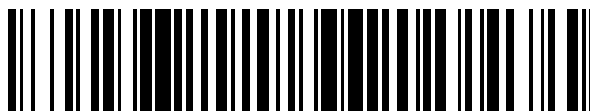


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 942**

51 Int. Cl.:

A61K 35/74 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 36/8962 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2007** **E 07019269 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013** **EP 1911455**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas vaginales tópicas**

30 Prioridad:

04.10.2006 IT mi20061912

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2013

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:

DI PIERRO, FRANCESCO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 426 942 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 farmacéuticas vaginales tópicas

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas vaginales tópicas con una acción local basada en lactobacilos, ácido láctico y extractos de ajo y/o sus derivados/fracciones.

5 **Técnica anterior**

En condiciones normales, la mucosa vaginal está poblada por una rica y variada flora de microorganismos, que muy a menudo son específicos de tejidos. Esta flora microbiana puede dividirse convenientemente en dos categorías: flora "residente", que está presente casi invariablemente, y que si se modifica, puede restablecerse; y flora "transitoria", que puede colonizar al huésped durante cortos periodos, pero que tiende a eliminarse por competición con los microorganismos residentes o los mecanismos de defensa del huésped. La flora transitoria también puede consistir en microorganismos posiblemente patógenos, pero no es muy común en individuos sanos.

La flora vaginal normal representa una barrera eficaz que reduce la probabilidad de colonización de las superficies del huésped por microorganismos patógenos (un fenómeno conocido como "resistencia a la colonización").

En adultos, el tratamiento con antibióticos, el estrés, la mala alimentación y las enfermedades modifican la calidad y cantidad de la flora vaginal microbiana beneficiosa, y por tanto exponen la mucosa vaginal a posibles infecciones. En consecuencia, surge el problema de conseguir un procedimiento de recolonización rápido y eficaz. Este procedimiento se facilita de modo significativo mediante "probióticos". Estos productos, normalmente utilizados como complementos nutricionales en la profilaxis de trastornos gastrointestinales, también pueden utilizarse "por vía tópica", es decir, aplicándose directamente sobre la mucosa para prevenir infecciones vaginales.

Los probióticos son microorganismos vivos que influyen favorablemente en la salud del huésped mejorando el equilibrio microbiológico. Los organismos probióticos deben ser:

- constituyentes normales de la flora humana o altamente adaptables a ese hábitat;
- capaces de adherirse específicamente al epitelio vaginal;
- fáciles de utilizar en la práctica clínica.

Las bacterias probióticas que cumplen esa definición están representadas principalmente por bacterias productoras de ácido láctico, y en particular por lactobacilos (acidófilos). Estos agentes microbianos vivos pueden realizar una rápida colonización, que en poco tiempo conduce a la realización de sus funciones:

- 1) protección mediante antagonismo directo contra poblaciones posiblemente patógenas (inhibición de adherencia al epitelio; producción de bacteriocinas; competición por nutrientes y sustratos; creación de condiciones de pH desfavorables y microambientes redox);
- 2) estimulación y educación del sistema inmunitario (activación de macrófagos, refuerzo de linfocitos citolíticos naturales, aumento de la producción de interferones, y equilibrio de poblaciones de linfocitos T-auxiliares 1 y 2).

La secreción vaginal normal tiene un pH ácido de alrededor de 4,5; esta acidez se debe a la producción de ácido láctico a partir del glucógeno resultante de la acción del bacilo de Doderlein (un lactobacilo particular). Para que en el epitelio vaginal exista una cantidad suficiente de glucógeno, se requiere un nivel normal de estrógenos; en consecuencia, en momentos de la vida en los que la producción de estrógenos es baja (en la preadolescencia o en la posmenopausia), el pH vaginal menos ácido hace más fácil la colonización por gérmenes patógenos. Como el tratamiento local basado en estrógenos no es muy práctico, este problema puede tratarse con el uso "tópico" de ácido láctico, reduciendo el pH a valores de aproximadamente 4, lo que por sí mismo constituye una barrera física considerable para la colonización por patógenos.

Uno de los constituyentes activos del extracto de ajo, la alicina, se conoce por su acción antimicrobiana contra numerosas bacterias, incluyendo el *Staphylococcus aureus*, que es el responsable de infecciones de la piel, y *Candida albicans*, que es responsable de infecciones por levaduras y aftas.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones vaginales tópicas, preferentemente comprimidos o cápsulas vaginales, basados en lactobacilos, ácido láctico y extracto de ajo.

Más particularmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen *Lactobacillus acidophilus*, ácido láctico y extracto de ajo.

Las composiciones de acuerdo con la invención proporcionan una fuerte barrera contra el desarrollo de infecciones vaginales habituales, y permiten mantener una flora microbiana comensal ideal en mujeres durante la maternidad o durante la menopausia. Las composiciones de acuerdo con la invención contendrán *Lactobacillus acidophilus* en una cantidad entre 100.000 y 20 billones por comprimido o cápsula vaginal, preferentemente 1 billón/comprimido o cápsula vaginal; ácido láctico en una cantidad de 1 a 50 mg, preferentemente 15 mg; y extracto de ajo en una

cantidad de 10 a 200 mg.

De acuerdo con una realización preferida, el extracto de ajo se presentará en forma de extracto deshidratado desodorizado, conteniendo aliína, alicina, ajoeno y disulfuro y trisulfuro de alilo. De acuerdo con una realización aún más preferida, el extracto de ajo se presentará en forma de extracto deshidratado desodorizado ajustado a un contenido de alicina del 1%.

De acuerdo con la presente invención, el comprimido o cápsula vaginal se inserta profundamente en la vagina, se disgrega en 5 minutos y libera los constituyentes activos, restableciendo y estableciendo de esta manera el pH vaginal al cabo de pocos minutos a unos valores de acidez de alrededor de 4-4,5, que es el que se considera ideal para proteger contra infecciones habituales. Al cabo de los siguientes pocos minutos, se produce la colonización de lactobacilos; que proliferan, con la ayuda de la reducción inmediata del pH producida por la liberación de ácido láctico y restableciendo las proporciones numéricas con la parte restante de la flora comensal, si fuera necesario.

Las consecuencias de esta estabilización son un claro bienestar del área vaginal seguido por una reducción del riesgo de infecciones bacterianas, fúngicas y micoplasmáticas.

La formulación vaginal tópica conduce a la liberación de los extractos derivados de ajo que poseen claras propiedades antivirales, bacteriostáticas/antibacterianas y antifúngicas.

Las composiciones de acuerdo con la invención, administradas por vía vaginal, pueden presentarse en forma de comprimidos, cápsulas, pesarios, óvulos, lavados vaginales, cremas y pomadas, preparados de acuerdo con los procedimientos convencionales bien conocidos en la tecnología farmacéutica, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., USA, junto con excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle.

Ejemplo 1

INGREDIENTE	DOSIS UNITARIA
	mg
Extracto de ajo deshidratado, desodorizado, ajustado a un contenido de alicina del 1%	100,000
<i>Lactobacillus acidophilus</i> 150 billones de UFC/g	106,667
Ácido láctico al 60%	15,000
Manitol CD	908,333
Explocel	60,000
Compritol E ATO	70,000
Levilita	40,000
Almidón Drygel de Cerestar	50,000
TOTAL	1.350,000

Ejemplo 2

INGREDIENTE	DOSIS UNITARIA
	mg
Extracto de ajo deshidratado, desodorizado, ajustado a un contenido de alicina del 1%	100,000
<i>Lactobacillus acidophilus</i> 150 billones UFC/g	106,667
Ácido láctico al 60%	15,000
Almidón Drygel de Cerestar	50,000
Levilita	10,000
Lactosa Pharmatose 200 M	64,833
Estearato de magnesio vegetal	3,500
TOTAL	350,000

REIVINDICACIONES

1. Formulaciones farmacéuticas vaginales tópicas **que comprenden concentraciones eficaces de** lactobacilos, ácido láctico y extracto de ajo.
- 5 2. Las composiciones reivindicadas en la reivindicación 1, que contienen *Lactobacillus acidophilus*, ácido láctico y extracto de ajo deshidratado.
3. Las composiciones reivindicadas en las reivindicaciones 1 y 2, que contienen *Lactobacillus acidophilus* en una cantidad comprendida entre 100.000 y 20 billones por comprimido o cápsula vaginal; ácido láctico al 60% en una cantidad de 1 a 50 mg; y extracto de ajo deshidratado en una cantidad de 10 a 220 mg.
- 10 4. Las composiciones reivindicadas en las reivindicaciones anteriores, que contienen *Lactobacillus acidophilus* en una cantidad de 1 billón/comprimido o cápsula vaginal; ácido láctico al 60% en una cantidad de 15 mg, y extracto de ajo deshidratado en una cantidad de 100 mg.
5. Las composiciones reivindicadas en las reivindicaciones anteriores, en las que el extracto de ajo está presente en forma de extracto deshidratado desodorizado ajustado a un contenido de alicina del 1%.
- 15 6. Las composiciones reivindicadas en las reivindicaciones anteriores, en forma de comprimidos, cápsulas, pesarios, óvulos, lavados vaginales, cremas y pomadas.