

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 366**

21 Número de solicitud: 201232052

51 Int. Cl.:

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61P 15/02** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**28.12.2012**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**30.06.2014**

71 Solicitantes:

**LABORATORIOS VIÑAS S.A. (100.0%)**  
**Provença 386**  
**08025 Barcelona ES**

72 Inventor/es:

**BUXADÉ VIÑAS, Antonio;**  
**ALBREDÀ PLAZA, Montserrat;**  
**CÁNOVAS UBERA, Miguel;**  
**CONCHILLO TERUEL, Antonio y**  
**VIÑAS PÉREZ, Laura**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

54 Título: **Composición cosmética o farmacéutica en forma de gel acuoso que contiene ácido hialurónico para el tratamiento de la dispareunia**

57 Resumen:

Composición cosmética o farmacéutica en forma de gel acuoso que contiene ácido hialurónico para el tratamiento de la dispareunia. Composición cosmética o farmacéutica en forma de gel acuoso que comprende ácido hialurónico, o sales de éste; como principio activo para su uso en el tratamiento de la dispareunia. El ácido hialurónico tiene un peso molecular mayor que 1,0 millones de daltons.

**ES 2 472 366 A1**

**COMPOSICIÓN COSMÉTICA O FARMACÉUTICA EN FORMA DE GEL  
ACUOSO QUE CONTIENE ÁCIDO HIALURÓNICO PARA EL  
TRATAMIENTO DE LA DISPAREUNIA**

5

DESCRIPCIÓN

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o cosmética que contiene ácido hialurónico, o sales de éste, como principio activo para su uso en el tratamiento de la dispareunia.

15

**Estado de la técnica**

La dispareunia o coitalgia, es el dolor que se manifiesta en la relación sexual como síntoma más común de la sequedad vaginal que se produce por falta de fluido en la mucosa vaginal, necesario para soportar la fricción.

20

La vagina secreta gran cantidad de fluido que la mantiene hidratada y lubricada. Este fluido lubricante, de pH ácido, es producido en mayor cantidad durante la excitación sexual, pero su producción puede estar disminuida, provocando sequedad vaginal e irritación.

25

La falta de lubricación es un síntoma esporádico o permanente, dependiendo de las causas que lo originen: orgánicas (disminución del nivel de estrógenos, embarazo y lactancia, menopausia, etc.); salud física (inflamación de los tejidos vaginales o vaginitis, medicamentos, diabetes, síndrome de Sjögren, higiene genital excesiva, etc.); y salud psíquica (estrés, ansiedad, miedo, desinterés, etc.), si bien, la más

30

frecuente es la disminución de los niveles de estrógenos que ocurre durante la menopausia o después de una ovariectomía. Los bajos niveles de estrógenos circulantes conllevan efectos negativos en aquellos órganos cuya función está influenciada por su presencia, caso del tracto vaginal, en el que el epitelio vaginal se vuelve atrófico y su lubricación fisiológica se reduce considerablemente, provocando importante molestias (prurito local, irritación, escozor, etc.), disfunciones sexuales como la dispareunia y la reducción de la libido. Alguna medicación (anticonceptivos orales, antihistamínicos, antidepresivos, y antihipertensivos) puede, asimismo, contribuir a la sequedad vaginal. Incluso, condiciones psicológicas como el estrés, la fatiga y la ansiedad podrían dificultar la producción de este lubricante natural.

Habitualmente se han seguido tratamientos a base de hidratantes y lubricantes tópicos, con el fin no sólo de hidratar, sino también de mejorar la flexibilidad y la elasticidad de la mucosa vaginal. Con preferencia han sido formulados en una base acuosa con componentes solubles en agua, pues las formulaciones no hídricas: vaselinas, aceites minerales, etc., también utilizadas, pueden llegar a favorecer el desarrollo de microorganismos y pueden alterar la estructura del preservativo, afectando sus propiedades como barrera. Las composiciones utilizadas son muy variadas: geles, aerosoles, barritas (“sticks”), liposomas, extractos, soluciones de enjuague, óvulos, etc., mayoritariamente de aplicación tópica, pero también por vía sistémica, como los fitoesteroides y los estrógenos. También son formulados como aditivos entre las soluciones lubricantes que se utilizan en los preservativos con el fin de disponer de una acción inmediata para favorecer la relación sexual.

Entre los distintas sustancias activas utilizadas destacan: el ácido láctico, que permite acidificar y restablecer la flora vaginal; los fitoestrógenos (isoflavonas de soja) que actúan sobre los receptores estrogénicos de la mucosa vaginal, si bien no parece haber una evidencia científica demostrada; el aceite de rosa mosqueta, con el fin de mejorar la regeneración del epitelio debido a su absorción por la mucosa; los derivados poliméricos de la glicerina que permiten humectar la zona; los extractos

vegetales de salicaria, elicriso, caléndula, tomillo, etc., todos ellos con propiedades antisépticas y antiinflamatorias; los estrógenos, fundamentalmente debido al estradiol, ya que éste interviene en la producción de los fibroblastos de la mucosa permitiendo modular la cantidad y viscosidad de ésta, si bien la importancia de sus efectos secundarios no garantiza su seguridad de forma repetida o prolongada; los anestésicos locales, como la lidocaína para el alivio local y temporal, aunque no se recomienda su uso prolongado. El ácido hialurónico también ha sido utilizado por sus propiedades lubricantes y humectantes, pero fundamentalmente es formulado como excipiente para dotar a las formulaciones de características mucoadhesivas y bioadhesión.

El ácido hialurónico es un polisacárido natural del tipo de glucosaminoglucanos (GAG) compuesto de residuos alternados de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina, que presenta función estructural. Es un polímero lineal con un peso molecular, dependiendo de la fuente y de los métodos de obtención, comprendido entre 50.000 y 15.000.000 daltons. Está presente en todos los organismos vivos y es un componente universal del espacio extracelular en tejidos, constituyendo una matriz que permite lubricar, absorber, transportar los nutrientes a las células y eliminar los residuos de éstas. El ácido hialurónico tiene un papel decisivo como elemento conjuntivo de tejidos, siendo en la piel un elemento esencial, con aproximadamente el 50% de la concentración de ácido hialurónico existente en el cuerpo. Es abundante en el humor vítreo, en la sinovial, en el tejido del cordón umbilical, así como en los tejidos conectores de la piel, con funciones de aporte de elasticidad, desarrollo del colágeno y retención de agua. En relación con su eficacia, un aspecto muy importante, extensamente investigado y documentado sobre el ácido hialurónico, es el desarrollo de una amplia gama de formulaciones y composiciones galénicas que forman parte de los vehículos habituales usados en cosmética y en terapéutica. Así por ejemplo, han sido utilizadas preparaciones tópicas líquidas, sólidas o semisólidas en forma de emulsiones aceite/agua (O/W) y de agua en aceite

(W/O)), ungüentos y pomadas, pastas, geles, disoluciones, suspensiones, dispersiones, polvos, colutorios, aerosoles, etc.

5 Su función de aporte de elasticidad a la piel, en el desarrollo del colágeno, en la retención de agua, y sus posibilidades de relleno cutáneo, le hacen hoy un producto de gran importancia en las aplicaciones cosméticas tópicas y en la cirugía y microcirugía estética o reparadora. También es aplicado en farmacoterapia en el tratamiento y cicatrización de heridas, particularmente en heridas abiertas, úlceras y quemaduras, así como en tratamientos intraarticulares mediante inyecciones.

10

Se conoce también que mediante la aplicación tópica de fragmentos de ácido hialurónico de intervalo de peso molecular estrecho -cuidadosamente seleccionados-, pueden prepararse composiciones que penetran eficazmente la capa epidérmica de la piel mejorando el aspecto de ésta. Así, se han obtenido fracciones con pesos  
15 moleculares de distinto rango, lo que ha permitido su uso en distintas aplicaciones y terapias, especialmente de las fracciones exentas de efectos secundarios o de respuesta inmunológica como la inflamación. Por ejemplo, dependiendo del peso molecular de la fracción es utilizado en inyecciones intraarticulares, como sustituto de matrices intercelulares, como matriz para apósitos de heridas, o en emplastos y  
20 parches combinados con otros principios activos. Especialmente son utilizadas diversas fracciones moleculares en el tratamiento cosmético, tanto desde el punto de vista de la mejora o mantenimiento de las propiedades de la piel, como desde la cirugía reparadora para mantener la estética de ésta.

25 El agua en los tejidos está repartida mayoritariamente formando un gel semifluido en asociación con las diferentes proteínas de la estructura de la matriz extracelular que, sintetizada por los fibroblastos presentes en la dermis y en algunas mucosas, está constituida fundamentalmente por fibras elásticas, colágeno y una sustancia fundamental amorfa: el ácido hialurónico y otros GAG sulfatados que se unen a un  
30 eje proteico para formar los proteoglicanos, siendo el ácido hialurónico el

componente principal de este “gel” compresible que retiene el agua como una esponja, permitiendo su circulación y la de las moléculas disueltas. Tanto en la piel, como en algunas mucosas, entre ellas la vaginal, el ácido hialurónico posee un papel esencial en el microambiente celular próximo a los queratinocitos, fibroblastos –  
5 ambos responsables de su síntesis- y células endoteliales, permitiendo mantener el agua extracelular en la mayoría de tejidos, asegurando así su hidratación, el balance osmótico y la plasticidad tisular.

La bibliografía presentada a continuación es una muestra del conocimiento actual en  
10 relación con el ácido hialurónico y sus formas de aplicación cosméticas y farmacéuticas.

El documento GB 2.099.826 describe una composición acuosa mezcla de fracciones de sal sódica de ácido hialurónico y de la proteína de la que se obtiene el hialuronato,  
15 como cosmético para el cuidado de la piel.

En US 2007/0059377 se describe la aplicación de un agente alcalinizante en combinación con ácido hialurónico de entre 600.000 y 1.100.00 daltons a una concentración de 0,5% a 5%, tamponados a un pH alcalino entre 8 y 10, con el fin de  
20 alcalinizar el lugar de aplicación y reducir, a dicho pH alcalino, la formación de cicatriz en heridas. La composición también puede contener otros agentes terapéuticos. La aplicación de la composición puede hacerse por la vía parenteral, intradermal, subcutánea, intramuscular o tópicamente en forma de gel, crema, pomada o loción.

25 En ES 2.288.298 se describen composiciones farmacéuticas para la administración por vía tópica, en el campo médico-quirúrgico, de ácido hialurónico de peso molecular 30.000 a 730.000 daltons y/o sus derivados ésteres, asociado a un fármaco (antifúngico, antibiótico, antiviral, antimicrobiano, antiinflamatorio y una sustancia  
30 anestésica) para el tratamiento de úlceras, quemaduras, llagas, heridas, etc.,

administrado mediante un vehículo gaseoso (*n*-butano o *iso*-butano) que, mediante un atomizador de pulverización, puede proporcionar un aerosol, un líquido, una espuma o un polvo seco.

- 5 US 2010/0284937 describe un lubricante vaginal conteniendo dos fracciones de alto y bajo peso molecular para mantener y promover la motilidad espermática.

En EP 525.655 se dan a conocer formulaciones útiles para el tratamiento de la sequedad vaginal y la dispareunia a base de liposomas conteniendo fosfolípidos, esfingolípidos y glicolípidos que contiene ácido hialurónico como agente de bioadhesión sobre la mucosa.

10

En EP 2.422.768 se describe una espuma para tratar, entre distintas disfunciones sexuales, la dispareunia, a base de urea e hidroxiácidos que contiene entre posibles agentes anti-atrofia el ácido hialurónico.

15

WO 2007/070067 describe formulaciones tópicas a base de lupulus para el tratamiento de la atrofia vulvo-vaginitis y/o sequedad vaginal y/o trastornos correlacionados como la dispareunia, en las que el ácido hialurónico puede ser utilizado como cicatrizante.

20

WO 2006/127057 formulación para administración vaginal conteniendo estrógenos y andrógenos como agentes terapéuticos y ácido hialurónico, entre otros, como lubricante, para el tratamiento de disfunciones sexuales pre-, peri- o post-menopáusicas, entre las que se describe la dispareunia.

25

**Compendio de la invención**

La cantidad y variedad de preparados mencionados en el estado de la técnica pone de manifiesto que la investigación y desarrollo relativo a formulaciones cosméticas y farmacéuticas relacionadas con la dispareunia es un campo importante y abierto a nuevas formulaciones y aplicaciones que aporten ventajas, sobre las ya conocidas, para aceleran los procesos de cura o la sintomatología.

En relación con el tema expuesto, se han llevado a cabo trabajos de investigación y desarrollo, fundamentalmente, de forma general, relacionadas con la mejora del tratamiento y sintomatología de la sequedad vaginal y, en particular, con la dispareunia. Han sido investigadas composiciones y formulaciones cosméticas o farmacéuticas en forma de gel acuoso de fácil aplicación, conteniendo como único principio activo, y no como coadyuvante o excipiente complementario, fracciones de ácido hialurónico de distinto peso molecular, en base a la abundante variedad existente de ácido hialurónico con distinto grado de polimerización y su relación con las propiedades hidratantes, acentuadas éstas con pesos moleculares bajos, y sus propiedades filmógenas más propias de grados de polimerización elevados. Además, las formulaciones han sido desarrolladas en función del pH y de características reológicas como la viscosidad por aporte de un derivado celulósico como excipiente, para obtener una elevada compatibilidad de la formulación con las secreciones vaginales, y una mejor incorporación y función del ácido hialurónico, puesto que en el período joven o fértil de la mujer el pH se sitúa entre 4-5, pero se desplaza a 6-7 en período pre-menopáusico o menopáusico, y la viscosidad es variable, incluso en la fase menstrual.

Sorprendentemente, una formulación de ácido hialurónico con peso molecular en un rango determinado y con un pH y viscosidad en rango estrecho, conteniendo un derivado de celulosa, mostró resultados excelentes, como se demuestra en el estudio clínico expuesto más adelante, con una mejoría de la dispareunia en el 93% de los

casos, así como en el test de laboratorio de determinación de lubricación, con una capacidad de lubricación similar al control positivo.

Se propone así una nueva solución técnica, de acuerdo con la cual, la formulación y composición inventada, en forma de gel acuoso de aplicación al interior de la vagina, conteniendo ácido hialurónico de un rango molecular determinado, formulado en un intervalo de pH específico, y con un rango de viscosidad también específico, para que presente características fisicoquímicas similares a la secreción vaginal, así como una mejor incorporación y función del ácido hialurónico, permite disponer de un producto con una actividad hidratante, lubricante y de permanencia en la mucosa vaginal, que le hace ventajoso para reducir la dificultad en la relación sexual, mejorar el dolor y aliviar la sequedad vaginal.

Se dispone así de una composición cosmética o farmacéutica para tratar la dispareunia, mediante su aplicación en el interior de la vagina, que posiblemente presenta una sinergia en el uso combinado de una fracción de ácido hialurónico que, sorprendentemente, aun siendo de un grado de polimerización relativamente alto, ha mostrado una capacidad hidratante, lubricante y de permanencia en mucosa con buenos resultados al ser formulado con unas características fisicoquímicas similares a la secreción vaginal.

La formulación y composición, de acuerdo con la invención, es una aplicación particularmente ventajosa es su uso para el tratamiento de la dispareunia.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es, proporcionar una composición en forma de gel acuoso, conteniendo como principio activo ácido hialurónico de un rango molecular determinado, formulado en un rango de pH específico y con un rango de viscosidad también específico conseguido a partir espesantes o modificadores reológicos de tipo derivados de celulosa, para que presente características fisicoquímicas similares a la secreción vaginal.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición en forma de gel acuoso, conteniendo como principio activo ácido hialurónico de un rango molecular determinado, formulado en un rango de pH específico y con un rango de viscosidad también específico conseguido a partir de espesantes o modificadores reológicos de tipo de derivados de celulosa, que presenta características fisicoquímicas similares a la secreción vaginal, para aplicar en el interior de la vagina.

10 Otro objetivo de la presente invención es, proporcionar una composición en forma de gel acuoso, conteniendo como principio activo ácido hialurónico de un rango molecular determinado, formulado en un rango de pH específico y con un rango de viscosidad también específico conseguido a partir de derivados de celulosa, que presenta características fisicoquímicas similares a la secreción vaginal, para producir un producto, cosmético o farmacéutico, de aplicación en el interior de la vagina, que permite reducir la dificultad en la relación sexual, mejorar el dolor y aliviar la sequedad vaginal.

Otro objetivo de la presente invención es, proporcionar una composición en forma de gel acuoso, conteniendo como principio activo ácido hialurónico de un rango molecular determinado, formulado en un rango de pH específico y con un rango de viscosidad también específico conseguido a partir de derivados de celulosa, que presenta características fisicoquímicas similares a la secreción vaginal, para producir un producto, cosmético o farmacéutico, de aplicación en el interior de la vagina, que permite su uso en el tratamiento de la dispareunia.

### **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene ácido hialurónico de una fracción molecular concreta, o sales de éste como principio activo para su uso en el tratamiento de la dispareunia.

De acuerdo con la invención, la composición cosmética o farmacéutica para tratamiento de la dispareunia está formulada como un gel acuoso que comprende ácido hialurónico de una fracción molecular concreta, o sus sales farmacéuticamente aceptables, como ingrediente activo, a un rango de pH específico y con un rango de viscosidad también específico conseguido a partir de derivados de celulosa, para que presente características fisicoquímicas similares a la secreción vaginal.

La formulación en su composición cuantitativa comprende: entre un 65% y 89% p/p de agua; entre un 0,10% y un 0,5% por peso de ácido hialurónico, o de sus sales farmacéuticamente aceptables; entre un 0,5% y un 5,0% de derivado celulósico como espesante o modificador reológico; y el resto hasta el 100% de uno o más de otros agentes y/o excipientes seleccionados del grupo consistente en antimicrobianos, humectantes, solubilizantes, conservantes, secuestrantes y otros coadyuvantes. Es posible también la incorporación en el gel de agentes antisépticos.

El ácido hialurónico es incorporado a la formulación objeto de la invención preferiblemente en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y más preferiblemente como sal sódica.

La sal sódica de ácido hialurónico que se incorpora a la formulación, según la invención, puede ser una fracción con un peso molecular  $> 1,0$  millones de daltons, preferiblemente entre 1,0 y 5,0 millones de daltons y más preferiblemente entre 1,2 y 3 millones de daltons.

La concentración de ácido hialurónico, o de sus sales farmacéuticamente aceptables equivalentes, en la composición, de acuerdo con la invención, estará comprendida en el intervalo 0,10% a 0,50% por peso de gel, preferiblemente entre el 0,15% y el 0,35%.

5

La composición, de acuerdo con la invención, tendrá un pH ligeramente ácido, comprendido entre 4,5 y 5,5, lo que permite disponer de un pH con características fisicoquímicas similares a las secreciones vaginales, a fin de permitir mayor compatibilidad con ésta y una mejor incorporación y función del ácido hialurónico.

10 Como agentes para el control de pH se pueden utilizar, si es necesario, ácidos orgánicos o inorgánicos y/o sus sales correspondientes disueltas en agua y ajustadas a pH con agentes alcalinizantes orgánicos o inorgánicos. De preferencia se utilizan ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fosfórico o ácido clorhídrico, y/o las sales sódicas o potásicas correspondientes y los hidróxidos alcalinos, como el  
15 hidróxido sódico o potásico.

También la composición, de acuerdo con la invención, tendrá un rango de viscosidad específico establecido a partir de derivados de celulosa, para que presente características fisicoquímicas similares a la secreción vaginal, a fin de permitir  
20 mayor compatibilidad con ésta y una mejor incorporación y función del ácido hialurónico. Como derivados poliméricos de celulosa espesantes o modificadores reológicos preferentes pueden utilizarse metilcelulosa, etilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc. Son particularmente ventajosos la hidroxietilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa. La  
25 viscosidad de la formulación estará comprendida entre 50.000 y 130.000 cPs y preferiblemente entre 75.000 y 100.000 cPs y su densidad estará comprendida entre 1,00 y 1,10 g/ml, preferiblemente entre 1,010 y 1,050 g/ml.

La composición, de acuerdo con la invención, puede incluir también entre un 10% y  
30 un 28% de uno o más de otros agentes y/o excipientes conocidos por los expertos en

el arte de las formulaciones cosméticas y farmacéuticas, preferiblemente seleccionados del grupo consistente en antimicrobianos, humectantes, solubilizantes, conservantes, secuestrantes y otros coadyuvantes.

- 5 Los agentes antimicrobianos o conservantes a utilizar en la composición pueden: los ésteres de parabenos, las imidureas e imidazolidinilureas, el fenoxietanol, ácido benzoico, ácido dehidroacético o derivados de éstos, como sus sales. Preferiblemente se utiliza el fenoxietanol a concentraciones inferiores al 1,0 % p/p.
- 10 También es posible la incorporación en la solución de agentes antisépticos conocidos en el arte de las composiciones cosméticas y farmacéuticas.

Como agentes humectantes son preferidos la glicerina, las glicerinas etoxiladas o los derivados de glicol como el propilenglicol, el butilenglicol y el polietilenglicol. Los  
15 más preferidos son la glicerina y el propilenglicol en cantidades entre el 10% y el 25% p/p.

Entre los coadyuvantes es seleccionada la etilhexilglicerina como potenciador del efecto de los conservantes a una concentración inferior al 0,2% p/p.

20

Como agentes secuestrantes son preferidos los derivados del EDTA, los derivados fíticos y los citratos. Son de preferencias las sales sódicas del EDTA a una concentración inferior al 0,2% p/p.

25 Es posible incorporar también agentes colorantes, perfumantes y edulcorantes, aunque son preferidas las formulaciones incoloras o blanquecinas. Los edulcorantes preferidos son los artificiales, como la sacarina sódica, el ciclamato sódico, acesulfamo potásico y la sucralosa o similares, de los cuales es preferido la sucralosa a una concentración inferior al 1%.

30

La invención permite, por lo tanto, definir un método para tratar y reducir la dificultad en la relación sexual, mejorar el dolor y aliviar la sequedad vaginal (o bien un método para tratar la dispareunia) que comprende la aplicación en el interior de la vagina de una composición cosmética o farmacéutica de acuerdo con la invención, que contiene ácido hialurónico de una fracción molecular concreta, o sales de éste, como principio activo en forma de gel acuoso ácido conforme se ha descrito anteriormente. Dicho de otra manera, la invención establece un uso de un producto cosmético de acuerdo con la invención para el reducir la dificultad en la relación sexual, mejorar el dolor y aliviar la sequedad vaginal, y para el tratamiento de la dispareunia.

**Ejemplos**

A continuación se muestran distintas fórmulas a modo de ejemplos de la solución objeto de la invención, sin que se consideren limitantes de ésta.

Todas las formulaciones presentan una viscosidad entre 75.000 y 100.000 cPs y una densidad entre 1,010 y 1,050 g/ml.

<b>Fórmula 1</b>	<b>% p/p</b>
Propilenglicol	10-25
Hidroxietilcelulosa	0,50-5,0
Fenoxietanol	0,10-0,90
Ácido hialurónico (sal sódica)	0,10-0,50
Etilhexilglicerina	0,02-0,20
EDTA disódico	0,05-0,20
pH	4,5-5,5
Agua purificada	c.s.p 100

20

<b>Fórmula 2</b>	<b>% p/p</b>
Glicerina	10-25
Hidroxipropilcelulosa	0,5-3,0
Fenoxietanol	0,1-0,9
Ácido hialurónico (sal sódica)	0,10-0,50
Etilhexilglicerina	0,02-0,20
EDTA disódico	0,05-0,20
pH	4,5-5,5
Sucralosa	0,01-0,2
Agua purificada	c.s.p 100

<b>Fórmula 3</b>	<b>% p/p</b>
Glicerina	10-25
Hidroxietilcelulosa	0,5-5
Fenoxietanol	0,1-0,9
Ácido hialurónico (sal sódica)	0,10-0,50
Etilhexilglicerina	0,02-0,20
EDTA disódico	0,05-0,20
Sucralosa	0,01-0,2
pH	4,5-5,5
Agua purificada	c.s.p 100

- 5 Para demostrar la eficacia en el tratamiento de la dispareunia, así como su capacidad intrínseca como lubricante, se presenta a continuación un estudio clínico y un test de laboratorio, respectivamente.

#### ESTUDIO CLÍNICO

La eficacia de la composición objeto de esta invención ha sido confirmada en la clínica en más de 130 mujeres con dispareunia, cuya media de edad era de 55 años. La aplicación del producto mejoró el dolor, redujo la dificultad en la relación sexual y alivió la sequedad vaginal de forma relevante en la mayoría de las  
5 pacientes. El 93 % reportó un alivio o remisión del dolor durante la relación. Asimismo, el grado de dificultad durante la misma también disminuyó o desapareció en el 83 % de las pacientes. La sequedad vaginal también mejoró en el 91 % de los casos. La duración del efecto lubricante fue considerada suficiente por el 76 % de las  
10 pacientes y limitada por el 20 %. De las pacientes que refirieron haber utilizado un tratamiento previo para la dispareunia (la mayoría era lubricantes e hidratantes vaginales), un 67 % consideró mejor el tratamiento en estudio y un 29 % igual o semejante. La eficacia global fue calificada como buena en el 82 % de los casos y como moderada en el 18 %.

#### 15 ENSAYO DE LUBRICACIÓN

El ensayo de lubricación ha tenido como fin evaluar el grado de lubricación de dos formulaciones lubricantes frente a una formulación test de referencia.

20 Los lubricantes trabajan reduciendo la fricción entre dos superficies, pudiéndose determinar la fuerza requerida para mover una superficie sobre la otra. El uso de una superficie estandarizada y una cantidad de lubricante también estandarizada, una disminución de la fuerza indica un incremento de la lubricidad.

25 Las tres formulaciones fueron evaluadas como sigue:

- Un preservativo sin lubricar es colocado en el mandril metálico.
- 1 g de lubricante se distribuye sobre el preservativo.
- Un anillo del mismo diámetro es movido sobre el mandril.
- Se determina la fuerza para mover el anillo.

30

El uso de lubricante produce una disminución clara de la fricción medida entre las dos superficies: todos los productos requieren una fuerza para mover las superficies lubricadas menor del 70% en comparación con la ausencia de lubricación.

- 5 Formulación test referencia: Fue utilizado como control positivo, confirmándose como el mejor lubricante al causar una reducción de la fuerza del 46,40%

Formulación invención: Causa una reducción del 45,63%.

Formulación sin hialurónico: Causa una reducción del 32,11%

10

### **Materiales y equipos**

- Universal Testing Machine Galdabini SUN 1000.
  - Mandril conforme a EN ISO 4074-D.2.1.
- 15
- Anillo metálico.
  - Preservativo sin lubricante.

### **Diseño experimental**

- 20 Un preservativo sin lubricar se aplica sobre el mandril.

El anillo fue movido sobre el preservativo a lo largo del eje del mandril con velocidad constante 6 veces (arriba y abajo).

- 25 Aproximadamente 1 g de cada lubricante fue aplicado sobre el preservativo. La fuerza y la energía requeridas para mover el anillo fueron registradas.

El test fue realizado 10 veces para cada muestra.

30

Parámetros:

- Velocidad del anillo: 200 mm/min.
- N° de ciclos: 6 (arriba y abajo).
- Tiempo por ciclo: 5 sec.

5

**Resultados:**

	Control	Formulación invención	Formulación sin hialurónico	Formulación Test referencia
	Fm(N)	Fm(N)	Fm(N)	Fm(N)
1	13,64	8,68	10,61	4,99
2	13,09	6,8	7,69	5,43
3	11,02	5,21	10,82	4,63
4	10,71	6,05	5,68	6,50
5	11,05	5,91	6,57	7,62
6	12,13	5,38	6,91	7,59
7	10,96	6,56	6,84	7,57
8	10,89	5,17	8,12	6,01
9	11,38	7,35	7,32	4,95
10	11,93	11,01(*)	8,72	7,27
Promedio	11,68	6,35	7,93	6,26
Dev. St.	1,01	1,15	1,69	1,21

(\*) Valor anómalo, no considerado en los cálculos de promedio y desviación estándar.

10

Muestra	Fm(N)
Control	11,68
GV-216	6,35
Reducción vs a control	45,63%
CL-216	7,93
Reducción vs control	32,11%
Vs-216- control positivo	6,26
Reducción vs control	46,40%

**Desviaciones**

- 5 No se ha registrado ninguna desviación del estudio programado.

**Conclusiones**

- 10 Formulación test referencia: Fue utilizado como control positivo, confirmándose como el mejor lubricante al causar una reducción de la fuerza del 46,40%

Formulación sin hialurónico: Causa una reducción del 32,11%

- 15 Formulación invención: Causa una reducción del 45,63%.

La formulación objeto de la invención es aproximadamente igual en su poder de lubricación que la formulación test de referencia.

- 20 La formulación objeto de la invención tiene aproximadamente un 42% más de poder de lubricación que la formulación sin hialurónico.

REIVINDICACIONES

- 1 - Composición cosmética o farmacéutica en forma de gel acuoso que comprende ácido hialurónico, o sales de éste; como principio activo con un peso molecular mayor que 1,0 millones de daltons.
- 5
- 2 – Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el peso molecular del ácido hialurónico está comprendido entre 1,0 y 5,0 millones de daltons, preferiblemente entre 1,2 y 3 millones de daltons.
- 10
- 3 – Composición según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque comprende sales sódicas del ácido hialurónico.
- 4 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la que la concentración de ácido hialurónico, o sales de éste, está comprendida en el intervalo 0,10% a 0,50% por peso de gel, preferiblemente entre el 0,15% y el 0,35% por peso de gel.
- 15
- 5 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el contenido acuoso está comprendido entre el 65% y el 89% por peso de gel.
- 20
- 6 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque tiene un pH comprendido entre 4,5 y 5,5.
- 7 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque comprende unos agentes modificadores de pH del grupo formado por ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido cítrico, las sales sódicas o potásicas correspondientes y los hidróxidos alcalinos.
- 25

- 8 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque tiene una viscosidad comprendida entre 50.000 y 130.000 cPs, preferiblemente entre 75.000 y 100.000 cPs.
- 5 9 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque comprende derivados de celulosa como espesantes o modificadores reológicos.
- 10 – Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque la concentración de los derivados de celulosa está comprendida entre 0,5% a 5,0% por peso de gel.
- 10 11 – Composición según una de las reivindicaciones 9 ó 10, caracterizada porque los derivados de celulosa son del grupo formado por metilcelulosa, etilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y preferentemente son hidroxietilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.
- 15 12 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque comprende entre un 10% y un 28% de uno o más agentes o excipientes seleccionados del grupo formado por antimicrobianos, humectantes, solubilizantes, conservantes y secuestrantes.
- 20 13 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de la dispareunia.
- 25 14 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de la dificultad en la relación sexual por falta de fluido en la mucosa vaginal, mejorar el dolor que se manifiesta en la relación sexual por falta de fluido en la mucosa vaginal y aliviar la sequedad vaginal.

15 - Composición cosmética o farmacéutica en forma de gel acuoso que comprende ácido hialurónico, o sales de éste, como principio activo para su uso en el tratamiento de la dispareunia.

5 16 - Composición cosmética o farmacéutica en forma de gel acuoso que comprende ácido hialurónico, o sales de éste, como principio activo para su uso en el tratamiento de la dificultad en la relación sexual por falta de fluido en la mucosa vaginal, mejorar el dolor que se manifiesta en la relación sexual por falta de fluido en la mucosa vaginal y aliviar la sequedad vaginal.

10

17 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque el ácido hialurónico es el único principio activo presente en dicha composición.

15 18 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque no comprende ninguno de los compuestos del grupo formado por proteínas, en particular, proteínas de la cresta de gallo, chitosan, liposomas con fosolípidos, esfingolípidos y/o glicolípidos, una mezcla eutéctica de principios activos, urea, hidroxiácidos, estrógenos, andrógenos y lupulus.

20

19 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque no comprende ácido hialurónico, o sales de éste, con un peso molecular menor de 1,0 millones de daltons.

25



- ②① N.º solicitud: 201232052  
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.12.2012  
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K47/36** (2006.01)  
**A61P15/02** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2012245080 A1 (GOOLSBEE WILLIAM A et al.) 27.09.2012, página 12, párrafo 82; página 13, párrafos 91,94; página 14, párrafos 102,103; página 6, párrafo 40.	1-7,9-16,18,19
X	US 2010284937 A1 (ZHAO XIAOBIN et al.) 11.11.2010, página 2, párrafo 20; página 3, párrafos 28,29,34,39.	1-5,8-18

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
26.03.2014

Examinador  
H. Aylagas Cancio

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.03.2014

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-19	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-19	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2012245080 A1 (GOOLSBEE WILLIAM A et al.)	27.09.2012
D02	US 2010284937 A1 (ZHAO XIAOBIN et al.)	11.11.2010

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud se refiere a una composición cosmética o farmacéutica en forma de gel que comprende ácido hialurónico como principio activo con un peso molecular mayor de 1 millón de daltons y específicamente entre 1 y 5 millones de daltons. La concentración está entre 0.1 y 0.5% por peso de gel, el pH comprendido entre 4.5 y 5.5 y la viscosidad está entre 50.000 y 130.000 cPs. Se utiliza en el tratamiento de la dispareunia es decir en el tratamiento de la sequedad vaginal.

El documento D1 se refiere a composiciones que comprenden sales minerales y ácido sulfónico. En ciertos modos de realización la composición comprende además ácido hialurónico y PVP (página 12, párrafo 82). El peso molecular del ácido hialurónico está entre 1.6 y 2.2 millones de daltons y más específicamente entre 1.8 y 2 millones, en cuanto a la concentración se citan valores entre 0.01 a 5% y específicamente en la página 14, párrafos 102 y 103 se cita una concentración de 0.1% y el pH se ajusta entre 3.5 y 4.5 o entre 5.5 y 7.5. Las composiciones pueden incluir también celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa sódica y acetato de celulosa, emulsificantes, lubricantes, etc (página 13, párrafos 91, 94). Estas composiciones se utilizan para prevenir o tratar desordenes de la mucosa entre ellas vaginitis, dispareunia, etc (página 6, párrafo 40).

Por lo tanto, a la vista del documento D1, las reivindicaciones 1-7, 9-16, 18 y 19 carecen de novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.

El documento D2 se refiere a una composición lubricante vaginal que contiene ácido hialurónico de alto peso molecular combinado con otro de bajo peso molecular. El de alto peso molecular está comprendido entre 750.000 y 3 millones de daltons y con una viscosidad adecuada para lograr que el pH vaginal se sitúe entre 3.8 y 4.5 (página 2, párrafo 20). La viscosidad de la composición está comprendida entre 100 y 1.000.000 mPas y preferiblemente entre 1000 y 500.000 mPas (pagina 3, párrafos 28 y 29). Los valores referentes a la concentración están entre el 0.1% y el 1% y el pH entre 2.4 y 7.8 (página 3, párrafos 34 y 39). Puede llevar conservantes, y otros excipientes tales como polímeros por ejemplo la celulosa, PVP, PVA, etc.

Por lo tanto, según el documento D2, las reivindicaciones 1-5, 8-18 carecen de novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.

En consecuencia, a la vista del estado de la técnica, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-19 de la presente solicitud carecen de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.