



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0109078-0 B1

(22) Data do Depósito: 06/03/2001

(45) Data de Concessão: 14/03/2017



(54) Título: COMPOSIÇÃO ANTIMICROBIANA E CONTRACEPTIVA QUE REDUZ O RISCO DE TRANSMISSÃO OU INFECÇÃO POR DOENÇA SEXUALMENTE TRANSMITIDA ATRAVÉS DE ATIVIDADE SEXUAL

(51) Int.Cl.: A61K 9/06; A61K 9/20; A61P 15/18; A61K 9/00

(30) Prioridade Unionista: 07/03/2000 US 60/187574

(73) Titular(es): RUSH - PRESBYTERIAN-ST. LUKE'S MEDICAL CENTER

(72) Inventor(es): SANJAY GARG; LOURENS JAN DIRK ZANEVELD; ROBERT ANTHONY ANDERSON, JR.; DONALD PAUL WALLER

“COMPOSIÇÃO ANTIMICROBIANA E CONTRACEPTIVA QUE REDUZ
O RISCO DE TRANSMISSÃO OU INFECÇÃO POR DOENÇA
SEXUALMENTE TRANSMITIDA ATRAVÉS DE ATIVIDADE SEXUAL”

Pedidos relacionados

- 5 Este pedido se baseia no e reivindica o benefício do Pedido
Provisório US número de série 60/187,574, depositado em 7 de março de
2000.

Campo da invenção

- 10 Esta invenção refere-se geralmente a composições e métodos
para prevenir a transmissão de doenças sexualmente transmitidas (DSTs) e/ou
reduzir a taxa de transmissão dessas doenças sexualmente transmitidas em
indivíduos sexualmente ativos. Esta invenção também se refere, de uma
maneira geral, a composições e métodos para prevenir a concepção e/ou
reduzir o risco de concepção em fêmeas sexualmente ativas. Embora não
15 desejando ater-nos à teoria, acredita-se que as composições da presente
invenção, quando usadas no interior da vagina durante a relação sexual,
tendem a aprisionar fisicamente e inativar micróbios patogênicos associados
com DSTs e também espermatozóides contidos no ejaculado que pode ser
depositado no interior da vagina. As presentes composições e métodos são
20 especialmente efetivos para prevenir ou reduzir a probabilidade de concepção
em fêmeas e reduzir o risco de serem infectadas por, ou de transmitirem,
doenças sexualmente transmitidas durante a relação sexual macho/fêmea. No
entanto, elas podem ser usadas por indivíduos heterossexuais, homossexuais,
e bissexuais para reduzir o risco de ser infectados por, ou de transmitirem,

uma doença sexualmente transmitida através de contato sexual. O presente método desta invenção é especialmente efetivo quando usado em conjunto com técnicas denominadas de "sexo seguro".

O método desta invenção compreende geralmente a aplicação
5 de uma determinada quantidade do gel aprisionador no interior da vagina. Embora se possa utilizar um aplicador para aplicar o gel aprisionador no interior da vagina, um aplicador desse tipo pode ser usado para aplicar o gel aprisionador no interior da vagina, sendo que um tal aplicador pode ser removido antes da atividade sexual. De preferência, o gel aprisionador é
10 aplicado antes da atividade sexual. Embora talvez não tão efetivo, ele pode ser aplicado após a atividade sexual; sendo que uma tal aplicação retardada deveria ocorrer o mais breve possível após a atividade sexual. É possível obter proteção incrementada através da aplicação do gel aprisionador imediatamente antes e imediatamente após a atividade sexual. Embora o
15 presente gel aprisionador seja projetado para proporcionar atividade anti-DST durante a atividade heterossexual, ele também pode fornecer proteção contra DSTs durante outra atividade sexual (p. ex., sexo anal heterossexual ou homossexual); em todo este pedido, com uma referência à relação sexual heterossexual pretende-se incluir outras formas de atividade sexual.

20 Os géis aprisionadores da presente invenção apresentam, ambos, atividades antimicrobiana e contraceptiva. As formulações antimicrobianas e contraceptivas da presente invenção apresentam geralmente menos efeitos colaterais do que contraceptivos vaginais convencionais (p. ex., nonoxinol-9). Por exemplo, os géis aprisionadores
25 úteis nesta invenção geralmente não são tóxicos (ou apenas ligeiramente tóxicos) em seus níveis efetivos para a flora vaginal natural e benéfica e, assim, não perturbam significativamente o balanço microbiológico local. Evidentemente, a inclusão de contraceptivos, como nonoxinol-9 nos presentes géis aprisionadores aumentará o risco de efeitos colaterais. No

entanto, de uma maneira geral, esses contraceptivos podem ser adicionados geralmente às presentes composições a níveis mais baixos do que encontrados em contraceptivos vaginais convencionais enquanto conservam sua eficácia. Além disso, as presentes composições são geralmente não-citotóxicas (ou, pelo menos, apenas o são em grau mínimo) e não causam irritação ou lesões da vagina ou do cérvix. Adicionalmente, os géis aprisionadores da presente invenção auxiliam a manter o nível de pH no interior da vagina em níveis ácidos naturais (geralmente em torno de um pH de cerca de 3,5 a 4,5) e, portanto, proporcionam uma proteção ainda maior.

5

10 Manter o pH a tais níveis ácidos reduz o risco de concepção e também de infecção por micróbios causadores de DST ao mesmo tempo que mantém o balanço microbiológico local. Além disso, ao reduzir o risco de dano ao revestimento vaginal, o risco de infecção por DSTs, incluindo HIV (vírus da imunodeficiência humana, é ainda mais reduzido. Adicionalmente, os géis aprisionadores desta invenção podem ser usados para prevenir e/ou tratar

15

vaginite e/ou vaginose bacteriana.

Quando sêmen é ejaculado na vagina, o gel aprisionador da presente invenção causa espessamento da mistura gel/sêmen, formando uma estrutura semi-sólida da qual micróbios patogênicos ejaculados (p. ex.,

20

micróbios causadores de DST, incluindo HIV) e espermatozóides não podem escapar, ou apenas o fazem lentamente, desta forma prevenindo ou reduzindo significativamente a migração através do trato genital inferior. O gel aprisionador também tende a endurecer o muco cervical, desta forma prevenindo ou diminuindo a penetração de esperma do muco vaginal e

25

obstruindo a passagem através do canal cervical. Prevenção adicional de infecção de DST por meio do gel aprisionador surge através da formação de uma barreira protetora, bioadesiva, sobre o revestimento vaginal (p. ex., o epitélio escamoso estratificado) ou sobre o revestimento retal no caso de sexo anal. Para aumentar ainda mais a atividade anti-DSTs e/ou contraceptiva dos

géis aprisionadores desta invenção, é possível incluir microbiocidas e/ou espermicidas (p. ex., nonoxinol-9 e outros) nas presentes formulações. Espera-se que níveis mais baixos desses microbiocidas e/ou espermicidas possam ser usados nas presentes composições e métodos ao mesmo tempo em
5 que se mantém elevada atividade contraceptiva, desta forma reduzindo os efeitos colaterais desses microbiocidas e/ou espermicidas.

Anterioridades da invenção

Em anos recentes, doenças sexualmente transmitidas (DSTs) tornaram-se um problema médico cada vez maior e uma preocupação em todo
10 o mundo. A epidemia de HIV/AIDS durante a última década sub-avaliou significativamente e dramaticamente a ameaça de DSTs para a população humana. A melhor abordagem, e talvez a única realística, para este crescente problema de DSTs (especialmente HIV/AIDS) parece estar reduzindo o risco de transmissão de DSTs por organismos patogênicos e, assim, reduzindo o
15 número de indivíduos que se tornaram infectados recentemente. Mesmo quando tratamentos ou curas se tornam disponíveis, a prevenção de infecções no primeiro momento provavelmente permanecerá sendo a primeira linha de defesa. Por razões médicas, psicológicas, e econômicas, é preferível prevenir a infecção inicial ao invés de tratar, e até mesmo curar, indivíduos com DSTs.

20 Presentemente, a educação relativa às DSTs, seus modos de transmissão, e as técnicas denominadas de "sexo seguro", mostraram-se promissoras em reduzir os riscos de transmissão de DST através de atividade sexual, pelo menos em algum grau nos países mais desenvolvidos. A seleção de estoques de sangue ajudou a reduzir o risco de transmissão desses
25 organismos causadores de DST via transfusões de sangue e práticas médicas relacionadas. No entanto, a disseminação dessas DSTs não foi obstada em um grau satisfatório, mesmo em países desenvolvidos com programas de educação ativos e progressivos. Mesmo com sua conhecida eficácia na prevenção de DSTs, técnicas correntes de sexo seguro não são sempre

utilizadas, ou não são usadas apropriadamente, devido a muitas razões (p. ex., desleixo, falta de conhecimento, técnicas inadequadas, barreiras culturais, atividade sexual não-planejada ou espontânea, e análogos). Além disso, mesmo quando usadas, técnicas de sexo seguro (exceto talvez a abstinência)

5 não são sempre efetivas. Por exemplo, preservativos oferecem geralmente uma eficácia de apenas cerca de 80 a cerca de 90 por cento na prevenção da concepção quando usados sozinhos; no caso de falhas desse tipo, organismos causadores de DST, se presentes, podem passar de um parceiro sexual para o outro.

10 Diversos dispositivos de controle de natalidade - incluindo métodos de barreira e contraceptivos vaginais - encontram-se correntemente disponíveis. Alguns destes também podem apresentar adicionalmente pelo menos algum grau de atividade anti-DST. Por exemplo, preservativos podem auxiliar a prevenir a transmissão de DSTs desde que sejam utilizados

15 apropriadamente e/ou que desempenhem apropriadamente. Reporta-se que o nonoxinol-9, correntemente um dos agentes contraceptivos mais amplamente utilizados, pelo menos em alguns casos, reduz o risco de transmissão de algumas DSTs. O nonoxinol-9, que é um detergente não-iônico com fortes propriedades tensoativas, como a maior parte dos outros contraceptivos

20 baseados em químicos atua matando ou, de outra forma, imobilizando espermatozóides (p. ex., atividade espermaticida). O nonoxinol-9 é um potente agente citotóxico que tende a romper não-especificamente membranas celulares. No entanto, estas propriedades dão origem a algumas desvantagens muito significativas. O nonoxinol-9 pode lesionar o epitélio

25 vaginal/cervical e outras células mesmo a concentrações tão baixas quanto de cerca de 0,0005 por cento (*in vitro*). Estudos clínicos confirmaram o rompimento epitelial da vagina e do cérvix a concentrações normalmente presentes nas formulações contraceptivas vaginais (geralmente maiores do que cerca de 3 por cento de nonoxinol-9). O nonoxinol-9 também rompe a

flora vaginal normal que proporciona um mecanismo protetor, talvez por manter um pH baixo, para proteger contra a invasão de micróbios patogênicos. O nonoxinol-9 também podem dissolver ou remover parcialmente o revestimento protetor de glicoproteína na vagina. Os efeitos
5 citotóxicos, prejudiciais à flora, e removedores de glicoproteína, do nonoxinol-9 podem levar a danos ou prejuízos vaginais, incluindo lesões. Algumas mulheres são especialmente sensíveis ao nonoxinol-9 e manifestam estes efeitos mesmo com o uso meramente ocasional. A disrupção destes mecanismos protetores devido ao nonoxinol-9 pode efetivamente aumentar
10 os riscos de infecções por DST devido à degradação dos mecanismos protetores, e, especialmente a ocorrência de lesões, permite que os organismos causadores de DST tenham um caminho mais fácil para o interior das células. Adicionalmente, a disrupção destes mecanismos protetores devido ao nonoxinol pode aumentar o risco de vaginite e/ou vaginose
15 bacteriana.

Evidentemente, diversos cremes e ungüentos vaginais comerciais estão disponíveis correntemente nas prateleiras ou mediante receita ou encontram-se em diversos estágios de desenvolvimento. O nonoxinol-9, octoxinol-9, e cloreto de benzalcônio encontram-se geralmente
20 disponíveis como supositórios, insertos, cremes, películas, espumas, e géis. Exemplos desses tipos de produtos comerciais incluem, por exemplo, K-Y PlusTM (2,2 por cento de nonoxinol-9; Advanced Care Products, Raritan, NJ); EncareTM (3 por cento de nonoxinol-9; Thompson Medical Co., West Palm Beach, FL); Gynol II (Advanced Care Products, Raritan, NJ); Ortho Options
25 Conceptrol (Advanced Care Products, Raritan, NJ); Semicid (Whitehall Robbins Healthcare, Madison, NJ); e Advantage-S (Columbia Laboratories, Aventura, FL). Como discutido acima, os níveis de nonoxinol-9 ou de outros agentes citotóxicos contidos nesses produtos são geralmente disruptivos para a vagina e cérvix e perturbam o meio vaginal normal. Além disso, essas

formulações apresentam uma capacidade meramente limitada, se alguma, para prevenir infecção por DST. Efetivamente, muitas mulheres que utilizam esses produtos reportam sensação de queimação e de dor suficientes para encerrar o uso dos produtos. Géis projetados para controlar o pH vaginal também estão disponíveis. Por exemplo, Aci-JelTM (Ortho-McNeil Pharmaceutical Corp., Raritan, NJ) é um gel tamponado dispersável em água apresentando um pH de 3,9 a 4,1 que é usado para restaurar e manter a acidez normal da vagina. Géis desse tipo são projetados para controlar o pH vaginal e não são projetados para prevenir DSTs e/ou concepção; estes géis não aprisionam e/ou inativam patógenos causadores de DST ou espermatozóides.

A patente U.S. nº 5,439,685 (8 de agosto de 1995) proporciona uma composição farmacêutica para a prevenção de doenças sexualmente transmitidas. Reporta-se que estas composições produzem uma película ou camada de barreira sobre a mucosa da vagina que previne o contato dos micróbios causadores de DST com as superfícies da vagina. No entanto, estas formulações não formam uma matriz semi-sólida com o ejaculado de modo a aprisionar efetivamente micróbios causadores de DST e/ou espermatozóides; nem causam endurecimento do muco cervical para prevenir a entrada de espermatozóides. Estes géis também podem conter agentes citotóxicos, como nonoxinol-9, cloreto de benzalcônio, e colato de sódio que, apesar da película ou barreira, ainda pode ser disruptivo para a vagina e o cérvix. Finalmente, estes géis são projetados para serem usados em conjunto com um dispositivo vaginal, como um tampão, diferentemente da presente invenção.

Mais recentemente, BufferGelTM (ReProtect LLC, Baltimore, MD), desenvolvido na John Hopkins University, está sendo submetido a ensaios clínicos. Reporta-se que o BufferGelTM é um gel de polímero carregado negativamente, não-absorvível, com alto peso molecular, projetado para manter o pH vaginal abaixo de 5 na presença de sêmen. Conforme

detalhado na patente U.S. nº 5,617,877 (8 de abril de 1997), BufferGel™ baseia-se em um polímero constituído de monômeros carboxilados (de preferência ácidos poliacrílicos reticulados, como por exemplo, polímeros Carbopol® (homo- e co-polímeros de ácido acrílico com alto peso molecular reticulados com um poliéter de polialquenila; disponível junto à BF Goodrich)) para controlar o pH vaginal. BufferGel™ não aprisiona micróbios causadores de DST e/ou espermatozóides ejaculados nem endurece o muco cervical, desta forma permitindo que os micróbios causadores de DST e/ou espermatozóides ejaculados migrem rapidamente através do trato genital inferior. Além disso, a composição é projetada para ser usada com um dispositivo inserido na vagina e posicionado cobrindo o cérvix. Para ser efetivo, o dispositivo precisa permanecer em sua posição cobrindo o cérvix. A remoção do dispositivo ou um deslocamento de sua posição relativamente ao cérvix pode destruir, ou pelo menos reduzir significativamente, sua efetividade. Como detalhado na patente, o "dispositivo posiciona quantidades apropriadas de tamponadores adequados em uma configuração em forma de domo que proporciona posicionamento estável do dispositivo em torno do cérvix. A grande área superficial do dispositivo e sua forma circular elástica ocasionam que o mesmo se projete para o fórnice vaginal posterior, alargando delicadamente a mucosa vaginal contra a superfície do dispositivo, desta forma prevenindo a acumulação do ejaculado em um *cul-de-sac* relativamente acessível. O dispositivo é altamente absorvivo, e rapidamente seqüestra e acidifica tanto sêmen como fluido menstrual". Evidentemente, o uso desse tipo de dispositivos em combinação com BufferGel™ requer que o usuário desenvolva e mantenha habilidade e motivação significativas para a colocação apropriada do dispositivo. Além disso, provavelmente ocorrerá uma redução do prazer e da sensibilidade do ato sexual quando se utiliza um tal dispositivo. Esses

dispositivos são usados, portanto, com menor probabilidade de consistência devido à dificuldade de usar, especialmente em casos de atividade sexual "espontânea".

Ácidos poliacrílicos reticulados semelhantes (i.e., poliacarbófilo) também foram usados para o fornecimento de droga (p. ex., nonoxinol-9 ou progesterona) no interior da vagina. Robinson *et al.*, *J. Controlled Release*, 28, 87 (1994). Portanto, seria desejável proporcionar composições e métodos aperfeiçoados que reduzem o risco de transmissão de DST e/ou de infecções durante a atividade sexual. Também seria desejável que essas composições e métodos aperfeiçoados apresentem atividade contraceptiva. Também seria desejável que essas composições e métodos não interferissem com os mecanismos vaginais naturais e protetores. Também seria desejável que essas composições e métodos possam ser usados para prevenir e/ou tratar vaginite e/ou vaginose bacteriana. Também seria desejável que essas composições e métodos fossem relativamente fáceis de usar e apresentassem menos efeitos colaterais do que métodos correntemente disponíveis (i.e., nonoxinol-9 em níveis relativamente altos) de modo que pudessem ser usadas com maior probabilidade numa base consistente. Também seria desejável que essas composições e métodos não requeressem um dispositivo físico que permanecesse no interior da vagina durante o uso. A presente invenção, conforme detalhada na presente descrição, proporciona esses métodos.

Sumário da invenção

Esta invenção refere-se geralmente a composições e métodos que previnem e/ou reduzem o risco de transmissão de doenças sexualmente transmitidas através de atividade sexual e que também são contraceptivos. Este método é especialmente adequado para uso por casais heterossexuais para prevenir gravidez e reduzir significativamente o risco de serem

infectados por, ou de transmitir, uma DST através de contato sexual. Embora este método possa ser usado sozinho, é geralmente preferido que seja usado em conjunto com outras técnicas denominadas "sexo seguro" de modo a prevenir ou mesmo reduzir ainda mais o risco de gravidez e/ou
5 transmissão de DST ou infecção.

O método desta invenção geralmente compreende a aplicação de uma quantidade efetiva das composições desta invenção no interior da vagina antes de empreender atividade sexual, ou o mais breve possível após empreender atividade sexual. As composições desta invenção,
10 adicionalmente à atividade anti-DST, atuam como contraceptivos vaginais e geralmente apresentam menos efeitos colaterais do que contraceptivos vaginais convencionais (p. ex., nonoxinol-9). As composições desta invenção são projetadas para formar uma matriz semi-sólida quando elas entram em contato com sêmen ejaculado na vagina. A matriz semi-sólida é efetiva para
15 aprisionar micróbios causadores de DST, incluindo HIV, e espermatozóides, e, desta forma, em prevenir ou diminuir substancialmente sua migração através e para fora do trato genital inferior. A atividade contraceptiva é ainda mais acentuada tornando-se a formulação hipertônica, o que resulta no endurecimento do muco cervical, desta forma prevenindo ou obstruindo a
20 entrada de espermatozóides no cérvix. Como aqueles versados na arte hão de reconhecer, uma solução ou gel hipertônico geralmente apresenta um nível mais elevado de sais do que uma solução de referência. Para os fins da presente invenção, a solução de referência consiste de muco vaginal ou fluidos do trato reprodutivo vaginal. Fluidos do trato reprodutivo geralmente
25 apresentam uma osmolaridade aproximadamente igual, ou maior, do que plasma sanguíneo e, geralmente, na faixa de cerca de 300 a cerca de 350 mosmoles/kg. A osmolaridade do muco cervical variará um tanto durante o ciclo porque se torna mais fino durante o ciclo intermediário (período ovulatório quando ocorre passagem de esperma), e mais espesso durante o

período anovulatório. Se desejado, a osmolaridade do gel pode ser medida utilizando-se um osmômetro.

A prevenção de transmissão de DST e infecção é ainda mais incrementada através da inclusão de agentes bioadesivos que podem formar
5 uma película bioadesiva sobre as superfícies vaginais e cervicais (bem como as superfícies retais durante sexo anal), prevenindo o contato de micróbios causadores de DST com as paredes do trato genital inferior. Finalmente, as composições da presente invenção auxiliam na manutenção de um balanço de pH natural no interior da vagina mesmo na presença de sêmen (pH normal do
10 sêmen é de aproximadamente 7,2 a 7,8; neutro até ligeiramente básico). Reporta-se que o pH vaginal aumenta de cerca de 4 a cerca de 6 até 7 pouco após a ejaculação durante sexo desprotegido e permanece nesses níveis elevados durante de duas a oito horas. Reestabelecendo-se ou mantendo-se um pH ácido parece contribuir na eliminação, inativação, e/ou imobilização
15 de determinados micróbios causadores de DST (incluindo HIV) e espermatozóides no interior da vagina, desta forma prevenindo ou reduzindo o risco de transmissão ou de infecção por DST. O reestabelecimento ou a manutenção de um pH ácido no interior da vagina também contribui para manter a flora vaginal neutra e benéfica. Além disso, o revestimento vaginal protetor de glicoproteína não é rompido ou prejudicado significativamente. A
20 disrupção da flora vaginal natural e/ou remoção ou disrupção do revestimento vaginal protetor de glicoproteína utilizando-se contraceptivos vaginais convencionais pode levar a irritação da parede vaginal e/ou lesões na parede vaginal que podem tornar a transmissão de DST mais fácil e/ou mais
25 provável.

Os géis aprisionadores da presente invenção apresentam uma quantidade de outros atributos que os tornam especialmente úteis como agentes anti-DSTs e/ou contraceptivos. Por exemplo, os géis podem ser formulados de modo a proporcionar géis que são espessos, viscosos, suaves,

de sensação agradável, e de sabor agradavelmente ácido. Os géis também são dispersáveis em água, mas conservam sua viscosidade quando diluídos. Os géis aprisionadores da presente invenção também podem ser formulados em formas sólidas rapidamente dispersáveis (p. ex., pós, tabletes, e análogos; ver

5 Exemplo 11) que, quando inseridos na vagina, formam o gel aprisionador desejado através da rápida desintegração ou dispersão através da ação de fluidos vaginais ou outros presentes no interior da vagina. Essas formas sólidas são, evidentemente, especialmente convenientes para transportar, por exemplo, em uma bolsa. Evidentemente, outras formas de dosagem dos géis

10 aprisionadores podem ser usadas, se desejado. Formas de dosagem adequadas incluem, por exemplo, géis, cremes, loções, líquidos viscosos, tabletes, pós, películas, supositórios, espumas, e análogos. Embora formas sólidas (p. ex., tabletes e pós) geralmente contenham apenas pequenas quantidades de água, os fluidos vaginais ou outros fluidos no interior da vagina podem fornecer a

15 água desejada para formar a composição de gel aprisionador. Os componentes principais são geralmente considerados seguros (listados U.S.P. ou listados GRAS). Os géis podem ser facilmente dispensados através de uma seringa ou de aplicador similar, ou aplicados manualmente ou podem encontrar-se em forma de tabletes ou de outras formas sólidas para inserção

20 na vagina. Os géis são projetados de modo a proporcionar uma liberação controlada de quaisquer ingredientes ativos (p. ex., nonoxinol-9) e, portanto, espera-se que proporcionem eficácia prolongada. Através de sua atividade umectante, os géis também aumentam o nível de umidade da vagina, desta forma reduzindo a ocorrência de lesões vaginais e aumentando os aspectos

25 agradáveis da atividade sexual. Os géis também podem conter lubrificante que também aumentarão os aspectos agradáveis da atividade sexual. Os géis também deveriam reduzir vazamento e evitar sujeira. Muitos dos aspectos e benefícios das presentes composições de gel e métodos mencionados acima estimularão o uso consistente, proporcionando desta forma uma proteção

ainda maior. Os géis também são úteis como sistemas de fornecimento de ingredientes ativos com propriedades antimicrobianas e/ou contraceptivas.

Um objeto da presente invenção consiste em proporcionar uma composição antimicrobiana e contraceptiva que reduz o risco de transmissão ou de infecção por uma doença sexualmente transmitida através de atividade sexual envolvendo a vagina de uma fêmea e um pênis de um macho, sendo que a referida composição compreende (1) um agente formador de matriz, (2) um agente bioadesivo, (3) um agente tamponador, e (4) água; sendo que a composição é adequada para aplicação na vagina; sendo que a composição forma uma matriz semi-sólida quando em contato com sêmen; sendo que a composição causa endurecimento de muco cervical; sendo que a composição forma uma camada bioadesiva sobre superfícies vaginais; sendo que a composição mantém um pH vaginal ácido menor do que cerca de 5 na presença de sêmen ejaculado pelo macho (p. ex. antes, durante, ou após a atividade sexual); sendo que a composição não prejudica significativamente o balanço microbiológico natural no interior da vagina; e sendo que a composição é hipertônica. Se desejado, a composição antimicrobiana e contraceptiva também pode incluir agentes antimicrobianos e/ou contraceptivos adicionais (p. ex., nonoxinol-9, octoxinol-9, cloreto de benzalcônio, hesperidinas fosforiladas, hesperidinas sulfonadas, sulfonatos de poliestireno, copolímeros de formaldeído ácido benzenossulfônico substituído, ácidos mandélicos modificados com H_2SO_4 , iodo povidona, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, clotrimazol, fluconazol, teraconazol, miconazol, tinidazol, iconazol, cloranfenicol, nistatina, e ciclopiroxolamina, e análogos). De preferência, a composição antimicrobiana e contraceptiva também contém um umectante, um conservante, e/ou um lubrificante.

Outro objeto da presente invenção consiste em proporcionar um método de reduzir o risco de transmissão e infecção de uma doença sexualmente transmitida envolvendo a vagina de uma fêmea e um pênis de

um macho, sendo que o referido método compreende administrar uma quantidade efetiva de uma composição antimicrobiana e contraceptiva no interior da vagina antes de, ou pouco após, atividade sexual; sendo que a composição compreende (1) um agente formador de matriz, (2), um agente bioadesivo, (3) um agente tamponador, e (4) água; sendo que a composição é adequada para aplicação no interior da vagina; sendo que a composição forma uma matriz semi-sólida em contato com sêmen; sendo que a composição causa o endurecimento do muco cervical; sendo que a composição forma uma camada bioadesiva sobre superfícies vaginais; sendo que a composição mantém um pH ácido vaginal menor do que cerca de 5 na presença de sêmen ejaculado do macho; sendo que a composição não prejudica significativamente o balanço microbiológico natural no interior da vagina (p. ex., antes, durante, ou após a atividade sexual); e sendo que a composição é hipertônica. Se desejado, a composição também pode incluir agentes antimicrobianos e/ou contraceptivos adicionais (p. ex., nonoxinol-9, octoxinol-9, cloreto de benzalcônio, hesperidinas fosforiladas, hesperidinas sulfonadas, sulfonatos de poliestireno, copolímeros de formaldeído ácido benzenossulfônico substituído, ácidos mandélicos modificados com H_2SO_4 , iodo povidona, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, clotrimazol, fluconazol, teraconazol, miconazol, tinidazol, iconazol, cloranfenicol, nistatina, e ciclopiroxolamina, e análogos). De preferência, a composição antimicrobiana e contraceptiva também contém um umectante, um conservante, e/ou um lubrificante.

Ainda outro objeto da presente invenção consiste em proporcionar uma composição antimicrobiana e contraceptiva para reduzir o risco de transmissão e infecção por uma doença sexualmente transmitida através de atividade sexual compreendendo (1) cerca de 1 a cerca de 10 por cento de um ou mais agentes formadores de matriz, (2) cerca de 1 a cerca de 10 por cento de um ou mais agentes bioadesivos, (3) cerca de 1 a cerca de

10 por cento de um ou mais agentes tamponadores, e (4) água; sendo que a composição é adequada para aplicação em uma vagina; sendo que a composição forma uma matriz semi-sólida em contato com sêmen ejaculado de um macho na vagina; sendo que a composição causa endurecimento do muco cervical da vagina; sendo que a composição forma uma camada bioadesiva sobre superfícies vaginais; sendo que a composição mantém um pH ácido vaginal menor do que cerca de 5 na presença de sêmen ejaculado do macho; sendo que a composição não prejudica significativamente o balanço microbiológico natural no interior da vagina (p. ex., antes, durante, ou após a atividade sexual); e sendo que a composição é hipertônica. Se desejado, a composição antimicrobiana e contraceptiva também pode incluir agentes antimicrobianos e/ou contraceptivos adicionais (p. ex., nonoxinol-9, octoxinol-9, cloreto de benzalcônio, hesperidinas fosforiladas, hesperidinas sulfonadas, sulfonatos de poliestireno, copolímeros de formaldeído ácido benzenossulfônico substituído, ácidos mandélicos modificados com H₂SO₄, iodo povidona, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, clotrimazol, fluconazol, teraconazol, miconazol, tinidazol, iconazol, cloranfenicol, nistatina, e ciclopiroxolamina, e análogos). De preferência, a composição antimicrobiana e contraceptiva também contém um umectante, um conservante, e/ou um lubrificante.

Estas e outras vantagens da presente invenção serão aparentes mediante consideração da presente descrição.

Descrição detalhada da invenção

A presente invenção refere-se a um gel aprisionador que, quando colocado em um orifício do corpo (p. ex., vagina), aprisiona e inativa espermatozóides e/ou micróbios causadores de doença sexualmente transmitida (DST). Embora não desejando limitar-nos à teoria, parece que as formulações desta invenção formam uma matriz semi-endurecida ou semi-sólida quando exposta a um ejaculado, desta forma seqüestrando

espermatozóides e micróbios causadores de DST. Adicionalmente, as formulações desta invenção formam uma camada bioadesiva e essencialmente impenetrável sobre a superfície do orifício (p. ex., vagina e tecido cervical), prevenindo contato e/ou entrada de espermatozóides e/ou micróbios causadores de DST. As formulações desta invenção são hipertônicas; assim, quando colocadas na vagina, seqüestrarão água do muco no cérvix, e assim causarão o endurecimento do muco e proporcionarão uma proteção ainda maior ao prevenir ou reduzir significativamente a entrada de espermatozóides e/ou micróbios causadores de DST no cérvix. Estas propriedades, operando em conjunto, permitem o aprisionamento efetivo de espermatozóides e/ou micróbios causadores de DST no interior da vagina e previnem efetivamente que esses espermatozóides e/ou micróbios causadores de DST adentrem no corpo seja pelo revestimento vaginal ou pelo cérvix. A formulação é tamponadora para ácido de modo a manter o meio vaginal e o ambiente normal que contribui adicionalmente para inativar determinados micróbios causadores de DST e espermatozóides; mantendo-se o meio vaginal normal também se contribui para a manutenção das defesas naturais do corpo contra determinados micróbios causadores de DST. A formulação pode conter ingredientes inativadores de esperma e/ou de micróbios de DST, como espermicidas e/ou microbiocidas. O aprisionamento ou a imobilização dos espermatozóides e/ou micróbios causadores de DST no interior da vagina pelas formulações da presente invenção permite que estes ingredientes inativadores de esperma e de micróbios causadores de DST tenham suficiente tempo para inativar mais completamente os espermatozóides e/ou micróbios causadores de DST que podem estar presentes. As formulações desta invenção também podem ser usadas para prevenir e/ou tratar vaginite e/ou vaginose bacteriana.

Proporciona-se composições e métodos para (1) prevenção e/ou redução da taxa ou da probabilidade de transmissão de doenças

sexualmente transmitidas entre parceiros sexuais quando um ou mais dos parceiros é infectado e (2) prevenção e/ou redução do risco de gravidez. Embora seja direcionada principalmente para conduta heterossexual (i.e., relação sexual vaginal macho/fêmea), as composições desta invenção também

5 podem ser usadas por partes envolvidos em outros tipos de conduta sexual. Por exemplo, as composições desta invenção poderiam ser usadas por partes envolvidas em relação sexual anal (macho/fêmea ou macho/macho); as composições desta invenção destinadas ao uso em relação sexual anal são modificadas, de preferência, para ajustar a capacidade tamponadora a valores

10 de pH normalmente encontrados no reto e utilizando-se níveis mais altos de lubrificantes. Evidentemente, o presente método não se limita ao uso por parceiros sexuais em que um dos parceiros é sabidamente infectado por uma DST ou em risco de DST. Ao invés, este método pode ser usado por parceiros sexuais em que nenhum possui uma DST conhecida, em que um parceiro

15 possui uma DST ou encontra-se em risco de DST, ou em que ambos os parceiros possuem DSTs ou encontram-se em risco de DSTs. Devido ao fato de que as DSTs podem ser transmitidas por um parceiro infectado mesmo antes que apareçam sintomas naquele parceiro, é geralmente recomendado que este método seja usado consistentemente por indivíduos sexualmente

20 ativos. Evidentemente, como as composições são contraceptivas, elas podem ser usadas por casais heterossexuais em que também se evita a concepção. Além disso, como nenhum método de prevenção de transmissão de DSTs e/ou de concepção - exceto talvez o evitamento completo de atividade sexual -- é completamente efetivo, o presente método é praticado, de preferência,

25 em conjunto com outros métodos para redução da probabilidade de transmissão de DSTs e/ou de concepção. Por exemplo, o presente método pode ser combinado com o uso de preservativos (masculinos ou femininos) e de outras técnicas de sexo seguro para aperfeiçoar significativamente a eficácia global em comparação com o uso de qualquer um dos métodos

sozinho; esses métodos combinados poderiam ter que percorrer um longo caminho no sentido de eliminar ou, pelo menos, reduzir significativamente a transmissão de DSTs de um parceiro sexual para outro.

Prevenir a infecção inicial (ou reduzindo-se o risco de
5 infecção), em oposição ao tratamento da DST após infecção, é criticamente importante do ponto de vista médico, psicológico, e econômico. Especialmente no que se refere a DSTs, como HIV/AIDS, para as quais não há cura conhecida, a importância de prevenção não pode ser por demais recomendada. Além disso, como aqueles versados na arte hão de reconhecer,
10 a prevenção de uma doença é geralmente muito diferente, e muito mais preferida se comparada, da cura ou do tratamento da doença (se é que uma tal cura se encontra disponível).

Por exemplo, AZT e outras drogas para HIV/AIDS podem diminuir a progressão da doença (e, em alguns casos, com o uso de outras
15 estratégias, prevenir a transmissão de uma mulher HIV-positiva para seu filho ainda não nascido), porém não são capazes de curar a doença. Exceto no exemplo limitado de uma mãe infectada e seu filho ainda não nascido, o uso dessas drogas, como AZT, antes da infecção inicial não seria uma prática sadia do ponto de vista médico ou econômico, e não reduziria o risco de
20 infecção sem submeter esses indivíduos não-infectados a efeitos colaterais indesejados associados tipicamente com o uso destas drogas relativamente tóxicas. Da mesma forma, a prevenção de uma gravidez indesejada, em primeiro lugar, ao invés de se recorrer posteriormente a procedimentos médicos para encerrar a gravidez, poderia apresentar vantagens significativas
25 do ponto de vista médico, psicológico, e econômico.

O método da presente invenção é realizado aplicando-se uma quantidade efetiva do gel aprisionador da presente invenção no interior da vagina. Para os fins desta invenção, uma "quantidade efetiva" é uma quantidade da composição suficiente para (1) causar o aprisionamento de

micróbios causadores de DST e de espermatozóides do ejaculado, (2) formar uma película bioadesiva sobre superfícies vaginais, e (3) manter um pH baixo ou ácido no interior da vagina antes ou após uma ejaculação típica ou normal pelo macho durante a relação sexual. Uma única dose encontra-se, normalmente, na faixa de cerca de 1 a cerca de 8 ml do gel aprisionador; de preferência, a dose única é de cerca de 3 a cerca de 5 ml. Evidentemente, doses maiores ou mais baixas do que estas quantidades podem ser usadas, se desejado. Para os fins desta invenção, um pH "baixo ou ácido no interior da vagina" é geralmente considerado como sendo o nível de pH normal de uma fêmea saudável. De preferência, um tal pH ácido é menor do que cerca de 5; mais preferivelmente, um tal pH ácido encontra-se na faixa de cerca de 3,5 a cerca de 4,5. Em outras palavras, além de proporcionar um aprisionamento efetivo de micróbios causadores de DST e de espermatozóides, e a formação de uma camada protetora das superfícies vaginais, a quantidade efetiva de uma composição desta invenção é uma quantidade que proporciona suficiente capacidade tamponadora para manter o pH da vagina na condição de pH baixo ou ácido na presença de uma quantidade típica (normalmente de cerca de 1 a cerca de 5,0 ml) de sêmen de uma única ejaculação "normal" apresentando um pH alcalino na faixa de cerca de 7,2 a cerca de 7,6. As composições desta invenção também são hipertônicas (i.e., apresentam uma atividade de água maior ou pressão osmótica maior relativamente ao muco no cérvix em fêmeas normais, saudáveis). Geralmente espera-se que fluidos do trato reprodutivo, incluindo muco cervical, apresentem uma osmolaridade semelhante àquela do plasma sangüíneo (normalmente na faixa de cerca de 290 a cerca de 320 mosmoles/kg). Assim, a osmolaridade dos géis aprisionadores desta invenção, conforme medida utilizando-se um osmômetro convencional, deveria ser maior do que a osmolaridade normal do plasma sangüíneo. Embora as composições desta invenção sejam destinadas principalmente ao uso em situações em que a vagina tem um pH normal, elas

também podem ser usadas em casos em que o balanço microbiológico vaginal já foi perturbado (p. ex., infecção por levedura ativa); esta capacidade tamponadora pode contribuir para retornar o pH da vagina à faixa desejada de pH e a um estado mais saudável. Em outras palavras, as composições desta
5 invenção podem ser usadas, se desejado, para prevenir e/ou tratar, por exemplo, infecções vaginais, incluindo, por exemplo, vaginite ou vaginose bacteriana.

Os géis aprisionadores da presente invenção também podem ser usados com dispositivos convencionais de controle de natalidade ou sexo
10 seguro. Por exemplo, os géis aprisionadores poderiam ser usados em conjunto com preservativos (i.e., via lubrificantes aplicados nas superfícies interior e/ou exterior), diafragmas, tampões de cérvice, ou produtos similares. Os géis aprisionadores da presente invenção também poderiam, por exemplo, ser liberados na vagina por via manual, com supositórios, ou tampão
15 convencional ou técnicas de seringa. O método de administrar ou fornecer o gel aprisionador na vagina não é crítico desde que uma quantidade efetiva do gel aprisionador seja fornecida na vagina. Os géis aprisionadores da presente invenção também podem ser usados para proteção durante relação sexual anal e podem ser aplicados utilizando-se técnicas semelhantes.

20 Os géis aprisionadores da presente invenção contêm (1) um agente formador de matriz, (2) um agente bioadesivo, (3) um agente tamponador, e (4) água. Mais preferivelmente, os géis aprisionadores da presente invenção contêm (1) um agente formador de matriz, (2) um agente bioadesivo, (3) um agente tamponador, (4) um umectante, (5) um
25 conservante, e (6) água. Se desejado, a composição também pode incluir um agente antimicrobiano e/ou contraceptivo (p. ex., nonoxinol-9, octoxinol-9, cloreto de benzalcônio, hesperidinas fosforiladas, hesperidinas sulfonadas, sulfonatos de poliestireno, copolímeros de formaldeído ácido benzenossulfônico substituído, ácidos mandélicos modificados com H_2SO_4 ,

iodo povidona, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, clotrimazol, fluconazol, teraconazol, miconazol, tinidazol, iconazol, cloranfenicol, nistatina, e ciclopiroxolamina e análogos). Os géis aprisionadores da presente invenção geralmente contêm (1) de cerca de 1 a cerca de 10 por cento de um
5 mais agentes formadores de matriz, (2) de cerca de 1 a cerca de 10 por cento de um ou mais agentes bioadesivos, (3) de cerca de 1 a cerca de 10 por cento de um ou mais agentes tamponadores, (4) de 0 a cerca de 2 por cento de um ou mais umectantes, (5) de 0 a cerca de 2 por cento de um ou mais conservantes, (5) de 0 a cerca de 10 por cento de um ou mais agentes
10 antimicrobianos ou contraceptivos, e (7) água. Mais preferivelmente, os géis aprisionadores da presente invenção contêm (1) de cerca de 3 a cerca de 5 por cento de um ou mais agentes formadores de matriz, (2) de cerca de 2,5 a cerca de 6 por cento de um ou mais agentes bioadesivos, (3) de cerca de 1 a cerca de 7 por cento de um ou mais agentes tamponadores, (4) de cerca de 6 a
15 cerca de 10 por cento de um ou mais umectantes conservantes, (5) de cerca de 0,1 a cerca de 1 por cento de um ou mais conservantes, (6) de cerca de 0,2 a cerca de 5 por cento de um ou mais agentes antimicrobianos ou contraceptivos, e (7) água.

Agentes gelificantes ou formadores de matriz adequados para
20 uso na presente invenção deveriam ser estáveis numa ampla faixa de pH, especialmente acima dos valores de pH ácido normal encontrados na vagina. Agentes formadores de matriz adequados incluem, por exemplo, ácido algínico, quitosan, goma de gelano, poloxâmero, e análogos. O ácido algínico é o agente endurecedor de gel ou formador de matriz preferido e é
25 geralmente polímero de glicouronano linear contendo uma mistura de radicais de ácido -(1,4)-D-gulosiruônico e ácido -(1,4)-D-gulosiruônico. Geralmente, o peso molecular do ácido algínico encontra-se na faixa de 20 a cerca de 300.000 g/mole, de preferência, na faixa de cerca de 20.000 a cerca de 250.000 g/mol, e, o mais preferível, de cerca de 240.000 g/mole. Espera-se

que o ácido algínico forme alginatos insolúveis devido à interação com cátions monovalentes e divalentes (especialmente Na^+ , K^+ , e Ca^{++}) no plasma seminal. Devido ao fato de que os fluidos vaginais contêm mui pouco Ca^{++} , a matriz semi-sólida só se forma quando ejaculado está presente. Em casos

5 assim, a matriz semi-sólida aprisionará micróbios causadores de DST e espermatozóides de modo que não possam migrar através do trato genital feminino inferior. Os alginatos também intumescem em contato com água, desta forma contribuindo para a manutenção do gel desejado ou da estrutura de matriz desejada no interior da vagina. Evidentemente, o ácido algínico ou

10 sais de ácido algínico também podem contribuir para a atividade tamponador de ácido dos géis aprisionadores da presente invenção porque apresentam um pH de cerca de 1,5 a cerca de 3,5 em uma solução aquosa. O ácido algínico também pode contribuir para a natureza bioadesiva das presentes formulações e, portanto, contribui para proporcionar atividade bioadesiva.

15 Devido a seu elevado peso molecular, o ácido algínico não será absorvido pelo corpo. Assim, suas propriedades formadora de matriz, bioadesiva, e $\neq$ tamponadora de ácido serão conservadas desde que o gel permaneça na vagina. Além disso, devido à propriedades bioadesivas inatas do gel aprisionador, o mesmo permanecerá normalmente no interior da vagina

20 durante cerca de 12 a 24 horas (ou mesmo durante mais tempo) se não for removido pela mulher.

Agentes bioadesivos adequados na presente invenção incluem, por exemplo, goma xantano, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, sódio carboximetil celulose, quitosan, polícarbófilo, carbopol, e

25 análogos. A goma bioadesiva preferida é goma xantano, uma goma de polissacarídeo com alto peso molecular contendo radicais D-glucosila, D-manosila, e ácido D-glucosilurônico e proporções variáveis de O-acetila e acetal de ácido pirúvico. A estrutura primária é uma espinha dorsal de celulose com cadeias laterais de trissacarídeo; a unidade repetitiva é um

pentassacarídeo. Geralmente o peso molecular é maior do que cerca de 10^6 g/mol. De preferência, utiliza-se hidroxietil celulose em géis aprisionadores que não contêm nonoxinol-9.

Utiliza-se agentes tamponadores no presente gel aprisionador para manter o pH da vagina dentro de sua faixa ácida normal (i.e., um pH menor do que cerca de 5 e, mais preferivelmente, na faixa de cerca de 3,5 a cerca de 4,5) mesmo na presença de quantidades normais de ejaculado. Agentes tamponadores adequados incluem, por exemplo, ácido láctico, ácido cítrico, tartarato de ácido potássio, ácido benzóico, ácido algínico, ácido sórbico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido tartárico, ácido edético ácido etilenodiaminotetraacético, ácido acético, ácido málico, e análogos. Os ácidos podem ser adicionados como ácidos livres, hidratos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis. Geralmente prefere-se os ácidos livres. Evidentemente, os ácidos livres podem ser convertidos aos sais correspondentes *in situ* (i.e., no interior da vagina). Geralmente é preferível adicionar diversos agentes tamponadores no gel aprisionador desta invenção para proporcionar maior capacidade tamponadora. O ácido algínico, evidentemente, pode funcionar como um agente formador de matriz e como um agente tamponador nos presentes géis aprisionadores. Como o ácido algínico não será absorvido pelo corpo, seu efeito tamponador de ácido será mais duradouro se comparado com os outros agentes tamponadores que podem ser absorvidos pelo corpo.

Os géis aprisionadores desta invenção também podem incluir, e de preferência incluem, umectantes. Umectantes adequados incluem, por exemplo, glicerol, polietileno glicóis, propileno glicóis, sorbitol, triacetina, e análogos.

O glicerol, que é o umectante preferido, previne a formação de uma película seca sobre o gel quando colocado no interior da vagina. O glicerol também pode agir como um lubrificante.

Os géis aprisionadores desta invenção também podem incluir, e de preferência incluem, um conservante. Conservantes adequados incluem, por exemplo, ácido benzóico, benzoato de sódio, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, cloreto de benzalcônio, nitrato fenilmercúrico, clorexidina, e análogos. O conservante preferido é ácido benzóico. Como discutido acima, o ácido benzóico também pode contribuir para a capacidade tamponador do gel.

Os géis aprisionadores desta invenção contém, de preferência, ácido algínico como o agente formador de matriz; goma xantano e/ou hidroxixelulose como o agente bioadesivo; um agente tamponador selecionado do grupo que consiste de ácido láctico, ácido cítrico, ácido benzóico, tartarato de ácido potássio; glicerol como o umectante; ácido benzóico como o conservante; e água. Mais preferivelmente, os géis aprisionadores desta invenção contêm goma xantano, ácido algínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido benzóico, bitartarato de potássio, glicerol, e água. Caso se pretenda incluir antimicrobianos e/ou contraceptivos adicionais, os géis aprisionadores da invenção contêm, mais preferivelmente, goma xantano, ácido algínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido benzóico, bitartarato de potássio, glicerol, água, e um agente antimicrobiano e/ou contraceptivo selecionado do grupo que consiste de nonoxinol-9, octoxinol-9, cloreto de benzalcônio, hesperidinas fosforiladas, hesperidinas sulfonadas, sulfonatos de poliestireno, copolímeros de formaldeído ácido benzenossulfônico substituído, ácidos mandélicos modificados com H_2SO_4 , iodo povidona, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, clotrimazol, fluconazol, teraconazol, miconazol, tinidazol, iconazol, cloranfenicol, nistatina, e ciclopiroxolamina.

Agentes antimicrobianos e/ou contraceptivos adequados incluem, por exemplo, nonoxinol-9, octoxinol-9, cloreto de benzalcônio, hesperidinas fosforiladas, hesperidinas sulfonadas, sulfonatos de poliestireno,

- copolímeros de formaldeído ácido benzenossulfônico substituído, ácidos mandélicos modificados com H_2SO_4 , iodo povidona, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, clotrimazol, fluconazol, teraconazol, miconazol, tinidazol, iconazol, cloranfenicol, nistatina, e ciclopiroxolamina, e análogos.
- 5 Geralmente estes agentes antimicrobianos e/ou contraceptivos, se utilizados, são incluídos numa quantidade menor do que cerca de 12 por cento, e, de preferência, em um nível de cerca de 2 a cerca de 6 por cento. Nonoxinol-9, um agente contraceptivo bem conhecido e comercialmente disponível, pode causar irritação vaginal em algumas mulheres; nesses casos pode ser
- 10 preferível diminuir a concentração de, ou mesmo eliminar, o nonoxinol-9. Hesperidinas fosforiladas e hesperidinas sulfonadas adequadas encontram-se descritas na patente U.S. 5,925,621 (20 de julho de 1999). Ácidos mandélicos modificados com H_2SO_4 adequados encontram-se descritos na patente U.S. 5,932,619 (3 de agosto de 1999). copolímeros de formaldeído ácido
- 15 benzenossulfônico substituído adequados encontram-se descritos na patente U.S. 6,028,115 (22 de fevereiro de 2000); copolímeros especialmente preferidos incluem os poli(metil éter) sulfonatos de hidroquinona ramificados e seus derivados. Sulfonatos de poliestireno adequados encontram-se descritos no pedido de patente U.S. com número de série 09/252,417
- 20 (depositado em 18 de fevereiro de 1999). Estas patentes e pedidos de patentes são incorporados aqui por referência. Geralmente prefere-se agentes citotóxicos estáveis a ácidos, como ácidos mandélicos modificados com H_2SO_4 e poli(metil éter) sulfonatos de hidroquinona ramificados e seus derivados.
- 25 Os géis aprisionadores desta invenção são preparados utilizando-se técnicas de preparação de gel convencionais. No entanto, é importante assegurar que agentes tamponadores sejam totalmente solubilizados no produto final e que o aprisionamento de ar no gel seja evitado ou pelo menos mantido a um mínimo. Para reduzir o aprisionamento

de ar no gel, prefere-se geralmente que os agentes menos hidrofílicos (p. ex., ácido algínico) sejam adicionados em pequenos incrementos. Alternativamente, os géis aprisionadores desta invenção também podem ser preparados em formas sólidas facilmente dispersáveis (p. ex., pós, tabletes, e
5 análogos) que podem ser convertidos à desejada consistência de gel por ação de fluidos à base de água externos à vagina ou no interior da vagina, quando desejado.

Como aqueles versados na arte hão de perceber, os métodos para a preparação dos géis aprisionadores desta invenção podem ser
10 modificados para operação em bateladas, semi-contínua, ou contínua, desde que os géis aprisionadores resultantes apresentem as propriedades desejadas e benéficas aqui descritas.

Para a relação sexual heterossexual vaginal, o gel aprisionador poderia ser inserido na vagina antes da relação sexual. Para
15 relação sexual anal (heterossexual ou homossexual), o gel aprisionador poderia ser inserido no reto antes da relação sexual. Para relação sexual vaginal ou anal, o gel aprisionador também poderia agir como um lubrificante. Para maior proteção prefere-se geralmente que o gel aprisionador seja aplicado antes da relação sexual ou após a relação
20 sexual e que, se apropriado, se utilize um preservativo. Para uma proteção ainda maior, o gel aprisionador pode ser reaplicado imediatamente após o completamento da atividade sexual.

Se desejado, é possível incorporar
flavorizantes, odores, fragrâncias, e corantes no gel
25 aprisionador desde que eles não interfiram com a proteção proporcionada pelo gel aprisionador. Efetivamente, a incorporação desses flavorizantes, odores, fragrâncias, e corantes nas composições desta invenção podem proporcionar proteção incrementada através do aumento da probabilidade de que o gel aprisionador seja usado durante a atividade

sexual.

Uma vantagem do presente método é que ele pode ser usado para proteção numa ampla variedade de atividades sexuais (vaginal ou anal) por heterossexuais, bissexuais, e homossexuais. Outra
 5 vantagem do presente método de reduzir a transmissão de DSTs é que este método pode ser implementado e/ou usado mais facilmente pela parte a ser penetrada. Assim, uma mulher poderia usar o presente método para proteger-se (e também a seu parceiro) com ou sem o conhecimento, por parte do parceiro, do método que está sendo usado. Além disso, o
 10 parceiro não precisaria confiar na afirmação de sua parceira ou de seu parceiro de que está livre de DST, ou concordar em utilizar preservativos ou outros dispositivos de barreira para proteção. Uma das partes ou ambas as partes sexuais (especialmente o participante feminino) poderia iniciar e implementar o uso do presente método antes ou após o encontro
 15 sexual. De preferência, o método é usado antes da atividade sexual e, o mais preferível, antes e após a atividade sexual. Embora o uso apenas após a atividade sexual possa oferecer menos proteção, ainda seria desejável implementar este método após, caso o método não tenha sido usado antes da atividade sexual por qualquer razão (p. ex., em casos de
 20 estupro). Evidentemente, quanto mais cedo este método for iniciado após a atividade sexual tanto melhor. De preferência, o método é iniciado dentro de uma hora, mais preferivelmente dentro de 15 minutos, e, o mais preferível, quase imediatamente após a atividade sexual. No entanto, mesmo após períodos maiores do que estes, o uso deste método o mais breve possível após
 25 a atividade sexual pode proporcionar pelo menos alguma proteção (em comparação com tratamento algum).

Ainda outra vantagem da presente invenção é que, em contraste com outros métodos protetivos que dependem apenas de um composto citotóxico (p. ex., nonoxinol-9), o gel aprisionador usado nesta

invenção não afeta ou inibe significativamente as características da flora vaginal normal ou, de outra forma, não irritam significativamente o tecido vaginal quando usado em concentrações inibidoras, não-citotóxicas, ou clínicas. Este benefício deve-se parcialmente à ausência de agentes

5 citotóxicos nas presentes composições. Adicionalmente, mesmo que o nonoxinol-9 seja incluído nas presentes composições, as características adversas do nonoxinol-9 são menos perceptíveis porque (1) o nível requerido de nonoxinol-9 pode ser reduzido porque o gel aprisionador tem sua própria atividade contraceptiva e (2) a natureza bioadesiva da composição possibilita

10 proteção do revestimento da vagina ao reduzir o contato do nonoxinol-9 com o revestimento da vagina. Assim, os componentes benéficos da flora vaginal normal geralmente não são prejudicados pelo uso da presente invenção. Inibição ou modificações significativas da flora vaginal ou outras irritações (como quando se utiliza quantidades relativamente grandes de nonoxinol-9

15 em contraceptivos convencionais) podem levar a maiores riscos de infecções (tanto DSTs como de tipos não-DST), corrimentos incomuns, desconfortos gerais, e análogos, que, por sua vez, podem levar a uma relutância em utilizar ou aproveitar plenamente o método protetivo. Além disso, as composições oferecem o benefício adicional de que elas também podem ser usadas para

20 prevenir e/ou tratar vaginite e/ou vaginose bacteriana.

Evitando-se ou reduzindo-se a intensidade destes efeitos sobre o tecido e a flora vaginal, o presente método será utilizado mais provavelmente numa base consistente. Reduzindo-se o número de atos sexuais (de preferência, a zero) e encorajando-se o uso dos métodos desta

25 invenção tanto antes como após cada ato sexual, o grau de proteção global seria significativamente incrementado. Evitando-se ou reduzindo-se irritações vaginais e especialmente lesões nas paredes vaginais (ou do revestimento do reto, no caso de relação sexual anal), a transmissão de DST seria ainda mais reduzida porque a transmissão de organismos causadores de

DST é geralmente facilitada onde ocorreram danos às paredes celulares. Assim, aperfeiçoamentos quanto à facilidade de utilização, redução de efeitos colaterais, possibilidade de ser iniciado pela parte a ser penetrada, a possibilidade de ser usada para diferentes e variadas atividades sexuais, e a

5 possibilidade de manter a flora vaginal normal durante o uso, dão às composições e métodos da presente invenção vantagens significativas como um método contraceptivo e/ou anti-DST.

As concretizações e exemplos descritos e discutidos destinam-se a ilustrar a presente invenção e não limitam a abrangência da invenção que

10 é definida nas reivindicações apensas. A não ser que especificado de outra forma, todos os percentuais são em peso.

Exemplo 1. Géis foram preparados utilizando-se diversos métodos com a formulação geral a seguir:

<u>Componente</u>	<u>Quantidade (%)</u>
Ácido algínico	4,25
Goma xantano	3,0
Glicerol	8,0
Ácido láctico	2,0
Ácido cítrico	1,0
Bitartarato de potássio	0,4
Ácido benzóico	0,2
Nonoxinol-9	de 0 a 10,0
Água destilada	balanço

Preparou-se géis contendo níveis variáveis de nonoxinol-9 (i.e.,

15 de 0 a cerca de 10 por cento). O pH das formulações foi ajustado a um pH de cerca de 3,5 a cerca de 3,6 com hidróxido de sódio. Obteve-se géis aprisionadores de boa qualidade com esta formulação. Além disso, e diferentemente das formulações do Exemplo 2, estas formulações demonstraram boa estabilidade durante períodos prolongados, mesmo com

20 níveis de nonoxinol-9 de até cerca de 5 por cento.

Como indicado acima, os géis aprisionadores desta invenção são geralmente preparados utilizando-se técnicas convencionais de

preparação de gel. No entanto, é importante assegurar que os agentes tamponadores sejam plenamente solubilizados no produto final e que o aprisionamento de ar no gel seja evitado ou pelo menos mantido a um mínimo. Este exemplo proporciona diversos métodos através dos quais os géis aprisionadores desta invenção podem ser preparados utilizando-se equipamento em escala de laboratório. Evidentemente, é possível utilizar outros métodos (i.e., diferentes ordens de adição de componentes e também variação de outras variáveis) desde que o gel aprisionador produzido apresente propriedades semelhantes às descritas na presente descrição. Os métodos descritos abaixo geralmente proporcionam géis aprisionadores equivalentes.

Método 1. Utilizando-se a formulação apresentada acima, adiciona-se ácido benzóico (4,0 g) a água agitada (950 ml) seguido da adição de hidróxido de sódio (150 ml de uma solução 1N ou de qualquer outra combinação de volume e normalidade para proporcionar quantidades equivalentes de hidróxido de sódio). Tartarato de ácido potássio (8,0 g), monoidrato de ácido cítrico (20,0 g), e ácido láctico (40,0 ml) são adicionados à mistura; o pH é ajustado a cerca de 3,3 até cerca de 3,6 com hidróxido de sódio 1 N (ajuste de pH, etapa 1). Adiciona-se ácido algínico (85 g) à solução agitada em pequenos incrementos para assegurar uma dispersão uniforme e evitar aprisionamento de ar. Adiciona-se então hidróxido de sódio (230 ml de uma solução 1 N ou qualquer outro volume de combinação e normalidade para proporcionar quantidades equivalentes de hidróxido de sódio) à solução e agita-se durante 10 minutos. O pH é medido e o pH ajustado em cerca de 3,3 até cerca de 3,6 (utilizando-se hidróxido de sódio 1 N se necessário; ajuste de pH, etapa 2). Continua-se agitando até obter-se uma mistura uniforme.

Em um recipiente separado, mistura-se goma xantano (60 g) com glicerina (160 ml) e agitada até tornar-se uniforme e, então,

mistura-se lentamente com a mistura uniforme descrita há pouco. Adiciona-se então à mistura uma quantidade de água igual a 220 ml menos o volume de água usado no ajuste de pH, etapas 1 e 2. O volume de adicionado variará, evidentemente, dependendo da concentração do hidróxido de sódio usado no ajuste de pH, etapas 1 e 2. A mistura é agitada durante um curto período (cerca de 15 min) e, então, deixada descansar durante um curto período (cerca de 10 min). Em seguida prossegue-se agitando até obter-se uma consistência de gel uniforme. O pH é verificado e deveria encontrar-se na faixa de cerca de 3,25 a cerca de 3,80, e, mais preferivelmente, na faixa de cerca de 3,37 a 3,52. Se necessário, o pH pode ser ajustado para trazê-lo à faixa desejada por meio da adição de solução de hidróxido de sódio.

Método 2. Utilizando-se a mesma formulação dissolve-se ácido benzóico (4,0 g) em água (950 ml) com agitação (i.e., agitador magnético, mecânico, rotativo, vibratório, ou ultrassônico e análogos). Sem esperar pela dissolução completa do ácido benzóico, adiciona-se hidróxido de sódio (150 ml de uma solução 1 N ou qualquer outra combinação de volume e normalidade para proporcionar quantidades equivalentes de hidróxido de sódio) e continua-se com a agitação. Adiciona-se então tartarato de ácido potássio (8,0 g) à mistura. A velocidade de agitação ou a eficiência pode ser incrementada para assegurar dissolução dos componentes. Adiciona-se então com agitação monoidrato de ácido cítrico (20,0 g). Ácido láctico (40,0 ml) é então transferido para a mistura (utiliza-se um pequeno volume de água destilada para enxaguar o vaso de transferência) e o pH é ajustado a cerca de 3,3 até cerca de 3,6 com hidróxido de sódio 1 N (ajuste de pH, etapa 1). Os sais e ácidos tamponadores e podem ser dissolvidos ou adicionados em qualquer ordem. Adiciona-se em pequenos incrementos ácido algínico (85 g) à solução agitada (cerca de metade de uma colher

por adição em equipamento de batelada em escala de laboratório) para assegurar que o ácido algínico é dispersado uniformemente na mistura sem aprisionamento significativo de ar. Adiciona-se hidróxido de sódio (230 ml de solução 1 N ou qualquer outra combinação de volume e normalidade para proporcionar quantidades equivalentes de hidróxido de sódio) à solução e agita-se durante 10 minutos. O pH é medido e o pH é ajustado a cerca de 3,3 até cerca de 3,6 (utilizando-se hidróxido de sódio 1 N se necessário; ajuste de pH, etapa 2). A agitação continua durante aproximadamente 30 minutos ou durante um período suficiente para assegurar misturação uniforme.

Em um recipiente separado, goma xantano (60 g) é misturada com glicerina (160 ml) e agitada até tornar-se uniforme. A solução uniforme preparada há pouco é então lentamente transferida para o recipiente com goma xantano e glicerina com agitação contínua. Os volumes de hidróxido de sódio 1 N usados nas etapas de ajuste de pH 1 e 2 são adicionados e subtraídos de 220 ml. Adiciona-se então à mistura uma quantidade de água igual a 220 ml menos o volume de água usado no ajuste de pH, etapas 1 e 2. O volume de água adicionada dependerá, evidentemente, da concentração de hidróxido de sódio usada no ajuste de pH, etapas 1 and 2. A mistura é agitada de modo a se obter uma mistura razoavelmente uniforme sem uma quantidade excessiva de ar aprisionado na preparação espessada. A mistura é deixada descansar durante cerca de 10 minutos e, então, agitada durante suficiente tempo para se obter uma consistência de gel uniforme (normalmente cerca de 15 minutos). Verifica-se o pH que deveria encontrar-se na faixa de cerca de 3,25 a cerca de 3,80, e, mais preferivelmente, na faixa de cerca de 3,37 a 3,52. Se necessário, o pH pode ser ajustado para trazê-lo à faixa desejada com a adição de solução de hidróxido de sódio.

Os géis aprisionadores preparados utilizando-se os Métodos 1 e 2 apresentaram essencialmente as mesmas propriedades. Evidentemente,

para uso clínico, os géis aprisionadores deveriam ser analisados para se determinar se as especificações de produto para vários parâmetros físico-químicos (p. ex., cor, consistência, separação de gel, odor, pH final (3,37-3,52), capacidade tamponadora, e concentração de qualquer ingrediente ativo adicionado) foram atingidas. A capacidade tamponadora deveria ser suficiente para que o pH da mistura de 400 µl de NaOH 1 N em 40 ml de uma solução aquosa a 5 por cento do gel aprisionador não seja maior do que 4,55. Evidentemente, como aqueles versados na arte hão de reconhecer, algumas especificações ou parâmetros de produto (p. ex., cor ou odor) podem não impactar significativamente a eficácia clínica *per se*, porém podem exercer um impacto significativo sobre a aceitação por parte do consumidor e, assim, sobre o grau com que o produto é usado e a proteção proporcionada.

28 O ingrediente ativo (i.e., agentes antimicrobianos e/ou contraceptivos) pode ser adicionado em um estágio apropriado, dependendo das propriedades físico-químicas do material. Por exemplo, de preferência incorpora-se um tensoativo, como Nonoxinol-9, que possui uma tendência a induzir espumação, na mistura de goma xantano e glicerol. É possível incorporar outros agentes antimicrobianos e/ou contraceptivos a qualquer momento durante a preparação do gel e, o mais preferível, antes de se obter a consistência final, de modo a se evitar aprisionamento de ar no gel.

Exemplo 2. Géis adicionais foram preparados com hidroxietil celulose como um segundo agente bioadesivo. Preparou-se a seguinte formulação geral:

<u>Componente</u>	<u>Quantidade (%)</u>
Ácido algínico	3,5
Goma xantano	2,0
Hidroxietil celulose	1,75
Glicerol	10,0
Ácido láctico	2,0
Ácido cítrico	1,0
Bitartarato de potássio	0,4

Ácido benzóico	0,2
Nonoxinol-9 0	a 10,0
Água destilada	balanço

O gel foi preparado utilizando-se os mesmos métodos gerais como no Exemplo 1, exceto que a hidroxietil celulose foi misturada com a mistura de glicerol e goma xantano.

Preparou-se géis aprisionadores contendo vários níveis de nonoxinol-9 (i.e., de 0 a cerca de 10 por cento). Os pH das formulações foram ajustados a um pH de cerca de 3,5 a cerca de 3,6 com hidróxido de sódio. Formulações preparadas com níveis usuais de nonoxinol-9 (i.e., maiores do que cerca de 5 por cento), no entanto, não foram tão estáveis como desejado. Estudos de estabilidade indicaram que estas formulações de nonoxinol-9 tendiam a separar-se numa fase líquido e numa fase semi-sólida dentro de cerca de 60 dias a cerca de 37°C. Avaliações adicionais indicaram que a falta de estabilidade devia-se em grande parte à incompatibilidade da hidroxietil celulose com o nonoxinol-9. Assim, é preferível que géis aprisionadores utilizando hidroxietil celulose como um dos agentes bioadesivos contenham menos do que cerca de 5 por cento (e, mais preferivelmente, até menos) de nonoxinol-9.

Exemplo 3. Este exemplo ilustra as capacidades tamponadoras de ácido dos géis desta invenção.

(Estudos adicionais e geralmente mais detalhados referentes às capacidades tamponadoras de ácido dos géis desta invenção estão incluídos no Exemplo 10 abaixo.) Utilizando-se o gel como preparado no Exemplo 1, determinou-se o pH do gel antes e após a mistura com diversas quantidades de sêmen. Amostras de sêmen foram coletadas de voluntários humanos saudáveis e analisadas quanto a contagem de espermatozóides, motilidade, pH, e volume; o pH inicial do sêmen era de cerca de 7,9. O gel foi diluído com solução salina e misturado com sêmen na taxa desejada de gel para sêmen. Obteve-se os seguintes resultados:

Diluição de gel com solução salina	pH após mistura com sêmen
1:5	3,97
1:10	4,49
1:20	5,66

A taxa de diluição de 1:5 representa cerca de 1 parte de gel com cerca de 1 parte de sêmen; a taxa de diluição de 1:10 representa cerca de 1 parte de gel com cerca de 2 partes de sêmen. Como um ejaculado médio apresenta cerca de 1 a cerca de 5 ml e presumindo-se uma taxa de aplicação típica de cerca de 5 ml do gel, uma taxa de 1:1 de gel:sêmen deveria

5 representar a diluição média que se poderia esperar na maioria dos casos.

Assim, o presente gel apresenta suficiente capacidade tamponadora de ácido para se manter o pH abaixo de 5 mesmo na presença de quantidades de ejaculado maiores do que o normal. O gel

10 também foi diluído com água a cerca de 15 por cento e titulado com NaOH 1 N. O gel requereu cerca de 0,5 e 1,5 miliequivalente de NaOH para elevar o pH a 4 e 5; respectivamente. O valor pK_a da preparação foi de 4,16 conforme determinado a partir do primeiro gráfico derivado.

Juntamente com sua ação contraceptiva e anti-DST, géis

15 da presente invenção deveriam agir restaurando e mantendo a acidez vaginal normal através de sua ação tamponadora. Como mostrado acima, o gel pode neutralizar até duas vezes seu próprio volume de sêmen e manter o pH abaixo de cerca de 4,5. Adicionalmente, como o ácido algínico não é absorvido significativamente (em grande parte devido a

20 seu alto peso molecular) pelo corpo, espera-se que a capacidade tamponadora da formulação seja mantida mesmo após outros agentes tamponadores terem sido absorvidos.

Exemplo 4. Este exemplo ilustra a atividade espermaticida dos géis desta invenção sem a adição de nonoxinol-9. (Estudos adicionais

25 e geralmente mais detalhados referentes à capacidade espermaticida dos géis desta invenção estão incluídos no Exemplo 10 abaixo.) Utilizou-se um

gel como preparado no Exemplo 1. A atividade espermaticida foi testada diluindo-se o gel com solução salina fisiológica e misturando-se com sêmen numa proporção de 5:1 (gel diluído com sêmen) e determinando-se microscopicamente o percentual de espermatozóides com motilidade
 5 após 30 segundos (teste de Sander Cramer). A amostra de sêmen apresentava um volume original de cerca de 4,5 ml, uma concentração de espermatozóides de cerca de 56×10^6 sperma/ml, e uma motilidade global de espermatozóides de cerca de 55 por cento. Obteve-se os seguintes resultados:

<u>Diluição de gel com solução salina</u>	<u>Motilidade do espermatozóide</u>	<u>Inibição da motilidade do espermatozóide (%)</u>
1:5	0	100
1:10	0	100
1:20	20	63
1:40	54	2

10 Nestas condições, uma diluição de 1:5 do gel, quando misturado com sêmen numa proporção de 5:1 ratio, representa aproximadamente uma proporção de 1:1 ratio de gel não diluído com sêmen; uma diluição de 1:10 representa aproximadamente uma proporção de 1:2 de gel não diluído com sêmen; e uma proporção de 1:20 representa
 15 aproximadamente uma proporção de 1:4 de gel não diluído com sêmen. Como um ejaculado médio consiste de cerca de 1 a cerca de 5 ml e presumindo-se uma taxa de aplicação típica de cerca de 5 ml do gel, uma proporção de 1:1 de gel:sêmen deveria representar a diluição métrica que poderia ser esperada na maior parte dos casos de relação sexual. Assim, o
 20 presente gel apresenta suficiente capacidade espermicida para inativar essencialmente todos os espermatozóides mesmo na presença de quantidades de ejaculado maiores do que o normal.

Como mostrado acima, os géis desta invenção, sem um agente contraceptivo, são espermicidas eficazes. Todos os espermatozóides foram
 25 imediatamente imobilizados quando semente foi misturado com gel diluído a

10 vezes (sem nonoxinol-9).

A adição de quantidades variáveis de nonoxinol-9 ao gel
acentua suas propriedades espermicidas como ilustrado na Tabela I a seguir.
Os experimentos foram realizados exatamente como descrito acima para o gel
5 sem nonoxinol-9. A amostra de semente usada com os géis contendo 0,5
por cento ou 1,0 por cento de nonoxinol-9 tinha um volume de 5,0 ml, uma
concentração de espermatozóides de 70×10^6 espermatozóides/ml, e uma
motilidade global dos espermatozóides de 69 por cento. A amostra de sêmen
usada para o gel com 2,5 por cento de nonoxinol-9 tinha um volume de 4,5
10 ml, uma concentração de espermatozóides de 56×10^6 espermatozóides/ml e
uma motilidade global de espermatozóides de 55 por cento.

Tabela I.

Diluição de gel	Motilidade dos espermatozóides / Percentual de inibição		
	Gel com 0,5 % N-9	Gel com 1,0 % N-9	Gel com 2,5 % N-9
1:40	0/100 %	-	-
1:50	2/97 %	0/100 %	0/100 %
1:100	64/10 %	9/86 %	0/100 %
1:200	-	55/20 %	12/78 %
1:200	-	-	55/0 %

Assim, parece que é possível utilizar níveis reduzidos de
nonoxinol-9 nos géis desta invenção ao mesmo tempo em que se mantém a
15 eficácia espermicida *in vivo*. Concentrações menores de nonoxinol-9
poderiam diminuir a possibilidade de irritação vaginal devido a este
detergente.

Exemplo 5. Realizou-se testes de irritação vaginal em coelho
utilizando-se protocolo de teste padrão envolvendo o gel aprisionador do
20 Exemplo 1 contendo 0, 2,5, e 5 por cento de nonoxinol-9. Coelhos receberam
doses vaginalmente com uma substância/formulação de teste (dose de 1 ml)
durante dez dias consecutivos, seguido de excisão do tecido vaginal, fixação
em formalina tamponada, e exame histológico das três regiões da vagina

abdominal. Os tecidos fixados foram aparados, bloqueados, montados em blocos de parafina, seccionados, e manchados com hematoxilina e eosina. Obteve-se seções abdominal anterior, abdominal intermediária, e abdominal posterior da vagina. A avaliação histológica baseou-se em alterações no epitélio, congestão vascular, infiltração de leucócitos, e edema. A avaliação total baseou-se em uma classificação máxima de quatro para cada critério, com um máximo de 16. Uma classificação de 4 ou menos é considerada irritação mínima, de 5 a 8 irritação mínima, de 9 a 11 irritação moderada, e de 12 a 16 irritação marcante. Tradicionalmente, as conclusões são categorizadas como aceitáveis para uso clínico, com uma classificação de 0-8; marginais, para uma classificação de 9 a 11; e inaceitáveis para uma classificação total de 12 e acima.

Todos os animais toleraram bem a dosagem e não se observou sinais farmacotóxicos em qualquer dos grupos. O artigo de teste foi observado no canal vaginal durante necrópsia preliminar em vários dos animais tratados com as preparações de gel aprisionador. Não se observou alterações visíveis nas vaginas de quaisquer animais tratados. As classificações histopatológicas são as seguintes:

Tabela II.

Amostra	Classificação média
não tratado (n=6)	0,8
solução salina de placebo (n=6)	3,7
Gel aprisionador (0 % N-9) (n=10)	5,3
Gel aprisionador (2,5 % N-9) (n=10)	6,8
Gel aprisionador (5 % N-9) (n=10)	8,6

Géis aprisionadores sem adição de nonoxinol-9 ou com 2,5 por cento de nonoxinol-9 apresentaram irritação branda, enquanto que o gel aprisionador com 5 por cento de nonoxinol-9 apresentou irritação moderada. Todas as três formulações dos géis aprisionadores foram consideradas

aceitáveis para avaliação clínica.

Exemplo 6. Este exemplo ilustra uma atividade anti-herpes dos géis (com e sem nonoxinol-9 (N-9)) desta invenção. Utilizou-se géis preparados como no Exemplo 1. Realizou-se estudos *in vitro* e *in vivo*. As formulações a seguir foram avaliadas quanto a atividade anti-herpes:

(1) Gel inventivo sem nonoxinol-9

(2) Gel inventivo com 5 por cento de nonoxinol-9

(3) Gel inventivo com 2,5 por cento de nonoxinol-9 (4) geléia K-Y (Advanced Care Products) (controle 1)

(5) geléia K-Y com 2,2 por cento de nonoxinol-9 (Advanced Care Products; K-Y PlusTM) (controle 2).

(6) Solução salina tamponada com fosfato (PBS) (controle 3).

Estudos *in vitro*. Gel inventivo com e sem adição de nonoxinol-9 quanto a atividade contra vírus do herpes pelo Dr. B. Herold, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY. A cepa 186 de HSV-2 foi preparada por meio de cultura em células de rim de coelho primárias de passagem baixa (RK: *rabbit kidney*). Conduziu-se análises de redução de placa conforme descrito por Herold *et al.*, *Antimicrobial Agents Chemother.*, 43, 745-751 (1999). Os resultados são mostrados na Tabela III.

Tabela III.

Gel inventivo			Gel inventivo com 2,5 % de nonoxinol-9		
mg/ml	pfu/poço	inibição (%)	mg/ml	pfu/poço	inibição (%)
40	morte da célula hospedeira	-	40	morte da célula hospedeira	-
4	12	72	4	morte da célula hospedeira	-
0,4	24	44 ✓	0,4	17	60 ✓
0,04	42	2 ✓	0,04	32	26 ✓

Um controle (apenas meio) obteve uma média de 43 pfu/poço e uma faixa de 32 a 53 pfu/poço.

O gel inventivo é um inibidor efetivo de herpes *in vitro*. A adição de nonoxinol-9 no gel inventivo parece incrementar o efeito anti-herpes; no entanto, o efeito devido à adição de nonoxinol-9 parece ser relativamente pequeno. Conforme esperado, a adição de nonoxinol-9 aumenta a toxicidade da célula hospedeira.

Estudos *in vivo*. Gel inventivo com e sem adição de nonoxinol-9 foram avaliados quanto a atividade *in vivo* contra o vírus do herpes utilizando-se camundongos. Os resultados foram apresentados por V. Pilipenko, N. Bourne, L.J.D.

10 Zaneveld, S. Garg, D.P. Waller, e L.R. Stanberry no Décimo-Terceiro Encontro da Sociedade Internacional para Pesquisa de Doenças Sexualmente Transmitidas, Denver, CO, em 11-14 de julho de 1999. A cepa 186 de HSV-2 foi utilizada conforme preparada acima.

Camundongos Swiss Webster fêmeas pesando 18-21 g (Harlan, Indianapolis, IN) receberam administração de 0,1 ml da suspensão contendo 3 mg de acetato de medroxiprogesterona (Upjohn Pharmacia, Kalamazoo, MI) via injeção subcutânea na região do ombro 7 dias antes à exposição ao vírus e, depois, no dia anterior à exposição ao vírus, para aumentar a suscetibilidade à infecção com HSV vaginal. No dia da exposição viral os animais foram anestesiados por meio de injeção intra-peritoneal de 0,25 ml de uma solução contendo 6,5 mg/ml de sódio pentobarbitol. O canal vaginal foi esfregado duas vezes, primeiro com um chumaço com a ponta umedecida com alginato de cálcio de tipo 1 (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) e, depois, com um chumaço seco. Vinte segundos mais tarde, os animais foram expostos intravaginalmente por meio de instilação de 15 µl de uma suspensão contendo 4,0 log₁₀ pfu de cepa 186 de HSV-2.

As amostras de esfregaço vaginal foram coletadas de todos os animais dois dias após a inoculação e armazenadas congeladas (-80°C) até serem analisadas quanto à presença de vírus por meio de monocamadas de

células de RK suscetíveis. Os camundongos foram avaliados diariamente, até o dia 21 após a inoculação, em busca de evidência de infecção sintomática, o que incluía perda de cabelo e eritema em torno do períneo, incontinência urinária crônica, paralisia da perna traseira, e mortalidade. Visando estes estudos, os animais que não desenvolveram sintomas foram definidos como infectados caso o vírus fosse isolado das amostras de esfregaço vaginal coletadas no dia 2 após a inoculação. Os dados de incidência foram comparados com o teste exato de Fisher. Todas as comparações foram bi-estruturadas.

Determinou-se a eficácia protetiva de nonoxinol-9 não-formulado (i.e., apenas em solução salina normal) a diferentes concentrações contra infecção com herpes genital no modelo de camundongo. Como mostrado na Tabela IV, animais tratados 20 segundos antes da exposição ao vírus, com uma concentração de pelo menos 50 por cento de nonoxinol-9, obtiveram uma significativa proteção contra ambos, doença e infecção, se comparado com animais de controle tratados com PBS ($p < 0,001$ cada um); evidentemente, tais níveis altos de nonoxinol-9 não seriam práticos devido ao elevado fator de irritação. Em contraste, animais tratados com uma solução de 5 por cento de nonoxinol-9 (i.e., uma concentração semelhante àquela em muitas formulações contraceptivas comerciais) tornaram-se infectados, embora houvesse alguma redução no número de animais que desenvolveram doença sintomática ($p < 0,05$).

Tabela IV: Efeito de controles de N-9 em PBS contra vírus de herpes simplex genital de tipo 2 em camundongos

	tempo administrado (s) ^a	número inoculado	protegidos contra doença		protegidos contra infecção ^b	
			número	%	número	%
PBS	20	15	0	0	0	0
N-9 (100%)	20	15	15	100 ^c	14	93 ^c
N-9(50	20	15	15	100 ^c	14	93 ^c

(%)						
N-9(5 %)	20	15	6	40 ^d	2	13

^a/ Tempo relativo à inoculação do vírus

^b/ Animais que não desenvolveram sintomas foram definidos como infectados caso vírus fosse isolado de esfregaços vaginais coletados no dia 2 após a inoculação

5 ^c/ $p < 0,001$ vs. PBS, teste exato de Fisher

^d/ $p < 0,05$ vs. PBS, teste exato de Fisher

Realizou-se estudos semelhantes utilizando-se preparações espermicidas comercialmente obteníveis contendo nonoxinol-9 a concentrações variando entre cerca de 2,2 a cerca de 3,5 por cento. As
10 preparações espermicidas comercialmente obteníveis incluíam: K-Y PlusTM (2,2 por cento de nonoxinol-9; Ortho-McNeil Pharmaceutical Corp., Raritan, NJ); EncareTM (3 por cento de nonoxinol-9; Thompson Medical Co, West Palm Beach, FL); ConceptrolTM (5 por cento de nonoxinol-9; Ortho-McNeil
15 Pharmaceutical Corp); Gynol IITM (2 por cento de nonoxinol-9; Ortho-McNeil Pharmaceutical Corp); e AdvantageTM (3,5 por cento de nonoxinol-9; Columbia Laboratories; disponível agora sob o nome comercial Advantage-STM). Como
mostrado na Tabela V, a proteção contra doença e infecção foi apenas modesta e foi comparável com aquela observada no estudo precedente com 5 por cento de nonoxinol-9 não formulado.

20 Tabela V: Efeito de formulações convencionais de Nonoxinol-9 contra vírus de herpes simplex genital de tipo 2 em camundongos.

	tempo administra do (s) ^a	número inoculado	protegidos contra doença		protegidos contra infecção ^b	
			número	%	número	%
PBS	20	47	1	2	0	0
K-Y Plus TM (2,2 % N-9)	20	15	2	13	1	7
Encare TM (3 % N-9)	20	15	6	40	4	27
Gynol II TM 2 % N-9	20	16	3	19	0	0

Conceptrol TM (4 % N-9)	20	15	6	40	4	25
Advantage TM (3,5 % N-9)	20	16	8	50	8	50

^{a/} Tempo relativo à inoculação do vírus

^{b/} Animais que não desenvolveram sintomas foram definidos como infectados caso vírus fosse isolado de esfregaços vaginais coletados no dia 2 após a inoculação

- 5 Realizou-se também uma série de experimentos semelhantes utilizando-se os géis inventivos desta invenção. Os resultados são mostrados na Tabelas VI e VII.

Tabela VI: Efeito de géis inventivos (com e sem Nonoxinol-9) e formulações convencionais de Nonoxinol-9 contra vírus de herpes simples vaginal de tipo 2 em camundongos.

	tempo administ rado (s) ^a	número inoculado	protegidos contra doença		protegidos contra infecção ^b	
			número	%	número	%
PBS	20	47	1	2	0	0
K-Y Jelly TM	20	15	0	0	0	0
K-Y Plus TM (2,2 % N-9)	20	15	3	20	0	0
Gel inventivo (sem adição de N-9)	20	15	4	27	1	7
Gel inventivo + 2,5 % N-9	20	15	11	73	5 ^{c,e}	33 ^d

^{a/} Tempo relativo à inoculação do vírus

^{b/} Animais que não desenvolveram sintomas foram definidos como infectados caso vírus fosse isolado de esfregaços vaginais coletados no dia 2 após a inoculação

- 15 ^{e/} $p < 0,001$ vs. PBS, teste exato de Fisher

^{d/} $p < 0,05$ vs. PBS, teste exato de Fisher

^{e/} $p < 0,01$ vs. PBS, teste exato de Fisher

Tabela VII: Efeito de géis inventivos (com e sem Nonoxinol-

9) e de formulações convencionais de Nonoxinol-9 contra vírus de herpes simples vaginal de tipo 2 em camundongos.

	tempo administrado (s) ^a	número inoculado	protegidos contra doença		protegidos contra infecção ^b	
			número	%	número	%
PBS	20 s.	47	1	2	0	0
Gel inventivo (sem adição de N-9)	20 s.	16	8	50	6	38
Gel inventivo + 5 % N-9	20 s.	16	15	94 ^c	15	94 ^c
Gel inventivo + 5 % N-9	30 min.	16	12	75 ^c	6	38

^a/ Tempo relativo à inoculação do vírus

^b/ Animais que não desenvolveram sintomas foram definidos como infectados caso vírus fosse isolado de esfregaços vaginais coletados no dia 2 após a inoculação

^c/ $p < 0,001$ vs. PBS, teste exato de Fisher

As Tabelas VI e VII ilustram algumas das características do gel inventivo que o tornam especialmente atrativo como uma formulação anti-DST para uso vaginal. Por exemplo, a proteção contra doença e infecção utilizando-se o gel inventivo sozinho (i.e., sem nonoxinol-9) foi melhor do que a obtida com contraceptivos convencionais (i.e., K-Y PlusTM ou Gynol IITM). Além disso, o gel aprisionador inventivo sozinho foi tão ativo ou mais ativo do que ConceptorolTM ou o produto AdvantageTM. Assim, o gel aprisionador sozinho é tão ativo quanto preparações comercializadas presentemente mesmo que sejam bioadesivas e contenham de 2,2 a 3,5 por cento de nonoxinol-9.

Como mostrado na Tabela VII, o nível de nonoxinol-9 do gel inventivo foi elevado a cerca de 5 por cento. Estas formulações proporcionaram boa proteção contra doença e infecção quando animais

receberam a exposição com o vírus pouco após o tratamento. As formulações desta invenção proporcionaram uma proteção significativa contra doença mesmo quando a exposição ao vírus foi retardada por trinta minutos. Como aqueles versados na arte hão de perceber, uma formulação contraceptiva ou anti-DST eficaz deveria proporcionar uma tal proteção prolongada.

Exemplo 7. Este exemplo ilustra a atividade anti-*Chlamydia trachomatis* dos géis (com e sem nonoxinol-9 (N-9)) desta invenção. O biovar MoPn da cepa de *C.trachomatis* Nigg III (VR-123; American Type Culture Collection, Manassas, VA) foi utilizado em todos os estudos. Culturas de consumo foram propagadas em células McCoy por meio de uma modificação do procedimento de Cooper *et al.* (*Gen. Microbio.* 1990; 136: 1109-1115). Em resumo, células McCoy tratadas com cicloeximida em frascos de 175 cm² foram destacadas 72 horas após infecção por meio de raspagem e sonificadas para lisar as células hospedeiras. Corpos elementares chlamidiales foram pelotizados e ressuspensos em 0,2 M de sucrose/ 0,02 M de tamponador de fosfato (Bird *et al.*, Public Health Service, Center for Disease Control, 1981) e congelados (-80°C). Determinou-se titulações de culturas de consumo de *C. trachomatis* por meio de inoculação de células McCoy em placas de cultura de 48-poços plaqueadas com 0,1 ml de diluições décuplas preparadas a partir da amostra congelada. Após incubação durante 48 horas, as culturas foram fixadas, manchadas, e o número de unidades formadoras de inclusão chlamidial foi contado com anticorpo conjugado-com-fluoresceína ao antígeno chlamidial (Bartels, Issaquah, WA).

Avaliou-se a atividade anti-*C. trachomatis* dos produtos de géis inventivos e diversos produtos vaginais comerciais. Camundongos Swiss Webster fêmeas pesando 18-21 g (Harlan, Indianapolis, IN) receberam administração de 0,1 ml de uma suspensão contendo 3 mg de acetato de medroxiprogesterona (Upjohn Pharmacia, Kalamazoo, MI) por meio de injeção subcutânea na região do ombro 7 dias antes da exposição ao vírus e, depois, no

dia anterior à exposição ao vírus, para aumentar a suscetibilidade à infecção com HSV vaginal. No dia da exposição viral, animais foram anestesiados por meio de injeção intraperitoneal de 0,25 ml de uma solução contendo 6,5 mg/ml de sódio pentobarbital. O canal vaginal foi esfregado duas vezes, primeiro com um
 5 chumaço com a ponta umedecida com alginato de cálcio de tipo 1 (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) e, depois, com um chumaço seco. Os animais anestesiados receberam então a administração de 15 µl da formulação de teste antes da exposição ao patógeno.

Os animais foram inoculados por meio de instilação de 15 µl de
 10 uma suspensão contendo $4,0 \log_{10}$ IFU de *C. trachomatis* MoPn. Coletou-se amostras de esfregaços vaginais de todos animais nos dias 3 e 6 após a inoculação e armazenados de forma congelada (-70°C) até serem analisados quanto à presença de *C. trachomatis* em monocamadas de células McCoy. Definiu-se que os animais apresentam uma infecção no trato genital inferior caso
 15 *C. trachomatis* fosse isolado de qualquer amostra. Para determinar a incidência de infecção no trato genital superior, animais foram sacrificados no dia 10 PI e colheu-se os ovidutos e ovários. Os tecidos foram cortados em seções de 2-3 mm² e armazenados de forma congelada (-70°C). Amostras foram orvalhadas, sonificadas, e clarificadas por meio de centrifugação antes da cultura sobre
 20 monocamadas de células McCoy. Em alguns casos, animais foram sacrificados no dia 35 pós-inoculação e o trato genital superior foi examinado quanto a evidência patológica de infecção no trato genital superior (i.e., *hydrosalpinx*). Os resultados dos produtos vaginais comerciais e dos géis inventivos são mostrados nas Tabelas VIII e IX, respectivamente.

25 Tabela VIII.

	trato genital inferior	Trato genital superior
	Protegido contra infecção/inoculado ^a	Protegido contra infecção/inoculado ^b
PSB	2/29 (7 %)	4/29 (14 %)
Gynol II TM (2 % N-9)	6/16 (38 %) ^c	6/16 (38 %)

K-Y Plus™ (2,2 % N-9)	0/16 (0 %)	1/16 (6 %)
Advantage-S™ (3,5 % N-9)	3/16 (19 %)	3/16 (19 %)
Conceptrol™ (4 % N-9)	0/16 (0 %)	0/16 (0 %)

^a Animais foram definidos como infectados caso *C. trachomatis* fosse isolado por cultura de amostras de esfregaço coletadas no dia 3 ou dia 6 após a inoculação.

^b Amostras foram coletadas no dia 10 após a inoculação.

5 ^c $p < 0,05$ vs. PBS

Tabela IX.

	trato genital inferior	Trato genital superior	
	Protegido contra infecção/inoculação ^a	Protegido contra infecção/inoculação ^b	Protegido contra <i>hydrosalpinx</i> /inoculated ^c
PSB	1/16 (6 %)	0/8 (0 %)	2/8 (25 %)
Gel inventivo (sem adição de N-9)	13/16 (81 %) ^d	8/8 (100 %) ^e	7/8 (88 %) ^f
Gel inventivo com 5% N-9	10/16 (62 %) ^e	4/8 (%) ^f	8/8 (100 %) ^e

^a Animais foram definidos como infectados caso *C. trachomatis* fosse isolado por cultura de amostras de esfregaço coletadas no dia 3 ou dia 6 após a exposição.

10 ^b Amostras foram coletadas no dia 10 após a exposição

^c Considerou-se que os camundongos desenvolveram *hydrosalpinx* caso se observasse alguma hidrovesícula no dia 35

^d $p < 0,001$ vs. PBS

^e $p < 0,01$ vs. PBS

15 ^f $p < 0,05$ vs. PBS

O gel inventivo, com ou sem nonoxinol-9, é altamente

eficaz na prevenção de infecção por *chlamydia* em camundongos. Além disso, o gel inventivo é mais eficaz do que qualquer dos produtos comerciais avaliados na proteção contra infecção por *chlamydia* em camundongos.

5 Exemplo 8. Ensaios clínicos da formulações inventivas desta invenção também foram conduzidos pela Dr. Eliana Amaral e o Dr. Anibal Faundes, University of Campinas, Campinas, Brasil, em colaboração com os inventores. Estes ensaios foram projetados para se determinar a tolerância vaginal ao gel inventivo com e sem nonoxinol-9. O gel inventivo
10 usado foi semelhante àquele preparado no Exemplo 1. Utilizou-se três formulações do gel indutivo: (1) gel inventivo sem adição de Nonoxinol-9; (2) gel inventivo com 2,5 por cento de nonoxinol-9; e (3) gel inventivo com 5,0 por cento de nonoxinol-9.

2 Conduziu-se um ensaio clínico randomizado, duplamente
15 cego, de fase I utilizando-se 18 voluntários (seis voluntários tratados com cada uma das três formulações). Mulheres incluídas no estudo tinham 20-49 anos de idade, sexualmente ativas, com ciclos menstruais regulares, sem risco de gravidez (i.e., utilização ligações tubária, IUD, vasectomia do parceiro), e apresentando boa saúde genital conforme avaliado pela história clínica,
20 exame físico, e testes de triagem de DST. As voluntárias foram solicitados de abster-se de relações sexual 48 horas antes da admissão no estudo e durante o estudo. Elas também concordaram em visitar a clínica para avaliações de acompanhamento no segundo e sétimo dias após a visita inicial e início do protocolo. Excluiu-se mulheres com história de uma DST nos 12 últimos
25 meses, que haviam usado qualquer produto vaginal dentro de 7 dias antes da admissão, ou com alergia conhecida ao nonoxinol-9.

As voluntárias também foram solicitadas de abster-se do uso de outros produtos intravaginais, incluindo espermicidas, tampões, e duchas, durante a duração do estudo (a não ser que prescrito pelo pesquisador). Elas

também foram solicitadas de abster-se de relações sexuais durante pelo menos dois dias antes da admissão no estudo e enquanto usassem os produtos de teste com a finalidade de evitar a influência de sêmen e possível trauma durante a relação sexual vaginal.

5 As voluntárias foram vistas em quatro visitas diferentes: visita de triagem, primeira visita (dia 1), segunda visita (dia 2) e terceira visita (dia 7). Elas tiveram uma consulta para triagem e admissão durante a fase folicular de seu ciclo menstrual (dias 6-9). Na visita de triagem, elas receberam uma descrição dos objetivos do estudo; histórias clínicas, exames
10 físicos, testes de gravidez, e listas de verificação com os critérios de inclusão e de exclusão. O formulário de concordância foi lido e assinado. Nesta visita de triagem realizou-se contagens de leucócitos em amostras endocervicais. Prescreveu-se tratamento para endocervite caso fossem observados 30 ou mais leucócitos por campo de alta potência, caso se constatasse presença de
15 edema/friabilidade do cérvix, ou caso se encontrasse uma cultura positiva de *N. gonorrhea*. Realizou-se teste de Whiff, pH vaginal, manchamento Gram e *fresh mount* para verificar a presença de infecções vaginais. A verificação de *ectropium* ou a presença de *T. vaginalis*, hifas, teste Whiff positivo, pH > 4,7, ou *clue cells* adiariam a admissão até obter-se um exame negativo.

20 Nas três visitas seguintes, avaliou-se a irritação (i.e., vulvar, vaginal, e cervical) por meio de exame colposcópico seguindo-se um protocolo da OMS para avaliação de novos produtos vaginais (Organização Mundial da Saúde, Programa Global para AIDS (OMS), "Manual for the Standardization of Colposcopy for the Evaluation of Vaginally Administered
25 Products," VMO/GPA/CRD/95, 10 Genebra 1995, 15 p.). Ulceração, de-epitelialização, abrasão, e eritema foram considerados sinais de irritação. As verificações foram registradas e obteve-se documentação fotográfica da vulva, cérvix, e do fórnice lateral direito. A fim de limpar o cérvix e fórnice vaginal, aplicou-se cuidadosamente um chumaço umedecido com solução

salina antes da colposcopia padronizada da OMS.

A primeira visita (dia 1) foi programada para a próxima fase folicular (dias de ciclo 6-9). Após colposcopia de linha de base, o investigador aplicou cinco ml do gel inventivo determinado randomicamente (0 por cento, 2,5 por cento, ou 5 por cento de Nonoxinol-9). As voluntárias foram orientadas para retornar na manhã seguinte com a finalidade de se avaliar os possíveis efeitos de curto prazo do produto sobre o trato genital inferior. Durante a segunda visita (dia 2), após os procedimentos colposcópicos, as voluntárias foram instruídas a auto-inserir cinco ml do gel a cada noite imediatamente antes de dormir durante cinco noites adicionais, em posição reclinada. Elas também receberam um formulário para fazer anotações de sintomas e do tempo de auto-aplicação do gel, e foram instruídas para contactar os investigadores caso houvessem dúvidas ou qualquer desconforto significativo. Elas foram agendadas para retornarem na manhã seguinte ao completamento do período de tratamento de cinco dias. Durante a terceira e última visita (dia 7) realizou-se a avaliação colposcópica final. Nesta visita, realizou-se um questionário sobre sintomas de observações (p. ex., sensação de "lubrificação" ou de vazamento, e outros efeitos relacionados) durante o uso do gel. Os formulários das pacientes contendo seus registros de qualquer experiência adversa durante o período de seis dias foram recolhidos nesta visita.

Em dois casos (#2 e #3) o protocolo foi quebrado no que se refere ao primeiro dia de aplicação do gel por parte da voluntária devido a dificuldades de agendamento de uma visita. Estas pacientes, portanto, não utilizaram o gel inventivo durante um dia entre a aplicação inicial pelo pesquisador na primeira visita e o início das cinco aplicações auto-administradas. Adicionalmente, iniciou-se o tratamento de duas outras voluntárias (casos #5 e #6) no 10º dia do ciclo (em lugar do 6º até o 9º dia). As voluntárias tiveram a liberdade de desistir do estudo caso

experimentassem qualquer sangramento, dor inaceitável, irritação, ou queimação, ou por qualquer outra razão. Nenhuma das voluntárias abandonou o estudo e todas as voluntárias completaram o estudo.

Nenhuma das voluntárias apresentou queixas na segunda visita. Durante os primeiros poucos dias de auto-aplicação, quatro sujeitos apresentaram queixas (três reportaram queimação e coceira, e uma reportou "suavidade" da vagina). Todos estes sujeitos utilizavam formulações de gel inventivo que continham nonoxinol-9. Apenas um destes quatro sujeitos considerou os sintomas como sendo "graves"; no entanto, este sujeito completou o ensaio e reportou que os sintomas haviam desaparecido por volta da última visita. Estes mesmo quatro sujeitos apresentaram eritema vulvar e cervical no exame de colposcopia final. A voluntária com os sintomas mais graves apresentou um eritema moderado do cérvix e um eritema brando da vulva, porém seu teor vaginal era amarelado (pH de 7,0). Onze das voluntárias reportaram algum vazamento do gel; apenas quatro consideraram o mesmo "incômodo ou desagradável". Duas das seis usuárias do gel inventivo (0 por cento de nonoxinol-9) observaram algum vazamento "no momento de ir ao banheiro".

Durante a colposcopia, observou-se petéquias isoladas no cérvix ou na vagina de nove das 18 voluntárias durante a primeira visita (i.e., antes da aplicação de qualquer gel). Estas petéquias foram atribuídas ao trauma causado pela inserção do espéculo ou por uma delicada limpeza com o chumaço umedecido. Durante a segunda visita (i.e., após um dia de utilização do gel), sete sujeitos apresentaram eritema: vulva (2), cérvix (3), e vagina (4). Seis destes sujeitos utilizavam os géis contendo nonoxinol-9 (2,5 ou 5,0 por cento); apenas uma utilizava o gel inventivo sem N-9. Dois destes sujeitos apresentavam eritema em mais de um local.

Na terceira visita (i.e., após auto-aplicação do gel durante cinco noites consecutivas), não se verificou qualquer eritema ou abrasão entre as usuárias do gel inventivo sem nonoxinol-9. No entanto, observou-se eritema do cérvix em todos os sujeitos que utilizavam o gel inventivo contendo nonoxinol-9. De doze sujeitos que utilizavam o gel inventivo com nonoxinol-9, dez apresentaram eritema que era intenso e generalizado. No caso das outras duas usuárias de nonoxinol-9, o gel aderiu ao cérvix e foi possível observar eritema localizado na base da área quando a película foi removida. Abrasão causada por limpeza delicada do cérvix ou vagina com um chumaço umedecido ocorreu em nove dos dez sujeitos com eritema generalizado. Quatro destas dez voluntárias também apresentaram eritema intenso da vagina e sete apresentaram eritema vulvar. Não se observou úlceras, exulcerações, ou re-epitelialização (i.e., sinais mais graves de irritação) em qualquer dos sujeitos independentemente de se o gel inventivo continha nonoxinol-9 ou não.

Observou-se com o colposcópio uma camada adesiva do gel inventivo sobre o cérvix em três sujeitos durante a segunda e a terceira visitas. Observou-se uma camada adesiva de gel inventivo sobre o cérvix em 83 por cento dos sujeitos na terceira visita (cerca de 12 horas após a última aplicação do gel). No caso de dez das voluntárias apresentando uma camada adesiva sobre o cérvix, observou-se uma camada de gel inventivo sobre a vagina. Lavagem vaginal com solução salina foi insuficiente para remover a película. Os três casos restantes, todas usando o gel sem nonoxinol-9, não apresentaram aderência do gel ao cérvix ou à vagina.

O sumário dos resultados clínicos é apresentado na Tabela X.

Tabela X.

	Dia 1			Dia 2			Dia 3		
	0 %	2,5 %	5 %	0 %	2,5%	5%	0%	2,5%	5%
eritema, vulva	0	0	0	0	2	0	0	3	4
Eritema, cérvix	0	0	0	0	0	3	0	6	6
Eritema, vagina	0	0	0	1	2	1	0	2	3
Abrasão, vulva*	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abrasão, cérvix*	0	0	0	0	0	0	0	5	4
Abrasão, vagina*	0	0	0	0	0	0	0	2	3

* Abrasão devido a esfregaço na vagina.

Este estudo clínico indica a ausência de qualquer irritação vaginal e cervical quando o gel inventivo é usado sozinho (i.e., sem nonoxinol-9) e é aplicado durante seis dias consecutivos. No entanto, o gel inventivo contendo 2,5 ou 5,0 por cento de nonoxinol-9 produziu eritema, porém nenhuma irritação vaginal séria. Este eritema não foi suficiente para ocasionar que qualquer das voluntárias terminasse o protocolo. O eritema foi transiente e desapareceu dentro de 1 ou 2 dias após cessar o tratamento. Como o gel aprisionador possui propriedades antimicrobianas e contraceptivas *per se*, espera-se que os níveis de nonoxinol-9 possam ser ainda mais reduzidos, desta forma diminuindo significativamente ou eliminando o eritema causado por gel contendo nonoxinol-9 enquanto se conserva as atividades anti-DST e contraceptivas. Além disso, mulheres que são menos sensíveis a nonoxinol-9 podem beneficiar-se do gel da invenção mesmo com níveis mais altos de nonoxinol-9 usados nos estudos clínicos.

Exemplo 9. Avaliou-se a capacidade de diversos anaeróbicos vaginais e de outros organismos vaginais de sobreviverem em uma mistura da composição desta invenção e um brodo de *brucella* a um pH menor do que 4.

Uma parte da composição inventiva do Exemplo 1 (sem adição de Nonoxinol-9; pH de cerca de 3,55) foi misturada com uma parte do brodo de *brucella*; a mistura tinha um pH de cerca de 3,48. As amostras de teste foram deixadas descansar em condições anaeróbicas durante pelo menos duas horas antes dos testes. Os inóculos de cerca de 5×10^7 organismos/ml de diversos organismos foram avaliados nas amostras de teste. Amostras foram subcultivadas a cada hora durante um período de 24 horas utilizando-se agar de sangue sob uma atmosfera de CO₂ a 5 por cento de modo a determinar quanto tempo cada microorganismo sobreviveu. Os micróbios na Tabela XI sobreviveram uma hora ou menos.

Tabela XI.

Amostra número	Microorganismo
11423	F. gonidiaformans
11653	F. gonidiaformans
10481	F. nucleatum
11518	F. nucleatum
9052	Prev. melaninogen.
11142	Prev. intermedia
11168	Prev. intermedia
11697	Prev. bivia
11683	Prev. bivia
11579	Prev. disiens
11698	Prev. disiens
11690	Porph. asacch.
11656	Porph. asacch.
11425	Porph. levii
11601	Porph. levii
11598	Ps. magnus
11658	Ps. magnus
11253	Ps. tetradius
11287	Ps. tetradius

11587	Ps. asacch.
11607	Ps. asacch.
9420	Eubact. lentum
11700	Eubact. lentum
P-53b	Pseudo. aeruginosa
P-68a	Pseudo. aeruginosa
P-41b	Strep. agalactiae
P-109a	Strep. agalactiae
11262	Gardnerella vaginalis
P-51a	Gardnerella vaginalis

Assim, parece que o gel inventivo possui um efeito inibidor de amplo espectro sobre organismos causadores de vaginite e/ou vaginose bacteriana.

Exemplo 10. Este exemplo proporciona dados adicionais com relação à eficácia protetora e outras propriedades dos géis aprisionadores desta invenção. Comparações com diversas outras composições vaginais comerciais também são oferecidas. O gel aprisionador do Exemplo 1 foi embalado em tubos de plástico de 20 gramas com tampas roscadas. A atividade tamponadora de ácido do gel aprisionador inventivo foi comparada com aquelas do gel vaginal tamponador de ácido comercial, Aci-JelTM (Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ). As propriedades bioadesiva e retentora de viscosidade do gel aprisionador inventivo foram comparadas com géis comerciais incluindo ConceptrolTM (Advanced Care Products, Raritan, NJ; um contraceptivo vaginal comercial comumente utilizado), Advantage STM (Columbia Laboratories, Aventura, FL; um gel contraceptivo vaginal que se reivindica possuir propriedades bioadesivas), Replens gel (Parke-Davis, Morris Plains, NJ; um umidificador vaginal bioadesivo efetivo durante vários dias), K-Y JellyTM (Advanced Care Products, Raritan, NJ; um lubrificantes vaginal frequentemente utilizado), e Aci-JelTM. Os produtos comercializados foram adquiridos de uma farmácia de varejo local.

Recolheu-se sêmen por meio de auto-masturbação de cinco

voluntários saudáveis após obtenção da aprovação da Investigational Review Board (IRB) e o consentimento das voluntárias. O volume médio das amostras de sêmen foi de $2,3 \pm 0,45$ ml, a concentração média de espermatozóides foi de 74×10^6 células/ ml (90 por cento de limite de 5 confiança; 46 a 120×10^6 células/ml), e o percentual inicial médio de espermatozóides com motilidade foi de 62 por cento (faixa de 58 a 67 por cento).

Capacidade tamponadora ácida. A capacidade tamponadora ácida foi determinada por meio de titulação com NaOH. Um grama de cada 10 gel foi diluído a 10 ml com 0,9 por cento de NaCl (solução salina "normal") (1:10 peso/volume). Adicionou-se hidróxido de sódio (1,0 N) em incrementos de 20 ml sob agitação constante. O pH foi medido 30 segundos após cada adição com um eletrodo de combinação padrão. Interrompeu-se a agitação durante as medições de pH. Este procedimento foi repetido até que o 15 pH se elevasse acima de 7,0. As titulações foram realizadas em triplicata para cada gel. As curvas de titulação foram adequadas aos dados com o programa TableCurve 2D (SPSS Software, Chicago, IL). Estas curvas foram usadas para se calcular a quantidade de NaOH requerida para trazer o pH de cada solução de gel a 5,0 (uma medida da capacidade tamponadora do gel e 20 geralmente considerada o pH vaginal máximo desejável). Para cada curva calculou-se os primeiros valores derivados para as curvas de $X = 0$ (sem adição de NaOH; o pH inicial) a $X =$ mequivalents de NaOH requeridos para titular a solução de gel a pH 7,0. Os primeiros valores derivados também foram estimados diretamente a partir dos dados com interpolação de *spline* 25 (StatMost *statistical software*, DataMost Corporation, Sandy, UT). Mínimos que eram comuns em ambas as estimativas dos primeiros derivados das titulações foram usados para estimar os valores de pK_a aparentes a pH 7 ou abaixo deste. A capacidade tamponadora relevante dos géis foi considerada como a quantidade de NaOH requerida para trazer o pH do gel de seu valor

inicial para 5,0. O gel aprisionador inventivo apresentou uma capacidade tamponadora de ácido muito maior do que Aci-JelTM. Cerca de 0,320 meq de NaOH foram necessários para aumentar o pH de 1 grama do gel aprisionador inventivo desde seu pH inicial de 3,52 até 5,0; em contraste, cerca de 0,076 meq foi requerido para que Aci-JelTM elevasse o pH desde seu valor inicial de 4,07 para 5,0. Isto é consistente com os valores de pK_a aparentes mais baixos obtidos para o gel aprisionador inventivo (i.e., 3,7, 4,0, e 4,7) em comparação com Aci-JelTM (i.e., 4,4 e 5,0).

A atividade tamponadora fisiologicamente relevante dos géis foi avaliada determinando-se o pH após adição direta de sêmen humano integral (pH de cerca de 7,2 a cerca de 8,0) aos géis não-diluídos em diversas proporções (geralmente proporções de cerca de 1:1 a cerca de 1:9). O pH foi medido com um eletrodo de pH de combinação com ponta de lança tipo Ross. Obteve-se os seguintes resultados.

15 Tabela XII.

Proporção de gel para sêmen	pH médio	
	gel inventivo	Aci-Jel TM
Gel apenas	3,45	4,05
1:1	3,97	5,14
1:2	4,45	5,79
1:4	5,18	6,57
1:9	6,48	não determinado
Sêmen apenas	7,64	

Confirmando as medições de titulação, o gel inventivo acidificou o ejaculado mais efetivamente do que Aci-JelTM. Por exemplo, quando 1 parte de gel foi misturada com 2 partes de sêmen, o pH permanecia abaixo de 4,5 com o gel inventivo, porém foi de quase 6,0 com Aci-JelTM. As curvas foram adaptadas aos dados com o programa TableCurve (SPSS Statistical Software, Chicago, IL). A proporção calculada de gel:sêmen para produzir um pH de 5,0 é de 1:3,4 (22,9 por cento gel em mistura de gel/sêmen) para o gel inventivo e e 1:0,9 (52,5 por cento gel em mistura de gel/sêmen) para

Aci-Jel™. Os valores de pH calculados a partir destas curvas de 100 por cento de gel inventivo e Aci-Jel são de 3,53 and 4,08, respectivamente.

Estes valores coincidem bem com as medições diretas de pH reportadas acima.

5 Bioadesão. As resistências bioadesivas do gel inventivo e de outras formulações de gel vaginal foram medidas utilizando-se conjuntos de testes de bioadesão horizontais e verticais (Garg *et al.*, "Rationalization of Selection of Polymers in the Development of Vaginal Formulations in Terms of Their Bioadhesion and Retention Properties,"
10 em Conference Abstracts of Microbicides 2000, 13-16 de março, Washington, DC, p. 41) com base no princípio de medição de resistência ao estiramento (medido utilizando-se o conjunto de teste horizontal) e de esforço de cisalhamento (medido utilizando-se o conjunto de teste vertical) necessário para quebrar a ligação adesiva entre a membrana do
15 modelo e a formulação de teste. Como membranas utilizou-se celofane tratado com fluido vaginal simulado (SVF (simulated vaginal fluid); Owen *et al.*, "A Vaginal Fluid Simulant," *Contraception*, 1999; 59: 91-5) e mucosa vaginal de ovelha isolada (obtida de um matadouro). Para a medição da resistência bioadesiva, 0,5 gm do gel foram misturados com
20 0,25 ml de SVF e aplicados entre as membranas sobre uma área de cerca de 12 cm². As membranas foram mantidas em contato com o gel durante 5 minutos. No conjunto horizontal, o contato do gel com as membranas foi estabelecido mantendo-se um peso (10 gm) sobre o suporte superior. Antes da medição, este peso foi removido. No conjunto vertical utilizou-se um parafuso para manter o contato do gel, e removido antes da
25 medição. A resistência bioadesiva foi obtida como a força necessária para separar as duas membranas.

Geralmente, a resistência bioadesiva do gel inventivo foi maior do que a de qualquer dos produtos comercializados. Os resultados

são mostrados nas tabelas a seguir.

Tabela XIII. Resistências bioadesivas de formulações vaginais utilizando-se membrana de celofane

Formulação	Resistência bioadesiva (dynes/cm ² ; n=6)	
	Montagem horizontal	Montagem vertical
Gel inventivo	1223	774
Aci-Jel TM	904	471
Advantage S TM	441	412
Conceptrol TM	944	410
K-Y Jelly TM	913	375
Replens TM	717	328

Tabela XIV. Resistência bioadesivas de formulações vaginais

5 utilizando-se membrana de mucosa vaginal de ovelha

Formulação	Resistência bioadesiva (dynes/cm ² ; n=6)	
	Montagem horizontal	Montagem vertical
Gel inventivo	1191	833
Aci-Jel TM	1143	511
Advantage S TM	363	360
Conceptrol TM	641	423
K-Y Jelly TM	907	390
Replens TM	1228	676

Na montagem horizontal, utilizando-se a membrana de celofane, a resistência bioadesiva do gel inventivo foi de cerca de 1,3, 2,8, 1,3, 1,3, e 1,7 vezes maior, respectivamente, do que Aci-JelTM, Advantage STM, ConceptrolTM, K-Y JellyTM, e ReplensTM. Utilizando-se membrana de mucosa vaginal de ovelha no mesmo conjunto, a resistência do gel inventivo foi de cerca de 3,3, 1,9, e 1,3 vezes maior do que, respectivamente, Advantage STM, ConceptrolTM, e K-Y JellyTM porém essencialmente idêntica àquela de Aci-JelTM e ReplensTM. Na montagem vertical utilizando-se membrana de celofane, o gel inventivo mostrou ser cerca de 1,6, 1,9, 1,9, 2,1, e 2,4 vezes mais bioadesivo do que Aci-JelTM, Advantage STM, ConceptrolTM, K-Y JellyTM, e ReplensTM, respectivamente, e, no caso de membrana de

mucosa de vagina de ovelha, cerca de 1,6, 2,3, 2,0, 2,1 e 1,2 maior, respectivamente. Em geral, os dois tipos de membranas produziram resultados semelhantes com todas as formulações, exceto Aci-JelTM e ReplensTM, que tenderam a ser mais bioadesivos relativamente à mucosa de vagina de ovelha
5 [do que] com a membrana de celofane.

Viscosidade. Durante o uso, espera-se que ocorra diluição na vagina devido ao volume de sêmen depositado, à presença de fluido vaginal, e ao vazamento parcial do gel da vagina ao longo do tempo. Para avaliar o efeito de uma tal diluição, determinou-se as viscosidades de gel inventivo diluído, e
10 também de géis vaginais diluídos comercialmente obteníveis. Amostras de formulações vaginais foram pesadas em béqueres de 25 ml. Adicionou-se água desionizada (resistência mínima de 16 MW) às amostras de gel dando uma solução/suspensão a 20 por cento (peso/volume; 1 parte de gel para 4 partes de água). Utilizando-se uma barra de agitação magnética, as amostras foram
15 agitadas durante 30 minutos. A viscosidade foi determinada a uma temperatura de $30,0 \pm 0,5$ C com um viscosímetro Brookfield DV-I+ (fusos LVT) com adaptador de amostra pequena (fuso #18). A velocidade do fuso foi ajustada para proporcionar o maior valor percentual de torque na faixa de 10 a 100 por cento conforme recomendado pelo fabricante.

20 Os resultados a seguir foram obtidos para o gel inventivo e os diversos géis vaginais comerciais.

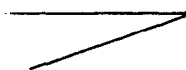


Tabela XV.

Formulação	Viscosidade (cps)
Gel inventivo	4332
Aci-Jel TM	206
Advantage S TM	16
Conceptrol TM	42
K-Y Jelly TM	41
Replens TM	24

O gel inventivo, após diluição, reteve muito melhor sua viscosidade do que outros géis. A viscosidade do gel inventivo diluído foi 21, 271, 103, 103, e 180 vezes maior do que Aci-JelTM, Advantage STM,
 5 ConceptrolTM, K-Y JellyTM, e ReplensTM, respectivamente. Tanto as formulações ReplensTM e Advantage STM não se dissolveram prontamente em água; na verdade, alguns componentes permaneceram presos à superfície do recipiente.

Atividade espermaticida. Com o fim de avaliar a atividade
 10 espermaticida, o gel inventivo foi diluído com solução salina (0,9 por cento de NaCl) para se obter amostras com 200, 100, 50, 33, e 25 mg gel/ml de solução salina. Adicionou-se cinco volumes de cada suspensão de gel diluída a um volume de sêmen. O percentual de espermatozóides com motilidade foi determinado 30 segundos após a adição de sêmen, sob microscopia de campo
 15 brilhante, por meio de uma modificação do método de Sander e Cramer (Anderson *et al.*, "Evaluation of Poly (Styrene-4-Sulfonate) as a Preventive Agent for Conception and Sexually Transmitted Diseases", J. Androl., 2000 (no prelo); Sander *et al.*, "A Practical Método for Testing the Spermicidal Action of Chemical Contraceptivos", Hum. Fertil., 1941; 6:134-7).
 20 Aproximadamente 200 espermatozóides foram examinados por amostra. Obteve-se os resultados a seguir.

Tabela XVI.

Proporção de gel não-diluído para sêmen	pH	Espermatozóides com motilidade (%)
Sêmen apenas	8,09	70
1:8	6,46	62
1:6	6,04	54
1:4	5,54	33
1:2	4,56	0
1:1	3,97	0

A atividade espermaticida do gel inventivo aumentou de maneira dependente da dose à medida que a quantidade de gel na mistura aumentou e o pH da mistura de sêmen diminuiu. Estudos comparativos (não mostrados) demonstraram que o gel inventivo apresenta uma atividade espermaticida muito maior comparada com Aci-Jel™. Por exemplo, uma proporção de 1:2 de gel inventivo não-diluído/sêmen apresentou um pH de 4,56 e uma imobilização essencialmente espermática de espermatozóides; a mesma diluição de gel AciJel™ apresentou um pH de 6,22 e essencialmente nenhum efeito sobre a motilidade dos espermatozóides em condições idênticas.

Os espermatozóides são geralmente inativados a um pH de 5,0 (Garg e Zaneveld, resultados não-implicados; ver também Mann, "The Biochemistry of Seme", New York: Wiley, 1964.). Com base nestes resultados, uma mistura de gel inventivo não-diluído e sêmen a uma proporção de 1 para 3,4 deveria produzir um pH de 5,0 e, assim, deveria ser completamente espermicida. No entanto, é possível observar uma atividade espermaticida parcial a proporções menores de gel para sêmen; por exemplo, uma proporção de 1:4 de gel inventivo para sêmen produziu uma inibição de cerca de 33 por cento da motilidade dos espermatozóides. A IC₅₀ sob as condições de teste foi calculada como sendo equivalente a uma proporção de gel não-diluído para sêmen de 1 para 4,1.

Estabilidade. Tubos plásticos contendo o gel inventivo

foram armazenados a 4°C, 27°C, e 40°C. Os tubos foram retirados em intervalos de 1, 2, 3, e 6 meses e as propriedades do material armazenado a 27°C e a 40°C foram comparadas com aquelas mantidas a 4°C. Também se realizou comparações entre amostras armazenadas a 27°C e 4°C após armazenamento durante 24 meses. As amostras para análise foram obtidas realizando-se um corte longitudinal no tubo em padrão 'borboleta' (através do topo, através do fundo, depois descendo pelo meio conectando os cortes de topo e de fundo opostos à costura) após o que as paredes do tubo foram abertas cuidadosamente. Observou-se o conteúdo quanto a sua aparência e cor, e as paredes do tubo quanto a sua condição e alterações de cor. Obteve-se amostras de teste para análise das regiões de topo, meio, e fundo do tubo. Determinou-se o pH das três amostras regionais de topo, meio, e fundo, com um medidor de pH (Orion Model 230A com Orion Ross Sure-Flow Electrode). Mediu-se a capacidade tamponadora das amostras misturando-se quatro frações de 100 ml (400 ml no total) de NaOH 1 N com 40 ml de uma solução aquosa a 5 por cento da amostra e determinando-se o pH. Realizou-se um teste de limite microbiano (quanto à contaminação microbiana) e um teste de exposição microbiana (quanto à efetividade preservativa; utilizando-se *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, e *Pseudomonas aeruginosa*) em momentos selecionados, para amostras de armazenamento no ambiente e sob estresse.

Não se observou alterações no que se refere a aspecto geral, cor, odor, consistência, homogeneidade, pH, e capacidade tamponadora para amostras armazenadas em condições de estresse acelerado a 40°C durante até 6 meses ou à temperatura ambiente durante até 24 meses (os períodos mais prolongados medidos) quando comparadas com amostras de controle armazenadas a 4°C. Adicionalmente, os géis armazenados passaram os testes microbianos em todos os momentos de avaliação.

Exemplo 11. Este exemplo ilustra os géis aprisionadores da presente invenção formulados em forma de tablete que são projetados para serem inseridos na vagina. Preparou-se tabletes com a formulação a seguir:

Ingrediente	Quantidade (%)
Goma xantano	2,0
Ácido algínico	2,65
Alginato de sódio	2,65
Ácido cítrico	2,0
Ácido láctico	2,0
Ácido tartárico	0,5
Lactose	63,0
L-Hidroxipropil celulose	10,0
D-Sorbitol	5,0
Glicolato de amido de milho ^a	5,0
Ácido benzóico	0,2
Croscarmellose Sódio ^b	3,0
Estearato de Magnésio	1,0
Talco	1,0

^a AC-Di-SoI™ da Mendell, Reino Unido

5 ^b Explotab™ da FMC, Bélgica

Todos os ingredientes sólidos foram pesados com precisão em quantidades requeridas e passados através de uma peneira de número 85. Preparou-se uma mistura excipiente misturando-se cuidadosamente goma xantano (cerca de metade da quantidade total), ácido algínico, alginato de sódio, lactose, D-sorbitol, glicolato de amido de sódio, e hidroxipropil
10 celulose, sobre papel-manteiga utilizando-se uma espátula; a mistura excipiente foi então transferida para uma bolsa de polietileno enchida com ar e tombada durante 10 minutos para misturar intimamente. Preparou-se uma solução ligante de goma xantano (a quantidade restante), ácido cítrico, ácido
15 láctico, ácido benzóico, e ácido tartárico dissolvida numa pequena quantidade de água destilada. A quantidade de água na solução ligante foi geralmente de cerca de 7 a 8 ml para uma batelada de 30 g de formulação.

A solução ligante foi adicionada à mistura excipiente

enquanto se misturava. A misturação foi prosseguida até que todos os sais foram incorporados na formulação e a massa úmida resultante pôde passar facilmente através de uma peneira número 16. Após passar a massa úmida através de uma peneira número 16, esta foi secada a 45°C durante 24 horas.

- 5 Os grânulos secos foram então passados através de uma peneira número 22. Os grânulos secos resultantes foram misturados com a croscarmelose sódio, estearato de magnésio, e talco em uma bolsa de polietileno. A mistura resultante foi então formada em tabletes (cerca de 1,2 g/tablete) utilizando uma máquina de compressão de tabletes de golpe único (Cadmach;
10 Ahmedabad, Gujrat, Índia) utilizando-se punções côncavos padrão em forma de amêndoa.

- Como bem se sabe na arte, é possível incluir outros ingredientes nos tabletes conforme desejado e/ou necessário. Tais ingredientes opcionais incluem, por exemplo, excipientes, como goma
15 xantano, ácido algínico, alginato de sódio, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido benzóico, e análogos; diluentes, como lactose, diidrato de fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, amido, sorbitol, celulose microcristalina, carbonato de cálcio, dextrose, manitol, caulim, e análogos; desintegrantes, como 1-hidroxipropil celulose, celulose
20 microcristalina, alginato de sódio, glicolato de amido de sódio, dióxido e silício coloidal, carboximetil celulose sódio, carboximetil celulose cálcio, crospovidona, goma de guar, metil celulose, croscarmelose sódio, e análogos; umectantes, como D-sorbitol, triacetina, alcoóis poliídricos, como glicerol e propileno glicol; e lubrificantes/deslizantes, como estearato de magnésio,
25 talco, estearato de cálcio, ácido esteárico, óleo de mamona, lauril sulfato de sódio, estearato de zinco, monoestearato de glicerila, ácido bórico, e análogos.

Quando adicionado a solução salina (um tablete em cerca de 10 ml), o tablete intumescceu e desintegrou-se dentro de cerca de 3 a cerca de

5 minutos. Após aproximadamente os primeiros 2 minutos, aproximadamente metade do tablete havia desintegrado; com o prosseguimento da desintegração aumentou a viscosidade da dispersão. O pH inicial da dispersão foi de cerca de 3,1. A capacidade tamponadora foi determinada por meio de titulação com 0,97 N de NaOH; o valor pK_a foi de cerca de 2,96. A capacidade tamponadora foi suficiente para tamponar e neutralizar cerca de 3 a cerca de 7 ml de sêmen normal.

A resistência bioadesiva dos tabletes (um tablete adicionado com cerca de 10 ml de solução salina) foi medida utilizando-se o conjunto de teste bioadesivo horizontal descrito no Exemplo 10 utilizando-se membranas de celofane hidratadas com fluidos vaginais estimulados. Realizou-se também comparação com os tabletes vaginais comercialmente obtíveis a seguir: (1) Candid-V6® (clotrimazol IP(100 mg); Glenmark Pharmaceuticals Ltd., Goa, Índia); (2) Betadine® (iodo povidona IP 200 mg (iodo disponível 20 mg); Win-Medicare Ltd, New Delhi, Índia); (3) Infa-V® (Metronidazol IP (500 mg), Clotrimazol (100 mg), e bacilo de ácido láctico (150 milhões de esporos); Lark Laboratories (Índia) Ltd, New Delhi, Índia); (4) Candizole-T® (Tinidazol IP (500 mg), nitrato de Miconazol IP (200 mg), e Sulfato de Neomicina IP equivalente a 20 mg de Neomicina; Foreva Women's Healthcare, Unichem Laboratories Ltd, Mumbai, Índia). Obteve-se os resultados a seguir:

Tabela XVII. Resistências bioadesivas de formulações de tablete vaginal utilizando-se membrana de celofane

Formulação do tablete	Resistência bioadesiva (dynes/cm ² ; n=5)
Tablete inventivo	944 ± 69
Candid-V6®	713 ± 70
Betadine®	611 ± 74
Infa-V®	643 ± 70
Candizole-T®	529 ± 65

A resistência bioadesiva do tablete inventivo foi

aproximadamente 1,3, 1,5, 1,5, e 1,8 vezes maior, respectiva, do que Candid-V6®, Betadine®, Infa-V®, e Candizole-T®.

- Os tabletes desta invenção podem ser inseridos na vagina para proporcionar, em combinação com fluidos vaginais ou outros presentes na
- 5 vagina, os géis aprisionadores desta invenção. Se desejado, é possível utilizar outros ingredientes, como por exemplo, corantes e flavorizantes, nos tabletes vaginais para aumentar ou aperfeiçoar o apelo estético.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição antimicrobiana e contraceptiva semi-sólida ou em forma de gel que reduz o risco de transmissão de, ou infecção por, doença sexualmente transmitida através de atividade sexual, caracterizada pelo fato de que a referida composição compreende (1) 1 a 10 por cento de um agente formador de matriz, em que o agente formador de matriz é ácido algínico, (2) 1 a 10 por cento de um agente bioadesivo selecionado do grupo que consiste em goma de xantano, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, sódio carboximetil celulose, quitosan, poliacarbófilo e um ácido poliacrílico reticulado, (3) 1 a 10 por cento de um agente tamponador selecionado do grupo que consiste de ácido láctico, ácido cítrico, tartarato de ácido potássio, ácido benzóico, ácido algínico, ácido sórbico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido tartárico, ácido edético e ácido málico, e (4) água; em que a composição é adequada para aplicação na vagina; e em que a composição é antimicrobiana e contraceptiva sem adição de agentes antimicrobianos e contraceptivos.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um umectante e um conservante.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um agente antimicrobiano ou contraceptivo.

4. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um agente antimicrobiano ou contraceptivo.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que mantém o pH vaginal ácido na faixa de 3,5 a 4,5; e em que a composição não prejudica significativamente o balanço microbiológico natural na vagina.

6. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que contém 3 a 5 por cento do agente formador de matriz, 2,5 a 6 por cento do agente bioadesivo, 1 a 7 por cento do agente tamponador, 6 a 10 por cento do umectante e 0,1 a 1 por cento do conservante; em que a
5 composição mantém o pH vaginal ácido na faixa de 3,5 a 4,5; e em que a composição não prejudica significativamente o balanço microbiológico natural na vagina.

7. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que contém 3 a 5 por cento do agente formador de matriz, 2,5 a 6
10 por cento do agente bioadesivo, 1 a 7 por cento do agente tamponador, 6 a 10 por cento do umectante, 0,1 a 1 por cento do conservante e 0,2 a 5 por cento do agente antimicrobiano ou contraceptivo; em que a composição mantém o pH vaginal ácido na faixa de 3,5 a 4,5; e em que a composição não prejudica significativamente o balanço microbiológico natural na vagina.

15 8. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o umectante é selecionado do grupo que consiste em glicerol, polietileno glicóis, propileno glicóis, sorbitol, e triacetina; e em que o conservante é selecionado do grupo que consiste em ácido benzóico, benzoato de sódio, metilparabeno, etilparabeno,
20 butilparabeno, propilparabeno, cloreto de benzalcônio, nitrato fenilmercúrico, e clorexidina.

9. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o umectante é selecionado do grupo que consiste de glicerol, polietileno glicóis, propileno glicóis, sorbitol, e triacetina; em que o
25 conservante é selecionado do grupo que consiste de ácido benzóico, benzoato de sódio, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, cloreto de benzalcônio, nitrato fenilmercúrico, e clorexidina; e em que o agente antimicrobiano ou contraceptivo é selecionado do grupo que consiste de nonoxinol-9, octoxinol-9, cloreto de benzalcônio, hesperidinas fosforiladas,

hesperidinas sulfonadas, sulfonatos de poliestireno, copolímeros de formaldeído ácido benzenossulfônico substituído, ácidos mandélicos modificados com H_2SO_4 , iodo povidona, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, clotrimazol, fluconazol, teraonazol, miconazol, tinidazol, iconazol, cloranfenicol, nistatina, e ciclopiroxolamina.

10. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o agente formador de matriz é ácido algínico; em que o agente bioadesivo é goma de xantano ou hidroxipropil celulose; em que o agente tamponador é selecionado do grupo que consiste de ácido láctico, ácido cítrico, e tartarato de ácido de potássio; em que o umectante é selecionado do grupo que consiste de glicerol, polietileno glicóis, propileno glicóis, sorbitol, e triacetina; em que o conservante é selecionado do grupo que consiste de ácido benzóico e benzoato de sódio; e em que o agente antimicrobiano ou contraceptivo é selecionado do grupo que consiste de nonoxinol-9, octoxinol-9, cloreto de benzalcônio, hesperidinas fosforiladas, hesperidinas sulfonadas, sulfonatos de poliestireno, copolímeros de formaldeído ácido benzenossulfônico substituído e ácidos mandélicos modificados com H_2SO_4 .

11. Composição sólida que reduz o risco de transmissão de, ou infecção por, doença sexualmente transmitida através de atividade sexual envolvendo a vagina de uma fêmea e um pênis de um macho, caracterizada pelo fato de que compreende (1) 1 a 10 por cento de um agente formador de matriz, em que o agente formador de matriz é ácido algínico (2) 1 a 10 por cento de um agente bioadesivo selecionado do grupo que consiste em goma de xantano, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, sódio carboximetil celulose, quitosan, poliacarbófilo e um ácido poliacrílico reticulado, e (3) 1 a 10 por cento de um agente tamponador selecionado do grupo que consiste de ácido láctico, ácido cítrico, tartarato de ácido potássio, ácido benzóico, ácido algínico, ácido sórbico, ácido fumárico, ácido

ascórbico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido tartárico, ácido edético e ácido málico; em que a composição é adequada para aplicação na vagina; em que a composição é facilmente dispersável em meio à base de água, seja fora ou dentro da vagina para formar uma composição dispersa; e em que a composição dispersa é antimicrobiana e contraceptiva sem adição de agentes antimicrobianos e contraceptivos.

12. Composição de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um umectante e um conservante.

13. Composição de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um agente antimicrobiano ou contraceptivo.

14. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um agente antimicrobiano ou contraceptivo.

15. Composição de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a composição dispersa mantém o pH vaginal ácido na faixa de 3,5 a 4,5; e em que a composição dispersa não prejudica significativamente o balanço microbiológico natural na vagina.

16. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que contém 3 a 5 por cento do agente formador de matriz, 2,5 a 6 por cento do agente bioadesivo e 1 a 7 por cento do agente tamponador, 6 a 10 por cento do umectante e 0,1 a 1 por cento do conservante; em que a composição dispersa mantém o pH vaginal ácido na faixa de 3,5 a 4,5; e em que a composição dispersa não prejudica significativamente o balanço microbiológico natural na vagina.

17. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que contém 3 a 5 por cento do agente formador de matriz, 2,5 a 6 por cento do agente bioadesivo, e 1 a 7 por cento do agente

tamponador, 6 a 10 por cento do umectante, 0,1 a 1 por cento do conservante e 0,2 a 5 por cento do agente antimicrobiano ou contraceptivo; em que a composição dispersa mantém o pH vaginal ácido na faixa de 3,5 a 4,5; e em que a composição dispersa não prejudica significativamente o balanço microbiológico natural na vagina.

18. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o umectante é selecionado do grupo que consiste em glicerol, polietileno glicóis, propileno glicóis, sorbitol, e triacetina; e em que o conservante é selecionado do grupo que consiste de ácido benzóico, benzoato de sódio, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, cloreto de benzalcônio, nitrato fenilmercúrico, e clorexidina.

19. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o umectante é selecionado do grupo que consiste de glicerol, polietileno glicóis, propileno glicóis, sorbitol, e triacetina; em que o conservante é selecionado do grupo que consiste de ácido benzóico, benzoato de sódio, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, cloreto de benzalcônio, nitrato fenilmercúrico, e clorexidina; e em que o agente antimicrobiano ou contraceptivo é selecionado do grupo que consiste de nonoxinol-9, octoxinol-9, cloreto de benzalcônio, hesperidinas fosforiladas, hesperidinas sulfonadas, sulfonatos de poliestireno, copolímeros de formaldeído ácido benzenossulfônico substituído, ácidos mandélicos modificados com H_2SO_4 , iodo povidona, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, clotrimazol, fluconazol, teraonazol, miconazol, tinidazol, iconazol, cloranfenicol, nistatina, e ciclopiroxolamina.

20. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o agente formador de matriz é ácido algínico; o agente bioadesivo é goma de xantano ou hidroxipropil celulose; o agente tamponador é selecionado do grupo que consiste em ácido láctico, ácido

cítrico e tartarato de ácido potássio; o umectante é selecionado do grupo que consiste em glicerol, polietileno glicóis, propileno glicóis, sorbitol e triacetina; o conservante é selecionado do grupo que consiste em ácido benzóico e benzoato de sódio; e o agente antimicrobiano ou contraceptivo é selecionado do grupo que consiste em nonoxinol-9, octoxinol-9, cloreto de benzalcônio, hesperidinas fosforiladas, hesperidinas sulfonadas, sulfonatos de poliestireno copolímeros de formaldeído ácido benzenossulfônico substituído, e ácidos mandélicos modificados com H_2SO_4 .

10 21. Composição de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a composição sólida encontra-se na forma de um tablete que pode ser inserido na vagina.

15 22. Composição de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que ela se encontra na forma de um tablete que pode ser inserido na vagina.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO ANTIMICROBIANA E CONTRACEPTIVA QUE REDUZ O RISCO DE TRANSMISSÃO OU INFECÇÃO POR DOENÇA SEXUALMENTE TRANSMITIDA ATRAVÉS DE ATIVIDADE SEXUAL”

5 Proporciona-se composições antimicrobianas e contraceptivas e métodos que previnem e/ou reduzem o risco de transmissão de doenças sexualmente transmitidas por meio de atividade sexual e que também previnem e/ou reduzem o risco de gravidez. As composições contêm (1) um
10 agente formador de matriz, (2) um agente bioadesivo, (3) um agente tamponador, (4) opcionalmente um umectante, (5) opcionalmente um conservante, e (6) água; em que a composição é adequada para aplicação na vagina; em que a composição forma uma matriz semi-sólida quando em contato com ejaculado (desta forma aprisionando espermatozóides e micróbios ejaculados); em que a composição causa endurecimento de muco
15 cervical (desta forma reduzindo a probabilidade de entrada de esperma); em que a composição forma uma camada bioadesiva sobre superfícies vaginais (desta forma prevenindo ou reduzindo o risco de contato de micróbios causadores de DST com as superfícies vaginais); em que a composição mantém um pH vaginal ácido menor que cerca de 5 na presença de sêmen
20 ejaculado do macho; e composições contraceptivas também podem conter agentes antimicrobianos e/ou contraceptivos adicionais (p. ex., nonoxinol-9, octoxinol-9, cloreto de benzalcônio, hesperidinas fosforiladas, hesperidinas sulfonadas, sulfonatos de poliestireno, copolímeros de formaldeído ácido benzenossulfônico substituído, ácidos mandélicos modificados com H₂SO₄,
25 iodo povidona, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, clotrimazol, fluconazol, teraconazol, miconazol, tinidazol, iconazol, cloranfenicol, nistatina, e ciclopiroxolamina, e análogos).