

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 189**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 31/737** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61P 31/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2019 PCT/US2019/031429**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2019 WO19217618**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2019 E 19749465 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2024 EP 3810086**

54 Título: **Sustratos lubricados que comprenden lambda-carragenano**

30 Prioridad:

**10.05.2018 US 201862669532 P**

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

**20.08.2024**

73 Titular/es:

**LANVIRA, LLC (100.0%)  
c/o Essex Management, 641 Lexington Avenue  
New York 10022, US**

72 Inventor/es:

**TREMBLAY, MARIO, ELMEN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 977 189 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Sustratos lubricados que comprenden lambda-carragenano

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

5 La presente invención se refiere a composiciones lubricantes antivirales y a sustratos relacionados útiles para prevenir o reducir la propagación de infecciones por el virus del papiloma humano en humanos.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

10 Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual (ITS) más común en el mundo, con más de 14 millones de personas que contraen nuevas infecciones cada año. Sólo en los Estados Unidos, más del 42 % de las personas entre los 18 y los 59 años están infectadas con el VPH, y 1 de cada 9 hombres está infectado con el VPH oral. Además, el VPH es la causa fundamental de prácticamente todos los cánceres de cuello uterino, el segundo cáncer más común en mujeres en todo el mundo según la tasa de incidencia normalizada por edad, lo que provoca aproximadamente 500 000 muertes al año. Más del 85 % de las muertes por cáncer de cuello uterino se producen en los países en desarrollo, en los que representa el 13 % de todos los cánceres femeninos. La OMS también estima que el VPH causa el 90 % de los cánceres de ano. En un estudio separado sobre el VPH y el cáncer de garganta, AECOM encontró que la presencia de un tipo de VPH en la boca aumenta en veintidós veces las probabilidades de desarrollar cáncer de cabeza y cuello. El VPH también es la causa subyacente de todas las verrugas genitales.

20 El VPH se transmite por contacto piel con piel y se transmite más comúnmente durante la actividad sexual a los genitales, el ano y la boca. Por consiguiente, los preservativos son sólo marginalmente eficaces para prevenir la transmisión del VPH. Si bien existen algunas opciones de tratamiento para el VPH, la realidad es que existen más de 150 cepas de VPH, aproximadamente 30 de las cuales han demostrado que causan cáncer y verrugas genitales. Se han desarrollado vacunas que pueden ser útiles; sin embargo, la mejor vacuna contra el VPH disponible en los Estados Unidos en la actualidad solo proporciona actividad antiviral contra 9 de las más de 150 cepas de VPH y solo son eficaces para un pequeño subconjunto de personas. En 2015, los CDC informaron que las vacunas contra el VPH solo tienen una tasa de aceptación del 40 % entre los adolescentes y que, en general, son ineficaces para personas mayores de 26 años, así como para mujeres afroamericanas de cualquier edad. Además, los CDC también han informado que las vacunas tampoco son efectivas si la persona ha estado expuesta previamente al VPH. Además, las vacunas contra el VPH suelen ser caras, requieren múltiples tratamientos o inyecciones y, en gran medida, no están disponibles para personas en los países en desarrollo. Como resultado, una gran proporción de personas no está vacunada y depende del preservativo como única protección contra el VPH.

35 Recientemente, para mejorar las relaciones íntimas y ayudar a las parejas durante la actividad sexual se han utilizado cada vez más en la técnica composiciones lubricantes personales basadas en materiales tales como redes de gel acuoso, hidrogeles, aceite o silicona. Algunos lubricantes ofrecen más que el propósito básico de lubricación, incluidos los que brindan sensaciones de calentamiento y enfriamiento, así como algunos destinados a la aplicación de masajes. En particular, algunos lubricantes incluyen extractos de plantas, particularmente extractos de algas marinas, que normalmente se usan por el beneficio de la hidratación, o como una sensación (por ejemplo, sensación de calor o frío), o incluso para proporcionar alguna forma de curación epitelial. Sin embargo, cuando una persona aplica lubricante personal en el pene, el ano o la mucosa vaginal, normalmente no tiene protección contra enfermedades venéreas que pueden propagarse sin protección, tal como el uso de preservativos.

40 Hay algunos estudios prometedores sobre el uso de formulaciones de carragenano para reducir o inhibir la transmisión de virus in vitro (véase la Literatura científica 1 y 2) e in vivo en ratones (véase la Literatura científica 2, 3 y 4). Algunas otras patentes y publicaciones de patente analizan de manera similar el uso de carragenano en medicamentos como compuesto antimicrobiano o antiviral (véanse las publicaciones de patentes 1 a 12).

**Literatura:**

45 Literatura Científica 1: Buck CB, Thompson CD, Roberts JN, Müller M, Lowy DR, Schiller JT. Carrageenan is a potent inhibitor of papillomavirus infection. PLoS Pathog. 2006 Jul;2(7):e69. doi: 10.1371/journal.ppat.0020069. PMID: 16839203; PMCID: PMC1500806.

50 Literatura Científica 2: Rodríguez A, Kleinbeck K, Mizenina O, Kizima L, Levendosky K, Jean-Pierre N, Villegas G, Ford BE, Cooney ML, Teleshova N, Robbani M, Herold BC, Zydowsky T, Fernández Romero JA. In vitro and in vivo evaluation of two carrageenan-based formulations to prevent HPV acquisition. Antiviral Res. 2014 Aug;108:88-93. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.05.018. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24909570; PMCID: PMC4116815.

Literatura Científica 3: Roberts JN, Buck CB, Thompson CD, Kines R, Bernardo M, Choyke PL, Lowy DR, Schiller JT. Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carrageenan. Nat Med. 2007 Jul;13(7):857-61. doi: 10.1038/nm1598. Epub 2007 Jul 1. PMID: 17603495

55

Literatura Científica 4: Maguire RA, Zacharopoulos VR, Phillips DM. Carrageenan-based nonoxynol-9 spermicides for prevention of sexually transmitted infections. Sex Transm Dis. 1998 Oct;25(9):494-500. doi: 10.1097/00007435-199810000-00010. PMID: 9800263.

Literatura de patentes 1: documento US 2011/229446 A1

5 Literatura de patentes 2: documento US 2005/239742 A1

Literatura de patentes 3: documento US 2005/261240 A1

Literatura de patentes 4: documento US 5,208,031 A

Literatura de patentes 5: documento US 8,367,098 B2

Literatura de patentes 6: documento US 2005/0171053 A1

10 Literatura de patentes 7: documento US 2005/0239742 A1

Literatura de patentes 8: documento US 2005/0261240 A1

Literatura de patentes 9: documento US 2006/0127340 A1

Literatura de patentes 10: documento US 2008/0227749 A1

Literatura de patentes 11: documento US 2009/0088405 A1

15 Literatura de patentes 12: documento US 2011/0229446 A1

Literatura de patentes 13: documento US 6,983,751 B2

Literatura de patentes 14: documento US 9,119,763 B1

Literatura de patentes 15: patente de diseño US n.º D599486

Literatura de patentes 16: documento US 2006/0178602 A1

20 Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de una formulación lubricante segura y eficaz que pueda aplicarse antes o durante la actividad sexual, que permita tanto a hombres como a mujeres protegerse de una manera agradable y discreta de la infección por VPH. La formulación del lubricante debe equilibrar la eficacia contra el VPH y al mismo tiempo conservar los beneficios de viscosidad, tacto y rendimiento del uso de lubricantes personales durante la actividad sexual. También sigue existiendo la necesidad de un producto que pueda usarse además de un preservativo  
25 para proporcionar el beneficio de reducir el riesgo de transmitir el VPH durante la actividad sexual, particularmente en encuentros que involucran a dos o más hombres.

### COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

30 La presente invención proporciona composiciones lubricantes personales que comprenden lambda-carragenano que son útiles para reducir, inhibir, aliviar o prevenir la transmisión, persistencia o síntomas causados por el virus del papiloma humano (VPH). Reducir, inhibir, aliviar o prevenir la transmisión del VPH incluye dicha transmisión a través del tejido epitelial o de la piel de una o más personas que mantienen contacto sexual. Por consiguiente, las composiciones lubricantes antivirales según la presente invención se pueden aplicar a cualquier tejido epitelial o cutáneo en el que el VPH pueda residir o propagarse, incluido el tejido interior o sobre el cuello uterino, la vulva, la vagina, el pene, el ano, la boca o la garganta.

35 La presente invención también proporciona métodos para poner en contacto la piel o el tejido epitelial de una persona con la composición lubricante antiviral, particularmente entre personas que participan en una actividad sexual. En algunas formas de realización, el contacto de la piel o el tejido epitelial de una o más parejas sexuales con la composición lubricante antiviral puede facilitarse mediante el uso de un sustrato antes, durante o después de la actividad sexual. Sustratos adecuados incluyen objetos o dispositivos que pueden insertarse en cavidades corporales  
40 tales como la vagina, el ano y la boca durante o junto con la actividad sexual. Dichos objetos o dispositivos pueden incluir, entre otros, sustratos de temática sexual tales como preservativos, vibradores, consoladores, bolas y otros juguetes sexuales, así como sustratos de temática no sexual que uno o más usuarios pueden utilizar durante la actividad sexual, tales como artículos del hogar, alimentos y otros objetos.

45 El objetivo mencionado anteriormente se resuelve mediante el objeto de las reivindicaciones independientes. Formas de realización ventajosas de la presente invención son el objeto de las reivindicaciones dependientes. Las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención son eficaces para reducir la transmisión del VPH en humanos, en comparación con composiciones placebo que no contienen lambda-carragenano. En formas de realización adicionales, las composiciones lubricantes antivirales brindan protección contra la transmisión del VPH, incluida la transmisión que se produce durante encuentros sexuales entre hombres y mujeres, encuentros sexuales

entre hombres y hombres y encuentros sexuales entre mujeres. Incluso en formas de realización adicionales, las composiciones lubricantes antivirales brindan protección contra la transmisión del VPH entre parejas sexuales de alto riesgo, incluidas aquellas que ya están infectadas con al menos una cepa de VPH. En otras formas de realización adicionales, las composiciones lubricantes antivirales proporcionan protección contra la transmisión de cepas de VPH conocidas por causar cáncer, particularmente cáncer de cuello uterino.

Las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención comprenden lambda-carragenano que se ha extraído de algas marinas, particularmente de algas rojas, *Chondrus crispus*. Los extractos de algas marinas que contienen carragenano son solubles en agua, y el lambda-carragenano comprende al menos el 50 % en peso del extracto de algas marinas, incluyendo al menos aproximadamente el 60, 70, 80 u 85 % en peso, hasta al menos aproximadamente el 90 % en peso del extracto de algas marinas, particularmente entre aproximadamente el 80 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso del extracto de algas marinas. En otras formas de realización, el lambda-carragenano comprende hasta aproximadamente un 100 % en peso del extracto de algas marinas, incluido hasta aproximadamente un 99, 95, 90, 85, 80, 70 o hasta un 60 % en peso del extracto de algas marinas. Los extractos de algas marinas que contienen lambda-carragenano en las composiciones lubricantes antivirales comprenden al menos un 0,001 % en peso de la composición lubricante antiviral, incluyendo al menos aproximadamente un 0,01, 0,1, 1 o 3 % en peso, hasta un 5 % en peso de la composición lubricante antiviral, particularmente entre aproximadamente 1 % en peso y aproximadamente 3 % en peso de la composición antiviral. En otras formas de realización adicionales, la composición lubricante antiviral comprende entre aproximadamente 1,4 % en peso y aproximadamente 1,6 % en peso del extracto de algas marinas. Aún en otras formas de realización adicionales, los extractos de algas marinas que contienen lambda-carragenano en las composiciones lubricantes antivirales comprenden hasta aproximadamente el 10 % de la composición lubricante antiviral, incluyendo hasta aproximadamente el 5, 3, 2, 1, 0,1 o 0,05 % por peso de la composición lubricante antiviral.

En algunas formas de realización, las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención se pueden aplicar a una o más de la vagina, ano, boca o pene de una o más parejas sexuales antes o después de la actividad sexual. La composición lubricante antiviral es una composición fluida que tiene una viscosidad de menos de 10 000 cP, incluyendo menos de aproximadamente 8 000, 6 000, 4 000 o 2 000 cP, hasta menos de aproximadamente 1 000 cP (equivalencia en unidades SI: 1 cP = 1 mPa.s).

En otras formas de realización, la composición lubricante antiviral tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 500 cP, incluyendo al menos aproximadamente 1 000, 2 000, 4 000 o 6 000 cP, hasta al menos aproximadamente 8 000 cP. En formas de realización adicionales, la composición lubricante antiviral tiene una viscosidad entre aproximadamente 500 cP y aproximadamente 8 000 cP, más particularmente entre aproximadamente 1 000 cP y aproximadamente 4 000 cP, incluso más particularmente entre aproximadamente 1 500 cP y aproximadamente 2 500 cP, y aún más particularmente aproximadamente 2 000 cP. En formas de realización adicionales, la composición lubricante antiviral es un fluido pseudoplástico no newtoniano que sufre disminución de la viscosidad por cizalladura en respuesta a una tensión mecánica, por ejemplo, cuando dos o más personas participan en actividad sexual. Incluso en formas de realización adicionales, la composición lubricante antiviral posee un perfil reológico tal que la lubricidad de una composición lubricante antiviral seca sobre la piel se puede retener tras añadir agua a la composición lubricante antiviral seca.

En algunas formas de realización, las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención se pueden preparar sustancialmente exentas de componentes utilizados típicamente en lubricantes personales disponibles comercialmente, que incluyen, entre otros: aceites, particularmente aceites de silicona; celulosa; y policuaternios. En otras formas de realización, las composiciones lubricantes antivirales se pueden preparar para que estén sustancialmente libres de espermicidas, tales como nonoxinol-9, que a menudo también están presentes en lubricantes personales disponibles comercialmente.

En algunas formas de realización, los lubricantes personales antivirales de la presente invención pueden comprender simplemente extracto de algas marinas que contiene lambda-carragenano y agua. En otras formas de realización, las composiciones lubricantes antivirales pueden comprender además componentes adicionales además de lambda-carragenano y agua, ya sea para complementar la actividad antiviral de la composición o para mejorar su rendimiento durante la actividad sexual. Dichos compuestos que se pueden añadir a los lubricantes personales para suplementar o complementar su actividad antiviral contra el VPH incluyen, entre otros: polioles, sales, agentes edulcorantes, agentes aromáticos, agentes para el ajuste del pH y conservantes.

En algunas formas de realización, las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención pueden comprender además al menos un poliol seleccionado del grupo que consiste en glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y polipropilenglicol, incluidas combinaciones de los mismos, para ser utilizados como agentes que mejoran la sensación, tacto y/o lubricidad experimentados por el usuario o sus parejas durante la actividad sexual. En formas de realización adicionales, el poliol es propilenglicol y comprende menos de aproximadamente el 50 % en peso de la composición lubricante antiviral, incluyendo menos de aproximadamente el 25, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 % en peso, hasta menos de aproximadamente 1 % en peso de la composición lubricante antiviral. En otras formas de realización adicionales, la composición lubricante antiviral comprende al menos aproximadamente el 1 % en peso de propilenglicol, incluyendo al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 o 25 % en peso, incluyendo al menos aproximadamente el 35 % en peso. Incluso en formas de realización adicionales, la composición lubricante antiviral

comprende entre aproximadamente 2,0 % y aproximadamente 10,0 % en peso de la composición lubricante antiviral. Aún en otras formas de realización, la composición lubricante antiviral comprende entre aproximadamente 8,0 % y aproximadamente 8,5 % en peso de propilenglicol. En otras formas de realización adicionales, la composición lubricante antiviral comprende entre aproximadamente 4,0 % y aproximadamente 4,5 % en peso de propilenglicol. Aún en otras formas de realización, la composición lubricante antiviral comprende entre aproximadamente 2,0 % y aproximadamente 2,5 % en peso de propilenglicol.

En algunas formas de realización, las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención pueden comprender además uno o más agentes edulcorantes, particularmente sacarina, que comprende de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso de la composición lubricante antiviral, particularmente de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso de la composición lubricante antiviral.

En algunas formas de realización, las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención pueden comprender además opcionalmente uno o más agentes aromáticos diseñados para proporcionar un efecto de fragancia agradable en la composición. Agentes aromáticos pueden incluir aceites esenciales o compuestos componentes dentro de aceites esenciales capaces de impartir un olor. Ejemplos no limitantes de fragancias que pueden proporcionar dichos agentes aromáticos incluyen fragancias de cítricos, limón, bayas o menta. En algunas formas de realización, los agentes aromáticos pueden comprender entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 5 % en peso de la composición lubricante antiviral, particularmente entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 2 % en peso de la composición lubricante antiviral.

Las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención comprenden además uno o más agentes para el ajuste del pH que comprenden un ácido orgánico y, más particularmente, ácido cítrico. En formas de realización adicionales, el pH de la composición lubricante antiviral es inferior a aproximadamente 8,0, incluyendo menos de aproximadamente 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5 o 4,0, hasta menos de aproximadamente 3,5. En otras formas de realización adicionales, el pH de la composición lubricante antiviral es al menos aproximadamente 3,5, incluyendo al menos aproximadamente 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5 o 7,0, hasta al menos aproximadamente 8,0. Incluso en formas de realización adicionales, el pH de la composición lubricante antiviral está entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 7,0. Aún en otras formas de realización, el pH de la composición lubricante antiviral se puede optimizar para ser aplicado directamente a la vagina o para entrar en contacto con la vagina durante la actividad sexual. En tales formas de realización, el pH de la composición lubricante antiviral está entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 5,5, particularmente aproximadamente 4,5.

En algunas formas de realización, las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención pueden comprender además entre aproximadamente 0,01 % en peso y aproximadamente 1,0 % en peso de uno o más conservantes, particularmente uno o más conservantes seleccionados del grupo que consiste en 2-fenoxietanol, clorfenesina, y deshidroacetato de sodio, incluyendo combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención pueden comprender además una sal, particularmente una sal de sodio o una sal de zinc, más particularmente una sal de zinc, que se puede utilizar para aumentar la fuerza iónica de la composición y al mismo tiempo apoyar o complementar cualquiera o ambas de las propiedades reológicas o la actividad antiviral de la composición.

En algunas formas de realización, las composiciones lubricantes antivirales se elaboran mediante un proceso que comprende las etapas de: (a) proporcionar un extracto de algas marinas soluble en agua que comprende lambda-carragenano, donde el extracto de algas marinas comprende al menos 50 % en peso de lambda-carragenano; y (b) mezclar el extracto de algas marinas soluble en agua, al menos un poliol y un agente para el ajuste del pH que comprende un ácido, con una solución acuosa, para formar una composición lubricante que comprende al menos un 0,001 % en peso del extracto de algas marinas, donde la composición lubricante antiviral tiene una viscosidad inferior a 10 000 cP.

En algunas formas de realización, los métodos para reducir, inhibir, aliviar o prevenir la transmisión del VPH entre parejas que participan en actividades sexuales comprenden las etapas de: (A) proporcionar cualquiera de las composiciones lubricantes antivirales descritas anteriormente; (B) proporcionar un sustrato que comprende al menos una superficie de contacto con la piel y configurado para su inserción en una cavidad corporal, particularmente la vagina, boca o ano, de una o más de las parejas; (C) lubricar al menos una superficie del sustrato que está en contacto con la piel con la composición lubricante antiviral, produciendo de este modo un sustrato lubricado; (D) poner en contacto el sustrato lubricado con la piel o tejido epitelial de una o más de las parejas, particularmente piel o tejido epitelial ubicado en o dentro de al menos uno de la vagina, el ano, la boca o el pene; y (E) transferir la composición lubricante antiviral desde el sustrato lubricado a al menos una de la vagina, ano, boca o pene de una o más de las parejas, reduciendo, inhibiendo, aliviando o previniendo de este modo la transmisión del VPH. En formas de realización adicionales, al menos una pareja es hombre y al menos una pareja es mujer. En otras formas de realización adicionales, al menos dos parejas son hombres. En otras formas de realización más, al menos dos parejas son mujeres. En formas de realización alternativas, solo hay una persona, ya sea un hombre o una mujer, que utiliza el sustrato durante la actividad sexual. En otras formas de realización alternativas, hay dos o más parejas sexuales, donde cada una de las parejas sexuales puede ser un hombre o una mujer.

5 En algunas formas de realización, los métodos para reducir, inhibir, aliviar o prevenir la transmisión del VPH entre parejas que participan en actividades sexuales comprenden las etapas de: (A) proporcionar una composición lubricante antiviral homogénea y fluida elaborada mediante un proceso que comprende las etapas de: ( i) proporcionar un extracto de algas marinas soluble en agua que comprende lambda-carragenano, donde el extracto de algas marinas comprende al menos un 50 % en peso de lambda-carragenano; y (ii) mezclar el extracto de algas marinas soluble en agua y un agente para el ajuste del pH que comprende un ácido, con una solución acuosa, para formar una composición lubricante que comprende al menos un 0,001 % en peso del extracto de algas marinas, donde la composición lubricante antiviral tiene una viscosidad inferior a 10 000 cP; (B) proporcionar un sustrato que comprende al menos una superficie de contacto con la piel y configurado para su inserción en una cavidad corporal, particularmente la vagina, boca o ano, de una o más de las parejas; (C) lubricar al menos una superficie del sustrato que entra en contacto con la piel con la composición lubricante antiviral, produciendo de este modo un sustrato lubricado; (D) poner en contacto el sustrato lubricado con la piel o tejido epitelial de una o más de las parejas, particularmente piel o tejido epitelial ubicado en o dentro de al menos uno de la vagina, el ano, la boca o el pene; y (E) transferir la composición lubricante antiviral desde el sustrato lubricado a al menos uno de la vagina, ano, boca o pene de una o más de las parejas, reduciendo, inhibiendo, aliviando o previniendo de este modo la transmisión del VPH.

20 En algunas formas de realización, la superficie de contacto con la piel es cualquier superficie del sustrato que esté configurada para entrar en contacto con la piel o el tejido epitelial de una o más de las parejas. En formas de realización adicionales, la superficie del sustrato que entra en contacto con la piel está configurada para entrar en contacto con la piel o el tejido epitelial del propio usuario del sustrato. En otras formas de realización adicionales, la superficie del sustrato que entra en contacto con la piel está configurada para entrar en contacto con la piel o el tejido epitelial de la(s) pareja(s) sexual(es) del usuario. Incluso en formas de realización adicionales, la superficie del sustrato que entra en contacto con la piel está configurada para entrar en contacto con la piel o el tejido epitelial del usuario y la(s) pareja(s) sexual(es) del usuario.

25 En algunas formas de realización, el sustrato es un preservativo. En formas de realización adicionales, el método comprende además las etapas de colocar un preservativo sobre el pene de una pareja, lubricar el preservativo con la composición lubricante antiviral *in situ*, y poner en contacto la piel o el tejido epitelial de una o más parejas adicionales. En otras formas de realización adicionales, el método comprende además las etapas de sellar el preservativo lubricado dentro de una envoltura, almacenar el preservativo lubricado dentro de la envoltura y retirar el preservativo lubricado de la envoltura antes de entrar en contacto con la piel o el tejido epitelial de una o más de las parejas.

30 En otras formas de realización, el sustrato es un dispositivo accesorio sexual que incluye, entre otros, juguetes sexuales, consoladores, vibradores, anillos o bolas. En formas de realización adicionales, el método comprende además las etapas de sellar el dispositivo accesorio sexual lubricado dentro de una envoltura, almacenar el dispositivo accesorio sexual lubricado dentro de la envoltura y retirar el dispositivo accesorio sexual lubricado de la envoltura antes de entrar en contacto con la piel o el tejido epitelial de una o más de las parejas. La composición lubricante antiviral se puede aplicar a cualquier superficie del dispositivo accesorio sexual que entre en contacto con la piel, típicamente antes del contacto con la piel de una o más parejas sexuales, particularmente antes de la inserción en la vagina, el ano o la boca.

40 En algunas formas de realización, se puede aplicar un preservativo lubricado con cualquiera de las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención a un dispositivo accesorio sexual no lubricado para proporcionar lubricidad para su uso durante la actividad sexual. En otras formas de realización, se puede aplicar un preservativo sin lubricar a un dispositivo accesorio sexual lubricado por cualquiera de las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención. En otras formas de realización más, se puede aplicar un preservativo no lubricado a un dispositivo accesorio sexual no lubricado y posteriormente lubricarse con cualquiera de las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención.

45 La presente invención también proporciona kits para reducir, inhibir o aliviar la transmisión del VPH entre parejas que participan en una actividad sexual, comprendiendo el kit cualquiera de las composiciones lubricantes antivirales descritas anteriormente e instrucciones que describen cualquiera de los métodos divulgados anteriormente para poner en contacto la composición lubricante antiviral con la piel de una o más de las parejas. Los kits también pueden incluir uno o más sustratos como se describe anteriormente. En algunas formas de realización, el sustrato es un preservativo. En otras formas de realización, el preservativo está prelubricado. Incluso en formas de realización adicionales, los preservativos prelubricados con las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención se pueden almacenar durante semanas, meses o años, de acuerdo con tiempos de almacenamiento de los preservativos prelubricados en los que el lubricante no contiene carragenano.

55 Estas y otras formas de realización de la presente invención serán evidentes para un experto en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La Figura 1 muestra un gráfico de la viscosidad de composiciones lubricantes antivirales en función de la concentración de carragenano.

5 La Figura 2 muestra el perfil de prueba para un estudio *in vivo* que evalúa la eficacia de una composición lubricante antiviral para inhibir la transmisión del VPH cervical.

La Figura 3 muestra la distribución del tiempo real entre la inscripción y las visitas posteriores en relación con el momento de las visitas programadas durante el período de prueba del estudio *in vivo*.

La Figura 4A muestra la incidencia acumulada de una primera nueva infección por VPH detectada durante el período de prueba del estudio *in vivo*.

10 La Figura 4B muestra la incidencia acumulada de todas las nuevas infecciones por VPH en cualquier momento detectadas durante el período de prueba del estudio *in vivo*.

La Figura 5 muestra análisis de subgrupos de la primera aparición de infecciones por VPH recién detectadas adquiridas por los participantes del estudio.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

15 Todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenecen las formas de realización de esta invención particular. La terminología utilizada tiene el único propósito de describir esas formas de realización y no pretende ser limitante a menos que se especifique como tal. Los títulos se proporcionan únicamente por conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de la invención en modo alguno. Además, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, una fórmula o nombre químico determinado abarcará todos los isómeros y estereoisómeros ópticos, así como las mezclas racémicas cuando existan dichos isómeros y mezclas.

20 La presente descripción incluye composiciones acuosas que son activas contra el virus del papiloma humano (VPH) *in vivo*, y que pueden utilizarse como lubricantes personales durante la actividad sexual. Las composiciones lubricantes antivirales pueden ponerse en contacto con la piel o el tejido epitelial en cualquier lugar donde se sepa que está presente una infección por VPH, o en áreas que comúnmente se lubrican durante la actividad sexual, incluyendo, entre otros, la vagina, el ano, el pene y la boca. Las composiciones lubricantes antivirales son capaces de reducir, inhibir, aliviar o prevenir la transmisión y/o la persistencia del VPH entre parejas sexuales, incluidas parejas sexuales hombre-mujer, hombre-hombre y mujer-mujer.

25 La actividad anti-VPH de las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención se origina por la presencia de carragenano, en particular lambda carragenano. Carragenano es un término genérico para una amplia familia de polisacáridos sulfatados naturales que se extraen de una amplia gama de especies de algas marinas, particularmente de *Chondrus crispus*, un alga roja que se encuentra en la costa atlántica de los Estados Unidos. Los carragenanos extraídos normalmente se pueden obtener en una de diez formas, que difieren en términos de contenido de sulfatación y carácter ácido/base. Los carragenanos se utilizan comúnmente en la industria alimentaria y farmacéutica como agentes espesantes, y la mayoría de las formas de carragenanos son inactivas contra el VPH. Sin embargo, se ha demostrado que la forma lambda-carragenano es activa contra el VPH *in vitro* (véase Buck, C.B., *et al.*, arriba) e *in vivo* (véase la sección "Ejemplos" a continuación). Varios extractos de carragenano contienen la forma lambda de carragenano, en particular Viscarin<sup>®</sup> PC 209, un extracto en polvo disponible de FMC Corporation. En algunas formas de realización, el extracto de algas marinas que comprende lambda-carragenano y se utiliza para sintetizar las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención es Viscarin<sup>®</sup> PC 209. Mezclar el extracto de algas marinas en polvo con agua y calentarlo da como resultado un fluido pseudoplástico no newtoniano que es homogéneo y puede modificarse para poseer características reológicas que crean una experiencia satisfactoria cuando se usa como lubricante personal.

30 Sin quedar vinculado a ninguna teoría particular, el lambda-carragenano empleado en las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención utiliza un mecanismo de tipo "llave y candado" mediante el cual el polisacárido atrae el virus del VPH, interactúa con la cápside viral y luego lo detiene completamente y previene la replicación del virus del VPH en humanos. Esto da como resultado una reducción significativa de la transmisión y persistencia del virus del VPH en hombres y mujeres sexualmente activos. Estudios clínicos en humanos que utilizan composiciones que comprenden lambda-carragenano descritas a continuación demuestran eficacia para inhibir y/o prevenir la infección por VPH en humanos, incluyendo bloquear significativamente la transmisión de diversas infecciones por VPH, incluidas las verrugas genitales y las infecciones por VPH que causan cáncer.

35 Aunque históricamente los carragenanos se han utilizado como agentes espesantes, generalmente no se prefieren en formulaciones de lubricantes personales porque provocan un aumento exponencial en la viscosidad de la composición, lo que da como resultado una sensación y un rendimiento insatisfactorios durante la actividad sexual. Como resultado, las composiciones tópicas que contienen carragenano que se usan para tratar el VPH son típicamente geles o cremas que tienen viscosidades más espesas (véase la publicación de patente de Estados Unidos 2005/0261240, arriba).

Tales composiciones tienden a secarse rápidamente una vez aplicadas sobre la piel o el tejido epitelial, provocando que se forme un residuo pegajoso y pierda su lubricidad, situación que es particularmente indeseable durante la actividad sexual. Por otra parte, las composiciones que tienen éxito como lubricantes personales y conservan su lubricidad comúnmente comprenden compuestos que aumentan inherentemente la lubricidad de la composición, tales como aceites, particularmente aceites de silicona, gomas, celulosas, glicerinas, polioles, glicoles, glicanos, poliuretanos, y otros polímeros. Si bien estos lubricantes brindan resultados placenteros durante la actividad sexual, no brindan ninguna protección contra el VPH.

Las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención son únicas porque tienen la capacidad de inhibir el VPH y al mismo tiempo poseen propiedades que respaldan su rendimiento como lubricantes que se usan durante la actividad sexual. Combatir las propiedades reológicas desfavorables que normalmente se presentan en las composiciones que contienen carragenano se puede conseguir en parte utilizando extractos de algas marinas, por ejemplo, Viscarin® PC 209, que contiene una proporción relativamente alta de lambda-carragenano en relación con las otras formas de carragenano presentes en el extracto. Sin quedar vinculado a ninguna teoría particular, a diferencia de otros carragenanos, que forman una red de gel al mezclarse con agua, contrariamente el lambda-carragenano forma un fluido no newtoniano. El resultado es una composición pseudoplástica fluida que sufre disminución de la viscosidad por cizallamiento en respuesta a una tensión mecánica, por ejemplo, cuando una, dos o más personas participan en actividad sexual. Así, en algunas formas de realización, lambda-carragenano comprende al menos 1 % en peso del extracto de algas marinas, incluyendo al menos aproximadamente 25, 50, 60, 70, 80 u 85 % en peso, hasta al menos aproximadamente 90 % en peso del extracto de algas marinas, particularmente entre aproximadamente 80 % en peso y aproximadamente 90 % en peso del extracto de algas marinas. En otras formas de realización, lambda-carragenano comprende hasta aproximadamente 100 % en peso del extracto de algas marinas, incluyendo hasta aproximadamente 99, 95, 90, 85, 80, 70, 60, 50, 25, 10 o hasta aproximadamente 2 % en peso del extracto de algas marinas. Los extractos de algas marinas que contienen lambda-carragenano dentro de las composiciones lubricantes antivirales comprenden al menos un 0,001 % en peso de la composición lubricante antiviral, incluyendo al menos aproximadamente un 0,01, 0,1, 1 o 3 % en peso, hasta un 5 % en peso de la composición lubricante antiviral, particularmente entre aproximadamente 1 % en peso y aproximadamente 3 % en peso de la composición antiviral. Aun en formas de realización adicionales, la composición lubricante antiviral comprende entre aproximadamente 1,4 % en peso y aproximadamente 1,6 % en peso del extracto de algas marinas. Aún en otras formas de realización, el extracto de algas marinas es Viscarin® PC 209.

De manera similar, la reología, la sensación y el rendimiento general de la composición lubricante antiviral que contiene lambda-carragenano se pueden controlar mediante la adición de una concentración menor de un polímero, particularmente un poliol, a la composición lubricante antiviral. Como se ha descrito antes, los polioles son una clase de compuestos que se encuentran comúnmente en productos lubricantes personales disponibles comercialmente. Aunque normalmente se añaden polioles para mejorar la solubilidad de otros polímeros que podrían estar presentes en productos comerciales, también se pueden añadir polioles en pequeñas cantidades a las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención para disminuir la viscosidad, proporcionar una fuente secundaria de lubricidad y/o proporcionar una sensación estimulante de "calor" u "cosquilleo" que a menudo resulta agradable para el usuario durante la actividad sexual. Ejemplos no limitantes de polioles que se pueden añadir pueden incluir glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y polipropilenglicol, incluyendo combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización, el poliol es un compuesto no polimérico de cadena corta, tal como propilenglicol. En formas de realización adicionales, el propilenglicol puede comprender menos de aproximadamente el 50 % en peso de la composición lubricante antiviral, incluyendo menos de aproximadamente el 25, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 % en peso, hasta menos de aproximadamente 1 % en peso de la composición lubricante antiviral. En otras formas de realización adicionales, la composición lubricante antiviral comprende al menos aproximadamente 1 % en peso de propilenglicol, incluyendo al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 o 25 % en peso, incluyendo al menos aproximadamente 35 % en peso. Aun en formas de realización adicionales, la composición lubricante antiviral comprende entre aproximadamente 2,0 % y aproximadamente 10,0 % en peso de la composición lubricante antiviral. Aún en otras formas de realización, la composición lubricante antiviral comprende entre aproximadamente 8,0 % y aproximadamente 8,5 % en peso de propilenglicol. En otras formas de realización adicionales, la composición lubricante antiviral comprende entre aproximadamente 4,0 % y aproximadamente 4,5 % en peso de propilenglicol. Aún en otras formas de realización, la composición lubricante antiviral comprende entre aproximadamente 2,0 % y aproximadamente 2,5 % en peso de propilenglicol.

La adición del poliol al extracto de algas marinas que contiene lambda-carragenano solubilizado da como resultado una composición lubricante antiviral que es superior a las composiciones lubricantes personales conocidas porque mantiene todos los beneficios de rendimiento sexual de los lubricantes personales disponibles comercialmente, teniendo también la capacidad de inhibir la transmisión y/o persistencia del VPH. Además, las composiciones lubricantes antivirales son lo suficientemente fluidas para proporcionar los beneficios táctiles de una composición lubricante personal, mientras que también son lo suficientemente espesas para permanecer en la piel o el tejido epitelial, particularmente la vagina, el ano, el pene o la boca antes de iniciar el contacto sexual. La composición lubricante personal tiene una viscosidad de menos de 10 000 cP, incluyendo menos de aproximadamente 8 000, 6 000, 4 000 o 2 000 cP, hasta menos de aproximadamente 1 000 cP. En otras formas de realización, la composición lubricante antiviral tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 500 cP, incluyendo al menos aproximadamente 1 000, 2 000, 4 000 o 6 000 cP, hasta al menos aproximadamente 8 000 cP. En formas de realización adicionales, la

composición lubricante antiviral tiene una viscosidad entre aproximadamente 500 cP y aproximadamente 8 000 cP, más particularmente entre aproximadamente 1 000 cP y aproximadamente 4 000 cP, incluso más particularmente entre aproximadamente 1 500 cP y aproximadamente 2 500 cP, y aún más particularmente aproximadamente 2 000 cP.

5 Además, se pueden añadir varios componentes complementarios a la composición lubricante antiviral para complementar la actividad antiviral de la composición o para mejorar el rendimiento de la composición durante las relaciones sexuales. En algunas formas de realización, el pH de la composición lubricante antiviral se puede controlar mediante la adición de un agente para el ajuste del pH. Normalmente, el pH de la composición una vez que se solubiliza en agua el lambda-carragenano es de aproximadamente 7 a 9. Sin embargo, la eficacia de la composición lubricante  
 10 antiviral se puede complementar controlando el pH de la composición para que coincida o sea similar al de la superficie objetivo a la que se aplica la composición. Por ejemplo, el pH de una vagina sana normalmente oscila entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 5,5, mientras que el pH de otras células epiteliales, incluidas las situadas dentro del recto, está más cerca de un pH neutro. Por tanto, en algunas formas de realización, el agente para el ajuste del pH es un ácido que es capaz de reducir el pH a un intervalo que es complementario con el de la superficie epitelial  
 15 prevista, particularmente por debajo de un pH de aproximadamente 8,0, incluyendo menos de aproximadamente 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5 o 4,0, hasta menos de aproximadamente 3,5. En otras formas de realización, el pH de la composición lubricante antiviral es al menos aproximadamente 3,5, incluyendo al menos aproximadamente 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5 o 7,0, hasta al menos aproximadamente 8,0. En formas de realización adicionales, el pH de la composición lubricante antiviral está entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 5,5, particularmente  
 20 aproximadamente 4,5. En otras formas de realización adicionales, el pH de la composición lubricante antiviral está entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 7,0.

En algunas formas de realización, el agente para el ajuste del pH es un ácido débil, para crear una composición lubricante antiviral tamponada. Ácidos débiles se pueden seleccionar en función de su capacidad tampón, pKa y disponibilidad. Ejemplos no limitantes de ácidos débiles que pueden utilizarse como agentes para el ajuste del pH  
 25 pueden incluir ácido cítrico, ácido láctico y ácido acético. En formas de realización adicionales, el agente para el ajuste del pH es ácido cítrico. Incluso en formas de realización adicionales, la composición lubricante antiviral comprende entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 1,0 % en peso de ácido cítrico, particularmente entre aproximadamente 0,04 % y aproximadamente 0,06 % en peso de ácido cítrico.

En algunas formas de realización, la composición lubricante antiviral puede comprender además opcionalmente uno o más conservantes, que se pueden añadir para prevenir el crecimiento microbiano dentro de la composición lubricante antiviral durante el almacenamiento. Se puede seleccionar uno o más cualesquiera de varios conservantes entre conservantes conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, entre otros, uno o más de los siguientes: metilparabeno, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sórbico, propilparabeno y deshidroacetato de sodio, incluyendo  
 30 combinaciones de los mismos. El conservante puede estar presente en las composiciones de esta invención en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,99 % en peso de la composición.

En algunas formas de realización, la composición lubricante antiviral puede comprender además uno o más agentes edulcorantes que mejoran el sabor de la composición cuando entra en contacto con la boca de una persona. En algunas formas de realización, el agente edulcorante es un edulcorante artificial, cuya presencia también puede inhibir el crecimiento bacteriano dentro de la composición lubricante antiviral durante el almacenamiento.  
 40 Ejemplos no limitantes de edulcorantes artificiales incluyen, entre otros, aspartamo, sacarina, sucralosa, neotamo y acesulfamo potásico. En formas de realización adicionales, el agente edulcorante es sacarina. Incluso en formas de realización adicionales, la composición lubricante antiviral comprende además entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 3 % en peso de sacarina.

Además de o en lugar de agentes edulcorantes, la composición lubricante antiviral puede comprender opcionalmente otros agentes aromáticos o fragancias que pueden enmascarar el olor de la composición misma o de la piel o el tejido epitelial al que se aplica la composición lubricante antiviral. Ejemplos no limitantes de dichas fragancias incluyen vainilla, lavanda, orégano, tomillo, hierba limón, limones, naranjas, anís, clavo, anís, canela, geranios, rosas, menta, hierbabuena, citronela, eucalipto, sándalo, cedro, rosmarina, pino, verbena, juncia de pulgas o ratanhiac, incluyendo  
 50 sus combinaciones, aunque se puede elegir cualquier fragancia a base de aceites esenciales. En otras formas de realización, la composición lubricante antiviral puede comprender además opcionalmente uno o más compuestos químicos que provocan aroma que causan el olor o la fragancia dentro de una fragancia a base de aceite esencial. Ejemplos no limitantes de compuestos químicos que provocan aromas que pueden estar comprendidos en cualquiera de las composiciones lubricantes antivirales incluyen carvacrol, eugenol, linalool, timol, p-cimeno, mirceno, borneol, alcanfor, cariofilina, cinamaldehído, geraniol, nerol, citronelol y mentol, incluidas combinaciones de los mismos.

55 En algunas formas de realización, la composición lubricante antiviral puede comprender además opcionalmente una o más sales metálicas. La adición de una sal metálica puede tener varios efectos, incluyendo controlar la fuerza iónica de la composición, mejorar su actividad antimicrobiana o antiviral o añadir la solubilización de uno o más componentes. Sales metálicas que se pueden añadir incluyen, entre otras, sales metálicas de zinc, plata, cobre, alcalinos o alcalinotérreos. En formas de realización adicionales, la sal metálica es una sal de zinc o una sal de sodio.

60

En algunas formas de realización, la composición lubricante antiviral puede comprender opcionalmente además uno o más compuestos farmacéuticos antivirales, antifúngicos o antimicrobianos.

En algunas formas de realización, los métodos para reducir, inhibir o mejorar la transmisión del VPH entre parejas que participan en actividad sexual comprenden las etapas de: (A) proporcionar cualquiera de las composiciones lubricantes antivirales descritas anteriormente; (B) proporcionar un sustrato que comprende al menos una superficie de contacto con la piel y configurado para su inserción en una cavidad corporal, particularmente la vagina, boca o ano, de una o más de las parejas; (C) lubricar al menos una superficie del sustrato que está en contacto con la piel con la composición lubricante antiviral, produciendo de este modo un sustrato lubricado; (D) poner en contacto el sustrato lubricado con la piel o tejido epitelial de una o más de las parejas, particularmente piel o tejido epitelial ubicado en o dentro de al menos uno de la vagina, el ano, la boca o el pene; y (E) transferir la composición lubricante antiviral desde el sustrato lubricado a al menos una de la vagina, ano, boca o pene de una o más de las parejas, reduciendo, inhibiendo, aliviando o previniendo de este modo la transmisión del VPH. En formas de realización adicionales, al menos una pareja es hombre y al menos una pareja es mujer. En otras formas de realización adicionales, al menos dos parejas son hombres. En otras formas de realización más, al menos dos parejas son mujeres. En formas de realización alternativas, solo hay una persona, ya sea un hombre o una mujer, que utiliza el sustrato durante la actividad sexual. En otras formas de realización alternativas, hay dos o más parejas sexuales, donde cada una de las parejas sexuales puede ser un hombre o una mujer.

En algunas formas de realización, la composición lubricante antiviral se puede poner en contacto con la piel, particularmente la piel ubicada sobre o dentro de al menos uno de la vagina, el ano, la boca o el pene, de una o más de las parejas sexuales antes de la actividad sexual, con el fin de inhibir profilácticamente la transmisión del VPH de una pareja sexual a otra. En tales formas de realización, la composición lubricante antiviral se puede poner en contacto con la piel de una o más de las parejas sexuales durante menos de aproximadamente 8 horas, 4 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 15 minutos, 5 minutos, 1 minuto o aproximadamente 30 segundos antes de la actividad sexual, hasta menos de aproximadamente 1 segundo antes de la actividad sexual. En otras formas de realización, la composición lubricante antiviral se puede poner en contacto con la piel de una o más de las parejas sexuales al menos aproximadamente 30 segundos, 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, o aproximadamente 8 horas antes de la actividad sexual.

En algunas formas de realización, la composición lubricante antiviral se puede poner en contacto con la piel, particularmente la piel ubicada sobre o dentro de al menos uno de la vagina, el ano, la boca o el pene, de una o más de las parejas sexuales después de la actividad sexual, con el fin de reducir la propagación del VPH de una célula a otra después de que el VPH se haya transmitido a través del contacto piel con piel. En tales formas de realización, la composición lubricante antiviral se puede poner en contacto con la piel de una o más de las parejas sexuales durante menos de aproximadamente 8 horas, 4 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 15 minutos, 5 minutos, 1 minuto o aproximadamente 30 segundos después de la actividad sexual, hasta menos de aproximadamente 1 segundo después de la actividad sexual. En otras formas de realización, la composición lubricante antiviral se puede poner en contacto con la piel de una o más de las parejas sexuales al menos aproximadamente 30 segundos, 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, o aproximadamente 8 horas después de la actividad sexual.

Los sustratos adecuados para su uso junto con los métodos de la presente invención incluyen cualquier objeto, dispositivo o accesorio que pueda usarse para hacer contacto con superficies internas o externas en o dentro de la vagina, el ano, la boca o el pene durante la actividad sexual. Ejemplos no limitantes de sustratos que se pueden utilizar según los métodos de la presente invención incluyen preservativos o dispositivos accesorios sexuales tales como juguetes sexuales, consoladores, vibradores, anillos y bolas, que comprenden materiales que incluyen, entre otros, caucho, látex, plástico, madera y/o metal. Tales ejemplos se describen en la literatura de patentes 13 a 16. Los expertos en la técnica comprenderán que existen distintos innumerables ejemplos de sustratos, tanto disponibles comercialmente como improvisados, con temática sexual o no, que se pueden utilizar durante la actividad sexual y a los que se pueden aplicar composiciones lubricantes antivirales de la presente invención.

En algunas formas de realización, el sustrato es un preservativo. La composición lubricante antiviral se puede aplicar a al menos una de una superficie interna del preservativo o una superficie externa del preservativo, ya sea antes de colocar el preservativo sobre el pene, dedo(s) u otra parte u objeto del cuerpo, o después. En formas de realización adicionales, un preservativo prelubricado con cualquiera de los compuestos lubricantes antivirales de la presente invención se puede proporcionar en una envoltura que encierra el preservativo lubricado y lo sella de un entorno externo fuera de la envoltura. Incluso en formas de realización adicionales, la envoltura comprende un sello hermético, evitando así la pérdida de la composición lubricante antiviral antes de abrir la envoltura y aplicar el preservativo prelubricado sobre el pene o un dispositivo accesorio sexual análogo y participar en la actividad sexual. Métodos para lubricar preservativos y envolverlos de modo que estén protegidos del ambiente exterior antes de su uso durante la actividad sexual son bien conocidos en la técnica.

Sin quedar vinculado a ninguna teoría particular, las composiciones lubricantes antivirales que contienen carragenano de la presente invención son especialmente adecuadas para preservativos previamente envueltos y prelubricados en comparación con otras composiciones que contienen carragenano que se usan típicamente para tratar el VPH porque esas composiciones típicamente tienen una viscosidad mucho mayor y no podría soportar un almacenamiento prolongado (semanas, meses o incluso años desde el momento en que el preservativo fue lubricado y envuelto) sin

5 secarse. Por ejemplo, el gel de carragenano descrito en la literatura de patente 5 tiene una viscosidad de entre 30 000 y 40 000 cP, y está diseñado para aplicarse directamente desde el recipiente a la piel o tejido epitelial potencialmente afectado inmediatamente antes de la actividad sexual. Durante los períodos de tiempo prolongados en los que los preservativos prelubricados a menudo se almacenan antes de su uso, las composiciones de carragenano como la descrita en la literatura de patente 5 probablemente perderían su lubricidad y se volverían pegajosas, dejando el preservativo inutilizable durante la actividad sexual.

### EJEMPLOS

10 Los siguientes ejemplos prácticos y proféticos ilustran las formas de realización de la invención que son actualmente más conocidas. Por tanto, aunque la presente invención se ha descrito anteriormente con particularidad, los siguientes ejemplos proporcionan más detalles en relación con lo que actualmente se consideran las formas de realización más prácticas y preferidas de la invención.

#### Ejemplo 1: Preparación de una primera composición lubricante antiviral

La siguiente composición lubricante antiviral se preparó según formas de realización de la presente invención y el procedimiento siguiente.

#### 15 Primera composición lubricante antiviral

55,70 % (p/v) de agua desionizada

37,40 % (p/v) de propilenglicol

5,00 % (p/v) de solución de sacarina sódica al 2,5 % (p/v) en agua desionizada

1,40 % (p/v) de Viscarin® PC 209 polvo de carragenano

20 0,04 % (p/v) de ácido cítrico

0,01 % (p/v) de hidróxido de sodio

0,95 % (p/v) de conservante GeoGard ECT (Lonza Consumer Care)

0,03 % (p/v) GeoGard 111 - conservante deshidroacetato de sodio (Lonza Consumer Care)

25 Se combinaron todos los ingredientes excepto Viscarin® PC 209 polvo de carragenano y se mezclan bien. Con mezclado constante, la composición se calentó a continuación gradualmente hasta 75 °C. Cuando la composición alcanzó los 50 °C, se combinó gradualmente Viscarin® PC 209 polvo de carragenano se combinó gradualmente hasta que se añadió todo el polvo de carragenano. La composición continuó mezclándose a 75 °C hasta que se disolvió todo el Viscarin® PC 209 polvo de carragenano, aproximadamente dos horas. Tras la disolución del polvo de carragenano, se detuvo el mezclado y la composición se enfrió rápidamente. Una vez que la temperatura de la composición alcanzó  
30 los 30 °C, se añadió ácido cítrico para llevar el pH a aproximadamente 6,5, +/- 0,25.

#### Ejemplo 2: Preparación de una segunda composición lubricante antiviral

Se preparó la siguiente composición lubricante antiviral según formas de realización de la presente invención y el procedimiento siguiente:

#### Segunda composición lubricante antiviral

35 88,49 % (p/v) de agua desionizada

4,40 % (p/v) de propilenglicol

5 % (p/v) de solución de sacarina sódica al 2,5 % (p/v) en agua desionizada

1,60 % (p/v) de Viscarin® PC 209 polvo de carragenano

0,05 % (p/v) de ácido cítrico

40 0,32 % (p/v) de 2-fenoxietanol

0,11 % (p/v) de clorfenesina

0,03 % (p/v) de GeoGard 111 - Conservante deshidroacetato de sodio (Lonza Consumer Care)

Se mezclaron extracto de algas marinas Viscarin® PC 209 y propilenglicol hasta que no se observaron partículas agregadas. Con mezclado constante, se añadió a la composición aproximadamente el 90 % del volumen de agua y toda la sacarina. Mientras aún se mezclaba, la composición se calentó hasta 70 °C y se dejó mezclar durante treinta minutos hasta que el extracto de algas marinas se disolvió por completo. Luego se detuvo el mezclado y la composición se enfrió a menos de 30 °C. Una vez enfriado, se continuó mezclando durante 15 minutos y se añadieron a la composición los conservantes, el ácido cítrico y el agua restante.

**Ejemplo 3: Efecto exponencial de la concentración de carragenano sobre la viscosidad de la composición**

Para evaluar el efecto del carragenano sobre la viscosidad de composiciones lubricantes antivirales, se formularon varias composiciones en concentraciones variables del carragenano. Cada una de las cinco formulaciones se basó en la composición lubricante antiviral del Ejemplo 1, excepto que en cada muestra variaban la concentración de carragenano y propilenglicol. Como en el Ejemplo 1, el extracto de algas marinas que contenía carragenano fue Viscarin® PC 209. La cantidad de agua también se ajustó en cada caso para dar un volumen final para cada composición de muestra de 200 ml. Las concentraciones de componentes en cada muestra se proporcionan en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Concentraciones de componentes utilizados en estudios de viscosidad

Numero de muestra	Extracto de algas marinas (p/v)	Propilenglicol (p/v)
1	1,40	37,4
2	1,73	24,0
3	2,10	8,8
4	2,15	6,6
5	2,20	4,4

Cada una de las mediciones de viscosidad se tomó usando un viscosímetro de lectura de dial Brookfield LVF, usando un husillo número 2 a 12 revoluciones por minuto, según las instrucciones proporcionadas con el instrumento. La viscosidad de cada muestra se proporciona en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2: Viscosidades medidas

Numero de muestra	Viscosidad medida (cP)
1	1975
2	2900
3	4000
4	4400
5	4750

La relación entre la viscosidad de la composición lubricante antiviral en función de la concentración de carragenano (extracto de algas marinas) se ilustra en la Figura 1. Ajustar los datos a un modelo exponencial usando Microsoft Excel produce una línea de tendencia con un valor R<sup>2</sup> de 0,994, lo que indica una fuerte correlación entre los datos y el modelo.

**Ejemplo 4: Estudio aleatorizado, doble ciego, de transmisión cervical del VPH**

Se llevó a cabo un ensayo en fase 2B, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia de la composición lubricante antiviral que contiene lambda-carragenano del Ejemplo 1 para reducir la incidencia y prevalencia del VPH genital entre mujeres jóvenes sexualmente activas. El estudio se realizó en las Clínicas de Servicios de Salud de las Universidades McGill y Concordia y en el CLSC Samuel-de-Champlain, tres clínicas ambulatorias ubicadas en el área metropolitana de Montreal, Canadá. El estudio cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki, la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH y los requisitos reglamentarios de la Dirección

de Productos de Salud Natural y Salud de Canadá.

Las participantes del estudio fueron mujeres de 18 años o más que fueron reclutadas a través de anuncios mostrados principalmente en colegios y universidades de Montreal y en las redes sociales. Los participantes eran elegibles si (i) planeaban permanecer en Montreal durante al menos el próximo año, (ii) habían tenido relaciones sexuales vaginales con una pareja masculina en los últimos tres meses, (iii) esperaban tener relaciones sexuales vaginales en los próximos tres meses con la misma o diferente pareja masculina, y (iv) no tenían una relación actual por más de seis meses. Otros criterios de inclusión fueron: tener el útero intacto, ser negativa en VIH, utilizar un método anticonceptivo médicamente aceptable y tener la intención de continuar usándolo durante la duración del estudio. Los criterios de exclusión fueron: tener antecedentes de lesiones cervicales, cáncer o verrugas genitales, estar embarazada o amamantando actualmente, haber tenido un embarazo, un aborto o una cirugía genital en las últimas 6 semanas y tener alergia o hipersensibilidad conocida a cualquier lubricante vaginal o componente(s) dentro de la composición lubricante antiviral del Ejemplo 1.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a la composición lubricante antiviral a base de carragenano del Ejemplo 1 o a un lubricante placebo que no contenía carragenano, utilizando una secuencia oculta generada por computadora con un tamaño de bloque de ocho. Ambos lubricantes eran transparentes, inodoros e insípidos, de viscosidad similar y estaban contenidos en botellas idénticas en las que estaban inscritos los diferentes códigos de producto. La aleatorización y asignación de códigos de producto se llevaron a cabo a través de una plataforma de administración en línea previa presentación de la información de identificación básica del participante. Los participantes recibieron suministro de lubricante correspondientes a su código de producto asignado durante la duración del estudio. Los participantes, enfermeras, personal de laboratorio e investigadores desconocían la asignación de grupos. Sólo se desveló la asignación a los grupos de las personas involucradas en el análisis de datos en el momento en que se bloqueó la base de datos para el análisis provisional.

Se pidió a los participantes que se aplicaran ellos mismos la composición lubricante asignada cada dos días durante el primer mes (independientemente de si participaban o no en actividades sexuales) y antes y después de cada relación sexual durante todo el período del estudio. Se les indicó que aplicaran el lubricante (al menos 10 ml en cada aplicación) dentro de la vagina y en el área genital con los dedos. En cada visita, los participantes recibieron suficiente suministro de lubricante para cubrir los períodos entre visitas. Los participantes también podrían solicitar botes adicionales de lubricante en cualquier momento durante el estudio.

El período de estudio fue de 1 año y las evaluaciones se realizaron en siete momentos diferentes durante el seguimiento. Las visitas clínicas se programaron en el momento de la inscripción, a las 2 semanas y a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses. En cada visita, la participante se reunió con una enfermera de la investigación, completó un cuestionario en una habitación privada y proporcionó una muestra vaginal para la prueba del VPH. En la primera visita, se realizaron una prueba de embarazo y una prueba de VIH para evaluar la elegibilidad antes de la aleatorización. La prueba de embarazo se realizó utilizando el kit de prueba QuickStep Plus hCG Combo con una muestra de orina. La prueba de VIH se realizó mediante la Prueba Rápida de Anticuerpos INSTI VIH-1 con una muestra de sangre capilar. Los participantes con un resultado positivo en cualquiera de estas pruebas fueron remitidos inmediatamente a un médico.

Se utilizaron cuestionarios autoadministrados asistidos por computadora para recopilar datos sobre variables sociodemográficas y de comportamiento, así como sobre la actividad sexual y el historial de vacunación contra el VPH. La prueba del VPH se realizó en muestras vaginales recolectadas por ellas mismas. Los métodos de autorecolección han sido validados para usos clínicos y de investigación y son aceptables para las mujeres (véase Durant, L.E. and Carey, M.P., (2000) *Archives of Sexual Behavior* 29 (4):309-322 y Gravitt, P.E., *et al.*, (2001) *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* (Epidemiología, biomarcadores y prevención del cáncer: una publicación de la Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer, copatrocinada por la Sociedad Estadounidense de Oncología Preventiva) 10 (2):95-100.). Se pidió a los participantes que insertaran suavemente un hisopo de Dacron™ en su vagina al menos 5 cm, hasta que físicamente no pueda llegar más lejos, y luego rotar el hisopo dentro de su vagina durante tres rotaciones completas.

La detección y genotipado del VPH para determinar la incidencia de una infección por VPH no presente en el control inicial se llevaron a cabo con el protocolo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) PGMY junto con un ensayo de matriz lineal, proporcionado por Roche Holding AG, que permite la detección y tipificación de 36 tipos de VPH genitales (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89). Los tipos se analizaron por separado, aunque se dividieron en tres subgéneros según el tropismo tisular y la oncogenicidad: subgéneros de Alphanpapillomavirus 1, 2 y 3. El subgénero 1 incluye especies de tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico que causan lesiones benignas como las verrugas (VPH 6, 11, 40, 42, 44, 54); El subgénero 2 incluye especies de tipos de VPH de alto riesgo oncogénico que causan lesiones cancerosas y de alto grado (VPH 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82); y el subgénero 3 incluye especies de tipos de VPH en su mayoría comensales que no causan ninguna lesión clínica (VPH 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84, 89). Se pidió a los participantes que se abstuvieran de practicar sexo oral, coito vaginal y utilizar lubricante de muestra 48 horas antes de la visita programada. No se cree que la carragenano interfiera con la detección y genotipado del VPH.

- El cumplimiento de las instrucciones del estudio se evaluó en cada visita con cuestionarios autoasistidos. Se pidió a los participantes que iniciaran sesión en un sitio web seguro y completaran un calendario electrónico sobre sus actividades sexuales diarias, el uso de preservativos y el cumplimiento de la intervención. Para minimizar el sesgo de recuerdo, se pidió a los participantes que actualizaran su información para cualquier día determinado dentro de los siete días, después de lo cual no pudieron ver ni modificar la información de ese día. Todos los botes de lubricante entregados a los participantes quedaron registrados en sus registros. Se pidió a los participantes que trajeran sus botes en cada visita, independientemente de si estaban vacíos o llenos, para que la enfermera de la investigación pudiera pesarlos y estimar la cantidad de lubricante utilizado. A los participantes se les dijo que no serían evaluados ni compensados por la cantidad de uso de lubricante. Además, se evaluó la seguridad del lubricante en cada visita durante la reunión con la enfermera de la investigación. Los participantes tuvieron la oportunidad de informar sobre cualquier acontecimiento adverso en cualquier momento utilizando el calendario electrónico. Las enfermeras de la investigación fueron notificadas automáticamente por correo electrónico cada vez que un participante informó de un acontecimiento adverso y se programó una cita con el médico del estudio (PPT) si era necesario. Para informar y clasificar los acontecimientos adversos se utilizó *The Female Genital Grading Table for Use in Microbicide Studies from the Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events* (Tabla de Clasificación Genital Femenina para uso en estudios de microbicidas de la División de SIDA para clasificar la gravedad de acontecimientos adversos en adultos y pediátricos) (versión 1.0, noviembre de 2007). Se realizó una prueba de Papanicolaou a los participantes que salieron del estudio que tenían 25 años o más y no se habían hecho un examen en los últimos tres años.
- Se calculó que se requerían un total de 463 participantes para detectar una diferencia del 50 % en la incidencia con un poder del 80 % utilizando un nivel de significación bilateral de 0,05. El tamaño total de la muestra necesario para detectar una diferencia del 50 % en la eliminación con los mismos parámetros fue de 388. Se supusieron pérdidas durante el seguimiento de aproximadamente el 10 % a los 12 meses, por lo que el estudio pretendía reclutar al menos a 500 participantes. Se realizó un análisis intermedio cuando el estudio alcanzó la mitad del mismo tamaño objetivo.
- En el análisis intermedio sólo se determinó la incidencia de nuevas infecciones por VPH. Los análisis se realizaron por intención de tratar. Los índices de riesgo (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95 % se estimaron utilizando modelos de Cox de una sola variable considerando la primera aparición de una nueva infección en cada participante. Se consideraron cuatro definiciones diferentes del resultado: una infección por cualquier tipo de VPH y una infección por tipos pertenecientes a los tres subgéneros de Alphapapillomavirus definidos anteriormente.
- Se calcularon dos modelos diferentes teniendo en cuenta los datos correlacionados y considerando todos los episodios nuevos de tipos de VPH de cada participante durante el período de estudio. El primer modelo fue un modelo de Cox estratificado por tipos de VPH y agrupado por participantes. El segundo modelo fue un modelo de tiempo de supervivencia de efectos mixtos que consideraba una distribución exponencial y un efecto aleatorio para los participantes. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando Stata versión 14.2.
- Se realizaron análisis de subgrupos planificados para la definición del resultado principal en función de las siguientes características iniciales: edad, etnia, estado civil, estado de tabaquismo, edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales en la vida, número de parejas sexuales en el mes anterior a la inscripción, estado del VPH y estado de vacunación. También se realizó un análisis de subgrupo planificado basado en el cumplimiento acumulativo al uso de lubricante antes del coito en el momento del fracaso o la censura. Se realizó un análisis de sensibilidad post hoc en los participantes que validaron su estado de vacunación después de que solicitamos una confirmación por correo electrónico.

### Datos

- La Figura 2 muestra el perfil del ensayo. Entre el 16 de enero de 2013 y el 9 de junio de 2017, se reclutó y evaluó la elegibilidad de 735 mujeres. De ellas, 275 no cumplieron los criterios de inclusión, 101 declinaron participar y 79 se consideraron no elegibles por otros motivos. Finalmente, 280 mujeres fueron asignadas aleatoriamente al lubricante de carragenano (n=141) o al placebo (n=139). Todas las participantes recibieron el tratamiento asignado. 28 (20 %) participantes en el grupo de carragenano y 28 (20 %) participantes en el grupo de placebo se retiraron del estudio antes de completar las siete visitas de seguimiento. Todas las participantes fueron incluidas en el análisis de seguridad. Sólo 3 participantes fueron excluidas del análisis de eficacia: 2 en el grupo de carragenano y 1 en el grupo de placebo, porque sus resultados de VPH no estaban disponibles en el momento en que se bloqueó la base de datos para el análisis provisional.

- Como se muestra en la Tabla 3 a continuación, las características iniciales y de seguimiento de los participantes fueron similares entre las dos ramas. Las participantes eran de diversos etnias y la mayoría eran solteras. La edad media fue de 24,0 años (DE: 5,3). 147 (52,5 %) participantes eran positivas al VPH al inicio del estudio: 67 (47,5 %) en el grupo de carragenano y 80 (57,6 %) en el grupo de placebo. Se infectaron más individuos por más de un tipo de VPH (coinfeción) en el grupo de placebo (n=56, 40,3 %) que en el grupo de carragenano (n=42, 29,8 %). En general, las diferencias entre las ramas en la positividad para infecciones de tipo único y múltiple al inicio del estudio no alcanzaron significación estadística (p=0,28). Las frecuencias del estado de vacunación se basan en el autoinforme al momento de la inscripción, así como después de la validación mediante confirmación por correo electrónico. En total, 117 (41,8 %) participantes informaron haber sido vacunadas: 80 (68,4 %) con la vacuna tetravalente, 2 (1,7 %) con una

combinación de las vacunas tetravalente y nonavalente, 0 (0 %) con la vacuna bivalente y 35 (29,9 %) no recordaban qué vacuna recibieron. 99 (35 %) participantes confirmaron su estado de vacunación por correo electrónico (Tabla 1). 26 de las 31 participantes (84 %) que confirmaron que habían sido vacunadas pudieron proporcionar un comprobante de vacunación (11 participantes, 35 %) o al menos detalles adicionales para respaldar que habían sido vacunadas (15 participantes, 48 %). 15 de las 99 participantes que respondieron a los correos electrónicos de confirmación cambiaron la respuesta que dieron en el cuestionario de inscripción.

Tabla 3: Características iniciales y de seguimiento de los participantes

		Carragenano (n=141)	Placebo (n=139)
<b>Edad - años</b>			
	Media (DE)	24,6 (5,8)	23,4 (4,7)
	Mediana (RIC)	23,0 (20,4-27,0)	22,2 (19,9-25,2)
	No disponible, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Etnia - n (%)</b>			
	Franco canadiense	29 (20,6 %)	33 (23,7 %)
	Inglés canadiense	38 (27,0 %)	43 (30,9 %)
	Canadiense negro	11 (7,8 %)	9 (6,5 %)
	Latinoamericano	13 (9,2 %)	13 (9,4 %)
	Asiático del este	9 (6,4 %)	14 (10,1 %)
	Otro	37 (26,2 %)	25 (18,0 %)
	No disponible	4 (2,8 %)	2 (1,4 %)
<b>Estado civil - n (%)</b>			
	Soltera	91 (64,5 %)	97 (69,8 %)
	Vive con una pareja	12 (8,5 %)	14 (10,1 %)
	Casada	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)
	Divorciada/separada/viuda	35 (24,8 %)	27 (19,4 %)
	No disponible	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Estado de tabaquismo - n (%)</b>			
	Nunca	96 (68,1 %)	78 (56,1 %)
	Pasado	33 (23,4 %)	40 (28,8 %)
	Actual	12 (8,5 %)	20 (14,4 %)
	No disponible	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)

<b>Edad de la primera relación sexual - años</b>		<b>Carragenano (n=141)</b>	<b>Placebo (n=139)</b>
	Media (DE)	17,5 (3,1)	16,9 (2,5)
	Mediana (RIC)	17 (16-19)	17 (16-18)
	No disponible, n (%)	3 (2,1 %)	3 (2,2 %)
<b>Parejas sexuales a lo largo de la vida - n (%)</b>			
	1-3	32 (22,7 %)	30 (21,6 %)
	4-6	32 (22,7 %)	19 (13,7 %)
	7-10	26 (18,4 %)	32 (23,0 %)
	11-20	25 (17,7 %)	31 (22,3 %)
	> 20	26 (18,4 %)	27 (19,4 %)
	No disponible	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Parejas sexuales en el último mes - n (%)</b>			
	0	29 (20,6 %)	24 (17,3 %)
	1	87 (61,7 %)	85 (61,2 %)
	> 2	25 (17,7 %)	30 (21,6 %)
	No disponible	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Estado del ADN del VPH - n (%)</b>			
	Negativo	72 (51,1 %)	58 (41,7 %)
	Monoinfección	25 (17,7 %)	24 (17,3 %)
	Coinfección	42 (29,8 %)	56 (40,3 %)
	Faltan resultados de PCR <sup>a</sup>	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)
	Subgénero 1 <sup>b</sup>	16 (11,4 %)	29 (20,9 %)
	Subgénero 2 <sup>c</sup>	57 (40,4 %)	64 (46,0 %)
	Subgénero 3 <sup>d</sup>	29 (20,6 %)	45 (32,4 %)

Estado de vacunación - n (%)		Carragenano (n=141)	Placebo (n=139)
	Sí	54 (38,9 %)	63 (45,7 %)
	No	80 (57,6 %)	74 (53,6 %)
	No disponible	5 (3,6 %)	1 (0,7 %)
Estado de vacunación validado - n (%)			
	Sí	15 (10,8 %)	16 (11,6 %)
	No	35 (25,2 %)	33 (23,9 %)
	No disponible	89 (64,0)	89 (64,5 %)
Tiempo de seguimiento - meses			
	Media (DE)	8,5 (6,0)	8,4 (5,8)
	Mediana (RIC)	8,8 (2,6-13,7)	9,8 (2,6-13,0)
Número de visitas/mujer - n			
	Media (DE)	4,9 (2,0)	5,1 (1,9)
	Mediana (RIC)	5 (3-7)	6 (3-7)

<sup>a</sup> Los resultados no disponibles corresponden a muestras vaginales que fueron recolectadas pero aún no analizadas por el laboratorio;

<sup>b</sup> El grupo del subgénero 1 incluye los VPH 6, 11, 40, 42, 44 y 54;

<sup>c</sup> El grupo del subgénero 2 incluye los VPH 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73 y 82;

<sup>d</sup> El grupo del subgénero 3 incluye los VPH 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84 y 89.

5 La mediana del tiempo de seguimiento para toda la cohorte fue de 9,2 meses (RIC: 2,6-13,2). El tiempo de seguimiento y el número de visitas por mujer fueron comparables entre las dos ramas (Tabla 3). La Figura 3 muestra el tiempo real transcurrido entre la inscripción y las visitas de seguimiento posteriores en relación con el cronograma planificado, así como el número de participantes que completaron cada visita. No hubo diferencias significativas entre las dos ramas con respecto al tiempo transcurrido entre las visitas. En la fecha de cierre del análisis intermedio, 98 (35 %) participantes completaron las siete visitas: 51 (36 %) en el grupo de carragenano y 47 (34 %) en el grupo de placebo.

10 La Tabla 4, que se muestra a continuación, muestra la prevalencia específica de la infección por VPH en cada visita y rama para los cuatro tipos incluidos en la vacuna tetravalente y para los tres subgéneros de Alphapapilomavirus. Los tipos cancerígenos de VPH (subgénero 2) fueron los más prevalentes entre las participantes del estudio. A excepción del VPH16, la prevalencia de los tipos de VPH a los que se dirigía la vacuna tetravalente fue baja. Los resultados no disponibles corresponden a muestras vaginales que fueron recolectadas pero aún no habían sido analizadas a la fecha de cierre del análisis.

15

Tabla 4: Prevalencia del VPH [n, (%)] por visita por rama

		Visita 1	Visita 2	visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7
<b>Rama de carragenano</b>		<b>(n=141)</b>	<b>(n=130)</b>	<b>(n=118)</b>	<b>(n=101)</b>	<b>(n=87)</b>	<b>(n=69)</b>	<b>(n=51)</b>
	Cualquier VPH	67 (47,5 %)	58 (44,6 %)	57 (48,3 %)	50 (49,5 %)	42 (48,3 %)	36 (52,2 %)	24 (47,1 %)
	VPH6	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	3 (2,5 %)	3 (3,0 %)	2 (2,3 %)	2 (2,9 %)	2 (3,9 %)
	VPH11	1 (0,7 %)	1 (0,8 %)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	VPH16	6 (4,3 %)	9 (6,9 %)	9 (7,6 %)	8 (7,9 %)	5 (5,8 %)	3 (4,4 %)	2 (3,9 %)
	VPH18	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	2 (1,7 %)	1 (1,0 %)	1 (1,2 %)	1 (1,5 %)	1 (2,0 %)
	Subgénero 1 <sup>a</sup>	16 (11,4 %)	13 (10,0 %)	14 (11,9 %)	14 (13,9 %)	12 (13,8 %)	11 (15,9 %)	9 (17,7 %)
	Subgénero 2 <sup>b</sup>	57 (40,4 %)	49 (37,7 %)	46 (39,0 %)	38 (37,6 %)	31 (35,6 %)	30 (43,5 %)	20 (39,2 %)
	Subgénero 3 <sup>c</sup>	29 (20,6 %)	25 (19,2 %)	25 (21,2 %)	25 (24,8 %)	18 (20,7 %)	15 (21,7 %)	13 (25,5 %)
	No disponible <sup>d</sup>	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	2 (1,7 %)	4 (4,0 %)	4 (4,6 %)	3 (4,4 %)	2 (3,9 %)
<b>Rama de placebo</b>		<b>(n=139)</b>	<b>(n=132)</b>	<b>(n=122)</b>	<b>(n=101)</b>	<b>(n=87)</b>	<b>(n=73)</b>	<b>(n=47)</b>
	Cualquier VPH	80 (57,6 %)	85 (64,4 %)	75 (61,5 %)	59 (58,4 %)	49 (56,3 %)	37 (50,7 %)	22 (46,8 %)
	VPH6	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	2 (1,6 %)	1 (1,0 %)	1 (1,2 %)	1 (1,4 %)	1 (2,1 %)
	VPH11	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,2 %)	1 (1,4 %)	1 (2,1 %)
	VPH16	5 (3,6 %)	5 (3,8 %)	5 (4,1 %)	4 (4,0 %)	5 (5,8 %)	3 (4,1 %)	1 (2,1 %)
	VPH18	3 (2,2 %)	3 (2,3 %)	3 (2,5 %)	3 (3,0 %)	1 (1,2 %)	2 (2,7 %)	1 (2,1 %)
	Subgénero 1 <sup>a</sup>	29 (20,9 %)	31 (23,5 %)	30 (24,6 %)	24 (23,8 %)	19 (21,8 %)	17 (23,3 %)	12 (25,5 %)
	Subgénero 2 <sup>b</sup>	64 (46,0 %)	68 (51,5 %)	60 (49,2 %)	44 (43,6 %)	38 (43,7 %)	30 (41,1 %)	15 (31,9 %)
	Subgénero 3 <sup>c</sup>	45 (32,4 %)	47 (35,6 %)	40 (32,8 %)	31 (30,7 %)	30 (34,5 %)	22 (30,1 %)	18 (38,3 %)
	No disponible	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	3 (2,5 %)	4 (4,0 %)	4 (4,6 %)	6 (8,2 %)	1 (2,1 %)

<sup>a</sup> El grupo del subgénero 1 incluye los VPH 6, 11, 40, 42, 44 y 54;

<sup>b</sup> El grupo del subgénero 2 incluye los VPH 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73 y 82;

<sup>c</sup> El grupo del subgénero 3 incluye los VPH 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84 y 89;

<sup>d</sup> Los resultados no disponibles corresponden a muestras vaginales que fueron recolectadas pero aún no analizadas por el laboratorio.

La Figura 4A y la Figura 4B muestran la incidencia acumulada de una infección por VPH recién detectada (resultado primario), para ambas ramas. 137 participantes adquirieron al menos un tipo de VPH: 59 (42 %) en el grupo de carragenano y 78 (56 %) en el grupo de placebo. El índice de riesgo (HR) para la primera aparición de una nueva infección fue de 0,64 (IC 95 %: 0,45-0,89, p=0,009) (Figura 4A). Al considerar todos los nuevos tipos de VPH adquiridos por cada participante (no solo la primera infección), se produjeron 139 infecciones en el grupo de carragenano frente

5 a 198 en el grupo de placebo (ratio de tasas = 0,68, IC del 95 %: 0,55-0,85, p = 0,0007). La Figura 4B muestra la incidencia acumulada de todos los tipos nuevos por rama teniendo en cuenta la multiplicidad de tipos de VPH que los sujetos podrían haber adquirido en cada visita. Se calcularon dos modelos para acomodar la estructura de datos correlacionada y la multiplicidad de tipos de VPH a los que estuvieron expuestos las participantes. El HR para el primer modelo, un modelo de Cox estratificado por tipos de VPH y agrupado por participantes, fue de 0,66 (IC 95 %: 0,46-0,93, p=0,02). El segundo modelo, un modelo paramétrico de tiempo de supervivencia de efectos mixtos, arrojó un HR de 0,60 (IC del 95 %: 0,39-0,94, p=0,03).

10 La Tabla 5, a continuación, muestra los casos incidentes, en general y por subgéneros, para ambas ramas con dos estimaciones del tiempo medio hasta la primera infección por un nuevo tipo de VPH: el cálculo actuarial que tuvo en cuenta la censura y un cálculo aritmético, limitado a las observaciones completas, es decir, aquellos que tuvieron un episodio documentado de un nuevo tipo. El tiempo medio actuarial hasta la primera infección fue significativamente mayor en el grupo de carragenano que en el grupo de placebo. Cuando se limitó a aquellos que adquirieron un primer episodio, las diferencias en el tiempo hasta la adquisición fueron pequeñas y no significativas. La reducción en la incidencia de nuevas infecciones por VPH fue significativa para los tipos del subgénero 1 (HR=0,47, IC95 %: 0,24-0,89) y del subgénero 2 (HR=0,64, IC95 %: 0,44-0,94).

Tabla 5: Incidencia y tiempo promedio hasta una nueva infección por VPH por rama

	Carragenano				Placebo				Comparación	
	Casos incidentes	Media actuarial (IC 95 %)	Media aritmética (IC 95 %)	Mediana (IC del 95 %)	Casos incidentes	Media actuarial (IC 95 %)	Media aritmética (IC 95 %)	Mediana (IC del 95 %)	Índice de riesgo (IC del 95 %)	Valor p
<b>Cualquier tipo de VPH</b>	59	11,8 <sup>d</sup> (10,0-13,7)	3,5 (2,6-4,5)	11,3 (6,0- ) <sup>e</sup>	78	8,3 (6,8-9,9)	3,1 (2,3-4,0)	3,7 (3,2-7,1)	0,64 (0,45-0,89)	0,009
<b>Subgénero 1<sup>a</sup></b>	14	19,7 <sup>d</sup> (18,4-21,0)	5,1 (2,5-7,7)	NR	27	15,3 <sup>d</sup> (13,7-16,8)	4,8 (3,0-6,6)	NR	0,47 (0,24-0,89)	0,02
<b>Subgénero 2<sup>b</sup></b>	47	13,8 <sup>d</sup> (12,0-15,7)	4,0 (2,8-5,2)	14,9 (9,3- ) <sup>e</sup>	64	10,4 (8,8-12,0)	3,7 (2,6-4,7)	9,0 (5,8-14,0)	0,64 (0,44-0,94)	0,02
<b>Subgénero 3<sup>c</sup></b>	29	17,0 <sup>d</sup> (15,3-18,6)	4,2 (2,7-5,8)	NR	39	13,7 <sup>d</sup> (12,1-15,2)	4,8 (3,4-6,2)	NR	0,69 (0,42-1,11)	0,15

<sup>a</sup> El grupo del subgénero 1 incluye los VPH 6, 11, 40, 42, 44 y 54;

<sup>b</sup> El grupo del subgénero 2 incluye los VPH 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73 y 82;

<sup>c</sup> El grupo del subgénero 3 incluye los VPH 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84 y 89,

<sup>d</sup> La media se subestima ya que se censura el mayor tiempo de análisis observado,

<sup>e</sup> No se pudo determinar el límite de confianza superior porque la función de supervivencia nunca cae por debajo de 0,5, NR=No alcanzado

Los análisis de subgrupos se llevaron a cabo considerando solo la primera aparición de una nueva infección por VPH detectada (Figura 5). Los resultados que favorecieron la intervención fueron consistentes en todos los subgrupos, salvo en la vacunación autoinformada. No hubo indicios de heterogeneidad de los efectos cuando se estratificaron según el estado de vacunación validado. No hubo indicios de una relación dosis-respuesta con el cumplimiento acumulado estimado.

5

La Tabla 6, a continuación, muestra los 258 acontecimientos adversos informados por 105 (37,5 %) participantes que utilizaron el calendario electrónico diario. Hubo más acontecimientos adversos en el grupo de carragenano (150 informados por 62 (43,9 %) participantes) que en el grupo de placebo (108 informados por 43 (30,9 %) participantes). Sin embargo, el médico del estudio (PPT), que desconocía la asignación de grupos, consideró que ninguno de estos acontecimientos adversos estaba relacionado con los lubricantes del estudio. Ningún participante se retiró o fue retirado del estudio debido a un acontecimiento adverso.

10

Tabla 6: Acontecimientos adversos

		Leve	Moderado	Severo	No graduado	Total
<b>Rama de carragenano</b>						
	Cualquiera	62 (27)	17 (15)	7(7)	64 (25)	150 (62)
	Período inusualmente doloroso o abundante	-	-	-	-	-
	Sangrado vaginal entre períodos menstruales	11 (3)	-	-	-	11(3)
	Dolor durante el sexo vaginal	3 (2)	5 (4)	1(1)	5 (3)	14 (8)
	Secreción vaginal inusual	14 (4)	4 (4)	-	6(1)	24 (8)
	Picazón, ardor o dolor en el área genital	28 (12)	5 (4)	3 (3)	10(4)	46 (16)
	Úlcera/llaga genital	1(1)	-	-	-	1 (1)
	Necesidad de orinar con más frecuencia de lo habitual	1(1)	1 (1)	-	-	2(1)
	Dolor al orinar	1(1)	-	2 (2)	5 (1)	8 (4)
	Sangre en la orina	1 (1)	-	1(1)	3 (1)	5 (3)
	Dolor en la zona abdominal inferior	2(2)	-	-	-	2 (2)
	Dolor lumbar	-	-	-	-	-
	Otro	-	2(2)	-	35 (15)	37 (16)
<b>Rama de placebo</b>						
	Cualquiera	31 (16)	32(17)	10 (8)	35 (22)	108 (43)
	Período inusualmente doloroso o abundante	1(1)	6(1)	1(1)	1(1)	9 (3)
	Sangrado vaginal entre períodos menstruales	6(3)	1 (1)	-	-	7 (4)
	Dolor durante el sexo vaginal	-	1(1)	1 (1)	-	2 (2)
	Secreción vaginal inusual	9(2)	5 (2)	1(1)	-	15 (2)

		Leve	Moderado	Severo	No graduado	Total
<b>Rama de carragenano</b>						
	Picazón, ardor o dolor en el área genital	12 (7)	11 (7)	6 (4)	3 (3)	32(11)
	Úlcera/llaga genital	2(2)	4(1)	-	-	6 (2)
	Necesidad de orinar con más frecuencia de lo habitual	-	1(1)	-	4(2)	5 (3)
	Dolor al orinar	-	-	-	3 (3)	3 (1)
	Sangre en la orina	-	-	-	1 (1)	1 (1)
	Dolor en la zona abdominal inferior	-	-	-	-	-
	Dolor lumbar	-	-	-	-	-
	Otro	1 (1)	3 (3)	1 (1)	23 (12)	28 (14)

Los datos son el número de acontecimientos adversos informados (número de participantes afectados). Algunos participantes tuvieron más de un acontecimiento.

### Resultados y conclusiones del estudio

5 En este análisis, se asoció el uso del lubricante a base de carragenano antes y después de cada relación sexual con un efecto protector del 36 % en comparación con el uso de un lubricante placebo. Se observó un efecto protector tanto para los tipos de VPH de bajo riesgo como de alto riesgo. El lubricante a base de carragenano pareció ser seguro y bien tolerado. Aunque las concentraciones de carragenano disminuyeron con el tiempo, la inhibición permaneció alta (>80 % en la mayoría de las muestras) incluso 8 horas después de la aplicación del lubricante.

10 Los lubricantes a base de carragenano mostraron actividad contra todos los tipos de VPH mucosotrópicos que infectan el tracto anogenital, independientemente de la agrupación taxonómica. Aunque, por diseño, los participantes del estudio CATCH tenían un alto riesgo de estar expuestos al VPH, se desconoce la proporción real de estos participantes que estuvieron expuestos a nuevos tipos de VPH (no presentes al inicio del estudio) durante el seguimiento (y a cuántos y a qué tipos estaban expuestos). Sin embargo, debido a la aleatorización, se puede suponer que la exposición general al VPH es comparable entre grupos. Sin embargo, puede haber habido una diferencia en el riesgo de ser infectado por un nuevo tipo de VPH, ya que hubo más coinfecciones al inicio del estudio en el grupo de placebo (40 %) que en el grupo de carragenano (30 %), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

20 Además, la cantidad de acontecimientos adversos informados por los participantes fue sorprendentemente alta. Sin embargo, el médico del estudio (PPT), que no conocía la asignación de grupos, no atribuyó ninguno de ellos al uso de los lubricantes del estudio. Además, ningún participante se retiró del estudio debido a un acontecimiento adverso. Los participantes tuvieron la oportunidad de informar diariamente los acontecimientos adversos mediante el calendario electrónico. Considerando un seguimiento medio de 257 días, los 280 participantes tuvieron un total de 71 960 oportunidades de informar un acontecimiento adverso. Este número posiblemente elevado de oportunidades para informar cualquier cambio notable podría explicar, en parte, el elevado número de acontecimientos adversos observados. Sin embargo, los acontecimientos adversos informados fueron en su mayoría leves, no atribuidos al uso de lubricantes y comparables entre grupos. Por consiguiente, el análisis provisional sugiere que el uso del lubricante a base de carragenano puede reducir el riesgo de nuevas infecciones genitales por VPH en las mujeres.

### Ejemplo 5: Caracterización del contenido de disacáridos de composiciones lubricantes antivirales

30 El iota-carragenano comprende disacáridos alternos de D-galactosa-4-sulfato y 2-sulfo-3,6-anhidro-D-galactosa. El kappa-carragenano comprende disacáridos alternos de D-galactosa-4-sulfato y 3,6-anhidro-D-galactosa. El lambda-carragenano comprende disacáridos alternos de D-galactosa-2-sulfato (unidos 1-3) y D-galactosa-2,6-disulfato (unidos 1,4). Como resultado, el lambda-carragenano normalmente contiene más grupos sulfato por polímero y sustancialmente menos residuos de anhidrogalactosa, que se encuentran comúnmente en el iota-carragenano y el kappa-carragenano. Por consiguiente, la proporción relativa de lambda- a iota- a kappa-carragenano en una composición lubricante antiviral se puede determinar mediante varias técnicas analíticas, que incluyen, entre otras, espectroscopia infrarroja (IR), espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) (véase de Araujo, C.A., et al., (2013) *Carbohydrate Polymers* (Polímeros de carbohidratos) 91:483-491, y cromatografía líquida acoplada a espectroscopia de masas (CL-EM) (véase Diez, F., et al., (2017) *Development of an Analytical Method to Determine*

*the amount of Carrageenan in HPMC Capsules by LCMS* (Desarrollo de un Método Analítico para Determinar la cantidad de carragenano en Cápsulas de HPMC, American Association of Pharmaceutical Scientists Poster Submission (Presentación de póster de la Asociación Estadounidense de Científicos Farmacéuticos), obtenido de Internet en <http://abstracts.aaps.org/Verify/AAPS2017/PosterSubmissions/M8109.pdf> el 3 de mayo de 2018).

- 5 En particular, se puede utilizar el espectro IR de la composición lubricante antiviral para determinar tanto un perfil de la composición que se puede comparar con otras composiciones que contienen lambda-carragenano, así como una relación molar relativa de formas lambda-, iota- y kappa-carragenano dentro de la composición (véase Volery, P., *et al.*, (2004) *J. Agric. Food Chem.* **52** (25): 7457-7463). Dentro de la región de la huella de un espectro IR típico (entre aproximadamente 800  $\text{cm}^{-1}$  y unos 1250  $\text{cm}^{-1}$ ), el carragenano tiene varias bandas de absorción anchas e intensas para residuos o grupos funcionales que se encuentran comúnmente dentro de cada polímero, así como un máximo de absorción intenso entre aproximadamente 1065  $\text{cm}^{-1}$  y aproximadamente 1020  $\text{cm}^{-1}$ , en particular a aproximadamente 1050  $\text{cm}^{-1}$ . La intensidad de la absorción de una banda particular correspondiente a un residuo o grupo funcional, en relación con la intensidad de la banda de absorción principal a 1050  $\text{cm}^{-1}$ , se puede utilizar para determinar la abundancia relativa de una forma particular de carragenano con la muestra de IR. En la Tabla 7 a continuación se ilustran bandas de absorción características y sus intensidades en relación con la banda de absorción principal a 1050  $\text{cm}^{-1}$ .

Tabla 7: Bandas de absorción IR comunes en carragenano

Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Asignación molecular	Absorbancia relativa a 1050 $\text{cm}^{-1}$		
		Kappa	Iota	lambda
1220-1260	Éster sulfato	0,2-1,2	1,2-1,6	1,4-2,0
928-933	3,6-Anhidrogalactosa	0,2-0,6	0,2-0,4	0-0,2
840-850	Galactosa-4-sulfato	0,1-0,5	0,2-0,4	-
825-830	Galactosa-2-sulfato	-	-	0,2-0,4
810-820	Galactosa-6-sulfato	-	-	0,1-0,3
800-805	3,6-Anhidrogalactosa-2-sulfato	0-0,2	0,2-0,4	-

- 20 Se lleva a cabo un estudio según los principios de la presente invención para caracterizar el carragenano dentro de una muestra de la composición lubricante antiviral. Se somete una muestra de la composición lubricante antiviral a análisis de espectroscopía IR según el procedimiento descrito en el compendio de especificaciones de aditivos alimentarios conjunto de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud (véase "Carragenano, Compendio de especificaciones de aditivos alimentarios, Monografías 16 de la FAO JEFCA; Publicaciones FAO/OMS; Roma, Italia; págs. 7-12). Se espera que las composiciones lubricantes antivirales de la presente invención posean un espectro IR único y característico que pueda compararse con otras composiciones que contienen lambda-carragenano. También se espera que el espectro IR para la composición lubricante antiviral posea picos entre 810  $\text{cm}^{-1}$  y 820  $\text{cm}^{-1}$  así como entre 825  $\text{cm}^{-1}$  y 830  $\text{cm}^{-1}$ , lo que indica la presencia de lambda-carragenano dentro de la composición lubricante antiviral. Se espera además que la proporción molar de lambda-carragenano en la composición lubricante antiviral sea mayor en relación con la proporción molar de kappa-carragenano y iota-carragenano.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición lubricante antiviral homogénea y fluida que comprende:

(i) un extracto de algas marinas soluble en agua que comprende lambda-carragenano, donde

(a) el lambda-carragenano comprende al menos el 50 % en peso del extracto de algas marinas; y

5 (b) el extracto de algas marinas comprende al menos un 0,001 % en peso de la composición lubricante antiviral, hasta un 5 % en peso de la composición lubricante antiviral; y

(ii) un agente para el ajuste del pH que comprende un ácido orgánico;

donde la composición lubricante antiviral tiene una viscosidad inferior a 10 000 mPa.s (10 000 cP).

10 2. La composición lubricante antiviral según la reivindicación 1, donde la composición lubricante antiviral comprende además al menos un poliol, en particular propilenglicol, que comprende menos del 25 % en peso de la composición lubricante antiviral.

15 3. La composición lubricante antiviral según la reivindicación 2, donde el lambda-carragenano comprende entre un 80 % en peso y un 90 % en peso del extracto de algas marinas, el extracto de algas marinas comprende entre un 1 % en peso y un 3 % en peso de la composición de lubricante antiviral, y el propilenglicol comprende menos del 10 % en peso de la composición lubricante antiviral.

4. La composición lubricante antiviral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el pH de la composición lubricante antiviral es inferior a 7,0.

5. La composición lubricante antiviral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la composición lubricante antiviral comprende entre un 4,0 % y un 4,5 % en peso de propilenglicol.

20 6. La composición lubricante antiviral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la composición lubricante antiviral comprende menos del 2,2 % en peso del extracto de algas marinas, y la viscosidad de la composición lubricante antiviral es inferior a 4 750 mPa.s (4 750 cP).

25 7. La composición lubricante antiviral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la composición lubricante antiviral comprende además sacarina, que comprende del 0,01 % en peso al 5 % en peso de la composición lubricante antiviral.

8. La composición lubricante antiviral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la composición lubricante antiviral comprende además entre un 0,01 % en peso y un 1,0 % en peso de un conservante.

30 9. La composición lubricante antiviral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la composición lubricante antiviral es una solución de agua desionizada con 4,40 % (p/v) de propilenglicol, 0,125 % (p/v) de sacarina sódica, 1,60 % (p/v) ) extracto de algas marinas, 0,05 % (p/v) de ácido cítrico, 0,32 % (p/v) de 2-fenoxietanol, 0,11 % (p/v) de clorfenesina y 0,03 % (p/v) de deshidroacetato de sodio.

10. Un sustrato que comprende al menos una superficie de contacto con la piel y configurado para su inserción en una cavidad corporal, particularmente la vagina, la boca o el ano, donde la superficie de contacto con la piel está lubricada con la composición lubricante antiviral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

35 11. El sustrato según la reivindicación 10, donde el sustrato es un preservativo.

12. El sustrato según la reivindicación 10, donde el sustrato es un dispositivo accesorio sexual, en particular un dispositivo accesorio sexual seleccionado del grupo que consiste en un juguete sexual, un consolador, un vibrador, un anillo o bolas.

13. El sustrato según la reivindicación 10, donde el sustrato es un hisopo.

40

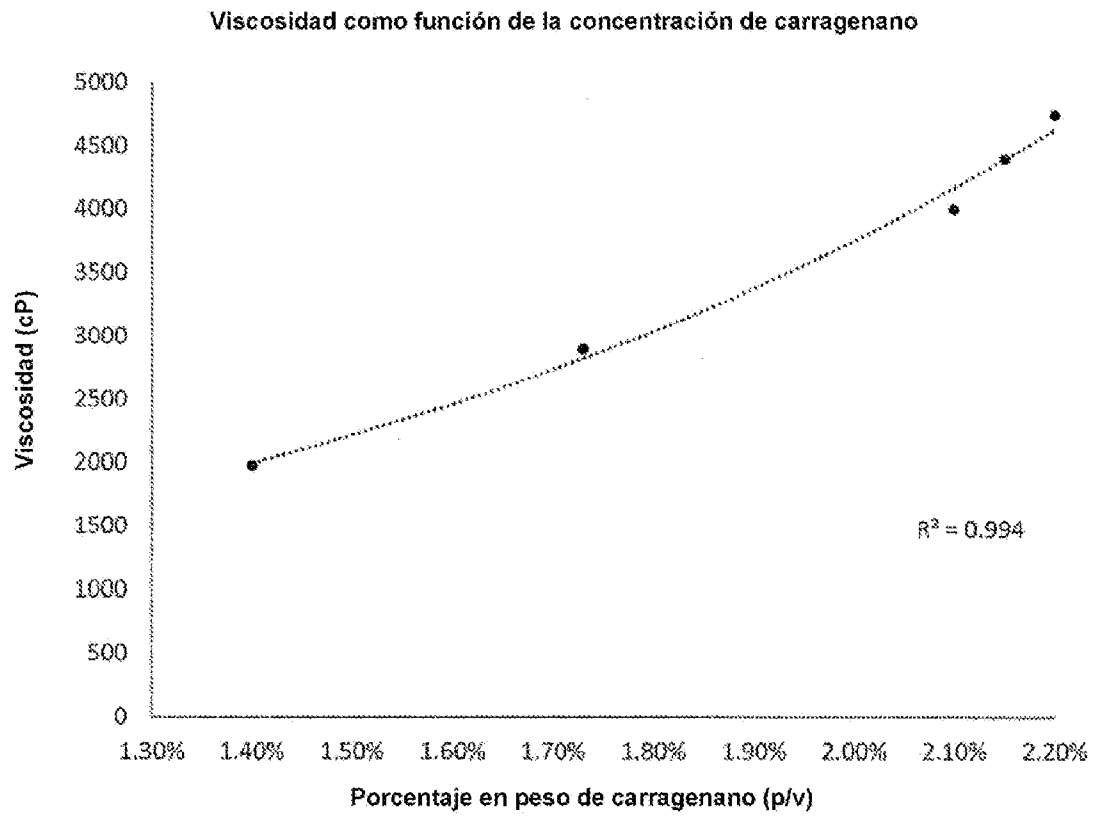


Figura 1

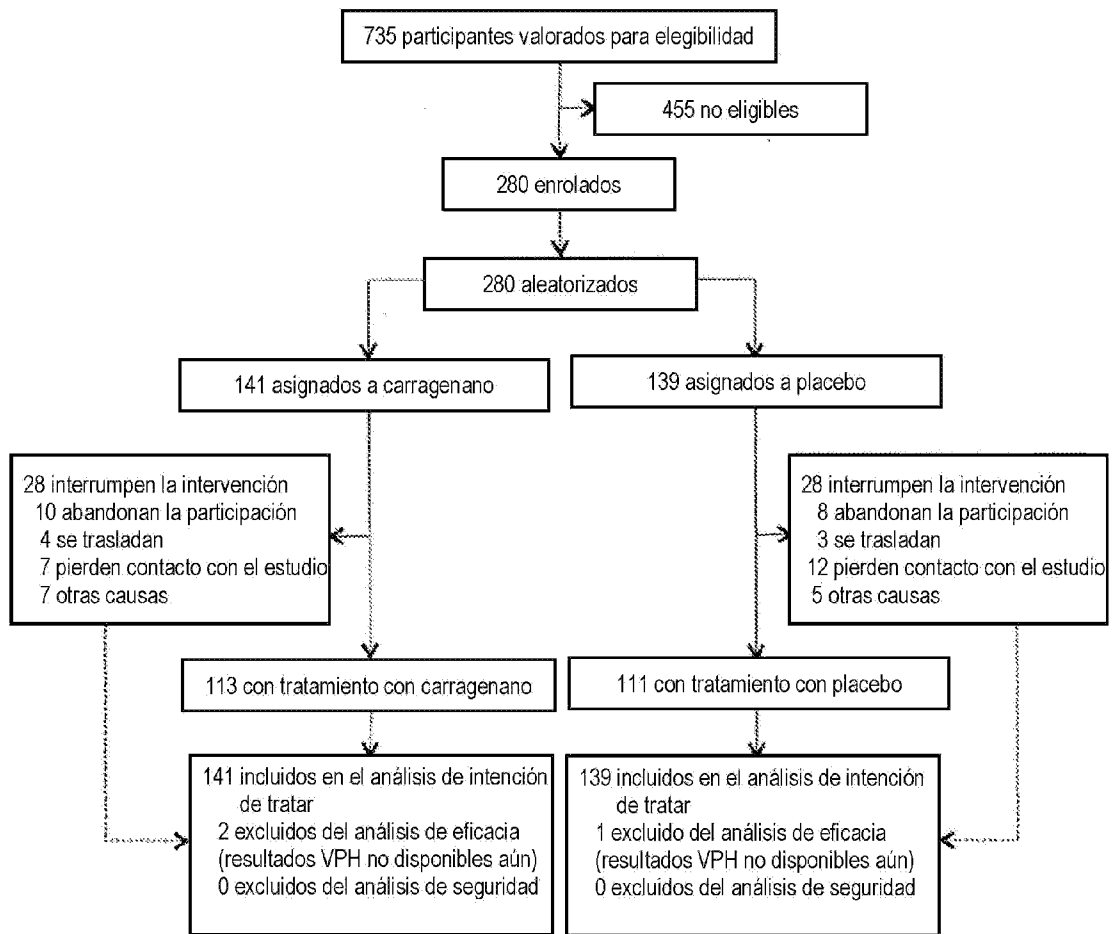


Figura 2

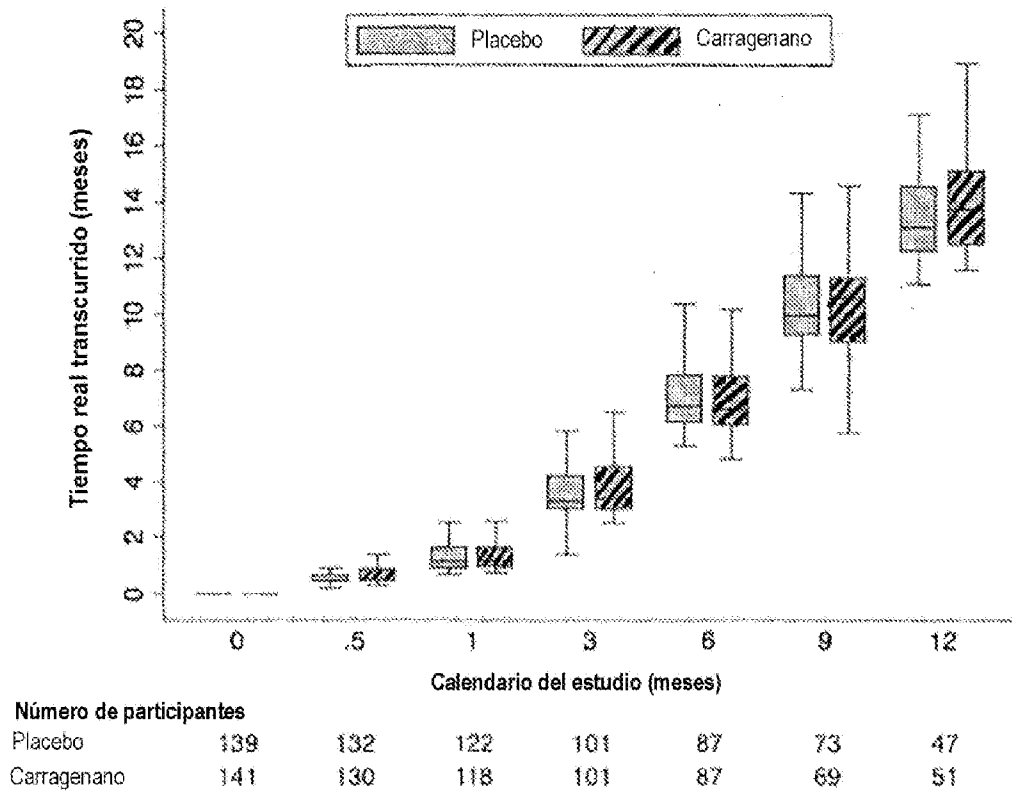


Figura 3

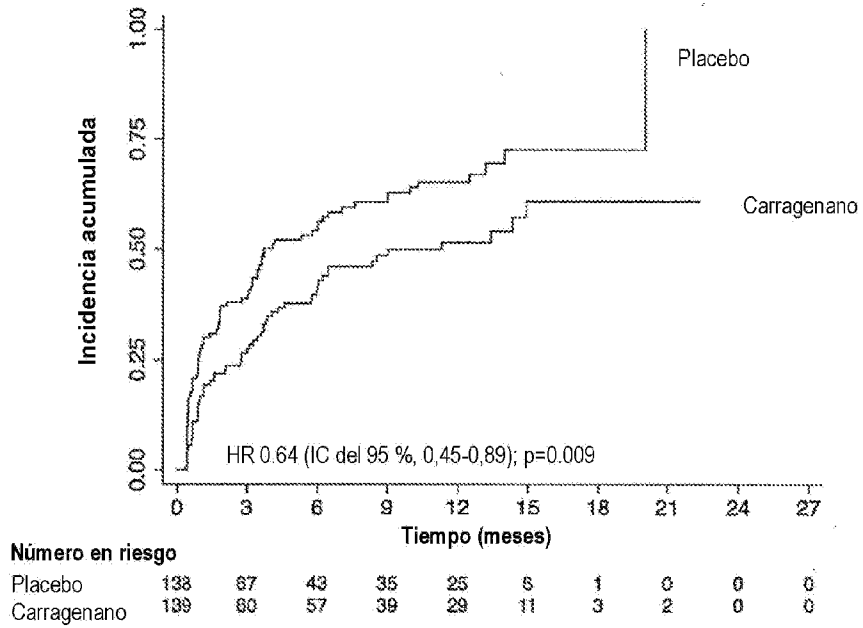


Figura 4A

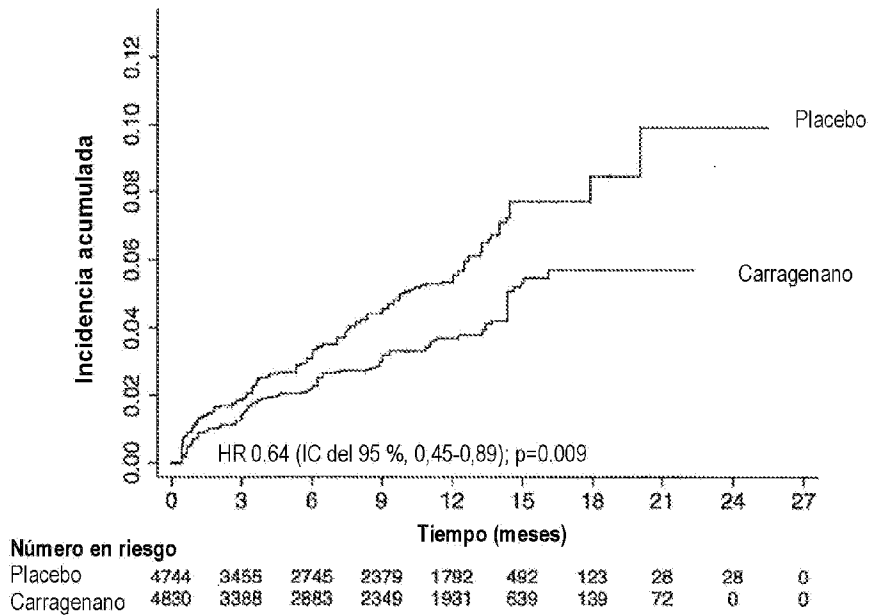


Figura 4B

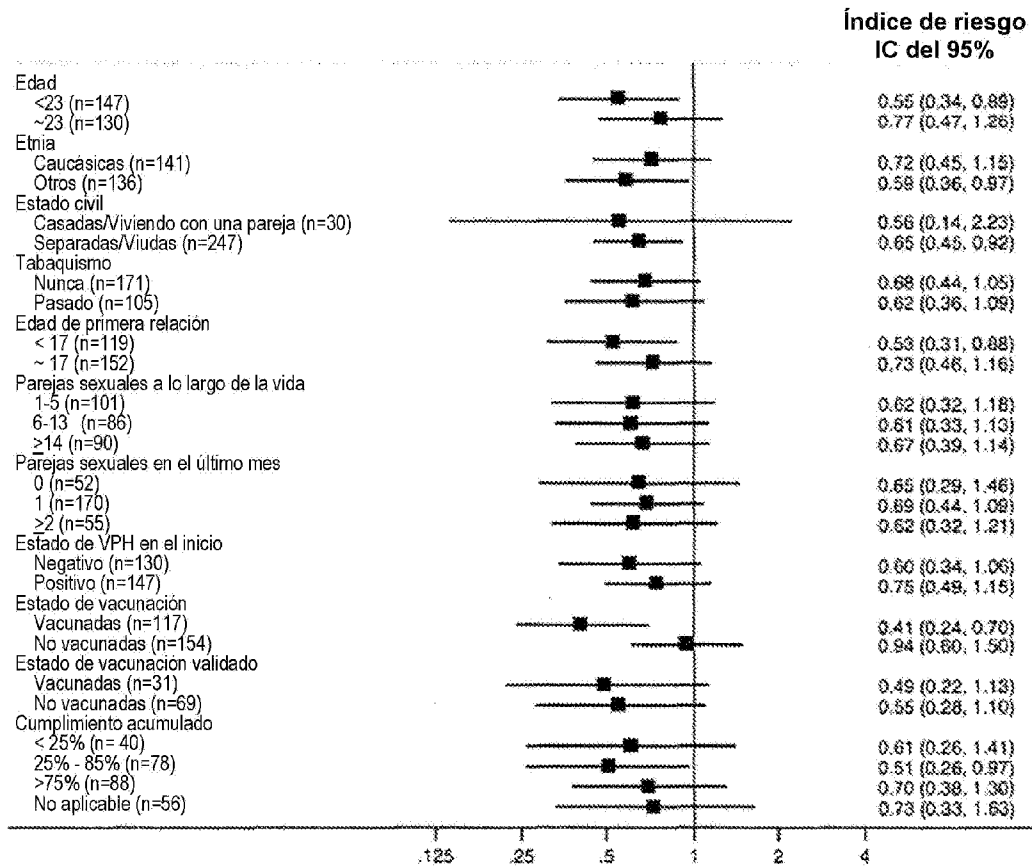


Figura 5