante, la formulación se presenta en forma de crema con una viscosidad superior a 1000 centistokes, normalmente en el intervalo de 20 000 a 50 000 centistokes. A menudo se prefieren las cremas a los ungüentos, ya que suelen ser más fáciles de extender y de retirar.

La diferencia entre una crema y una loción es la viscosidad, que depende de la cantidad o el uso de diversos aceites y del porcentaje de agua utilizado para preparar las formulaciones. Las cremas suelen ser más espesas que las lociones, pueden tener diversos usos y a menudo se utilizan aceites y mantecas más variados, dependiendo del efecto deseado sobre la piel. En una formulación de crema, el porcentaje de base acuosa es de aproximadamente el 60–75 % y el de base oleosa es de aproximadamente el 20–30 % del total, siendo el resto el agente emulsionante, los conservantes y los aditivos, hasta completar el 100 %.

(d) Pomadas

Entre los ejemplos de bases para pomadas adecuadas se incluyen las bases de hidrocarburos (p. ej., vaselina, vaselina blanca, pomada amarilla y aceite mineral); bases de absorción (petrolato hidrófilo, lanolina anhidra, lanolina y crema fría); bases eliminables con agua (p. ej., pomada hidrófila) y bases solubles en agua (p. ej., pomadas de polietilenglicol). Las pastas suelen diferir de los ungüentos en que contienen un mayor porcentaje de sólidos. Las pastas suelen ser más absorbentes y menos grasosas que los ungüentos preparados con los mismos componentes.

(e) Geles

Los geles son sistemas semisólidos que contienen dispersiones de moléculas pequeñas o grandes en un vehículo líquido que se vuelve semisólido por la acción de un agente espesante o un material polimérico disuelto o suspendido en dicho vehículo líquido. El líquido puede incluir un componente lipofílico, un componente acuoso o

ambos. Algunas emulsiones pueden ser geles o incluir de otro modo un componente gel. Sin embargo, algunos geles no son emulsiones porque no contienen una mezcla homogeneizada de componentes inmiscibles. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, pero sin limitación, celulosas modificadas, tales como hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa; homopolímeros y copolímeros de Carbopol; y combinaciones de los mismos. Los disolventes adecuados en el vehículo líquido incluyen, pero sin limitación, el éter monoetílico de diglicol; los alquilenglicoles, como el propilenglicol; el dimetilisosorbida; y los alcoholes, como el alcohol isopropílico y el etanol. Los disolventes se seleccionan típicamente por su capacidad para disolver el fármaco. También pueden incorporarse otros aditivos que mejoren la sensación en la piel y/o la emoliencia de la formulación. Entre los ejemplos de dichos aditivos se incluyen, pero sin limitación, el miristato de isopropilo, el acetato de etilo, los benzoatos de alquilo C12–C15, el aceite mineral, el escualeno, la ciclometicona, los triglicéridos cápricos/caprílicos y combinaciones de los mismos.

(f) Espumas

Las espumas están compuestas por una emulsión combinada con un propulsor gaseoso. El propulsor gaseoso está compuesto principalmente por hidrofluoroalcanos (HFA). Entre los propulsores adecuados se incluyen HFA como el 1,1,1,2–tetrafluoroetano (HFA 134a) y el 1,1,1,2,3,3,3–heptafluoropropano (HFA 227), pero también son adecuadas las mezclas y combinaciones de estos y otros HFA que actualmente están aprobados o que puedan llegar a aprobarse para uso médico. Es preferible que los propulsores no sean gases propulsores de hidrocarburos, que pueden producir vapores inflamables o explosivos durante la pulverización. Además, es preferible que las composiciones no contengan alcoholes volátiles, que pueden producir vapores inflamables o explosivos durante el uso.

B. Artículos absorbentes

En determinados aspectos, se describen aquí artículos absorbentes que incorporan cualquiera de las composiciones tópicas aquí descritas. En algunas formas de realización, dichos artículos absorbentes que incorporan tales composiciones tópicas están diseñados para mantener un pH óptimo de la piel vulvar y vaginal durante un período prolongado.

En algunas formas de realización, el artículo absorbente es un producto que puede colocarse en contacto con la piel de la persona que lo lleva puesto para absorber y contener exudados corporales, tales como orina, heces y flujo menstrual. En algunas variantes, se proporcionan artículos absorbentes desechables, lo que significa artículos que no están destinados a ser lavados ni restaurados o reutilizados

de otro modo como artículo absorbente después de su uso. Entre los ejemplos de artículos absorbentes desechables se incluyen productos de higiene femenina, tales como toallas sanitarias, protectores diarios y bragas sanitarias; pañales y pañales tipo braguita para bebés y adultos con incontinencia; compresas para incontinencia; insertos para pañales; y tampones.

En determinadas formas de realización, el artículo absorbente comprende materiales absorbentes. Los materiales absorbentes adecuados pueden incluir, por ejemplo, pulpa celulósica esponjosa, capas de tejido, polímero altamente absorbente, materiales de espuma absorbentes y materiales no tejidos absorbentes.

En otras formas de realización, el artículo absorbente comprende una lámina superior permeable a los líquidos, una lámina posterior impermeable a los líquidos y un cuerpo absorbente encerrado entre ellas. El cuerpo absorbente comprende cualquier material absorbente adecuado descrito con anterioridad. En algunas variantes, el cuerpo absorbente comprende capas de diferentes materiales con diferentes propiedades con respecto a la capacidad de adquisición de líquido, la capacidad de distribución de líquido y la capacidad de almacenamiento.

En algunas variantes, la lámina superior permeable a los líquidos puede estar fabricada con material no tejido, p. ej., hilado por fusión, soplado en caliente, cardado, hidroentrelazado o depositado en húmedo. Los materiales no tejidos adecuados pueden estar fabricados con fibras naturales y/o no naturales. Las fibras naturales pueden incluir, por ejemplo, pulpa de madera o fibras de algodón. Las fibras sintéticas pueden incluir, por ejemplo, poliéster, polietileno, polipropileno o viscosa. El material de la lámina superior puede incluir además fibras de estopa, que pueden estar unidas entre sí en un patrón de unión. Los materiales adecuados como materiales de la lámina superior deben ser, en general, suaves y no irritantes para la piel, y deben ser fácilmente penetrables por los fluidos corporales. En algunas formas de realización, la lámina posterior impermeable a los líquidos puede ser una película plástica delgada (como una película de polietileno o polipropileno), un material no tejido recubierto con un material impermeable a los líquidos, o un material no tejido hidrofóbico que resiste la penetración de líquidos, o laminados de películas plásticas y materiales no tejidos. El material de la capa posterior puede ser transpirable para permitir que el vapor escape del núcleo absorbente, al tiempo que impide que los líquidos atraviesen el material de la capa posterior.

En algunas variantes, las composiciones tópicas pueden aplicarse a cualquier parte del artículo absorbente, incluyendo, por ejemplo, la lámina superior y/o el cuerpo absorbente. Las composiciones tópicas pueden aplicarse antes de que se unan los

componentes del artículo absorbente; o bien, después de que se hayan unido los materiales y componentes del artículo absorbente.

El tamaño y la capacidad de absorción del cuerpo absorbente pueden variar para adaptarse a diferentes usos, tales como pañales para bebés, pañales y toallas para la incontinencia de adultos, pañales tipo braguita, protectores diarios, toallas sanitarias y tampones.

Además, en otras variantes, las composiciones tópicas pueden aplicarse en diferentes cantidades en diferentes partes del artículo absorbente. Por ejemplo, en una variante, la región de humectación prevista de la lámina superior, donde se recibirá el fluido corporal descargado, puede no contener ninguna o una cantidad relativamente menor de la composición tópica en comparación con las regiones del material de la lámina superior ubicadas fuera de la región de humectación.

Los artículos absorbentes tienen cualquiera de las composiciones tópicas aquí descritas aplicadas en al menos una parte de los mismos, de modo que sean transferibles a la piel del usuario. Cuando se transfieren a la piel, las composiciones tópicas proporcionan beneficios deseables para el tratamiento o la protección de la piel, tales como la reducción de marcas rojas, eritema, dermatitis del pañal e irritación cutánea. Varios factores en combinación conducen al desarrollo de dermatitis del pañal o sarpullido del pañal.

Las composiciones tópicas pueden incorporarse (p. ej., infundirse) en los artículos absorbentes utilizando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica. Por ejemplo, las composiciones tópicas pueden aplicarse mediante pulverización, impresión o aplicación con boquilla ranurada. En algunas variantes, las composiciones tópicas pueden aplicarse de forma continua o en áreas discretas, en gradientes o patrones.

En algunas variantes de lo anterior, el artículo absorbente puede incluir una o más sustancias adicionales, tales como sustancias antimicrobianas, glucocorticoides, agentes antivirales, inhibidores enzimáticos y sustancias antiinflamatorias.

III. MODO DE EMPLEO

Se describen los usos de las formulaciones descritas.

En algunas formas de realización, las composiciones aquí descritas mantienen un entorno óptimo para las reacciones enzimáticas clave implicadas en la homeostasis de la barrera cutánea, por ejemplo, las reacciones en las que intervienen la beta-glucocerebrosidasa y la esfingomielinasa ácida. En algunas variantes, el pH óptimo y la fuerte capacidad tampón de la composición son capaces de favorecer un microbioma cutáneo vulvar saludable. En algunas variantes, el pH óptimo y la fuerte

capacidad tampón de la composición son capaces de favorecer un microbioma vaginal saludable. Como se mencionó con anterioridad, el bajo nivel de pH y la alta fuerza iónica reducen el crecimiento microbiano y, por lo tanto, constituyen una propiedad de autoconservación.

En algunas formas de realización, la composición química proporcionada comprende un pH óptimo y una fuerte capacidad tampón para el tratamiento de la función de barrera cutánea y los trastornos asociados.

En algunas formas de realización, la composición química proporcionada comprende un pH óptimo y una fuerte capacidad de amortiguación del pH para el tratamiento y la prevención de infecciones vaginales.

En un aspecto, se proporciona un método que comprende la aplicación de una composición tópica a la piel de un ser humano, en donde la piel tiene un pH de la superficie cutánea, y en donde el pH de la superficie cutánea se mantiene en torno a 4,2 durante al menos 6 horas. En algunas variantes, el pH de la superficie cutánea se mantiene en $4,2 \pm 0,3$ durante al menos 6 horas. En algunas variantes, el pH de la superficie cutánea se mantiene en $4,2 \pm 0,3$ durante al menos 8 horas. En algunas variantes, el pH de la superficie cutánea se mantiene en $4,2 \pm 0,3$ durante al menos 12 horas.

Las formulaciones descritas se aplican a la superficie que se va a tratar.

En algunas formas, la formulación se aplica a la superficie vaginal de un sujeto que lo necesita. En una forma de realización, las formulaciones se aplican como un líquido a un recubrimiento mucoso sobre una superficie epitelial de un sujeto que lo necesita.

La presente invención se comprenderá mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

El objeto de la presente divulgación se comprenderá mejor con referencia a los siguientes párrafos y ejemplos, que se proporcionan a modo de ejemplo de la invención y no a título limitativo.

1. Una composición con una capacidad tampón óptima en torno a un pH de 4,2, que comprende:

a) un ácido que comprende varios grupos ácido carboxílico, en donde al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa comprendido entre 4,5 y 4,8, al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa comprendido entre 4 y 4,5, y al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa comprendido entre 3 y 4; y su base conjugada; o

b) un ácido que tiene un grupo ácido carboxílico, en donde el ácido tiene un pKa de aproximadamente 4,2, y en donde el ácido tiene un peso molecular entre 130 g/mol y 450 g/mol; y su base conjugada; o

c) una pluralidad de ácidos que comprenden uno o más grupos ácido carboxílico, en los que al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 4,5 y 4,8, al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 4 y 4,5, y al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 3 y 4, y en donde cada ácido tiene un peso molecular de al menos 130 g/mol; y la base conjugada de al menos uno de los ácidos; y

opcionalmente, al menos un compuesto portador capaz de aceptar al menos algunos iones de hidrógeno dentro de un intervalo de pH comprendido entre 3 y 4,5,

de modo que la composición tópica, cuando se aplica sobre la piel humana, mantenga un pH en la superficie cutánea de aproximadamente 4,2 durante al menos 6 horas.

2. La composición del párrafo 1, que comprende un ácido que contiene varios grupos carboxílicos, en donde al menos un grupo carboxílico tiene un pKa comprendido entre 4,5 y 4,8, al menos un grupo carboxílico tiene un pKa comprendido entre 4 y 4,5, y al menos un grupo carboxílico tiene un pKa comprendido entre 3 y 4; y su base conjugada, y opcionalmente en donde el ácido permanece cargado en torno a un pH de 4,2.

3. La composición del párrafo 2, en donde el ácido es ácido glutámico.

4. La composición del párrafo 3, que comprende ácido glutámico y glutamato de sodio.

5. La composición del párrafo 3, que comprende ácido glutámico y glutamato de sodio, y ácido cítrico.

6. La composición del párrafo 1, que comprende un ácido que tiene un grupo ácido carboxílico y su base conjugada, en donde el ácido tiene un pKa de aproximadamente 4,2, y en donde el ácido tiene un peso molecular entre 130 g/mol y 450 g/mol.

7. La composición del párrafo 6, en donde el ácido es ácido ferúlico.

8. La composición del párrafo 1, que comprende una pluralidad de ácidos que comprenden uno o más grupos ácido carboxílico, en donde al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 4,5 y 4,8, al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 4 y 4,5, y al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 3 y 4, y en donde cada ácido tiene un peso molecular de al menos 130 g/mol.

9. La composición del párrafo 8, en donde la pluralidad de ácidos comprende al menos uno de ácido ferúlico, ácido glucónico y ácido cítrico, o una combinación de los mismos.
10. La composición descrita en cualquiera de los párrafos 1 a 9, en donde al menos un compuesto de soporte comprende al menos un ácido graso de cadena media, al menos un carbohidrato, al menos un aminoácido con un pKa comprendido entre 3 y 5, o cualquier combinación de los mismos.
11. La composición descrita en el párrafo 10, en donde al menos un ácido graso tiene un pKa comprendido entre 4,5 y 5,5.
12. La composición del párrafo 10, en donde al menos un ácido graso es ácido caprílico, ácido cáprico o ácido láurico, o cualquier combinación de los mismos.
13. La composición de cualquiera de los párrafos 10 a 12, en donde al menos un carbohidrato tiene un pKa de entre 3 y 4.
14. La composición de cualquiera de los párrafos 10 a 12, en donde al menos un carbohidrato es ácido hialurónico.
15. La composición de cualquiera de los párrafos 10 a 14, en donde al menos un aminoácido con un pKa de entre 3 y 5 es ácido glutámico.
16. La composición de cualquiera de los párrafos 1 a 15, que comprende además al menos un componente de renovación de la barrera cutánea, al menos un componente antiinflamatorio, al menos un componente antimicrobiano, al menos un humectante, al menos un emoliente y/o un emulsionante, o cualquier combinación de los mismos.
17. La composición del párrafo 16, en donde al menos un componente de renovación de la barrera cutánea comprende un complejo de ceramidas, niacinamida o fitoesfingosina, o cualquier combinación de los mismos.
18. La composición del párrafo 17, en donde el complejo de ceramidas comprende ceramidas, colesterol y al menos un ácido graso libre o un precursor del mismo.
19. La composición del párrafo 18, en donde el precursor de al menos un ácido graso libre es el lauroil lactilato de sodio.
20. La composición de cualquiera de los párrafos 16 a 19, en donde al menos un componente antiinflamatorio y/o antimicrobiano comprende aceite de semilla de girasol, aceite de coco, manteca de karité o avena coloidal, o cualquier combinación de los mismos.

21. La composición descrita en cualquiera de los párrafos 16 a 20, en donde al menos un humectante comprende ácido hialurónico, aminoácidos, glicerina o goma xantana, o cualquier combinación de los mismos.
22. La composición de cualquiera de los párrafos 16 a 21, en donde al menos un emoliente y/o emulsionante comprende triglicérido caprílico, alcohol cetearílico o cetearret-20, o cualquier combinación de los mismos.
23. La composición de cualquiera de los párrafos 1 a 22, en donde la capacidad tampón óptima del pH es de $\text{pH } 4,2 \pm 0,3$; y en donde la formulación tópica, cuando se aplica a la piel humana, mantiene un pH de la superficie cutánea de $4,2 \pm 0,3$.
24. La composición de cualquiera de los párrafos 1 a 23, en donde la formulación, cuando se aplica a la piel humana, mantiene un pH de la superficie cutánea de $4,2 \pm 0,3$ durante al menos 8 horas o al menos 12 horas.
25. La composición de cualquiera de los párrafos 1 a 24, en donde el ácido está presente en una cantidad de entre el 1 % y el 30 % en peso de la composición tópica total.
26. La composición de cualquiera de los párrafos anteriores, en donde la composición tópica no contiene cantidades detectables de esteroides, fragancias añadidas, sulfatos, formaldehído, alcohol o conservantes añadidos, ni ninguna combinación de los mismos.
27. La composición de cualquiera de los párrafos anteriores, en donde la composición es vegana.
28. La composición de cualquiera de los párrafos 1 a 27, en donde la composición está formulada como una loción.
29. La composición de cualquiera de los párrafos 1 a 27, en donde la composición está impregnada en un artículo absorbente.
30. La composición del párrafo 29, en donde el artículo absorbente es un pañal, un protector para la incontinencia de adultos o una toalla sanitaria.
31. La composición del párrafo 29, en donde el artículo absorbente es un producto de higiene femenina.
32. La composición del párrafo 31, en donde el producto de higiene femenina es una compresa, un protector diario o un tampón.
33. Un sistema que comprende: un envase que contiene una composición tópica de cualquiera de los párrafos 1 a 27.
34. El sistema del párrafo 33, en donde el envase es un frasco hermético.

35. Un artículo absorbente que comprende una lámina posterior impermeable a los líquidos y un cuerpo absorbente encerrado entre ambas, en donde el artículo presenta una composición según cualquiera de los párrafos 1 a 27 aplicada sobre al menos una parte del mismo, de modo que sea transferible a la piel de la persona que lo lleva puesto.

36. El artículo del párrafo 35, en donde la composición se aplica mediante pulverización sobre al menos una parte del mismo.

37. El artículo del párrafo 36, en donde la composición es una emulsión de baja viscosidad que se aplica en forma de aerosol y/o gotitas.

38. Un método que comprende: aplicar una composición de cualquiera de los párrafos 1 a 27 a la piel de un ser humano, en donde la piel tiene un pH superficial, y en donde el pH superficial se mantiene en torno a 4,2 durante al menos 6 horas.

39. El método del párrafo 33, en donde el pH de la superficie cutánea se mantiene en $4,2 \pm 0,3$ durante al menos 6 horas.

40. El método del párrafo 33, en donde el pH de la superficie cutánea se mantiene en $4,2 \pm 0,3$ durante al menos 8 horas o al menos 12 horas.

41. El método de cualquiera de los párrafos 33 a 35, para tratar la función de barrera cutánea y los trastornos asociados.

42. El método de cualquiera de los párrafos 33 a 35, en donde el ser humano tiene un trastorno cutáneo.

43. El método de cualquiera de los párrafos 33 a 35, en donde el ser humano tiene una afección cutánea resultante de un pH de la superficie cutánea desregulado.

44. El método de cualquiera de los párrafos 33 a 35, en donde el ser humano padece dermatitis atópica, acné, eczema, psoriasis, rosácea o xerosis, o cualquier combinación de los mismos.

45. El método de cualquiera de los párrafos 33 a 35, para favorecer la cicatrización de heridas.

46. El método de cualquiera de los párrafos 33 a 35, en donde el ser humano tiene eczema.

47. El método del párrafo 41, en donde la aplicación de la composición tópica sobre la piel del ser humano trata los brotes de eczema, o reduce la picazón, o una combinación de ambos.

48. El método del párrafo 42, en donde la aplicación de la composición tópica sobre la piel del ser humano reduce la frecuencia y la gravedad de los brotes de eczema.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Mediciones del pH cutáneo con una formulación tópica de referencia

En este ejemplo se evalúa un producto tópico de referencia en la piel humana midiendo el pH cutáneo de la siguiente manera: 1. Medición del pH de la superficie cutánea por la mañana; 2. Aumento del pH de la superficie cutánea después de la ducha; 3. Recuperación del pH de la superficie cutánea tras la aplicación del producto: reequilibrio del pH cutáneo hasta alcanzar el pH óptimo de la superficie cutánea; y 4. Mantenimiento del pH de la superficie cutánea durante un período de 6 horas, 8 horas, 10 horas y/o 12 horas.

Ejemplo 2

Mediciones del pH cutáneo tras limpiar la piel con toallitas impregnadas con la formulación de ejemplo

Este ejemplo evalúa una formulación modelo incorporada a toallitas y aplicada sobre la piel humana mediante un proceso de limpieza cutánea. La medición del pH cutáneo es la siguiente: 1. pH de la superficie cutánea por la mañana; 2. aumento del pH de la superficie cutánea después de la ducha; 3. recuperación del pH de la superficie cutánea tras la limpieza con toallitas impregnadas con el producto: equilibrio del pH cutáneo en el pH óptimo de la superficie cutánea; y 4. mantenimiento del pH de la superficie cutánea durante un período de 6 horas, 8 horas, 10 horas y/o 12 horas.

Ejemplo 4

Mediciones del pH cutáneo tras la aplicación sobre la piel de protectores diarios impregnados con la formulación de ejemplo

En este ejemplo se evalúa una formulación de referencia incorporada a protectores diarios y aplicada sobre la piel. La medición del pH cutáneo se realiza de la siguiente manera: 1. pH de la superficie cutánea por la mañana; 2. aumento del pH de la superficie cutánea después de la ducha; 3. recuperación del pH de la superficie cutánea tras la aplicación de los protectores de braga sobre la piel: equilibrio del pH cutáneo en el pH óptimo de la superficie cutánea; y 4. mantenimiento del pH de la superficie cutánea durante un período de 6 horas, un período de 8 horas, un período de 10 horas y/o un período de 12 horas.

Ejemplo 5

Mediciones del pH vaginal tras la aplicación de protectores diarios impregnados con la formulación de ejemplo sobre la piel de la zona vulvar

En este ejemplo se evalúa una fórmula tipo incorporada en protectores diarios y aplicada sobre la piel. La medición del pH vaginal se realiza de la siguiente manera: 1.

Medición del pH vaginal inicial; 2. Medición del pH vaginal tras la aplicación de los protectores diarios sobre la piel vulvar; y 3. Mantenimiento del pH de la superficie cutánea durante un período de 6 horas, 8 horas, 10 horas y/o 12 horas.

Ejemplo 6

Mediciones del pH vaginal tras la aplicación de un tampón impregnado con la formulación de ejemplo

En este ejemplo se evalúa una formulación de referencia incorporada en tampones. La medición del pH vaginal se realiza de la siguiente manera: 1. Medición del pH vaginal basal; 2. Medición del pH vaginal durante la menstruación; 3. Medición del pH vaginal tras el uso de un tampón que contiene la formulación de referencia.

Ejemplo 7

Prueba de prevención de la vaginitis

En este ejemplo se evalúa una fórmula modelo incorporada en tampones. Se llevó a cabo un estudio poblacional a gran escala con el objetivo de medir la eficacia de la fórmula en la prevención de la vaginitis y la irritación de la piel vulvar. El grupo de control utiliza protectores diarios estándar y, durante el período menstrual, tampones estándar. El grupo de tratamiento utiliza protectores diarios con la fórmula modelo incorporada y, durante el período menstrual, tampones con la fórmula modelo incorporada. Se determina y se compara la tasa de vaginitis y de irritación de la piel vulvar en ambos grupos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición con una capacidad tampón óptima en torno a un pH de 4,2, que comprende:

a) un ácido que comprende varios grupos ácido carboxílico, en donde al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa comprendido entre 4,5 y 4,8, al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa comprendido entre 4 y 4,5, y al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa comprendido entre 3 y 4; y su base conjugada; o

b) un ácido que tiene un grupo ácido carboxílico, en donde el ácido tiene un pKa de aproximadamente 4,2, y en donde el ácido tiene un peso molecular entre 130 g/mol y 450 g/mol; y su base conjugada; o

c) una pluralidad de ácidos que comprenden uno o más grupos ácido carboxílico, en los que al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 4,5 y 4,8, al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 4 y 4,5, y al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 3 y 4, y en donde cada ácido tiene un peso molecular de al menos 130 g/mol; y la base conjugada de al menos uno de los ácidos; y

opcionalmente, al menos un compuesto portador capaz de aceptar al menos algunos iones de hidrógeno dentro de un intervalo de pH comprendido entre 3 y 4,5,

opcionalmente, en donde la composición es una composición tópica, opcionalmente, en donde, cuando se aplica sobre la piel humana, mantiene un pH en la superficie cutánea de aproximadamente 4,2 durante al menos 6 horas.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un ácido que contiene una pluralidad de grupos ácido carboxílico, en donde al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa comprendido entre 4,5 y 4,8, al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa comprendido entre 4 y 4,5, y al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa comprendido entre 3 y 4; y su base conjugada, y opcionalmente en donde el ácido permanece cargado en torno a un pH de 4,2.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el ácido es ácido glutámico.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende ácido glutámico y glutamato de sodio.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende ácido glutámico y glutamato de sodio, y ácido cítrico.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un ácido que tiene un grupo ácido carboxílico y su base conjugada, en

donde el ácido tiene un pKa de aproximadamente 4,2, y en donde el ácido tiene un peso molecular entre 130 g/mol y 450 g/mol.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el ácido es ácido ferúlico.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una pluralidad de ácidos que contienen uno o más grupos de ácido carboxílico, en donde al menos un grupo de ácido carboxílico tiene un pKa comprendido entre 4,5 y 4,8, al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 4 y 4,5, y al menos un grupo ácido carboxílico tiene un pKa de entre 3 y 4, y en donde cada ácido tiene un peso molecular de al menos 130 g/mol.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la pluralidad de ácidos comprende al menos uno de ácido ferúlico, ácido glucónico y ácido cítrico, o una combinación de los mismos.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende al menos un compuesto de soporte, en donde el al menos un compuesto de soporte comprende al menos un ácido graso de cadena media, al menos un carbohidrato, al menos un aminoácido que tiene un pKa de entre 3 y 5, o cualquier combinación de los mismos.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde al menos un ácido graso tiene un pKa de entre 4,5 y 5,5.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde al menos un ácido graso es ácido caprílico, ácido cáprico o ácido láurico, o cualquier combinación de los mismos.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde al menos un carbohidrato tiene un pKa de entre 3 y 4.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde al menos un carbohidrato es ácido hialurónico.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde al menos un aminoácido con un pKa de entre 3 y 5 es ácido glutámico.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además al menos un componente de renovación de la barrera cutánea, al menos un componente antiinflamatorio, al menos un componente antimicrobiano, al menos un humectante, al menos un emoliente y/o un emulsionante, o cualquier combinación de los mismos.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 16, en donde al menos un componente de renovación de la barrera cutánea comprende un complejo de ceramidas, niacinamida o fitoesfingosina, o cualquier combinación de los mismos.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el complejo de ceramidas comprende ceramidas, colesterol y al menos un ácido graso libre o un precursor del mismo.
19. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el precursor de al menos un ácido graso libre es el lauroil lactilato de sodio.
20. La composición de acuerdo con la reivindicación 16, en donde al menos un componente antiinflamatorio y/o antimicrobiano comprende aceite de semilla de girasol, aceite de coco, manteca de karité o avena coloidal, o cualquier combinación de los mismos.
21. La composición de acuerdo con la reivindicación 16, en donde al menos un humectante comprende ácido hialurónico, aminoácidos, glicerina o goma xantana, o cualquier combinación de los mismos.
22. La composición de acuerdo con la reivindicación 16, en donde al menos un emoliente y/o emulsionante comprende triglicérido caprílico, alcohol cetearílico o cetearret-20, o cualquier combinación de los mismos.
23. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capacidad tampón de pH óptima es de pH $4,2 \pm 0,3$; y en donde la formulación tópica, cuando se aplica a la piel humana, mantiene un pH de la superficie cutánea de $4,2 \pm 0,3$.
24. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la formulación tópica, cuando se aplica a la piel humana, mantiene un pH de la superficie cutánea de $4,2 \pm 0,3$ durante al menos 8 horas o al menos 12 horas.
25. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido está presente en una cantidad de entre el 1 % y el 30 % en peso de la composición tópica total.
26. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición tópica no contiene cantidades detectables de esteroides, fragancias añadidas, sulfatos, formaldehído, alcohol o conservantes añadidos, ni ninguna combinación de los mismos.
27. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición tópica es vegana.
28. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición tópica está formulada como una loción.
29. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición tópica está impregnada en un artículo absorbente.

30. La composición de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el artículo absorbente es un pañal, un protector para la incontinencia de adultos o una toalla sanitaria.

31. La composición de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el artículo absorbente es un producto de higiene femenina.

32. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el producto de higiene femenina es una compresa, un protector diario o un tampón.

33. Un sistema que comprende: un envase que contiene una composición tópica de acuerdo con la reivindicación 1.

34. El sistema de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el envase es un frasco hermético.

35. Un artículo absorbente, que comprende una lámina posterior impermeable a los líquidos y un cuerpo absorbente encerrado entre ambas, en donde el artículo tiene una composición tópica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 aplicada sobre al menos una parte del mismo, de modo que sea transferible a la piel de la persona que lo lleva puesto.

36. El artículo de acuerdo con la reivindicación 35, en donde la composición tópica se aplica mediante pulverización sobre al menos una parte del mismo.

37. El artículo de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la composición tópica es una emulsión de baja viscosidad que se aplica en forma de aerosol y/o gotitas.

38. Un método que comprende: aplicar una composición tópica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 a la piel de un ser humano, en donde la piel tiene un pH superficial, y en donde el pH superficial se mantiene en torno a 4,2 durante al menos 6 horas.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el pH superficial se mantiene en $4,2 \pm 0,3$ durante al menos 6 horas.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el pH de la superficie cutánea se mantiene en $4,2 \pm 0,3$ durante al menos 8 horas o al menos 12 horas.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 33, para tratar la función de barrera cutánea y los trastornos asociados.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el ser humano presenta un trastorno cutáneo.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el ser humano presenta una afección cutánea resultante de un pH de la superficie cutánea desregulado.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el ser humano presenta dermatitis atópica, acné, eczema, psoriasis, rosácea o xerosis, o cualquier combinación de las mismas.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 33, para favorecer la cicatrización de heridas.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el ser humano tiene eczema.

47. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la aplicación de la composición tópica sobre la piel del ser humano trata los brotes de eczema, o reduce la picazón, o una combinación de ambos.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 42, en donde la aplicación de la composición tópica sobre la piel del ser humano reduce la frecuencia y la gravedad de los brotes de eczema.

COMPOSICIONES QUÍMICAS QUE PROPORCIONAN UN CONTROL DURADERO DEL PH PARA MEJORAR LA SALUD DE LA PIEL VULVAR Y VAGINAL Y PARA PREVENIR INFECCIONES

RESUMEN

La presente divulgación se refiere, en términos generales, a composiciones y formulaciones, y más específicamente a una formulación diseñada para mantener un pH óptimo en superficies como la piel vulvar y el pH vaginal durante un período prolongado. Las formulaciones, tales como cremas, lociones, limpiadores y sueros, pueden aplicarse de forma tópica sobre la piel. Las formulaciones también pueden incorporarse a productos de higiene femenina, como toallas sanitarias, protectores diarios y tampones.