

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 002**

21 Número de solicitud: 201700388

51 Int. Cl.:

**A61K 31/047** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

**A61P 15/02** (2006.01)

12

## PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**31.03.2017**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**05.10.2018**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

**19.06.2019**

Fecha de concesión:

**10.07.2019**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**17.07.2019**

73 Titular/es:

**ITF RESEARCH PHARMA, S.L.U. (100.0%)  
San Rafael, 3  
28108 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**MOSCOSO DEL PRADO, Jaime y  
ESQUINAS GONZÁLEZ, Pedro Enrique**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

54 Título: **Formulaciones lubricantes**

57 Resumen:

Formulación lubricante vaginal a base de agua, que contiene, al menos, un agente humectante, un agente lubricante y un agente viscosizante, para el alivio de los síntomas asociados a la sequedad vaginal.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

ES 2 685 002 B1

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones lubricantes.

### 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones lubricantes vaginales y su uso en el tratamiento de la sequedad vaginal.

### 10 Estado de la técnica

Aunque es particularmente común durante y después de la menopausia, la sequedad vaginal es prevalente entre mujeres de todas las edades. Los valores reportados varían pero se estima que aproximadamente 15% de las mujeres premenopáusicas y hasta 60% de las posmenopáusicas experimentan esta condición.

En muchas mujeres los síntomas asociados a la sequedad vaginal tienen un impacto negativo en su calidad de vida, afectando las actividades diarias, el estado de ánimo y las relaciones sexuales. La insuficiente lubricación es una queja común en mujeres de todas las edades, quienes como consecuencia sufren episodios de ardor, escozor y molestias vulvovaginales que pueden dar lugar a dolor durante la actividad sexual (dispareunia).

La sequedad vaginal, también denominada atrofia urogenital o vaginitis atrófica, es causada por una disminución en los niveles estrogénicos.

Cuando la vagina está bien abastecida de estrógenos, el tejido epitelial que recubre las vías genitourinarias es más grueso y presenta más pliegues, lo que permite su estiramiento durante las relaciones sexuales y el parto. Cuando los niveles de estrógeno bajan, la mucosa vaginal se vuelve más delgada y presenta menos pliegues, lo que hace que sea más frágil y menos flexible. Además, el flujo vaginal y, por tanto, la lubricación se reducen. Cuando esto ocurre, el epitelio vulvovaginal es más susceptible de sufrir lesiones y sangrado, y muchas mujeres experimentan síntomas locales (sequedad, irritación, ardor, picor y/o dispareunia).

Los niveles de estrógenos disminuyen naturalmente después de la menopausia o pueden descender como consecuencia del uso de fármacos antiestrogénicos (para tratamiento del cáncer de mama, endometriosis, miomas uterinos o infertilidad), extirpación de ovarios, radioterapia de la zona pélvica, quimioterapia, lactancia, estrés o ejercicio físico excesivo.

El epitelio vulvovaginal también puede resultar dañado por el uso de productos para la higiene personal (jabones, lociones, perfumes o duchas vaginales), el consumo de tabaco y el uso de tampones o condones.

Los tratamientos de primera línea para la atrofia vaginal incluyen lubricantes vaginales no hormonales y cremas hidratantes. Los lubricantes han demostrado su eficacia para el alivio rápido y a corto plazo de la sequedad vaginal y la dispareunia. Deben aplicarse con frecuencia, a fin de proporcionar un alivio más permanente, y requieren de una nueva aplicación antes de la relación sexual, para minimizar la fricción y la consiguiente irritación.

Aunque los lubricantes vaginales han probado ser eficaces en el alivio de la sequedad vaginal, sus componentes y/o sus propiedades pueden ser un motivo de preocupación para el médico o la paciente en situaciones específicas.

Los lactobacilos constituyen la flora microbiana dominante en la vagina en condiciones normales y tienen un papel crítico en el mantenimiento del ecosistema vaginal al prevenir la

excesiva proliferación de otros microorganismos habituales, como *Gardnerella vaginalis*, e impedir la colonización por microorganismos patógenos, como *Escherichia coli*.

5 Por ello, es altamente recomendable que los lubricantes vaginales no afecten la microbiota local, ya que la disbiosis de la cavidad vaginal conduce a la aparición de infecciones vaginales (vaginosis).

10 Por otro lado, el pH y la osmolaridad de los lubricantes deberían ser similares a los de la vagina en condiciones normales, para no provocar cambios en el epitelio vaginal ni ser irritantes.

15 La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que la osmolaridad de las formulaciones lubricantes no supere los 380 mOsm/kg. Una mayor osmolaridad se ha relacionado con un mayor potencial de causar irritación de la mucosa y daño en el epitelio vaginal. A pesar de ello, la osmolaridad de los lubricantes vaginales disponibles en el mercado varía ampliamente, superando muchos de ellos los 1200 mOsm/kg.

20 En las mujeres en edad fértil, el pH vaginal oscila entre 3.8 y 5, dependiendo de la fase del ciclo menstrual en que se encuentre, mientras que pasa a situarse en torno de 7 en mujeres postmenopáusicas. El pH de los distintos lubricantes comerciales varía dentro de un amplio rango. Estudios realizados en animales sugieren que valores menores o iguales a 3 no serían aceptables para uso humano.

25 Como se comentó anteriormente, la sequedad vaginal es una patología muy preferente y afecta a mujeres de todas las edades.

30 Para aquellas mujeres con deseo de concebir, es importante que las formulaciones lubricantes no afecten la integridad y función del espermatozoide, ya que ello disminuiría su potencial de fertilización. A pesar de ello, varios estudios han reportado un efecto perjudicial de los lubricantes disponibles en el mercado sobre la movilidad y la función de los espermatozoides.

35 Por último, para las mujeres que únicamente buscan mejorar sus relaciones sexuales, es importante que los componentes de la formulación lubricante no afecten la integridad de los preservativos.

40 Los lubricantes pueden ser formulados a base de agua, silicona o derivados oleosos. No obstante, se suele desaconsejar el uso de formulaciones de base oleosa ya que, además de ser más difíciles de lavar y favorecer las infecciones vaginales, pueden dañar los preservativos de látex.

## 40 **Resumen de la invención**

Existe por tanto la necesidad de disponer de una formulación lubricante vaginal que reúna, al mismo tiempo, las siguientes características:

- 45 - no altere la flora vaginal normal,
- no irrite la mucosa vaginal,
- sea compatible con preservativos,
- 50 - mantenga la viabilidad espermática.

Los inventores de la presente han encontrado que una cuidadosa selección de sus componentes permite obtener una formulación lubricante que cumple con todos estos

requisitos y, además, posee unas características organolépticas/físicoquímicas similares a las de las secreciones vaginales normales.

En particular, han desarrollado una formulación acuosa que reúne las siguientes propiedades:

- pH: entre 5,5 y 7,5, preferiblemente entre 6 y 7;
- viscosidad: entre 2000 y 4800 mPas, preferiblemente entre 2500 y 4500 mPas;
- osmolaridad: menor o igual a 380 mOsm/kg, preferiblemente entre 300 y 380 mOsm/kg.

En consecuencia, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una formulación lubricante vaginal a base de agua, que comprende:

- un agente humectante;
- un agente lubricante;
- un agente viscosizante.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso de la formulación lubricante vaginal para el alivio de los síntomas asociados a la sequedad vaginal

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al procedimiento para la preparación de la formulación lubricante vaginal.

## Figuras

Fig. 1: Esquema de preparación de la formulación lubricante a escala industrial.

## Descripción detallada

En una realización preferida la formulación lubricante es un gel acuoso que comprende:

- un agente humectante seleccionado entre glicerina (o glicerol) y propanodiol,
- un agente lubricante seleccionado entre copolímero de gliceril acrilato / ácido acrílico y copolímero de metilvinileter / anhídrido maleico (copolímero de PVM / MA) y sus mezclas.
- un agente viscosizante seleccionado entre hidroxietilcelulosa (de distintos grados de viscosidad), goma xantana, goma acacia y sus mezclas.

Preferiblemente, el agente humectante es glicerina en una cantidad entre 1 y 2% p/p, más preferiblemente en una cantidad de  $(1,2 \pm 0,1) \% \text{ p/p}$ .

Alternativamente, puede contener propanodiol en una cantidad entre 1 y 3 % p/p o una mezcla de glicerina 1 % p/p y propanodiol 0,25 % p/p como sistema humectante.

Preferiblemente, el agente lubricante es una mezcla que contiene al menos un copolímero de gliceril acrilato / ácido acrílico, en una cantidad entre 0,005 y 0,007 % p/p, y un copolímero de metilvinileter / anhídrido maleico, en una cantidad entre 0,0025 y 0,0035 % p/p.

Más preferiblemente, el lubricante es una mezcla de copolímero de gliceril acrilato / ácido acrílico en una cantidad de  $(0,006 \pm 0,0005) \% \text{ p/p}$  y copolímeros de MVA / MA en una cantidad de  $(0,003 \pm 0,0002) \% \text{ p/p}$ .

- 5 De forma particularmente preferida, el agente lubricante se incorpora a la formulación como parte de un sistema lubricante que incluye además un agente humectante y un conservante. Se puede utilizar, por ejemplo, una cantidad de  $(0,5 \pm 0,1) \%$  en peso de la formulación del sistema lubricante comercializado con la marca Lubrajel Oil-Free®, que contiene glicerina (36,5 - 44,6 % p/p), copolímero de gliceril acrilato / ácido acrílico (1,07 - 1,31 % p/p), copolímero de PVM / MA (0,56 - 0,68 % p/p) y fenoxietanol (0,99 - 1,2 % p/p) y agua (50,8 - 60 % p/p).

Preferiblemente, el agente viscosizante es seleccionado entre hidroxietilcelulosa de distinto grado de viscosidad, hidratación y resistencia biológica y degradativa.

- 15 En una realización más preferida, el agente viscosizante es hidroxietilcelulosa de alta viscosidad (por ejemplo, la disponible comercialmente con la marca Natrosol 250HHX®), en una cantidad entre 0,6 y 1 % p/p, preferiblemente en una cantidad de  $(0,8 \pm 0,1) \% \text{ p/p}$ .

- 20 La formulación lubricante de la presente invención puede contener además otros excipientes. De forma preferida, contiene además al menos un agente conservante y un sistema regulador del pH (tampón).

- 25 El agente conservante es seleccionado entre fenoxietanol, metilparaben sódico, propilparaben sódico y sus mezclas.

Adicionalmente, puede contener un agente potenciador del conservante seleccionado entre etilhexilglicerol (o etilhexilglicerina), fenetilalcohol, fenilpropanol y caprililglicol.

- 30 En una realización preferida, la formulación contiene fenoxietanol en una cantidad entre 0,45 y 1 % p/p, preferiblemente en una cantidad de  $(0,9 \pm 0,1) \% \text{ p/p}$ .

En otra realización preferida, la formulación contiene fenoxietanol en una cantidad de  $(0,9 \pm 0,1) \% \text{ p/p}$  y etilhexilglicerol en una cantidad de  $(0,09 \pm 0,01) \% \text{ p/p}$ .

- 35 Opcionalmente, el agente conservante se puede incorporar premezclado con el potenciador. Se puede utilizar, por ejemplo, una cantidad entre 0,5 y 1 % en peso de la formulación del sistema conservante comercializado con la marca Euxyl PE-9010®, que contiene fenoxietanol (90% p/p) y etilhexilglicerol (10% p/p).

- 40 El tampón es cualquier sistema regulador del pH farmacéuticamente aceptable que permita mantener el pH de la formulación entre 6 y 7, de forma preferida en un valor de  $6,5 \pm 0,2$ .

- 45 Preferiblemente es seleccionado entre tampón fosfato potasio (fosfato de potasio monobásico), tampón citrato (citrato trisódico) y tampón láctico (ácido láctico) y es preparado según Farmacopea Europea.

- 50 En una realización preferida, el sistema regulador del pH está formado por fosfato de potasio monobásico en una cantidad entre 0,65 y 0,70 % p/p, más preferiblemente en una cantidad de  $(0,68 \pm 0,02) \% \text{ p/p}$ , e hidróxido sódico 10% p/v en una cantidad entre 0,2 y 1,2 %, p/p, más preferiblemente en una cantidad de  $(0,7 \pm 0,1) \% \text{ p/p}$ .

La formulación lubricante de la presente invención puede contener además otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Así, podría incorporarse algún ingrediente con propiedades calmantes y/o regenerativas, tal como Biosaccharide Gum-1, un polisacárido de ácido

galacturónico, L-Fucosa y DGalactosa, con propiedades hidratantes y calmantes de la piel (disponible comercialmente, por ejemplo, con la marca Fucocert®) o Biosaccharide Gum-2, un polisacárido de ácido galacturónico, galactosa y rhamnosa, que actúa disminuyendo las reacciones inflamatorias y promoviendo la regeneración de la piel (comercializado, por ejemplo, bajo la marca Rhamnasoft®).

En una realización especialmente preferida, la formulación de la presente invención es un gel acuoso que comprende:

- glicerina entre 1 y 2 % p/p,
- una mezcla de copolímero de gliceril acrilato / ácido acrílico entre 0,005 y 0,007 % p/p y copolímero PVM / MA entre 0,0025 y 0,0035 % P/P,
- hidroxietilcelulosa de alta viscosidad entre 0,6 y 1 % p/p,
- una mezcla de fenoxietanol entre 1 y 0,8 % p/p y etilhexilglicerol entre 0,1 y 0,08 % p/p,
- fosfato de potasio monobásico entre 0,65 y 0,70 % p/p,
- hidróxido de sodio 10% p/v entre 0,2 y 1,2 % p/p.

En una realización preferida, la formulación lubricante de la presente invención es un gel acuoso con las siguientes propiedades:

- pH: entre 6 y 7, preferiblemente  $6,5 \pm 0,2$  (compatible tanto con los genitales externos como con los espermatozoides y la flora vaginal);
- viscosidad: entre 2500 y 4500 mPas, más preferiblemente  $3000 \pm 500$  mPas;
- osmolaridad: entre 300 y 380 mOsm/kg, preferiblemente  $365 \pm 10$  mOsm/kg.

La viscosidad se mide con un viscosímetro rotatorio (Brookfield RVT o equivalente), con spin 4, a una velocidad de 20 rpm. La formulación debe estar a una temperatura de  $20 \pm 1^\circ\text{C}$  en el momento del análisis.

La osmolaridad se determina según Farmacopea Europea y el pH utilizando un pHmetro.

Las formulaciones lubricantes de la presente invención son útiles para tratar los síntomas vulvovaginales asociados a la sequedad vaginal, en particular la dispareunia, y mejorar la lubricación durante las relaciones sexuales.

Las formulaciones lubricantes de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por un experto en la materia.

En una realización particular, la formulación lubricante de la presente invención se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación.

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitativos.

#### EJEMPLO 1: Procedimiento de preparación

Se añade a un reactor una cantidad de agua purificada entre 85 % y 90 % de la cantidad total.

A continuación se van añadiendo todos los excipientes de carácter hidrosoluble (humectante, lubricante, conservante y tampón), uno a uno y bajo agitación, dejando transcurrir en cada caso el tiempo suficiente para su completa disolución.

5 Una vez adicionados los componentes hidrosolubles se hace una comprobación del pH de la solución y un ajuste del mismo en el rango de pH establecido (6,3 - 6,7), para garantizar que la posterior humectación del viscosizante sea correcta y alcanzar los valores de viscosidad deseados.

10 Cuando se ha ajustado el pH de la solución al valor preestablecido, se dispersa el agente viscosizante en la solución, añadiéndolo poco a poco y dejando el tiempo suficiente para su correcto reparto y humectación.

15 Una vez formado el gel, se añade agua purificada hasta alcanzar el peso final de la formulación y se termina de homogeneizar el producto con un nuevo proceso de agitación.

En la Figura 1 se representa el procedimiento de preparación a escala industrial de forma esquemática.

## 20 EJEMPLO 2. Formulación A

| Ingrediente                                 | cantidad (g) |
|---------------------------------------------|--------------|
| Glicerina                                   | 1,203 g      |
| Copolímero ácido acrílico/gliceril acrilato | 0,006 g      |
| Copolímero metilvinileter/anhídrido maleico | 0,003 g      |
| Hidroxietilcelulosa                         | 0,800 g      |
| Fenoxietanol                                | 0,900 g      |
| Etilhexilglicerol                           | 0,099 g      |
| Fosfato potásico                            | 0,680 g      |
| Hidróxido sódico 10%                        | 0,700 g      |
| Agua purificada                             | csp 100 g    |

## EJEMPLO 3. Formulación B

| Ingrediente                                 | cantidad (g) |
|---------------------------------------------|--------------|
| Glicerina                                   | 1,203 g      |
| Copolímero ácido acrílico/gliceril acrilato | 0,006 g      |
| Copolímero metilvinileter/anhídrido maleico | 0,003 g      |
| Hidroxietilcelulosa                         | 0,700 g      |

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| Fenoxietanol         | 0,800 g   |
| Etilhexilglicerol    | 0,089 g   |
| Fosfato potásico     | 0,680 g   |
| Hidróxido sódico 10% | 0,700 g   |
| Agua purificada      | csp 100 g |

#### EJEMPLO 4. Ensayos

##### 1. NO ALTERACIÓN DE LA FLORA VAGINAL:

- 5 Se realizó un estudio para evaluar la compatibilidad de la formulación lubricante vaginal de la presente invención con diversas cepas de lactobacilos, típicas de la flora vaginal.
- 10 Para ello, 0,1 ml de una suspensión de 3 cepas en solución salina (NaCl 0.9%):
- *Lactobacillus acidophilus* CECT 362 4,3x10<sup>7</sup> UFC/ml,
  - *Lactobacillus jensenii* CECT 4306 5,7x10<sup>7</sup> UFC/ml, y
  - 15 - *Lactobacillus crispatus* CECT 4840 6,8x10<sup>7</sup> UFC/ml,
- se inoculó en 10 ml de distintas diluciones de la Formulación B (Ejemplo 3) en solución salina (NaCl 0.9%) :
- 20 - Gel B al 100%: 1% suspensión bacterias + 99% formulación B
  - Gel B al 80%: 1% suspensión bacterias + 80% formulación B + 19% solución salina
  - Gel B al 60%: 1% suspensión bacterias + 60% formulación B + 39% solución salina
  - 25 - Gel B al 40%: 1% suspensión bacterias + 40% formulación B + 59% solución salina
  - Gel B al 20%: 1% suspensión bacterias + 20% formulación B + 79% solución salina
- 30 La suspensión de 3 cepas de *Lactobacillus* también se inoculó en 10 ml de solución salina (sin Formulación B, como control negativo) y en 10 ml de una solución bactericida (como control positivo).
- 35 Todas las muestras se incubaron durante un tiempo de contacto preestablecido (30 minutos) a temperatura ambiente (20°-25°C).
- Una vez finalizado el tiempo de contacto, se realizó el recuento de *Lactobacillus* por vertido en placa.
- 40 Se agitaron las muestras y se tomó 1 ml de cada una. Se realizó la dilución inicial en neutralizante (caldo peptona-lecitina-polisorbato) y las diluciones siguientes en solución salina (NaCl 0.9%).

Se sembró 1 ml de cada una de las diluciones en TSA y se incubaron a 30° - 35°C. Una vez finalizado el tiempo de incubación se realizó el recuento.

| FORMULACIÓN | <i>Lactobacillus spp</i> | Control<br>suspensión | Concentración | 100%              |           | 80%               |           | 60%               |           | 40%               |           | 20%                 |           |
|-------------|--------------------------|-----------------------|---------------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|---------------------|-----------|
|             |                          |                       | Dilución      | $10^{-2}$         | $10^{-3}$ | $10^{-2}$         | $10^{-3}$ | $10^{-2}$         | $10^{-3}$ | $10^{-2}$         | $10^{-3}$ | $10^{-2}$           | $10^{-3}$ |
| Gel B       | <i>L. crispatus</i>      | $6,8 \times 10^5$     | UFC/placa     | 159               | 17        | > 300             | 40        | > 300             | 44        | > 300             | 49        | > 300               | 56        |
|             |                          |                       | UFC/ml        | $1,6 \times 10^4$ |           | $4,0 \times 10^4$ |           | $4,4 \times 10^4$ |           | $4,9 \times 10^4$ |           | $5,6 \times 10^4$   |           |
|             | <i>L. acidophilus</i>    | $4,3 \times 10^5$     | UFC/placa     | 132               | 18        | > 300             | 77        | > 300             | 84        | > 300             | 96        | > 300               | 85        |
|             |                          |                       | UFC/ml        | $1,3 \times 10^4$ |           | $7,7 \times 10^4$ |           | $8,4 \times 10^4$ |           | $9,6 \times 10^4$ |           | $8,5 \times 10^4$   |           |
|             | <i>L. jensenii</i>       | $5,7 \times 10^5$     | UFC/placa     | > 300             | 48        | > 300             | 40        | > 300             | 43        | > 300             | 192       | > 300               | > 300     |
|             |                          |                       | UFC/ml        | $4,8 \times 10^4$ |           | $4,0 \times 10^4$ |           | $4,3 \times 10^4$ |           | $1,9 \times 10^5$ |           | $> 3,0 \times 10^5$ |           |

| FORMULACIÓN | <i>Lactobacillus spp</i> | Control<br>suspensión | Concentración | 100%                |           | 80%                 |           | 60%               |           | 40%               |           | 20%               |           |
|-------------|--------------------------|-----------------------|---------------|---------------------|-----------|---------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
|             |                          |                       | Dilución      | $10^{-2}$           | $10^{-3}$ | $10^{-2}$           | $10^{-3}$ | $10^{-2}$         | $10^{-3}$ | $10^{-2}$         | $10^{-3}$ | $10^{-2}$         | $10^{-3}$ |
| Bactericida | <i>L. crispatus</i>      | $6,8 \times 10^5$     | UFC/placa     | 0                   | 0         | 4                   | 0         | 24                | 6         | > 300             | 47        | > 300             | 110       |
|             |                          |                       | UFC/ml        | $< 1,0 \times 10^2$ |           | $4,0 \times 10^2$   |           | $2,4 \times 10^3$ |           | $4,7 \times 10^4$ |           | $1,1 \times 10^5$ |           |
|             | <i>L. acidophilus</i>    | $4,3 \times 10^5$     | UFC/placa     | 0                   | 0         | 0                   | 0         | 6                 | 0         | 19                | 2         | > 300             | 84        |
|             |                          |                       | UFC/ml        | $< 1,0 \times 10^2$ |           | $< 1,0 \times 10^2$ |           | $6,0 \times 10^2$ |           | $1,9 \times 10^3$ |           | $8,4 \times 10^4$ |           |
|             | <i>L. jensenii</i>       | $5,7 \times 10^5$     | UFC/placa     | 0                   | 0         | 16                  | 0         | 20                | 4         | > 300             | 52        | > 300             | 121       |
|             |                          |                       | UFC/ml        | $< 1,0 \times 10^2$ |           | $1,6 \times 10^3$   |           | $2,0 \times 10^3$ |           | $5,2 \times 10^4$ |           | $1,2 \times 10^5$ |           |

5 El estudio permite concluir que existe una clara diferencia entre el recuento obtenido con el producto bactericida, que presenta descensos en el número de colonias superiores a los 3 logaritmos, y el resto de las muestras, que presentan un descenso en el número de colonias nulo o casi nulo.

## 10 2. NO IRRITACIÓN DE LA MUCOSA VAGINAL:

Se estudió según Farmacopea Europea la osmolaridad de la Formulación B (Ejemplo 3) con 4 concentraciones diferentes de conservante:

- 15
- Gel B con fenoxietanol 0.45%
  - Gel B con fenoxietanol 0.63%

20

  - Gel B con fenoxietanol 0.81%
  - Gel B con fenoxietanol 0.90%

25 Se obtuvo en todos los casos un valor menor de 380 mOsm/kg, límite recomendado por la OMS para minimizar el riesgo de daño epitelial que un lubricante íntimo puede causar. En

particular, la Formulación B con fenoxietanol 0,81% y fenoxietanol 0,90% presentó una osmolaridad de 365 mOsm/kg y 368 mOsm/kg, respectivamente.

5 De acuerdo con la bibliografía científica relativa al efecto de la osmolaridad de productos lubricantes sobre la mucosa vaginal, los valores de osmolaridad obtenidos con la formulación de la presente invención no tienen efectos negativos sobre el epitelio vaginal.

### 3. COMPATIBILIDAD CON PRESERVATIVOS:

10 Se estudió la compatibilidad de la formulación lubricante vaginal de la presente invención con preservativos, tanto de látex como de poliuretano.

15 Para ello, los preservativos se pusieron en contacto con la Formulación B (Ejemplo 3) y los cambios en las propiedades de rotura y tensión fueron evaluados de acuerdo con el método estándar (ASTM D7661-10).

En base a los resultados de los ensayos se puede concluir que la formulación de la presente invención muestra una compatibilidad total con ambos tipos de preservativos.

### 20 4. MANTENIMIENTO DE LA VIABILIDAD ESPERMÁTICA:

Se realizaron estudios *in vitro* para evaluar el efecto de la formulación lubricante vaginal de la presente invención sobre la viabilidad de los espermatozoides humanos. Para ello, se analizó el efecto de la formulación sobre su motilidad y vitalidad.

25 En primer lugar, las muestras de semen de donantes sanos se sometieron a licuefacción a 37°C durante 30 minutos y se analizaron para asegurar que sus características se encontraban dentro de los límites de referencia establecidos por la OMS.

30 Una vez licuadas, cada una de las muestras se sometió a un recuento del número total de espermatozoides presentes y posteriormente se diluyeron en los diferentes medios de cultivo: HTS+ 10%HSA (fluido tubárico humano+albúmina sérica 10%, control negativo), solución de espermicida Octoxinol-9 en HTF+ 10% HSA (control positivo) y solución de Gel B 10% en HTF+ 10% HSA.

35 Las muestras se incubaron durante 30 minutos a 37°C y 5% CO<sub>2</sub>.

Finalmente, con estas muestras se realizaron los siguientes estudios:

40 • Estudio de motilidad, que permite determinar el porcentaje de espermatozoides con motilidad progresiva (PR), no progresiva (NP) e inmotilidad (IM) utilizando un microscopio de contraste de fase a x200 o x400.

45 • Estudio de vitalidad por Eosina-Nigrosina, que permite contar el número de espermatozoides no teñidos (vivos) y teñidos (muertos).

• Test de vitalidad por hinchamiento hipo-osmótico, que permite contar el número de espermatozoides con hinchamiento de membrana (vivos) y sin hinchamiento de membrana (muertos).

50 Las conclusiones del estudio fueron que la presencia de la formulación de la presente invención:

- no afecta la motilidad de los espermatozoides al compararla con la motilidad en el control negativo;
- 5 • no modifica significativamente la vitalidad de los espermatozoides medida utilizando Eosina-Nigrosina al compararla con la vitalidad observada en el control negativo;
- 10 • tampoco modifica significativamente la vitalidad de los espermatozoides determinada mediante hinchamiento hipo-osmótico al compararla con la vitalidad observada en el control negativo.

Además, el estudio de osmolaridad sirve para confirmar la compatibilidad de las formulaciones de la presente invención con los espermatozoides, ya que éstas (osmolaridad alrededor de 365 mOsm/kg) son prácticamente isosmolares con el plasma seminal, el uterino y el fluido testicular (osmolaridad entre 300-400 mOsm/kg).

## REIVINDICACIONES

1. Composición lubricante vaginal, que comprende:

- 5    - un agente humectante seleccionado entre glicerina y propanodiol,
- un agente lubricante que es una mezcla de copolímero de gliceril acrilato / ácido acrílico y copolímero de metilvinileter / anhídrido maleico,
- 10   - un agente viscosizante seleccionado entre hidroxietilcelulosa de distintos grados de viscosidad, goma xantana, goma acacia y sus mezclas.
2. Composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque el agente humectante es glicerina en una cantidad entre 1% y 2% p/p.
- 15   3. Composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque el agente lubricante es una mezcla que contiene un copolímero de gliceril acrilato / ácido acrílico, en una cantidad entre 0,005% y 0,007% p/p, y un copolímero de metilvinileter / anhídrido maleico, en una cantidad entre 0,0025% y 0,0035% p/p.
- 20   4. Composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque el agente viscosizante es hidroxietilcelulosa de alta viscosidad, en una cantidad entre 0,6% y 1% p/p.
- 25   5. Composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque además comprende un agente conservante seleccionado entre fenoxietanol, metilparaben sódico, propilparaben sódico y sus mezclas.
6. Composición de acuerdo a la reivindicación 5, en la que el agente conservante es fenoxietanol en una cantidad entre 0,45% y 1% p/p.
- 30   7. Composición de acuerdo a la reivindicación 5, que además comprende un potenciador del conservante seleccionado entre etilhexilglicerol, fenilalcohol, fenilpropanol y caprilglicol.
- 35   8. Composición de acuerdo a las reivindicaciones 6 y 7, en la que el agente conservante es una mezcla de fenoxietanol en una cantidad de  $(0,9 \pm 0,1)$  % p/p y etilhexilglicerol en una cantidad de  $(0,9 \pm 0,1)$  % p/p.
- 40   9. Composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque además comprende un agente del pH seleccionado entre tampón de fosfato potasio, tampón citrato y tampón láctico.
- 45   10. Composición de acuerdo a la reivindicación 9, en la que el agente regulador del pH es el tampón de fosfato potasio formado por fosfato de potasio monobásico en una cantidad entre 0,65% y 0,70% p/p, e hidróxido sódico 10% p/v en una cantidad entre 0,2% y 1,2 % p/p.
11. Uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para preparar una formulación destinada al tratamiento de la sequedad vaginal.
- 50   12. Uso según la reivindicación 11 para preparar una formulación destinada al tratamiento de la dispareunia.
13. Uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para preparar una formulación destinada a mejorar la lubricación durante las relaciones sexuales.

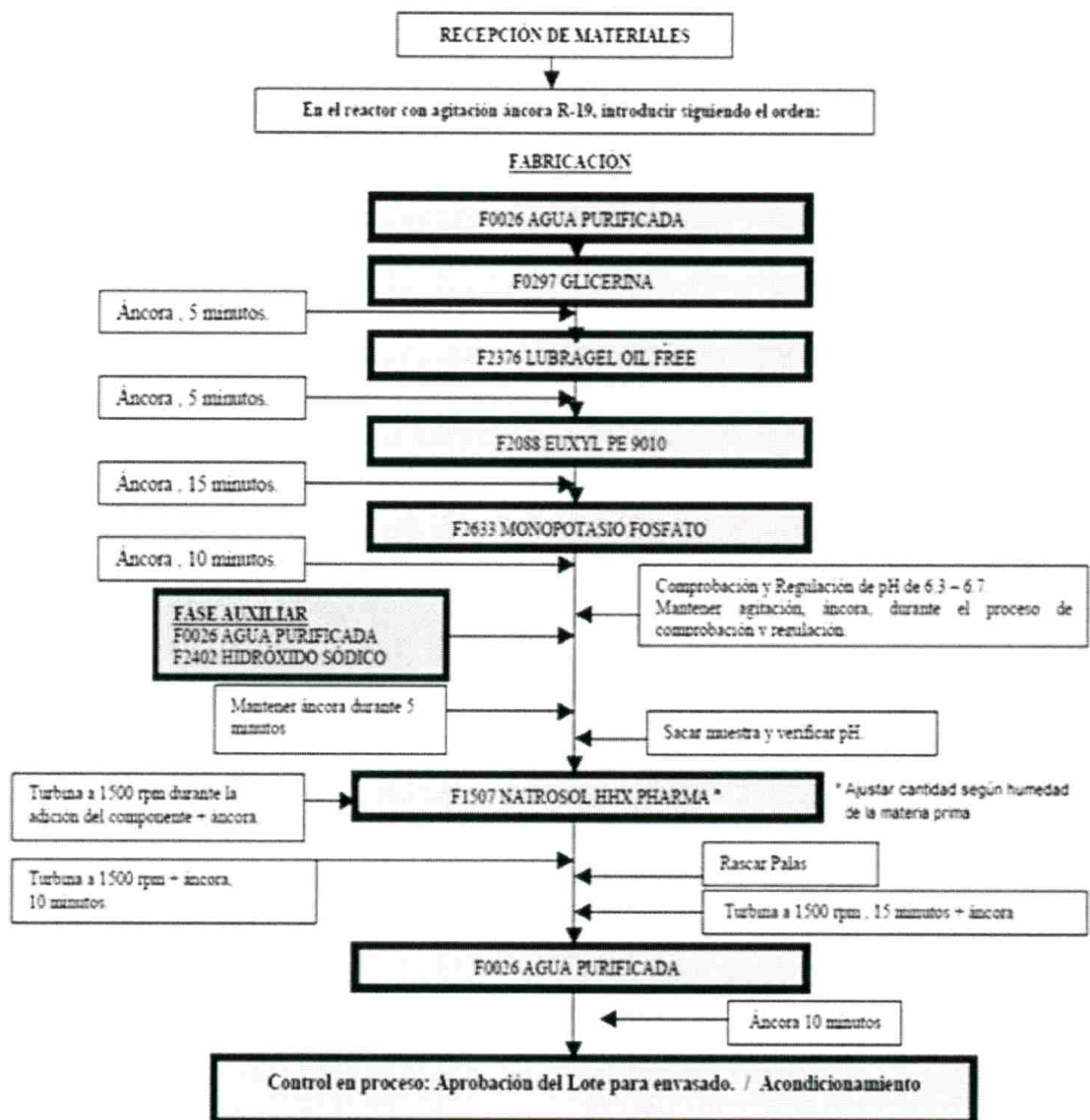


Figura 1



- ②① N.º solicitud: 201700388  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 31.03.2017  
③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados                                                                                                                                                                                | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| X         | US 2009004294 A1 (MARGULIES JOEL et al.) 01/01/2009, Reivindicación 36; párrafo [0022].                                                                                                              | 1, 2, 4-13                 |
| X         | US 5503853 A (BOLLEN ALEX et al.) 02/04/1996, Ejemplo II, Tablas VIII y IX; reivindicación 6.                                                                                                        | 1, 2, 4-13                 |
| X         | GB 2451503 A (LRC PRODUCTS) 04/02/2009, página 1, líneas 7-12; página 5, líneas 5-10; página 11, Línea 19-página 14, línea 26.                                                                       | 1, 2, 4-13                 |
| A         | US 2010233295 A1 (GUPTA VIBHA et al.) 16/09/2010, Párrafos [0039], [0051], [0052], [0055].                                                                                                           | 1-13                       |
| A         | US 2010111920 A1 (PELLICO MICHAEL et al.) 06/05/2010, Párrafos [0146]-[0175]; reivindicación 68, formulación d).                                                                                     | 1-13                       |
| A         | US 2006257349 A1 (MCLAUGHLIN RONALD P et al.) 16/11/2006, párrafos [0010]-[0013]; ejemplos.                                                                                                          | 1-10                       |
| A         | CN 106109316 A (GUANGZHOU ZHONGSHANG INVEST HOLDING GROUP CO LTD) 16/11/2016, ( resumen) [en línea] [recuperado el 03.07.2018]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database, DW201707, nº acceso 2016-73588M. | 1-10                       |
| A         | CN 105362160 A (GUANGZHOU ZHONGTONG BIOCHEMICAL PRODUCTS CO LTD) 02/03/2016, ( resumen) [en línea] [recuperado el 03.07.2018]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database, DW201642, nº acceso 2016-17313C.  | 1-10                       |

#### 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  
04.07.2018

Examinador  
N. Vera Gutierrez

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K31/047** (2006.01)

**A61K9/06** (2006.01)

**A61K47/10** (2017.01)

**A61K47/32** (2006.01)

**A61K47/38** (2006.01)

**A61P15/02** (2006.01)

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, REGISTRY, CAS, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, PATENW

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 04.07.2018

**Declaración**

|                                                 |                              |           |
|-------------------------------------------------|------------------------------|-----------|
| <b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>            | Reivindicaciones 2-4, 6-10   | <b>SI</b> |
|                                                 | Reivindicaciones 1, 5, 11-13 | <b>NO</b> |
| <b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b> | Reivindicaciones 3           | <b>SI</b> |
|                                                 | Reivindicaciones 1, 2, 4-13  | <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 2009004294 A1 (MARGULIES JOEL et al.) | 01.01.2009        |
| D02       | US 5503853 A (BOLLEN ALEX et al.)        | 02.04.1996        |

**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 invención se refiere a una composición lubricante vaginal que comprende: un agente humectante seleccionado entre glicerina y propanodiol; un agente lubricante seleccionado entre copolímero de gliceril acrilato / ácido acrílico y copolímero de metilvinileter / anhídrido maleico y sus mezclas; y un agente viscosizante seleccionado entre hidroxietilcelulosa de distintos grados de viscosidad, goma xantana, goma acacia y sus mezclas.

El documento D01 divulga composiciones lubricantes vaginales para su uso en masajes y en ayuda y mejora de la actividad sexual. En la reivindicación 36 se detalla una composición lubricante que comprende agua, glicerina, copolímero de gliceril acrilato / ácido acrílico, hidroxietilcelulosa, metilparaben, propilparaben e hidróxido sódico, junto con otros ingredientes.

El documento D02 divulga composiciones antivirales a base de peroxidasas para uso tópico. En el ejemplo II (Tablas VIII y IX) se recogen formulaciones empleadas como vehículo de las peroxidasas para la preparación de composiciones de uso tópico en forma de gel o crema. Estas formulaciones comprenden, entre otros ingredientes, una mezcla de glicerina y copolímero de gliceril acrilato / ácido acrílico (Lubrajel DV) e hidroxietilcelulosa (Natrosol 250M). En la reivindicación 6 se menciona el uso del vehículo farmacéuticamente aceptable como crema vaginal de aplicación tópica.

A la vista de los documentos citados, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1, 5, 11-13 de la solicitud no es nueva (Artículo 6.1 Ley 11/1986 de Patentes).

Respecto a las reivindicaciones dependientes 2, 4, 6-10, se considera que no implican actividad inventiva. La inclusión de conservantes, potenciadores del conservante o agentes reguladores del pH se encuentra dentro de la práctica habitual de formulación de estas composiciones. Las cantidades a añadir de cada uno de estos excipientes están en función de los resultados que se desea alcanzar de cara a obtener formulaciones con características idóneas para ser administradas por vía vaginal. La optimización de las cantidades administradas de los excipientes forma parte de la práctica rutinaria del experto en la materia de cara a obtener formulaciones con características idóneas para su administración por esa vía.

En ausencia de un efecto técnico sorprendente asociado a esa selección, y en ausencia también de datos comparativos con lo existente en el estado de la técnica, se considera que dichas reivindicaciones no implican actividad inventiva (Artículo 8.1 Ley 11/1986 de Patentes).

Respecto a la reivindicación 3, relativa al empleo como lubricante de una mezcla de copolímero de gliceril acrilato / ácido acrílico y copolímero de metilvinileter / anhídrido maleico, se considera que es nueva e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 Ley 11/1986 de Patentes). Si bien el copolímero de metilvinileter / anhídrido maleico es un compuesto ampliamente utilizado en la práctica galénica, no se han encontrado documentos que divulguen su empleo como lubricante en formulaciones de uso vaginal.