

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 365**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 31/765** (2006.01)  
**A61K 35/747** (2015.01)  
**A61P 15/02** (2006.01)  
**A61K 9/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2018 E 18213053 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3501507**

54 Título: **Macrogols para aplicación a la mucosa, y sus usos terapéuticos**

30 Prioridad:

**21.12.2017 IT 201700148637**

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

**11.03.2021**

73 Titular/es:

**S.I.I.T. S.R.L.-SERVIZIO INTERNAZIONALE  
IMBALLAGGI TERMOSALDANTI (100.0%)  
Via L. Ariosto, 50/60  
20090 Trezzano sul Naviglio MI, IT**

72 Inventor/es:

**MARCELLONI, LUCIANO y  
MARTINUZZI, ELENA**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 811 365 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**

Macrogols para aplicación a la mucosa, y sus usos terapéuticos

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas en forma sólida que comprenden un PEG con un grado de 3000 o más, para uso en el tratamiento tópico o prevención de atrofia vaginal.

Antecedentes a la invención

10 Las mujeres que se acercan a la menopausia pueden sufrir sequedad e hipotonía de la mucosa en el área vaginal, comúnmente conocida como atrofia vaginal, que implica sequedad y picazón desagradables. La atrofia vaginal causada por una reducción en los estrógenos es frecuente e implica una modificación fisiológica del tejido caracterizada por la pérdida de tono e inflamación de la mucosa vaginal.

15 Hay varias preparaciones efectivas que se pueden usar para este problema en el mercado: terapia de reemplazo hormonal, tratamientos vaginales locales a base de hormonas (por ejemplo, como se divulga en el documento US 2005/209209) o sustancias de origen vegetal (isoflavonas de soja) y fitoestrógenos (del lúpulo, resveratrol, etc.), pero ninguno de los tratamientos actúa únicamente a nivel local, porque la acción de dichos ingredientes también tiene lugar a nivel sistémico, lo que lleva a los efectos secundarios bien conocidos asociados con la acción hormonal.

Se sabe que algunos polímeros ejercen una acción protectora sobre los epitelios y la mucosa interna y externa al crear una barrera a la acción de agentes externos, como irritantes y microorganismos patógenos, en particular en partes del cuerpo donde la barrera natural, ya sea bioquímico (como el moco) o biológico (como la microflora bacteriana), se debilita.

20 La función de barrera de polímeros se crea en dos etapas sucesivas:

- 1) hidratación de los polímeros que absorben agua y gelifican, adquiriendo así las características plásticas y adhesivas especiales necesarias para recubrir y adherirse al tejido diana a proteger,
- 2) dispersión mecánica del polímero hidratado en el tejido a proteger, mediante movimientos voluntarios o involuntarios de la zona en cuestión.

25 Los polímeros de barrera se pueden dividir en dos grupos, dependiendo de si la hidratación en el agua tiene lugar espontáneamente o se ve facilitada por una concentración particular de iones de hidrógeno (pH).

Los polímeros de carboxivinilo, Eudragit y quitosano pertenecen al segundo grupo, mientras que las gomas naturales, celulosas funcionalmente modificadas (carboxilo, metilo, propilo, hidroxipropilo, hidroxietilo de sodio y etilcelulosa), polivinilpirrolidona y almidones modificados pertenecen al primer grupo.

30 El polímero puede administrarse en forma prehidratada en un líquido o como un sólido que se hidrata localmente en el sitio en el que ha de ejercerse el efecto de barrera.

Dichos productos se usan a menudo como barreras en productos farmacéuticos para uso vaginal, para proteger contra la colonización por microorganismos patógenos.

35 Los productos más efectivos también pueden contener lactobacilos, ya presentes en altas concentraciones en la vagina.

Sin embargo, existe una clase muy particular de polímeros que atrae fuertemente el agua sin poseer una acción de barrera, específicamente, polietilenglicoles.

40 Los polietilenglicoles (PEG, llamados macrogols en el campo farmacéutico) son una clase de polímeros ampliamente utilizados en una variedad de formulaciones farmacéuticas, incluidas las formulaciones para administración parenteral o tópica, preparaciones oftálmicas, orales y rectales.

Una fórmula del monómero y los principales grados del polímero disponibles para uso humano, clasificados por peso molecular, se ilustran en la figura 1.

Los polietilenglicoles son sustancias hidrófilas estables que son esencialmente no irritantes para la piel.

45 Los grados sólidos se usan en cremas y ungüentos, cuya consistencia se ajusta agregando grados líquidos de polietilenglicol.

Las mezclas de polietilenglicoles pueden usarse como bases para supositorios y poseen muchas ventajas sobre las grasas. Por ejemplo, el punto de fusión del supositorio puede ser mayor para resistir la exposición a climas más cálidos, y los supositorios son fácilmente miscibles con fluidos rectales.

Las soluciones acuosas de polietilenglicol se pueden usar como agentes de suspensión o para regular la viscosidad y consistencia de otros portadores suspendidos.

Si se usa en combinación con otros emulsionantes, los polietilenglicoles pueden actuar como estabilizadores de la emulsión.

- 5 En formulaciones sólidas, los glicoles con los pesos moleculares más altos pueden mejorar la eficacia de los aglomerantes y conferir plasticidad en gránulos.

Los polímeros de grados de 3350 y 4000 daltons se usan a menudo en la preparación de laxantes osmóticos, que atraen agua y ablandan las heces cuyo tránsito se retrasa debido a una concentración excesiva en el tracto gastrointestinal, y tienen dos propiedades interesantes en el lumen intestinal:

- 10 1) ellos ejercen una considerable atracción osmótica sobre el agua,  
2) ellos no se absorben en el cuerpo a través del intestino y, por lo tanto, actúan por completo en el lumen intestinal.

De hecho, los polietilenglicoles líquidos se pueden absorber cuando se toman por vía oral, pero los polietilenglicoles con el mayor peso molecular no son absorbidos significativamente por el tracto gastrointestinal. La pequeña cantidad de polietilenglicol absorbido se excreta principalmente sin cambios en la orina.

- 15 Breve descripción de las figuras

Figura 1. Principales grados de macrogols para uso humano, clasificados por peso molecular.

Figura 2. Algunas propiedades físicas de los macrogols, con detalles particulares del contenido de agua de PEG 4000. Las viscosidades para grados sólidos se relacionan con soluciones al 50 % en agua.

Descripción de la invención

- 20 Como se muestra en la figura 2, los PEG son de manera sustancial altamente hidrófilos. Durante algunas pruebas usando PEG de un grado superior a 3000 daltons, diseñado para restaurar el control osmótico de algunas preparaciones galénicas destinadas a la mucosa vaginal (que generalmente contiene pequeñas cantidades de agua), se observó sorprendentemente un efecto interesante de dichos PEG.

- 25 Si bien se esperaba que su uso causara la atracción de agua útil para las actividades basales normales del sitio diana, donde se usó la administración local, sorprendentemente se ha encontrado que con las pequeñas cantidades de agua presentes en estas áreas después de la administración durante una semana, se produjo una estable mejora en el tropismo de la mucosa, que duró varias horas después de la administración.

- 30 Probablemente esto no solo se deba a la atracción y retención de agua conocidas efectuada por los macrogols, sino aparentemente a la formación de una capa de secreciones bajo condiciones normales que se restauran al contacto con la mucosa y que dan lugar a una acción hidratante directa en los tejidos incluso al final de la etapa de atracción de agua.

A diferencia del uso gastrointestinal de macrogol como laxante, no hay grandes cantidades de agua derivadas de fluidos biológicos en la vagina, solo 1 o 2 ml como máximo, y no hay una progresión continua de material a digerir, lo que podría dificultar la formación de una capa de hidratación hipotética.

- 35 El efecto observado sobre el tropismo ocurre inesperadamente, dependiendo de las propiedades físicas; por ejemplo, si se disuelven cantidades de PEG que oscilan entre 5 y 400 mg (o más particularmente entre 5 y 200 mg) en 1-2 g de fluido vaginal (concentración 1-2 %) con las viscosidades que se muestran en la tabla de la figura 2, no se observan valores altos para los grados poliméricos de 3350 y 4000 (80-170 mPa·s, para soluciones al 50 %, que son ligeramente más altas que las del agua, que equivalen a aproximadamente 50 mPa·s) o valores compatibles con una capa de barrera física.

- 40 Por lo tanto, la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas en forma sólida para el tratamiento o prevención de atrofia vaginal que contienen, por unidad de dosificación, entre 5 y 400 mg de PEG de un grado superior a 3000.

- 45 Dosis más altas pueden generar presiones osmóticas que seguramente serían demasiado altas para las células mucosas, incompatibles con su integridad y, como se describe en detalle en la literatura con respecto a las concentraciones osmóticas, inducirían la lisis celular (valores de presión osmótica que exceden los 500 mOsm).

En una realización, la composición sólida de acuerdo con la invención contiene entre 5 y 200 mg de PEG por unidad de dosificación.

- 50 En una realización, la composición sólida de acuerdo con la invención contiene 25 mg de PEG por unidad de dosificación.

En una realización, la composición sólida de acuerdo con la invención contiene 200 mg de PEG con un grado superior a 3000 por unidad de dosificación.

En una realización, la composición sólida de acuerdo con la invención es un comprimido o cápsula.

En otra realización, el PEG se selecciona de PEG de grado 3350 y grado 4000.

5 Para superar el problema de hidratación parcial o incompleta del polímero en la forma de administración y para acelerar la rata de hidratación, obteniendo así un beneficio más rápido, se pueden agregar tensioactivos, es decir, sustancias que reducen la tensión superficial del medio acuoso en las superficies con las que entran en contacto, facilitando y estandarizando la humectación de dichas superficies y, por lo tanto, acelerando la penetración del agua requerida para la hidratación y disolución del polímero en las formas sólidas. Dichas sustancias reducen la tensión superficial del portador viscoso, que por lo tanto se difunde más fácilmente en la interfase. Por lo tanto, la presencia de un tensioactivo a baja concentración debilita las propiedades cohesivas internas del fluido, y al mismo tiempo fortalece la capacidad de difusión del polímero.

Los tensioactivos más seguros y más utilizados incluyen Span, Tween, aceite de ricino polioxi-etileno, laurilsulfato de sodio, el tensioactivo aniónico no polimérico arquetípico y los nonoxinolos, que poseen propiedades espermicidas.

15 Un compuesto tensioactivo que se tolera particularmente bien en el área vaginal es el glucósido de laurilo.

Las composiciones vaginales de acuerdo con la invención pueden contener un acidificante útil para generar un pH correcto para el área de administración. El acidificante preferido es el ácido láctico, que mantiene un pH óptimo en el fluido vaginal. Además, la acidez producida por el ácido ayuda a inhibir el crecimiento de diversos microbios patógenos.

El ácido láctico puede estar contenido en cantidades que varían de 15 a 50 mg por unidad de dosificación.

20 Para garantizar una acción rápida, las composiciones sólidas de acuerdo con la invención también pueden contener agentes desintegrantes como el carboximetil almidón de sodio, que causa hinchazón en la entrada del agua en la forma de dosificación, o polivinilpirrolidona, que genera canales profundos, y/o un diluyente soluble lo que ayuda a aumentar la penetración del agua en la forma sólida y la hidratación del polímero.

Los polialcoholes o azúcares pueden usarse como diluyentes, preferiblemente en una forma fácilmente soluble, a menudo porosa, por ejemplo obtenida por secado por aspersion. Se prefiere el uso de manitol.

El manitol puede estar contenido en cantidades variables de hasta 900 mg por unidad de dosificación.

Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden contener excipientes que facilitan su producción, seleccionados entre aglomerantes, lubricantes y deslizantes.

30 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener otros agentes activos útiles para la homeostasis del área vaginal, tales como prebióticos, probióticos vivos o inactivados (tindalizados).

Las composiciones se pueden preparar por métodos conocidos por la persona experimentada. Un proceso de preparación generalmente comprende las siguientes etapas:

- pesar los ingredientes
- granulación opcional en agua o agua y alcohol en un granulador/mezclador seguido de secado al horno del granulado
- mezclar con otros excipientes (diluyentes, deslizantes y lubricantes).
- comprimir en tabletas hechas con prensas para comprimidos adecuadas conocidas en la técnica, o llenar cápsulas de gelatina dura con una máquina de llenado de cápsulas adecuada.

La etapa de granulación puede omitirse si los materiales utilizados exhiben suficientes características de fluidez y compresibilidad en la máquina de llenado de cápsulas.

40 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle.

Ejemplo 1: Composición de acuerdo con la invención

Formulación: 1.1 g comprimido vaginal

Dosis diaria: 1 comprimido

Ingrediente	mg/comprimido	FUNCIÓN
Macrogol 3350	25.00	Ingrediente activo
XYLO-oligosacáridos	35.00	prebiótico

Ingrediente	mg/comprimido	FUNCIÓN
Ácido láctico	50.50	Acidificante
Lactobacillus plantarum (tyndalizado)	70.00	Probiótico
Glucósido de laurilo	2.00	Tensioactivo
Manitol	835.50	Diluyente soluble en agua
carboximetil almidón de sodio	30.00	Agente desintegrante
Polivinilpirrolidona	30.00	Agente desintegrante
Estearato de magnesio	20.00	lubricante
Dióxido de silicio	2.00	Deslizante

Ejemplo 2: Composición de acuerdo con la invención

Formulación: 1.1 g comprimido vaginal

Dosis diaria: 1 comprimido

Ingrediente	mg/comprimido	FUNCIÓN
Macrogol 4000	200.00	Ingrediente activo
Ácido bórico	100.00	Acidificante
Manitol	718.00	Diluyente soluble en agua
carboximetil almidón de sodio	30.00	Agente desintegrante
Polivinilpirrolidona	30.00	Agente desintegrante
Behenato de glicerilo	20.00	lubricante
Glucósido de laurilo	2.00	tensioactivo

5

Ejemplo 3: Composición de acuerdo con la invención

Formulación: 0.35 g cápsula vaginal, formato "0"

Dosis diaria: 1 cápsula

Ingrediente	mg/cápsula	FUNCIÓN
Macrogol 3350	25.00	Ingrediente activo
XYLO-oligosacáridos	35.00	prebiótico
Ácido láctico	50.00	Acidificante
Lactobacillus plantarum (tyndalizado)	70.00	Probiótico
Glucósido de laurilo	2.00	Tensioactivo
Gelatina	90.00	Capa exterior
carboximetil almidón de sodio	30.00	Agente desintegrante
Polivinilpirrolidona	30.00	Agente desintegrante
Estearato de magnesio	20.00	lubricante
Dióxido de silicio	2.00	tensioactivo

10 Ejemplo 4: Efecto sobre el tropismo

Como se muestra en la tabla 1, que reporta la escala del VIH (Vaginal Health Index, G. Bachmann. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas* 22 Supp. 1995, S1-85, en donde cuanto menor es la puntuación, mayor es la atrofia), el nivel de secreciones vaginales se considera un buen índice de funcionalidad vaginal, que está estrechamente conectado con el tropismo de la mucosa vaginal.

- 5 Vaginal Health Index (G. Bachmann. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas* 22 Supp. 1995, S1-85)

Tabla 1

Puntuación	Elasticidad	Secreciones	pH	Apariencia de mucosa	Humedad
1	Ninguna	Ninguna	>6	Petequias	Ninguna, mucosa inflamada
2	Pobre	Ligero, amarillo	5.6-6.0	Sangra levemente al contacto	Ninguna, mucosa no inflamada
3	Suficiente	Superficial, blanco	5.1-5.5	Sangra cuando se frota	Mínima
4	Buena	Moderado, blanco	4.7-5.0	Mucosa delgada, no friable	Moderada
5	Excelente	Normal	≤4.6	Mucosa normal	Normal

- 10 Además, el pH del fluido en el ambiente vaginal indica la funcionalidad correcta del tejido cuando su valor es ligeramente ácido.

La composición descrita en el ejemplo 1 se administró diariamente durante 10 días a 6 mujeres menopáusicas que se quejaban de atrofia vaginal, y la cantidad de fluidos presentes en la vagina se verificó durante el día, mucho después de la administración, que tuvo lugar la noche anterior, midiendo el aumento de peso de un hisopo absorbente para pruebas microbiológicas después de introducirlo en la vagina y dejarlo allí durante 1 minuto.

- 15 Se aplicó al mismo hisopo una tira de prueba de pH Litmus con una graduación específica para orina (valores de pH detectables: 4.5; 5.0; 5.5; 6.0; 6.25; y 6.5).

Los resultados, expuestos en la tabla 2, demuestran que el tratamiento mejora significativamente los parámetros que denotan un buen tropismo de la mucosa, es decir, la cantidad de secreción y el pH correspondiente.

Tabla 2

Sujeto No.	Edad	Secreción absorbida					
		Inicio del tratamiento		después de 5 días		después de 10 días	
		(mg)	pH	(mg)	pH	(mg)	pH
1	49	0.1	6	0.2	5.5	0.5	5
2	39	0.1	5.75	0.3	5.5	0.4	5.5
3	54	0.0	nd	0.1	6	0.2	5.7
4	51	0.3	5.5	0.5	5.5	0.6	5.0
5	47	0.2	5.5	0.7	4.5	0.7	4.5
6	56	0.1	6	0.3	5.5	0.4	5.5
N/D no medible							

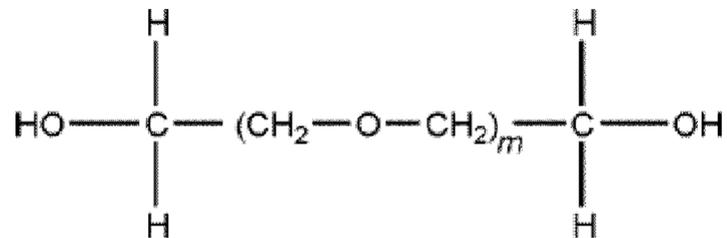
- 20

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica en forma sólida que comprende, por unidad de dosificación, entre 5 y 400 mg de un PEG con un grado de 3000 o más, para uso en el tratamiento tópico o prevención de atrofia vaginal.
- 5 2. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el PEG se selecciona de PEG 3350 y PEG 4000.
3. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la forma sólida se selecciona de comprimidos y cápsulas.
4. Composición para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un ingrediente seleccionado de un tensioactivo, un agente acidificante, un agente desintegrante y un diluyente soluble en agua.
- 10 5. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el tensioactivo es glucósido de laurilo.
6. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el agente acidificante es ácido láctico.
7. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el agente desintegrante es una mezcla de carboximetil almidón de sodio y polivinilpirrolidona.
8. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el diluyente soluble en agua es manitol.

15

Fig. 1



**Tabla I:** Formula estructural y peso molecular de polímeros típicos de polietilenglicol.

Grado	<i>m</i>	Peso molecular promedio
PEG 200	4.2	190–210
PEG 300	6.4	285–315
PEG 400	8.7	380–420
PEG 540 (mezcla)	—	500–600
PEG 600	13.2	570–613
PEG 900	15.3	855–900
PEG 1000	22.3	950–1 050
PEG 1450	32.5	1 300–1 600
PEG 1540	28.0–36.0	1 300–1 600
PEG 2000	40.0–50.0	1 800–2 200
PEG 3000	60.0–75.0	2 700–3 300
PEG 3350	75.7	3 000–3 700
PEG 4000	69.0–84.0	3 000–4 800
PEG 4600	104.1	4 400–4 800
PEG 8000	181.4	7 000–9 000

Fig. 2

Tabla IV: Especificaciones de PhEur 2005.

Tipo de PEG	Densidad (g/cm <sup>3</sup> )	Punto de congelamiento (°C)	Valor de hidroxilo	Viscosidad (dinámica) [mPa s (cP)]	Viscosidad (cinemática) [mm <sup>2</sup> /s (cSt)]
300	1.120	—	340-394	80-105	71-94
400	1.120	—	264-300	105-130	94-116
600	1.080	15-25	178-197	15-20	13.9-18.5
1000	1.080	35-40	107-118	22-30	20.4-27.7
1500	1.080	42-48	70-80	34-50	31-46
3000	1.080	50-56	34-42	75-100	69-93
3350	1.080	53-57	30-38	83-120	76-110
4000	1.080	53-59	25-32	110-170	102-158
6000	1.080	55-61	16-22	200-270	185-250
8000	1.080	55-62	12-16	260-510	240-472
20000	1.080	≥57	—	2700-3500	2500-3200
35000	1.080	≥57	—	11000-14000	10000-13000