

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 965 820**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01) **A61P 15/02** (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 35/644 (2015.01)
A61K 36/61 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 47/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2016 E 21162777 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2023 EP 3854382**

54 Título: **Composiciones para tratamiento de 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:
17.04.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHRISTOPHER, ANASTASIA M.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 965 820 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 tratamiento de vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o mujeres ooforectomizadas y métodos de tratamiento con las mismas

5

Campo

Esta solicitud se refiere a composiciones para tratamiento de vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o mujeres ooforectomizadas antes de la menopausia, en particular a composiciones administradas en la vagina que contienen un portador intracelular y un agente celular antiinflamatorio, y a usos de las mismas.

10

Antecedentes

Pueden producirse vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o mujeres ooforectomizadas antes de la menopausia 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 volver a una relación sexual placentera y sin dolor.

15

Tratamientos que usan estrógenos 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 tal(es) cáncer(es). Por consiguiente, existe la necesidad de un tratamiento eficaz de la vaginitis atrófica y/o la dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica que esté libre de estrógenos.

20

Se dan a conocer composiciones libres de estrógenos en los documentos US59800875 y CN1048978.

25

Sumario

La presente invención se refiere a una composición según la reivindicación 1.

30

Se dan a conocer en el presente documento composiciones para la administración tópica en un área urogenital y/o una vagina, que están libres de estrógenos y libres de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos. Tales composiciones proporcionan un tratamiento alternativo muy necesario para las mujeres que, por razones médicas, no deben recibir estrógenos. Las composiciones tienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un portador intracelular y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente celular antiinflamatorio.

35

El portador intracelular es un aceite natural seleccionado del grupo que consiste en aceite de almendra, 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 realización, el portador intracelular incluye aceite de aguacate, aceite de coco y/o aceite de oliva. El portador intracelular está presente en la composición a de aproximadamente el 15 % en volumen a aproximadamente el 54 % en volumen de los ingredientes líquidos.

40

El agente celular antiinflamatorio es una miel de calidad medicinal, por ejemplo, miel de Manuka o una miel a partir 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 las propiedades antibacterianas e inmunoestimuladoras de la misma. La miel de calidad medicinal está presente en la composición a de aproximadamente el 30 % en volumen a aproximadamente el 62 % en volumen de la composición.

45

Las composiciones pueden incluir un agente espesante y/o uno o más tocoferoles y/o tocotrienoles que tienen actividad de vitamina E.

50

La composición de la invención es para su uso en el tratamiento de la vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o mujeres ooforectomizadas antes de la menopausia. El uso incluye proporcionar una de las composiciones dadas a conocer en el presente documento y aplicar por vía tópica 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 por vía tópica de la composición se realiza justo antes de que el usuario se acueste durante al menos cuatro horas.

55

Según la invención, se dan a conocer composiciones para la administración tópica en un área urogenital y/o una vagina para el tratamiento de vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o mujeres ooforectomizadas antes de la menopausia que están libres de estrógenos y libres de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos. Las composiciones incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de una miel de calidad medicinal, una cantidad terapéuticamente eficaz de un aceite natural y están libres de estrógenos y libres de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM). El aceite natural puede ser uno o más de aceite de almendra, aceite de aguacate, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de linaza, aceite de mostaza, aceite de oliva,

65

aceite de cacahuete, aceite de salvado de arroz, aceite de soja, aceite de nuez u otros aceites naturales. El aceite natural está presente a de aproximadamente el 15 % en volumen a aproximadamente el 54 % en volumen de la composición. En una realización, el aceite natural es aceite de aguacate, aceite de coco y/o aceite de oliva. En otra realización, el aceite natural es una mezcla 1:1 de aceite de aguacate y aceite de coco. La miel de calidad medicinal incluye miel de Manuka, y está presente a de aproximadamente el 30 % en volumen a aproximadamente el 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 comentado pueden lograrse de manera independiente en diversas realizaciones o pueden combinarse en aún otras realizaciones, cuyos detalles adicionales pueden observarse con referencia a la siguiente descripción.

Descripción

En el presente documento se dan a conocer composiciones para su administración en la vagina que incluyen un portador intracelular; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente celular antiinflamatorio. Estas composiciones están libres de estrógenos y libres de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos. Como se usa en el presente documento, "libre de estrógenos" significa que la composición no incluye estrógenos o menos de 0,001 mg/ml en peso de un estrógeno, más preferiblemente menos de 0,0001 mg/ml de un estrógeno.

SERM (presente en composiciones de referencia)

El SERM puede ser uno o más de droloxifeno, idoxifeno, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno, TAT-59 (monofosfato de (E)-4-[1-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]-fenil]-2-(4-isopropil)fenil]-1-butenil]fenilo), o derivados de los mismos que retienen las propiedades de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos. En una realización, el SERM es al menos raloxifeno. 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. El SERM en total comprende de aproximadamente 0,15 mg/ml de la composición a aproximadamente 1 mg/ml de la composición. 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 puede disolverse 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 seleccionado del grupo que consiste en aceite de almendra, 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 realización, 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 está presente en la composición a de aproximadamente el 15 % en volumen a aproximadamente el 54 % en volumen de la composición. En otra realización, el portador intracelular puede estar presente como de aproximadamente el 23 % en volumen a aproximadamente el 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 uno que reduce la inflamación resultante de una respuesta de citocinas, específicamente una respuesta de citocinas por la liberación de citocinas de monocitos y macrófagos. En una realización, el agente celular antiinflamatorio incluye una miel de calidad medicinal, tal como miel de Manuka de calidad medicinal. La miel de calidad medicinal puede estar presente como de aproximadamente el 30 % en volumen a aproximadamente el 62 % en volumen de los ingredientes líquidos totales. En otra realización, la miel de calidad medicinal puede estar presente como de aproximadamente 38 % en volumen a aproximadamente el 50 % en volumen de los ingredientes líquidos totales.

Tocoferoles y tocotrienoles

Los tocoferoles y/o tocotrienoles que tienen actividad de vitamina E incluyen 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 como de aproximadamente el 1 % en volumen a aproximadamente el 15 % en volumen de los ingredientes líquidos totales. En otra realización, los tocoferoles y/o tocotrienoles pueden estar presentes como de aproximadamente el 4 % en volumen a aproximadamente el 8 % en volumen de los ingredientes líquidos totales.

Agente espesante

Opcionalmente, las composiciones vaginales pueden incluir una cantidad eficaz de un agente espesante. El agente espesante puede ser uno cualquiera o más de los siguientes: pectina, algina, goma arábica, propilenglicol, metilcelulosa y cera de carnauba. La cantidad eficaz se determina basándose en una viscosidad deseada que hace que la composición vaginal pueda untarse 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 como de aproximadamente el 1 % en volumen a aproximadamente el 15 % en volumen de los ingredientes líquidos totales. En otra realización, el agente espesante puede estar presente como de aproximadamente el 4 % en volumen a aproximadamente el 8 % en volumen de los ingredientes líquidos totales.

Analgésico

Opcionalmente, las composiciones vaginales pueden incluir un analgésico como de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 7 % en peso de la composición, o más preferiblemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 4 % en peso de la composición. El analgésico puede ser benzocaína, que puede proporcionarse como un 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

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 realización, el ajustador de pH es un ácido, tal como un ácido débil. El ácido débil puede ser 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 realización, se añadió jugo de aloe vera para corregir el pH dentro del intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6. En otra realización, se añadieron tocoferoles y/o tocotrienoles y/o miel de calidad medicinal adicionales para ajustar el pH.

Aditivos

Las composiciones vaginales también pueden incluir otros aditivos o ingredientes inactivos, tales como agua esterilizada purificada, cargas, conservantes, potenciadores de absorción, colorantes y emulsionantes. Las cargas pueden incluir dióxido de titanio, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa y estearato de magnesio y combinaciones de los mismos. Los conservantes pueden incluir metilparabeno, propilparabeno, sorbato de potasio, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio, de los cuales uno o más pueden estar presentes en las composiciones de supositorios vaginales. Los potenciadores de absorción incluyen crospovidona. Los colorantes incluyen FD&C Blue #3 (laca de alumbre). Los emulsionantes incluyen povidona y polisorbato 80.

Las composiciones para su administración en la vagina dadas a conocer en el presente documento son eficaces para calmar y reducir los síntomas de la vaginitis atrófica. En las composiciones, el agente celular antiinflamatorio, tal como miel de calidad 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 ha disminuido la inflamación de las células urogenitales atróficas, es posible que el portador intracelular facilite el paso del SERM a las células urogenitales a nivel intracelular. Los SERM son normalmente lipófilos y el portador intracelular es preferiblemente un aceite natural, lo que aumenta la biodisponibilidad del SERM, para que el SERM pueda unirse intracelularmente con los sitios de receptores de estrógenos, en particular los elementos de ADN de respuesta a estrógenos (ERE). Además, el disolvente 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. Según la invención, las composiciones están libres de SERM.

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 pueden añadirse a las mismas, 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 revierte gran parte de la atrofia urogenital de las células urogenitales de manera que la sequedad y la inflamación se reducen y vuelven a la homeostasis y la integridad 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 el presente documento como ejemplo 3. La composición también alivia el dolor vaginal asociado con la vaginitis atrófica, así como también disminuye la picazón, la sequedad vaginal, el sangrado vaginal y el manchado leve y la aparición de infecciones urogenitales.

Se reivindican composiciones para la administración tópica en un área urogenital y/o una vagina para el tratamiento de la vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y/o mujeres ooforectomizadas antes de la menopausia que están libres de estrógenos y libres de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos. En otras palabras, se da a conocer una composición de lubricante sexual que tiene composiciones similares a las dadas a conocer anteriormente, pero sin el SERM y sin estrógenos (es decir, están libres de estrógenos). 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 dadas a conocer anteriormente.

5 La composición de lubricante sexual puede comprender cualquiera de las sustancias comentadas anteriormente, incluidos los aditivos. En su forma más simple, la composición tiene una cantidad terapéuticamente eficaz de una miel de calidad medicinal, una cantidad terapéuticamente eficaz de un aceite natural, y está libre de estrógenos y libre de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos. El aceite natural puede ser uno o más de aceite de almendra, 10 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 presente a de aproximadamente el 15 % en volumen a aproximadamente el 54 % en volumen de la composición. En una realización, el aceite natural es aceite de aguacate, aceite de coco y/o aceite de oliva. En otra realización, el aceite natural es una mezcla 1:1 de aceite de aguacate y aceite de coco. La miel de calidad medicinal incluye miel de Manuka, 15 y está presente a del 30 % en volumen a aproximadamente el 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 comentados anteriormente.

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

Método de fabricación

25 Pueden prepararse composiciones de referencia para la aplicación vaginal tópica calentando y mezclando el portador intracelular, el agente celular antiinflamatorio y los tocoferoles y/o tocotrienoles. En una realización, el calentamiento de los componentes puede realizarse usando una caldera doble. Esta puede estar dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente 95 °F (35 °C) a aproximadamente 120 °F (49 °C). Esta porción de la composición se denomina Fase A. La Fase B de la composición incluye el agente activo primario, el SERM, en forma de polvo disuelto en un disolvente. El método puede incluir triturar el agente activo primario para dar un polvo antes de disolverlo 30 en el disolvente.

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 realización, la composición es una emulsión, que puede tener una consistencia de crema para la aplicación tópica de la composición. En otra realización, 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 35 gelatina rellena con la composición usando procesos de encapsulación conocidos en la técnica. La cubierta de cápsula 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.

40 Puede añadirse un agente espesante, si está presente, a la Fase B de la composición antes de mezclar con la Fase A, o puede añadirse a la composición después de mezclar la Fase A y la Fase B entre sí. Si es necesario, el pH de la composición puede ajustarse añadiéndole un ajustador de pH con mezclado. El pH de la composición está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6. Por consiguiente, se añade suficiente 45 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, se añade preferiblemente al disolvente en la Fase A antes de que la Fase A se mezcle con la Fase B. Pueden añadirse otros aditivos o bien a la Fase A o bien a la Fase B según sea apropiado o incluso a la composición después de que la Fase A y la Fase B se mezclen entre sí.

50 El método para preparar las composiciones, que son según la invención y 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 puede ajustarse añadiendo un ajustador de pH a la Fase A con mezclado. El pH de la composición está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6. Por consiguiente, se añade suficiente ajustador de pH a la composición para ajustar el pH para que esté dentro de este intervalo. Si están presentes un analgésico u otros 55 aditivos, también se añaden a la Fase A.

Composiciones para su uso

60 Las composiciones de referencia para su uso en el tratamiento de la vaginitis atrófica incluyen proporcionar una composición para su administración en la vagina que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM), un portador intracelular para llevar el SERM a una célula y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente celular antiinflamatorio en cualquiera de las variaciones dadas a conocer en el presente documento para aplicación tópica. Se aplican por vía tópica 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, 65 cada dos días o al menos una vez a la semana. En una realización, la composición se aplica por vía tópica como de aproximadamente 3 ml a aproximadamente 5 ml en el área urogenital y/o en la vagina.

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

La dosificación para las composiciones libres de SERM, que son según la invención, es la misma que se indicó anteriormente cuando el SERM está presente.

Ejemplo 1: Crema/emulsión vaginal (ejemplo de referencia)

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			
Disolvente	Glicerina	10 ml	7,6 %
SERM	Raloxifeno	90 mg	n. a. (sólido)

El aceite de aguacate, la miel de Manuka y el tocoferol se calentaron en una caldera doble hasta que la temperatura fue de aproximadamente 95 °F (35 °C) a aproximadamente 120 °F (49 °C) para preparar la Fase A. Los 90 mg de raloxifeno se trituraron para dar un polvo y después de eso se disolvieron 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 (ejemplo de referencia)

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 %
Disolvente	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)

El aceite de aguacate, la miel de Manuka y el tocoferol se calentaron en una caldera doble hasta que la temperatura fue de aproximadamente 95 °F (35 °C) a aproximadamente 120 °F (49 °C) para preparar la Fase A. Los 60 mg de raloxifeno se trituraron en un polvo y después de eso se disolvieron 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 (ejemplo de referencia)

Diez mujeres participaron en un estudio voluntario para comparar la eficacia de la composición del ejemplo 2 con una formulación representativa de la patente de Estados Unidos n.º 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 que está presente en la formulación del ejemplo 2. La cantidad de principio 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 dadas a conocer en el presente documento.

5 Tabla 3: Técnica anterior: Formulación 10

hidroxipropilcelulosa	1,5 g
lactato de etilo	15,0 g
Principio activo (raloxifeno)	60 mg*
isopropanol c.s.	100 g

*cantidad de principio activo igual a la cantidad de principio activo en el ejemplo 2

10 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, en general cerca de la hora de acostarse, es decir, un período de acostarse 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 en general cerca de la hora de acostarse, es decir, un período de acostarse durante al menos cuatro horas. El estudio se realizó durante un período de cinco semanas con consultas de seguimiento semanales.

15 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 estrógenos y las otras dos expresaron temor a usar hormonas. Todas las mujeres experimentaron incontinencia urinaria y a todas las mujeres se les diagnosticó vaginitis atrófica. Cada mujer atestiguó dolor durante las relaciones sexuales, dolor vaginal y/o picazón, sequedad vaginal y sangrado vaginal y/o manchado leve.

25 Tabla 4:

<u>Semana</u>	<u>Evaluación</u>
1	Las mujeres notificaron que no hubo 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.
2	Tres mujeres notificaron un ligero alivio de la sequedad vaginal, todas las mujeres notificaron efectos secundarios desagradables de picazón y ardor con la aplicación de la formulación y ningún intento de relación sexual.
3	Todas las mujeres notificaron 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.
4	Las cuatro mujeres restantes notificaron 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 notificaron que el área podía tocarse sin dolor.
5	Otras mujeres dejaron de usar la formulación. Las tres mujeres restantes aún notificaron 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 penetración digital mínima para dos mujeres con incomodidad mínima.

30 El grupo II incluyó a mujeres entre las edades de 34 y 70, todas las cuales están experimentando menopausia o perimenopausia. Las mujeres más jóvenes estaban experimentando 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 estrógenos. Cuatro de las cinco mujeres experimentaron incontinencia urinaria y a todas las mujeres se les diagnosticó 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 notificaron 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 notificó una mejoría 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 relaciones sexuales; ambas notificaron una leve molestia inicial con la penetración.
3	Todas las mujeres notificaron una mejoría adicional de los síntomas vaginales o urinarios. Tres mujeres notificaron no haber tenido relaciones sexuales, pero dos notificaron juegos preliminares digitales sin dolor y una notificó penetración digital sin dolor. Dos mujeres pudieron tener relaciones sexuales, con penetración al menos parcial varias veces sin dolor.
4	Todas las mujeres notificaron 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 (2,54-7,62 cm) sin dolor. Continuamente menos dolor durante la relación sexual, con mayor humedad y sensación elástica.
5	Todas las mujeres notificaron 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 (2,54-7,62 cm) de penetración del pene sin dolor.

Según el estudio, la composición del ejemplo 2, dada a conocer en el presente documento, fue mucho más eficaz que la formulación de la patente de Estados Unidos n.º 5.610.167. En este caso, las mujeres experimentaron una mejoría de los síntomas de la vaginitis atrófica (síntomas reducidos) en un plazo de 4-7 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 notificaron una mejoría 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 %

Las realizaciones de esta invención descrita en detalle y mediante referencia a realizaciones a modo de ejemplo específicas de las composiciones que contienen prebióticos están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Se contempla que puedan crearse otras numerosas modificaciones y variaciones de las composiciones aprovechando el enfoque dado a conocer. En resumen, es la intención del solicitante que el alcance de la patente derivado de la misma esté limitado solo por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Composición para administración tópica en un área urogenital y/o una vagina que comprende:
5 una cantidad terapéuticamente eficaz de una miel de calidad medicinal presente al 30 % en volumen hasta aproximadamente el 62 % en volumen de la composición;
una cantidad terapéuticamente eficaz de un aceite natural presente en aproximadamente el 15 % en volumen hasta aproximadamente el 54 % en volumen de la composición; y
10 que está libre de estrógenos; y libre de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el aceite natural se selecciona del grupo que consiste en
15 aceite de almendra, 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.
3. Composición según la reivindicación 2, en la que el aceite natural comprende uno o más de aceite de
20 aguacate, aceite de coco y aceite de oliva.
4. Composición según la reivindicación 3, en la que el aceite natural es una mezcla 1:1 de aceite de aguacate y aceite de coco.
5. Composición según la reivindicación 1, en la que la miel de calidad medicinal incluye miel de Manuka.
- 25 6. Composición según la reivindicación 1, que comprende además un agente espesante y uno o más tocoferoles y tocotrienoles que tienen actividad de vitamina E.
7. Composición según la reivindicación 1, que comprende además un analgésico.
- 30 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para el uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en dolor vaginal, picazón vaginal, sangrado vaginal, manchado leve, sequedad vaginal, vaginitis atrófica, dispareunia perimenopáusica y posmenopáusica y mujeres ooforectomizadas antes de la menopausia.
- 35 9. Composición de lubricante sexual que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-7.