

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 773**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7016 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2004 PCT/DK2004/000410**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2004 WO04110461**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2004 E 04736632 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 1635847**

54 Título: **Tratamiento de los síntomas asociados a la vaginosis bacteriana**

30 Prioridad:

13.06.2003 DK 200300885

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

06.04.2020

73 Titular/es:

**IDH HOLDING APS (100.0%)
Karensdalvej 76
7100 Vejle, DK**

72 Inventor/es:

HANSEN, INGE, DORTHE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 752 773 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

Tratamiento de los síntomas asociados a la vaginosis bacteriana

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un medicamento de alta concentración de sacárido y usos del mismo para el tratamiento, mejora y/o profilaxis de síntomas asociados a la vaginosis bacteriana como se define en las reivindicaciones.

10

Antecedentes de la invención

La vaginosis bacteriana (VB) es un síndrome clínico caracterizado por secreción maloliente. La vaginosis bacteriana es el tipo más común de infección vaginal en mujeres en edad reproductiva, y representa el 45 % de todas las infecciones vulvovaginales. Además, se ha relacionado con una diversidad de infecciones del tracto genital superior y complicaciones obstétricas. Estas incluyen la enfermedad inflamatoria pélvica (PID), endometritis poscesárea, infección pélvica posthisterectomía, corioamnionitis, ruptura prematura de membranas (PROM) y parto prematuro y secreción. La prevención de estas infecciones para una mujer y su hijo es un tema importante en la salud de las mujeres (1).

20

El quince por ciento de los pacientes ginecológicos y el 10-30 por ciento de las mujeres embarazadas tienen VB, mientras que se estima que hasta el 60 por ciento de las mujeres que visitan una clínica para enfermedades de transmisión sexual padecen VB (1).

25 La vaginosis bacteriana se ha asociado con la raza no blanca, la actividad sexual y el dispositivo intrauterino, pero no hay estudios precisos disponibles. Hay indicios de transmisión sexual de la enfermedad, pero también se indican otras rutas.

30 La flora vaginal normal está dominada por lactobacilos, que representan el 95 por ciento de las bacterias presentes en la vagina, con otras bacterias facultativas y anaerobias presentes en cantidades pequeñas. La vaginosis bacteriana representa un cambio complejo en el ecosistema vaginal caracterizado por una reducción en la prevalencia y concentración de lactobacilos y un aumento en la prevalencia y concentración de *Gardnerella vaginalis*, bacilos anaerobios gramnegativos, y *Mycoplasma hominis*. En la VB, una flora que consiste principalmente en lactobacilos benignos se reemplaza por una flora que consiste en altas concentraciones de bacterias potencialmente virulentas.

35 Los lactobacilos mantienen el pH ácido en la vagina produciendo ácido láctico que mantiene un pH bajo de normalmente menos de 4.5. El pH bajo inhibe directamente el crecimiento de organismos anaerobios. Los lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno también parecen desempeñar un papel en la limitación de *Gardnerella* y la flora anaerobia de la vagina (1). Además, las especies especialmente virulentas de *Prevotella* y *Porphyromonas* están presentes en números particularmente altos en pacientes con VB (1).

40

45 Cuando las mujeres afectadas son sintomáticas, se quejan predominantemente de olor vaginal. El olor se describe como a pescado. Los pacientes a menudo se refieren a un olor vaginal vergonzoso, especialmente después del coito. Aproximadamente el 90 por ciento de los pacientes también notan una secreción leve a moderada. Los síntomas de dolor son raros porque la infección no está relacionada con la inflamación del tejido. Es posible que los pacientes con VB no muestren los síntomas que normalmente alertarían a sus médicos sobre la infección. De hecho, casi la mitad de las pacientes con VB no se quejan de secreción vaginal excesiva o maloliente.

El diagnóstico requiere la presencia de tres de los siguientes signos:

- 50 1. Una secreción no inflamatoria homogénea, de color blanco o gris, que se adhiere a la pared vaginal.
- 2. La presencia de células clave (>20 % de las células epiteliales en 400 aumentos) en el examen microscópico de frotis recientes.
- 55 3. El pH de las secreciones vaginales es superior o igual a 4.7.
- 4. Un olor a pescado de la secreción vaginal antes o después de añadir KOH al 10 %.

El cultivo de *Gardnerella vaginalis* no se recomienda como herramienta de diagnóstico, ya que no es específico.

60

Un estudio mostró que los pacientes con VB tenían un riesgo 5,1 veces mayor de endometritis posparto después de la cesárea que las pacientes con una flora dominante de lactobacilos.

Las pacientes con VB tienen una tasa cuatro veces mayor de celulitis de la cúpula vaginal después de la histerectomía abdominal que las pacientes con una flora dominante de lactobacilos (1).

5 La tasa de enfermedad inflamatoria pélvica postaborto fue tres veces menor en pacientes tratados con un antibiótico eficaz contra VB relacionado con pacientes tratados con placebo. La prematuridad tiene lugar 1,9 veces más comúnmente, y la ruptura prematura de membranas tiene lugar 3,5 veces más comúnmente en mujeres con VB que en aquellas sin VB. Las bacterias de VB a menudo se aíslan del líquido amniótico y podrían desempeñar un papel importante en el parto prematuro (1).

10

La medicina establecida ofrece el tratamiento de cualquiera de los dos antibióticos, clindamicina o metronidazol, por vía tópica o por vía oral.

15 El metronidazol como tratamiento de 7 días tiene una tasa de curación del 80 - 90 % después de 1 mes. Los efectos secundarios son náuseas, calambres abdominales y un sabor metálico. El paciente debe abstenerse de la ingesta de alcohol, ya que puede producir efectos antiabuso. No se recomienda en el primer trimestre del embarazo.

20 La clindamicina como tratamiento de 7 días tiene los mismos efectos que el metronidazol, y sus efectos secundarios son menores, aunque es posible que se produzca diarrea. Las preocupaciones sobre la colitis por *Clostridium difficile* han impedido el uso generalizado.

La aplicación tópica a través de preparaciones vaginales ha minimizado los efectos secundarios; sin embargo, este enfoque es más costoso.

25 La tasa de curación es alta, pero una proporción significativa de mujeres padece recaídas y recidivas. Existe evidencia de que persisten anomalías bioquímicas y microbiológicas residuales en estas mujeres (2).

30 Se han recomendado diferentes medidas alternativas (bacterias de yogur vivo, preparaciones de *Lactobacillus acidophilus*, enjuagues de ácido acético (varios resultados en Internet). Los estudios de yogur vivo o *Lactobacillus acidophilus* no han demostrado beneficios (3).

35 En la patente de EE.UU. 6.440.949 se sugiere un método para aumentar la acidez en la vagina. El método sugiere administrar una cantidad del 2,5 % al 17 % (p/v) de uno o más sacáridos en un medicamento ácido. La patente prueba diferentes concentraciones de sacáridos, pero ninguna de las concentraciones muestra una disminución significativa en el pH y, además, ninguna de las concentraciones muestra la eliminación de las bacterias causantes del olor, las bacterias gramnegativas (G-b). En el documento US 6.440.949, no se muestra ninguna relación entre la concentración del sacárido y los resultados obtenidos.

40 El documento US 3 860 707 divulga el uso de una composición que contiene aproximadamente el 50 % en peso del disacárido lactulosa para el tratamiento de la vaginitis, caracterizada por la aparición de secreción vaginal.

45 El documento US 5 314 904 divulga el uso de una composición farmacéutica vaginal administrable a través de la ruta tópica que comprende rifaximina, el 72 % en peso de lactosa, y el 12 % en peso de almidón de maíz para el tratamiento de la vaginosis bacteriana (VB), incluyendo VB causada por *Gardnerella vaginalis*. La presencia de VB se determinó por un "olor a pescado de la secreción vaginal".

El documento GB 681 105 divulga una composición farmacéutica para aplicación vaginal que contiene el 20 % en peso de lactosa.

50 El documento EP 0 404 376 se refiere al tratamiento de la vaginosis bacteriana y divulga una mezcla de comprimidos que comprende metronidazol y un alto porcentaje de lactosa.

Resumen de la invención

55 La invención se refiere a un medicamento que comprende un sacárido, seleccionándose dicho sacárido del grupo que consiste en lactosa y sacarosa y combinaciones de los mismos, donde el medicamento incluye menos de 10^5 bacterias por unidad de dosificación, donde una unidad de dosificación es de 10 mg a 10 g de medicamento, y donde dicho sacárido o sacáridos son el único principio activo en dicho medicamento, y

60 a) donde el medicamento es una cápsula vaginal o comprimido vaginal y comprende al menos el 90 por ciento en peso de dicho sacárido o sacárido o

b) donde el medicamento es un gel o suspensión de supositorio vaginal que comprende al menos el 20 por ciento en peso de dicho sacárido o sacáridos

5 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del olor vaginal y/o el prurito de la vulva como síntomas causados por la vaginosis bacteriana.

Además, la fermentación por las bacterias de ácido láctico en la vagina conduce a una alta concentración de ácido, por lo que las bacterias malignas se inhiben y se prolonga el periodo sin síntomas después del tratamiento. Si es necesario, el tratamiento puede prolongarse sin limitaciones, ya que no se producen efectos secundarios adversos.

10

Por el término "síntomas asociados con la vaginosis bacteriana" se entiende que el medicamento puede usarse para tratar los síntomas, independientemente de si el diagnóstico de vaginosis bacteriana se ha establecido de acuerdo con los criterios expuestos anteriormente.

15 El presente inventor ha encontrado que una alta concentración de sacáridos alivia los síntomas asociados con la vaginosis bacteriana y prolonga el periodo sin síntomas después del tratamiento. El medicamento comprende al menos el 20 por ciento en peso de sacárido; sin embargo, se prefiere que el medicamento de sacárido comprenda aún más sacárido. Por consiguiente, el medicamento comprende preferiblemente al menos el 25 por ciento en peso del sacárido, tal como al menos el 40 por ciento en peso de sacárido, tal como al menos el 50 por ciento en peso de
20 sacárido, tal como al menos el 75 por ciento en peso de sacárido, tal como al menos el 90 por ciento en peso de sacárido, como al menos el 95 por ciento en peso de sacárido, tal como al menos el 98 por ciento en peso de sacárido, tal como el 100 por ciento en peso de sacárido. El término "porcentaje en peso" se usa en su significado normal, es decir, gramos (g) de sacárido en gramos del medicamento.

25 Es importante que el medicamento esté sustancialmente libre de bacterias, en particular sustancialmente libre de bacterias de ácido láctico. Por el término "sustancialmente libre de bacterias" se entiende que el medicamento incluye menos de 10^5 bacterias por dosificación, tal como menos de 10^4 bacterias por dosificación, tal como menos de 10^3 bacterias por dosificación, tal como menos de 10^2 bacterias por dosificación. En particular, el medicamento incluye menos de 10^5 bacterias de ácido láctico por dosificación, tal como menos de 10^4 bacterias de ácido láctico por
30 dosificación, tal como menos de 10^3 bacterias de ácido láctico por dosificación, tal como menos de 10^2 bacterias de ácido láctico por dosificación. Las bacterias del ácido láctico son, por ejemplo, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum*.

Además, se prefiere que el medicamento de acuerdo con la invención también trate o prevenga la vaginosis bacteriana. Esto puede examinarse midiendo el pH vaginal. Un pH vaginal es normalmente inferior a 4,5. Por consiguiente, una disminución del pH vaginal por debajo de 4,7, más preferiblemente por debajo de 4,5, es una indicación de que la vaginosis bacteriana ha sido tratada.

Por consiguiente, el sacárido se selecciona de lactosa y sacarosa, preferiblemente seleccionado de lactosa.

40

El medicamento puede comprender un tipo de sacárido o una mezcla de sacáridos, donde todos los sacáridos son adecuados de acuerdo con la invención.

El medicamento de acuerdo con la invención es útil para tratar, mejorar y/o prevenir los síntomas asociados con la vaginosis bacteriana como se ha definido anteriormente, independientemente de las bacterias que causan la
45 vaginosis. En particular, el medicamento se usa para tratar, mejorar y/o prevenir los síntomas causados por bacterias seleccionadas de *Gardnerella vaginalis*, bacilos gramnegativos, y *Mycoplasma hominis*. Más específicamente, el medicamento se usa para tratar, mejorar y/o prevenir los síntomas causados por bacterias seleccionadas de bacilos anaerobios gramnegativos.

50

El medicamento de acuerdo con la invención se aplica preferiblemente directamente en la vagina y, por lo tanto, el medicamento se formula preferiblemente para aplicación tópica. Por consiguiente, el medicamento puede tener cualquier forma adecuada para administración tópica. En una realización, el medicamento está en forma de un gel de supositorio vaginal. En otra realización, el medicamento está en forma de una cápsula vaginal. En otra realización
55 más, el medicamento está en forma de un comprimido vaginal. En una realización adicional, el medicamento está en forma de una suspensión.

El medicamento comprende preferiblemente una composición farmacéutica que comprende un sacárido como se describe en el presente documento opcionalmente mezclado con aditivos y/o vehículos farmacéuticamente aceptables
60 adecuados. El sacárido puede formularse de cualquier manera adecuada, por ejemplo en forma de un monohidrato.

Ejemplos de aditivos y vehículos farmacéuticamente aceptables son polietilenglicoles, glicerol, agar agar,

carragenano, almidones modificados, estearatos y agua. En particular, se prefiere que los aditivos o vehículos no estén basados en proteínas, ya que una fuente de proteínas puede contrarrestar los efectos beneficiosos del medicamento. En una realización preferida, el aditivo es estearato de magnesio o estearato de sodio.

5 En un aspecto, la invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende el sacárido como se describe anteriormente en las concentraciones descritas anteriormente y que opcionalmente comprende además aditivos y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 El pH de la composición farmacéutica antes de la aplicación a la vagina está preferiblemente en el intervalo de 5,5 a 8,0, tal como de 6,5 a 7,5, más preferiblemente de aproximadamente 7,0.

La conservación del producto está asegurada preferiblemente por una baja actividad de agua, opcionalmente producción aséptica y envasado, y si es necesario, ácido sórbico o conservantes parabenos.

15 El medicamento de acuerdo con la invención tiene una larga vida útil a temperatura ambiente.

Se divulga adicionalmente un método para tratar, mejorar y/o prevenir los síntomas asociados con la vaginosis bacteriana, donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un medicamento que comprende un sacárido, donde el sacárido es como se ha definido anteriormente.

20 El medicamento puede administrarse una o más veces al día, según sea necesario durante un periodo de 1 a 7 días, pero si es necesario, el tratamiento puede prolongarse sin limitaciones.

25 Además, el medicamento puede administrarse de manera intermitente de acuerdo con las necesidades del individuo a tratar.

El medicamento se administra en dosificaciones, donde una unidad de dosificación es de 10 mg a 10 g de medicamento. En una realización más preferida, la unidad de dosificación es de 1-5 g de medicamento.

30 Los sacáridos son el componente activo esencial del medicamento de acuerdo con la invención, y pueden cumplir el objeto de la invención.

35 Para probar la funcionalidad del medicamento, el medicamento de la invención también puede comercializarse como un kit de partes que comprende la composición farmacéutica como se ha definido anteriormente y al menos un medio de medición de pH, para medir el pH vaginal.

40 El medio de medición de pH es preferiblemente una tira indicadora de pH, tal como una tira indicadora de Merck que muestra pH en el intervalo 4,0-7,0. Los medios de medición de pH pueden aplicarse directamente a la mucosa vaginal para la medición.

Ejemplos

Ejemplo 1

45 Gel de supositorio vaginal

Ingredientes:

Lactosa, secada por pulverización (alfa monohidrato)	40 %
Macrogol (polietilenglicoles) 1000	5 %
Macrogol (polietilenglicoles) 3000	5 %
Parabenos*	0,1 %
Hidrogenofosfato disódico	0,1 %
Agua	49,8 %
pH 7,0	

*Mezcla 8:2 de para hidroxibenzoato de metilo y propilo

50 Los ingredientes se mezclan homogéneamente, la suspensión resultante se esteriliza por medio de calor y se dispensa

asépticamente en un envase estéril.

1 dosis = 1 – 3 ml

5 **Ejemplo 2**

Gel de supositorio vaginal

Lactosa, secada por pulverización (alfa monohidrato)	40 %
Glicerol	15 %
Agar	2 %
Hidrogenofosfato disódico	0,1 %
Agua	42,9 %
pH 7,0	

10

Los ingredientes se calientan hasta el punto de ebullición y se mezclan homogéneamente. Después, se esterilizan por calor y se dispensan asépticamente en envases estériles.

1 dosis = 1 – 3 ml

15 **Ejemplo 3**

Gel de supositorio vaginal

Lactosa, secada por pulverización (alfa monohidrato)	50 %
Glicerol	15 %
Carragenano (lota o mezcla)	0,8 %
Hidrogenofosfato disódico	0,1 %
CaCl ₂	0,1 %
Agua	34 %
pH 7,0	

20

Los ingredientes se calientan hasta el punto de ebullición y se mezclan homogéneamente. Después, se esterilizan por calor y se dispensan asépticamente en envases estériles.

1 dosis = 1 – 3 ml

Ejemplo 4

25

Cápsula vaginal

Lactosa, secada por pulverización (alfa monohidrato) Encapsulada en cápsulas producidas a partir de almidones modificados Las cápsulas se preparan de manera convencional.

30 Dosificación: 0.5 - 3 gramos

Ejemplo 5

Comprimidos vaginales

35

Lactosa, Fast Flo	90 %
Almidón 1500 (almidón modificado)	10 %

Los ingredientes se mezclan homogéneamente, y la mezcla resultante se prensa en comprimidos de una manera

convencional. Las materias primas de buena calidad microbiológica y las instalaciones de producción higiénica aseguran la calidad microbiológica requerida.

Dosificación: 0.5 - 3 gramos

5 Ejemplo 6

Comprimidos vaginales

Lactosa, secada por pulverización (alfa monohidrato)	95 %
Polietilenglicol	5 %

10 Los ingredientes se mezclan homogéneamente, y la mezcla resultante se prensa en comprimidos de una manera convencional. Las materias primas de buena calidad microbiológica y las instalaciones de producción higiénica aseguran la calidad microbiológica requerida.

Dosificación: 0.5 - 3 gramos

15 Ejemplo 7

Comprimidos vaginales

Lactosa, secada por pulverización (alfa monohidrato)	100 %
--	-------

20 La lactosa se comprime en comprimidos de manera convencional. Las materias primas de buena calidad microbiológica y las instalaciones de producción higiénica aseguran la calidad microbiológica requerida.

Dosificación: 0.5 - 3 gramos

Ejemplo 8

25

Suspensión

Lactosa, secada por pulverización (alfa monohidrato)	50 %
Hidrogenofosfato disódico	0,1 %
Agua	49,9 %
pH 7,0	

Los ingredientes se mezclan homogéneamente, y la suspensión resultante se prensa se esteriliza por medio de calentamiento.

30

1 dosificación = 1 - 3 ml mediante el uso de un dispositivo de aplicación

Ejemplo 9

35 Tratamiento

Una mujer había padecido molestias y secreciones vaginales con olor a pescado recurrentes después de dos tratamientos de 7 días con metronidazol. El pH vaginal fue de aproximadamente 5,3, variando entre 5,0 y 5,5.

40 Una suspensión de lactosa (1-3 ml) como se preparó en el Ejemplo 8 se instiló en la vagina dos veces al día. Después de aproximadamente 24 horas, el pH bajó a 4,7 y el olor a pescado desapareció. La aplicación continua una vez al día redujo aún más el pH a aproximadamente 4,4. El tratamiento continuó durante 4 días.

Después de 4 días, reaparecieron tal como el olor a pescado; sin embargo, los síntomas desaparecieron después de un día del tratamiento descrito anteriormente.

45

Bibliografía

1. SOGC Clinical Practice Guidelines No. 14 March 1997. Bacterial vaginosis.
2. Priestley, Cecilia JF, and GR Kinghorn. "Bacterial Vaginosis." British Journal of Clinical Practice 50, No. 6 (September 1996): 331-334.

50

3. Larsson, P.G. Treatment of bacterial vaginosis. *Int. J. STD AIDS* 1992; 3: 239-247.

4. Gardnerella vaginalis (2003) M. J. Pickett, James R. Greenwood, Sydney M. Harvey.

5

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que comprende un sacárido, seleccionándose dicho sacárido del grupo que consiste en lactosa y sacarosa y combinaciones de los mismos, donde el medicamento incluye menos de 10^5 bacterias por 5 unidad de dosificación, donde una unidad de dosificación es de 10 mg a 10 g de medicamento, y donde dicho sacárido o sacáridos son el único principio activo en dicho medicamento, y
 - a) donde el medicamento es una cápsula vaginal o comprimido vaginal y comprende al menos el 90 por ciento en peso de dicho sacárido o sacárido o
 - b) donde el medicamento es un gel o suspensión de supositorio vaginal que comprende al menos el 20 por ciento 10 en peso de dicho sacárido o sacáridos para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del olor vaginal y/o el prurito de la vulva como síntomas causados por la vaginosis bacteriana.
2. El medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde un síntoma es un olor vaginal desagradable, tal como un olor a pescado. 15
3. El medicamento para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde un síntoma es prurito de la vulva.
4. El medicamento para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el 20 sacárido es lactosa.
5. El medicamento para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la vaginosis bacteriana es causada por bacterias seleccionadas de *Gardnerella vaginalis*, bacilos gramnegativos, y *Mycoplasma hominis*. 25
6. El medicamento para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el medicamento está en forma de un gel de supositorio vaginal.
7. El medicamento para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el 30 medicamento está en forma de una cápsula vaginal.
8. El medicamento para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el medicamento está en forma de un comprimido vaginal.
- 35 9. El medicamento para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el medicamento está en forma de una suspensión.
10. El medicamento para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde una unidad de dosificación es de 1-5 g de medicamento.