



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

(21) PI 0809330-0 A2



* B R P I 0 8 0 9 3 3 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 28/03/2008
(43) Data da Publicação: 09/09/2014
(RPI 2279)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/19
A61K 31/74
A61K 31/765
A61P 15/02

(54) Título: USO DE UM OU MAIS OLIGÔMEROS DE ÁCIDO LÁCTICO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 30/03/2007 DK PA 2007 00508

(73) Titular(es): Laccure AB

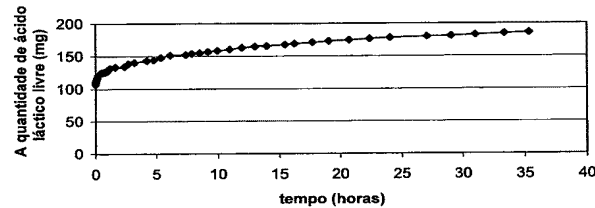
(72) Inventor(es): Christer Sjögren, Greg Batcheller, Jörgen Johnsson, Malgorzat Sznitowska, Olov Sterner, Thomas Hedner, Werner Schubert

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008002505 de 28/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/119518 de 09/10/2008

O perfil de liberação da forma de ácido láctico livre OMLA 31 (0,209 g)



“USO DE UM OU MAIS OLIGÔMEROS DE ÁCIDO LÁCTICO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

Campo da invenção

A presente invenção descreve o uso de oligômeros de ácido
5 láctico (OMLA) para a profilaxia e/ou tratamento de infecções ginecológicas,
tal como infecções virais ou microbianas, notavelmente vaginose bacteriana.
Além disso, os produtos oligoméricos da invenção podem ser usados no
tratamento ou profilaxia de qualquer doença ou condição onde um pH ácido
10 abaixo de cerca de 4,0 ou 4,5 é desejado ou como excipientes que liberam um
ácido durante um período prolongado de tempo a fim de manter um pH
adequadamente baixo no ambiente. A invenção também relata novos
oligômeros de ácido láctico bem como aos produtos oligoméricos novos
contendo as misturas específicas de oligômeros do ácido láctico específico.
Especialmente, a presente invenção diz respeito a oligômeros de ácido láctico
15 na faixa do dímero ao dodecâmero e o uso destes. Os oligômeros estão
normalmente presentes como uma formulação por exemplo, na forma de um
dispositivo ou um kit.

Fundamento da invenção

As infecções do trato reprodutivo ou ginecológico no geral
20 refere-se à três tipos diferentes da infecção que afeta o trato reprodutivo.
Infecções endógenas incluem vaginose bacteriana e candidose, que resultam
de um super desenvolvimentos de organismos que estão normalmente
presentes na vagina. As infecções endógenas representam a forma mais
comum das infecções do trato ginecológico inferior (LGTIs) pelo mundo
25 inteiro, e estes podem ser facilmente tratado. Entretanto estes comumente
reaparecem, que é um maior problema médico. As infecções latrogênicas
representam um segundo grupo que ocorre quando o agente infeccioso (uma
bactéria ou outro micro-organismo) é introduzido no trato reprodutivo através
de várias vias tal como regulação menstrual, aborto induzido, inserção IUD

ou durante o parto. Finalmente, infecções sexualmente transmitidas (*STIs*) são causadas por microorganismos tal como vírus, bactéria ou microorganismos parasíticos que são transmitidos através da atividade sexual com um companheiro infectado. Entre as *STIs* existe diversas doenças sérias tal como HIV, *chlamydia trachomatis*, *condyloma accuminata*, sífilis e gonorréia de Neisseria. As *STIs* podem afetar tanto homem quanto mulher, mas uma transmissão de mãe para filho durante a gravidez e parto também pode ocorrer.

A vaginose bacteriana (BV) é a infecção endógena mais frequente e também o mais comum da condição médica do trato genital feminino. O BV é ligado às complicações aumentadas na gravidez e pode ser envolvido na patogênese da doença inflamatória pélvica e riscos de mulheres de adquirir HIV. Ainda muitas questões permanece próximo desta etiologia, que dificulta a administração de infecções recorrentes.

A BV é um super desenvolvimento de bactéria anaeróbica e uma necessidade dos lactobacilus na flora normal, que resultam em um desequilíbrio da flora vaginal normal. BV durante a gravidez é associada com fraco resultado de pré-natal e um caso de parto negligente. A identificação e tratamento de BV pode reduzir o risco de tais consequências. Uma faixa de opções terapêuticas foram testadas a fim de administrar ou prevenir as recorrências de BV.

Este já não é conhecido se os episódios frequentes de BV são os resultados de re-infecção ou reincidência. A associação de BV com comportamento sexual sugere que BV é sexualmente transmitida e que episódios adicionais podem ser devido a re-infecção. Entretanto, a evidência de não fornecimento da teoria da transmissão sexual e re-infecção e diversos estudos que avalia os fatores de risco por episódios repetidos de BV sugere que este é devido à reincidência. Mulheres que desenvolvem recorrência precoce tende-se a queixar-se de descarga normal no final da terapia. Além

disso, mulheres assintomáticas que si consideram curadas após o tratamento, continuam a ter a flora vaginal normal. Além disso, as mais diversas anomalias prematuras é sempre a repetição.

5 O valor da bacterioterapia, usando bactéria inofensiva para substituir os organismos remanescentes permanecem não resolvidos.

Os sintomas psicosexuais com necessidade de libido e ansiedade de cerca da infecção pode ser relatado por algumas mulheres como uma consequência de episódios recorrentes de vaginose bacteriana e mau cheiro associado. Entretanto, o tratamento concorrente do companheiro masculino não reduz a taxa de reincidência de BV. Entretanto, o uso do preservativo com parceiros sexuais masculinos pode ajudar a reduzir o risco de reincidência de vaginose bacteriana. O uso da contracepção hormonal não aumenta a incidência de vaginose bacteriana, enquanto mulheres com um dispositivo ou sistema contraceptivo intrauterino no local pode ter risco aumentado de BV.

Descarga vaginal

A descarga vaginal é um sintoma apresentado comum, que pode ser fisiológico ou patológico. Enquanto a BV permanece uma das mais comuns diagnoses em clínicas médicas genitounirárias que atende mulheres, a candidíase vulvovaginal é uma outra causa infecciosa comum de descarga vaginal que afeta cerca de 75 % de mulheres em algum período durante sua vida reprodutiva. Aproximadamente 50 % dos casos de vaginose bacteriana são assintomáticos e a prevalência verdadeira desta condição na comunidade é incerta. Lactobacillus que coloniza o epitélio vaginal pode ter um papel na defesa contra a infecção. A flora vaginal normal (lactobacillus) mantém o pH vaginal entre 3,8 e 4,4. A qualidade e quantidade de descarga vaginal pode ser alterada nas mesmas mulheres em tempos. Existe uma ampla variação na descarga vaginal e cada uma das mulheres tem seu próprio sentido de normalidade e o que é aceitável ou excessivo.

O problema principal da descarga vaginal patogênica é o mau cheiro. Este odor tem as características de um desagradável cheiro de peixe que é característica para a vaginose bacteriana e causada pelas aminas, principalmente trimetilamina. Outras manifestações clínicas podem ser
5 descarga excessiva e um sentido sem liberdade.

Descrição detalhada da invenção

Como aparece a partir do acima existe uma necessidade para o desenvolvimento das formulações que são adequadas para o uso na administração de infecções ginecológicas, notavelmente a vaginose bacteriana
10 e que capacita a menor administração frequente em comparação aos regimes de tratamento conhecidos hoje que requer diariamente ou mais do que a administração diária.

Para este final, os presentes inventores tem observado que oligômeros de ácidos lácticos são adequados para o uso. Em uma outra
15 maneira os oligômeros liberam o ácido láctico visto que estes contactam com um meio aquoso e em uma outra maneira os oligômeros servem como um depósito de ácido láctico, isto é não todos os ácidos lácticos são liberados imediatamente; a dispensação do ácido láctico é dependente no oligômero em questão.

20 Em um aspecto principal, a presente invenção fornece o uso de um ou mais oligômeros de ácido láctico para a preparação de uma formulação para a profilaxia e/ou tratamento de infecções ginecológicas.

Em outro aspecto um ou mais oligômeros de ácido láctico podem ser usados no tratamento ou profilaxia de quaisquer condições que
25 beneficiam a partir de uma perda de pH por exemplo, no ambiente doente. Deste modo, o OMLA com ou sem combinação com lactato pode ser usado no tratamento de profilaxia para as doenças ou distúrbios que afetam a pele ou mucosa. Uma preparação contendo OMLA com ou sem combinação com lactato também pode ser usado como um excipiente por várias preparações

mucosais e tópicas para o uso médico, dentário ou veterinário. Ainda o que, o OMLA com ou sem combinação com lactato pode ser usado como um ingrediente em produtos pretendidos para o uso em cosméticos ou cosmecêutico.

5 Exemplos de aplicação mucosal oral onde preparações adequadas é de valor medicinal é por exemplo, afta (estomatite aftosa), ou outros tipos de lesões mucosais orais devido as infecções bacterianas, infecções virais, infecções fúngicas, ou outros razões médicas semelhante por exemplo, a leucoplasia ou "Síndrome da Queimação Bucal". Além disso,
10 OMLA com ou sem combinação com lactato também pode ser usado nos tratamentos ou preparações de substituição da saliva.

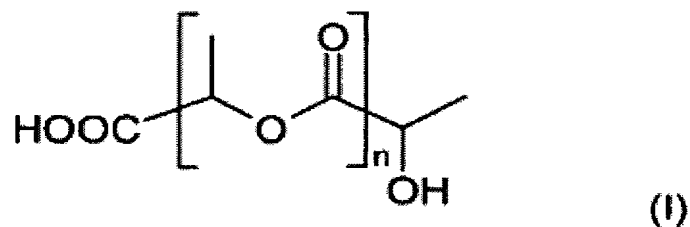
As preparações retais de OMLA com ou sem combinação com lactato pode ser usado em doenças ou distúrbios tal como hemorróidas, fissuras anais, prurido anal ou proctite. No campo da dermatologia, existe
15 diversas áreas onde as preparações da pele ou aplicações de OMLA com ou sem combinação com lactato adicionados aos conhecidos agentes farmacêuticos aplicáveis ou registrados ou ingredientes e pode ser de uso benéfico. Exemplos de tais doenças da pele ou distúrbios são; ferimentos, eczema, dermatite atópica, psoríase, acne, rosácea, urticária, prurido,
20 dermatose leve, hiperidrose, alopecia, bem como infecções bacterianas, infecções virais, infecções fúngicas e ectoparasitas.

Na prática dentária, OMLA com ou sem combinação com lactato pode ser usado como um ingrediente ou excipiente em creme dental bem como um tratamento de combinação ou um ingrediente ou excipientes
25 para os tratamentos ou profilaxia de cáries e/ou parodontite e ou halitose.

Um uso adicional de OMLA com ou sem combinação com lactato pode ser na gastroenterologia, onde os efeitos benéficos podem ser vistos em distúrbios ácidos tal como *achylia*.

Em um outro aspecto principal, a presente invenção diz

respeito a novos oligômeros de ácidos lácticos. Conseqüentemente, a presente invenção fornece um oligômero de ácido láctico com a seguinte fórmula I



em que n é um número inteiro de 2 a 25 tal como, por exemplo, de 2 a 20, de 3 a 25, de 3 a 20, de 2 a 15, de 3 a 15, de 2 a 10, de 3 a 10, de 4 a 10 ou de 4 a 9. Em formas de realização específicas, n pode ser o dependente superior na aplicação o no período de tempo para a dispensação de ácido láctico. Conseqüentemente, naqueles casos onde um período de dispensação muito longo de ácido láctico é desejado, n pode ser até 50 tal como, por exemplo, de 20 a 50, de 20 a 30, de 30 a 40 ou de 40 a 50 (a faixa inferior dando um período de dispensação que é menor do que a faixa superior). Os novos oligômeros de ácidos lácticos na forma substancial pura (isto é o oligômero específico está presente em uma concentração de 90 % ou mais) não abrangendo o tetrâmero do ácido láctico fabricado como descrito no seguinte: A uma solução de tetrâmero do éster de terc-butílico do ácido láctico (0,6982 g) (1,9268 mmol) no cloreto de metileno (25 ml) foi gotejado em uma solução mista do ácido trifluoroacético (2,5 ml) e cloreto de metileno (2,5 ml), seguido pela agitação em temperatura ambiente por 1 hora após o final do gotejamento; uma solução de carbonato de hidrogênio sódico saturado (30 ml) foi adicionado para ajustar o pH da camada de água ao pH 8 e então um cloreto de amônio saturado (50 ml) foi adicionado neste para ajustar o pH da camada de água ao pH 6; o resultante foi extraído três vezes com éter dietílico (100 ml); a solução de extração contendo quase todas as impurezas e uma quantidade pequena de substância de interesse; a camada de água remanescente foi gotejada 1N de ácido clorídrico (5 ml) esfriada a 0° C, de modo como para ajustar o pH da camada de água ao pH 2 a 3; a camada foi

extraída três vezes com cloreto de metileno (150 ml); neste período, o pH mudado e portanto 1N de ácido clorídrico esfriado a 0° C foi usado para manter o pH da camada de água a pH 2 a 3; o resultante foi secado em sulfato de magnésio anidro dia e noite, concentrado e isolado pela cromatografia de coluna (solvente desenvolvido: hexano:éter dietílico = 1:4) para obter o tetrâmero de ácido láctico (0,2047 g) (produziu:34,7 %) como um óleo incolor.

Como mencionado acima, a presente invenção diz respeito a novos oligômeros de ácido láctico. Tais compostos são normalmente difíceis para obter como 100 dos compostos puros, mas normalmente conterà uma mistura de oligômero principal junto com oligômeros do ácido láctico com graus diferentes de oligomerização dependente das condições da síntese. Deste modo, no presente contexto, o termo "novo oligômero de ácido láctico" é pretendido indicar um oligômero com um grau específico de oligomerização, em que a concentração deste oligômero específico é pelo menos de cerca de 90 % p/p. Entretanto, a presente invenção também relata os produtos oligoméricos novos contendo uma mistura de oligômeros de ácido láctico. Tais misturas são normalmente obtidas diretamente do processo de síntese e, como visto a partir dos exemplos neste, contém um ou mais oligômeros principais junto com um número de oligômeros de tamanhos menores e maiores. Nos produtos oligoméricos obtidos sem qualquer etapa de purificação para remover os oligômeros de peso molecular mais alto ou inferior do que o produto principal, os oligômeros principais estão normalmente presentes em uma concentração de pelo menos cerca de 4 % p/p. Como podem ser vistos a partir dos exemplos neste, quanto mais alto o peso molecular médio for, mais amplo será a distribuição do peso molecular do produto obtido. Deste modo, naqueles casos, onde o peso médio do peso molecular for de cerca de 400 a cerca de 700, então os oligômeros principais individualmente estão presentes em uma concentração de pelo menos cerca de

10 % p/p (faixa de 10 a 25 %), considerando quando o peso médio do peso molecular do produto aumenta a cerca de 700 a cerca de 1,000 então os oligômeros principais individualmente estão/estão presentes em uma concentração de pelo menos cerca de 7 % p/p (faixa de 7 a 12 %) e quando o
5 peso médio do peso molecular aumenta de cerca de 1,000 a cerca de 1,700 então os oligômeros principais individualmente estão/estão presentes em uma concentração de pelo menos cerca de 4,4 % p/p (faixa de 4,4 a 7).

Além disso, como visto a partir dos exemplos neste, naqueles casos onde a média do peso molecular é de cerca de 400 a cerca de 700, a
10 concentração dos oligômeros principais (HL₂ a HL₅ ou HL₃ a HL₅ onde HL₂ é o dímero, HL₃ é o trímero etc.) é pelo menos de cerca de 30 % (nos exemplos específicos na faixa de cerca de 30 a cerca de 65 %). Para os produtos oligoméricos na faixa de cerca de 700 a cerca de 1,000, a concentração dos oligômeros principais (HL₂ a HL₈ ou HL₃ a HL₇) é pelo menos de cerca de 35
15 % (nos exemplos específicos na faixa de cerca de 35 a cerca de 65 %).

Como mencionado acima, uma variedade de produtos oligoméricos com misturas diferentes de oligômeros individuais podem ser obtidos. A seleção de um produto específico por oligômero depende do uso pretendido deste. Como demonstrado nos exemplos destes, a dispensação de
20 ácido láctico a partir dos produtos oligoméricos depende da oligomerização de ácido láctico. Deste modo, um produto oligomérico tendo um peso médio do peso molecular na extremidade inferior tende-se a liberar o ácido láctico mais rápido do que um produto oligomérico tendo um peso molecular mais alto. Conseqüentemente, se um início rápido de ação é requerido, então a
25 escolha é um produto oligomérico tendo um peso médio do peso molecular correspondente de uma faixa de HL₃ a HL₆. Além disso, dos exemplos neste é visto que tal composição pode levar a um efeito por pelo menos cerca de 8 horas (com base nos experimentos in vitro, ver figura 1, a perda de pH pode ser mantida por 1 a 2 dias). Se uma dispensação mais prolongada de ácido

lático é desejada, um produto oligomérico com um peso médio mais alto do peso molecular é escolhido tal como, por exemplo, um produto oligomérico tendo um peso médio do peso molecular correspondente a uma faixa de HL₆ a HL₁₂ ou HL₆ a HL₁₀ (meio de dispensação - duração in vitro por pelo menos 5 cerca de 48 horas) ou HL₁₀ a HL₂₅ ainda para a dispensação mais lenta. Como visto a partir dos exemplos neste, uma vantagem pelo uso dos produtos oligoméricos que tem uma certa distribuição do peso molecular é que este é possível para obter tanto um início mais rápido de ação (como devido ao conteúdo de pequenos oligômeros) quanto uma ação mais sustentada (como 10 devido ao conteúdo de oligômeros de peso molecular mais alto).

Consequentemente, em formas de realização específicas a presente invenção diz respeito a produtos oligoméricos tendo as seguintes composições:

(i) Um produto oligomérico, em que a concentração total de 15 HL₂ a HL₅ é pelo menos de cerca de 50 % p/p tal como pelo menos cerca de 60 % p/p. Em uma forma de realização preferida, a concentração é de cerca de 60 % p/p a cerca de 70 % p/p e o peso molecular médio ponderal é de cerca de 350 a cerca de 500. Como devido ao conteúdo relativamente dos pequenos oligômeros na concentração relativamente alta um tal produto tem um início 20 rápido de ação e uma duração relativamente curta de ação (8 a 12 horas ou mais, mas provavelmente não mais do que alguns dias)

(ii) Um produto oligomérico, em que a concentração total de 25 HL₂ a HL₅ é pelo menos de cerca de 40 % p/p. Em uma forma de realização preferida, a concentração é de cerca de 40 % p/p a cerca de 50 % p/p e o peso molecular médio ponderal é de cerca de 450 a cerca de 600. Como devido ao conteúdo relativamente de pequenos oligômeros um tal produto tem um início mais rápido de ação e como devido este conteúdo de oligômeros mais altos este tem uma duração média curta de ação (1 a 2 dias ou mais, mas provavelmente não mais do que 4 a 6 dias).

(iii) Um produto oligomérico, em que a concentração total de HL₂ a HL₅ é pelo menos de cerca de 30 % p/p. Em uma forma de realização preferida, a concentração é de cerca de 30 % p/p a cerca de 40 % p/p e o peso molecular médio ponderal é de cerca de 500 a cerca de 750. Como devido ao conteúdo relativamente de pequenos oligômeros um tal produto tem um início mais rápido de ação e como devido este conteúdo de oligômeros mais altos este tem duração média de ação (2 dias ou mais, mas provavelmente não mais do que 1 semana).

(iv) Um produto oligomérico, em que a concentração total de HL₃ a HL₈ é pelo menos de cerca de 35 % p/p. Em uma forma de realização preferida, a concentração é de cerca de 35 % p/p a cerca de 65 % p/p e a média 700 a cerca de 1,000. Como devido ao conteúdo relativamente de pequenos oligômeros (embora em uma concentração inferior do que nos produtos i) a iii) acima, um tal produto é esperado ter uma certa ação imediata e como devido este conteúdo de oligômeros mais altos este tem uma duração mais longa de ação (mais do que 2 dias).

Os produtos oligoméricos i) a iv) mencionados acima todos tem uma certa distribuição de peso molecular a fim de intensificar tanto um início de ação mais rápido (isto é dentro das primeiras horas após a aplicação) quanto uma ação mais prolongada. Consequentemente, o índice de polidispersidade de tais produtos (debatidos abaixo) é normalmente de cerca de 1,2 a cerca de 1,5 de cerca de 1,3 a cerca de 1,4.

Outras formas de realização específicas são mencionadas nos exemplos nestes.

Uma distribuição do peso molecular mais limitada pode ser obtida submetendo-se os produtos oligoméricos obtidos a um processo de purificação tal como, por exemplo, filtração em gel. Consequentemente, a presente invenção também relata tais produtos, onde o oligômero principal está presente em uma concentração de 15 % p/p ou mais tal como, por

exemplo, 20 % p/p ou mais, 25 % p/p ou mais ou em que a concentração dos oligômeros principais (isto é a concentração total dos oligômeros individuais principais) é 45 % p/p ou mais tal como, por exemplo, 60 % p/p ou mais ou 75 % p/p ou mais. Os tais produtos oligoméricos relativamente puros também
5 podem ser usados em combinação para obter uma dispensação desejada de ácido láctico como debatido acima. O peso molecular é de cerca de 700 a cerca de 1,000. Como devido ao conteúdo relativamente de pequenos oligômeros (embora em uma concentração inferior do que nos produtos i)-iii) acima, um tal produto é esperado ter uma certa ação imediata e como devido
10 este conteúdo de oligômeros mais altos este tem uma duração mais longa de ação (mais do que 2 dias).

Os produtos oligoméricos i)-iv) mencionados acima todos tem uma certa distribuição de peso molecular a fim de intensificar tanto um início de ação mais rápido (isto é dentro das primeiras horas após a aplicação)
15 quanto uma ação mais prolongada. Consequentemente, o índice de polidispersidade de tais produtos (debatido abaixo) é normalmente de cerca de 1,2 a cerca de 1,5 de cerca de 1,3 a cerca de 1,4.

Outras formas de realização específicas são mencionadas nos exemplos nestes.

20 Uma distribuição do peso molecular mais limitada pode ser obtida submetendo-se os produtos oligoméricos obtidos a um processo de purificação tal como, por exemplo, filtração em gel. Consequentemente, a presente invenção também relata tais produtos, onde o oligômero principal está presente em uma concentração de 15 % p/p ou mais tal como, por
25 exemplo, 20 % p/p ou mais, 25 % p/p ou mais ou em que a concentração dos oligômeros principais (isto é a concentração total dos oligômeros principais individuais) é 45 % p/p ou mais tal como, por exemplo, 60 % p/p ou mais ou 75 % p/p ou mais. Tais produtos oligoméricos relativamente puros também podem ser usados em combinação para obter uma dispensação desejada de

ácido láctico como debatido acima.

5 Em um outro aspecto principal, a presente invenção diz respeito a uma formulação que compreende um ou mais oligômeros de ácido láctico (notavelmente um novo produto oligomérico) e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

Em um outro aspecto principal, a presente invenção diz respeito a um dispositivo para a dispensação de uma quantidade terapêuticamente efetiva de uma formulação para a profilaxia e/ou tratamento de uma infecção ginecológica.

10 Em um outro aspecto principal, a presente invenção diz respeito a um kit para a profilaxia e/ou tratamento de infecções ginecológicas, que compreende pelo menos um primeiro e um segundo componente, em que o primeiro componente compreende uma formulação e o segundo componente compreende as instruções para o uso da formulação.

15 Em um outro aspecto principal, a presente invenção diz respeito a um acondicionamento ou recipiente para armazenagem de um kit.

Já em um outro aspecto principal, a presente invenção diz respeito a um método para a profilaxia e/ou tratamento de uma infecção ginecológica, o método compreende administrar a um paciente em
20 necessidade deste uma dosagem efetiva de um ou mais oligômeros de ácido láctico, opcionalmente na forma de uma formulação.

Em um aspecto, a invenção fornece uma formulação de um ou mais oligômeros de ácido láctico, que tem propriedades acidificantes em um período prolongado de tempo.

25 **Vaginose bacteriana; seus fundamento e epidemiologia**

BV é caracterizada por uma descarga vaginal mau cheirosa, um pH vaginal de mais do que 4,5, um teste de amina positiva e um flúor branco homogêneo fino e a presença de indícios celulares microscópicos e na ocasião queimação ou coceira vaginal.

A flora vaginal é alterada a partir do lactobacilus normais (LB) dominantes na flora com números reduzidos de LB e um superdesenvolvimento de Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis e bactéria anaeróbica tal como streptococci, Prevotella spp e Mobiluncus spp.

5 A vaginose bacteriana é comumente diagnosticada pelo critério de Amsel se 3 dos seguintes 4 critérios estão presentes: 1; um pH vaginal mais alto do que 4,5, 2; a presença de vestígios de células (epitelial vaginal) no fluido vaginal, 3; uma descarga homogênea branca ou cinza fina, 4; ou um teste de “cheiro” KOH positivo (dispensação do odor de peixe na
10 adição de 10 % de hidróxido de potássio no fluido vaginal)

Alguns fatores de pré-disposição foram mostrados aumentar o risco de BV, tal como idade mais jovem, etnia negra, duchas, fumar e a contracepção com IUD. Diversos relatórios tem ligado a BV com comportamento sexual, uma recente mudança do companheiro sexual, bem
15 como companheiros múltiplos.

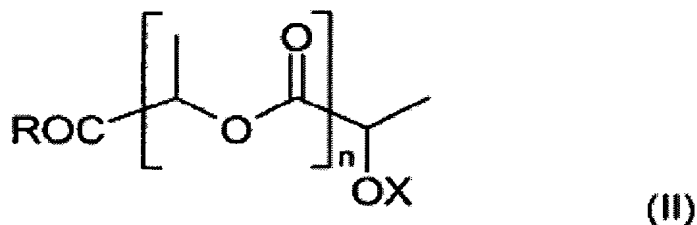
A invenção ainda será descrito e ilustrado por referência aos seguintes exemplos, que foram cuidadosamente selecionados a fim de abranger a invenção. Conseqüentemente, estes não devem ser construídos como limitante de uma invenção em qualquer maneira.

20 **Definições**

Em relação a substância por si, os termos "oligômero de ácido láctico" e "OMLA" são usados como sinônimos e são pretendidos significar um ou mais oligômeros de ácido láctico com a fórmula I, em que n é um número inteiro de 2 a 20 tal como, por exemplo, de 3 a 20, de 2 a 15, de 3 a
25 15, de 2 a 10, de 3 a 10, de 4 a 10 ou de 4 a 9. Os novos oligômeros de ácidos lácticos não abrangem um tetrâmero de ácido láctico fabricado como descrito no seguinte: A uma solução de tetrâmero do éster de terc-butílico do ácido láctico (0,6982 g) (1,9268 mmol) no cloreto de metileno (25 ml) foi gotejado em uma solução mista do ácido trifluoroacético (2,5 ml) e cloreto de metileno

(2,5 ml), seguido pela agitação em temperatura ambiente por 1 hora após o final do gotejamento; uma solução de carbonato de hidrogênio sódico saturado (30 ml) foi adicionado para ajustar o pH da camada de água ao pH 8 e então um cloreto de amônio saturado (50 ml) foi adicionado neste para
 5 ajustar o pH da camada de água ao pH 6; o resultante foi extraído três vezes com éter dietílico (100 ml); a solução de extração contendo quase todas as impurezas e uma quantidade pequena de substância de interesse; a camada de água remanescente foi gotejada 1N de ácido clorídrico (5 ml) esfriada a 0° C, de modo como para ajustar o pH da camada de água ao pH 2 a 3; a camada foi
 10 extraída três vezes com cloreto de metileno (150 ml); neste período, o pH mudado e portanto 1N de ácido clorídrico esfriada a 0° C foi usado para manter o pH da camada de água a pH 2 a 3; o resultante foi secado em sulfato de magnésio anidro dia e noite, concentrado e isolado pela cromatografia de coluna (solvente desenvolvido: hexano:éter dietílico = 1:4) para obter
 15 tetrâmero de ácido láctico (0,2047 g) (produziu:34,7 %) como um óleo incolor.

Entretanto, em relação ao uso dos oligômeros de ácido láctico é considerado que pequenas variações estruturais dos oligômeros não afetam sua capacidade para liberar o ácido láctico. Conseqüentemente, derivados de
 20 oligômeros, em que o grupo de hidroxila e/ou ácido carboxílico terminal foram derivados por exemplo, a um éster, uma amida, um tioéster (para o ácido carboxílico) ou um éter (para o grupo hidroxila) são considerados ser adequados para o uso de acordo com a invenção. Conseqüentemente, derivados de oligômeros de ácido láctico com a seguinte fórmula II



25 em que n é como definido neste antes da fórmula (I) e R é H,

R^1R^2N- , R^1O- , ou R^1S- , e R^1 , R^2 e R^3 são os mesmos ou diferentes e selecionados de H, alquila C_1-C_6 incluindo metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, terc-butyla, pentila, hexila, ou arila incluindo benzila e seus sais farmacologicamente aceitáveis e

5 X é H ou alquila incluindo metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, terc-butyla, pentila, hexila, ou acila, $-OCR^4$, em que R^4 é selecionado a partir de H, alquila C_1-C_6 incluindo metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, terc-butyla, pentila, hexila, ou arila incluindo benzila e seus sais farmacologicamente aceitáveis, fornecido que R não é OH
10 quando X é H, também pode ser usado em combinação ou como substituição para os oligômeros do ácido láctico da fórmula (I), ou em produtos do ácido láctico oligoméricos como descritos neste.

Pelo termo "anti-microbiano" é pretendido significar um efeito que destrói ou inibe o desenvolvimento de micróbios, tal como bactéria (por
15 exemplo, Streptococcus do Grupo B), fungos, vírus, ou parasitas. Pelo termo "anti-bacteriano" é pretendido significar um efeito que destrói ou inibe o desenvolvimento da bactéria. Pelo termo "anti-fúngico" é pretendido significar um efeito que destrói ou inibe o desenvolvimento da fungos. Pelo termo "anti-viral" é pretendido significar um efeito que destrói ou inibe a
20 capacidade de um vírus de replicar e, por esta razão, inibir esta capacidade de multiplicar, reproduzir ou desenvolver-se.

Pelo termo "peso médio do peso molecular" ou "M_w" é pretendido ser uma descrição do peso molecular de um polímero. O peso médio do peso molecular é calculado como: $M_w = \sum_i(N_iM_i^2) / \sum_i(N_iM_i)$ em
25 que N_i é o número de moléculas do peso molecular M_i . Intuitivamente, se o peso médio do peso molecular é w e este separa um monômero aleatório, então o polímero pertencente terá um peso de w na média. O peso médio do peso molecular pode ser determinado por exemplo, espectrometria de massa, espectroscopia de RMN, leve dispersão, dispersão de nêutron em pequeno

ângulo (SANS), dispersão do raio X e velocidade de sedimentação.

Pelo termo "número médio do peso molecular" ou "Mn" é pretendido significar uma determinação do peso molecular de um polímero. O número médio do peso molecular é o mais comum, significando, as médias dos pesos moleculares dos polímeros individuais. é determinado pela medição do peso molecular das moléculas do polímero n, resumindo os pesos e dividindo por n: $M_n = \sum_i(N_i M_i) / \sum_i(N_i)$ em que N_i é o número de moléculas do peso molecular M. O número médio do peso molecular de um polímero pode ser determinado por exemplo, pela espectrometria de massa, espectroscopia de RMN, osmometria da pressão à vapor, titulação da extremidade do grupo e propriedades coligativas.

Pelo termo "índice de polidispersidade" é pretendido significar uma medida de distribuição dos pesos moleculares em uma amostra de polímero, que é determinado como a razão do peso médio do peso molecular ao número médio do peso molecular de um polímero.

Pelo termo "produto oligomérico" é pretendido significar um produto contendo dois ou mais oligômeros de ácido láctico, isto é uma mistura dos oligômeros com graus diferentes de oligomerização. como aparece a partir da descrição e dos exemplos neste, produtos oligoméricos são normalmente obtidos pelo uso do método de síntese e o índice de polidispersidade é usado como uma medida para alargar ou estreitar a distribuição do peso molecular. Como explicado neste, é normalmente uma vantagem ter oligômeros de pesos moleculares diferentes no produto como este por exemplo, pode dar um aumento em uma dispensação rápida de ácido láctico a partir dos oligômeros do peso molecular inferior e uma dispensação mais sustentada e prolongada a partir dos polímeros mais altos de peso molecular. Nesta maneira é possível projetar um produto oligomérico com um perfil de dispensação desejado.

Pelo termo "formulação" é pretendido significar uma

composição que compreende um ou mais OMLAs junto com um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis ou tal que podem ser aceitáveis para o uso tópico na pele ou mucosa. A formulação de acordo com a invenção pode ser apresentada em qualquer forma adequada, notavelmente pela administração à vagina incluindo administração vaginal. O termo "formulação" é também usado pela preparação que não contém quaisquer excipientes adicionados, junto ao OMLA, mas é preparado em uma maneira para conformar os requerimentos pela aplicação na mucosa.

Pelo termo "agente anti-adesão" é pretendido significar qualquer agente que reduzirá as propriedades de adesão dos organismos ou vírus microbianos patogênicos ginecológicos e em agentes particulares que causarão tal organismo ou vírus mal aderido.

Pelo termo "adesividade" é pretendido significar o efeito que fornece ou promove a adesão ou "viscosidade" à uma superfície, tal como a mucosa. Para a adesão à mucosa o termo "mucoadesividade" pode também ser usado.

Pelo termo "vagitório" é pretendido significar um medicamento, que é introduzido na vagina onde os ingredientes ativos são liberados e absorvidos e atuarão na mucosa; e o termo "pessário" é usado como um sinônimo deste.

Oligômeros de ácido láctico

Em uma forma de realização que diz respeito aos oligômeros de ácido láctico por si, a invenção compreende um ou mais oligômeros de ácido láctico com a fórmula I, em que n é um inteiro como definido neste em conexão com a fórmula (I). Os novos oligômeros de ácidos lácticos na forma pura não abrangem um tetrâmero de ácido láctico fabricado como descrito no seguinte: A uma solução de tetrâmero do éster de terc-butílico do ácido láctico (0,6982 g) (1,9268 mmol) no cloreto de metileno (25 ml) foi gotejado em uma solução mista do ácido trifluoroacético (2,5 ml) e cloreto de metileno

(2,5 ml), seguido pela agitação em temperatura ambiente por 1 hora após o final do gotejamento; uma solução de carbonato de hidrogênio sódico saturado (30 ml) foi adicionado para ajustar o pH da camada de água ao pH 8 e então um cloreto de amônio saturado (50 ml) foi adicionado neste para
5 ajustar o pH da camada de água ao pH 6; o resultante foi extraído três vezes com éter dietílico (100 ml); a solução de extração contendo quase todas as impurezas e uma quantidade pequena de substância de interesse; a camada de água remanescente foi gotejada 1N de ácido clorídrico (5 ml) esfriada a 0° C, de modo como para ajustar o pH da camada de água ao pH 2 a 3; a camada foi
10 extraída três vezes com cloreto de metileno (150 ml); neste período, o pH mudado e portanto 1N de ácido clorídrico esfriada a 0° C foi usado para manter o pH da camada de água a pH 2 a 3; o resultante foi secado em sulfato de magnésio anidro dia e noite, concentrado e isolado pela cromatografia de coluna (solvente desenvolvido: hexano:éter dietílico = 1:4) para obter
15 tetrâmero de ácido láctico (0,2047 g) (produziu:34,7 %) como um óleo incolor.

Em uma forma de realização que diz respeito ao uso dos oligômeros de ácido láctico, a invenção compreende um ou mais derivados de oligômeros de ácido láctico tem a fórmula II mencionada acima, em que n, R
20 e X são como definidos anteriormente

Os oligômeros de ácido láctico são cadeias de ácidos lácticos ligados a cada um outro pelas ligações de éster entre a porção de ácido carboxílico em um com a função de álcool secundário em um outro. O número de monômeros ligado está entre 2 e tipicamente 20. A formulação
25 para a profilaxia e/ou tratamento de vaginose bacteriana ainda pode incluir o uso de um ácido carboxílico tal como ácido benzóico ou ácido acético, ácidos dicarboxílico tal como ácido malônico, compostos tendo tanto o grupo hidroxila quando ácido carboxílico (por exemplo, ácido salicílico), carbonatos, sulfatos ou variante a que o grupo de extremidade é a fórmula II é

R, em que R é R^1R^2N , R^1O- , ou R^1S- , R^1 , R^2 e R^3 são os mesmos ou diferentes e selecionados de H, alquila C_1-C_6 incluindo metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, terc-butyla, pentila, hexila, ou arila incluindo benzila, bem como sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

5 Os compostos preparados pelo método da presente invenção inclui todas as combinações de isômeros ópticos dos oligômeros de compostos do ácido láctico de acordo com a presente invenção (por exemplo, enantiômeros R e S, formas D e L), bem como racêmico, diastereomérico, meso e outras misturas de tais isômeros.

10 Além disso, os oligômeros de ácido láctico podem ser transformados por ésteres, amidas, tioésteres ou sais correspondentes. O sal dos oligômeros de ácido láctico pode ser qualquer sal farmacêuticamente aceitável tal como sal de trometamol, amônio, magnésio, cálcio, potássio ou sódio. Além disso, os oligômeros de ácido láctico podem ser observados
15 como complexos com metais ou com macromoléculas.

A aparência física do produto oligomérico depende do peso molecular médio variando a partir de um fluido, semi-sólido e um de um produto sólido. O peso molecular inferior, é o maior fluido do produto. A solubilidade da água também é dependente do peso molecular médio. A
20 menor oligomerização do ácido láctico, o mais alto é a solubilidade da água. Estas propriedades também podem ser usadas no projeto de uma composição adequada. Deste modo se por exemplo, uma dissolução rápida do produto é desejada com a dispensação rápida das propriedades, então um produto oligomérico com um peso médio do peso molecular relativamente baixo deve
25 ser escolhido (por exemplo, HL_3 a HL_6), considerando se um produto solúvel menor é desejado e um período de tempo mais longo, então um produto oligomérico com um peso médio do peso molecular mais alto deve ser escolhido (por exemplo, HL_5 a HL_{10} ou ainda mais alto). Além disso, o produto oligomérico individual pode ser escolhido dependendo da forma de

dosagem final. Deste modo, por exemplo, para uma formulação em gel ou outras composições semi-sólidas ou líquidas, a escolha do produto oligomérico deve adequadamente ser entre como os produtos oligoméricos fluidos, semi-fluidos, considerado pelas composições sólidas tal como, por exemplo, tabletes ou cápsulas, os produtos oligoméricos sólidos deve ser mais conveniente.

Em uma forma de realização o oligômero de ácido láctico tem uma solubilidade de água de pelo menos 1 por cento em peso, tal como 0,1 a 50, 1 a 50 por cento em peso, 1 a 30 por cento em peso, ou 5 a 30 por cento em peso em temperatura ambiente. A solubilidade da água dos oligômeros de ácido láctico é dependente do comprimento do oligômero. Além disso, a solubilidade pode ser aumentada em soluções alcalinas diluídas.

Em uma forma de realização um ou mais oligômeros de ácido láctico tem um M_n de 400 a 2,000 g/mol. Em uma forma de realização específica de um ou mais oligômeros de ácido láctico tem um M_n de 380 a 760 g/mol, tal como de 400 a 700 g/mol, de 450 a 650 g/mol, de 500 a 650 g/mol, de 550 a 625 g/mol ou de 550 a 600 g/mol. O oligômero pode ser substancialmente puro como definido neste ou, mais tipicamente, um ou mais oligômeros de ácido láctico que é contido em um produto oligomérico com uma certa polidispersidade. A polidispersidade é tipicamente cerca de 1,2 a 1,5 tal como, por exemplo, de cerca de 1,3 a cerca de 1,4, mas o produto ainda pode ser purificado a uma polidispersidade, se desejado.

Em uma forma de realização da invenção, um ou mais oligômeros de ácido láctico tem um M_n de 250 a 1,500 g/mol. Em uma forma de realização específica o M_n é de 250 a 760 g/mol tal como, por exemplo, de 380 a 760 g/mol, tal como de 400 a 700 g/mol, de 450 a 650 g/mol. Em uma forma de realização adicional, o M_n é de 500 a 600 g/mol, de 525 a 600 g/mol ou de 525 a 575 g/mol. Nos exemplos nestes são dados os exemplos de valores correspondentes de M e M_n e índice de polidispersidade.

Em uma outra forma de realização específica um ou mais oligômeros de ácido láctico tem um Mn de 700 a 2,000 g/mol. Em uma forma de realização específica um ou mais oligômeros de ácido láctico tem um Mn de 700 a 1,700 g/mol, tal como de 700 a 1,000 g/mol, de 1,000 a 1,500 g/mol, de 1,500 a 2,000 g/mol. O oligômero pode ser substancialmente puro como definido neste ou, mais tipicamente, um ou mais oligômeros de ácido láctico são contidos em um produto oligomérico com uma certa polidispersidade. A polidispersidade é tipicamente cerca de 1,2 a 1,5 tal como, por exemplo, de cerca de 1,3 a cerca de 1,5, mas o produto ainda pode ser purificado a uma polidispersidade, se desejado.

Em uma outra forma de realização específica um ou mais oligômeros de ácido láctico tem um Mn de 500 a 1,500 g/mol. Em uma forma de realização específica um ou mais oligômeros de ácido láctico tem um Mn de 500 a 1,300 g/mol, tal como de 600 a 1,100 g/mol. Em uma outra forma de realização, o Mn é 1,000 a 1,500 g/mol ou de 1,000 a 1,200 g/mol. O oligômero pode ser substancialmente puro como definido neste ou, mais tipicamente, um ou mais oligômeros de ácido láctico é contido em um produto oligomérico com uma certa polidispersidade. A polidispersidade é tipicamente cerca de 1,2 a 1,5 tal como, por exemplo, de cerca de 1,3 a cerca de 1,5, mas o produto ainda pode ser purificado a uma polidispersidade, se desejado.

Em uma forma de realização o índice de polidispersidade dos oligômeros de ácido láctico de acordo com a presente invenção é menor do que 1,8 tal como menor do que 1,7. Mais tipicamente, o índice de polidispersidade é de 1,5 ou menos, tal como menor do que 1,4 ou de 1,2, a 1,4. O produto mais purificado é o menor e o índice de polidispersidade. Consequentemente, para algumas formas de realização da invenção o índice de polidispersidade é menor do que 1,2 ou menos do que 1,1. Para os oligômeros puros o índice de polidispersidade pode ser menos do que 1,08,

menos do que 1,06, menos do que 1,04, menos do que 1,02, ou menos do que 1,01.

5 Em uma forma de realização um ou mais oligômeros de ácido láctico ou o produto oligomérico têm uma viscosidade inerente a 25° C na faixa de 10^{-3} a 10^{-12} Pa's, tal como 10^{-1} a 10^9 Pa's, 1 a 10^5 Pa's, quando determinado por um reômetro.

10 Em uma forma de realização um ou mais oligômeros de ácido láctico liberam ácido láctico em um período de tempo de pelo menos 4 horas, pelo menos 8 horas, pelo menos 12 horas, tal como pelo menos 16 horas, pelo menos 20 horas, pelo menos 24 horas, pelo menos 36 horas, pelo menos 2 dias, pelo menos 3 dias, pelo menos 4 dias, pelo menos 5 dias, pelo menos 6 dias ou pelo menos 7 dias quando exposto à água em temperatura ambiente.

15 Como debatido neste acima, uma mistura dos oligômeros são obtidos e podem ser usados como tal. Em tais misturas normalmente em mais de 10 a 20 % p/p dos oligômeros individuais estão presentes.

Produto específico por oligômeros da invenção são:

(i) um produto oligomérico contendo

10 a 20 % p/p de HL₂

15 a 25 % p/p de HL₃

20 10 a 20 % p/p de HL₄ e

8 a 15 % p/p de HL₅

(ii) um produto oligomérico contendo

10 a 15 % p/p de HL₂

15 a 25 % p/p de HL₃

25 10 a 15 % p/p de HL₄ e

10 a 15 % p/p de HL₅

(iii) um produto oligomérico contendo

7 a 15 % p/p de HL₂

7 a 15 % p/p de HL₃

- 7 a 15 % p/p de HL₄ e
8 a 15 % p/p de HL₅
- (iv) um produto oligomérico contendo
- 5 2,5 a 10 % p/p de HL₂
 4 a 15 % p/p de HL₃
 5 a 15 % p/p de HL₄ e
 5 a 15 % p/p de HL₅
- (v) um produto oligomérico contendo
- 10 2,5 a 7,5 % p/p de HL₂
 5 a 10 % p/p de HL₃
 5 a 12 % p/p de HL₄ e
 5 a 12 % p/p de HL₅
- (vi) um produto oligomérico contendo
- 15 5 a 15 % p/p de HL₃
 5 a 15 % p/p de HL₄
 5 a 15 % p/p de HL₅
 5 a 10 % p/p de HL₆ e
 5 a 15 % p/p de HL₇
- (vii) um produto oligomérico contendo
- 20 5 a 10 % p/p de HL₃
 5 a 10 % p/p de HL₄
 5 a 10 % p/p de HL₅
 5 a 10 % p/p de HL₆ e
 5 a 10 % p/p de HL₇
- (viii) um produto oligomérico contendo
- 25 2,5 a 7,5 % p/p de HL₃
 5 a 10 % p/p de HL₄
 5 a 10 % p/p de HL₅
 5 a 10 % p/p de HL₆ e

5 a 15 % p/p de HL7

Outras formas de realização da invenção são mais produtos purificados tal como os seguintes.

5 Em uma outra forma de realização pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p de um ou mais oligômeros de ácido láctico é um trímero de ácido láctico (n = 2).

10 Em uma outra forma de realização pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p de um ou mais oligômeros de ácido láctico é um tetrâmero de ácido láctico (n = 3).

15 Em uma outra forma de realização pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p de um ou mais oligômeros de ácido láctico é um pentâmero de ácido láctico (n = 4).

20 Em uma outra forma de realização pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p de um ou mais oligômeros de ácido láctico é um hexâmero de ácido láctico (n = 5).

25 Em uma outra forma de realização pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p de um ou mais oligômeros de ácido láctico é um heptâmero de ácido láctico (n = 6).

Em uma outra forma de realização pelo menos 25 % p/p tal

como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p de um ou mais oligômeros de ácido láctico é um octâmero de ácido láctico (n = 7).

5 Em uma outra forma de realização pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p de um ou mais oligômeros de ácido láctico é um nonâmero de ácido láctico (n = 8).

10 Em uma outra forma de realização pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p de um ou mais oligômeros de ácido láctico é um decâmero de ácido láctico (n = 9).

15 **Propriedades de acidificação**

A perda de pH da vagina é devido como a produção de ácido láctico pelo metabolismo do lactobacilus e bem como a conversão de glicogênio ao ácido láctico pelas células epiteliais vaginais oestrogenizadas. Em lactobacilus de cultura acidifica o seu meio de desenvolvimento a um pH de 3,2 a 4,8. Naquela faixa de pH um período fixo do desenvolvimento do equilíbrio onde a acidez tornar-se auto-inibitória. O desenvolvimento dos anaeróbios necessita do pH 4,5 ou menos. Nos estudo *in vitro* mostra que as concentrações de BV associados a bactéria aumentam o pH vaginal. Entretanto, estes foram observados que o ácido láctico e a perda de pH causa mais efeitos inibidores misturados destas bactérias do que o peróxido de hidrogênio. Entretanto, quando existe um aumento no pH vaginal, tal como após o sexo e durante o fluxo menstrual, o super desenvolvimento da bactéria pode ocorrer. Surpreendentemente, a perda de pH visto se importante pela aderência de lactobacilus às células epiteliais. BV também pode ser produzida

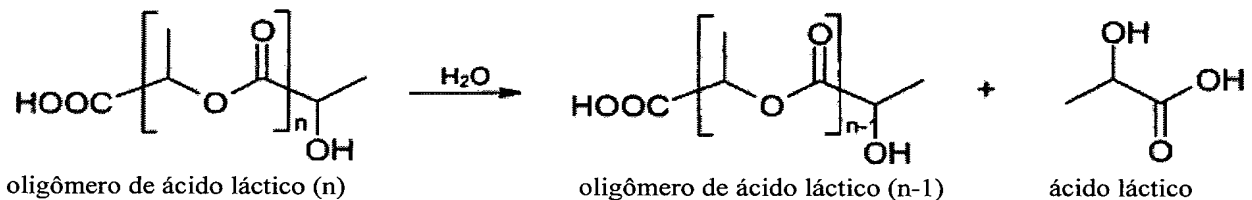
por inoculação de BV associado à bactéria em uma vagina saudável como mostrado no trabalho inicial por Gardner e Duker (Gardner HL, Duker CD. *Haemophilus vaginalis vaginitis*. *Am J Obstet Gynecol* 1955;69:962-76).

5 Deste modo, o mecanismo exato para o início de BV permanece não resolvido. BV é associada com um número reduzido de lactobacillus (LB) e uma produção de peróxido de hidrogênio inferior. Existe um aumento no pH vaginal e o super desenvolvimento de organismos associados a BV. Correntemente, não é conhecido que causa a redução de peróxido de hidrogênio produzindo cepas de lactobacillus em BV.

10 Em outras palavras, o ponto principal para prevenir ou tratar BV é manter o pH vaginal a 4,5 ou menos. Este prevenirá o super desenvolvimento da bactéria patogênica até o LB normal e são re-estabelecidos e capazes de manter o pH.

15 A terapia que diminui o pH intermitente, em uma base episódica ou profilática, pode ser considerada para prevenir ou tratar o BV recorrente.

A invenção inclui um método bem como a formulação para a profilaxia e/ou tratamento de vaginose bacteriana, pelo fornecimento de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um ou mais oligômeros de ácido lático ou derivados destes ou uma combinação de tais oligômeros de ácido lático ou derivados destes.



A formulação ainda pode consistir de uma combinação terapêuticamente efetiva de um ou mais oligômeros de ácido lático e lactato.

Adesividade

25 A mucoadesão (ou bioadesão) é definida como o processo considerando as macromoléculas naturais e sintéticas aderem a várias

superfícies mucosais no corpo. Se uma molécula possui propriedades de mucoadesivo ou se tais materiais de mucoadesivo são incorporados como constituintes nas formulações farmacêuticas, local a ação do medicamento ou absorção do medicamento pelas células mucosais pode ser intensificado ou prolongado. Além disso, se as propriedades mucoadesivas estão presentes na molécula ou se os constituintes mucoadesivos são incorporados, a dispensação do medicamento e ação pode ser aumentada no local de aplicação por um período de tempo estendido.

O OMLA por si só possui algumas propriedades mucoadesivas, entretanto em combinação com outros polímeros presentes na formulação, usados como uma matriz ou revestimento, OMLA exibe uma mucoadesividade pronunciada ou pelo menos alguma mucoadesividade dependendo do peso molecular (ver Tabela I abaixo). Como pode ser visto abaixo, a mucoadesividade para os géis OMLA, emplastos e *vagitoria* são julgados como (3) pronunciado a (4) mais pronunciado.

Esta propriedade é inerente na molécula OMLA e claramente demonstra como mostrado nos experimentos químicos e pré-formulação feita. A extensão da mucoadesividade para o OMLA é deste modo pronunciada que aqui não será necessária pela adição dos constituintes mucoadesivos adicionais na formulação durante o desenvolvimento galênico de *vagitories* ou pessários com base em OMLA.

Para os polímeros sintéticos, tal como os derivados de celulose, quitosanos, carbopóis e carbômeros, o mecanismo de bio/mucoadesão é o resultado de um número de interações físicoquímicas diferentes. Este também será o mecanismos semelhante para a mucoadesividade pronunciada que é visto por OMLA.

Tabela I. Propriedades mucoadesivas das formulações OMLA

	Fluido	Gel	Emplasto	<i>Vagitoria</i>
Ácido láctico, 85 % de pureza	0	-	-	-
OMLA (principalmente tetrâmero a octâmero)	-	3	4	3
OMLA (principalmente pentâmero a decâmero)	-	4	4	4

Deve ser notado que o ácido láctico é um líquido e está presente apenas na forma de fluido, enquanto o OMLA tornar-se gradualmente mais semi-sólido à sólido com a extensão do comprimento da molécula. Nas composições que compreendem OMLA, OMLA não está presente na forma fluida mas apenas na forma sólida ou semi-sólida.

A mucoadesividade (ou bioadesividade) é dada de acordo com a escalas VAS de 5 graus, onde 0 não indica propriedades mucoadesivas e 4 mais propriedades mucoadesivas pronunciadas.

Em uma forma de realização específica da presente invenção um ou mais oligômeros de ácido láctico tem uma mucoadesividade de pelo menos 3 tal como, por exemplo, pelo menos 4 ou na escala VAS de 5 graus.

Controle da vaginose bacteriana

Quando o uso de preparações vaginais ou orais de metronidazol e clindamicina, as mulheres terão uma resposta de 80 a 90 % inicial ao tratamento mas aqui será de 15 a 30 % de reincidência dentro de 3 meses. Quando considerando a associação entre lactobacilus, produção de peróxido de hidrogênio, pH vaginal e super desenvolvimento da BV associada à bactéria, regulação de apenas um destes podem ajudar algumas mulheres com BV recorrente, mas este pode ser insuficiente para resolver todos os casos.

Embora existe uma interrelação bem conhecida entre lactobacilus, produção de peróxido de hidrogênio, pH vaginal e super desenvolvimento da BV associada à bactéria, o fator de iniciação de BV permanece não resolvida.

O tratamento apenas com foco em um aspecto desta interrelação pode ser benéfico em algumas mulheres com BV recorrente, mas um método combinado é superior. Visto que a vaginose bacteriana também pode ser assintomática, a recorrência frequentemente não será diferenciada a partir da falta de tratamento. Deste modo, a vaginose bacteriana recorrente

pode ser prevenida pelo uso da terapia efetiva para o episódio inicial.

Em uma forma de realização um ou mais oligômeros de ácido láctico são usados para a preparação de uma formulação para a profilaxia e/ou tratamento de infecções ginecológicas. Em uma forma de realização adicional a infecção ginecológica é uma infecção bacteriana, tal como vaginose bacteriana, colpíte não específica, colpíte senil, cervicite e uretrite. Em uma forma de realização adicional a infecção ginecológica é uma infecção fúngica, tal como candidose (*Candida albicans*), criptococose, actinomicose. Em uma forma de realização adicional a infecção ginecológica é uma infecção viral, tal como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Vírus do Herpes Simples (HSV), Vírus de Papiloma Humano (HPV).

Formulações

Um OMLA de acordo com a presente invenção ou usado de acordo com a presente invenção é normalmente apresentado como uma formulação farmacêutica, isto é OMLA está presente na formulação junto com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser selecionados a partir do grupo que consiste de carreadores, diluentes, ligadores, agentes desintegrantes, agentes que melhoram o fluxo, agentes que ajustam o pH, agentes estabilizantes, agentes que ajustam a viscosidade, conservantes, agentes adoçantes e em forma de gel, tensoativos, agentes emulsificantes, agentes de suspensão, bases para supositórios, *vagitories* ou pessários, bases para cremes, unguentos, géis, loções, xampus, espumas, pulverizadores e outros. A escolha específica de excipientes farmacêuticamente aceitáveis depende da forma específica ou da formulação, por exemplo, a forma de dosagem. Uma pessoa habilitada na técnica pode observar a orientação por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences (Gennaro, Alfonso R., ed., 18. ed., 1990, xvi, Mack, ISBN: 0-912734-04-3).

A formulação final ainda pode compreender um ou diversos

sais farmacologicamente aceitáveis tal como sal de fosfato, succinato, lisinato, acetato, cipionato, valerato, hemisuccinato, butirato, ou trometamol sozinho ou em combinação. A quantidade de polímero de lactato ou derivado incluído em cada preparação de dosagem pode variar de 0,01 mg a 50 g pela unidade de dosagem mas é preferivelmente 0,5 mg a 5 g. A formulação de um ou mais oligômeros de ácido láctico restaura o pH fisiológico normal na vagina. Isto reduzirá o número de bactérias anaeróbicas que causam as características desagradáveis do mau cheiro da vaginose através da produção de trimetilamina.

10 Em uma forma de realização de acordo com a presente invenção a formulação compreende i) um ou mais oligômeros de ácido láctico ou derivados deste como definido em qualquer dos itens 1 a 40, ii) uma combinação de um ou mais oligômeros de ácido láctico ou derivado destes como definido em qualquer um dos itens 1 a 40, ou iii) uma combinação de i) e/ou ii) e/ou ácido láctico para a profilaxia e/ou tratamento de uma infecção microbiana de acordo com qualquer um dos itens 1 a 4.

20 Em uma forma de realização a formulação compreende pelo menos 0,01 % p/p de um ou mais oligômeros de ácido láctico. Em uma outra forma de realização a formulação compreende de cerca de 0,02 % a 100 % p/p tal como, por exemplo, de cerca de 0,1 % a cerca de 95 % p/p, de cerca de 1 % a cerca de 95 % p/p, de cerca de 5 % a cerca de 95 % p/p, de cerca de 10 % a cerca de 90 % p/p, de cerca de 15 % a cerca de 90 % p/p, de cerca de 15 % a cerca de 50 % p/p ou de cerca de 15 % a cerca de 40 % p/p de um ou mais oligômeros de ácido láctico.

25 Em uma forma de realização um ou mais oligômeros de ácido láctico liberam ácido láctico em um período de tempo de pelo menos 8 horas, pelo menos 12 horas, tal como pelo menos 16 horas, pelo menos 20 horas, pelo menos 24 horas, pelo menos 36 horas, pelo menos 2 dias, pelo menos 3 dias, pelo menos 4 dias, pelo menos 5 dias, pelo menos 6 dias ou pelo menos

7 dias quando exposto à água em temperatura ambiente.

Em uma forma de realização a formulação é indicado para a administração vaginal. Em uma outra forma de realização a formulação é para a administração intravaginal ou transvaginal.

5 Em uma forma de realização a formulação é uma formulação sólida, semi-sólida ou líquida. Em uma outra forma de realização de acordo com a presente invenção a formulação galênica na forma de um tampão, aerossol vaginal, vagitório, copo vaginal, gel vaginal, inserto vaginal, 10 emplasto vaginal, anel vaginal, esponja vaginal, supositório vaginal, creme vaginal, emulsão vaginal, espuma vaginal, loção vaginal, unguento vaginal, pó vaginal, xampu vaginal, solução vaginal, pulverizador vaginal, suspensão vaginal, tablete vaginal, haste vaginal, *shaum* vaginal, disco vaginal, acondicionamento semi-permeável e qualquer combinação deste.

15 Em uma forma de realização o agente farmacêutico da formulação de acordo com a invenção é incorporado no dispositivo como um sistema de dispensação de medicamento de dispensação controlada.

Em uma forma de realização a formulação compreende glicogênio e precursores ou derivados destes, por exemplo, para servir como uma fonte de sustento por *Lactobacillus*.

20 Em uma outra forma de realização a formulação compreende probióticos na forma de microorganismos vivos tal como *Lactobacillus acidophilus* ou espécies similares, que quando administrado em quantidades adequadas conferem o benefício saudável no hospedeiro, resultando em um restabelecimento do *Lactobacilus* da flora vaginal dominante por 25 *Lactobacillus*.

Em uma forma de realização adicional os agentes que ajustam o pH fornecem um pH menor do que 5, tal como menor do que 4 a fim de obter uma restauração mais rápida do ambiente ácido para otimizar as respostas terapêuticas e o desenvolvimento novamente de *Lactobacilus*.

A formulação de acordo com a invenção pode ser em qualquer forma adequada. A forma específica deve ser escolhida dependente da via de administração específica. Deste modo, para a administração oral (ao trato GI), as composições semi-sólidas, sólidas são preferidas tal como, por exemplo, 5 formas de dosagem sólida (por exemplo, tabletes, cápsulas, sachês), pós, grânulos, pérolas, grânulos etc. Para a administração tópica ou administração na cavidade oral em gel, cremes, unguentos, loções, pós, emplastos, pasta de dente, lavagem bucal etc. pode ser adequado. Uma pessoa habilitada na técnica observará a orientação por exemplo, em Remington's Pharmaceutical 10 Sciences pela preparação de tais formas e para a seleção de excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados.

Em um aspecto específico da formulação é projetado ser administrado à vagina. Em tais casos as seguintes formas de dosagem são adequadas:

15 **Agentes que promovem a adesão ou ajuste da viscosidade**

Em uma forma de realização da invenção a formulação ainda compreende um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis selecionados a partir do grupo que consiste de derivados de celulose tal como hidroxipropil metilcelulose (HPMC), metil celulose, hidroxietil celulose 20 (HEC), hidroxipropil celulose (HPC), etil hidroxietil celulose, carboximetil celulose e carboximetil celulose sódica (Na CMC), derivados de amido tal como amido cruzado ligado moderadamente, polímeros acrílicos tal como carbômero e seus derivados (Policarbofila, Carbopol®, etc); óxido de polietileno (PEO), quitosano (poli-(D-glicosamina); polímeros naturais tal 25 como gelatina, alginato de sódio, pectina, escleroglucano, tragacanto, gelatina, goma de xantana ou goma de guar, poli co-(éter metilvinílico/anidrido maleico), celulose microcristalina /Avicel®) e croscarmellose. Em uma outra forma de realização da invenção a concentração do excipiente farmacologicamente aceitável é na faixa 0,05 a 10 por cento em peso, tal como

0,1 a 5 por cento em peso, da formulação. Já em uma outra forma de realização um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis são agentes promotores de mucoadesivo vaginal e/ou agentes de ajuste da viscosidade.

Propriedades anti-microbianas

5 Um estudo microbiológico em toda parte do ciclo menstrual, tem mostrado que a concentração de não espécies de LB foi mais alto no fluxo menstrual. Deste modo, existe um potencial para o super desenvolvimento bacteriano naquele período, visto que existe a instabilidade da flora vaginal.

10 A idéia da adição dos componentes anti-bacterianos a uma preparação é que a bactéria patogênica produz enzimas hidrolíticas que degradam o revestimento mucino vaginal. Este efeito dos danos de patogênicos do revestimento da mucosa vaginal protetora normal.

A formulação ainda pode inclui um ou mais agentes anti-
 15 microbianos tal como antibióticos, tal como clindamicina ou metronidazol, óleos essenciais, tal como óleo de *tea tree*, cátions ou elementos, tais como Hg, Cu, Pb, ou Ag, antimicótico polieno, imidazol, triazol, aliaminas, equinocandina, aciclovir, amantadina, álcoois, compostos de amônio quaternário, ácido bórico, gluconato de clorexidina, peróxido de hidrogênio, hidrogeno peróxido de uréia, iodo, mercurocromo, dicloridreto de octenina,
 20 compostos fenólicos (ácido carboxílico), cloreto de sódio, hipoclorito de sódio, nonoxinol bem como combinações e/ou misturas de tais agentes. Um composto de oxigenação tal como H₂O₂ fornecerá um ambiente desfavorável para a característica da bactéria anaeróbica patogênica da vaginose bacteriana.
 25 Além disso, alguns compostos de oxigenação tal como H₂O₂ ainda podem adicionar as propriedades anti-bacterianas para os patogênicos. Lactobacilus, que por si próprio produz H₂O₂, são menores afetados adversamente por exemplo, H₂O₂.

O agente anti-microbiano pode ser usado em concentrações

apropriadas que são reconhecidos por uma pessoa habilitada na técnica. a concentração de agente anti-microbiano pode ser mais do que 0,01 por cento em peso, tal como é na faixa 0,01 a 50 por cento em peso, tal como 0,01 a 25 por cento em peso, de 0,05 a 25 por cento em peso, 0,1 a 10 por cento em peso, 0,5 a 5 por cento em peso da formulação.

Em uma forma de realização de acordo com a invenção a formulação ainda compreende um agente anti-bacteriano selecionado do grupo que consiste de clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, ceftoxina e clorquinaldol.

Em uma outra forma de realização de acordo com a invenção a formulação ainda compreende a formulação de um ou mais agentes anti-bacterianos para a profilaxia e/ou tratamento de infecções ginecológicas como definido neste.

Em uma outra forma de realização de acordo com a invenção o agente anti-bacteriano é selecionado a partir do grupo que consiste de clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, ceftoxina.

Em uma outra forma de realização de acordo com a invenção a quantidade do agente anti-bacteriano é na faixa do 5 mg a 1000 mg por dose.

Em uma outra forma de realização de acordo com a invenção o agente anti-bacteriano selecionado do grupo que consiste de tetraciclina, doxiciclina, azitromicina, ou eritromicina é incorporado em a tampão.

Em uma outra forma de realização de acordo com a invenção a formulação ainda compreende um ou mais agente antibiótico de amplo espectro.

Em uma forma de realização adicional de acordo com a invenção o agente antibiótico de amplo espectro é selecionado a partir do grupo que consiste de clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina,

eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, ceftioxina para a profilaxia e/ou tratamento de gonorréia ou infecções clamidiais. Já em uma forma de realização adicional de acordo com a invenção a quantidade de agente antibiótico de amplo espectro é na faixa do
5 100 mg a 3000 mg por dose.

Em uma forma de realização adicional de acordo com a invenção o agente antibiótico de amplo espectro é selecionado a partir do grupo que consiste de tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina ou ceftioxina para a
10 profilaxia e/ou tratamento de gonorréia. Em uma forma de realização adicional de acordo com a invenção a quantidade de agente antibiótico de amplo espectro é na faixa do 400 mg a 3000 mg por dose.

Em uma forma de realização adicional de acordo com a invenção a formulação ainda um ou mais agente antibiótico de amplo espectros selecionado do grupo que consiste de tetraciclina, doxiciclina e eritromicina para o tratamento de infecções clamidiais. Já em uma forma de realização adicional a quantidade de agente antibiótico de amplo espectro é na faixa do 100 mg a 2000 mg por dose. Já em uma forma de realização adicional a formulação é na forma de um tampão.
15

Em uma forma de realização de acordo com a invenção a formulação ainda compreende um agente anti-clamidiano selecionado do grupo que consiste de tetraciclina, doxiciclina e eritromicina.
20

Em uma forma de realização de acordo com a invenção a formulação ainda compreende um agente anti-fúngico selecionado do grupo que consiste de miconazol, terconazol, isoconazol, fenticonazol, fluconazol, niestatina, cetoconazol, clotrimazol, butoconazol, econazol, tioconazol, itraconazol, 5-fluoracila e metronidazol. Em uma outra forma de realização a quantidade do agente anti-fúngico por dose é na faixa do 0,1 mg a 2000 mg para o tratamento de candidíase. Em uma forma de realização adicional um ou
25

mais agentes anti-fúngicos selecionados do grupo que consiste de quetoconazol, miconazol e metronidazol e opcionalmente, o agente é incorporado em um tampão.

5 Em uma forma de realização de acordo com a invenção a formulação ainda compreende um agente espermicida.

Em uma forma de realização de acordo com a invenção a formulação de acordo com quaisquer um dos itens 60 a 64, que ainda compreendem um agente anti-viral selecionado do grupo que consiste de aciclovir, femciclovir, valaciclovir e AZT.

10 Em uma forma de realização de acordo com a invenção a formulação de acordo com quaisquer um dos itens 60 a 63, em que a formulação ainda compreende um agente anti-viral. Em uma outra forma de realização o agente anti-viral é selecionado a partir do grupo que consiste de aciclovir, femciclovir, valaciclovir e AZT. Em uma forma de realização
15 adicional a quantidade do agente anti-viral é na faixa do 100 mg a 1200 mg por dose. Já em uma forma de realização adicional o agente anti-viral é aciclovir e é incorporado em um tampão.

20 Em uma forma de realização de acordo com a invenção a formulação de acordo com quaisquer um dos itens 65 a 66 que ainda compreende um agente parasiticida ou tricomonocida selecionado do grupo que consiste de metronidazol e clotrimazol.

25 Em uma forma de realização de acordo com a invenção a formulação de acordo com quaisquer um dos itens 65 a 67, em que a formulação ainda compreende metronidazol para o tratamento de tricomoníase. Em uma outra forma de realização a quantidade de metronidazol é na faixa do 10 mg a 750 mg por dose.

Agentes anti-adesão

A formulação ainda pode compreender um ou mais agentes anti-adesão. O *Lactobacillus* que confere as propriedades de acidificação

favoráveis no ambiente vaginal não são aderidos à mucosa vaginal. Entretanto os fungos patogênicos são aderidos à mucosa e bactéria patogênica pode estar em contato com a mucosa e degrada o revestimento protetor da mucosa vaginal saudável normal. Este pode intensificar o risco de reincidência de

5 vaginose em pacientes susceptíveis. Deste modo, a formulação inclui um ou diversos compostos que previne tal mucoadesão pelos patógenos e podem ser benéficos para a profilaxia, prevenção e tratamento da vaginose bacteriana. A invenção corrente pode incluir um ou diversos materiais de núcleos

10 carreadores que previnem a mucoadesão de microorganismos patogênicos, preferencialmente a bactéria anaeróbica e fungos. Os agentes anti-adesão podem ser agentes que servem como uma barreira que previne a adesão ou como um agente que já causa microorganismos aderidos mal aderidos. Exemplos de agentes anti-adesão que causam a mal aderência pode ser

15 manose, lactose, xilitol e outros álcoois de açúcar. A formulação final pode consistir de combinações e/ou misturas de diversos compostos, cada um em quantidades efetivas quando usado sozinho ou juntos.

Em uma forma de realização da invenção o agente anti-adesão é selecionado a partir do grupo que consiste de manose, lactose, xilitol e outros álcoois de açúcar.

20 Em uma outra forma de realização da invenção a quantidade de agente anti-adesão é na faixa 0,01 a 10 por cento em peso, tal como 0,1 a 5 por cento em peso, da formulação.

Tensoativos

25 Em uma forma de realização de acordo com a presente invenção a formulação compreende um ou mais tensoativos selecionados do grupo que consiste de lauril sulfato de sódio, polissorbatos, ácidos biliares, sais biliares, lecitina, fosfolípídeos, laurato de metila, ácido oléico, álcool oleílico, monooleato de glicerol, dioleato de glicerol, trioleato de glicerol, monoestearato de glicerol, monolaurato de glicerol, fosfolípídeos,

monolaurato de propileno glicol, sulfato de dodecila sódica, éster de sorbitano, sal de ácido cólico, ácido colânico, poloxâmero, Cremofor e outros lipídeos polioxietilados e qualquer combinação destes.

5 Em uma forma de realização adicional de acordo com a presente invenção a concentração do tensoativo é na faixa 0,01 a 10 por cento em peso, tal como 0,1 a 5 por cento em peso, da formulação.

10 Em uma forma de realização o excipiente farmacologicamente aceitável da formulação de acordo com a invenção é um carreador lipofílico ou hidrofílico. Exemplos de carreadores lipofílicos são ceras, óleos, miristato de isopropila, triglicerídeos sólidos e manteiga de cacau. Exemplos de carreadores hidrofílicos são glicerol, propileno glicol, polioxietileno glicol.

15 Em uma outra forma de realização a formulação de acordo com a invenção é para a dispensação intravaginal e compreende um ou mais carreadores lipofílicos ou hidrofílicos e um ou mais agentes mucoadesivos nas concentrações totais na faixa do 60 a 90 % p/p e de 5 a 25 % p/p, respectivamente.

20 Em uma outra forma de realização a formulação de acordo com a invenção é para a dispensação transvaginal e compreende um ou mais carreadores lipofílicos ou hidrofílicos, um ou mais agentes mucoadesivos e um ou mais intensificadores de penetração ou promotores de absorção nas concentrações totais na faixa do 60 a 90 % p/p, de 5 a 25 % p/p e de 5 a 20 % p/p, respectivamente.

25 Em uma outra forma de realização a formulação ainda compreende um ou mais carreadores lipofílicos de glicerídeos semi-sintéticos de ácidos graxos saturados de 8 a 18 átomos de carbono.

Em uma outra forma de realização a formulação ainda compreende o polietileno glicol do carreador hidrofílico de um peso molecular de 400 a 6000. Em uma forma de realização adicional a concentração do polietileno glicol é na faixa do 60 a 90 % p/p.

Em uma outra forma de realização a formulação ainda compreende o agente mucoadesivo de alginato, pectina, ou hidroxipropil metilcelulose. Em uma forma de realização adicional a concentração de hidroxipropil metilcelulose é na faixa do 5 a 20 % p/p. Já em uma forma de realização adicional o intensificador da penetração é um tensoativo, sal biliar, ou etoxiglicol. Já em uma forma de realização adicional a concentração de etoxiglicol é na faixa do 5 a 30 % p/p.

Em uma outra forma de realização de acordo com a presente invenção a formulação compreende um ou mais oligômeros de ácido láctico, um ou mais derivados destes, ou uma combinação de um ou mais oligômeros de ácido láctico e um ou mais derivados destes em mistura com um excipiente não tóxico e farmacologicamente aceitável que compreende de cerca de 60 a 90 % p/p de carreador lipofílico ou hidrofílico e de cerca de 5 a cerca de 25 % p/p do agente mucoadesivo para a dispensação intravaginal ou de cerca de 60 a cerca de 90 % p/p do carreador lipofílico ou hidrofílico, de cerca de 5 a cerca de 25 % p/p do agente mucoadesivo e de cerca de 5 e 20 % p/p do intensificador de penetração para a dispensação transvaginal.

Em uma outra forma de realização de acordo com a presente invenção a formulação ainda compreende um carreador lipofílico de glicerídeo semi-sintético de ácidos graxos saturados de 8 a 18 átomos de carbono, em que o carreador hidrofílico é polietileno glicol de um peso molecular de 400 a 6000 na faixa do 60 a 90 % p/p e em que o agente mucoadesivo é alginato, pectina ou hidroxipropil metilcelulose, em que a concentração de hidroxipropil metilcelulose é na faixa do 5 a 20 % p/p; e em que o intensificador da penetração é um tensoativo, sal biliar ou etoxiglicol, em que a quantidade de etoxiglicol é na faixa do 5 a 30 % p/p.

Dispositivo

Em uma forma de realização a formulação dos oligômeros de ácido láctico de acordo com a presente invenção pode ser um dispositivo para

a profilaxia e/ou tratamento de infecções bacterianas microbianas ginecológicas, que libera uma quantidade terapêuticamente efetiva de um ou mais oligômeros de ácido láctico ou derivados destes ou uma combinação de um ou mais oligômeros de ácido láctico ou derivados destes intravaginalmente ou transvaginal ao útero ou circulação no geral através da mucosa vaginal, a um paciente em necessidade deste.

Em uma forma de realização a presente invenção compreende um dispositivo para a dispensação de uma formulação como definido neste para a profilaxia e/ou tratamento de uma infecção ginecológica como definido neste.

Em uma outra forma de realização de acordo com a presente invenção o dispositivo é intravaginal.

Em uma outra forma de realização de acordo com a presente invenção a formulação compreendida no dispositivo é administrada intravaginalmente ou transvaginal.

Em uma forma de realização a formulação é uma formulação sólida, semi-sólida ou líquida. Em uma outra forma de realização de acordo com a presente invenção a formulação galênica é na forma de um tampão vagitário, copo vaginal, inserto vaginal, emplasto vaginal, anel vaginal, esponja vaginal, pulverizador vaginal, pó vaginal, haste vaginal, *vaginal shaum*, disco vaginal, acondicionamento semi-permeável e qualquer combinação destes.

Em uma outra forma de realização de acordo com a presente invenção o agente farmacêutico é incorporado no dispositivo como um sistema de dispensação de medicamento de dispensação controlada.

Kit

Em uma forma de realização a formulação dos oligômeros de ácido láctico de acordo com a presente invenção pode ser em um kit para a profilaxia e/ou tratamento de infecções ginecológicas como definido neste,

que compreende pelo menos um primeiro e um segundo componente, em que o primeiro componente compreende a formulação como definido neste e o segundo componente compreende instruções para o uso da formulação.

5 Em uma outra forma de realização o primeiro componente do kit compreende a formulação como definido neste e o segundo componente compreende meios para a administração da formulação.

Em uma forma de realização adicional ainda um terceiro componente do kit compreende as instruções para o uso da formulação.

10 Em uma outra forma de realização o kit pode compreender a formulação que está na forma de dispositivo vaginal e o meio para a administração é um aplicador.

Embalagem

15 Em uma forma de realização a presente invenção compreende uma embalagem ou recipiente para armazenagem de um kit como definido neste.

Método de tratamento

20 Em um aspecto a presente invenção compreende um método para a profilaxia e/ou tratamento de uma infecção ginecológica, o método compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma dosagem efetiva de um ou mais oligômeros de ácido láctico como definido neste, opcionalmente na forma de uma formulação como definido neste.

25 Em um outro aspecto da presente invenção compreende um método para a administração, profilaxia e/ou tratamento de odor a partir da descarga vaginal, o método compreende administrar a um paciente em necessidade desta dosagem efetiva de um ou mais oligômeros de ácido láctico como definido neste, opcionalmente na forma de uma formulação como definido neste.

Já em um outro aspecto da presente invenção compreende um método para a administração, profilaxia e/ou tratamento do odor a partir da

descarga vaginal, o método compreende administrar a um paciente em necessidade desta dosagem efetiva de um ou mais oligômeros de ácido láctico como definido neste, opcionalmente na forma de uma formulação como definido neste e em que a formulação compreende um dispositivo sanitário.

5 **Legenda das Figuras**

Fig. 1. OMLA 12 (diálise sac) - mudanças de pH. Quando OMLA (substância) é colocado em um saco de diálise, devido a difusão do pH (OMLA e LA a partir da degradação) diminuindo o compartimento aquoso externo. A mudança de pH ocorre por um longo período; apesar da substituição da água fora do saco de diálise após 3, 7 e 47 horas. A) pH após 1 hora da substituição do líquido. B), C) e D) mudança de pH através dos períodos entre a trocadora de água fora do saco de diálise.

Fig. 2. OMLA 31 (diálise sac) - mudanças de pH. Este é o mesmo tipo de experimento como a Fig. 1, mas com OMLA 31. A água foi trocada após 6, 46 e 88 horas. Menos componentes moleculares baixos estão presentes e o efeito é mais fraco e mais lento como esperado. A Fig. 2A representa o valor de pH após 1 hora da substituição do líquido e Fig. 2B-2D mostra a mudança de pH através dos períodos entre a trocadora de água fora do saco de diálise.

Fig. 3. O perfil de dispensação do ácido láctico livre de OMLA 31 (0,209 g) determinado pela titulação com KOH usando a agitação magnética em água a 20° C. A figura apresenta a quantidade de ácidos (OMLA de peso molecular baixo e LA) dissolvidos em água. Metade do OMLA é provavelmente de peso molecular baixo, considerando o restante dissolvido levemente.

Fig. 4. A) Mudanças nos valores de pH (média) fora do saco de diálise: OMLA capaz de manter a perda de pH pelo período mais longo do que LA. B) perfis de dispensação de LA e OMLA a partir do saco de diálise: ácido láctico é liberado a partir do saco de diálise imediatamente, enquanto 50

% de OMLA (peso molecular mais alto) é liberado mais rápido e 50 % é liberado lentamente (linha do meio). OMLA do peso molecular mais alto não hidrolisa em água por um longo período, visto que a linha do meio é mais alta do que a linha inferior (dispensação da forma dos ácidos OMLA).

5 Fig. 5. A) Fluxo através da células para os supositórios a 37° C. B). As mudanças do pH da água aceitante (a 37° C) como uma função de tempo no exemplo 4.

10 Fig. 6. A) Fluxo através da célula para supositórios a 37° C. A dispensação de ácidos (% do total) a partir de pessários não dependem da razão de gelatina de OMLA. B) fluxo através da célula para os supositórios a 37° C. Devido aos conteúdos menores de OMLA no pessário 0,1/3g da diminuição de pH é menor. Deste modo o conteúdo de OMLA em uma formulação é um fator que capacita a regulação de pH.

15 Fig. 7. A) A dispensação de LA a partir de um gel em uma célula magnética de diálise a 37° C. A dispensação de ácidos OMLA a partir de gel é prolongado e não mostra a "ruptura" inicial observada por OMLA (Fig. 3). B) as mudanças do pH da água aceitante (a 37° C) como uma função de tempo no exemplo 7, em uma célula magnética de diálise a 37° C. O pH do fluido aceitante é constante por um longo período devido a dispensação lenta dos ácidos OMLA a partir do gel HEC.

20 Fig. 8. A) Frasco com agitador magnético a 37° C. A linha menor apresenta a dispensação de ácidos OMLA do disco EC, enquanto a parte superior mostra que parte de OMLA libera a forma de disco ainda não é ainda degradada e os ácidos de dispensação apenas depois da hidrólise total. B) frasco com o agitador magnético a 37° C. a baixa dispensação do OMLA e ácidos OMLA a partir dos resultados dos discos em uma redução de pH por um período muito longo, apesar da mudança frequente do meio aceitante para a água pura.

Fig. 9. A análise da massa ESI dos oligômeros de LA

produzido pelo aquecimento a 120° C por A) 10, B) 20 e C) 31 horas, respectivamente.

Fig. 10 Dispensação de ácido láctico por intermédio de hidrólise de OMLA 30. a dispensação do ácido descreve em percentual do conteúdo ácido total de OMLA 30. A titulação realizada com KOH. O efeito da dispensação do ácido pode ser visto em até 48 horas.

Fig. 11. Quatro formulações diferentes de tabletes liofilizados contendo, respectivamente, polímeros mucoadesivos diferentes; A (HMPC (a), testado in vivo), B (HMPC+MC (b)), C (HMPC+MC (c)) e D (NEC (d)), o polímero dado no exemplo 15 para cada formulação. A dispensação do ácido é dada como porcentagem do conteúdo de ácido total de OMLA 30 titulado contra KOH.

Fig. 12A. O monitoramento da administração de OMLA 30 na formulação do pessário, apresenta ambos efeitos imediatos bem como um efeito prolongado no pH no trato vaginal.

Fig. 12B. O monitoramento da administração de OMLA 30 na formulação do tablete vaginal liofilizado, apresentando um efeito mais lento um pouco na diminuição do pH e duração total de 72 horas.

Fig. 12C. O monitoramento e administração de gel Lactal[®] que apresenta um efeito imediato no pH mas nenhuma tendência de qualquer efeito persistente na manutenção da perda de pH.

Fig. 12D. O monitoramento da administração de Vivag[®] inicialmente aumentando o pH e depois diminuindo o mesmo. A diminuição do efeito está presente sob um período de pouco mais do que 12 horas.

25 Exemplos

Exemplo 1

Preparação de um oligômero de ácido láctico

Os oligômero de ácido láctico (OMLA) foram produzidos pelo aquecimento de um ácido láctico (LA) de qualidade comercial, contendo 85

% de LA e 15 % de água a 120° C em tubos abertos em períodos diferentes, desta maneira a oligomerização de LA a vários graus e que produz produtos com viscosidade variante. Diversos produtos de OMLA (por exemplo, OMLA 12) indica por quantas horas este foi aquecido.

5 Os vários oligômero foram caracterizados como descrito no Exemplo 9.

Exemplo 2

Dispensação *in vitro* de ácido láctico de OMLA 12

10 Este experimento demonstra a eficiência de OMLA como uma fonte de componentes ácidos e para reter o pH baixo por um período prolongado.

A dispensação da acidez de OMLA (OMLA 12, formado após 12 horas a 120° C). O OMLA 12, 1 g, foi colocado em um saco de diálise que foi colocado em água destilada, 50 ml, em temperatura ambiente. A água foi
15 agitada continuamente com um agitador magnético. O pH da água foi medido em intervalos regulares, após a substituição do líquido bem como durante os intervalos entre as substituições. Após 3, 7 e 47 horas a água foi substituída por água fresca. Os resultados são mostrados na Fig. 1, onde os gráficos demonstram as mudanças de pH medido na água ora do saco de diálise. A
20 Fig. 1A representa o valor de pH 1 hora após a substituição do líquido e a Fig. 1 B-1 D mostra a mudança do pH através dos períodos entre as substituições de água fora do saco de diálise. É evidente que o OMLA produz ácidos por muitas horas (dias) durante as condições experimentais.

O resultado indica que a dispensação de componentes ácidos
25 de OMLA é constante e prolongada.

Exemplo 3

Dispensação *in vitro* de ácido láctico de OMLA 31

Este experimento demonstra a eficiência de OMLA como uma fonte de componentes ácidos e para reter o pH baixo por um período

prolongado e permite a comparação se o efeito pode ser relacionado com o peso molecular de OMLA.

Um experimento idêntico ao Exemplo 2 foi conduzido com OMLA 31 (formado após 31 horas a 120° C), embora a água fora do saco de diálise seja substituída mais frequentemente (a cada hora até 7 horas e depois após 21, 45 e 88 horas). Os resultados são mostrados na Figura 2. A Fig. 2A representa o valor de pH 1 hora após substituir o líquido e a Fig. 2B-2D mostra a mudança de pH através dos períodos entre as mudanças de água fora do saco de diálise.

As conclusões são as mesmas como dadas no Exemplo 2. Além disso, é demonstrado que dependendo do peso molecular de OMLA, a redução do pH pode ser maior ou menor: o pH entre 3 e 4.5 foi mais fácil de se manter quando o OMLA 31 foi usados, enquanto com o OMLA 12 o pH foi abaixo de 3,0 por longos intervalos de tempo.

Exemplo 4

Titulação de grupos carboxílicos livres em OMLA

O experimento demonstra a acidez de OMLA como um teor de grupos carboxílicos e avalia a taxa de hidrólise de OMLA ao LA livre.

209 mg de OMLA 31 foi colocado em suspensão em água pura a 20° C e a solução foi titulada com KOH (0,01 M) até uma solução neutra ser obtida (como verificado por um indicador de pH). A quantidade de KOH necessária para neutralizar a solução em tempo zero foi equivalente a aproximadamente 100 mg de LA. Em intervalos regulares, quando a produção espontânea de LA tinha diminuído o pH, mais KOH foi adicionado para manter a solução neutra. Os resultados são mostrados na Figura 3 e demonstra que existe uma produção preferivelmente constante de equivalentes de LA de OMLA 31 durante o tempo, alguns mg por hora durante as condições neutras. (Todo o OMLA 31 é esperado ser hidrolisado quando aproximadamente 230 a 240 mg de LA foram contabilizados).

Os resultados demonstram que a degradação de OMLA ao LA livre é lenta, mas o ambiente inicialmente ácido é produzido devido aos grupos livres carboxílicos de OMLA.

Exemplo 5

5 Comparação de dispensação *in vitro* de ácido láctico de ácido láctico e OMLA 30, respectivamente, através de uma membrana de diálise

O experimento demonstra a diferença entre LA e OMLA com relação à capacidade de manter o pH ácido constante e mostra que a hidrólise de OMLA ao LA é lenta.

10 200 mg de LA ou OMLA foram colocados em um saco de diálise. Os sacos foram imersos em 50 ml de água (37° C) e agitados na mesma temperatura por 48 horas. Após 3, 6, 24 e 48 horas, o líquido receptor foi removido e substituído por água fresca. O pH foi medido em intervalos regulares. O líquido foi titulado com 0,1 ou 0,01 M de KOH para medir
15 quanto LA equivalente é liberado. Então um excesso de KOH foi adicionado e após 24 horas a solução foi titulada com 0,1 ou 0,01 de HCl. Isto foi realizado para avaliar quanto do polímero foi dissolvido, mas não sofreu hidrólise. Os resultados são apresentados na Fig. 4A. O pH foi medido fora do saco de diálise a cada hora entre 1 e 10 e periodicamente até 48 horas (Fig.
20 4B).

O LA é liberado do saco de diálise imediatamente, enquanto 50 % de OMLA (porção com peso molecular mais baixo e LA livre) é liberado rápido e o OMLA é lentamente liberado. A porção de OMLA que se difunde através da membrana de diálise mas não libera LA pode ser medido
25 após a hidrólise total com KOH (linha média, Fig. 4A). Se o OMLA for substituído no saco de diálise, a dispensação lenta dos componentes ácidos para manter o pH ácido constante por um período longo da mudança frequente de água fora da membrana de diálise. O LA por si só não é capaz de manter o pH ácido constante visto que este está todo presente no meio

receptor após período curto e é removido enquanto o fluido receptor é substituído. Isto mostra que o OMLA é adequado para manter o ambiente ácido constante e seu efeito não é possível quando o LA é usado.

Exemplo 6

5 **Dispensação *in vitro* de ácido láctico de uma formulação contendo OMLA 16**

Preparação de pessários	[g]
OMLA 16	1,0
Gelatina	0,35
Água	0,3
Glicerina	1,35

O OMLA foi misturado junto com uma parte da glicerina. O resto das substâncias foram misturadas e aquecidas até a gelatina ser dissolvida e adicionada à mistura de glicerina e OMLA. Após a
10 homogeneização, a mistura foi vertida em formas de pessário e refrigeradas.

Os pessários (2,5 g) foram colocados no mecanismo através de fluxo Ph. Eur. Para o teste de dissolução de supositórios e o teste de dispensação foi realizado. O receptor foi água (37° C, a taxa de fluxo foi 12,5 ml/h). Após 2, 4, 6, 8 e 10 h o líquido foi coletado e o teor de LA e o pH foi
15 medido. O perfil de dispensação de LA bem como o pH da água são mostrados na Fig. 5A e 5B. Apesar da desintegração e da dissolução rápida da gelatina dos pessários, a dispensação de ácido continua por um período longo. A dispensação de ácidos resulta em pH baixo por um período longo, apesar do fato que o tempo todo água fresca está fluindo através da
20 câmara – o LA por si só deve ser completamente removido por este período.

Um outro experimento foi conduzido como descrito acima com quantidades diferentes de OMLA nos pessários, de 33 % (como no Exemplo 4) por intermédio de 16,5 % a 3,3 %. Os resultados são mostrados na Fig. 6. A dispensação de (% total) de pessários não depende da razão de
25 OMLA-gelatina, embora devido ao teor mais baixo de OMLA no pessário 0,1/3 g, a redução de pH é a mais baixa. Desta maneira, o teor de OMLA na

formulação é um fator que permite a regulação de pH.

O pessário com base em gelatina é uma formulação apropriada que permite a dispensação prolongada de LA e redução do pH do ambiente de uma maneira dependente da razão com base em OMLA-pessário.

5 Exemplo 7

Dispensação *in vitro* de ácido láctico de OMLA 20 em uma formulação de gel

Preparação de gel	[g]
OMLA 20	1,0
Hidroxietil celulose	0,25
Glicerol	1,5
Etanol 95 % v/v	20
Água	ad 10,0

O OMLA foi dissolvido em mistura de etanol e glicerina. A hidroxietil celulose foi colocada em suspensão em água e adicionado à solução de OMLA enquanto agita-se intensivamente. Então a mistura foi aquecida a 50° C e continuamente agitada até o gel ser formado.

1 g do gel (10 % OMLA) foi colocado em uma câmara magnética de diálise e agitado em 50 ml de água a 37° C. Após 1, 4, 8, 24 e 28 horas, 20 ml do fluido receptor foi substituído por água fresca (37° C). O pH das amostras foi medido e 10 ml da amostra foram titulados com 0,01 M de KOH e a partir desta quantidade do LA foi calculado. Os resultados são mostrados na Fig. 7.

A dispensação de ácidos de OMLA a partir do gel é prolongada e não mostra a "manifestação repentina" como foi observado para a substância OMLA (Fig. 3), que resultou da dispensação lenta de OMLA da matriz de gel. Como uma consequência, o pH do fluido receptor é constante por um período longo.

Exemplo 8

Dispensação *in vitro* de ácido láctico de OMLA 10 em uma formulação de disco

Este experimento demonstra se o OMLA pode ser incorporado

em uma formulação não degradável sólida que pode liberar componentes ácidos e manter o pH reduzido do ambiente.

Preparação do disco:

0,5 g de OMLA 10 e 2,5 g de etilcelulose foram dissolvidos juntos em cloreto de metileno. A mistura foi colocada em uma placa de Petri onde o solvente foi deixado evaporar e o disco foi formado.

Teste de dispensação:

O disco foi cortado em duas partes e ambas foram colocadas em frascos separados enchidos com 50 ml de água (37° C). os teores dos frascos foram agitados a 37° C e após 1, 3, 6, 24, 48, 72 e 96 h o líquido foi removido e substituído por água fresca.

25 ml do líquido coletado foi titulado 0,01 M de KOH. A fim de avaliar a quantidade dos componentes ácidos que foi liberada mas não se hidrolisou, o excesso da base foi adicionado e após algumas horas a mistura foi titulada com 0,01 M de HCl. A Fig. 8A apresenta os resultados do teste de dispensação sem (amostra A) e com a etapa de hidrólise adicional (amostra B).

O pH foi medido no resto do líquido. A Fig. 8B apresenta as mudanças no valor do pH com o progresso do experimento.

A Fig. 8A demonstra que a dispensação dos componentes ácidos a partir do disco de etilcelulose é lenta e pode ser mantida por um período longo (dias). Após 5 dias apenas 15 a 20 % de LA foi liberado. Isto mantém o pH ácido constante do fluido receptor, a despeito da troca parcial em água fresca. O OMLA também é liberado, o que é apresentado após a hidrólise total ao LA (amostra B). Após 4 dias quase 70 % de OMLA ainda reside no disco. A substituição da composição das taxas diferentes de matriz da dispensação de medicamento do disco pode ser atingido.

Exemplo 9

Análise de massa de oligômero de LA produzida pelo aquecimento a 120°

C por 10, 20 e 31 horas, respectivamente.

A análise de massa ESI de oligômero de LA, produzidos simplesmente aquecendo-se LA a 120° C em períodos diferentes. Os produtos foram preparados pelo aquecimento de LA a 120° C por 10 (Fig. 9A), 20 (Fig. 9B) e 31 (Fig. 9C) horas.

Os picos correspondem a: 145: dímero cíclico e H⁺, 257: trímero e Na⁺, 329: tetrâmero e Na⁺, 401: pentâmero e Na⁺, 473: hexâmero e Na⁺, 545: heptâmero e Na⁺, 617: octâmero e Na⁺, 689: nonâmero e Na⁺, 761: decâmero e Na⁺, 833: undecâmero e Na⁺, 905: dodecâmero e Na⁺, 977: tridecâmero e Na⁺, 1049: tetradecâmero e Na⁺, 1121: pentadecâmero e Na⁺, 1193: hexadecâmero e Na⁺, 1265: heptadecâmero e Na⁺, etc.

A "distribuição de Gauss" lentamente muda a pesos moleculares mais altos com tempo de aquecimento. Outros parâmetros além do tempo, por exemplo, temperatura, teor de água, pressão, catalisador etc., influenciarão o resultado. Misturando-se produtos oligoméricos obtidos de maneiras diferentes é possível preparar misturas oligoméricas com qualquer composição.

Exemplo 10

Propriedades mucoadesivas de formulações de OMLA

Os experimentos químicos e de pré-formulação foram realizados a fim de determinar a mucoadesividade de OMLA nas formas de gel ou semi-sólidas (ver tabela abaixo). A mucoadesividade para o OMLA julgado para fluido, gel, emplastro e *vagitoria*. A muco(Bio)adesividade é dada de acordo com uma escala VAS de 5 graus, onde 0 indica nenhuma propriedade mucoadesivas e 4 propriedades mucoadesivas muito pronunciada.

Propriedades mucoadesivas de formulações de OMLA

	Fluido	Gel	Emplastro	<i>Vagitoria</i>
Ácido láctico, 85 % de pureza	0	-	-	-
OMLA (principalmente tetrâmero a octâmero)	-	3	4	3
OMLA (principalmente pentâmero a decâmero)	-	4	4	4

Lactato contendo 15 % de água é um líquido e presente apenas

na forma fluida, enquanto o produto de OMLA torna-se cada vez mais viscoso quando estende-se o comprimento da molécula.

Exemplo 11

Síntese de oligômero de ácido láctico (OMLA)

5 Composição de material de partida

O ácido L-Láctico foi usado como o material de partida. A composição do material de partida em solução aquosa a 25° C em equilíbrio é como segue:

TA	HL1	HL2	HL3	HL4	HL5	FA	W	P
90	65,51	17,33	3,68	0,71	0,13	76,79	12,64	1,172

Propriedade: Composição de ácidos lácticos e seus oligômero em equilíbrio a 10 25° C

TA : Ácido láctico de concentração total, % p/p

HL1 : Ácido láctico de concentração monomérica, % p/p

HL2 : Ácido láctico de concentração lactóica, % p/p, MW = 162

HL3 : Ácido láctico de concentração de Lactoillactóila, % p/p,
15 MW = 234

HL4 : MW = 306

HL5 : MW = 378

FA : Acidez titulável direta como ácido láctico

W : Porcentagem de água, % p/p

20 P : Grau de Polimerização (= TA/FA)

Nota : As concentrações dos oligômero não são expressadas como ácido láctico, mas como relativo ao componente.

Duas séries de sínteses foram realizadas. Na primeira série, (001/1-5) a síntese foi realizada pelo aquecimento do material de partida mencionado acima contendo 10 % p/p de água a 120° C por 18 horas (001/1), 25 24 horas (001/2), 31 horas (001/3), 41 horas (001/4) e 51 horas (001/5). Na segunda série (002/1-5), a síntese foi realizada pelo aquecimento do material

de partida mencionado acima pelo aquecimento do material de partida mencionado acima contendo 10 % p/p de água a 140° C por 18 horas (002/1), 24 horas (002/2), 31 horas (002/3), 41 horas (002/4) e 51 horas (002/5). O aquecimento é realizado em recipientes abertos que permitem que o teor de
5 água evapore.

As composições dos produtos obtidos foram avaliados pela análise de HPLC.

Determinação de oligômero:

O ácido láctico, lactídeo, meso-lactídeo e os oligômero de
10 ácido láctico são separados usando-se a cromatografia líquida quantificada pela detecção UV. A separação real dos oligômero é realizada com um sistema de gradiente em que a concentração do solvente orgânico é aumentada durante o curso. A resposta UV dos oligômero é medida em um comprimento de onda em que as ligações de carbonila e éster são conhecidas
15 absorver. A quantificação é realizada usando-se um método de padrão externo.

Determinação de ácido livre:

O ácido livre foi determinado usando-se um solvotrodo e uma titulação não aquosa. Uma mistura de metanol e diclorometano foi usado para
20 dissolver as amostras. A titulação foi realizada usando-se metanolato de potássio como o titulador.

Além disso, foi observado que tanto L- quanto D-lactídeo esteve presente, isto é, a síntese não parece ser estereoseletiva e, conseqüentemente, é considerado que ambos oligômero de ácido L-láctico,
25 oligômero de ácido D-láctico bem como misturas destes incluindo misturas racêmicas estão presentes.

Composição de produtos

Código/nome da amostra	Descrição
1	Lac2008.001/1

	2	Lac2008.001/2
	3	Lac2008.001/3
	4	Lac2008.001/4
	5	Lac2008.001/5
5	6	Lac2008.002/1
	7	Lac2008.002/2
	8	Lac2008.002/3
	9	Lac2008.002/4
	10	Lac2008.002/5

10 Tabela 1: HPLC de lactídeo e oligômero de ácido láctico para amostras Lac2008.001/1-5:

componente		1	2	3	4	5
meso-lactídeo	[% (p/p)]	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
D+L lactídeo	[% (p/p)]	1,1	1,2	1,2	1,5	1,4
HL	[% (p/p)]	10,5	7,2	6,1	4,2	3,2
HL ₂	[% (p/p)]	17,2	12,5	9,8	6,4	5,2
HL ₃	[% (p/p)]	19,6	15,3	12,3	9,0	7,5
HL ₄	[% (p/p)]	16,0	13,9	12,2	9,9	8,3
HL ₅	[% (p/p)]	12,0	11,8	11,0	9,5	8,5
HL ₆	[% (p/p)]	8,6	9,8	9,5	8,9	8,2
HL ₇	[% (p/p)]	6,3	8,5	8,4	8,7	8,4
HL ₈	[% (p/p)]	4,2	6,0	6,6	7,2	7,1
HL ₉	[% (p/p)]	2,8	5,0	5,8	6,4	6,7
HL ₁₀	[% (p/p)]	1,9	3,4	4,5	5,7	6,2
HL ₁₁	[% (p/p)]	1,1	2,6	3,6	4,6	5,3
HL ₁₂	[% (p/p)]	0,8	1,9	2,9	4,0	4,7
HL ₁₃	[% (p/p)]	0,5	1,3	2,1	3,2	4,0
HL ₁₄	[% (p/p)]	0,2	1,0	1,7	2,7	3,4
HL ₁₅	[% (p/p)]	<0,1	0,5	1,0	1,9	2,8
HL ₁₆	[% (p/p)]	<0,1	0,5	0,8	1,8	2,5
HL ₁₇	[% (p/p)]	<0,1	<0,1	0,8	1,6	2,2
HL ₁₈	[% (p/p)]	<0,1	<0,1	0,6	1,5	1,9
Soma HL ₁ /m 18	[% (p/p)]	102,9	102,6	101,0	98,7	97,5

HL corresponde ao ácido láctico monomérico, HL2 ao dímero, HL3 ao trímero etc.

15 Tabela 2: HPLC de lactídeo e oligômero de ácido láctico para amostras Lac2008.002/1-5:

componente		1	2	3	4	5
meso-lactídeo	[% (p/p)]	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
D+L lactídeo	[% (p/p)]	1,7	1,7	1,8	1,9	2,0
HL	[% (p/p)]	5,1	3,0	2,5	1,6	0,9

HL ₂	[% (p/p)]	7,7	5,6	4,1	2,7	2,0
HL ₃	[% (p/p)]	10,1	7,0	5,7	4,0	3,0
HL ₄	[% (p/p)]	10,8	8,1	6,5	4,6	3,5
HL ₅	[% (p/p)]	10,3	8,2	6,8	5,0	4,2
HL ₆	[% (p/p)]	9,1	7,9	6,7	5,3	4,4
HL ₇	[% (p/p)]	8,9	8,2	7,3	5,9	5,1
HL ₈	[% (p/p)]	7,2	6,7	6,3	5,3	4,9
HL ₉	[% (p/p)]	6,2	6,1	5,9	5,3	4,7
HL ₁₀	[% (p/p)]	5,5	6,1	5,6	5,1	4,5
HL ₁₁	[% (p/p)]	4,4	4,9	5,2	4,9	4,4
HL ₁₂	[% (p/p)]	3,6	4,2	4,4	4,4	4,3
HL ₁₃	[% (p/p)]	3,0	3,6	4,0	4,1	3,9
HL ₁₄	[% (p/p)]	2,5	3,1	3,2	3,8	3,6
HL ₁₅	[% (p/p)]	1,7	2,4	2,7	3,3	3,3
HL ₁₆	[% (p/p)]	1,4	2,2	2,5	3,4	3,1
HL ₁₇	[% (p/p)]	1,2	1,9	2,4	2,3	2,8
HL ₁₈	[% (p/p)]	0,9	1,5	2,0	2,5	2,5
Soma HL _{1 t/m 18}	[% (p/p)]	101,2	92,2	85,6	75,4	67,3

O equilíbrio de massa total das últimas amostras está incompleto porque existem oligômero de ácido láctico superiores presentes nas amostras. Estes não estão incluídos na Soma HL_{1 t/m 18}.

5 Os resultados mencionados acima foram usados para o cálculo de M_n e M_w e do índice de polidispersidade. Os seguintes resultados foram obtidos.

Tabela 3. Pesos moleculares médios numérico e ponderado e índice de polidispersidade para as amostras 1 a 10

	Amostra									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mn	323	396	472	573	629	571	721	839	1031	1138
Mw	426	530	661	791	848	726	992	1198	1547	1682
índice de polidispersidade	1,32	1,34	1,40	1,38	1,35	1,27	1,38	1,43	1,50	1,48
n	4-6	5-8	6-9	7-11	8-12	7-10	9-14	11-17	14-22	15-24

10 O número n indica o grau médio de oligomerização (isto é, n = 4 diz respeito ao tetrâmero, 5 ao pentâmero, 6 ao hexâmero etc.).

15 Como visto a partir da tabela acima, um aumento no tempo de reação, bem como um aumento na temperatura de reação leva a um aumento no peso molecular médio. Além disso, o índice de polidispersidade tende a aumentar com o tempo de reação para a série sintetizada com uma temperatura de reação é 140 ° C. Além disso, isto dá a impressão como se o índice de polidispersidade fosse relativamente independente do tempo de

reação, quando uma temperatura de reação de 120° C é utilizada.

Exemplo 12

Estabilidade de OMLA 30 em água

O OMLA 30 foi preparado pelo aquecimento de ácido L-láctico a 120 ° C por 30 horas.

A utilização de oligômero de ácido láctico como formas de depósito de ácido láctico é dependente de sua capacidade de hidrolisar-se em ácido láctico (ou oligômero menores) a fim de manter um pH ácido (ou diminuir o pH) no ambiente.

Três amostras de OMLA 30 (1,0 g cada) foram colocadas em frascos separados. Um destes foi misturado com 0,1 g de água (amostra B), uma outra com 0,5 g de água (amostra C) e um amostra A). todos os frascos foram armazenados por uma 1 semana a 60° C. dentro deste período, as amostras contendo água (B e C) sofreram dissolução e uma solução menos viscosa desenvolveu-se. Como um controle, a amostra A foi armazenada a 4° C (um controle).

Após 7 dias, as amostras de cada frasco foram tituladas com 0,1 M de KOH. O volume do KOH usado é dado na Tabela (volume P).

Então, um excesso de KOH foi adicionado a cada frasco e após dois dias de agitação, as amostras foram consideradas como totalmente hidrolisadas. O acesso de KOH foi titulado com 0,1 M de HCl. A partir desta titulação, uma quantidade de KOH que reage com LA produzido a partir da amostra totalmente hidrolisada foi calculada. O volume de KOH que reage com LA a partir do OMLA totalmente hidrolisado foi considerado como 100 % (volume T).

$$F = (\text{volume P} \times 100 \%) / \text{volume T}$$

Apenas quando F for 100 % todos os grupos carboxílicos titulados são de LA, de outra maneira, os grupos carboxílicos livres de OMLA contribuem com o valor F.

Amostra	Armazenagem	Massa de	Volume de	F	F	Aparência
---------	-------------	----------	-----------	---	---	-----------

	(7 dias)	amostra titulada [mg]	KOH [ml]	% de grupos carboxílicos livres	Média (%)	
A sem água	60°C	236	4,85	14,83	13,0	Semi-sólido
		191	3,1	11,23		Semi-sólido
B 10 % de água	60°C	283	18,3	50,8	50,0	Dissolvido
		198	12,4	49,2		Dissolvido
C 33 % de água	60°C	395	30,8	85,3	85,7	Dissolvido
		374	29,35	86,07		Dissolvido
A sem água	4°C	253	2,85	8,52	8,2	Semi-sólido
		224	2,4	7,97		Semi-sólido

A partir dos resultados dados acima, parece que o produto oligomérico é relativamente estável se água não estiver presente e a taxa de hidrólise aumentar com o aumento da concentração de água. Conseqüentemente, é esperado que as composições farmacêuticas adequadamente estáveis contendo os produtos oligoméricos podem ser obtidos e aquelas tais composições após a aplicação, por exemplo, à vagina libera ácido láctico de uma maneira prolongada que, que por sua vez pode levar a um efeito prolongado, isto é uma manutenção prolongada de um valor de pH ácido na vagina.

10 Exemplo 13

Composições farmacêuticas contendo OMLA - tabletes liofilizados

Uma formulação semelhante a tablete foi preparada submetendo-se um gel à liofilização em uma embalagem de bolha como descrito a seguir.

15 Os tabletes liofilizados foram usados em um estudo *in vivo* piloto (ver Exemplo 17)

Gel submetido à liofilização [g]:

OMLA 30 20

lactose 10

20 Pharmacoat* 6cP 20

água 50

* hipromelose USP (Shin-Etsu Chemical)

Preparação:

A lactose foi dissolvida em água e a hipromelose foi adicionada gradualmente com uma agitação intensiva. Quando o polímero dissolveu, ao gel resultante OMLA foi adicionado e o gel foi misturado cuidadosamente.

5 O gel contendo OMLA foi dispensado aos reservatórios de bolha (2 g por reservatório) e secado por congelamento. Os seguintes "tabletes" foram obtidos:

Tablete liofilizado (A) [mg]:

10	OMLA 30	400
	lactose	200
	hipromelose	400

Secagem por congelamento:

As seguintes condições de operação foram aplicadas durante o processo:

15 Pressão: 0 a 2 horas - atmosférica
2 a 48 horas - 1 mbar

Temperatura:

Tempo (h)	°C
0-2	-40
2-17	-25
17-27	-10
27-42	0
42-44	10
44-46	20
46-48	20

Variações

I. Composição do gel	Qualidade	Quantidade
OMLA 30 -- 20.0 (%)	OMLA 10-30, OMLA Lac2008.003; 007; 007; (+LA)	2-30%
Lactose --10%	outros açúcares e álcoois de açúcar	0-50%
Pharmacoat 6cP – 20%	outros tipos de hipromelose, hidroxietilcelulose, croscarmelose sódica, metilcelulose, outros agentes formadores de gel e mucoadesivos	0-40%
Água – 50%	com ácidos ou agentes antimicrobianos dissolvidos	15-90%
II. Tablete Liofilizado	Qualidade	Quantidade

Cilindro Tamanho: diâmetro-1cm Altura -1 cm	qualquer forma adequada para a aplicação vaginal	
OMLA 30 – 400 mg/tabl	Como para o gel	50-1000 mg
Lactose – 200 mg	- “ -	
Hipromelose	- “ -	
III. Preparação do Gel		
Lactose foi adicionada em água e hipromelose foi adicionada gradualmente com uma agitação intensiva	Lactose pode ser adicionada ao gel de hipromelose pronto	
Quando o polímero dissolveu ao gel resultante, OMLA foi adicionado e o gel foi misturado continuamente	a dispersão de OMLA no gel pode ser realizada em temperatura mais alta (até 80 °C).	
O gel contendo OMLA foi dispensado aos reservatórios de bolha (2 g por reservatório) e secado por congelamento	A liofilização pode ser realizada em outras formas de dose única ou em bandejas. No último caso, os discos (cilindros) são cortados da chapa liofilizada	
IV. Liofilização		
Tempo – 48 h	24-60 h	
Temperatura (-40°C até 30°C)	O congelamento pode ser realizado em temperatura inferior (por exemplo, -20°C). A temperatura mais alta 10 a 50° C	
Pressão	até 20 mbar	
Tempo-Temperatura	Plano diferente pode ser adequado	

como já listado neste

Exemplo 14

Dispensação *in vitro* de ácido láctico a partir de tabletes liofilizados

Os tabletes liofilizados, A, descritos no Exemplo 13 e contendo OMLA 30 foram testados com respeito à dispensação de ácido láctico. O experimento foi realizado colocando-se $\frac{1}{2}$ tablete em um saco de diálise (37° C) como descrito no Exemplo 2 neste. Os seguintes resultados foram obtidos.

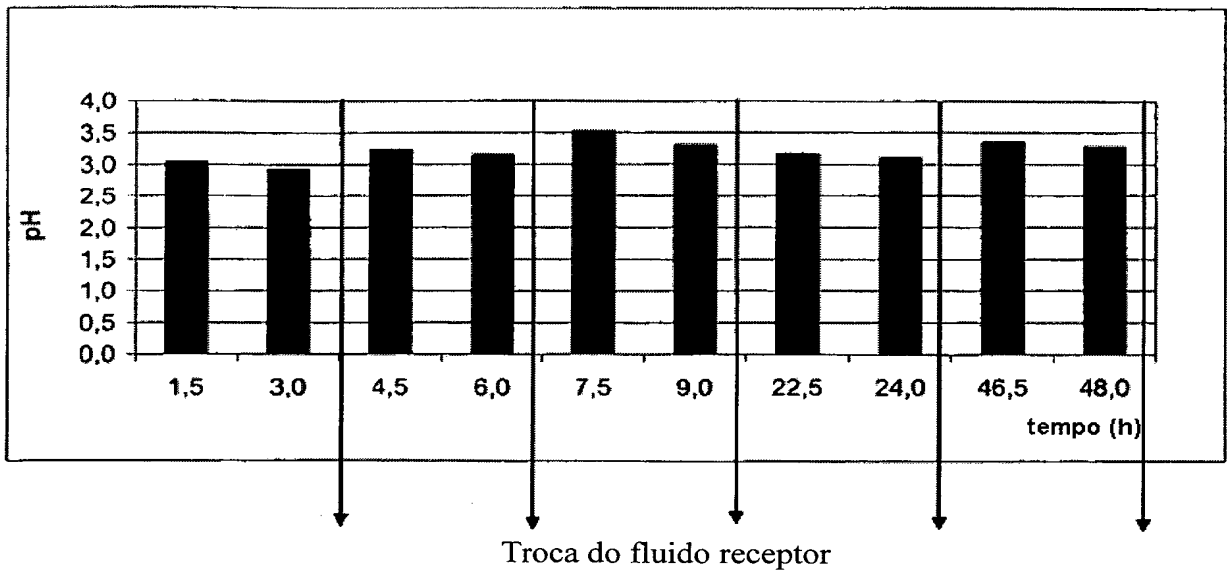
Dispensação de ácidos a partir de tablete liofilizado e OMLA

30 (método do saco de diálise - 50 ml do fluido) 14.03.2008-

10

Medições de pH

Tablete liofilizado	pH									
	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0	22,5	24,0	46,5	48,0
20% Pharmacoat 6 cP	3,03	2,92	3,23	3,15	3,52	3,30	3,16	3,11	3,35	3,27



Titulação com KOH (ácidos calculados ácido láctico - % total)

20% Pharmacoat 6 cP	dispensação de ácidos (%)					Tempo (h)
	3	6	9	24	48	
20% Pharmacoat 6 cP	29,99	44,31	52,87	85,49	98,90	

Os resultados são mostrados na Fig. 10. Os resultados mostram que é possível manter um pH baixo por um período de tempo de pelo menos 48 horas. As medições de pH e a determinação de ácido liberado (isto é usando-se a titulação com KOH) estão em concordância.

Exemplo 15

Dispensação *in vitro* de ácido láctico a partir de tabletes liofilizados contendo tipos diferentes de polímeros mucoadesivos

Na seguinte tabela é descrita a composição de tabletes liofilizados (e os géis submetidos à liofilização). Os tabletes contêm polímeros mucoadesivos, que melhoram a aderência dos tabletes à mucosa (por exemplo, à mucosa vaginal) na administração.

	A* (in vivo)	B	C	D
Gel para liofilização (g)				
OMLA 30	20	20	20	20
lactose	10	10	10	10
polímero mucoadesivo:				
tipo	HPMC (a)	HPMC +MC (b)	HPMC+MC (c)	HEC (d)
quantidade	20	10	5	15
água	até 100	até 100	até 100	até 100
Tablete liofilizado (mg)				
OMLA 30	400	400	400	400
lactose	200	200	200	200

polímero mucoadesivo	400	200	100	300
massa total (mg)	1000	800	700	900

* - a preparação usada *in vivo*; os resultados apresentados acima em detalhes (ver exemplo 14)

HPMC (a)

hipromelose - Pharmacoat 606 - 6 cP (Shin-Etsu Chemical)

5

HPMC + MC (b)

hipromelose e metilcelulose - Metolose 60SH - 50 cP (Shin-Etsu Chemical)

HPMC + MC (c)

hipromelose e metilcelulose - Metolose 65SH - 4000 cP (Shin-

10 Etsu Chemical)

HEC (d)

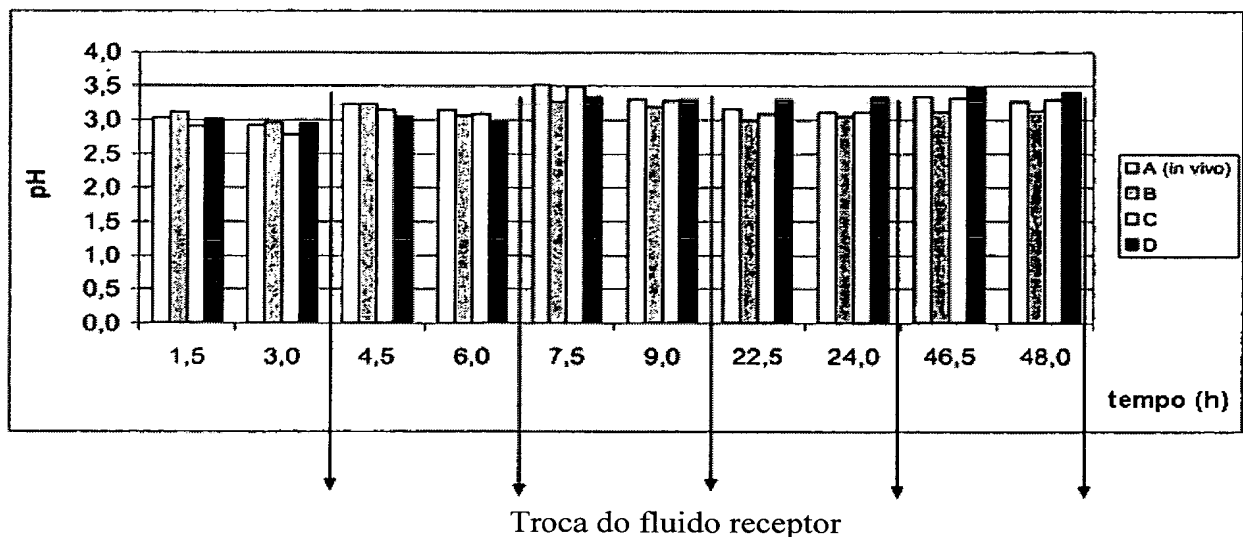
hidroxietilcelulose - Natrosol L - 76 cP (Aqualon)

A dispensação de ácidos dos liofilizados foi estudada como descrito acima no Exemplo 14 para o tablete liofilizado Pharmacoat 606.

15 Medições de pH

Formulação	pH										
	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0	22,5	24,0	46,5	48,0	Tempo h
A (in vivo)	3,03	2,92	3,23	3,15	3,52	3,30	3,16	3,11	3,35	3,27	
B	3,12	2,96	3,23	3,06	3,27	3,19	2,99	3,05	3,12	3,14	
c	2,91	2,78	3,15	3,09	3,49	3,28	3,09	3,11	3,32	3,30	
D	3,01	2,95	3,05	2,96	3,34	3,29	3,29	3,33	3,48	3,41	

Os resultados das composições de A a D são mostrados da esquerda para a direita em cada bloco



Titulação com KOH (ácidos calculados como ácido láctico - % total)

Formulação	ácidos liberados (%)					- tempo h
	3	6	9	24	48	
A (in vivo)	29,99	44,31	52,87	85,49	98,90	
B	22,85	42,12	52,19	89,01	104,38	
C	35,16	48,68	57,86	74,06	86,16	
D	29,13	57,07	78,64	93,40	104,44	

Os resultados são mostrados na Fig. 11. Os resultados mostram que todas as composições testadas são capazes de manter uma diminuição de pH por pelo menos 48 horas. A dispensação de ácido láctico a partir das composições variam. A Composição D parece liberar ácido láctico mais rápido do que outras composições, mas ainda de uma maneira prolongada permite uma diminuição de pH por pelo menos 48 horas. Conseqüentemente, a escolha de polímero mucoadesivo pode ter algum impacto na taxa de dispensação de ácido láctico dos oligômero.

Exemplo 16**10 Composições Farmacêuticas contendo OMLA - pessários**

Os pessários foram preparados e usados em um estudo *in vivo* piloto (ver o exemplo 17)

Pessário moldado [mg]:

OMLA 30 500

15 Macrogol 6000 2000 (prod. Hoechst)

Macrogol 6000 (polioxietileno glicol m.w. 6000 Da) foi fundido a 50° C e OMLA foi misturado. A massa aquecida foi transferida às formas de unidade de dosagem e deixadas esfriar.

Variações

I. Composição	Qualidade	Quantidade
OMLA 30 -- 20.0 (%)	OMLA 10-30, OMLA Lac2008.003; 007; 007; (+LA)	2-50%
Macrogol 6000 -- 80%	outros macrogóis sólidos ou sua mistura com macrogóis semi-sólidos ou líquidos	50% - 98%
II. Tamanho	Qualidade	Quantidade
Massa semelhante a torpedo – 2,5 g	Qualquer forma adequada para a aplicação vaginal	até 5 g
III. Preparação		
Macrogol 6000 foi fundido a 50° C e OMLA foi misturado	Temperatura de 40 a 100° C pode ser aplicada	
A massa aquecida foi transferida às formas de dose únicas e deixadas esfriar	O esfriamento pode ser rápido	

Exemplo 17**Estudos *in vivo* piloto**

Estudos realizados a fim de investigar formulações diferentes de OMLA em comparação com dois medicamentos comercializados (gel Vivag e Lactal).

Um protótipo de um pessário (vagitário, 500 mg) e um tablete vaginal liofilizado (400 mg) foi usado em um experimento *in vivo* auto teste de dose simples por um voluntário feminino saudável (idade 56). O pH vaginal foi monitorado durante 36 a 96 horas. Os resultados como podem ser vistos nas figuras 12A a 12D, visualizando-se os resultados a partir do uso da composição de pessário (A), tablete vaginal (B), gel Lactal[®] (C, 225 mg de LA) e Vivag[®] (D)) as formulações de OMLA mostram quanto mais prolongado o efeito de manter um pH baixo no trato vaginal em comparação com o gel Lactal ou Vivag que diminui temporariamente o pH mas, de outra maneira, não apresenta uma persistência de manter o pH em níveis baixos. Com o tablete vaginal de OMLA, os níveis de pH baixos podem ser detectados até 72 h sem nenhum desconforto subjetivo relatado. Com o pessário OMLA um efeito ainda mais prolongado pode ser visto apenas com menor desconforto relatado. Desta maneira, o efeito redutor do pH persistiu até 60 a 80 h confirmando as propriedades mucoadesivas esperadas, bem como boa tolerabilidade subjetiva. As formulações individuais foram monitoradas como pode ser visto nas tabelas abaixo;

A pessário OMLA30		B tablete vaginal OMLA30		gel Lactal [®] (225 mg de LA)		Vivag [®]	
t (h)	pH	t (h)	pH	t (h)	pH	t (h)	pH
0	4,4	0	4,4	0	4,4	0	4,4
4	3,6	4	4,1	4	3,6	4	4,7
8	3,6	8	3,6	8	4,1	8	4,4
12	4,1	12	3,6	12	4,4	12	4,4
24	4,1	24	3,6	24	4,4	24	4,1
28	4,1	28	3,6			28	4,4
32	4,1	32	3,6				
36	4,1	36	3,6				
48	4,1	48	4,1				

52	4,1	52	4,1
56	4,1	56	4,1
60	4,1	60	4,1
72	4,1	72	4,4
76	4,1	76	4,4
80	4,25	80	4,4
84	4,4	84	4,4
96	4,4	96	4,4

em A: Desconforto: Dia 1; queimação branda e descarga. Dia 2; Queimação branda. Dia 3 a 5; Nenhum desconforto subjetivo.

Tolerabilidade: desconforto brando

Aceitabilidade: bom, mas não ótimo

5 Em B: Desconforto: Dia 1-5; Nenhum desconforto subjetivo.

Tolerabilidade: Muito boa.

Aceitabilidade: Muito boa.

Em C: Desconforto: Dia 1; Queimação branda e descarga. Dia 2; Nenhum desconforto.

10 Tolerabilidade: Boa.

Aceitabilidade: Boa.

Em D: Desconforto: Dia 1; Nenhum desconforto.

Tolerabilidade: Boa.

Aceitabilidade: Boa.

15 **Exemplo 18**

Protocolo de estudo clínico

Um programa de desenvolvimento clínico é iniciado para demonstrar a utilidade de OMLA em BV e doenças relacionadas. Em um estudo inicial, um grupo de pacientes femininos com consentimento da pós-menopausa saudáveis serão estudadas. Um objetivo primário será avaliar a tolerabilidade e a aceitabilidade do paciente das formulações galênicas diferentes de formulações de oligômero de lactato em comparação com os produtos comercializados, tais como gel Vivag e Lactal. Um objetivo adicional é investigar o aspecto de segurança das formulações de oligômero

de lactato galênico.

Projeto de Estudo Total. O estudo será conduzido como um ensaio central simples em mulheres peri- e/ou pós-menopausa. Na pré-entrada, as pacientes passarão por um exame ginecológico e clínico incluindo o histórico, sinais vitais e urianálise dentro de 10 dias antes do primeiro dia de estudo. Durante o período de estudo, os pacientes estimarão o registro de tolerabilidade e aceitabilidade bem como conduzir estimativa do pH vaginal. As preparações de lactato do estudo serão dispensadas na visita 1. Os parâmetros de estudo são; tolerabilidade, aceitabilidade e auto-medições de pH. As administrações de OMLA e preparação de controle diferentes serão separadas por pelo menos 1 semana. Um acompanhamento seguro, incluindo exame físico e urianálise serão realizados 2 a 10 dias após a última aplicação vaginal de lactato.

Descrição da Medicação do Estudo. As preparações do estudo serão aplicadas em uma forma de pessário ou tablete vaginal (com ácido láctico) de 400 a 600 mg de equivalentes de lactato. As formulações conterão excipientes que são comumente usados (PhEur) em preparações vaginais: hidroxietilcelulose, macrogol. Todos os pacientes receberão de 1 a 5 preparações durante um período (máximo de 5 semanas) separadas por pelo menos 7 dias. A medicação de estudo será fornecida ao local de investigação com números de grupo/acondicionamento, certificado de análise e datas de expiração/reteste.

Composto ativo: oligômero de lactato

Forma de dosagem: pessário ou tablete

Concentração: 400 mg e 600 mg (equivalentes de lactato)

Fabricante: Pharmaceutical Faculty, University of Gdansk,

Poland

Análise: Teste microbiano e testes de controle de qualidade de acordo com Ph.Eur. (categoria 2)

Regimes de dosagem de medicamentos em estudo

Cada paciente será separado por tempo por pelo menos 7 dias recebendo um máximo de 5 formulações galênicas simples diferentes da preparação de estudo (equivalentes de lactato 400 a 600 mg). Produtos comercializados, tais como gel Vivag e Lactal servirão como controle.

Duração do tratamento. A duração do estudo será de 4 a 8 semanas incluindo pré-entrada, períodos de estudo e acompanhamento.

Procedimento de randomização. Os paciente serão designados ao tratamento em um projeto aberto. Nenhum cego foi feito

Estimativa dos dados. Os pacientes estimarão o registro de tolerabilidade e aceitabilidade bem como conduzir a auto-estimativa de pH.

Um programa de desenvolvimento clínico total será realizado de acordo com os requerimentos reguladores.

Formas de realização específicas

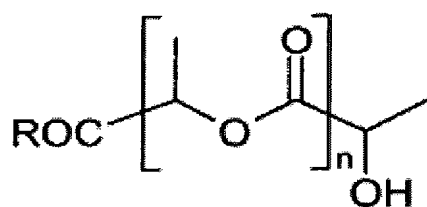
1. Uso de um ou mais oligômeros de ácido láctico para a preparação de uma formulação para a profilaxia e/ou tratamento de infecções ginecológicas.

2. Uso de acordo com o item 1, em que a infecção é uma infecção bacteriana, tal como vaginose bacteriana, colpíte não específica, colpíte senil, cervicite e uretrite.

3. Uso de acordo com o item 1, em que a infecção é uma infecção fúngica, tal como candidose (*Candida albicans*), criptococose, actinomicose.

4. Uso de acordo com o item 1, em que a infecção é uma infecção viral, tal como Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Vírus do Herpes Simples (HSV), Vírus de Papiloma Humano (HPV).

5. Uso de acordo com o item 1, em que o um ou mais oligômeros de ácido láctico têm a seguinte fórmula II



(II)

em que n é um número inteiro de 1 a 20 tal como, por exemplo, de 2 a 20, de 3 a 20, de 1 a 15, de 2 a 15, de 3 a 15, de 1 a 10, de 2 a 10, de 3 a 10 ou de 4 a 9, em que R é R¹R²N-, R¹O- ou R¹S-,

5 R¹, R² e R³ são os mesmos ou diferentes e selecionados de H, alquila C1-C6 incluindo metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, terc-butyla, pentila, hexila ou arila incluindo benzila e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

6. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que um ou mais oligômeros de ácido láctico têm uma viscosidade inerente a 10 25° C na faixa de 10⁻³ a 10¹² Pa•s, tal como 10⁻¹ a 10⁹ Pa•s, 1 a 10⁵ Pa•s, quando determinado por um reômetro.

7. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que o um ou mais oligômeros de ácido láctico liberam ácido láctico em um período de tempo de pelo menos 8 horas, pelo menos 12 horas, tal como pelo 15 menos 16 horas, pelo menos 20 horas, pelo menos 24 horas, pelo menos 36 horas, pelo menos 2 dias, pelo menos 3 dias, pelo menos 4 dias, pelo menos 5 dias, pelo menos 6 dias ou pelo menos 7 dias quando exposto à água em temperatura ambiente.

8. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em 20 que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um trímero de ácido láctico (n = 2).

9. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em 25 que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo

menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um tetrâmero de ácido láctico ($n = 3$).

5 10. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um pentâmero de ácido láctico ($n = 4$).

10 11. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um hexâmero de ácido láctico ($n = 5$).

15 12. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um heptâmero de ácido láctico ($n = 6$).

20 13. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um octâmero de ácido láctico ($n = 7$).

25 14. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um nonâmero de ácido láctico ($n = 8$).

15. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 %

p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um decâmero de ácido láctico (n = 9).

5 16. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que a formulação compreende pelo menos 0,01 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico.

10 17. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que a formulação compreende de cerca de 0,02 % a 100 % p/p tal como, por exemplo, de cerca de 0,1 % a cerca de 95 % p/p, de cerca de 1 % a cerca de 95 % p/p, de cerca de 5 % a cerca de 95 % p/p, de cerca de 10 % a cerca de 90 % p/p, de cerca de 15 % a cerca de 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico.

18. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que a formulação é projetada para a administração vaginal.

15 19. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que a formulação é uma formulação sólida, semi-sólida ou líquida.

20 20. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que a formulação galênica está na forma de um tampão, vagitório, aerossol vaginal, copo vaginal, gel vaginal, inserto vaginal, emplastro vaginal, anel vaginal, esponja vaginal, supositório vaginal, creme vaginal, emulsão vaginal, espuma vaginal, loção vaginal, unguento vaginal, pó vaginal, xampu vaginal, solução vaginal, pulverização vaginal, suspensão vaginal, tablete vaginal, bastão vaginal, *shaum* vaginal, disco vaginal, acondicionamento semipermeável e qualquer combinação destes.

25 21. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que a formulação ainda compreende um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

22. Uso de acordo com o item 21, em que o um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis são selecionados do grupo que

consiste de derivados de celulose, tal como hidroxipropil metilcelulose (HPMC), metil celulose, hidroxietil celulose (HEC), hidroxipropil celulose (HPC), etil hidroxietil celulose, carboximetil celulose e carboximetil celulose sódica (Na CMC), derivados de amido, tal como amido moderadamente reticulado, polímeros acrílicos, tal como carbômero e seus derivados (Policarbofila, Carbopol®, etc); óxido de polietileno (PEO), quitosano (poli-(D-glucosamina); polímeros naturais, tais como gelatina, alginato de sódio, pectina, escleroglucano, tragacanto, gelana, goma xantana ou goma guar, poli co-(éter metilvinílico / anidrido maleico), celulose microcristalina celulose / Avicel®) e croscarmelose.

23. Uso de acordo com o item 22, em que a concentração de um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis estão na faixa de 0,05 a 10 por cento em peso, tal como 0,1 a 5 por cento em peso, da formulação.

24. Uso de acordo com o item 22 ou 23, em que o um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis são agentes promotores de mucoadesivo vaginal e/ou agentes ajustadores de viscosidade.

25. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que a formulação ainda compreende um ou mais agentes anti-adesão.

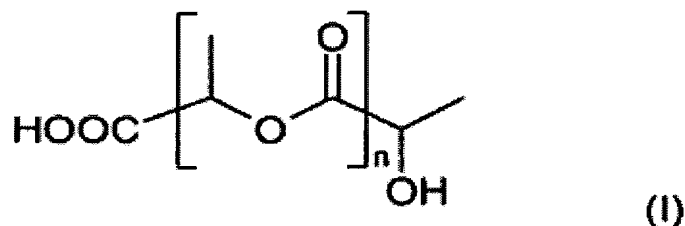
26. Uso de acordo com o item 25, em que a quantidade de agente anti-adesão está na faixa de 0,01 a 10 por cento em peso, tal como 0,1 a 5 por cento em peso, da formulação.

27. Uso de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que a formulação compreende um ou mais agentes antimicrobianos adicionais.

28. Uso de acordo com o item 27, em que o agente antimicrobiano é selecionado do grupo que consiste de antibióticos, tais como clindamicina ou metronidazol, óleos essenciais, tal como óleo de *tea tree*, cátions ou elementos, tal como Hg, Cu, Pb, ou Ag, polieno antimicótico, imidazol, triazol, aliaminas, equinocandin, aciclovir, amantadina, álcoois,

compostos de amônio quaternário, ácido bórico, gliconato de clorexidina, peróxido de hidrogênio, hidrogeno peróxido de uréia, iodo, mercurocromo, dicloridreto de octenina, compostos (ácido carbólico) fenólicos, cloreto de sódio, hipoclorito de sódio, nonoxinol e qualquer combinação destes.

5 29. Um oligômero de ácido láctico com a seguinte fórmula I



em que n é um número inteiro de 2 a 20, tal como, por exemplo, de 3 a 20, de 2 a 15, de 3 a 15, de 2 a 10, de 3 a 10, de 4 a 10 ou de 4 a 9.

30. Um oligômero de acordo com o item 29, com a condição
 10 de que o oligômero não seja um tetrâmero de ácido láctico fabricado como descrito a seguir: A uma solução de éster terc-butílico do tetrâmero do ácido láctico (0,6982 g) (1,9268 mmol) em cloreto de metileno (25 ml) foi gotejada uma solução mista de ácido trifluoroacético (2,5 ml) em cloreto de metileno (2,5 ml), seguido pela agitação em temperatura ambiente por 1 hora após o
 15 final do gotejamento; uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio (30 ml) foi adicionada para ajustar o pH da camada aquosa ao pH 8 e depois um cloreto de amônio saturado (50 ml) foi adicionado a este para ajustar o pH da camada aquosa ao pH 6; o resultante foi extraído três vezes com éter dietílico (100 ml); a solução de extração continha quase todas as impurezas e
 20 uma quantidade pequena da substância de interesse; à camada aquosa remanescente foi gotejado ácido clorídrico 1 N (5 ml) esfriado a 0° C, a fim de ajustar o pH da camada aquosa ao pH 2 a 3; a camada foi extraída três vezes com cloreto de metileno (150 ml); neste período, o pH mudou e, portanto, ácido clorídrico 1 N esfriado a 0° C foi usado para manter o pH da
 25 camada aquosa no pH 2 a 3; o resultante foi secado em sulfato de magnésio

anidro dia e noite, concentrado e isolado pela cromatografia de coluna (solvente de desenvolvimento: hexano:éter dietílico = 1:4) para obter tetrâmero de ácido láctico (0,2047 g) (rendimento: 34,7 %) como um óleo incolor.

- 5 31. Um oligômero de ácido láctico de acordo com o item 29 ou 30, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um trîmero de ácido láctico ($n = 2$).
- 10 32. Um oligômero de ácido láctico de acordo com o item 29 ou 30, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um tetrâmero de ácido láctico ($n = 3$).
- 15 33. Um oligômero de ácido láctico de acordo com o item 29 ou 30, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um pentâmero de ácido láctico ($n = 4$).
- 20 34. Um oligômero de ácido láctico de acordo com o item 29 ou 30, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um hexâmero de ácido láctico ($n = 5$).
- 25 35. Um oligômero de ácido láctico de acordo com o item 29 ou 30, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um heptâmero de ácido láctico ($n = 6$).

36. Um oligômero de ácido láctico de acordo com o item 29 ou 30, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um octâmero de ácido láctico ($n = 7$).

37. Um oligômero de ácido láctico de acordo com o item 29 ou 30, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um nonâmero de ácido láctico ($n = 8$).

38. Um oligômero de ácido láctico de acordo com o item 29 ou 30, em que pelo menos 25 % p/p tal como, pelo menos 30 % p/p, pelo menos 40 % p/p, pelo menos 50 % p/p, pelo menos 60 % p/p, pelo menos 70 % p/p, pelo menos 80 % p/p ou pelo menos 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico é um decâmero de ácido láctico ($n = 9$).

39. Uma formulação que compreende um ou mais oligômeros de ácido láctico como definido em qualquer um dos itens 1 a 39 e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

40. Uma formulação de acordo com o item 40, em que a formulação compreende i) um ou mais oligômeros de ácido láctico ou derivado destes como definido em qualquer um dos itens 1 a 40, ii) uma combinação de um ou mais oligômeros de ácido láctico ou derivado destes como definido nos itens de 1 a 40 ou iii) uma combinação de i) e/ou ii) e/ou ácido láctico para a profilaxia e/ou tratamento de uma infecção microbiana de acordo com qualquer um dos itens de 1 a 4.

41. Uma formulação de acordo com o item 39 ou 40, em que for a formulação é para a administração intravaginal ou transvaginal.

42. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens 39 a 41, que ainda compreende um agente bacteriano selecionado do grupo que

consiste de clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, cefitoxina.

5 43. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens 39 a 42, em que a formulação ainda compreende uma formulação de um ou mais agentes antibacterianos para a profilaxia e/ou tratamento de infecções ginecológicas como definido nos itens de 1 a 4.

10 44. Uma formulação de acordo com o item 45, em que o agente antibacteriano é selecionado do grupo que consiste de clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, cefitoxina.

45. Uma formulação de acordo com o item 43 ou 44, em que a quantidade de agente antibacteriano está na faixa de 5 mg a 1000 mg por dose.

15 46. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens de 43 a 45, em que o agente antibacteriano selecionado do grupo que consiste de tetraciclina, doxiciclina, azitromicina ou eritromicina é incorporada em um tampão.

20 47. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens 39 a 46, em que a formulação ainda compreende um ou mais agentes antibióticos de espectro amplo.

25 48. Uma formulação de acordo com o item 47, em que os agentes antibióticos de espectro amplo é selecionada do grupo que consiste de clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina cefitoxina para a profilaxia e/ou tratamento de gonorréia ou infecções clamidiais.

49. Uma formulação de acordo com o item 48, em que a quantidade de agentes antibióticos de espectro amplo está na faixa de 100 mg a 3000 mg por dose.

50. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens 47 a 49, em que os agentes antibióticos de espectro amplo são selecionados do grupo que consiste de tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina ou ceftoxina para a profilaxia e/ou tratamento de gonorréia.

51. Uma formulação de acordo com o item 50, em que a quantidade de agentes antibióticos de espectro amplo está na faixa de 400 mg a 3000 mg por dose.

52. Uma formulação de acordo com o item 50 ou 51, em que a formulação está na forma de um tampão.

53. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens 47 a 52, em que a formulação um ou mais agentes antibióticos adicionais de espectro amplos selecionado do grupo que consiste de tetraciclina, doxiciclina e eritromicina para o tratamento de infecções clamidiais.

54. Uma formulação de acordo com o item 53, em que a quantidade de agentes antibióticos de espectro amplo está na faixa de 100 mg a 2000 mg por dose.

55. Uma formulação de acordo com o item 53 ou 54, em que a formulação está na forma de um tampão.

56. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens 39 a 55, que ainda compreende um agente anticlamidial selecionado do grupo que consiste de tetraciclina, doxiciclina e eritromicina.

57. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens 39 a 56, que ainda compreende um agente antifúngico selecionado do grupo que consiste de miconazol, terconazol, isoconazol, fenticonazol, fluconazol, nistatina, cetoconazol, clotrimazol, butoconazol, econazol, tioconazol, itraconazol, 5-fluoracila e metronidazol.

58. Uma formulação de acordo com o item 57, em que a quantidade de agente antifúngico por dose está na faixa de 0,1 mg a 2000 mg

para o tratamento de candidíase.

59. Uma formulação de acordo com o item 57 ou 58, em que um ou mais agente antifúngicos selecionados do grupo que consiste de cetoconazol, miconazol e metronidazol e opcionalmente, o agente é incorporado em um tampão.

60. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens de 39 a 59, que ainda compreende um agente antiviral selecionado do grupo que consiste de aciclovir, femciclovir, valaciclovir e AZT.

61. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens de 39 a 60, em que a formulação ainda compreende um agente antiviral.

62. Uma formulação de acordo com o item 61, em que o agente antiviral é selecionado do grupo que consiste de aciclovir, femciclovir, valaciclovir e AZT.

63. Uma formulação de acordo com o item 61 ou 62, em que a quantidade de agente antiviral está na faixa de 100 mg a 1200 mg por dose.

64. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens de 61 a 63, em que o agente antiviral é aciclovir e é incorporado em um tampão.

65. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens 39 a 64, que ainda compreende um agente tricomonocida ou parasiticida selecionado do grupo que consiste de metronidazol e clotrimazol.

66. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens 39 a 65, em que a formulação ainda compreende metronidazol para o tratamento de tricomoníase.

67. Uma formulação de acordo com o item 66, em que a quantidade de metronidazol está na faixa de 10 mg a 750 mg por dose.

68. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens 39 a 67, em que o excipiente farmacologicamente aceitável é um carreador lipofílico ou hidrofílico.

69. Uma formulação de acordo com o item 39 a 68 para a

dispensação intravaginal, que compreende um ou mais carreadores lipofílicos ou hidrofílicos e um ou mais agentes mucoadesivos em concentrações totais na faixa de 60 a 90 % p/p e de 5 a 25 % p/p, respectivamente.

5 70. Uma formulação de acordo com o item 39 a 69 para a dispensação transvaginal, que compreende um ou mais carreadores lipofílicos e hidrofílicos, um ou mais agentes mucoadesivos e um ou mais intensificadores de penetração ou promotores de absorção em concentrações totais na faixa de 60 a 90 % p/p, de 5 a 25 % p/p 5 a 20 % p/p, respectivamente.

10 71. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens de 39 a 70, em que a formulação ainda compreende um ou mais carreadores lipofílicos de glicerídeos semi-sintéticos de ácidos graxos saturados de 8 a 18 átomos de carbono.

15 72. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens de 39 a 71, em que a formulação ainda compreende o polietileno glicol de carreador lipofílico de um peso molecular de 400 a 6000.

73. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens 39 a 72, em que a concentração de polietileno glicol está na faixa de 60 a 90 % p/p.

20 74. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens 39-73, em que a formulação ainda compreende os agentes mucoadesivos alginato, pectina ou hidroxipropil metilcelulose.

25 75. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens 39-74, em que a concentração de hidroxipropil metilcelulose está na faixa de 5 a 20 % p/p.

76. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens de 39 a 75, em que o intensificador de penetração é um tensoativo, sal de bile ou etoxiglicol.

77. Uma formulação de acordo com o item 76, em que a

concentração de etoxiglicol está na faixa de 5 a 30 % p/p.

78. Uma formulação de acordo com qualquer um dos itens de 39 a 77, em que o agente farmacêutico é incorporado no dispositivo como um sistema de dispensação de medicamento de dispensação controlada.

5 79. Um dispositivo para a dispensação de uma formulação como definido em qualquer um dos itens de 39 a 78 para a profilaxia e/ou tratamento de uma infecção ginecológica como definido em qualquer um dos itens 1 a 4.

10 80. Um dispositivo de acordo com o item 79, em que o dispositivo é intravaginal.

81. Um dispositivo de acordo com o item 79 ou 80, em que a formulação é administrada intravaginal ou transvaginalmente.

15 82. Um dispositivo de acordo com qualquer um dos itens de 79 a 81, em que o agente farmacêutico é incorporado no dispositivo como um sistema de dispensação de medicamento de dispensação controlada.

20 83. Um kit para a profilaxia e/ou tratamento de infecções ginecológicas como definido em qualquer um dos itens de 1 a 4, que compreende pelo menos um primeiro e um segundo componentes, em que o primeiro componente compreende uma formulação como definido em qualquer um dos itens de 39 a 78 e o segundo componente compreende instruções para o uso da formulação.

25 84. Um kit de acordo com o item 83, em que o primeiro componente compreende uma formulação como definido em qualquer um dos itens 39 a 78 e o segundo componente compreende meios para a administração da formulação.

85. Um kit de acordo com o item 84, em que um terceiro componente adicional compreende instruções para o uso da formulação.

86. Um kit de acordo com o item 84 ou 85, em que a formulação está na forma de um dispositivo vaginal e o meio para a

administração é um aplicador.

87. Uma embalagem ou recipiente para a armazenagem de um kit como definido em qualquer um dos itens 83 a 86.

5 88. Um método para a profilaxia e/ou tratamento de uma infecção ginecológica, o método compreendendo a administração a um paciente em necessidade deste, uma dose eficaz de um ou mais oligômeros de ácido láctico como definido em qualquer um dos itens 29 a 38, opcionalmente na forma de uma formulação como definido em qualquer um dos itens 39 a 78.

10 89. Um método para o controle, profilaxia e/ou tratamento de odor da descarga vaginal, o método compreendendo administrar a um paciente em necessidade deste, uma dose eficaz de um ou mais oligômeros de ácido láctico como definido em qualquer um dos itens de 29 a 38, opcionalmente na forma de uma formulação como definido em qualquer um dos itens de 39 a 78.

15 88. Método de acordo com o item 89, em que a formulação é um dispositivo sanitário.

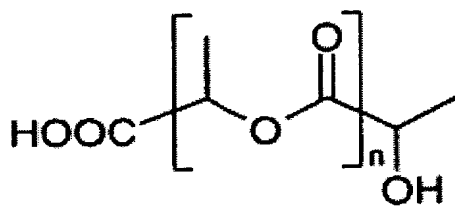
REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um ou mais oligômeros de ácido láctico, caracterizado pelo fato de ser como ingrediente ativo para a preparação de medicamento para administrar à pele ou mucosa para a profilaxia e/ou tratamento de uma doença ou condição estabelecendo um pH baixo no ambiente enfermo, a doença ou condição sendo selecionada de infecções ginecológicas, lesões na mucosa oral, doenças ou distúrbios retais selecionados de hemorróidas, fissuras anais, prurido anal ou proctite, doenças ou distúrbios dermatológicos selecionados de ferimentos, eczema, dermatite atópica, psoríase, acne, rosácea, urticária, prurido, dermatose leve, hiperidrose, alopecia, infecções bacterianas, virais, fúngicas ou ectoparasitas, doenças ou condições dentais tais como cáries, parodontite ou halitose.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é uma infecção ginecológica.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a infecção é uma infecção bacteriana, tal como vaginose bacteriana, colpíte não específica, colpíte senil, cervicite e uretrite, ou a infecção é uma infecção fúngica, tal como candidose (*Candida albicans*), criptococose, actinomicose, ou a infecção é uma infecção viral, tal como Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Vírus do Herpes Simples (HSV), Vírus de Papiloma Humano (HPV).

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o um ou mais oligômeros de ácido láctico têm a seguinte fórmula I



(I)

em que n é um número inteiro de 2 a 25 tal como, por

exemplo, de 2 a 20, de 3 a 25, de 3 a 20, de 2 a 15, de 3 a 15, de 2 a 10, de 3 a 10, de 4 a 10 ou de 4 a 9.

5 5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o um ou mais oligômeros de ácido láctico está presente em um produto oligomérico tendo um peso molecular médio ponderal de cerca de 300 a cerca de 2.000.

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a concentração total dos oligômero HL₂, HL₃, HL₄ e HL₅ é pelo menos de cerca de 30 % p/p.

10 7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que um ou mais oligômeros de ácido láctico ou o produto oligomérico têm uma viscosidade inerente a 25° C na faixa de 10⁻³ a 10¹² Pa•s, tal como 10⁻¹ a 10⁹ Pa•s, 1 a 10⁵ Pa•s, quando determinado por um reômetro.

15 8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o um ou mais oligômeros de ácido láctico ou o produto oligomérico liberam ácido láctico em um período de tempo de pelo menos 8 horas, pelo menos 12 horas, tal como pelo menos 16 horas, pelo menos 20 horas, pelo menos 24 horas, pelo menos 36 horas, pelo menos 2 dias, pelo menos 3 dias, pelo menos 4 dias, pelo menos 5 dias, pelo menos 6 dias ou pelo menos 7 dias quando exposto à água em temperatura ambiente.

20 9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o medicamento compreende pelo menos 0,01 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico ou o produto oligomérico, tal como de cerca de 0,02 % a 100 % p/p tal como, por exemplo, de cerca de 0,1 % a cerca de 95 % p/p, de cerca de 1 % a cerca de 95 % p/p, de cerca de 5 % a cerca de 95 % p/p, de cerca de 10 % a cerca de 90 % p/p, de cerca de 15 % a cerca de 90 % p/p do um ou mais oligômeros de ácido láctico

ou o produto oligomérico.

10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o medicamento é projetado para a administração vaginal.

5 11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a formulação é uma formulação sólida, semi-sólida ou líquida.

10 12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o medicamento está na forma de um tampão, vagitório, aerossol vaginal, copo vaginal, gel vaginal, inserto vaginal, emplastro vaginal, anel vaginal, esponja vaginal, supositório vaginal, creme vaginal, emulsão vaginal, espuma vaginal, loção vaginal, unguento vaginal, pó vaginal, xampu vaginal, solução vaginal, pulverização vaginal, suspensão vaginal, tablete vaginal, bastão vaginal, *shaum* vaginal, disco vaginal, acondicionamento semipermeável e qualquer combinação destes.

15 13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o medicamento ainda compreende um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis selecionados do grupo que consiste de derivados de celulose tal como hidroxipropil metilcelulose (HPMC), metil celulose, hidroxietil celulose (NEC), hidroxipropil celulose (HPC), etil hidroxietil celulose, carboximetil celulose e carboximetil celulose
20 sódica (Na CMC), derivados de amido tal como amido moderadamente reticulado, polímeros acrílicos tal como carbômero e seus derivados (Policarbofila, Carbopol®, etc); óxido de polietileno (PEO), quitosano (poli-
25 (D-glucosamina); polímeros naturais, tais como gelatina, alginato de sódio, pectina, escleroglucano, tragacanto, gelana, goma xantana ou goma guar, poli co-(éter metilvinílico/anidrido maleico), celulose microcristalina / Avicel®) e croscarmelose.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo

fato de que a concentração de um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis está em uma faixa de 0,01 a 99,9 % p/p tal como em uma faixa de cerca de 1 % a cerca de 95 % p/p, de cerca de 5 % a cerca de 95 % p/p, de cerca de 10 % a cerca de 90 % p/p, de cerca de 15 % a cerca de 90 % p/p, de cerca de 20 % p/p a cerca de 80 % p/p ou de cerca de 30 % p/p a cerca de 70 % p/p.

15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais oligômeros de ácido láctico ou um produto oligomérico de ácido láctico como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 junto com um excipiente farmacologicamente aceitável.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o excipiente farmacologicamente aceitável é selecionado do grupo que consiste de derivados de celulose tal como hidroxipropil metilcelulose (HPMC), metil celulose, hidroxietil celulose (NEC), hidroxipropil celulose (HPC), etil hidroxietil celulose, carboximetil celulose e carboximetil celulose sódica (Na CMC), derivados de amido tal como amido moderadamente reticulado, polímeros acrílicos tal como carbômero e seus derivados (Policarbofila, Carbopol®, etc); óxido de polietileno (PEO), quitosano (poli-(D-glucosamina); polímeros naturais, tais como gelatina, alginato de sódio, pectina, escleroglucano, tragacanto, gelana, goma xantana ou goma guar, poli co-(éter metilvinílico/anidrido maleico), celulose microcristalina / Avicel®) e croscarmellose.

OMLA 12 - mudanças de pH (diálise)

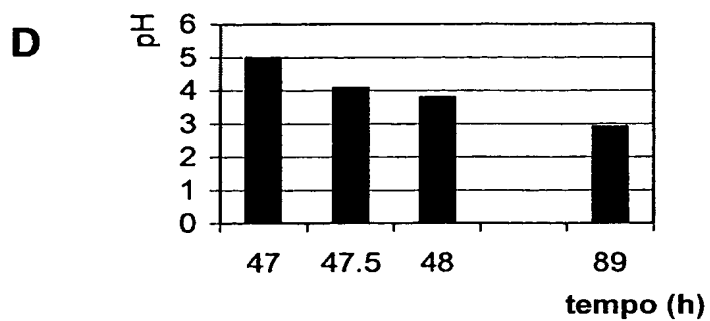
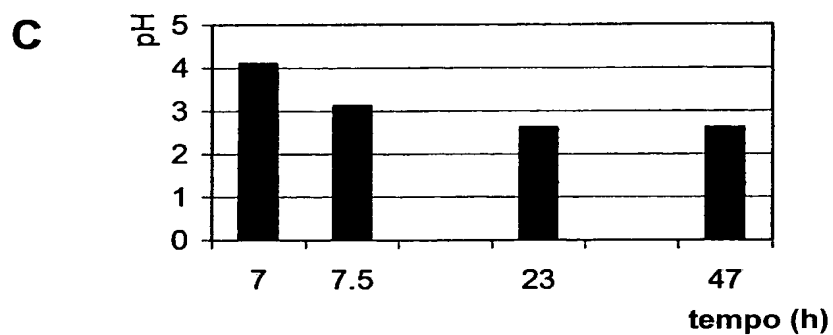
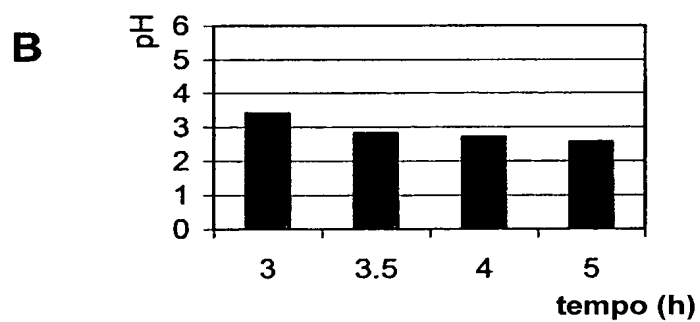
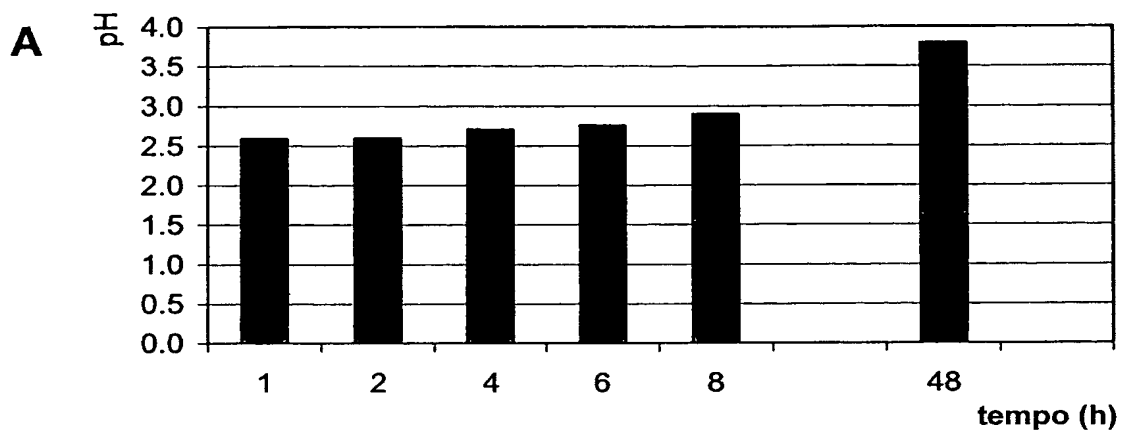


Fig. 1

OMLA 31 - mudanças de pH (diálise)

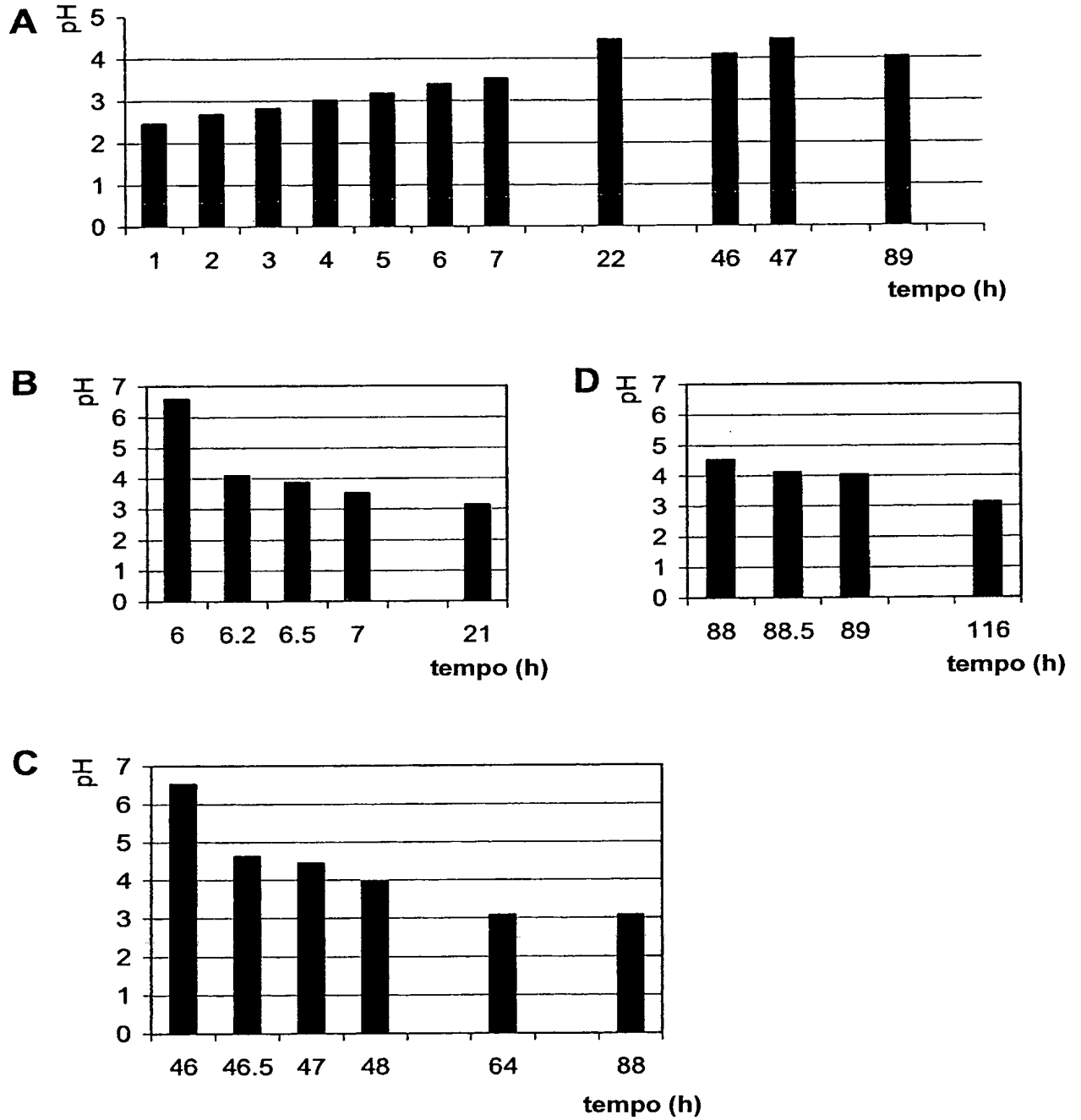


Fig. 2

O perfil de liberação da forma de ácido láctico livre OMLA 31 (0,209 g)

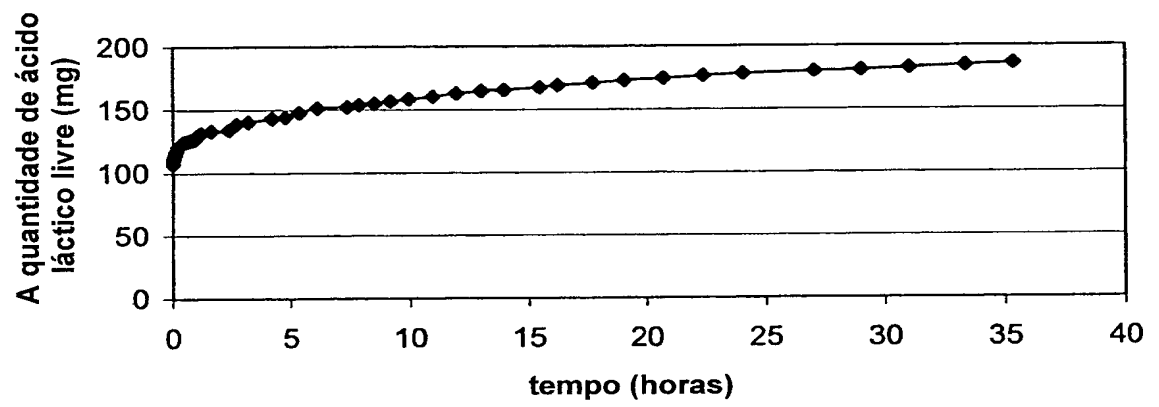
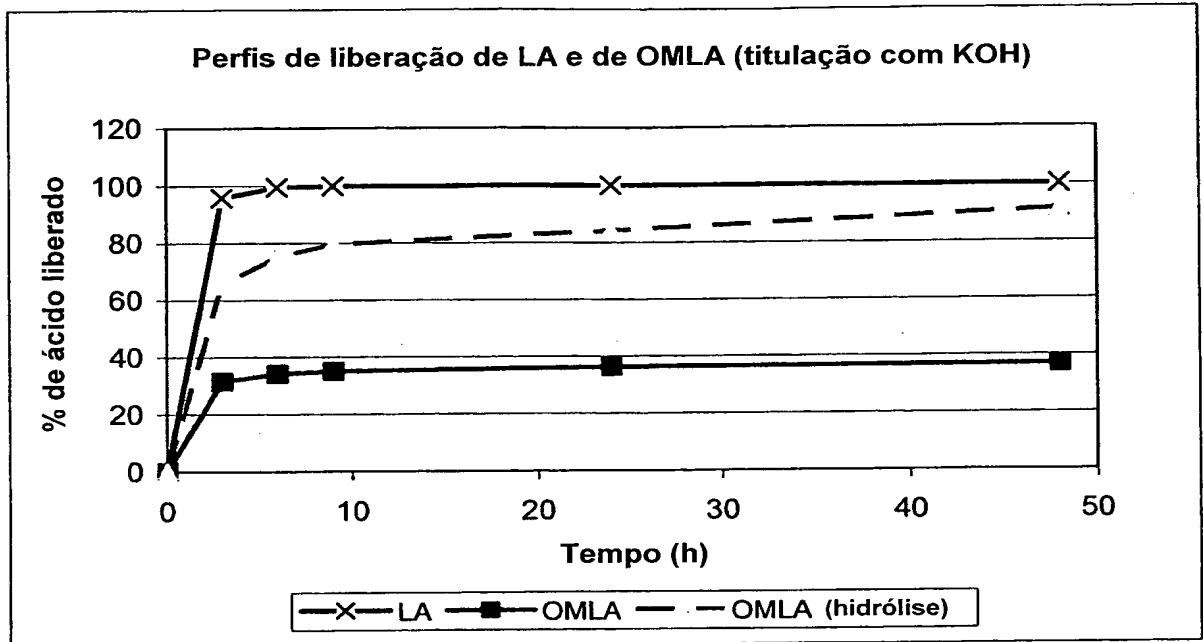


Fig. 3

A



B

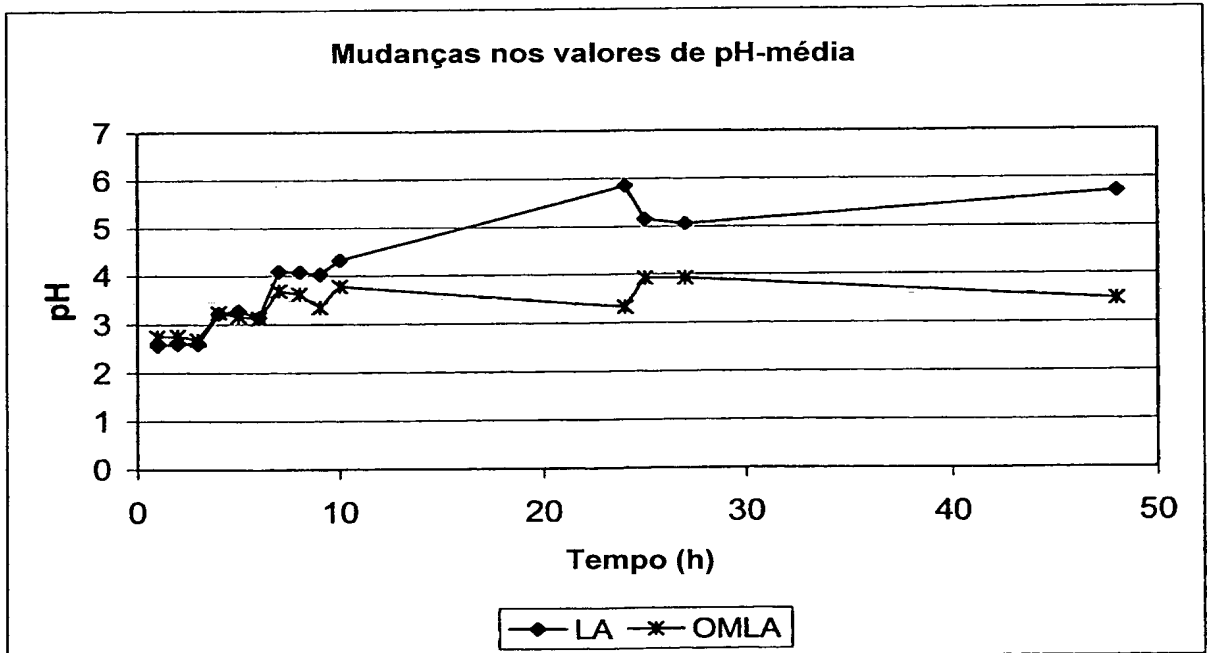
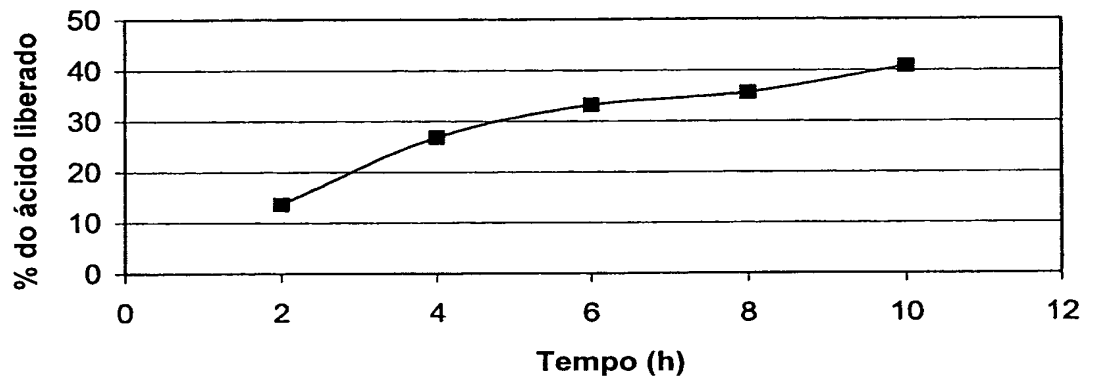
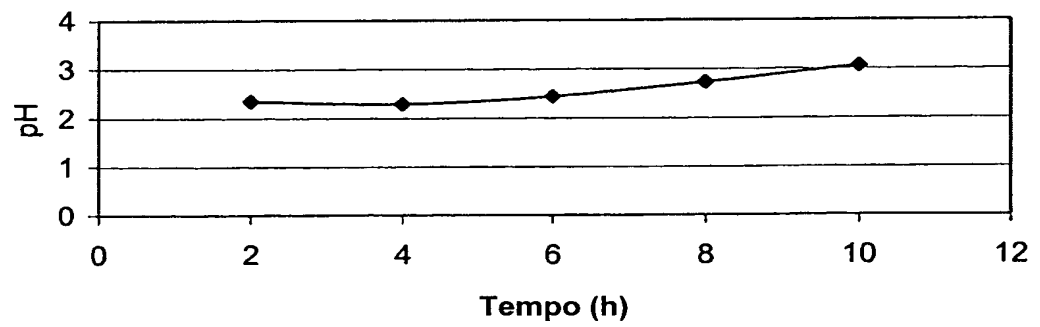
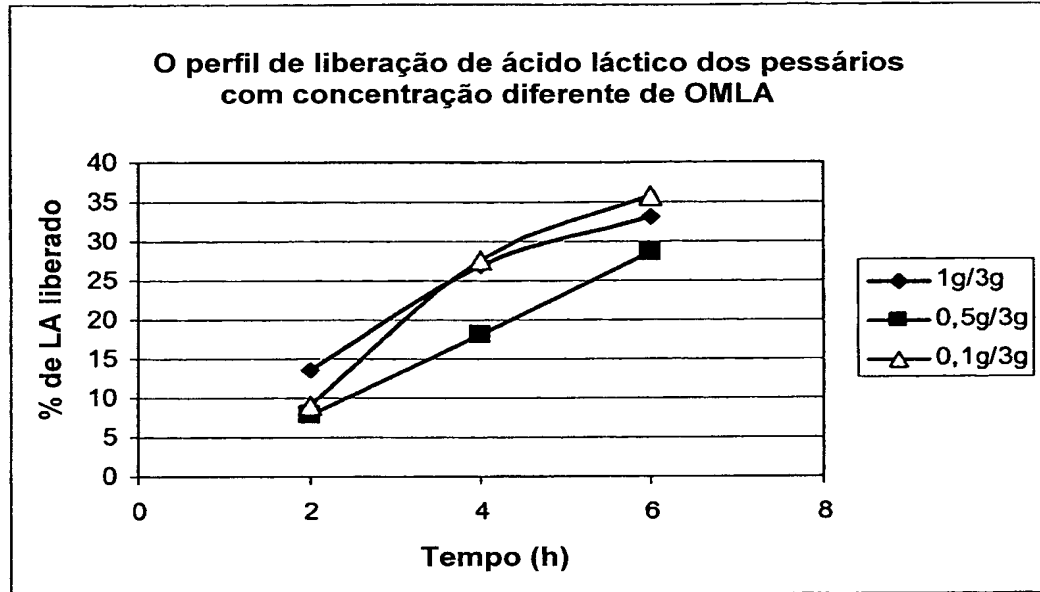


Fig. 4

A**O perfil de liberação de ácido láctico dos pessários****B****Mudanças de pH no líquido receptor (pessários)****Fig. 5**

A



B

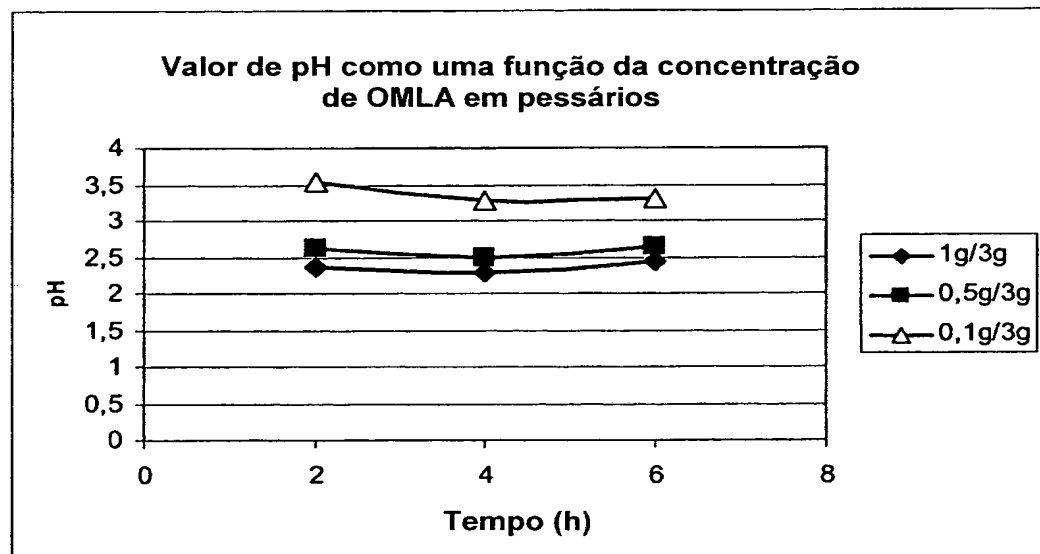
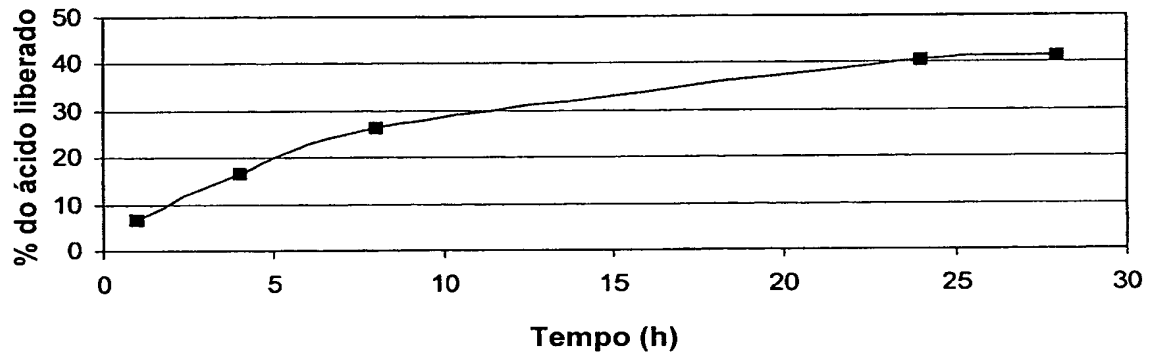
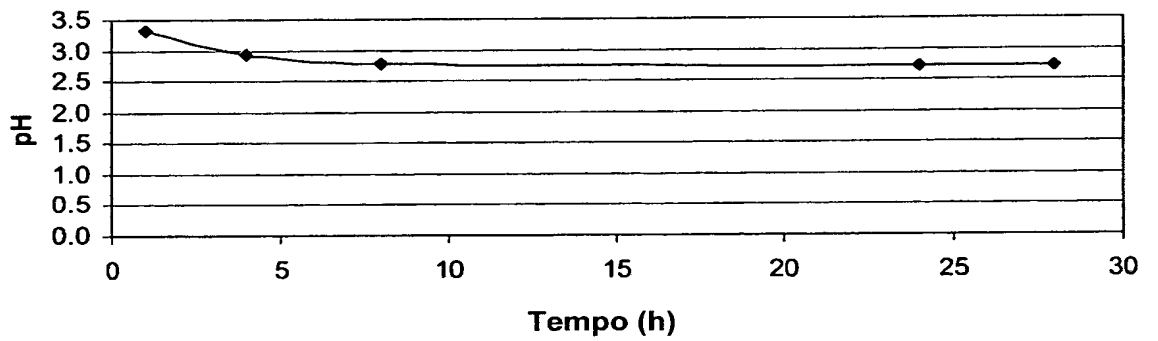
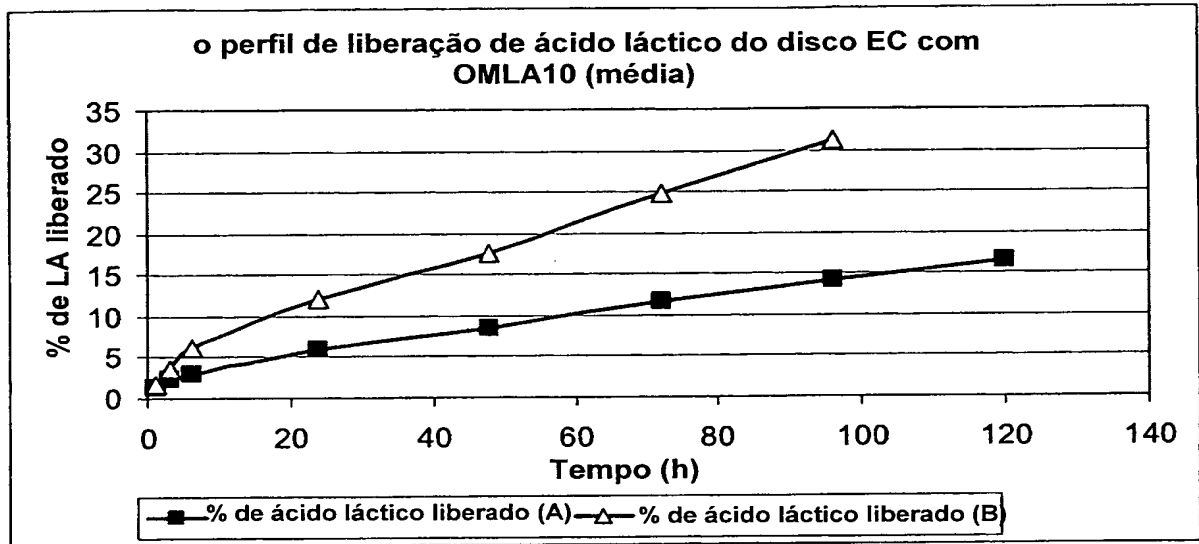
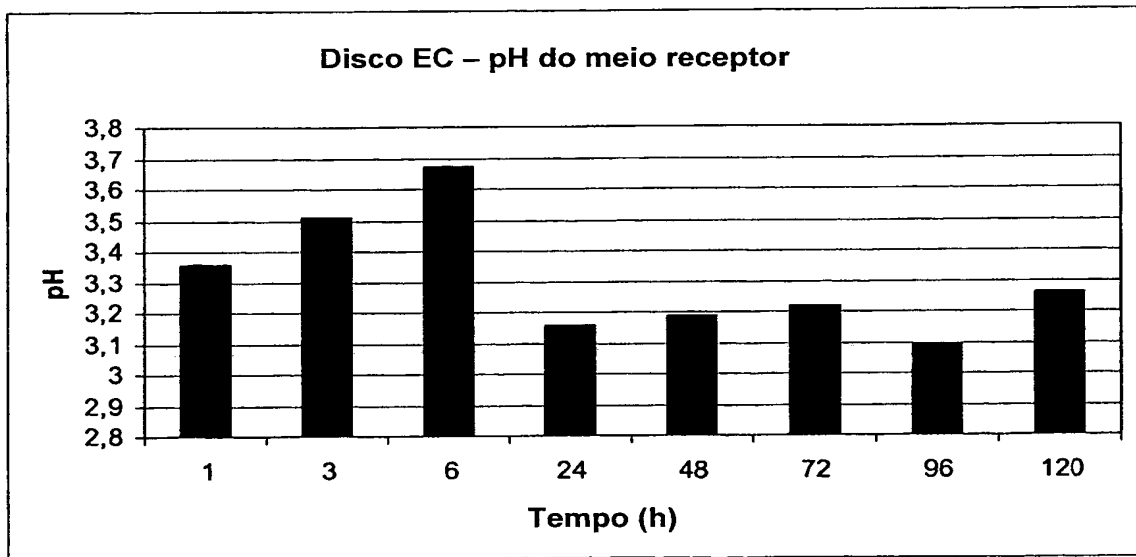


Fig. 6

A**Perfil de liberação de ácido láctico do gel****B****Mudanças de pH no líquido receptor (gel)****Fig. 7**

A**B****Fig. 8**

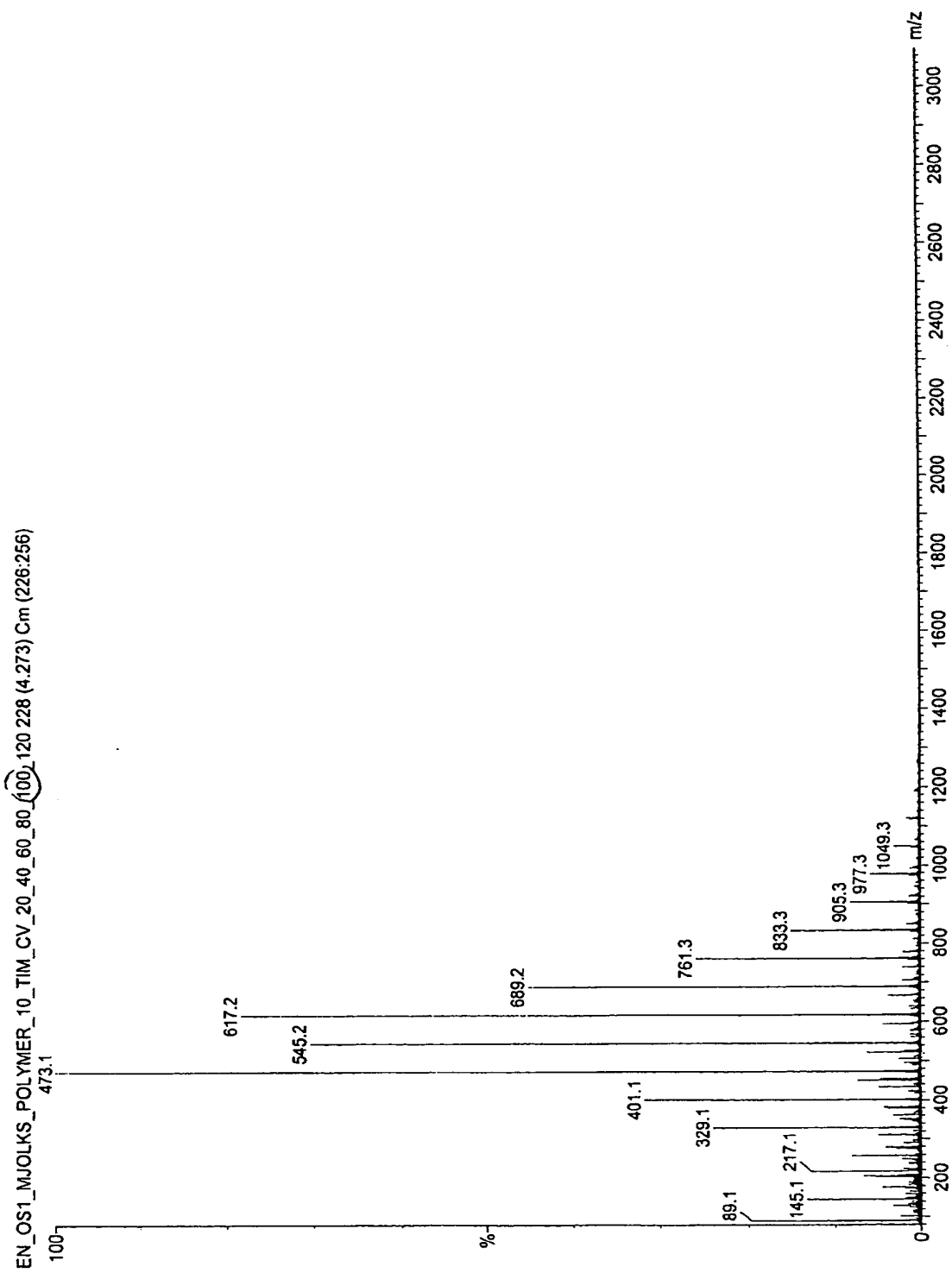


Fig. 9A

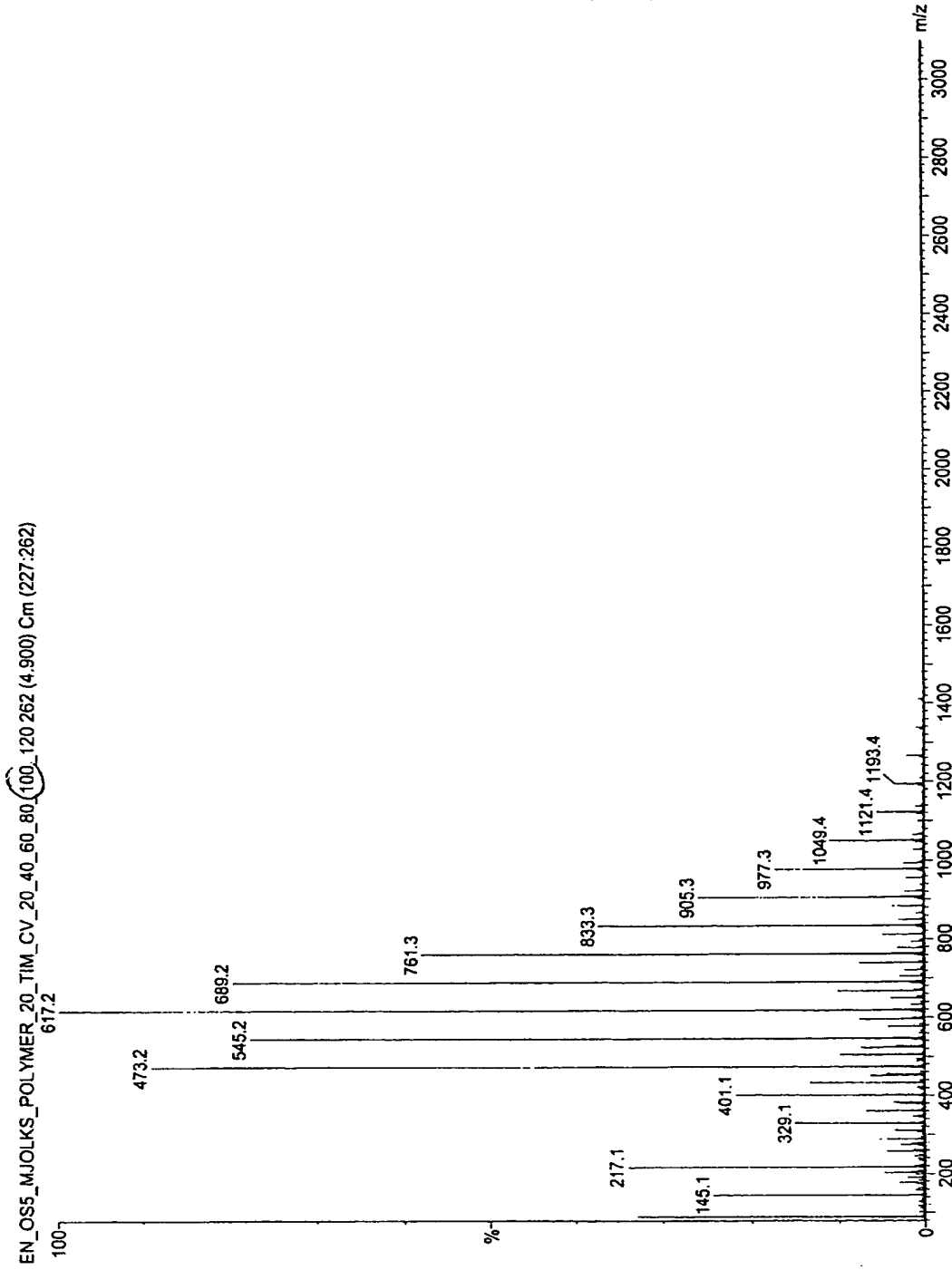


Fig. 9B

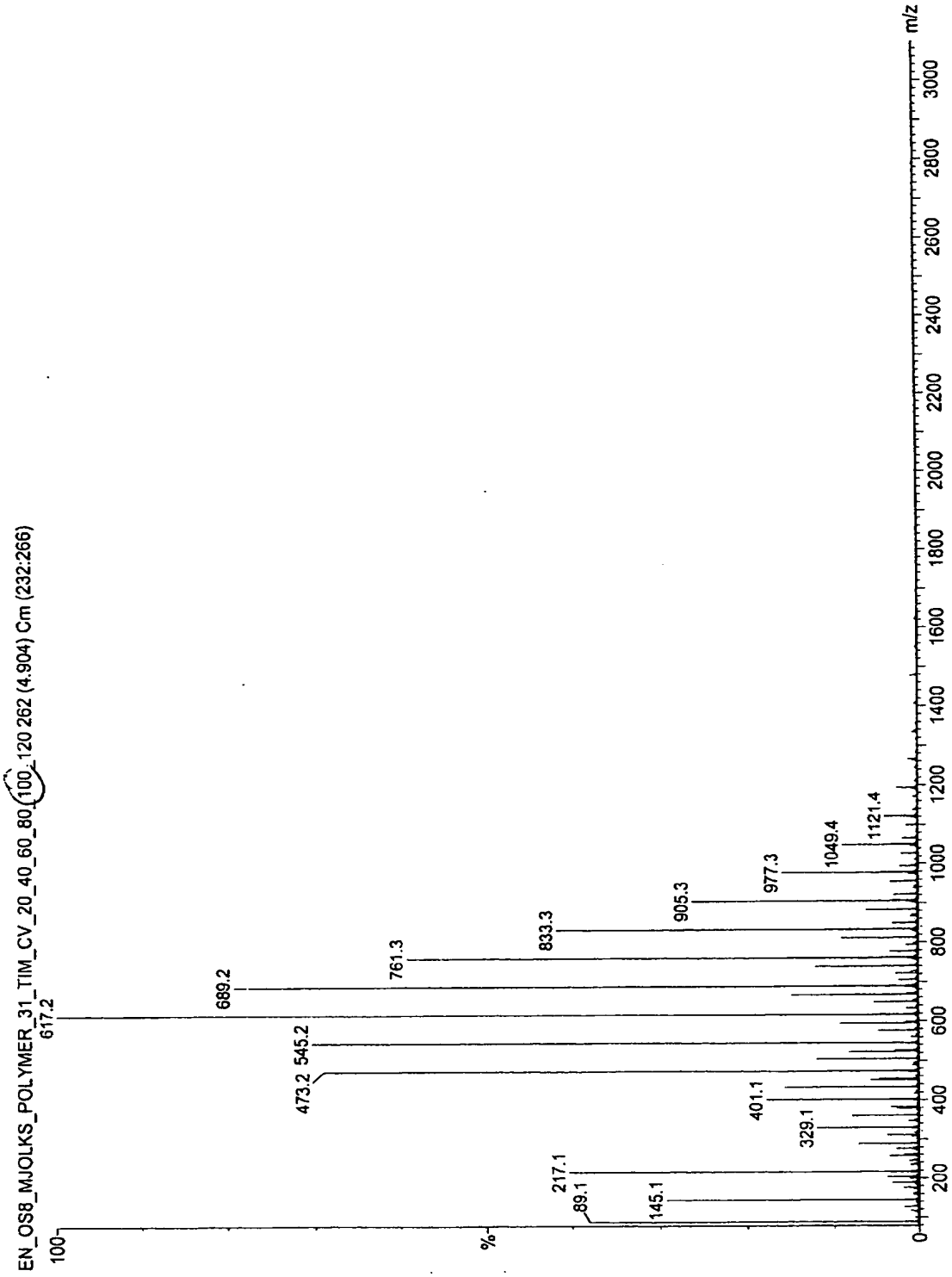


Fig. 9C

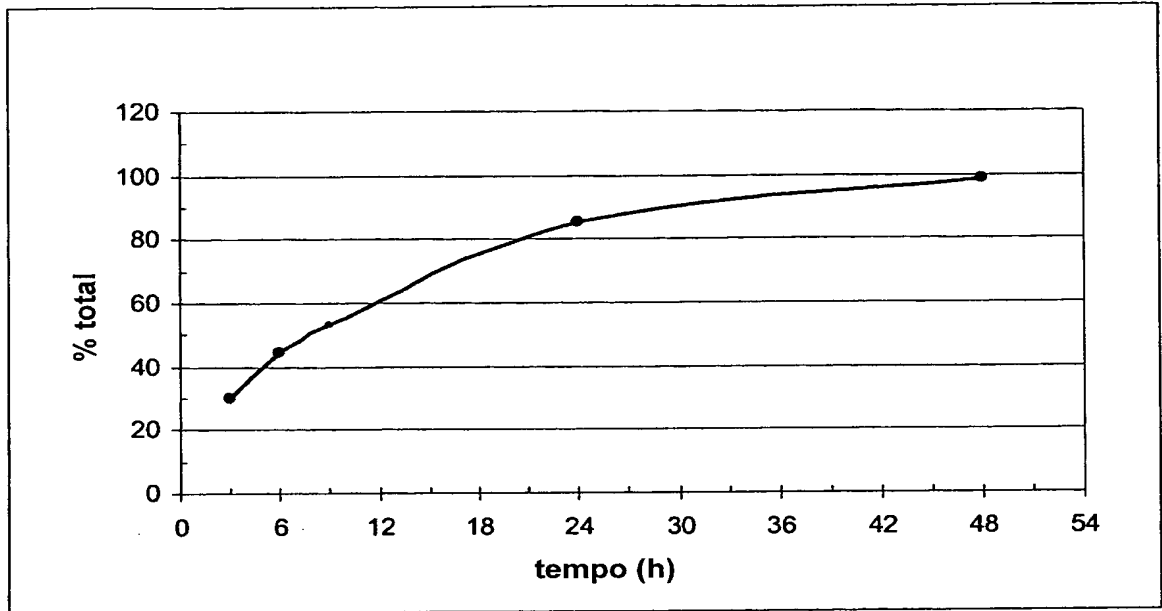


Fig. 10

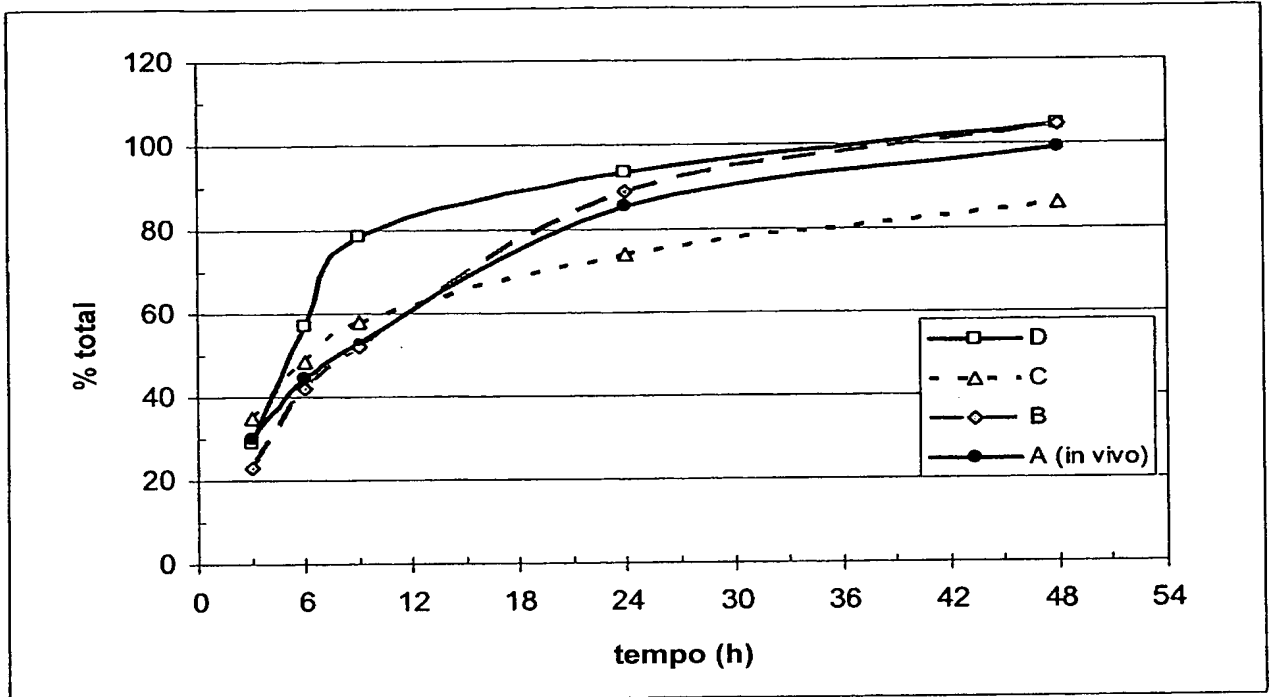


Fig. 11

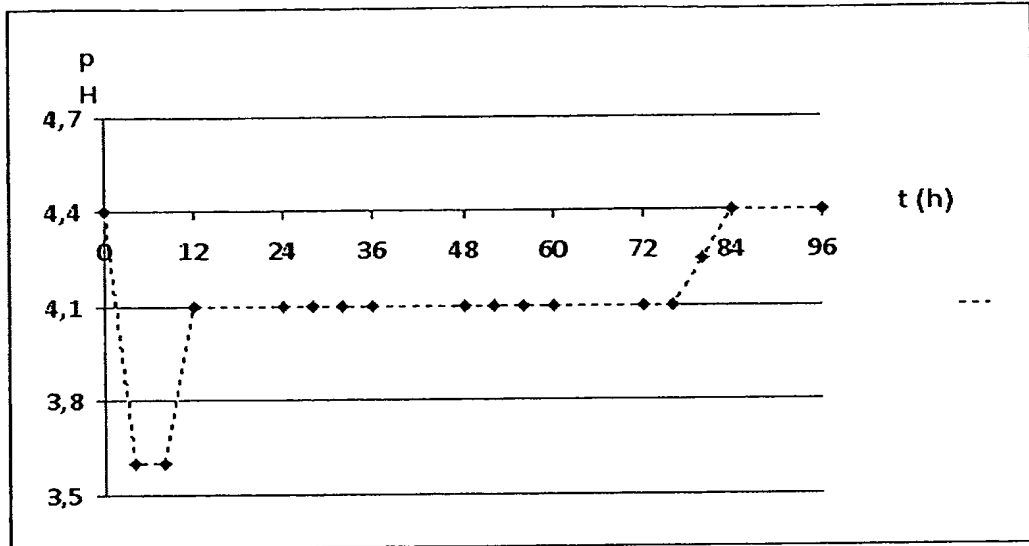


Fig. 12A

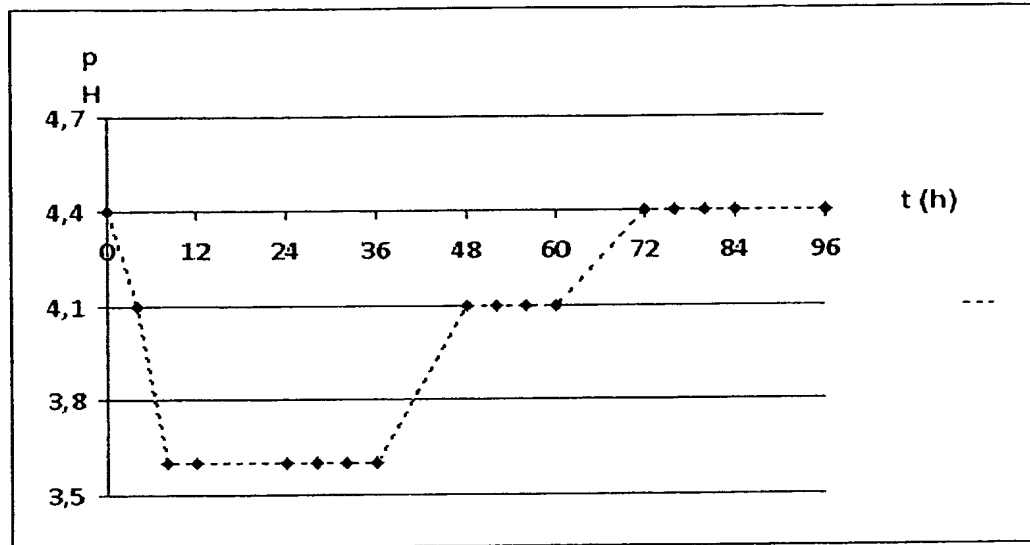


Fig. 12B

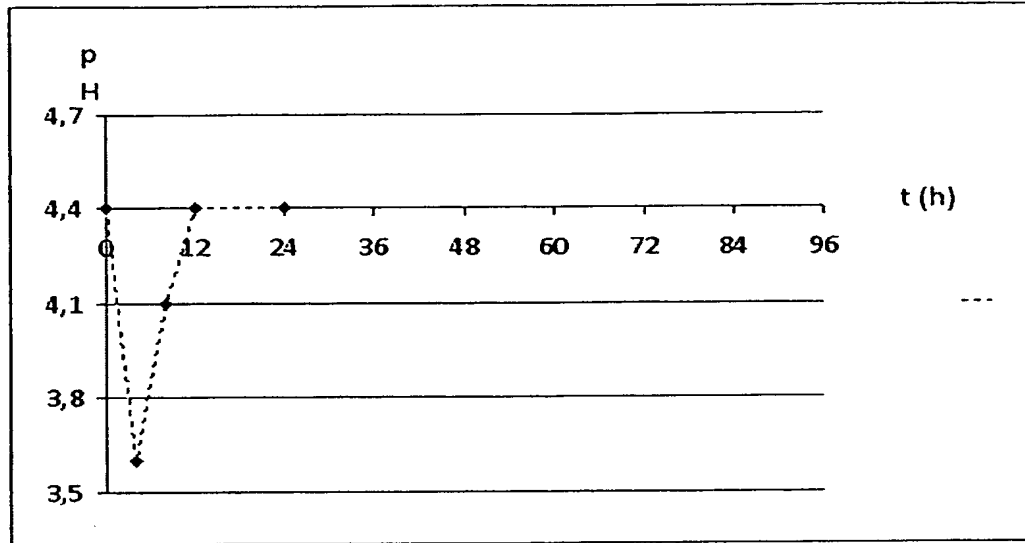
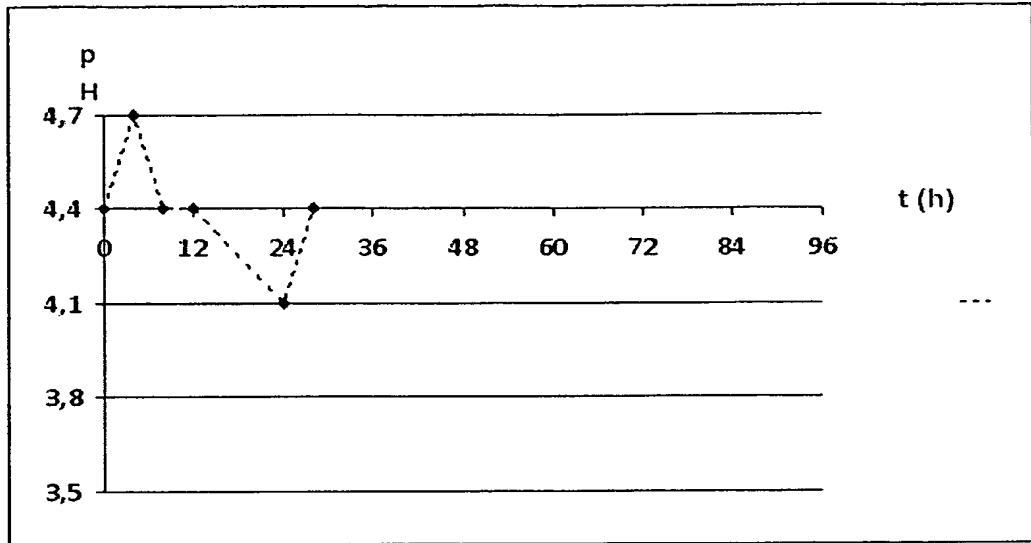


Fig. 12C

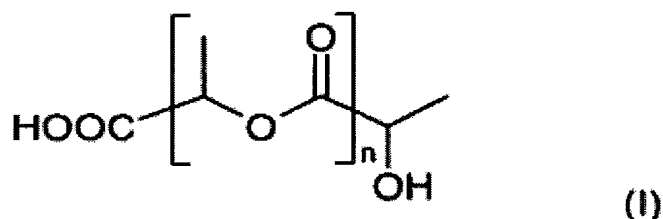
**Fig. 12D**

RESUMO

“USO DE UM OU MAIS OLIGÔMEROS DE ÁCIDO LÁCTICO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

Uso de um ou mais oligômeros de ácido lático com a seguinte

5 fórmula (I)



em que n é um número inteiro de 2 a 25 tal como, por exemplo, de 2 a 20, de 3 a 25, de 3 a 20, de 2 a 15, de 3 a 15, de 2 a 10, de 3 a 10, de 4 a 10 ou de 4 a 9 ou um produto oligomérico de ácido lático para a profilaxia e/ou tratamento de uma doença ou condição que se beneficia de um ambiente ácido especialmente uma infecção ginecológica, tal como uma infecção bacteriana, tal como vaginose bacteriana, colpite não específica, colpite senil, cervicite e uretrite, uma infecção fúngica, tal como candidose (Candida albicans), criptococose, actinomicose ou uma infecção viral, tal como Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Vírus do Herpes Simples (HSV), Vírus de Papiloma Humano (HPV).

10

15