

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 865 254**

51) Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 47/46 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 35/644 (2015.01)
A61K 36/61 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2016 PCT/US2016/035231**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016 WO16196608**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2016 E 16804318 (0)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.03.2021 EP 3302474**

54) Título: **Composiciones para el tratamiento de la vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o mujeres ooforectomizadas y métodos de tratamiento con las mismas**

30) Prioridad:

01.06.2015 US 201562169105 P
13.11.2015 US 201562255059 P

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.10.2021

73) Titular/es:

DURGA ENTERPRISES, LLC (100.0%)
17 Dunnington Court
Springboro, OH 45066, US

72) Inventor/es:

CHRISTOPHER, ANASTASIA M.

74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 865 254 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

Composiciones para el tratamiento de la vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o mujeres ooforectomizadas y métodos de tratamiento con las mismas

5 Solicitudes relacionadas

Campo

10 Esta solicitud se refiere a composiciones para el tratamiento de la vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o mujeres ooforectomizadas antes de la menopausia, en particular composiciones administradas en la vagina que contienen un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, un portador intracelular y un agente celular antiinflamatorio y métodos de tratamiento que usan las mismas.

15 Antecedentes

La vaginitis atrófica, la dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o las mujeres ooforectomizadas antes de la menopausia pueden ocurrir en mujeres con la progresión del envejecimiento o, a veces, como resultado de tratamientos médicos, tal como algunos tratamientos contra el cáncer. Los síntomas relacionados con estas dos afecciones incluyen dolor, picazón, sequedad vaginal, sangrado vaginal o manchado leve e infecciones urogenitales. Estas mujeres necesitan el alivio de estos síntomas y el regreso a una relación sexual placentera y sin dolor.

20 Los tratamientos que usan estrógeno pueden ser adecuados para algunas mujeres, pero no lo son para las mujeres que tienen riesgo de cáncer de mama, útero, endometrio, ovario o trompas de Falopio o que han tenido este(os) tipo(s) de cáncer. En consecuencia, existe la necesidad de un tratamiento efectivo de la vaginitis atrófica y/o la dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica que esté libre de estrógenos.

25 La vaginitis atrófica se puede tratar con una composición descrita en el documento WO2007/143607. En el documento US2014/219929 se describen otras composiciones.

30 Resumen

La presente invención se refiere a una composición de acuerdo con la reivindicación 1.

35 En un aspecto, se describen en la presente descripción composiciones para la administración tópica en un área urogenital y/o vagina, en particular composiciones que están sustancialmente libres de estrógeno. Tales composiciones proporcionan un tratamiento alternativo muy necesario para las mujeres que, por razones médicas, no deberían recibir estrógenos. Las composiciones tienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM), un portador intracelular para transportar el SERM al interior de una

40 célula y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente celular antiinflamatorio. El SERM es uno o más de los siguientes: droloxifeno, idoxifeno, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno y TAT-59. En una modalidad, el SERM incluye al menos raloxifeno. De acuerdo con la invención reivindicada, está presente de aproximadamente 0,038 mg/ml a aproximadamente 1,9 mg/ml de la composición.

45 El portador intracelular es un aceite natural, que, en una modalidad, se selecciona del grupo que consiste en aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de linaza, aceite de mostaza, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de salvado de arroz, aceite de soja, aceite de nuez y combinaciones de los mismos. En otra modalidad, el portador intracelular incluye aceite de aguacate, aceite de coco y/o aceite de oliva. El portador intracelular preferentemente está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 15 % en volumen a aproximadamente 54 % en volumen de los ingredientes líquidos.

50 El agente celular antiinflamatorio es una miel de grado medicinal, por ejemplo, miel de Manuka o una miel de plantas de la especie *Leptospermum*. Se cree que el contenido de metilglioxal de la miel elaborada a partir de plantas de la especie *Leptospermum* mejora sus propiedades antibacterianas e inmunoestimuladoras. La miel de grado medicinal está presente en la composición de aproximadamente 30 % en volumen a aproximadamente 62 % en volumen de los ingredientes líquidos totales.

55 Las composiciones pueden incluir un soluto que disuelva el SERM. En otra modalidad, las composiciones pueden incluir un agente espesante y/o uno o más tocoferoles y/o tocotrienoles que tienen actividad de vitamina E.

60 En otro aspecto, la composición reivindicada es para su uso en el tratamiento de la vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o mujeres ooforectomizadas antes de la menopausia. El método incluye proporcionar una de las composiciones descritas en la presente descripción y aplicar tópicamente de aproximadamente 2 ml a aproximadamente 8 ml de la composición al área urogenital y/o en la vagina diariamente, cada dos días o al menos una vez a la semana. La aplicación tópica de la composición se realiza justo antes de que el usuario se acueste durante al menos cuatro horas.

En otro aspecto, las composiciones para la administración tópica en un área urogenital y/o vagina para el tratamiento de la vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o hembras ooforectomizadas antes de la menopausia que estén libres de estrógenos y libres de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos también se describen. Las composiciones incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de una miel de grado medicinal, una cantidad terapéuticamente efectiva de un aceite natural y están libres de estrógeno y libres de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM). El aceite natural puede ser uno o más de aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de linaza, aceite de mostaza, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de salvado de arroz, aceite de soja, aceite de nuez u otros aceites naturales. El aceite natural está preferentemente de aproximadamente 15 % en volumen a aproximadamente 54 % en volumen de la composición. En una modalidad, el aceite natural es aceite de aguacate, aceite de coco y/o aceite de oliva. En otra modalidad, el aceite natural es una mezcla 1:1 de aceite de aguacate y aceite de coco. La miel de grado medicinal incluye miel de Manuka, y está de aproximadamente 30 % en volumen a aproximadamente 62 % en volumen de la composición. La composición puede incluir uno o más agentes espesantes y/o uno o más tocoferoles y/o tocotrienoles que tienen actividad de vitamina E.

Las características, funciones y ventajas que se han discutido se pueden lograr de manera independiente en varias modalidades o se pueden combinar en otras modalidades más, cuyos detalles adicionales se pueden ver con referencia a la siguiente descripción.

Descripción

En la presente descripción se describen composiciones para la administración en la vagina que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM); un portador intracelular para transportar el SERM al interior de una célula; y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente celular antiinflamatorio. Dado que las composiciones usan un SERM como agente terapéutico, estas composiciones pueden estar libres de estrógeno. Como se usa en la presente descripción, "libre de estrógeno" significa que la composición no incluye estrógeno o menos de 0,001 mg/ml en peso de un estrógeno, con mayor preferencia menos de 0,0001 mg/ml de un estrógeno.

SERM

El SERM puede ser uno o más de droloxifeno, idoxifeno, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno, TAT-59 ((E)-4-[1-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]-fenil]-2-(4)-isopropil]fenil-1-butenil]fenil monofosfato), o derivados del mismo que retienen las propiedades de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos. En una modalidad, el SERM es al menos raloxifeno. En otra modalidad, el SERM es solo raloxifeno. El SERM en total comprende de aproximadamente 0,038 mg/ml de la composición a aproximadamente 1,9 mg/ml de la composición. En una modalidad, el SERM en total comprende de aproximadamente 0,15 mg/ml de la composición a aproximadamente 1 mg/ml de la composición. En una modalidad preferida, el SERM en total comprende de aproximadamente 0,3 mg/ml de la composición a aproximadamente 0,7 mg/ml de la composición.

El SERM se puede disolver en un soluto. El soluto puede ser glicerina, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol o polietilenglicol de diversos pesos moleculares y similares y/o combinaciones de los mismos.

Portador Intracelular

El portador intracelular es un aceite natural que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de linaza, aceite de mostaza, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de palmiste, aceite de cacahuete, aceite de salvado de arroz, aceite de soja, aceite de teobroma, aceite de nuez y combinaciones de los mismos. En una modalidad, el portador intracelular incluido en la composición tiene uno o más de aceite de aguacate, aceite de coco y aceite de oliva.

El portador intracelular puede estar presente en la composición, a base de ingredientes líquidos, es decir, todos los ingredientes excepto el SERM, desde aproximadamente 15 % en volumen a aproximadamente 54 % en volumen de los ingredientes líquidos. En otra modalidad, el portador intracelular puede estar presente desde aproximadamente 23 % en volumen a aproximadamente 38 % en volumen de los ingredientes líquidos. Una composición de ejemplo comprende cantidades iguales de aceite de aguacate y aceite de coco.

Agente celular antiinflamatorio

El agente celular antiinflamatorio es aquel que reduce la inflamación resultante de una respuesta de citocinas, específicamente una respuesta de citocinas por la liberación de citocinas de monocitos y macrófagos. De acuerdo con la invención, el agente celular antiinflamatorio incluye una miel de grado medicinal, tal como miel de Manuka de grado medicinal. La miel de grado medicinal está presente desde aproximadamente 30 % en volumen a aproximadamente 62 % en volumen de los ingredientes líquidos totales. En otra modalidad, la miel de grado medicinal puede estar

presente de aproximadamente 38 % en volumen hasta aproximadamente 50 % en volumen de los ingredientes líquidos totales.

Tocoferoles y Tocotrienoles

5 Los tocoferoles y/o tocotrienoles que tienen actividad de vitamina E incluyen, pero no se limitan a, alfa tocoferol, D alfa tocoferol, DL alfa tocoferol o acetato de tocoferilo, tocotrienoles alfa, beta, gamma y delta. Los tocoferoles y/o tocotrienoles pueden estar presentes de aproximadamente 1 % en volumen a aproximadamente 15 % en volumen de los ingredientes líquidos totales. En otra modalidad, los tocoferoles y/o tocotrienoles pueden estar presentes de aproximadamente 4 % en volumen a aproximadamente 8 % en volumen de los ingredientes líquidos totales.

Agente espesante

15 Opcionalmente, las composiciones vaginales pueden incluir una cantidad efectiva de un agente espesante. El agente espesante puede ser uno cualquiera o más de los siguientes: pectina, algina, goma arábiga, propilenglicol, metilcelulosa y cera de carnauba. La cantidad efectiva se determina basándose en una viscosidad deseada que hace que la composición vaginal se pueda untar dentro de la vagina sin crear una secreción vaginal que sería excesiva y/o indeseable para el usuario final. El agente espesante puede estar presente de aproximadamente 1 % en volumen a aproximadamente 15 % en volumen de los ingredientes líquidos totales. En otra modalidad, el agente espesante puede estar presente de aproximadamente 4 % en volumen a aproximadamente 8 % en volumen de los ingredientes líquidos totales.

Analgésico

25 Opcionalmente, las composiciones vaginales pueden incluir un analgésico de aproximadamente 1 % a aproximadamente 7 % en peso de la composición, o con mayor preferencia de aproximadamente 1 % a aproximadamente 4 % en peso de la composición. El analgésico puede ser benzocaína, que puede suministrarse en forma de polvo. La benzocaína puede añadirse a la mezcla de raloxifeno de la Fase B, como se explica en los Ejemplos, y luego incorporarse a la Fase A.

Ajustador de pH

35 Las composiciones vaginales también pueden incluir un ajustador de pH, en particular un ajustador de pH farmacéuticamente aceptable. El ajustador de pH puede ser un ácido, una base o un tampón. En una modalidad, el ajustador de pH es un ácido, tal como un ácido débil. El ácido débil puede ser, pero no se limita a, ácido láctico, ácido cítrico, ácido ascórbico y similares y combinaciones de los mismos. El ácido se añade para ajustar el pH de la composición dentro de un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6. En una modalidad, se añadió jugo de aloe vera para corregir el pH dentro del intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6. En otra modalidad, se añadieron tocoferoles y/o tocotrienoles y/o miel de calidad medicinal adicionales para ajustar el pH.

Aditivos

45 Las composiciones vaginales también pueden incluir otros aditivos o ingredientes inactivos, tales como, pero sin limitarse a, agua esterilizada purificada, rellenos, conservantes, potenciadores de la absorción, colorantes y emulsionantes. Los rellenos pueden incluir, pero no se limitan a, dióxido de titanio, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa y estearato de magnesio y combinaciones de los mismos. Los conservantes pueden incluir, pero no se limitan a, metilparabeno, propilparabeno, sorbato de potasio, cloruro de benzalconio y cloruro de benconio, de los cuales uno o más pueden estar presentes en las composiciones de supositorios vaginales. Los potenciadores de la absorción incluyen, pero no se limitan a, crospovidona. Los colorantes incluyen, pero no se limitan a, FD&C Blue # 3 (laca de alumbre). Los emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, povidona y polisorbato 80.

55 Las composiciones para la administración en la vagina descritas en la presente descripción son efectivas para calmar y reducir los síntomas de la vaginitis atrófica. En las composiciones, la miel de grado medicinal no irrita las células urogenitales menopáusicas o atróficas, y disminuye la inflamación celular inherente a las células atróficas de manera que estas células pueden comenzar a curarse. Una vez que las células urogenitales atróficas han disminuido la inflamación, es posible que el portador intracelular facilite el paso del SERM a las células urogenitales a nivel intracelular. Los SERM son típicamente lipofílicos y el portador intracelular es preferentemente un aceite natural, lo que aumenta la biodisponibilidad del SERM, para que el SERM puede unirse intracelularmente con los sitios receptores de estrógeno, en particular los elementos de ADN de respuesta de estrógeno (ERE_s). Además, el solvente seleccionado y la vitamina E ayudan sinérgicamente al portador intracelular a transportar el SERM al disminuir la inflamación celular y tisular y aumentar la biodisponibilidad del SERM a medida que se suministra al tejido urogenital.

65 Las composiciones también pueden incluir una cantidad mínima de aceite de limón o aceite de menta. Las composiciones que se usan en los ejemplos de trabajo siguientes tienen 130 ml de ingredientes líquidos. El aceite de limón y/o el aceite de menta se pueden añadir, en total, en una cantidad de 2 a 6 gotas, que es de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,3 ml.

En funcionamiento, la composición invierte gran parte de la atrofia urogenital de las células urogenitales de manera que la sequedad y la inflamación se reducen y la homeostasis y la integridad vuelven al tejido urogenital. Esto permite a las mujeres que usan la composición, según las instrucciones, volver a tener relaciones sexuales placenteras y no dolorosas, según lo respaldado por el Estudio incluido en la presente descripción como Ejemplo 3. La composición también alivia el dolor vaginal asociado con la vaginitis atrófica, así como también disminuye el picor, la sequedad vaginal, el sangrado vaginal y las manchas leves y la aparición de infecciones urogenitales.

En otro aspecto, las composiciones para la administración tópica en un área urogenital y/o vagina para el tratamiento de la vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o hembras ooforectomizadas antes de la menopausia que estén libres de estrógenos y libres de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos también se describen. En otras palabras, se describe una composición de lubricante sexual que tiene composiciones similares a las descritas anteriormente, pero sin el SERM y sin estrógeno (es decir, están libres de estrógeno). La composición de lubricante sexual es útil para el sexo vaginal o anal. La aplicación vaginal de la composición lubricante sexual ha mostrado algunos de los mismos efectos beneficiosos sobre la vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o mujeres ooforectomizadas antes de la menopausia que las composiciones descritas anteriormente.

La composición de lubricante sexual puede comprender cualquiera de las sustancias discutidas anteriormente, incluidos los aditivos. En su forma más simple, la composición tiene una cantidad terapéuticamente efectiva de una miel de grado medicinal, una cantidad terapéuticamente efectiva de un aceite natural, y está libre de estrógenos y libre de moduladores selectivos del receptor de estrógeno. El aceite natural puede ser uno o más de aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de linaza, aceite de mostaza, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de salvado de arroz, aceite de soja, aceite de nuez u otros aceites naturales. El aceite natural está preferentemente de aproximadamente 15 % en volumen a aproximadamente 54 % en volumen de la composición. En una modalidad, el aceite natural es aceite de aguacate, aceite de coco y/o aceite de oliva. En otra modalidad, el aceite natural es una mezcla 1:1 de aceite de aguacate y aceite de coco. La miel de grado medicinal incluye miel de Manuka, y está de aproximadamente 30 % en volumen a aproximadamente 62 % en volumen de la composición. La composición puede incluir uno o más de los agentes espesantes, uno o más tocoferoles y/o tocotrienoles que tienen actividad de vitamina E, uno o más analgésicos, uno o más ajustadores de pH y uno o más aditivos discutidos anteriormente.

El lubricante sexual comprende ingredientes que no deterioran el material de un condón, incluidos los condones que no son de látex.

Método de fabricación

Las composiciones para la aplicación vaginal tópica se pueden preparar calentando y mezclando el portador intracelular, el agente celular antiinflamatorio y los tocoferoles y/o tocotrienoles. En una modalidad, el calentamiento de los componentes se puede realizar mediante el uso de una caldera doble. Esto puede estar dentro de un intervalo de temperatura; de aproximadamente 35 °C (95 °F) a aproximadamente 49 °C (120 °F). Esta porción de la composición se denomina como Fase A. La Fase B de la composición incluye el agente activo primario, el SERM, en forma de polvo disuelto en un solvente. El método puede incluir triturar el agente activo primario en un polvo antes de disolverlo en el solvente.

A continuación, los ingredientes calentados de la Fase A se mezclan con el agente activo primario disuelto de la Fase B para formar la composición. En una modalidad, la composición es una emulsión, que puede tener una consistencia de crema para la aplicación tópica de la composición. En otra modalidad, la composición puede estar en forma de supositorio o cápsula blanda que encapsula la composición. La cápsula blanda puede ser una cubierta a base de gelatina rellena con la composición mediante el uso de procesos de encapsulación conocidos en la técnica. La cubierta de gelatina blanda puede ser una combinación de gelatina, agua y un plastificante tal como glicerina y/o sorbitol(es) u otro polímero tal como almidón y carragenina en lugar de gelatina.

Se puede añadir un agente espesante, si está presente, a la Fase B de la composición antes de mezclar con la Fase A, o se puede añadir a la composición después de mezclar la Fase A y la Fase B juntas. Si es necesario, el pH de la composición puede ajustarse añadiéndole un ajustador de pH con mezcla. El pH de la composición está preferentemente en un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6. En consecuencia, se añade suficiente ajustador de pH a la composición para ajustar el pH para que esté dentro de este intervalo.

Si está presente un analgésico en la composición, preferentemente se añade al solvente en la Fase A antes de que la Fase A se mezcle con la Fase B. Se pueden añadir otros aditivos a la Fase A o la Fase B según sea apropiado o incluso a la composición después de que la Fase A y la Fase B se mezclan.

El método para preparar las composiciones que están libres de estrógenos y libres de SERM incluye llevar a cabo solo la Fase A anterior. Si es necesario, el pH de la composición se puede ajustar añadiendo un ajustador de pH a la Fase A con mezcla. El pH de la composición está preferentemente en un intervalo de aproximadamente 4,5 a

aproximadamente 6. En consecuencia, se añade suficiente ajustador de pH a la composición para ajustar el pH para que esté dentro de este intervalo. Si hay presentes un analgésico u otros aditivos, también se añaden a la Fase A.

Método de tratamiento

5 También se reivindica una composición de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de la vaginitis atrófica: mediante aplicación tópica en la vagina. Se aplican tópicamente de aproximadamente 2 ml a aproximadamente 8 ml de la composición al área urogenital y/o en la vagina. La aplicación tópica puede ser diaria, cada dos días o al menos una vez a la semana. En una modalidad, la composición se aplica tópicamente en una cantidad de aproximadamente 3 ml a aproximadamente 5 ml en el área urogenital y/o en la vagina.

15 La aplicación tópica de la composición se realiza preferentemente justo antes de que el usuario se acueste a descansar durante al menos unas cuatro horas. En una modalidad, la aplicación tópica de la composición se realiza justo antes de acostarse para irse a dormir, y típicamente se realiza una vez al día, pero no se limita a ello.

La dosis para las composiciones libres de SERM es la misma que se indicó anteriormente cuando el SERM está presente.

Ejemplo 1: Crema/Emulsión Vaginal

Tabla 1: Fórmula 1

<u>Componente</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>Cantidad</u>	<u>% en Volumen</u>
Fase A			
Portador Intracelular	Aceite de aguacate	40 ml	31 %
Agente celular antiinflamatorio	Miel de Manuka	60 ml	46 %
Tocoferol	Acetato de tocoferol	20 ml	15,2 %
(opcional)	aceite de limón o aceite de menta	0,1-0,3 ml	como máximo 0,2 %
Fase B			
Solvente	Glicerina	10 ml	7,6 %
SERM	Raloxifeno	90 mg	n/a (sólido)

40 El aceite de aguacate, la miel de Manuka y el tocoferol se calentaron en una caldera doble hasta que la temperatura fue de aproximadamente 35 °C (95 °F) a aproximadamente 49 °C (120 °F) para preparar la Fase A. Los 90 mg de raloxifeno se trituró en un polvo y después se disolvió en la glicerina para preparar la Fase B. Los ingredientes calentados de la Fase A se mezclaron con el raloxifeno disuelto de la Fase B para formar una emulsión que tenía un pH de aproximadamente 6. La emulsión se almacenó en un recipiente de vidrio a temperatura ambiente lejos de la luz solar.

Ejemplo 2: Crema/Emulsión Vaginal

Tabla 2: Fórmula 2

<u>Componente</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>Cantidad</u>	<u>% En Volumen</u>
Portador Intracelular	Aceite de aguacate	40 ml	31 %
Agente celular antiinflamatorio	Miel de Manuka	60 ml	46 %
Solvente	Glicerina	10 ml	7,7 %
Tocoferol	Acetato de tocoferol	10 ml	7,7 %
Agente espesante	Propilenglicol	10 ml	7,7 %
SERM	Raloxifeno	60 mg	n/a (sólido)

65 El aceite de aguacate, la miel de Manuka y el tocoferol se calentaron en una caldera doble hasta que la temperatura fue de aproximadamente 35 °C (95 °F) a aproximadamente 49 °C (120 °F) para preparar la Fase A. Los 60 mg de raloxifeno se trituró en un polvo y luego se disolvió en glicerina y propilenglicol para preparar la Fase B. Los ingredientes calentados de la Fase A se mezclaron o combinaron con el raloxifeno disuelto de la Fase B para formar

una emulsión con un pH de aproximadamente 6. La emulsión se almacenó en un recipiente de vidrio a temperatura ambiente lejos de la luz solar.

Ejemplo 3: Estudio

5 Diez mujeres participaron en un estudio voluntario para comparar la efectividad de la composición del Ejemplo 2 con una formulación representativa de la Patente de Estados Unidos núm. 5,610,167, en particular la composición tópica de la formulación 10, que se muestra a continuación, pero modificada para incluir la misma cantidad de raloxifeno como está presente en la formulación del Ejemplo 2. La cantidad de ingrediente activo se ajustó para que fuera la misma de manera que se muestre que la diferencia en el rendimiento de las dos formulaciones, en particular el portador y otros ingredientes, contribuye significativamente al rendimiento de las formulaciones descritas en la presente descripción.

Tabla 3: Técnica Anterior: Formulación 10

15	hidroxipropilcelulosa	1,5 g
	lactato de etilo	15,0 g
20	Ingrediente activo (raloxifeno)	60 mg*
	isopropanol qs	100 g
	*cantidad de activo igual a la cantidad de activo en el Ejemplo 2	

25 A cinco mujeres se les administró la formulación 10 (Grupo I), reproducida anteriormente, con instrucciones para aplicar 4 ml de la formulación 10 en el área urogenital y en la vagina diariamente, generalmente cerca de la hora de acostarse, es decir, un período de recostarse durante al menos cuatro horas. A las otras cinco mujeres se les dio la formulación del Ejemplo 2 (Grupo II) anterior con instrucciones para aplicar 4 ml de la emulsión en la vagina diariamente generalmente cerca de la hora de acostarse, es decir, un período de recostarse durante al menos cuatro horas. El estudio se realizó durante un período de cinco semanas con consultas de seguimiento semanales.

30 El grupo I incluyó a mujeres entre las edades de 45 y 60, todas las cuales están experimentando menopausia o perimenopausia. Las mujeres más jóvenes estaban experimentando una menopausia precoz como resultado de tratamientos contra el cáncer y/o la extirpación de los ovarios. Un proveedor de atención médica les dijo a tres de las cinco mujeres del Grupo I que no pueden usar productos que incluyan estrógeno y las otras dos expresaron temor de usar hormonas. Todas las mujeres experimentaron incontinencia urinaria y todas las mujeres fueron diagnosticadas con vaginitis atrófica. Cada mujer atestiguó dolor durante las relaciones sexuales, dolor vaginal y/o picazón, sequedad vaginal y sangrado vaginal y/o manchado leve.

Tabla 4:

40	<u>Semana</u>	<u>Evaluación</u>
45	1	Las mujeres no informaron alivio de los síntomas vaginales o urinarios, efectos secundarios desagradables de picazón y ardor con la aplicación de la formulación y ningún intento de relación sexual.
50	2	Tres mujeres informaron un ligero alivio de la sequedad vaginal, todas las mujeres informaron efectos secundarios desagradables de picazón y ardor con la aplicación de la formulación y sin intento de relación sexual.
55	3	Todas las mujeres informaron un ligero alivio de la sequedad vaginal y el dolor vaginal, pero continuaron con picazón y ardor después de la aplicación, de manera que una mujer dejó de usar la formulación. Una vez más, ninguna de las mujeres tuvo relaciones sexuales.
60	4	Las cuatro mujeres restantes informaron un ligero alivio de los síntomas vaginales o urinarios, pero continuaron con picazón, ardor e irritación después de la aplicación. Ninguna de las mujeres tuvo relaciones sexuales, pero dos informaron que el área se podía tocar sin dolor.
65	5	Otras mujeres dejaron de usar la formulación. Las tres mujeres restantes aún informaron una leve mejoría de los síntomas vaginales y urinarios, pero continuaron con picazón, ardor e irritación después de la aplicación. No hubo relaciones sexuales, pero fue posible la caricia digital sin dolor, con mínima penetración digital para dos mujeres con mínima incomodidad.

El grupo II incluyó a mujeres entre las edades de 34 y 70, todas las cuales están experimentando la menopausia o la perimenopausia. Las mujeres más jóvenes estaban experimentando la menopausia como resultado de tratamientos contra el cáncer y/o la extirpación de los ovarios. Un proveedor de atención médica les dijo a cuatro de las cinco mujeres del Grupo II que no pueden usar productos que incluyan estrógeno. Cuatro de las cinco mujeres experimentaron incontinencia urinaria y todas las mujeres fueron diagnosticadas con vaginitis atrófica. Cada mujer atestiguó dolor durante las relaciones sexuales, dolor vaginal y/o picazón, sequedad vaginal y sangrado vaginal y/o manchado leve.

Tabla 5:

<u>Semana</u>	<u>Evaluación</u>
1	Las mujeres informaron alivio de los síntomas vaginales o urinarios entre los días 4 y 7. Ninguna de las mujeres tuvo relaciones sexuales.
2	Cada una de las mujeres informó una mejora diaria continua de los síntomas vaginales o urinarios, incluida la reducción de la picazón, la sequedad y el dolor. Dos de las mujeres intentaron tener coito; ambos informaron una leve molestia inicial con la penetración.
3	Todas las mujeres informaron una mejoría adicional de los síntomas vaginales o urinarios. Tres mujeres informaron no haber tenido coito, pero dos informaron juegos previos digitales sin dolor y una informó penetración digital sin dolor. Dos mujeres pudieron tener relaciones sexuales, con penetración al menos parcial varias veces sin dolor.
4	Todas las mujeres informaron una mejoría adicional de los síntomas vaginales o urinarios, incluido el alivio diario de la picazón, la sequedad, el dolor y una menor pérdida de orina. Todas las mujeres intentaron tener relaciones sexuales, con al menos una penetración digital de 1-3 pulgadas sin dolor. Continuamente menos dolor durante la relación sexual, con mayor humedad y sensación elástica.
5	Todas las mujeres informaron un alivio continuo de los síntomas vaginales o urinarios, incluida una menor necesidad de orinar con frecuencia. Todas las mujeres pudieron tener relaciones sexuales con al menos 1-3 pulgadas de penetración del pene sin dolor.

Según el estudio, la composición del Ejemplo 2, descrita en la presente descripción, fue mucho más efectiva que la formulación 10 de la Patente de Estados Unidos núm. 5,610,167. Aquí, las mujeres experimentaron una mejoría de los síntomas de la vaginitis atrófica (síntomas reducidos) en un plazo de 4 a 7 días y una mejora continua durante las cinco semanas. Aún más importante para las mujeres y sus cónyuges o parejas fue la mejora en su vida sexual: penetración sin dolor, mayor humedad y sensación de elasticidad en el tejido. Además, algunas mujeres incluso informaron una mejora en su libido, lo que mejoró aún más su vida sexual.

Ejemplo 4: Crema/Emulsión Vaginal sin SERM

Tabla 6: Fórmula 3

Composición A			
<u>Componente</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>Cantidad</u>	<u>% En Volumen</u>
Aceite natural	Aceite de aguacate	40 ml	33,4 %
Agente celular antiinflamatorio	Miel de Manuka	60 ml	50 %
Tocoferol	Acetato de tocoferol	10 ml	8,3 %
Agente espesante	Propilenglicol	10 ml	8,3 %

Tabla 7: Fórmula 4

Composición B			
<u>Componente</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>Cantidad</u>	<u>% En Volumen</u>
Aceite natural	Aceite de aguacate	20 ml	16,7 %
Aceite natural	Aceite de coco	20 ml	16,7 %
Agente celular antiinflamatorio	Miel de Manuka	60 ml	50 %
Tocoferol	Acetato de tocoferol	10 ml	8,3 %
Agente espesante	Propilenglicol	10 ml	8,3 %

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la administración tópica en un área urogenital y/o vagina que comprende:
 - 5 una cantidad terapéuticamente efectiva de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM), en donde el SERM comprende de 0,038 mg/ml de la composición a 1,9 mg/ml de la composición; un portador intracelular para transportar el SERM al interior de una célula, en donde el portador intracelular es un aceite natural; y
 - 10 una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente celular antiinflamatorio, en donde el agente celular antiinflamatorio comprende una miel de grado medicinal de 30 % en volumen a 62 % en volumen de los ingredientes líquidos totales.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde el SERM se selecciona del grupo que consiste en droloxifeno, idoxifeno, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno, TAT-59 y combinaciones de los mismos.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1, en donde el SERM comprende raloxifeno.
4. La composición de la reivindicación 1, en donde el portador intracelular comprende un aceite natural seleccionado del grupo que consiste en aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de linaza, aceite de mostaza, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de salvado de arroz, aceite de soja, aceite de nuez y combinaciones de los mismos.
- 20 5. La composición de la reivindicación 1, en donde el portador intracelular comprende uno o más de aceite de aguacate, aceite de coco y aceite de oliva.
- 25 6. La composición de la reivindicación 1, en donde el portador intracelular comprende aproximadamente de 15 % en volumen a 54 % en volumen de los ingredientes líquidos.
7. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un soluto que disuelve el SERM.
- 30 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de la vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o mujeres ooforectomizadas antes de la menopausia, en donde aproximadamente 2 ml a aproximadamente 8 ml de la composición se aplican tópicamente al área urogenital y/o en la vagina diariamente, cada dos días o al menos una vez a la semana.
- 35 9. La composición de la reivindicación 1, caracterizada por estar libre de estrógenos.
10. La composición de la reivindicación 9, en donde el aceite natural se selecciona del grupo que consiste en aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de linaza, aceite de mostaza, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de salvado de arroz, aceite de soja, aceite de nuez y combinaciones de los mismos y el aceite natural es de aproximadamente 15 % en volumen a aproximadamente 54 % en volumen de la composición.
- 40 11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, 10 y la composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la miel de grado medicinal incluye miel de Manuka.
- 45 12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 9-11 y la composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además un agente espesante y uno o más tocoferoles y tocotrienoles que tienen actividad de Vitamina E.