

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 003 989**

51 Int. Cl.:

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

A61K 36/63 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2019 PCT/EP2019/070588**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2020 WO20025657**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2019 E 19746480 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024 EP 3829553**

54 Título: **Composición para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la mucosa genitourinaria**

30 Prioridad:

31.07.2018 EP 18382576

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2025

73 Titular/es:

MUCOSA INNOVATIONS, S.L. (100.00%)
C/ Araquil 11
28023 Madrid, ES

72 Inventor/es:

RODRIGUEZ VILABOA, DEBORAH

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 003 989 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

Composición para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la mucosa genitourinaria

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al campo de la terapia, en particular, se refiere a una composición para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una condición que afecta la mucosa genitourinaria, condición que está caracterizada por deficiencia de estrógenos causada por la edad o por tratamiento de un cáncer.

Antecedentes de la invención

- 10 La membrana mucosa, llamada mucosa, es una continuidad de la piel humana en los orificios u *osculum* del cuerpo tales como orejas, nariz, boca, labios, ano, ojos y el sistema genitourinario (también conocido como sistema urogenital).

- 15 La mucosa se comporta como una barrera defensiva pero tiene funciones absorbentes y tiene una resistencia a la fricción, los ácidos y otras excreciones que son indispensables para las funciones humanas normales. Es una portadora de microbioma y está sujeta a cambios de pH y microflora. La integridad y el equilibrio normal de esta mucosa también es una barrera para los patógenos. La tendencia de la investigación en los últimos años relaciona la mucosa con el sistema inmunológico y el bienestar general.

Diferentes factores afectan de manera negativa a la mucosa genitourinaria, tales como la deficiencia de estrógenos, los tratamientos contra el cáncer, el envejecimiento, el tabaquismo, etc., y pueden provocar, entre otros, atrofia urogenital.

- 20 La atrofia urogenital también se conoce como atrofia vaginal, vaginitis atrófica, vulvovaginitis atrófica y atrofia vulvovaginal (AVV). Más recientemente, se ha propuesto el nombre Síndrome Genitourinario de la Menopausia (SGM) en lugar de AVV (Portman D. J., Gass M.L. Vulvovaginal atrophy terminology consensus conference panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the North American Menopause Society. J. Sex. Med. 2014 Dic; 11(12):2865 a 2872). Los objetivos de la nueva terminología eran describir la condición de manera apropiada para la atención médica, la enseñanza y la investigación. SGM es un término más descriptivo que AVV y no implica patología (por ej., los pacientes no lo asocian directamente con tener una enfermedad, si bien el SGM tiene síntomas patológicos). El SGM se define como una colección de síntomas y signos asociados con una disminución de estrógenos y otros esteroides sexuales que involucran cambios en los labios mayores/menores, el clítoris, el vestíbulo/introito, la vagina, la uretra y la vejiga (Portman y Gass, 2014). El SGM es una enfermedad crónica que requiere terapia a largo plazo.

- 35 Si bien el nuevo término SGM menciona "menopausia", este síndrome no se limita a las mujeres peri, posmenopáusicas, dado que puede ocurrir en mujeres jóvenes debido a una deficiencia de estrógenos derivada, entre otros, de tratamientos contra el cáncer, la ooforectomía, la menopausia inducida químicamente, el tabaquismo o tratamientos de cambio de sexo. Vale la pena recordar que el cáncer de mama, en su versión más agresiva, ocurre en mujeres premenopáusicas entre las edades de 30 y 45 y aproximadamente el 50% de las mujeres que reciben tratamiento oncológico (por ej., tamoxifeno, tamoxifeno en combinación con inhibidores de la aromatasas) desarrollan AVV. De este modo, los autores de la presente invención, en vista de esto, proponen un segundo término, Síndrome Genitourinario (SG, en adelante), que se usa en la presente invención para dejar claro que este síndrome no se limita a mujeres peri, posmenopáusicas.

- 40 Las mujeres que experimentan SG a menudo presentan complicaciones tanto sexuales como no sexuales o urológicas debido a una deficiencia en el nivel normal de estrógeno, que afecta a muchos órganos, incluido el sistema genitourinario. Con la pérdida de estrógenos, incluso la provocada por el envejecimiento, la vagina se acorta, se estrecha y las paredes de la mucosa vaginal se vuelven más delgadas, más planas, menos elásticas y de color pálido. Numerosos síntomas acompañan a estos cambios. Por lo general, las mujeres con SG experimentan uno, más o todos los siguientes síntomas: sequedad vaginal, sangrado poscoital, secreción vaginal, malestar vaginal y/o vulvar, dolor vaginal y/o vulvar, inflamación, pérdida de la excitación sexual y la libido, picazón, irritación, sensación de ardor, prurito vulvar y dispareunia. Los cambios epiteliales en la mucosa urinaria de la vejiga, los uréteres y la uretra son similares a los que ocurren en la vagina y dan como resultado un tejido delgado, pálido y friable. De manera específica, los síntomas urinarios asociados con SG incluyen urgencia urinaria, aumento de la frecuencia urinaria, nicturia, disuria e incontinencia. Muchas mujeres con SG experimentan una angustia personal significativa y pérdida de calidad de vida debido al dolor asociado con el trastorno, las molestias asociadas con los síntomas urológicos y la posible interrupción de las relaciones personales asociadas con la disfunción sexual resultante. Esto último es aún más relevante en mujeres más jóvenes con vida sexual activa en otras condiciones saludables.

A pesar de todos estos síntomas y su importante impacto en la calidad de vida, el SG está infrainformado e infradiagnosticado. Además, si bien el SG se ha estudiado intensamente en mujeres, los cambios atróficos urogenitales que afectan de manera negativa a la uretra, los uréteres y la vejiga pueden tener lugar tanto en mujeres como en hombres. De hecho, en los varones se ha descrito el adelgazamiento de las paredes mucosas a lo largo de la uretra, uretra prostática y parte inferior de la vejiga. Por lo tanto, en la presente invención el SG también se aplica a los hombres.

Las modalidades actuales para el tratamiento de la vaginitis atrófica por lo general giran en torno al uso de agentes hormonales. Los medicamentos que contienen la hormona femenina estrógeno se han recetado ampliamente, tanto por vía sistémica (formas orales y parenterales) como en aplicaciones tópicas, que incluyen cremas, anillos vaginales y comprimidos vaginales. Ejemplos de documentos de patente que describen tratamientos hormonales de la vaginitis atrófica son WO 02/47692 A1 y WO 2007/085020 A2. Desafortunadamente, el uso de medicamentos que contienen estrógenos tiene inconvenientes importantes, incluido el aumento del riesgo de desarrollar neoplasias dependientes de estrógenos, sensibilidad mamaria, náuseas y vómitos, sangrado vaginal y dolor en el área perineal. El uso de hormonas en aplicaciones tópicas, si bien reduce los riesgos de exposición sistémica, no está exento de efectos secundarios, incluido el desarrollo de hiperplasia y engrosamiento endometrial.

Algunos de los efectos secundarios asociados con el uso de estrógenos son un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, y cuando se toma estrógeno con progestina, existe un mayor riesgo de cáncer de mama, cáncer de útero, accidente cerebrovascular, ataque cardíaco, coágulos de sangre, demencia, enfermedad de la vesícula biliar, y cáncer de ovario. Los tratamientos que usan estrógeno pueden ser adecuados para algunas mujeres, pero no lo son para mujeres que, por ejemplo, tienen riesgo de cáncer de mama, útero, endometrio, ovario o trompas de Falopio o que han tenido este tipo de cáncer. Por consiguiente, existe la necesidad de un tratamiento terapéutico eficaz de SG sin exponer al paciente a actividad estrogénica añadida. De manera sorprendente, los autores de la presente invención han desarrollado tal tratamiento.

Sumario de la invención

La invención se establece en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

Objeto de la invención

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende aceite de oliva, trimetilglicina (TMG) y xilitol para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una condición que afecta a la mucosa urogenital, condición que está caracterizada por deficiencia de estrógenos causada por la edad o por tratamiento de un cáncer.

Otros objetos, características, ventajas y aspectos de la presente solicitud resultarán evidentes para aquéllos con experiencia en la técnica a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con lo usado en la presente memoria, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen sus correspondientes formas plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el que entienden comúnmente aquéllos con experiencia en la técnica a la que pertenece esta invención. Para facilitar la comprensión y aclarar el significado de términos específicos en el contexto de la presente invención, se proporcionan las siguientes definiciones y realizaciones particulares y preferentes de las mismas, aplicables a todas las realizaciones de los diferentes aspectos de la presente invención:

En la presente invención, el término “condición” se refiere a una afección médica, es decir, una condición tratable con medicamentos o que requiere tratamiento médico. En particular, se refiere a una condición o trastorno negativo. Más en particular, en el caso de una condición que afecta a la mucosa urogenital, se refiere a una condición que afecta de manera negativa a la mucosa urogenital o un trastorno que afecta (de manera negativa) a la mucosa urogenital.

La mucosa urogenital es la mucosa del sistema genitourinario, que incluye el sistema genital y el sistema urinario. De acuerdo con lo mencionado con anterioridad, la deficiencia (por ej., pérdida parcial o total) de estrógeno afecta de manera negativa a la mucosa urogenital. Por lo tanto, en una forma de realización particular de la presente invención (es decir, primer, segundo, tercer y cuarto aspecto de la invención), la condición que afecta a la mucosa urogenital (denominada de aquí en adelante condición de la invención) es una condición debida a una deficiencia de estrógenos (es decir, una condición caracterizada por la deficiencia de estrógenos) causada por la edad o por tratamiento de un cáncer.

De acuerdo con lo explicado con anterioridad, la deficiencia de estrógenos da como resultado, entre otros, el adelgazamiento de la mucosa del sistema urogenital. Por lo tanto, en otra forma de realización particular de la presente invención, la condición que afecta a la mucosa urogenital es una condición caracterizada por un adelgazamiento de la mucosa urogenital.

- 5 En particular, el adelgazamiento de la mucosa vaginal proporciona una menor posibilidad de renovación del epitelio y una menor producción de importantes metabolitos celulares, en particular glucógeno. Normalmente, el glucógeno proporcionaría una fuente de glucosa que en la mucosa normal gruesa se convertiría en ácido láctico por el microbioma de la vagina normal, principalmente por el lactobacilo, que a su vez hace posible que un pH vaginal bajo en la vagina prevenga la mayoría de las infecciones. Si este mecanismo natural está ausente debido al
10 adelgazamiento de la mucosa en la vagina atrófica, el pH cambia de un ideal de 3,5 a 4,5 o incluso superior a 4,8, lo que interrumpe el equilibrio normal de la vagina sana.

- En una forma de realización particular de la presente invención de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, la condición de la invención no comprende enfermedades infecciosas del aparato genitourinario. Estas enfermedades infecciosas pueden ser enfermedades de transmisión sexual y/o infecciones bacterianas, micóticas o por levaduras (por ej., candidiasis). Estas enfermedades infecciosas se pueden caracterizar por una secreción vaginal con mal olor, aumento de la secreción vaginal infecciosa, picazón acompañada de candidiasis y otro tipo de vaginitis infecciosa. Más en particular, la condición de la invención no incluye cambios cancerígenos ni de la mucosa ni de la piel del aparato genitourinario.

- El adelgazamiento de la mucosa urogenital da como resultado diferentes condiciones o síntomas, de acuerdo con lo explicado con anterioridad, denominados de manera colectiva SG, tales como uno, varios o todos de: sequedad vaginal, sangrado poscoital, secreción vaginal, malestar vaginal y/o vulvar, dolor vaginal y/o vulvar, inflamación, pérdida de la excitación sexual y la libido, picazón, irritación, sensación de ardor, prurito vulvar, dispareunia, urgencia urinaria, aumento de la frecuencia urinaria, nicturia, disuria, incontinencia urinaria. Por lo tanto, en una realización particular de la presente invención (es decir, el primer, el segundo, el tercer y el cuarto aspecto de la invención), la
20 condición que afecta a la mucosa urogenital es SG. En una realización preferente de la presente invención, la condición de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en uno, más o todos (con preferencia algunos o todos) de sequedad vaginal, sangrado poscoital, secreción vaginal, malestar vaginal y/o vulvar, dolor vaginal y/o vulvar, inflamación, pérdida de la excitación sexual y la libido, picazón, irritación, sensación de ardor, prurito vulvar, dispareunia, urgencia urinaria, aumento de la frecuencia urinaria, nicturia, disuria, incontinencia urinaria y combinaciones de las mismas. Entre toda esta constelación de síntomas, los más frecuentes son: sequedad vaginal, malestar/dolor vaginal, malestar/dolor vulvar, secreción vaginal, urgencia urinaria e incontinencia urinaria. Por lo tanto, con preferencia, la condición se selecciona de sequedad vaginal, malestar vaginal, dolor vaginal, secreción vaginal, malestar vulvar, dolor vulvar, urgencia urinaria, incontinencia urinaria y combinaciones de los mismos. Con mayor preferencia, la condición es secreción vaginal y/o malestar vaginal y/o dolor vaginal y/o
30 malestar vulvar y/o dolor vulvar.

De acuerdo con lo mencionado con anterioridad, la mucosa urogenital está presente en hombres y mujeres, si bien se ha llevado a cabo una investigación más extensa con mujeres, como es el caso del SGM y AVV previo. Por lo tanto, el objeto de la presente invención es un hombre o una mujer, con mayor preferencia una mujer.

- El SG afecta a mujeres peri y posmenopáusicas y mujeres no perimenopáusicas y posmenopáusicas con deficiencia de estrógenos, por ej., mujeres que fuman o han sido sometidas a tratamiento contra el cáncer, ooforectomía, menopausia inducida químicamente o tratamientos de cambio de sexo. Por lo tanto, en una realización particular de la presente invención, el sujeto se selecciona entre una mujer perimenopáusica, una mujer posmenopáusica, una mujer fumadora o una mujer sometida a tratamiento contra el cáncer, ooforectomía, menopausia inducida químicamente o tratamientos de cambio de sexo.

- 45 De acuerdo con lo usado en la presente memoria, el término "prevenir" o "prevención" significa prevenir, retrasar y/o reducir la gravedad de los síntomas asociados con la condición de la invención.

La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra, previene, retrasa y/o reduce la gravedad de los síntomas asociados con la condición de la invención.

El término "tratamiento" se refiere a la reducción o la eliminación de los síntomas de la condición de la invención.

- 50 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para reducir o eliminar los síntomas de la condición de la invención.

- En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol (de aquí en adelante denominada composición de la invención) para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una condición médica que afecta a la mucosa urogenital, condición que está caracterizada por
55 deficiencia de estrógenos causada por la edad o por tratamiento de un cáncer.

- Las composiciones que comprenden aceite de oliva, TMG y xilitol ya son conocidas en el estado de la técnica, véase, por ejemplo, el documento US 8,540,970 B2. Esta patente describe el uso de tales composiciones para el tratamiento de la xerostomía. Asimismo, MARTIN MARGARITA et al ("Products based on olive oil, betaine, and xylitol in the post-radiotherapy xerostomia", REPORTS OF PRACTICAL ONCOLOGY AND RADIOTHERAPY, vol. 22, núm. 1, 25 de noviembre de 2016) describe una composición que comprende aceite de oliva, xilitol y betaína para su uso en el tratamiento de la xerostomía. Sin embargo, la xerostomía y las condiciones que afectan a la mucosa urogenital de la presente invención son condiciones completamente diferentes. Además, de acuerdo con lo mostrado en el documento US 8,540,970 B2, el tratamiento de la xerostomía se debe a un aumento en la producción de saliva no estimulada y nada en el estado de la técnica sugiere que esto evitaría que ocurra cualquier condición de la mucosa urogenital, en especial cuando las glándulas salivales no están presentes en el tracto urogenital.
- De manera sorprendente, la composición de la presente invención, que comprende aceite de oliva, TMG y xilitol, es útil para la prevención y/o el tratamiento de una condición que afecta a la mucosa urogenital. Las realizaciones particulares y preferentes de la condición que afecta a la mucosa urogenital son las descritas con anterioridad y aplicables a todos los aspectos de la invención.
- La TMG tiene acción osmoprotectora y no tiene acción tensioactiva. No se debe confundir con la cocamidopropil betaína (CAPB), ésta es un detergente con acción tensioactiva comúnmente usado en productos de higiene bucal. En la composición de la presente invención se excluyen todos los detergentes, en especial teniendo en cuenta que el grupo de pacientes implica un desafío a la integridad de la mucosa y los detergentes son totalmente perjudiciales en tal caso. Por lo tanto, en una realización particular, la composición de la presente invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la presente invención, no comprende ningún detergente. Por lo tanto, la composición de la invención no comprende laurilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio, CAPB o detergentes comúnmente usados en productos de higiene, con preferencia no comprende laurilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio y/o CAPB.
- En una realización particular de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición de la invención comprende de 0,1% a 5% en peso de aceite de oliva, con preferencia de 0,2% a 4% en peso de aceite de oliva, y con mayor preferencia de 0,2% a 2,5% en peso de aceite de oliva.
- Todos los porcentajes dados en la presente invención se presentan en peso por peso de la composición total (p/p), a menos que se indique lo contrario.
- En una realización particular de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición de la invención comprende de 0,1% a 10% en peso de TMG, con preferencia de 1,5% a 6% y con mayor preferencia de 2% a 4% en peso.
- En una realización particular de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición de la invención comprende de 1% a 50% en peso de xilitol, con preferencia de 1% a 30% y con mayor preferencia de 1 a 15%, e incluso con mayor preferencia 10%.
- En una realización preferente, la composición de la invención comprende de 0,2% a 4% en peso de aceite de oliva, 1,5% a 6% en peso de TMG y 1% a 30% en peso de xilitol.
- En otra realización preferente, la composición de la invención comprende de 0,2% a 2,5% en peso de aceite de oliva, 2% a 4% en peso de TMG y 1% a 15% en peso de xilitol.
- De acuerdo con lo mostrado en los Ejemplos, las composiciones que comprenden una cantidad de aceite de oliva, TMG y xilitol dentro de los intervalos definidos con anterioridad son muy eficaces en el tratamiento de una condición que afecta a la mucosa urogenital, tal como el SG. En otra realización preferente, la composición de la invención comprende aceite de oliva, TMG y xilitol en las cantidades definidas en cualquiera de las formulaciones descritas en los Ejemplos.
- En una realización particular de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, el aceite de oliva es aceite de oliva extra virgen. En otra realización particular, la composición no comprende ningún otro aceite vegetal, excepto aceites esenciales. De esta forma, se evita el uso de aceites de menor calidad, por ej., aceite de palma, dado que recientemente se ha relacionado el uso de estos aceites con un aumento y tamaño muy significativo de la metástasis del carcinoma oral humano.
- En una realización particular de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición comprende un antioxidante, con preferencia un antioxidante natural. En particular, el antioxidante se selecciona del grupo de acetato de tocoferol, vitamina C, hidroxitirosol, tirosol, oleuropeína y mezclas de los mismos. Curiosamente, el hidroxitirosol, el tirosol y la oleuropeína potencian las actividades antiinflamatorias, antibacterianas y antioxidantes del aceite de oliva y parecen ser capaces de estabilizar la composición (es decir, reducir, o incluso eliminar, la necesidad de más conservantes que hacen la formulación más tolerable por los sujetos). De este modo,

en una realización preferente, la composición comprende hidroxitirosol y/o tirosol y/u oleuropeína, preferentemente comprende hidroxitirosol, tirosol y oleuropeína.

5 En otra realización particular de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición de la invención además comprende uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en agentes de control de la viscosidad, agentes hidratantes, conservantes, agentes reguladores del pH, edulcorantes, enzimas proteolíticas, emulsionantes, aceites esenciales, agentes cicatrizantes, aromas, antioxidantes, gelatinas animales y/o vegetales, fibras vegetales, excipientes y mezclas de los mismos.

10 Con preferencia, la composición de la invención de acuerdo con una cualquiera de realizaciones anteriores, comprende un cicatrizante, un antioxidante, un tampón, un conservante, un hidratante y un disolvente (con preferencia agua); y de manera opcional un agente reológico y/o un emulsionante. En una realización particular de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones descriptas en el presente párrafo, la composición comprende un edulcorante, un aroma, un aceite esencial, fibras vegetales, gelatinas animales y/o vegetales, una enzima proteolítica o combinaciones de los mismos.

15 En otra realización preferente de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición de la invención no comprende un aroma, un aceite esencial, un agente abrasivo, una fuente de flúor o una enzima proteolítica. Esta realización facilita la tolerancia por parte del paciente.

20 Estos componentes adicionales de la composición de la invención son comúnmente conocidos por aquéllos con experiencia en la técnica, y a continuación se dan ejemplos no limitantes de dichos compuestos. En una realización particular de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, estos compuestos se seleccionan de los ejemplos que se dan a continuación.

Cualquier agente reológico conocido en el estado de la técnica se puede usar como agente de control de la viscosidad. En particular, el agente reológico se puede seleccionar del grupo que consiste en goma arábica, goma tragacanto, goma xantana, carboximetilcelulosa, polímeros de tipo carbopol, pectinas, mucinas y mezclas de los mismos.

25 En la composición de la invención se puede usar cualquier agente hidratante conocido en el estado de la técnica. En particular, el agente hidratante se puede seleccionar del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, sorbitol y mezclas de los mismos, con preferencia glicerina.

30 Entre los conservantes que se pueden usar en la composición de la invención, se prefieren benzoato de sodio, sorbato de potasio, ácido benzoico, diazolidinilurea, imidazolinilurea, metilparabeno de sodio, propilparabeno de sodio y mezclas de los mismos.

En la composición de la invención se puede usar cualquier regulador de pH (también denominado tampón) conocido en el estado de la técnica. En particular, el regulador de pH se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido láctico, lactatos, ácido cítrico, citratos, ácido málico y sales de los mismos, hidróxido de sodio, fosfatos de potasio, fosfatos de sodio, pirofosfato de potasio, pirofosfatos de sodio y mezclas de los mismos.

35 En la composición de la invención se puede usar cualquier edulcorante conocido en el estado de la técnica. En particular, el edulcorante se puede seleccionar del grupo que consiste en maltitol, isomaltitol, manitol, lactitol, sacarina de sodio, acesulfamo potásico, aspartamo, ciclamato, taumatina, sucralosa, estevia rebaudiana, neohesperidina DC y mezclas de los mismos.

40 También se pueden incorporar a la composición de la invención enzimas proteolíticas tales como la papaína, por ejemplo. Esto puede ser útil cuando hay lesiones de heridas de la mucosa, dado que facilita la limpieza de los detritos y reduce las células muertas que se considera que provocan la ruptura de la mucosa.

En la composición de la invención se puede usar cualquier emulsionante adecuado conocido en la técnica. En particular, el emulsionante se puede seleccionar del grupo que consiste en aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol (PEG) 40, lecitina y mezclas de los mismos.

45 De acuerdo con lo mencionado con anterioridad, la composición de la invención puede incorporar aceites esenciales tales como aceite de semilla de perejil y/o aceite de *citrus medica*.

En la composición de la invención se puede usar cualquier agente cicatrizante conocido en el estado de la técnica, en particular, seleccionado del grupo que consiste en alantoína, D-pantenol, pantotenato de calcio y mezclas de los mismos.

50 La composición de la invención puede comprender gelatina animal y/o vegetal tal como una gelatina bovina, gelatina de pescado, gelatina de algas y mezclas de las mismas.

La composición de la invención también puede incluir aromas tales como *citrus medica*, por ejemplo.

En otra realización particular de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición de la invención no comprende ningún principio activo adicional. En particular, no comprende miel y/o propóleo.

5 De acuerdo con la presentación/formulación deseada, la composición incluye todos aquellos componentes necesarios para el suministro de la forma organoléptica y reológica deseada.

Preferentemente, la composición de la invención tiene un pH entre 3,5 y 6,5, con preferencia entre 3,5 y 4,5. Con preferencia, se usa agua como disolvente, en particular en el caso de preparaciones líquidas y de tipo gel pastoso.

10 Durante el tratamiento de las condiciones de la presente invención, se prefiere una composición acuosa de manera tal que se reduce la necesidad de un emulsionante. Por lo tanto, en una realización preferente de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones del primer aspecto de la invención, la composición es un gel acuoso y no comprende un emulsionante.

15 En una realización particular, la composición de la invención está formulada como solución, gel, solución tópica, pomada tópica, gel tópico, con o sin aplicador. Además, la composición está formulada como un óvulo vaginal. Además, se puede usar una presentación de dosis única (un óvulo vaginal de dosis unitaria, por ejemplo) de la composición de la invención.

En cualquier caso, aquéllos con experiencia en la técnica formularán la composición de la invención en cualquier presentación adecuada que permita un uso sencillo para la prevención y/o el tratamiento de la condición de la invención.

20 La composición de la invención se debe usar diariamente durante la duración de la condición de la invención y por lo menos dos semanas después del cese de los signos y síntomas.

Un protocolo de administración preferido para el tratamiento de la condición de la presente invención es aplicar la composición de la invención por vía vaginal, con preferencia con un aplicador, o como un óvulo vaginal de dosis unitaria. De este modo, se puede aplicar con facilidad en las áreas afectadas.

25 Con preferencia, la dosis es de 2,5 a 5 ml por aplicación. Con mayor preferencia, la composición se administra antes de irse a dormir, con preferencia acostado. De acuerdo con lo mostrado en los ejemplos, una aplicación una vez al día es suficiente para obtener resultados exitosos. De este modo, en una realización particular, la composición se aplica una vez al día.

En una realización particular de la invención de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones del primer aspecto de la invención, el protocolo de administración es el descrito en los Ejemplos siguientes.

30 Las referencias a procedimientos de prevención y/o tratamiento de esta descripción deben interpretarse como referencias a las composiciones de la presente invención para su uso en dichos procedimientos.

35 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar una condición médica que afecta a la mucosa urogenital en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende aceite de oliva, TMG y xilitol, afección que se caracteriza por una deficiencia de estrógenos causada por la edad o por tratamiento contra un cáncer, pero el procedimiento *per se* no forma parte de la invención.

40 En particular, el método para tratar una afección que afecta a la mucosa urogenital en un sujeto que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la invención tal como se define en cualquiera de las realizaciones del primer aspecto de la invención, iniciándose dicha administración al sujeto tan pronto como aparezcan los primeros signos y síntomas. Se administra diariamente, al menos una vez al día, preferiblemente una vez al día. Preferiblemente, la dosis es de 2,5 a 5 ml por aplicación, administrada con o sin aplicador. Más particularmente, la composición se administra en la vagina y/o la vulva.

45 Preferentemente, la composición se formula como gel, más preferentemente gel tópico, o como óvulo vaginal, más preferentemente óvulo vaginal de dosis unitaria. Más preferentemente, la composición se administra antes de ir a dormir, preferentemente acostado.

Preferentemente, el protocolo de administración de la composición de la invención es como se describe en cualquiera de los Ejemplos a continuación.

50 Cuando la condición de la invención es SG, y dicho SG se debe a un tratamiento contra el cáncer, la administración de la composición de la invención se administra a lo largo de toda la duración del tratamiento contra el cáncer, y con mayor preferencia durante por lo menos dos semanas más después de finalizar el tratamiento contra el cáncer.

También se describe un procedimiento para prevenir una condición médica que afecta la mucosa urogenital en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva de una composición que comprende aceite de oliva, TMG y xilitol, condición que se caracteriza por una deficiencia de estrógeno causada por la edad o por tratamiento contra un cáncer, pero el procedimiento *per se* no forma parte de la invención.

5 En particular, la administración al sujeto se iniciará lo antes posible:

- después de ser diagnosticado con cáncer y saber cuándo comienza la terapia contra el cáncer, y por lo menos 24 horas antes de comenzar el tratamiento oncológico, cuando la condición es SG debido al tratamiento contra el cáncer;

10 - después de notar los primeros síntomas de la menopausia, cuando el SG se debe a la peri, posmenopausia; o
- después de la ooforectomía.

Cuando la condición es SG debido al tratamiento contra el cáncer, la composición se debe administrar durante todo el tratamiento contra el cáncer, con preferencia sin detenerse entre los ciclos de terapia.

15 En particular, la composición se administra diariamente, por lo menos una vez al día, con preferencia una vez al día. Más en particular, la composición se administra antes de irse a dormir, con preferencia acostado. Preferentemente la dosis es de 2,5 a 5 ml por aplicación. La composición se administra con o sin aplicador.

Preferentemente la composición está formulada como un gel, con mayor preferencia como un gel tópico, o como un óvulo vaginal, con mayor preferencia como un óvulo vaginal de dosis unitaria.

Ejemplos

20 A continuación se describen con detalle realizaciones específicas de la invención que sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1.- Estudio de prevención de SG

1.1.- Objetivo y sujetos

25 El objetivo del estudio fue comparar la eficacia clínica de una composición de acuerdo con la invención, es decir, que comprende xilitol, aceite de oliva y TMG, con una composición de placebo sin ninguno de los componentes mencionados en pacientes con SG, en particular en pacientes que padecen SG después de un tratamiento oncológico. Las condiciones particulares de SG analizadas fueron el malestar/dolor en el área vaginal y vulvar y la secreción vaginal.

Se incluyeron 20 pacientes en el estudio y se dividieron de manera aleatoria en 2 grupos.

1.2.- Criterios de inclusión y exclusión

30 Inclusión

Pacientes que se quejaron de secreción vaginal y malestar/dolor en el área vaginal y vulvar después del tratamiento por cáncer de mama.

Exclusión

35 A los pacientes que estaban usando los productos probados antes de comenzar el estudio no se les permitió participar. Los pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión fueron excluidos del estudio.

1.3.- Formulaciones y diseño del estudio

Se probaron dos composiciones diferentes:

Composición A (Invención): comprendía 0,5% de aceite de oliva, 4,0% de TMG y 10% de xilitol.

40 Composición B (Placebo): comprendía los mismos excipientes que en la composición A pero ninguno de los principios activos.

COMPOSICIÓN A (Invención)	
Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,50

TMG	4,00
Xilitol	10,00
Otros agentes: reológico (1,1%), cicatrizante (0,05%), antioxidante (0,15%), regulador de pH (2,5%), conservante (0,42%), hidratante (34,5%), agua (46,78%).	85,50

COMPOSICIÓN B (Placebo)	
Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,00
TMG	0,00
Xilitol	0,00
Otros agentes: reológico (1,1%), cicatrizante (0,05%), antioxidante (0,15%), regulador de pH (2,5%), conservante (0,42%), hidratante (34,5%), agua (61,28%).	100,00

El estudio fue cruzado, por lo que todas las mujeres usaron ambas composiciones asignadas de manera aleatoria. Entre la administración de una composición y la siguiente, hubo una semana de suspensión.

- 5 Los productos se envasaron en tubos blancos identificados con el número de paciente. El contenido se guardó en un sobre cerrado y solo se abrió para el procesamiento de datos.

	GRUPO I	GRUPO II
SEMANA 1	Composición A	Composición B
SEMANA 2	Suspensión	
SEMANA 3	Composición B	Composición A

- 10 Cada queja fue evaluada por una escala visual analógica (VAS, del inglés *Visual analogue scale*) de 100 mm de largo.

Se obtuvieron valores de VAS resultantes de la secreción vaginal y malestar/dolor vaginal para cada paciente en cuatro días diferentes:

- 15
- Día 0: al inicio del estudio.
 - Día 8: después del primer período de tratamiento.
 - Día 15: después del período de suspensión.
 - Día 22: después del segundo período de tratamiento.

En todos los casos los productos se aplicaron por vía vaginal como un gel fluido con un aplicador que dosificaba 5 ml. Los pacientes aplicaron 5 ml antes de acostarse todas las noches durante toda la semana.

1.4.- Resultados y conclusiones

- 20 En el estudio había dos grupos pero a la hora de expresar los resultados, los grupos no se tomaron en cuenta. Los resultados de los 20 pacientes se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2.

Secreción vaginal

Los resultados promedio obtenidos después de usar la invención o las composiciones de placebo se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1	COMPOSICIÓN	
	INVENCION	PLACEBO

Promedio	31,65	51,9
p	< 0,000	

Malestar/dolor vaginal

Los resultados promedio obtenidos después de usar la invención o las composiciones de placebo se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2	COMPOSICIÓN	
	INVENCION	PLACEBO
Promedio	36,7	53,5
p	< 0,000	

De acuerdo con lo mostrado en las Tablas 1 y 2, la composición de acuerdo con la invención reduce de manera significativa el malestar/dolor vaginal ($p < 0,000$) y la secreción vaginal ($p < 0,000$) en comparación con la composición de placebo, en un grupo de 20 mujeres cuando se aplicó por vía vaginal una vez al día durante una semana.

10 Ejemplo 2.- Estudio comparativo de tratamiento de SG

2.1.- Objetivo, sujetos y formulaciones

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia clínica de una composición de acuerdo con la invención (es decir, que comprende la inclusión de xilitol, aceite de oliva y TMG como principios activos), con una composición que comprende únicamente aceite de oliva como principio activo, en pacientes con SG, en particular en pacientes con SG después de un tratamiento oncológico. Las condiciones particulares de SG analizadas fueron el malestar/dolor en el área vaginal y vulvar y la secreción vaginal.

A los efectos del estudio, se aceptaron 9 pacientes en el estudio. Los pacientes se dividieron de manera aleatoria en 2 grupos (un grupo con 4 pacientes y otro con 5 pacientes).

2.2.- Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Pacientes que se quejaron de secreción vaginal y malestar/dolor en el área vaginal y vulvar después del tratamiento por cáncer de mama.

Criterio de exclusión

Los pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión fueron excluidos del estudio.

25 2.3.- Formulaciones y diseño del estudio

Se probaron dos composiciones diferentes.

Composición A (invención), que comprendía 0,5% de aceite de oliva, 4,0% de TMG y 10% de xilitol.

Composición B (aceite de oliva), que comprendía 0,5% de aceite de oliva, sin TMG y sin Xilitol.

COMPOSICIÓN A (Invención)	
Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,50
TMG	4,00
Xilitol	10.00

Otros agentes: reológico (1,1%), cicatrizante (0,05%), antioxidante (0,15%), regulador de pH (2,5%), conservante (0,42%), hidratante (34,5%), agua (46,78%).	85,50
--	-------

COMPOSICIÓN B (aceite de oliva)	
Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,50
TMG	0,00
Xilitol	0,00
Otros agentes: reológico (1,1%), cicatrizante (0,05%), antioxidante (0,15%), regulador de pH (2,5%), conservante (0,42%), hidratante (34,5%), agua (60,78%).	99,50

El estudio fue cruzado, por lo que todas las mujeres usaron ambas composiciones asignadas de manera aleatoria. Entre la administración de una composición y la siguiente, hubo una semana de suspensión.

- 5 Los productos se envasaron en tubos blancos identificados con el número de paciente. El contenido se guardó en un sobre cerrado y solo se abrió para el procesamiento de datos.

	GRUPO I	GRUPO II
SEMANA 1	Composición A	Composición B
SEMANA 2	Suspensión	
SEMANA 3	Composición B	Composición A

Cada queja fue evaluada por una VAS de 100 mm de largo.

- 10 Se obtuvieron valores de VAS resultantes de la secreción vaginal y malestar/dolor vaginal para cada paciente en cuatro días diferentes:

- Día 0: al inicio del estudio.
- Día 8: después del primer período de tratamiento.
- Día 15: después del período de suspensión.
- Día 22: después del segundo período de tratamiento.

- 15 En todos los casos el producto se aplicó por vía vaginal como un gel fluido con un aplicador que dosificaba 5 ml. Los pacientes aplicaron 5 ml antes de acostarse todas las noches durante toda la semana.

2.4.- Resultados y conclusiones

En el estudio había dos grupos pero a la hora de expresar los resultados, los grupos no se tomaron en cuenta.

Secreción vaginal

- 20 Los resultados promedio obtenidos después de usar la invención o las composiciones de aceite de oliva se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3		
	INVENCION	ACEITE DE OLIVA
Promedio	30,22	50,56
p	0,003	

Malestar/dolor vaginal

Los resultados promedio obtenidos después de usar la invención o las composiciones de aceite de oliva se muestran en la Tabla 4:

Tabla 4		
	INVENCION	ACEITE DE OLIVA
Promedio	27,44	47,33
p	0,01	

- 5 De acuerdo con lo mostrado en las Tablas 3 y 4, la composición de la invención reduce de manera significativa la secreción vaginal ($p = 0,003$) y el malestar/dolor vaginal ($p = 0,01$) en comparación con la composición que comprende solo 0,5% de aceite de oliva como componente activo, en un grupo de 9 mujeres cuando se aplicó por vía vaginal una vez al día durante una semana.

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición que comprende aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una condición médica que afecta a la mucosa urogenital, condición que está **caracterizada por** deficiencia de estrógenos causada por la edad o por tratamiento de un cáncer.
- 5 2.- Composición para su uso según la reivindicación 1, en el que la condición es el Síndrome Genitourinario (SG).
- 3.- Composición para su uso según la reivindicación 1 o 2, en el que la condición es una, algunas o todas de sequedad vaginal, sangrado poscoital, secreción vaginal, malestar vaginal y/o vulvar, dolor vaginal y/o vulvar, inflamación, pérdida de la excitación sexual y la libido, picazón, irritación, sensación de ardor, prurito vulvar, dispareunia, urgencia urinaria, aumento de la frecuencia urinaria, nicturia, disuria e incontinencia urinaria.
- 10 4.- Composición para su uso según la reivindicación 3, en el que la condición es una, algunas o todas de sequedad vaginal, secreción vaginal, malestar vaginal, dolor vaginal, malestar vulvar, dolor vulvar, urgencia urinaria e incontinencia urinaria.
- 15 5.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la composición comprende de 0,1% a 5% en peso de aceite de oliva, preferentemente de 0,2% a 4% y más preferentemente de 0,2% a 2,5%.
- 6.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la composición comprende de 0,1% a 10% en peso de trimetilglicina, preferentemente de 1,5% a 6% y más preferentemente de 2% a 4%.
- 20 7.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la composición comprende de 1% a 50% en peso de xilitol, preferentemente de 1% a 30% y más preferentemente de 1% a 15%.
- 8.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la composición comprende un antioxidante, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxitirosol, tirosol, oleuropeína y mezclas de los mismos, con preferencia, hidroxitirosol, tirosol y oleuropeína.
- 25 9.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la composición además comprende uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en: un agente de control de la viscosidad, un agente hidratante, un conservante, un agente de regulación de pH, un edulcorante, una enzima proteolítica, un emulsionante, un aceite esencial, un agente cicatrizante, un aroma, un antioxidante, una gelatina animal y/o vegetal, una fibra vegetal, un excipiente y combinaciones de los mismos.
- 30 10.- Composición para su uso según la reivindicación 8 u 9, en el que la composición comprende un edulcorante, un aroma, un aceite esencial, una enzima proteolítica, una fibra vegetal o combinaciones de los mismos.
- 11.- Composición para su uso según la reivindicación 8, 9 o 10, en el que la composición no comprende un agente abrasivo, ni una fuente de flúor.
- 12.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la composición no comprende ningún principio activo adicional.
- 35 13.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la composición está formulada como un gel, preferentemente un gel tópico, o como un óvulo vaginal.