



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0907317-5 A2



(22) Data do Depósito: 16/04/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 22/10/2009

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO PARA FABRICAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA TÓPICA EM GEL, ESPUMA E EM SPRAY

(51) Int. Cl.: A61K 45/06; A61K 31/522; A61K 31/4412; A61K 9/127; A61P 31/10; (...).

(30) Prioridade Unionista: 16/04/2008 IN 862/MUM/2008.

(71) Depositante(es): CIPLA LIMITED.

(72) Inventor(es): AMAR LULLA; GEENA MALHOTRA.

(86) Pedido PCT: PCT GB2009000975 de 16/04/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/127825 de 22/10/2009

(85) Data da Fase Nacional: 15/10/2010

(57) Resumo: "ARTIGOS ABSORVENTES CAPAZES DE INDICAR A PRESENÇA DE URINA" De acordo com uma modalidade da presente invenção é descrito um método para detectar urina. O método inclui contatar urina com um substrato. O substrato inclui fibras celulósicas carregadas tendo uma composição de mudança de cor imobilizada sobre o mesmo, a composição de mudança de cor incluindo um indicador de pH, um ajustador de pH, e um agente de capacidade de umedecimento, em que o indicador de pH é configurado para mudar a cor quando contatado com urina. A presença de urina é determinada com base em uma mudança na cor do indicador de pH.

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO PARA FABRICAR UMA
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA TÓPICA EM GEL, ESPUMA E EM SPRAY"

Campo técnico

A presente invenção refere-se a uma composição
5 farmacêutica compreendendo um agente antimicótico e um
agente antiviral, especialmente para a profilaxia e/ou
tratamento de uma infecção e/ou doença associada e a um
método para sua fabricação.

Histórico da invenção e estado da técnica

10 As infecções sexualmente transmissíveis (STIs)
relacionadas com infecções frequentemente transmitidas
por contato sexual direto, continuam a ser um importante
e cada vez mais grave problema de saúde pública em todo o
mundo. Essas STIs, especialmente as infecções virais,
15 representam uma crise na saúde pública.

As mulheres especialmente, por serem mais suscetíveis a
infecções, estão em maior risco de contrair tais
infecções. Muitas STIs são assintomáticas, existindo uma
alta taxa de morbidade associada com infecções não
20 tratadas.

Desde seu reconhecimento em 1981, a síndrome da
imunodeficiência adquirida (AIDS) tornou-se uma pandemia
catastrófica. A pandemia da AIDS é uma das principais
preocupações de saúde pública. Indivíduos sob alto risco
25 de contrair infecções por HIV/AIDS, também correm o risco
de contrair infecção através de outros patógenos
sexualmente transmissíveis. Igualmente, os indivíduos sob
risco de contrair infecção através de patógenos
sexualmente transmissíveis não relacionados com HIV/AIDS,
30 também correm alto risco de contrair infecção por
HIV/AIDS.

Além disso, é significativo observar que as mulheres
compreendem a população de epidemia da AIDS cujo
crescimento é cada vez mais rápido. A transmissão sexual
35 de HIV/AIDS entre as mulheres ocorre através do sêmen
infectado depositado na vagina, reto, ou outro orifício.
Atualmente, a única estratégia para prevenir a

contaminação por HIV/AIDS é o uso de preservativos ou a abstenção de relações sexuais.

As patologias clínicas atribuíveis a STIs são bastante sérias. As STIs causam infecções agudas e crônicas, infertilidade e, em alguns casos, câncer. Vacinas, cujo desenvolvimento é oneroso e demorado, não estão disponíveis para a prevenção de certas STIs, tais como HIV/AIDS. O tratamento de HIV/AIDS emprega estratégias terapêuticas, tais como a tripla terapia anti-retroviral (ex: AZT, DDI, etc) para reduzir a carga viral. Porém, o alto custo do tratamento torna esta opção terapêutica praticamente indisponível para as populações nos países em desenvolvimento, onde a incidência de HIV/AIDS é mais prevalente. De fato, a soma de todas as terapêuticas de STI/AIDS disponíveis é eficaz somente contra um número limitado de patógenos suscetíveis. Além disso, esse arsenal terapêutico limitado está amplamente confinado a formulações patenteadas, envolvendo um alto custo para sua aquisição.

Infecções vaginais corriqueiras também representam um problema de saúde pública cada vez mais grave em todo o mundo, podendo aumentar o risco de contrair HIV/AIDS e outras STIs. A candidíase vaginal é a forma mais comum de vaginite, ocorrendo com muito mais frequência do que as infecções por *trichophyton*, clamídia, gonorréia ou outras infecções virais. Estima-se que 75% das mulheres enfrentarão pelo menos um episódio de candidíase vulvovaginal ao longo da vida. 40 a 50% enfrentarão um segundo episódio ao longo da vida. Um número menor de mulheres (provavelmente menos que 5%), porém significativo, sofrerá de ataques repetidos e com frequência não tratáveis. A candidíase é conhecida por aumentar o risco de contrair HIV/AIDS. A vaginose bacteriana (BV), anteriormente conhecida como vaginite não-específica ou vaginite por *Gardnerella* é a causa mais comum de corrimento vaginal. Pode ser a causa de até 50% de casos da vaginite em todas as mulheres e de 10-30% em

mulheres grávidas. A BV não é uma doença sexualmente transmissível, embora seja às vezes considerada como tal. Porém, o risco de contrair a doença aumenta com parceiros sexuais múltiplos. Apesar de haver tratamento disponível
5 para essas doenças, existe ainda a necessidade de métodos para preveni-las, bem como métodos melhorados de tratamento.

As composições contraceptivas vaginais atualmente no mercado, frequentemente contendo nonoxinol-9 como
10 ingrediente ativo, são geralmente conhecidas no estado da técnica. Embora as formulações contraceptivas vaginais atualmente comercializadas ajudem a evitar a gravidez, sua capacidade de eficazmente combater as STIs, especialmente HIV/AIDS, bem como infecções orais, retais
15 e vaginais, é muito restrita. O nonoxinol-9 e outros detergentes, bem como suas composições, podem alterar a ecologia natural e segura da vagina, inativando, por exemplo, bactérias como lactobacilos. Além disso, os espermicidas podem causar irritação vaginal,
20 especialmente quando a exposição é frequente ou as doses mais elevadas. Análises recentes mostram que o nonoxinol-8, quando utilizado frequentemente por mulheres em alto risco, pode aumentar o risco de infecção por HIV (WHO 2002, WHO/CONRAD, consultoria técnica sobre o nonoxinol-
25 9, Genebra).

Muitos agentes antivirais foram desenvolvidos para o tratamento de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Porém, os benefícios observados em pacientes infectados por HIV e tratados com
30 qualquer um dos anti-retrovirais atuais ou suas combinações, são apenas temporários e limitados. A capacidade limitada de esses agentes reduzirem a carga viral, o rápido desenvolvimento de resistência e os efeitos colaterais tóxicos da maior parte dos fármacos
35 vem limitando sua eficácia a longo prazo. Um problema importante associado com a administração de agentes antivirais a paciente é sua capacidade insatisfatória de

penetrar e atingir as células infectadas. A rápida depuração ("clearance") do fármaco e toxicidade de compostos ou metabólitos parentais também representam parte das principais desvantagens que podem desacelerar o desenvolvimento e uso de muitos agentes antivirais. Dada a severa toxicidade dos agentes antivirais efetivamente disponíveis para tratar AIDS e outras doenças virais e sua capacidade limitada de atingir células infectadas, deve-se explorar estratégias cujo objetivo seja o de atingir níveis terapêuticos dos fármacos nas células infectadas e reduzir a toxicidade.

A patente US20050037033 descreve composições microbidas contendo Ciclopirox olamina para prevenir a transmissão de ou tratar infecções sexualmente transmissíveis e/ou infecções vaginais comuns.

A patente WO9602226 descreve uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de 1-hidroxi-2-piridonas, tal como Ciclopirox ou Octopirox e Crotamiton como intensificador da atividade do agente antifúngico.

A patente WO9717075 descreve uma composição farmacêutica espumável tópica de Ciclopirox ou de Ciclopirox olamina e surfactante para tratar doenças tópicas induzidas por *Pitysporum* oval.

A patente US20050196418 descreve uma composição compreendendo um complexo molecular formado entre uma droga farmacêutica alcalina e pelo menos uma selecionada de um hidroxiácido, um poliidroxiácido, um ácido relacionado, uma lactona ou suas combinações.

A patente US20050276836 descreve um dispositivo vaginal para liberar agentes terapêuticos e/ou promotores de saúde, sendo que dito dispositivo vaginal é um tampão vaginal, dispositivo tipo tampão vaginal, anel vaginal e outros.

As patentes americanas 4.108.309; 4.360.013 e 4.589.880 descreve dispositivos apropriados para aplicar a composição na vagina.

A patente americana US 5.292.516 descreve processo para

tratar uma condição através da aplicação de formulações de gel in-situ compreendendo poloxâmeros administrados por meio de dispositivo médico.

Porém, o uso de tais dispositivos de liberação para aplicar composições na vagina pode causar danos internos, tais como, por exemplo, erupções ou sangramento.

Permanece a necessidade de se desenvolver um medicamento e/ou formulação que possa atuar contra uma multiplicidade de cepas resistentes, proteger o fármaco contra degradação enzimática, melhorar sua farmacocinética e distribuição tecidual, enquanto ao mesmo tempo minimiza alterações na ecologia e epitélio vaginal.

Objeto da invenção

O objeto da presente invenção consiste em prover uma composição farmacêutica nova, especialmente para a profilaxia e/ou tratamento de infecções sexualmente transmissíveis, inclusive HIV/AIDS e/ou infecções vaginais comuns, que atue contra cepas resistentes.

Outro objeto da presente invenção consiste em prover uma composição nova, especialmente para a profilaxia e/ou tratamento de infecções sexualmente transmissíveis, inclusive HIV/AIDS e/ou infecções vaginais comuns, enquanto ao mesmo tempo minimiza alterações na ecologia e epitélio vaginal sem comprometer a estabilidade e eficácia da formulação.

Outro objeto da presente invenção consiste ainda em prover formulações lipossomais de fármacos para o tratamento de infecções sexualmente transmissíveis, inclusive HIV/AIDS e/ou infecções vaginais relacionadas que resultem em aumento da eficácia e redução da toxicidade de agentes antivirais em seres humanos que sofrem de infecções sexualmente transmissíveis inclusive HIV e/ou infecções vaginais relacionadas.

Outro objeto da presente invenção consiste ainda em prover uma composição farmacêutica nova e/ou medicamento de fácil fabricação.

Sumário da invenção

De acordo com um aspecto, é provida uma composição farmacêutica nova para a administração tópica compreendendo um ou mais antimicóticos ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis e um ou mais agentes antivirais ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

De acordo com um segundo aspecto, é provida uma composição farmacêutica nova para administração tópica compreendendo Ciclopírox ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis, ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e Tenofovir ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis, ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

De acordo com um terceiro aspecto, é provida uma composição farmacêutica nova para a administração tópica, compreendendo tenofovir encapsulado em lipossomas ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis, ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis, sendo que ditos lipossomas permitem alta penetração celular, boa

atividade antiviral *in vitro* contra HIV, que, por sua vez, provê uma melhoria marcante da farmacocinética dos fármacos.

De acordo com um quarto aspecto, é provido um processo para a fabricação de dita composição farmacêutica nova para administração típica compreendendo Ciclopirox ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis, ou seus profármacos farmacêuticamente aceitáveis; um ou mais agentes antivirais e/ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis ou seus profármacos farmacêuticamente aceitáveis e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

De acordo com um quinto aspecto, é provido um processo para fabricação de dita composição farmacêutica nova para administração tópica compreendendo tenofovir encapsulado em lipossomas ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis ou seus profármacos farmacêuticamente aceitáveis.

De acordo com um outro aspecto, é provida uma composição farmacêutica nova para administração tópica na profilaxia e/ou tratamento de infecções sexualmente transmissíveis, inclusive HIV/AIDS e/ou infecções vaginais relacionadas.

Qualquer um dos materiais ativos descritos e reivindicados neste relatório pode ser provido na forma do material livre ou de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis ou seus profármacos

farmaceuticamente aceitáveis.

Descrição detalhada

- Os inventores surpreendentemente descobriram que a incorporação de Tenofovir encapsulado em lipossomas numa
5 formulação tópica apropriada (ex: composição em gel ou espuma em spray) impedia a transmissão de patógenos infecciosos e sua permeação pela membrana da mucosa por meio de barreira físico-farmacológica, impedindo assim a infecção de células hospedeiras.
- 10 Também descobriu-se que a aplicação tópica de combinação de agentes anti-infecciosos tais como Ciclopírox e/ou Tenofovir resultou em melhor penetração nas infecções fúngicas e vaginais, destruindo assim a membrana plasmática que, por sua vez, impedia ou restringia o
15 contato dos fungos e/ou vírus ou suas células portadoras com o epitélio, ou impediu ou dificultou sua entrada no orifício, formando uma barreira física e farmacológica, e prevenindo desta forma a recorrência de infecção por um período de tempo considerável.
- 20 Os lipossomas são vesículas microscópicas aos quais se pode incorporar uma variedade de fármacos, para formar uma formulação atóxica e biodegradável, devido à similaridade dos componentes primários de lipossomas com as membranas naturais. Permitem alta penetração celular,
25 direcionamento eficiente de tecidos ricos em macrófagos, e uma melhoria marcante na farmacocinética do fármaco.
- A formulação lipossomal tópica, de acordo com a presente invenção, provê liberação melhorada de agentes ativos nas células infectadas, reduzindo também os efeitos tóxicos
30 associados com sua administração que, por sua vez, melhoraram a eficácia e a segurança do fármaco utilizado no tratamento de infecções sexualmente transmissíveis inclusive HIV/AIDS e/ou infecções vaginais relacionadas.
- Quando aplicados localmente na mucosa ou pele, os
35 lipossomas são geralmente absorvidos por monócitos ou macrófagos e também por células Langerhans que podem capturar e hospedar o HIV. Consequentemente, ao contrário

dos fármacos livres, que tendem a espalhar-se rapidamente pela mucosa e atingir a circulação, o uso de fármacos em lipossomas e incorporados a uma formulação tópica (ex: formulação em gel ou espuma em spray) concentra os
5 agentes ativos nas células infectadas, bem como nas células suscetíveis à infecção por HIV.

Será reconhecido pelo habilitado na técnica que a combinação de antimicóticos (ex: ciclopirox) com Tenofovir encapsulado em lipossoma, quando aplicado
10 topicamente, pode gerar os mesmos benefícios descritos acima.

De acordo com uma concretização preferida, a combinação tópica compreendendo ciclopirox e tenofovir (ou tenofovir encapsulado em lipossomas) exibiu excelente atividade
15 anti-infecciosa contra infecções oportunistas encontradas nos casos de STIs e/ou AIDS, tais como infecções vaginais, sem comprometer a estabilidade da formulação.

De acordo com a presente invenção, a proteção de infecções sexualmente transmissíveis, tais como HIV/AIDS,
20 e infecções vaginais comuns, tais como vaginose bacteriana e candidíase vaginal, pode ser obtida mediante a aplicação da composição farmacêutica nova na vagina, reto ou outro orifício.

De acordo com a presente invenção, as composições
25 farmacêuticas podem ser utilizadas isoladamente ou em conjunto com dispositivos ou métodos de liberação e/ou contraceptivos, tais como dispositivos mecânicos tipo barreira. As composições farmacêuticas, de acordo com a presente invenção, podem ser formuladas em várias formas
30 de dosagem, incluindo uma base ou portador, tal como espuma, creme, banho/lavagem, gel, supositório, óvulo, loção, pomada, película/filme, tabletes espumantes, tampão, spray ou aerossol vaginal.

De acordo com a presente invenção, a composição
35 farmacêutica nova para administração tópica pode abranger um ou mais agentes anti-infecciosos selecionados, porém não restritos à classe dos antimicóticos,

antimicobacterianos, antibacterianos, antivirais, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis, ou profármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Consequentemente, como concretização preferida, uma composição farmacêutica nova para administração tópica pode compreender antimicóticos (ex: ciclopirox), ou seus

sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis, ou profármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos e

Tenofovir (ou Tenofovir encapsulado em lipossomas) ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis, ou profármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis para a profilaxia e/ou tratamento de STIs inclusive HIV/AIDS e infecções virais relacionadas.

Alternativamente, a composição farmacêutica nova para administração tópica pode compreender um ou mais antimicóticos selecionados, porém não restritos à classe de cetoconazol, itraconazol, fluconazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol, caspofungina, derivados de hidroxipiridonas, tais como ciclopirox, mimosina, deferipona ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis, ou profármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos com um ou mais agentes antivirais selecionados, porém não restritos à classe de Tenofovir, Aciclovir e Ganciclovir, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos

farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polímeros farmaceuticamente aceitáveis, ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Como concretização preferida, a composição farmacêutica para administração tópica pode compreender tenofovir encapsulado em lipossomas, com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, ou combinação de ciclopírox [ou ciclopírox encapsulado em lipossomas] ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polímeros farmaceuticamente aceitáveis, ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos com tenofovir (ou tenofovir encapsulado em lipossoma) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polímeros farmaceuticamente aceitáveis, ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

De acordo com a presente invenção, as formulações farmacêuticas podem ser aplicadas a cavidades do corpo tais como vagina e reto. Será prontamente reconhecido por um habilitado na técnica que a formulação pode também ser aplicada à pele e a outras membranas mucosas. Preferivelmente, ditas formulações farmacêuticas novas inativam bactérias, fungos e/ou vírus, e são estáveis à temperatura ambiente, compatíveis e ativas após mistura com formulações cosmeticamente aceitáveis, atóxicas e inofensivas ao epitélio vulvar, vaginal, cervical, peniano ou outro epitélio.

A composição farmacêutica da presente invenção impede a transmissão de ou trata infecções sexualmente transmissíveis e/ou infecções vaginais comuns. Infecções sexualmente transmissíveis incluem, porém não se

restringem a HIV/AIDS, herpes (causadas pelo vírus tipo 1 do herpes simples (HSV-1) ou vírus tipo 2 do herpes simples (HSV-2)), gonorréia, clamídia, sífilis e tricomoníase. Infecções vaginais comuns incluem, porém
5 não se restringem a vaginose bacteriana (BV) e candidíase vaginal. Composições e métodos de aplicação similares de tais composições, conforme aqui descritos, podem ser usados para tratar infecções sexualmente transmissíveis e/ou infecções vaginais comuns e para prevenir a
10 transmissão de infecções sexualmente transmissíveis e/ou infecções vaginais comuns.

Preferivelmente, a presente invenção envolve a aplicação tópica da formulação. No contexto da presente invenção, fica entendido que o termo aplicação tópica inclui a
15 aplicação a cavidades do corpo, bem como à pele. Assim, numa concretização preferida, a formulação é aplicada a uma cavidade do corpo, tal como a vagina, ânus, reto, ou boca. Numa concretização especialmente preferida, a composição é aplicada à vagina.

20 Numa concretização preferida, a aplicação tópica é conduzida antes do início da relação sexual, preferivelmente de 0 a 8 horas, mais preferivelmente de 0 a 6 minutos. A composição incluindo a combinação pode ser usada independentemente da relação sexual.

25 De acordo com concretizações preferidas, os excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem incluir, porém não se restringem a um ou mais surfactantes, emolientes ou umectantes, agente de ajuste de pH, álcool graxo, conservantes, componentes de núcleo lipídico (ex:
30 fosfolípidos), solvente orgânico, agentes gelificantes, agentes quelantes, polímeros formadores de película, antioxidantes, propelentes, ou suas combinações com base no tipo/via de administração da formulação.

Os surfactantes podem ser selecionados, porém, não se
35 restringem a álcool de polioxietileno, etoxilato de alquilfenol, polisorbato 80, polisorbato 60, polimetilsiloxano, etoxilato de alquilfenol, poloxômero

407, monoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monooleato de sorbitano, ésteres de ácido esteárico de polietileno glicol (PEG)(ex: estearato de polietileno glicol 100).

- 5 Umectantes e/ou emolientes apropriados provêem fluidez e lubricidade que, por sua vez, facilitam a carga e distribuição da formulação. Os emolientes e/ou umectantes podem ser selecionados, porém não se restringem a alcoóis poliidricos, tais como glicóis e polissacarídeos, tais
10 como etileno glicol, propileno glicol, butileno glicol, dietileno glicol, dipropileno glicol, glicerina, diglicerina, sorbitol, malvitól, trealose, rafinose, xilitol, manitol, polietileno glicol, propileno glicol, poliglicerina, colesterol, esqualeno, ácidos graxos,
15 octildodecanol, álcool miristílico, uréia, lanolina, ácido láctico, ésteres tais como estearato de isopropila, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, e laurato de isopropila e similares.

- Os agentes ajustadores de pH podem ser selecionados, porém não se restringem a ácido láctico, hidróxido de
20 sódio, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido propiônico, fosfato de sódio, solução de amônia, trietanolamina, borato de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de potássio e similares.

- 25 Os alcoóis graxos podem ser selecionados, porém não se restringem a álcool estearílico, álcool cetílico, álcool caprílico, álcool miristílico, 1-dodecanol, álcool palmitoleico, álcool oleico, álcool linoleílico, álcool isoestearílico e similares, preferivelmente álcool
30 estearílico e álcool cetílico.

- Os conservantes podem ser selecionados, porém não se restringem a álcool benzílico, hidroxibenzoatos (parabenos), ácido benzóico, clorfenesina, ácido sórbico, fenoxietanol e similares.

- 35 Componentes da núcleo lipídico podem ser selecionado, porém não se restringem a fosfolípídeos naturais, tais como lecitina de gema de ovo(fosfatidilcolina), lecitina

de soja, lisolecitina, esfingomielina, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilisonitol, fosfatidiletanolamina, difosfatidilglicerol, cardiolipina, plasmalogênio, etc.,
 5 ou produtos de hidrogenação que podem ser obtidos de ditos fosfolípidos, através de tecnologia convencional (fosfatidilcolina de soja hidrogenada), e fosfolípidos sintéticos tais como dicetil fosfato, diestearoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina,
 10 dipalmitoilfosfatidil glicerol, diestearoilfosfatidil glicerol, dilaurilfosfatidilglicerol, dipalmitoilfosfatidiletanolamina, dipalmitoilfosfatidilserina, eleostearoilfosfatidilcolina,
 15 eleostearoilfosfatidiletanolamina, eleostearoilfosfatidilserina, ácido de dipalmitoilfosfatidila, dipalmitoilfosfatidil etanolamina, seus sais e seus congêneres correspondentes de diestearoila e dimiristila e/ou suas misturas.
 20 Esses lípidos ou suas misturas podem ainda conter substâncias selecionadas de dicetilfosfato, colesterol, coprostanol, colestanol, colestano, ergosterol, fitosterol, sitosterol, lanosterol, proteína (ex: albumina, imunoglobulina, caseína, insulina, hemoglobina,
 25 lisozima, imunoglobulina, [alfa]-2-macroglobulina, fibronectina, vitronectina, fibrinogênio, lipase ou enzima), que reforça o lípido e outros aditivos como α -tocoferol, ácido esteárico, antioxidantes, BHT (butilidroxitolueno), ácido ascórbico, mesilato de
 30 deferroxima, estearilamina e/ou suas misturas. Alternativamente, agentes gelificantes, tais como ácido alginico, alginato de sódio, alginato de potássio, ágar, carragena, pectina, gelatina, alginato de cálcio, carbômeros, metil celulose, carboximetil celulose de
 35 sódio, e outros derivados celulósicos, carbopol, bentonita (preferivelmente carbômeros), podem ser usados em combinação com bioadesivos que incluem, porém não se

restringem a gelatina, carbopol 934, policarbofila, ácido polimetacrílico reticulado, hidroxipropil metil celulose, etil celulose, preferivelmente carbopol e metil celulose. Os agentes quelantes podem ser selecionados, porém não se

5 restringem a edetato dissódico, citrato de sódio, fosfato de sódio condensado, ácido dietilenotriamina penta-acético e similares.

Polímeros formadores de película podem ser selecionados, porém não se restringem a carbômeros, tais como polímeros

10 de carboximetileno, inclusive polímeros de ácido acrílico, e copolímeros de ácido acrílico, monômeros de alquil éster de ácido acrílico, alquil ésteres de ácido maleico, monômeros de alquil éster de ácido crotonico, monômeros de vinil éster, derivados celulósicos,

15 copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinila, poliuretano, preferivelmente carbopol, hidroxietil celulose, metil celulose, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinila.

Propelentes podem ser selecionados de hidrocarbonetos

20 voláteis, tais como gases de butano, propano, isobutano e fluorocarbono ou suas misturas, fluorohidrocarbono (HFCs), propelentes tais como 1,1,1,2-tetrafluoroetano, e 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, 1,1-difluoroetano e 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano, preferivelmente HFC 134a

25 ou HFA 227.

De acordo com uma primeira concretização da presente invenção, a formulação farmacêutica tópica em gel compreende ciclopírox (ou ciclopírox encapsulado em lipossoma) ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis,

30 solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis, ou profármacos farmacêuticamente aceitáveis e tenofovir (ou tenofovir encapsulado em lipossomas) ou seus sais

35 farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos

farmaceuticamente aceitáveis, ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, tais como agentes gelificantes preferivelmente carbopol e/ou derivados celulósicos; núcleo lipídico preferivelmente lecitina de ovo, ou lecitina de soja; solvente orgânico preferivelmente etanol; preservativos e agentes ajustadores de pH.

De acordo com uma segunda concretização preferida da presente invenção, a formulação farmacêutica tópica na forma de espuma em spray compreende ciclopírox ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis, ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e tenofovir (ou tenofovir encapsulado em lipossomas), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis tais como alcoóis graxos, preferivelmente álcool cetílico e álcool estearílico; umectantes preferivelmente glicerina; surfactantes preferivelmente polietileno glicol; emolientes tais como propileno glicol e propelente preferivelmente hidrofluorocarbono [HFC-134].

De acordo com uma terceira concretização da presente invenção, a formulação farmacêutica tópica em gel compreende tenofovir encapsulado em lipossomas ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis, ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis e um ou

mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis tais como agentes gelificantes preferivelmente carbopol ou derivados celulósicos; núcleo lipídico, tal como lecitina de ovo ou lecitina de soja; solvente orgânico, 5 preferivelmente etanol; conservantes e agentes ajustadores de pH.

De acordo com uma quarta concretização da presente invenção, a formulação farmacêutica tópica na forma de espuma em spray compreende tenofovir encapsulado em 10 lipossoma ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis, ou profármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, e 15 ciclopírox [ou ciclopírox encapsulado em lipossomas] ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis, ou 20 profármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis tais como núcleo lipídico preferivelmente lecitina de ovo ou lecitina de soja; polímero formador de película 25 preferivelmente Kollidon VA64 e solvente orgânico tal como etanol.

De acordo com a presente invenção, é também provido processo/método(s) para preparar a dita composição farmacêutica.

30 De acordo com a concretização acima mencionada, é provido um método para fabricar dito gel lipossomal farmacêutico tópico, compreendendo:

(a) dissolver um agente antiviral num componente de núcleo lipídico com solvente orgânico apropriado para se 35 obter uma solução;

(b) homogeneizar a solução da etapa (a) solução com água;

(c) introduzir um agente antimicótico, um polímero

formador de película, e um conservante em água, seguido de ajuste de pH, para formar uma pasta; e

(d) formar um gel lipossomal adicionando e agitando a solução homogeneizada com a pasta.

5 De acordo com a segunda concretização, é provido um método para fabricar dita espuma farmacêutica tópica compreendendo:

a. dissolver um álcool graxo e um surfactante num solvente orgânico apropriado para formar uma solução;

10 b. adicionar um agente antimicótico, um agente antiviral e um emoliente/umectante à solução

c. envasar a espuma em aerossol em latas de alumínio e pressurizar com propelentes.

De acordo com a terceira concretização, é provido um método para fabricar dito spray lipossomal tópico compreendendo:

(a) dissolver os ativos em componente lipídico juntamente com lecitina de soja e Kollidon VA 64 num solvente orgânico apropriado.

20 (b) envasar a solução acima em latas de alumínio e pressurizar com propelente.

De acordo com uma quarta concretização, é provido um método para fabricar dita espuma lipossomal tópica em que os ativos e o componente lipídico foram dissolvidos com outros excipientes em solvente orgânico apropriado.

De acordo com a finalidade terapêutica pretendida, a composição de acordo com a presente invenção pode ser formulada em preparações farmacêuticas comuns no campo farmacêutico, que incluem um gel; um spray; uma espuma; 25 um creme; uma lavagem; um pessário; um óvulo; uma loção; uma pomada; uma película; um tablete espumante; um tampão; um spray vaginal; solução; um banho; um linimento; um emplastro/adensivo; uma compressa; uma atadura.

35 De acordo com a presente invenção, pode-se utilizar excipientes apropriados necessários para a formulação das formas de dosagem acima mencionadas.

- Alternativamente, para formulação de pomada, levando em consideração vários fatores inclusive temperatura da superfície da pele, níveis de perda hídrica transdérmica e níveis lipídicos totais da epiderme, a presente
- 5 composição pode ser misturada com bases oleaginosas, que são exemplificadas por vaselina, parafina líquida, parafina, plastibase, silício, banha de porco, óleos vegetais, ceras e lanolina purificada, bases solúveis em água, bases em emulsão, bases em suspensão, e similares.
- 10 As pomadas podem ser complementadas com um antioxidante (ex: tocoferol, BHA, BHT, NDGA, etc.), um antisséptico (ex: compostos fenólicos, clorobutanol, álcool benzílico, parabenos, ácido benzóico, etc.), um umectante (ex: glicerina, propileno glicol, sorbitol, etc.), um
- 15 adjuvante de solução (ex: etanol, propileno glicol, etc.), um adjuvante de amaciamento (ex: parafina líquida, glicerina, propileno glicol, surfactantes, etc.) e outros aditivos.
- Alternativamente, para formulação em spray, os aditivos
- 20 podem ser misturados com um propelente para dispersar um concentrado disperso em água ou pó umidificado. Para formulação de emplastro/adesivo, um estimulante de permeação pode ser usado para aumentar a permeação de compostos através da pele.
- 25 O pH da composição da invenção pode ser fisiologicamente compatível e/ou suficiente para manter a estabilidade da composição. De acordo com concretizações preferidas, a composição da presente invenção tem uma faixa de pH de 4,0 a 6,0.
- 30 A presente invenção provê ainda um método de profilaxia e/ou tratamento de infecções sexualmente transmissíveis inclusive HIV/AIDS e/ou infecções vaginais comuns mediante a aplicação e/ou uso de uma quantidade
- 35 terapêuticamente eficaz da combinação numa composição farmacêutica apropriada da presente invenção a um mamífero necessitado do mesmo.
- Os exemplos a seguir são para fins de ilustração da

invenção somente, não pretendendo restringir, em nenhum aspecto, o escopo da presente invenção.

Gel Líposomal Vaginal de Ciclopirox e Tenofovir

Fórmula:

No.sr.	Ingredientes	Quant. (% peso)
1.	Ciclopirox olamina	1,00
2.	Tenofovir disoproxil fumarato	1,00
3.	Lecitina (ovo/soja)	1,0-30,0
4.	Etanol	1,0-50,0
5.	Hidroxiethylcelulose/metil celulose	0,1-4,0
6.	Metilparabeno	0,05-0,3
7.	Propilparabeno	0,005-0,05
8.	Trietanolamina	q.s. para ajuste pH
9.	Água	q.s. para 100%

5 Processo:

(a) O agente antiviral foi dissolvido em componente lipídico com solvente orgânico apropriado e homogeneizado;

10 (b) O agente antimicótico foi dissolvido em componente lipídico com solvente orgânico apropriado e homogeneizado;

(c) A pasta de polímeros formadores de película e conservantes foi preparada em água seguida de ajuste de pH.

15 (d) Finalmente, o gel líposomal foi formado adicionando-se e agitando-se soluções homogeneizadas das etapas [a] e [b] com a pasta.

Gel Líposomal Vaginal de Ciclopirox e Tenofovir

Fórmula:

No.sr.	Ingredientes	Quant. (% peso)
1.	Ciclopírox olamina	1,00
2.	Tenofovir disoproxil fumarato	1,00
3.	Lecitina (ovo/soja)	1,0-30,0
4.	Etanol	1,0-50,0
5.	Hidroxietilcelulose/metil celulose	0,1-4,0
6.	Metilparabeno	0,05-0,3
7.	Propilparabeno	0,005-0,05
8.	Trietanolamina	q.s. para ajuste pH
9.	Água	q.s. para 100%

Processo:

(e) O agente antiviral é dissolvido em componente lipídico com solvente orgânico apropriado.

5 (f) A solução acima foi então homogeneizada em água.

(g) A pasta de agente antimicótico, polímeros formadores de película e conservantes foi preparada em água seguida de ajuste de pH.

10 (h) Finalmente, o gel lipossomal foi formado adicionando-se e agitando-se a solução homogeneizada com a pasta.

Espuma Vaginal de Ciclopírox e Tenofovir

No.sr.	Ingredientes	Quant. (% peso)
1.	Ciclopírox olamina	1,00
2.	Tenofovir disoproxil fumarato	1,00
3.	Álcool cetílico	2,00
4.	Álcool estearílico	1,00
5.	Glicerina	35,00
6.	Poli(etilenoglicol - 100 estearato	1,00
7.	Etanol	25,00
8.	Propileno glicol	33,88
9.	Propelente: Hidrofluorcarbono (HFC-134a) INH	10,0-25,0

Processo:

(1) Álcool cetílico, álcool estearílico e polietileno glicol-100 estearato foi dissolvido em etanol.

15 (2) A solução acima, foram adicionados Ciclopírox e Tenofovir.

(3) Propileno glicol e glicerina foram então adicionados

à solução obtida na etapa (2) e misturados.

(4) Finalmente, a solução acima foi envasada em latas de alumínio e pressurizada com propelente.

Gel Lipossomal de Tenofovir

No.sr.	Ingredientes	Quant. (% peso)
1.	Tenofovir disoproxil fumarato	1,00
2.	Ciclopirox olamina	1,00
3.	Lecitina (ovo/soja)	10,00
4.	Etanol	20,00
5.	Carbopol/Metilcelulose	1,00
6.	Metilparabeno	0,50
7.	Propilparabeno	0,05
8.	Trietanolamina	q.s. para ajustar pH
9.	Água	q.s. para 100,00

5 Procedimento:

(1) Tenofovir disopropil fumarato e lecitina foram dissolvidos em etanol.

(2) A solução acima foi então adicionada em água em dispersor Ultraturrax e homogeneizada por 20 minutos.

10 (3) A pasta de carbopol e metil celulose em água foi preparada contendo metil e propil parabeno dissolvidos.

(4) O pH foi ajustado com trietanolamina, quando necessário.

15 (5) A mistura homogeneizada foi adicionada em pasta de carbopol e metil celulose. Finalmente, foi agitada por 30 minutos para formar um gel lipossomal.

Spray Lipossomal de Tenofovir

No.sr.	Ingredientes	Quant. (% peso)
1.	Tenofovir disoproxil fumarato	1,00
2.	Ciclopirox olamina	1,00
3.	Lecitina (ovo/soja)	10,00
4.	Kollidon VA64	2,50
5.	Etanol	q.s. para 100,00

Procedimento:

20 (1) Tenofovir disoproxil fumarato, copolímero de N-vinilpirrolidona-acetato de vinila foram dissolvidos em etanol.

(2) Ciclopirox olamina, copolímero de N-vinilpirrolidona-acetato de vinila foram dissolvidos em

etanol.

(3) As soluções acima foram combinadas e envasadas em latas de alumínio e pressurizadas com propelente.

Spray Lipossomal de Tenofovir

No.sr.	Ingredientes	Quant. (% peso)
1.	Tenofovir disoproxil fumarato	1,00
2.	Ciclopirox olamina	1,00
3.	Lecitina (ovo/soja)	10,00
4.	Kollidon VA64	2,50
5.	Etanol	q.s. para 100,00

5 Procedimento:

(1) Tenofovir disoproxil fumarato, copolímero de N-vinilpirrolidona-acetato de vinila foram dissolvidos em etanol, adicionando-se então ciclopirox olamina.

10 (2) A solução acima foi envasada em latas de alumínio e pressurizada com propelente.

Será evidente para o habilitado na técnica que substituições e modificações variadas poderão ser feitas na invenção aqui descrita sem fugir de seu espírito. Assim, deve ficar entendido que embora a presente
15 invenção tenha sido especificamente descrita pelas concretizações preferidas e características opcionais, a modificação e variação dos conceitos aqui descritos podem ser utilizados pelos habilitados na técnica, sendo tais modificações e variações consideradas como pertencentes
20 ao escopo da invenção.

Fica entendido que a fraseologia e terminologia aqui utilizadas são para fins de descrição, não devendo ser consideradas como restritivas. O uso de "incluindo", "compreendendo" ou "tendo" e suas variações aqui
25 descritas, pretende abranger os itens relacionados em seguida e seus equivalentes, bem como itens adicionais. Deve-se observar que, conforme utilizado no presente relatório e nas reivindicações em anexo, as formas no singular "um/uma" e "o/a" incluem as referências no
30 plural, salvo se o contexto determinar de outra forma. Assim, por exemplo, a referência a um "diluente" inclui

um diluente simples, bem como dois ou mais diluentes diferentes, a referência a um "desintegrante" refere-se a um desintegrante simples ou combinação de dois ou mais desintegrantes, e similares.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um agente antimicótico e um agente antiviral, opcionalmente em combinação com um ou mais excipientes
5 farmacêuticamente aceitáveis.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o agente antimicótico ser cetoconazol; itraconazol; fluconazol; ravuconazol; posaconazol; voriconazol; caspofungina; ou um derivado de
10 hidroxipiridona, tal como ciclopirox, mimosina, ou deferipona e o agente antiviral ser tenofovir, aciclovir e/ou ganciclovir.
3. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de o
15 agente antimicótico preferido ser ciclopirox e o agente antiviral preferido ser tenofovir.
4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de estar na forma de um gel, um spray, uma espuma, um creme, uma
20 lavagem, um pessário, um óvulo, uma loção, uma pomada, uma película, um tablete espumante, um tampão, um spray vaginal, solução, um banho, um linimento, um emplastro/adesivo, uma compressa, uma atadura.
5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de a composição estar na forma de
25 um gel ou spray.
6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de compreender lipossomas e sendo que o agente antiviral e/ou o agente antimicótico ser
30 encapsulado em lipossomas.
7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de os lipossomas compreenderem um fosfolípideo natural, tal como lecitina de gema de ovo(fosfatidilcolina), lecitina de soja, lisolecitina,
35 esfingomiéline, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilisonitol, fosfatidiletanolamina, difosfatidilglicerol,

cardiolipina, plasmalogênio, etc., um produto de hidrogenação que pode ser obtido de um fosfolípideo natural, tal como fosfatidilcolina de soja hidrogenada; um fosfolípideo sintético tal como dicetil fosfato, 5 diestearoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidil glicerol, diestearoilfosfatidil glicerol, dilaurilfosfatidilglicerol, dipalmitoilfosfatidiletanolamina, dipalmitoilfosfatidilserina, 10 eleostearoilfosfatidilcolina, eleostearoilfosfatidiletanolamina, eleostearoilfosfatidilserina, ácido de dipalmitoilfosfatidila, dipalmitoilfosfatidil etanolamina; seus sais e seus congêneres correspondentes 15 de diestearoila e dimiristila; e quaisquer combinações dos mesmos.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de os lipossomas compreenderem ainda dicetilfosfato, colesterol, coprostanol, 20 colestanol, colestano, ergosterol, fitosterol, sitosterol, lanosterol, proteína, tal como albumina, imunoglobulina, caseína, insulina, hemoglobina, lisozima, imunoglobulina, [alfa]-2-macroglobulina, fibronectina, vitronectina, fibrinogênio, lipase ou enzima; α - 25 tocoferol, ácido esteárico, BHT (butilidroxitolueno), ácido ascórbico, mesilato de deferroxima, estearilamina e quaisquer combinações dos mesmos.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 e 8, caracterizada pelo fato de 30 compreender uma matriz polimérica, sendo que o agente antimicótico é dispersado na matriz polimérica.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizada pelo fato de a matriz polimérica compreender um agente gelificante.

35 11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizada pelo fato de a matriz polimérica compreender um polímero formador de

película.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizada pelo fato de ter um pH na faixa de 4,0 a 6,0.

5 13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizada pelo fato de estar na forma de uma formulação em gel compreendendo lipossomas e uma matriz polimérica, sendo que tenofovir está encapsulado em lipossomas e ciclopirox ser
10 dispersado na matriz polimérica.

14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizada pelo fato de estar na forma de uma formulação em spray compreendendo lipossomas e uma matriz polimérica, sendo que o tenofovir
15 está encapsulado em lipossomas e ciclopirox ser dispersado na matriz polimérica.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9, 14 e 15, caracterizada pelo fato de o tenofovir e/ou o ciclopirox serem encapsulados em
20 lipossomas.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de opcionalmente compreender ainda um propelente selecionado de hidrocarboneto volátil, tal como butano, propano, isobutano e
25 fluorocarbono ou um propelente de fluorohidrocarbono (HFCs), tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano, e 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, 1,1-difluoroetano e 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano e HFC 134a ou qualquer combinação dos mesmos.

30 17. Método para fabricar uma composição farmacêutica tópica em gel, caracterizado pelo fato de compreender:

(a) dissolver um agente antiviral num componente de núcleo lipídico com solvente orgânico apropriado para se obter uma solução;

35 (b) homogeneizar a solução da etapa (a) solução com água;

(c) introduzir um agente antimicótico, um polímero formador de película, e um conservante em água, seguido

de ajuste de pH, para formar uma pasta; e

(d) formar um gel adicionando e agitando a solução homogeneizada com a pasta.

18. Método para fabricar uma composição farmacêutica tópica em gel, caracterizado pelo fato de compreender:

(a) dissolver um agente antiviral num componente de núcleo lipídico com solvente orgânico apropriado para se obter uma solução e também homogeneizar a solução com água;

10 (b) dissolver um agente antimicótico num componente de núcleo lipídico com solvente orgânico apropriado para se obter uma solução; e também homogeneizar a solução com água;

(c) introduzir um polímero formador de película, e um conservante em água, seguido de ajuste de pH, para formar uma pasta; e

(d) formar um gel adicionando e agitando as soluções homogeneizadas das etapas [a] e [b] com a pasta.

19. Método para fabricar uma composição farmacêutica tópica em espuma, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

(a) dissolver um álcool graxo e um surfactante num solvente orgânico apropriado para formar uma solução;

25 (b) adicionar um agente antimicótico, um agente antiviral e um emoliente/umectante à solução;

(c) envasar uma lata com a solução e pressurizá-la com propelentes.

20. Método para fabricar uma composição farmacêutica tópica em spray, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

(a) dissolver um agente antiviral, lecitina de soja e copolímero de N-vinilpirrolidona-acetato de vinila em etanol e então adicionar ciclopírox ao mesmo;

35 (b) envasar a solução acima em latas de alumínio e pressurizar com propelente.

21. Método para fabricar uma composição farmacêutica tópica em spray, caracterizado pelo fato de compreender

as etapas de:

(a) dissolver agente antiviral, lecitina de soja e copolímero de N-vinilpirrolidona-acetato de vinila em etanol.

5 (b) dissolver agente micótico, lecitina de soja e copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinila em etanol.

(c) combinar e envasar as soluções acima da etapa [a] e [b] em latas de alumínio e pressurizar com propelente.

RESUMO

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO PARA FABRICAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA TÓPICA EM GEL, ESPUMA E EM SPRAY"

5 É provida uma composição farmacêutica compreendendo um agente antimicótico e um agente antiviral, útil na profilaxia e/ou tratamento de uma infecção e/ou doença associada e um método para sua fabricação.