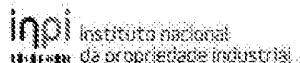

(11) Número de Publicação: **PT 2142186 E**



(51) Classificação Internacional:

A61K 9/00 (2014.01) **A61K 31/765** (2014.01)
A61P 15/02 (2014.01) **A61K 9/02** (2014.01)
A61K 9/06 (2014.01) **A61K 9/19** (2014.01)
A61K 47/10 (2014.01) **A61K 47/38** (2014.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2008.03.28**

(30) Prioridade(s): **2007.03.30 DK 200700508**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.01.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.04.30**
135/2014

(73) Titular(es):

LACCURE AB
KULLAGATAN 8 252 20 HELSINGBORG **SE**

(72) Inventor(es):

THOMAS HEDNER **SE**
JÖRGEN JOHNSSON **SE**
GREG BATCHELLER **BE**
WERNER SCHUBERT **SE**
CHRISTER SJÖGREN **SE**

(74) Mandatário:

MANUEL BASTOS MONIZ PEREIRA
RUA DOS BACALHÓEIROS, 4 1100-070 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE OLIGÓMEROS DE ÁCIDO LÁCTICO NO TRATAMENTO DE INFEÇÕES GINECOLÓGICAS**

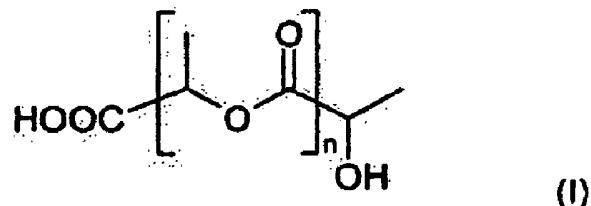
(57) Resumo:

UTILIZAÇÃO DO UM OU MAIS OLIGÓMEROS DE ÁCIDO LÁCTICO COM A SEGUINTE FÓRMULA (I) EM QUE N É UM NÚMERO INTEIRO DE DESDE 2 ATÉ 25 TAL COMO, POR EXEMPLO, DESDE 2 ATÉ 20, DESDE 3 ATÉ 25, DESDE 3 ATÉ 20, DESDE 2 ATÉ 15, DESDE 3 ATÉ 15, DESDE 2 ATÉ 10, DESDE 3 ATÉ 10, DESDE 4 ATÉ 10 OU DESDE 4 ATÉ 9 OU UM PRODUTO OLIGOMÉRICO DE ÁCIDO LÁCTICO PARA A PROFILAXIA E/OU O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU UM ESTADO QUE BENEFICIA DE UM ENTORNO ÁCIDO ESPECIALMENTE UMA INFEÇÃO GINECOLÓGICA TAL COMO UMA INFEÇÃO BACTERIANA, TAL COMO VAGINOSE BACTERIANA, COLPITE NÃO ESPECÍFICA, COLPITE SENIL, CERVICITE E URETRITE, UMA INFEÇÃO FÚNGICA, TAL COMO CANDIDÍASE (CANDIDA ALBICANS), CRIPTOCOCOSE, ACTINOMICOSE, OU UMA INFEÇÃO VIRAL, TAL COMO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV), VÍRUS HERPES SIMPLEX (HSV), VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO (HPV).

RESUMO

UTILIZAÇÃO DE OLIGÓMEROS DE ÁCIDO LÁCTICO NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES GINECOLÓGICAS

Utilização do um ou mais oligómeros de ácido láctico com a seguinte fórmula (I)



em que n é um número inteiro de desde 2 até 25 tal como, por exemplo, desde 2 até 20, desde 3 até 25, desde 3 até 20, desde 2 até 15, desde 3 até 15, desde 2 até 10, desde 3 até 10, desde 4 até 10 ou desde 4 até 9 ou um produto oligomérico de ácido láctico para a profilaxia e/ou o tratamento de uma doença ou um estado que beneficia de um entorno 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 candidíase (*Candida albicans*), criptococose, actinomicose, ou uma infecção viral, tal como vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus herpes simplex (HSV), vírus do papiloma humano (HPV).

DESCRIÇÃO

UTILIZAÇÃO DE OLIGÓMEROS DE ÁCIDO LÁCTICO NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES GINECOLÓGICAS

Campo da invenção

A presente invenção descreve a utilização de oligómeros de ácido láctico (OMLA) para a profilaxia e/ou o tratamento de infecções ginecológicas, tais como infecções microbianas ou virais, notavelmente vaginose bacteriana. Além disso, os produtos oligoméricos da invenção podem utilizar-se no tratamento ou na profilaxia de qualquer doença ou estado em que se deseja um pH ácido abaixo de aproximadamente 4,0 ou 4,5 ou como excipientes que libertam um ácido durante um período de tempo prolongado com o fim de manter um pH baixo de maneira adequada no ambiente. A invenção também descreve oligómeros de ácido láctico assim como produtos oligoméricos que contêm misturas específicas de oligómeros de ácido láctico específicos. Especificamente, a presente invenção descreve oligómeros de ácido láctico no intervalo de dímero a dodecámero e a utilização dos mesmos. Os oligómeros estão presentes normalmente como uma formulação, por exemplo, na forma de um dispositivo ou um kit.

Antecedentes da invenção

As infecções do trato ginecológico ou reprodutivo referem-se em geral a três tipos diferentes de infecção que afetam o trato reprodutivo. As infecções endógenas incluem vaginose bacteriana e candidose, que resultam de um crescimento excessivo de organismos que estão presentes normalmente na vagina. As infecções endógenas representam a forma mais comum de infecções do trato ginecológico inferior (LGTI) em todo o mundo, e podem tratar-se facilmente. Sem embargo, reaparecem comumente, o que é um problema médico principal.

As infecções iatrogénicas representam um segundo grupo que se produzem quando se introduz o agente infecioso (uma bactéria ou outro microrganismo) no trato reprodutivo através de diversas vias tais como regulação menstrual, aborto induzido, inserção de DIU ou durante o parto. Finalmente, as infecções sexualmente transmitidas (STI) são causadas por microrganismos tais como vírus, bactérias ou microrganismos parasitários que são transmitidos através de atividade sexual com um parceiro infetado. Entre as STI existem várias doenças graves tais como HIV, infecção por *Chlamydia trachomatis*, condiloma acuminado, sífilis e infecção por *Neisseria gonorrhoea*. As STI podem afetar tanto homens como mulheres, mas também pode acontecer uma transmissão de mães a filhos durante a gravidez e o parto.

A vaginose bacteriana (BV) é a infecção endógena mais frequente e também o estado médico mais comum do trato genital feminino. A BV está vinculada a complicações crescentes na gravidez, e pode estar envolvida na patogénese de doença inflamatória pélvica e risco de mulheres de adquirir HIV. Ainda há muitas questões sobre a sua etiologia, o que complica a gestão de infecções recorrentes. A BV é um crescimento excessivo de bactérias anaeróbicas e uma falta de flora de lactobacilos normal, que da como resultado um desequilíbrio de flora vaginal normal. Durante a gravidez a BV está associada com um resultado perinatal pobre e uma causa de parto prematuro. A identificação e o tratamento de BV podem reduzir o risco de tais consequências. Um intervalo de opções terapêuticas foi testado com o fim de gerir ou prevenir recorrências de BV.

Ainda não se sabe se episódios frequentes de BV são o resultado de reinfeção ou reincidência. A associação de BV com comportamento sexual sugere que a BV é sexualmente

transmitida e que episódios adicionais podem ser devido à reinfeção. Sem embargo, a evidência não suporta a teoria de transmissão sexual e reinfeção e vários estudos que avaliam fatores de risco para episódios repetidos de BV sugerem que é devida à reincidência. Mulheres que desenvolvem recorrência precoce tendem a queixar-se de corrimento anormal ao final da terapia. Além disso, mulheres assintomáticas que se consideram curadas após o tratamento continuaram a ter a flora vaginal anormal. Além disso, quanto mais grave a anormalidade mais cedo é habitualmente a recorrência.

O valor de bacterioterapia a utilizar bactérias inofensivas para deslocar os organismos patogénicos permanece não resolvido.

Os sintomas psicossexuais com falta de libido e ansiedade sobre a infecção podem notificar-se por algumas mulheres como uma consequência de episódios recorrentes de vaginose bacteriana e mau odor associado. Sem embargo, o tratamento concomitante do parceiro masculino não reduz a taxa de reincidência de BV. Sem embargo, a utilização de preservativo com parceiros sexuais masculinos pode ajudar a reduzir o risco de reincidência de vaginose bacteriana. A utilização de contraceção hormonal não aumenta a incidência de vaginose bacteriana, enquanto mulheres com um sistema ou dispositivo contracetivo intrauterino *in situ* podem ter um risco aumentado de BV.

Andersch, B. et al.: "Bacterial vaginosis and the effect of intermittent prophylactic treatment with an acid lactate gel", Gynaecologic and obstetric investigation, vol. 30, n.º 2, 1990, páginas 114-119, descrevem a utilização de um gel de lactato para o tratamento profilático intermitente

de vaginose bacteriana. Sem embargo, não se descreve nenhum oligómero de ácido láctico.

Corrimento vaginal

O corrimento vaginal é um sintoma presente comum, que pode ser fisiológico ou patológico. Enquanto que BV continua a ser um dos diagnósticos mais comuns em mulheres que assistem a clínicas de medicina genito-urinária, a candidíase vulvovaginal é outra causa infetante comum de corrimento vaginal que afeta aproximadamente 75% de mulheres em algum momento durante a sua vida reprodutiva. Aproximadamente 50% dos casos de vaginose bacteriana são assintomáticos e a prevalência verdadeira deste estado na comunidade é incerta. Os lactobacilos que colonizam o epitélio vaginal podem ter um papel na defesa contra a infecção. A flora vaginal normal (lactobacilos) mantém o pH vaginal entre 3,8 e 4,4. A qualidade e quantidade de corrimento vaginal podem alterar-se na mesma mulher ao longo do tempo. Há uma ampla variação em corrimento vaginal e cada mulher tem a sua própria sensação de normalidade e que é aceitável ou excessivo.

O problema principal do corrimento vaginal patogénico é o mau odor. Este odor tem as características de um cheiro de peixe podre que é característico para vaginose bacteriana e provocado por aminas, principalmente trimetilamina. Outras manifestações clínicas podem ser corrimento excessivo e a sensação de falta de frescor.

Descrição detalhada da invenção

Como se deduz do anterior existe a necessidade de desenvolver formulações que sejam adequadas para a sua utilização na gestão de infeções ginecológicas,

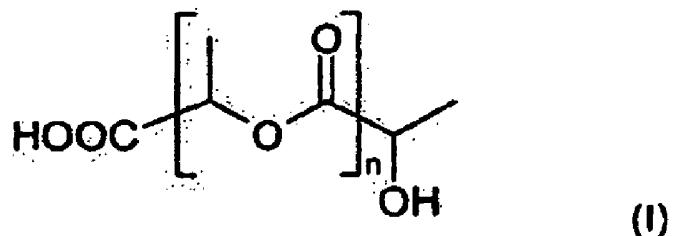
notavelmente vaginose bacteriana, e que permitam uma administração menos frequente em comparação com os regimes de tratamento conhecidos hoje em dia, que requerem administração diária ou mais que diária.

Para este fim, os presentes inventores encontraram que oligómeros de ácidos lácticos são adequados para a sua utilização. Por um lado os oligómeros libertam ácido láctico uma vez que entram em contato com um meio aquoso e por outro lado os oligómeros servem como um depósito de ácido láctico, isto é, não se liberta imediatamente todo o ácido láctico; a libertação de ácido láctico é dependente do oligómero em questão.

Num aspecto principal, a presente invenção proporciona a utilização de um ou mais oligómeros de ácido láctico para a preparação de uma formulação para a profilaxia e/ou o tratamento de infeções ginecológicas, mediante administração à vagina.

Um ou mais oligómeros de ácido láctico podem utilizar-se no tratamento ou na profilaxia de estados que beneficiam de um pH baixo, por exemplo, no entorno doente.

A presente invenção descreve oligómeros de ácidos lácticos novos. Por conseguinte, a presente invenção descreve um oligómero de ácido láctico com a seguinte fórmula I



em que n é um número inteiro desde 2 até 25 tal como, por exemplo, desde 2 até 20, desde 3 até 25, desde 3 até 20, desde 2 até 15, desde 3 até 15, desde 2 até 10, desde 3 até 10, desde 4 até 10, ou desde 4 até 9. n pode ser maior dependendo da aplicação e o período de tempo para libertar ácido láctico. Por conseguinte, naqueles casos em que se deseja um tempo de libertação muito longo de ácido láctico, n pode ser até 50 tal como, por exemplo, desde 20 até 50, desde 20 até 30, desde 30 até 40 ou desde 40 até 50 (o intervalo inferior dando um período de libertação que é menor que o intervalo maior).

Tal como se mencionou anteriormente, a presente invenção descreve oligómeros de ácido láctico. Tais compostos são normalmente difíceis de obter como compostos 100% puros, mas normalmente conterão uma mistura do oligómero principal junto com oligómeros de ácido láctico com diferentes graus de oligomerização dependente das condições de síntese. Portanto, no presente contexto, o termo "oligómero de ácido láctico" pretende indicar um oligómero com um grau específico de oligomerização, em que a concentração deste oligómero específico é pelo menos aproximadamente 90% p/p. Sem embargo, a presente invenção também descreve produtos oligoméricos que contém uma mistura de oligómeros de ácido láctico. Tais misturas obtêm-se normalmente diretamente do processo de síntese e, tal como se observa a partir dos exemplos no presente documento, contêm um ou mais oligómeros principais junto com vários oligómeros de tamanho menor e maior. Nos produtos oligoméricos obtidos sem nenhuma etapa de purificação para remover oligómeros de peso molecular maior ou menor que o produto principal, os oligómeros principais estão presentes normalmente numa concentração de pelo menos aproximadamente 4% p/p. Tal como se pode observar a partir dos exemplos no presente

documento, quanto maior o peso molecular médio for mais ampla é a distribuição de peso molecular do produto obtido. Portanto, naqueles casos, em que o peso molecular médio em massa é desde aproximadamente 400 até aproximadamente 700, então o(s) oligómero(s) principal/principais está/estão presente(s) individualmente numa concentração de pelo menos aproximadamente 10% p/p (intervalo 10-25%), enquanto que quando o peso molecular médio em massa do produto aumenta até desde aproximadamente 700 até aproximadamente 1.000, então o(s) oligómero(s) principal/principais está/estão presente(s) individualmente numa concentração de pelo menos aproximadamente 7% p/p (intervalo 7-12%), e quando o peso molecular médio em massa aumenta até desde aproximadamente 1.000 até aproximadamente 1.700, então o(s) oligómero(s) principal/principais está/estão presente(s) individualmente numa concentração de pelo menos aproximadamente 4,4% p/p (intervalo 4,4-7).

Além disso, tal como se observa a partir dos exemplos no presente documento, naqueles casos em que o peso molecular médio em massa é desde aproximadamente 400 até aproximadamente 700, a concentração dos oligómeros principais (HL_2 - HL_5 ou HL_3 - HL_5 em que HL_2 é o dímero, HL_3 é o trímero, etc.) é pelo menos aproximadamente 30% (nos exemplos específicos o intervalo é desde aproximadamente 30 até aproximadamente 65%). Para produtos oligoméricos no intervalo de desde aproximadamente 700 até aproximadamente 1.000, a concentração dos oligómeros principais (HL_2 - HL_8 ou HL_3 - HL_7) é pelo menos aproximadamente 35% (nos exemplos específicos o intervalo é desde aproximadamente 35 até aproximadamente 65%).

Tal como se mencionou anteriormente, pode obter-se uma variedade de produtos oligoméricos com diferentes misturas

de oligómeros individuais. A seleção de um produto oligomérico específico depende da sua utilização pretendida. Tal como se demonstra nos exemplos no presente documento, a libertação de ácido láctico a partir dos produtos oligoméricos depende da oligomerização de ácido láctico. Portanto, um produto oligomérico que tem um peso molecular médio em massa na extremidade inferior tende a libertar ácido láctico mais rápido que um produto oligomérico que tem um peso molecular maior. Por conseguinte, se se requere um início rápido de ação, então a escolha é um produto oligomérico que tem um peso molecular médio em massa correspondente a um intervalo de HL_3 - HL_6 . Além disso, a partir dos exemplos no presente documento observa-se que tal composição pode conduzir a um efeito durante pelo menos aproximadamente 8 horas (baseado em experiências *in vitro*, veja-se a figura 1, pode manter-se um pH baixo durante 1-2 dias). Se se deseja uma libertação mais prolongada de ácido láctico, escolhe-se um produto oligomérico com um peso molecular médio em massa maior tal como, por exemplo, um produto oligomérico que tem um peso molecular médio em massa correspondente a um intervalo de HL_8 - HL_{12} ou HL_6 - HL_{10} (libertação média - duração *in vitro* por pelo menos aproximadamente 48 horas) ou HL_{10} - HL_{25} para uma libertação ainda mais lenta. Tal como se observa a partir dos exemplos no presente documento, uma vantagem pela utilização de produtos oligoméricos que tem uma determinada distribuição de peso molecular é que é possível obter tanto um início rápido de ação (devido ao conteúdo de oligómeros pequenos) como uma ação mais sustentada (devido ao conteúdo de oligómeros de peso molecular maior).

Por conseguinte, a presente invenção descreve produtos oligoméricos que tem as seguintes composições:

i) Um produto oligomérico, em que a concentração total de HL_2 - HL_5 é pelo menos aproximadamente 50% p/p tal como pelo menos aproximadamente 60% p/p. Numa forma de realização preferida, a concentração é desde aproximadamente 60% p/p até aproximadamente 70% p/p e o peso molecular médio em massa é desde aproximadamente 350 até aproximadamente 500. Devido ao conteúdo de oligómeros relativamente pequenos em concentração relativamente alta um produto desse tipo tem um início rápido de ação e uma duração de ação relativamente curta (8-12 horas ou mais, mas provavelmente não mais que um par de dias)

ii) Um produto oligomérico, em que a concentração total de HL_2 - HL_5 é pelo menos aproximadamente 40% p/p. Numa forma de realização preferida, a concentração é desde aproximadamente 40% p/p até aproximadamente 50% p/p e o peso molecular médio em massa é desde aproximadamente 450 até aproximadamente 600. Devido ao conteúdo de oligómeros relativamente pequenos um produto desse tipo tem um início rápido de ação e devido ao seu conteúdo de oligómeros maiores tem duração de ação curta-média (1-2 dias ou mais, mas provavelmente não mais que 4-6 dias).

iii) Um produto oligomérico, em que a concentração total de HL_2 - HL_5 é pelo menos aproximadamente 30% p/p. Numa forma de realização preferida, a concentração é desde aproximadamente 30% p/p até aproximadamente 40% p/p e o peso molecular médio em massa é desde aproximadamente 500 até aproximadamente 750. Devido ao conteúdo de oligómeros relativamente pequenos um produto desse tipo tem um início rápido de ação e devido ao seu conteúdo de oligómeros maiores tem duração de ação média (2 dias ou mais, mas provavelmente não mais que 1 semana).

iv) Um produto oligomérico, em que a concentração total de HL_3 - HL_8 é pelo menos aproximadamente 35% p/p. Numa forma de realização preferida, a concentração é desde aproximadamente 35% p/p até aproximadamente 65% p/p e a média de 700 a aproximadamente 1.000. Devido ao conteúdo de oligómeros relativamente pequenos (embora numa concentração inferior que nos produtos i)-iii) anteriores), espera-se que um produto desse tipo tenha uma determinada ação imediata e devido ao seu conteúdo de oligómeros maiores tem uma duração de ação mais longa (mais de 2 dias).

Os produtos oligoméricos i)-iv) mencionados anteriormente têm todos uma determinada distribuição de peso molecular com o fim de permitir tanto um início rápido de ação (isto é, dentro das primeiras horas após a aplicação) como uma ação mais prolongada. Por conseguinte, o índice de polidispersidade de tais produtos (discutidos a seguir) é normalmente desde aproximadamente 1,2 até aproximadamente 1,5 ou desde aproximadamente 1,3 até aproximadamente 1,4.

Outros exemplos mencionam-se nos exemplos no presente documento.

Uma distribuição de peso molecular mais estreita pode obter-se a submeter os produtos oligoméricos obtidos a um processo de purificação tal como, por exemplo, filtração em gel. Por conseguinte, a presente invenção também descreve tais produtos, em que o oligómero principal está presente numa 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 oligómeros principais (isto é, a concentração total dos oligómeros 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

utilizar-se em combinação para obter uma libertação de ácido láctico desejada tal como se discutiu anteriormente.

Num aspeto principal adicional, a presente invenção refere-se a uma formulação que compreende um ou mais oligómeros de ácido láctico (notavelmente um produto oligomérico novo) e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção descreve um dispositivo para a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação para a profilaxia e/ou o tratamento de uma infeção ginecológica.

A presente invenção descreve um kit para a profilaxia e/ou o tratamento de infeções ginecológicas, que compreende pelo menos um primeiro e um segundo componente, em que o primeiro componente compreende uma formulação e o segundo componente compreende instruções de utilização da formulação.

A presente invenção descreve uma embalagem ou contentor para armazenamento de um kit.

A presente invenção descreve um método para a profilaxia e/ou o tratamento de uma infeção ginecológica, a compreender o método administrar a um sujeito que a necessita uma dose eficaz de um ou mais oligómeros de ácido láctico, opcionalmente em forma de uma formulação.

Num aspeto, a invenção proporciona uma formulação de um ou mais oligómeros de ácido láctico, que tem propriedades acidificantes ao longo de um período de tempo prolongado.

Vaginose bacteriana; os seus antecedentes e epidemiologia

A BV caracteriza-se por um corrimento vaginal fétido, um pH vaginal de mais de 4,5, um teste de amina positivo e um fluxo branco homogéneo fino, e a presença de células clue microscopicamente e em ocasiões ardência ou coceira vaginal.

A flora vaginal altera-se a partir dos lactobacilos normais (LB) dominantes a flora com números reduzidos de LB e um crescimento excessivo de *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* e bactérias anaeróbicas tal como estreptococos, *Prevotella spp* e *Mobiluncus spp*.

A vaginose bacteriana diagnostica-se comumente mediante critérios de Amsel se 3 dos seguintes 4 critérios estão presentes: 1; um pH vaginal maior que 4,5, 2; a presença de células clue (epitélio vaginal) no fluido vaginal, 3; um corrimento homogéneo branco ou cinza pouco espesso, 4; ou um teste "whiff" positivo para KOH (libertação de odor a peixe após a adição de hidróxido de potássio a 10% ao fluido vaginal).

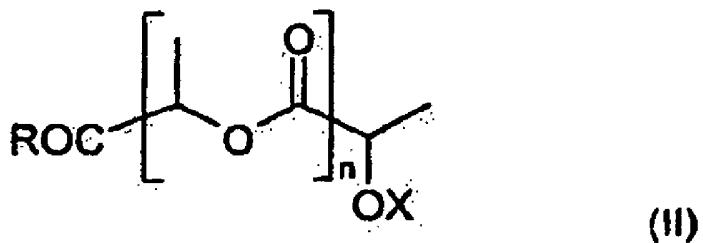
Foi mostrado que alguns fatores de pré-disposição aumentam o risco de BV, tal como idade mais jovem, etnia negra, lavagens vaginais, hábito de fumar e a contraceção por DIU. Vários informes vincularam a BV com o comportamento sexual, uma mudança recente de parceiro sexual, assim como múltiplos parceiros.

A invenção descrever-se-á agora adicionalmente e ilustrar-se-á com referência aos seguintes exemplos, que foram selecionados com cuidado com o fim de abranger a invenção. Por conseguinte, não devem interpretar-se como limitativos da invenção de nenhum modo.

Definições

Em relação com a substância por si mesma, os termos "oligómero de ácido láctico" e "OMLA" utilizam-se como sinónimos e pretendem significar um ou mais oligómeros de ácido láctico com fórmula I, em que n é um número inteiro desde 2 até 25 tal como, por exemplo, desde 3 até 20, desde 2 até 15, desde 3 até 15, desde 2 até 10, desde 3 até 10, desde 4 até 10 ou desde 4 até 9.

Sem embargo, em relação com a utilização de oligómeros de ácido láctico se prevê que pequenas variações estruturais dos oligómeros não afetam a sua capacidade de libertar ácido láctico. Por conseguinte, prevê-se que os derivados dos oligómeros, em que o grupo hidroxilo e/ou ácido carboxílico terminal foi derivado, por exemplo, num éster, uma amida, um tioéster (para o ácido carboxílico) ou um éter (para o grupo hidroxilo), são adequados para a sua utilização de acordo com a invenção. Por conseguinte, os derivados de oligómeros de ácido láctico com a seguinte fórmula II



em que n é tal como se define no presente documento anteriormente para a fórmula (I) e R é H, R^1R^2N- , R^1O- ou R^1S- , e R^1 , R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e selecionam-se de H, alquilo C₁-C₈ a incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo ou arilo a incluir benzilo, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e X é H ou alquilo a incluir metilo,

etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo ou acilo, $-OCR^4$, em que R^4 seleciona-se de H, alquilo C_1-C_6 a incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo ou arilo a incluir benzilo, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, sempre que R não for OH quando X é H, também podem utilizar-se em combinação ou como substituição para os oligómeros de ácido láctico de fórmula (I), ou em produtos oligoméricos de ácido láctico tal como se descreve no presente documento.

Pelo termo "antimicrobiano" quer dizer-se um efeito que destrói ou inibe o crescimento de micróbios, tais como bactérias (por exemplo, estreptococos de grupo B), fungos, vírus ou parasitas. Pelo termo "antibacteriano" quer dizer-se um efeito que destrói ou inibe o crescimento de bactérias. Pelo termo "antifúngico" quer dizer-se um efeito que destrói ou inibe o crescimento de fungos. Pelo termo "antiviral" quer dizer-se um efeito que destrói ou inibe a capacidade de um vírus de replicar e, por isso, inibe a sua capacidade de multiplicar, reproduzir ou crescer.

O termo "peso molecular médio em massa" ou " M_w " pretende ser uma descrição do peso molecular de um polímero. O peso molecular médio em massa calcula-se como: $M_w = \sum_i (N_i M_i^2) / \sum_i (N_i M_i)$ em que N_i é o número de moléculas de peso molecular M_i . Intuitivamente, se o peso molecular médio em massa é w , e se se seleciona um monómero aleatório, então o polímero ao que pertence terá um peso de w em média. O peso molecular médio em massa pode determinar-se por, por exemplo, espectrometria de massas, espectroscopia por RMN, difusão da luz, difusão neutrónica de ângulo pequeno (SANS), difusão de raios X e velocidade de sedimentação.

Pelo termo "peso molecular médio em número" ou " M_n " quer dizer-se uma determinação do peso molecular de um polímero. O peso molecular médio em número é a média comum dos pesos moleculares dos polímeros individuais. Determina-se medindo o peso molecular de n moléculas de polímeros, somando 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 de peso molecular M_i . O peso molecular médio em número de um polímero pode determinar-se por, por exemplo, espectrometria de massas, espectroscopia por RMN, osmometria de pressão de vapor, titulação de grupos finais e propriedades coligativas.

Pelo termo "índice de polidispersidade" quer dizer-se uma medida da distribuição de pesos moleculares numa amostra de polímero, que se determina como a razão do peso molecular médio em massa com respeito ao peso molecular médio em número de um polímero.

Pelo termo "produto oligomérico" quer dizer-se um produto que contém dois ou mais oligómeros de ácido láctico, isto é, uma mistura de oligómeros com diferentes graus de oligomerização. Como se deduz da descrição e os exemplos no presente documento, obtém-se normalmente produtos oligoméricos mediante a utilização do método de síntese e utiliza-se o índice de polidispersidade como uma medida para quão ampla ou estreita é a distribuição de peso molecular. Tal como se explica no presente documento, normalmente é uma vantagem ter oligómeros de diferentes pesos moleculares no produto já que, por exemplo, pode dar lugar a uma libertação rápida de ácido láctico dos oligómeros de baixo peso molecular e uma libertação mais sustentada e prolongada a partir dos polímeros de peso molecular maior. Desta maneira é possível desenhar um produto oligomérico com um perfil de libertação desejado.

Pelo termo “formulação” quer dizer-se uma composição que compreende um ou mais OMLA junto com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Uma formulação de acordo com a invenção pode apresentar-se de qualquer forma adequada para administração à vagina. O termo “formulação” utiliza-se também para a preparação que não contém nenhum excipiente adicionado, além de OMLA, mas prepara-se de um modo para conformar requisitos para a aplicação à mucosa.

Pelo termo “agente de antiadesão” quer dizer-se qualquer agente que reduzirá as propriedades de adesão de organismos microbianos patogénicos ginecológicos ou vírus e em particular agentes que provocarão tal organismo ou vírus para desaderirem.

Pelo termo “adesividade” quer dizer-se o efeito que proporciona ou promove adesão ou “pegajosidade” a uma superfície, tal como a mucosa. Para a adesão à mucosa pode utilizar-se também o termo “mucoadesividade”.

Pelo termo “óvulo vaginal” quer dizer-se um fármaco, que se introduz na vagina em que os princípios ativos se libertam e absorvem e atuarão na mucosa; e o termo “pessário” utiliza-se como um sinónimo do mesmo.

Oligómeros de ácido láctico

A invenção compreende um ou mais oligómeros de ácido láctico com fórmula I, em que n é um número inteiro tal como se define no presente documento em relação à fórmula (I). Descreve-se também no presente documento que um ou mais derivados de oligómeros de ácido láctico têm a fórmula II mencionada anteriormente, em que n, R e X são tal como se definiram anteriormente.

Os oligómeros de ácido láctico são cadeias de ácidos lácticos acoplados entre si por enlaces de éster entre o resto de ácido carboxílico em um com a função de álcool secundário em outro. O número de monómeros unidos é entre 2 e normalmente 20. A formulação para a profilaxia e/ou o tratamento de vaginose bacteriana também pode incluir a utilização de um ácido carboxílico tal como ácido benzoico ou ácido acético, ácidos dicarboxílicos tais como ácido malônico, compostos que têm tanto um ácido carboxílico como um grupo hidroxilo (por exemplo, ácido salicílico), carbonatos, sulfatos ou variante em que o grupo da extremidade da fórmula II é R, em que R é R^1R^2N , R^1O^- ou $R'S^-$, R^1 , R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e selecionam-se de H, alquilo C₁-C₆ a incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo ou arilo a incluir benzilo, assim como sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Os compostos incluem todas as combinações de isómeros óticos dos oligómeros de compostos de ácido láctico de acordo com a presente invenção (por exemplo, enantiómeros R e S, formas D e L), assim como misturas racémicas, diastereoméricas, meso e outras misturas de tais isómeros.

Além disso, os oligómeros de ácido láctico podem transformar-se nos seus correspondentes ésteres, amidas, tioésteres ou sais. O sal de oligómeros de ácido láctico pode ser qualquer sal farmaceuticamente aceitável tal como sal de sódio, potássio, cálcio, magnésio ou amônio, ou sal de trometamol. Além disso, os oligómeros de ácido láctico podem encontrar-se como complexos com metais ou com macromoléculas.

O aspetto físico do produto oligomérico depende do peso molecular médio que oscila entre um fluido, semissólido e

em um produto sólido. Quanto menor o peso molecular, mais fluido é o produto. A solubilidade em água também depende do peso molecular médio. Quanto menor a oligomerização do ácido láctico, maior é a solubilidade em água. Estas propriedades podem utilizar-se também no desenho de uma composição adequada. Portanto, se, por exemplo, se deseja um produto de dissolução rápida com propriedades de libertação rápida, então deve eleger-se um produto oligomérico com um peso molecular médio em massa relativamente baixo (por exemplo, HL_3 - HL_6), enquanto que se deseja um produto menos solúvel e um tempo de libertação mais longo, então deve eleger-se um produto oligomérico com um peso molecular médio em massa maior (por exemplo, HL_5 - HL_{10} ou inclusive maior). Além disso, o produto oligomérico individual pode eleger-se dependendo da forma farmacêutica final. Portanto, por exemplo, para uma formulação em gel ou outras composições líquidas ou semissólidas, a escolha do produto oligomérico poderia ser adequadamente entre os produtos oligoméricos fluidos, semifluidos, enquanto que para composições sólidas tais como, por exemplo, comprimidos ou cápsulas, os produtos oligoméricos sólidos podem ser mais convenientes.

Numa forma de realização, o oligómero de ácido láctico tem uma solubilidade em água de pelo menos 1 por cento em peso, tal como de 0,1 a 50, de 1 a 50 por cento em peso, de 1 a 30 por cento em peso, ou de 5 a 30 por cento em peso a temperatura ambiente. A solubilidade em água dos oligómeros de ácido láctico depende do comprimento do oligómero. Além disso, a solubilidade pode estar incrementada em soluções alcalinas diluídas.

Numa forma de realização, o um ou mais oligómeros de ácido láctico têm um M_w de desde 400 até 2.000 g/mol. Numa forma

de realização específica, o um ou mais oligómeros de ácido láctico têm um M_w de desde 380 até 760 g/mol, tal como desde 400 até 700 g/mol, desde 450 até 650 g/mol, desde 500 até 650 g/mol, desde 550 até 625 g/mol ou desde 550 até 600 g/mol. O oligómero pode ser substancialmente puro tal como se define no presente documento ou, mais normalmente, o um ou mais oligómeros de ácido láctico estão contidos num produto oligomérico com uma determinada polidispersidade. A polidispersidade é normalmente aproximadamente de 1,2 a 1,5 tal como, por exemplo, desde aproximadamente 1,3 até aproximadamente 1,4, mas o produto também pode purificar-se a uma polidispersidade menor, se se deseja.

Numa forma de realização, o um ou mais oligómeros de ácido láctico têm um M_n de desde 250 até 1.500 g/mol. Numa forma de realização específica, o M_n é desde 250 até 760 g/mol tal como, por exemplo, desde 380 até 760 g/mol, tal como desde 400 até 700 g/mol, desde 450 até 650 g/mol. Numa forma de realização adicional, o M_n é desde 500 até 600 g/mol, desde 525 até 600 g/mol ou desde 525 até 575 g/mol. Nos exemplos no presente documento proporcionam-se exemplos de valores correspondentes de M_w e M_n e índice de polidispersidade.

Em outra forma de realização específica, o um ou mais oligómeros de ácido láctico têm um M_w de desde 700 até 2.000 g/mol. Numa forma de realização específica, o um ou mais oligómeros de ácido láctico têm um M_w de desde 700 até 1.700 g/mol, tal como desde 700 até 1.000 g/mol, desde 1.000 até 1.500 g/mol, desde 1.500 até 2.000 g/mol. O oligómero pode ser substancialmente puro tal como se define no presente documento ou, mais normalmente, o um ou mais oligómeros de ácido láctico estão contidos num produto oligomérico com uma determinada polidispersidade. A

polidispersidade é normalmente aproximadamente de 1,2 a 1,5 tal como, por exemplo, desde aproximadamente 1,3 até aproximadamente 1,5, mas o produto também pode purificar-se a uma polidispersidade menor, se se deseja.

Em outra forma de realização específica, o um ou mais oligómeros de ácido láctico têm um M_n de desde 500 até 1.500 g/mol. Numa forma de realização específica, o um ou mais oligómeros de ácido láctico têm um M_n de desde 500 até 1.300 g/mol, tal como desde 600 até 1.100 g/mol. Em outra forma de realização, o M_n é 1.000 até 1.500 g/mol ou desde 1.000 até 1.200 g/mol. O oligómero pode ser substancialmente puro tal como se define no presente documento ou, mais normalmente, o um ou mais oligómeros de ácido láctico estão contidos num produto oligomérico com uma determinada polidispersidade. A polidispersidade é normalmente aproximadamente de 1,2 a 1,5 tal como, por exemplo, desde aproximadamente 1,3 até aproximadamente 1,5, mas o produto também pode purificar-se a uma polidispersidade menor, se se deseja.

Numa forma de realização, o índice de polidispersidade dos oligómeros de ácido láctico de acordo com a presente invenção é menos de 1,8 tal como menos de 1,7. Mais normalmente, o índice de polidispersidade é 1,5 ou menos, tais como menos de 1,4, ou desde 1,2 até 1,4. Quanto mais purificado o produto menor é o índice de polidispersidade. Por conseguinte, para algumas formas de realização da invenção o índice de polidispersidade é menos de 1,2 ou menos de 1,1. Para oligómeros puros o índice de polidispersidade pode ser menos de 1,08, menos de 1,06, menos de 1,04, menos de 1,02 ou menos de 1,01.

Numa forma de realização, o um ou mais oligómeros de ácido láctico ou o produto oligomérico têm uma viscosidade

inerente a 25°C no intervalo de 10⁻³ a 10¹² Pa·s, tal como de 10⁻¹ a 10⁹ Pa·s, de 1 a 10⁵ Pa·s, quando se determina por um reómetro.

Numa forma de realização, o um ou mais oligómeros de ácido láctico libertam ácido láctico ao longo de 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 se expõe à água a temperatura ambiente.

Tal como se discutiu no presente documento anteriormente, obtém-se uma mistura de oligómeros e pode utilizar-se como tal. Em tais misturas normalmente na máxima 10-20% p/p dos oligómeros individuais estão presentes.

Os produtos oligoméricos específicos são:

i) um produto oligomérico que contém

10-20% p/p de HL₂

15-25% p/p de HL₃

10-20% p/p de HL₄ e

8-15% p/p de HL₅

ii) um produto oligomérico que contém

10-15% p/p de HL₂

15-25% p/p de HL₃

10-15% p/p de HL₄ e

10-15% p/p de HL₅

iii) um produto oligomérico que contém

7-15% p/p de HL₂

7-15% p/p de HL₃

7-15% p/p de HL₄ e

8-15% p/p de HL₅

iv) um produto oligomérico que contém

2,5-10% p/p de HL₂

4-15% p/p de HL₃

5-15% p/p de HL₄ e

5-15% p/p de HL₅

v) um produto oligomérico que contém

2,5-7,5% p/p de HL₂

5-10% p/p de HL₃

5-12% p/p de HL₄ e

5-12% p/p de HL₅

vi) um produto oligomérico que contém

5-15% p/p de HL₃

5-15% p/p de HL₄

5-15% p/p de HL₅

5-10% p/p de HL₆ e

5-15% p/p de HL₇

vii) um produto oligomérico que contém

5-10% p/p de HL₃

5-10% p/p de HL₄

5-10% p/p de HL₅

5-10% p/p de HL₆ e

5-10% p/p de HL₇

viii) um produto oligomérico que contém

2,5-7,5% p/p de HL₃

5-10% p/p de HL₄

5-10% p/p de HL₅

5-10% p/p de HL₆ e

5-15% p/p de HL₇.

Outras formas de realização são produtos mais purificados tais como os seguintes.

Em 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 do um ou mais oligómeros de ácido láctico é um trímero de ácido láctico (n=2).

Em 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 do um ou mais oligómeros de ácido láctico é um tetrámero de ácido láctico (n=3).

Em 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 do um ou mais oligómeros de ácido láctico é um pentámero de ácido láctico (n=4).

Em 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 do um ou mais oligómeros de ácido láctico é um hexámero de ácido láctico (n=5).

Em 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 do um ou mais oligómeros de ácido láctico é um heptámero de ácido láctico (n=6).

Em 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 do um ou mais oligómeros de ácido láctico é um octámero de ácido láctico (n=7).

Em 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 do um ou mais oligómeros de ácido láctico é um nonámero de ácido láctico (n=8).

Em 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 do um ou mais oligómeros de ácido láctico é um decámero de ácido láctico (n=9).

Propriedades acidificantes

Um pH baixo da vagina é devido à produção de ácido láctico pelo metabolismo dos lactobacilos, e assim como a conversão de glicogéneo em ácido láctico mediante células epiteliais vaginais estrogenizadas. Em cultivo, os lactobacilos acidificam o seu meio de crescimento a um pH de 3,2-4,8. Neste intervalo de pH desenvolve-se um estado de equilíbrio estável em que a acidez se torna autoinibidora. Os anaeróbios crescem escassamente a pH 4,5 ou menos. Estudos *in vitro* mostram que as concentrações de bactérias associadas com BV aumentam com o aumento do pH vaginal. Sem embargo, foi encontrado que o ácido láctico e pH baixo provocaram um efeito inibidor mais marcado destas bactérias que o peróxido de hidrogénio. Sem embargo, quando existe um aumento no pH vaginal, tal como após o sexo e durante a menstruação, pode acontecer crescimento bacteriano excessivo. De maneira interessante, um pH baixo parece ser importante para a aderência de lactobacilos às células epiteliais. A BV pode produzir-se também a inocular bactérias associadas com BV numa vagina saudável tal como se mostra no trabalho inicial de Gardner e Dukes (Gardner

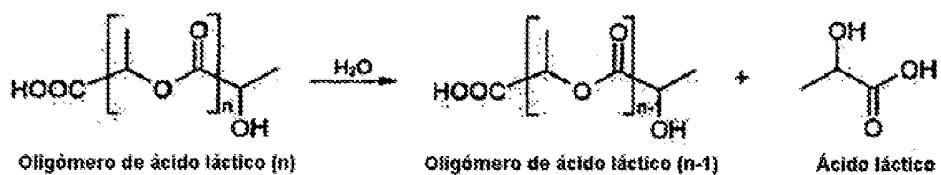
HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1955;69:962-76).

Portanto, o mecanismo exato para o início da BV permanece não resolvido. A BV está associada com um número reduzido de lactobacilos (LB) e uma produção de peróxido de hidrogénio menor. Existe um aumento no pH vaginal e o crescimento excessivo de organismos associados com BV. Atualmente, não se sabe o que causa a redução em estirpes que produzem peróxido de hidrogénio de lactobacilos em BV.

Em outras palavras, o objetivo principal para prevenir ou tratar BV é manter o pH vaginal a 4,5 ou menos. Isto prevenirá o crescimento excessivo de bactérias patogénicas até que se reestabeleça o LB normal e possam manter o pH.

A terapia de redução de pH intermitente, numa base episódica ou profilática, pode considerar-se para prevenir ou tratar BV recorrente.

A invenção inclui um método assim como uma formulação para a profilaxia e/ou o tratamento de vaginose bacteriana, a proporcionar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais oligómeros de ácido láctico ou derivados dos mesmos ou uma combinação de tais oligómeros de ácido láctico ou derivados dos mesmos.



A formulação também pode consistir numa combinação terapeuticamente eficaz de um ou mais oligómeros de ácido láctico e lactato.

Adesividade

A mucoadesão (ou bioadesão) define-se como o processo pelo qual macromoléculas sintéticas e naturais se aderem a diversas superfícies mucosas no corpo. Se uma molécula tem propriedades mucoadesivas ou se se incorporam tais materiais mucoadesivos como constituintes em formulações farmacêuticas, a ação de fármaco local ou absorção de fármaco mediante células mucosas pode potenciar-se ou prolongar-se. Além disso, se as propriedades mucoadesivas estão presentes na molécula ou se se incorporam os constituintes mucoadesivos, a libertação e a ação de fármaco podem aumentar-se no sítio de aplicação durante um período de tempo estendido.

O OMLA tem por si mesmo algumas propriedades mucoadesivas, sem embargo em combinação com outros polímeros presentes numa formulação, utilizada como uma matriz ou recobrimento, o OMLA apresenta uma mucoadesividade pronunciada ou pelo menos alguma mucoadesividade a depender do peso molecular (veja-se a tabela I a seguir). Tal como pode observar-se a seguir, a mucoadesividade para os géis de OMLA, pensos e óvulos vaginais julgam-se como de (3) pronunciados a (4) muito pronunciados.

Esta propriedade é inerente na molécula de OMLA e claramente demonstrável tal como se mostra nas experiências químicas e de pré-formulação realizadas. O grau da mucoadesividade para OMLA é tão pronunciado que não haverá necessidade de adicionar constituintes mucoadesivos adicionais às formulações durante o desenvolvimento galénico de óvulos vaginais ou pessários baseados em OMLA.

Para polímeros sintéticos, tais como os derivados de celulose, quitosanos, Carbopol e carbómeros, o mecanismo de

bio/mucoadesão é o resultado de várias interações físico-químicas diferentes. Provavelmente este também será/serão o(s) mecanismo(s) para a mucoadesividade pronunciada que se observa(m) para OMLA.

Tabela I. Propriedades mucoadesivas de formulações de OMLA

| | Fluido | Gel | Penso | Óvulos vaginais |
|---|--------|-----|-------|-----------------|
| Ácido láctico, pureza de 85% | 0 | - | - | - |
| OMLA (principalmente de tetrámero a octámero) | - | 3 | 4 | 3 |
| OMLA (principalmente de pentámero a decámero) | - | 4 | 4 | 4 |

Deve observar-se que o ácido láctico é um líquido e está presente somente na forma fluida, enquanto que o OMLA se torna gradualmente mais de semissólido a sólido com a extensão do comprimento da molécula. Nas composições que compreendem OMLA, o OMLA não está presente na forma fluida, mas somente na forma semissólida ou sólida.

Mucoadesividade (ou bioadesividade) proporciona-se de acordo com uma escala VAS de 5 graus, em que 0 indica nenhuma propriedade mucoadesiva e 4 propriedades mucoadesivas muito pronunciadas.

Numa forma de realização específica da presente invenção, o um ou mais oligómeros de ácido láctico têm uma mucoadesividade de pelo menos 3 tal como, por exemplo, pelo menos 4 ou 5 numa escala VAS graduada.

Gestão de vaginose bacteriana

Quando se usam preparações orais ou vaginais de metronidazol e clindamicina, as mulheres terão uma resposta de 80-90% inicial ao tratamento, mas haverá reincidência de 15-30% no prazo de 3 meses. Quando se considera a

associação entre lactobacilos, produção de peróxido de hidrogénio, pH vaginal e crescimento excessivo de bactérias associadas com BV, o ajuste de somente um desses pode ajudar algumas mulheres com BV recorrente, mas pode ser insuficiente resolver todos os casos.

Embora exista uma inter-relação bem conhecida entre lactobacilos, produção de peróxido de hidrogénio, pH vaginal e crescimento excessivo de bactérias associadas com BV, o fator de iniciação para BV permanece não resolvido.

O tratamento que somente se enfoca num aspeto desta inter-relação pode beneficiar algumas mulheres com BV recorrente, mas um enfoque combinado é superior. Posto que a vaginose bacteriana também pode ser assintomática, a recorrência com frequência não pode ser diferenciada da falha do tratamento. Portanto, a vaginose bacteriana recorrente pode prevenir-se a utilizar terapia eficaz para o episódio inicial.

Numa forma de realização o um ou mais oligómeros de ácido láctico utilizam-se para a preparação de uma formulação para a profilaxia e/ou o tratamento de infeções ginecológicas. Numa forma de realização adicional a infeção ginecológica é uma infecção bacteriana, tal como vaginose bacteriana, colpite não específica, colpite senil, cervicite e uretrite. Numa forma de realização adicional, a infeção ginecológica é uma infecção fúngica, tal como candidíase (*Candida albicans*), criptococose, actinomicose. Numa forma de realização adicional, a infeção ginecológica é uma infecção viral, tal como vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus herpes simplex (HSV), vírus do papiloma humano (HPV).

Formulações

Um OMLA utilizado de acordo com a presente invenção apresenta-se normalmente como uma formulação farmacêutica, isto é OMLA está presente na formulação junto com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis podem selecionar-se do grupo que consiste em portadores, diluentes, aglutinantes, agentes desgregantes, agentes que melhoram o fluxo, agentes que ajustam o pH, agentes estabilizantes, agentes que ajustam a viscosidade, conservantes, agentes de gelificação ou de inchação, tensioativos, agentes emulsionantes, agentes de suspensão, bases para supositórios, óvulos vaginais ou pessários, bases para cremes, pomadas, géis, loções, champôs, espuma, pulverizações e similares. A escolha específica de excipientes farmaceuticamente aceitáveis depende da forma específica ou a formulação, por exemplo, a forma farmacêutica. Um especialista pode encontrar 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 também pode compreender um ou vários sais farmaceuticamente aceitáveis tais como sal de fosfato, succinato, lisinato, acetato, cipionato, valerato, hemisuccinato, butirato ou trometamol só ou em combinação. A quantidade de polímero de lactato ou derivado incluído em cada preparação de dose pode oscilar entre 0,01 mg e 50 g por dose unitária, mas é preferencialmente de 0,5 mg a 5 g. A formulação de um ou mais oligómeros de ácido láctico recuperará o pH fisiológico normal na vagina. Isto reduzirá o número de bactérias anaeróbicas que provocam o mau odor

desagradável característico de vaginosis através da produção de trimetilamina.

Numa forma de realização de acordo com a presente invenção, a formulação compreende i) um ou mais oligómeros de ácido láctico ou derivado dos mesmos, tal como se define em qualquer dos itens 1-40, ii) uma combinação de um ou mais oligómeros de ácido láctico ou derivado dos mesmos, tal como se define em qualquer dos itens 1-40, ou iii) uma combinação de i) e/ou ii) e/ou ácido láctico para a profilaxia e/ou o tratamento de uma infecção microbiana de acordo com qualquer dos itens 1-4.

Numa forma de realização, a formulação compreende pelo menos 0,01% p/p do um ou mais oligómeros de ácido láctico. Em outra forma de realização, a formulação compreende desde aproximadamente 0,02% até 100% p/p tal como, por exemplo, desde aproximadamente 0,1% até aproximadamente 95% p/p, desde aproximadamente 1% até aproximadamente 95% p/p, desde aproximadamente 5% até aproximadamente 95% p/p, desde aproximadamente 10% até aproximadamente 90% p/p, desde aproximadamente 15% até aproximadamente 90% p/p, desde aproximadamente 15% até aproximadamente 50% p/p ou desde aproximadamente 15% até aproximadamente 40% p/p do um ou mais oligómeros de ácido láctico.

Numa forma de realização, o um ou mais oligómeros de ácido láctico libertam ácido láctico ao longo de um período de tempo de pelo menos 8 horas, pelo menos 12 horas, tais 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 se expõe à água a temperatura ambiente.

Numa forma de realização, a formulação desenha-se para a administração vaginal. Em outra forma de realização a formulação é para a administração intravaginal ou transvaginal.

Numa forma de realização, a formulação é uma formulação sólida, semissólida ou líquida. A formulação galénica de acordo com a presente invenção está na forma de um tampão, óvulo vaginal, aerossol vaginal, copo vaginal, gel vaginal, inserção vaginal, penso vaginal, anel vaginal, esponja vaginal, supositório vaginal, creme vaginal, emulsão vaginal, espuma vaginal, loção vaginal, pomada vaginal, pó vaginal, champô vaginal, solução vaginal, pulverização vaginal, suspensão vaginal, comprimido vaginal, haste vaginal, shaum vaginal, disco vaginal, embalagem semipermeável e qualquer combinação dos mesmos.

Numa forma de realização, o agente farmacêutico da formulação, de acordo com a invenção, incorpora-se no dispositivo como um sistema de administração de fármaco de libertação controlada.

Numa forma de realização, a formulação compreende glicogéneo ou precursores ou derivados dos mesmos, por exemplo, para servir como uma fonte de sustento para lactobacilos.

Em outra forma de realização, a formulação compreende probióticos na forma de microrganismos vivos tais como *Lactobacillus acidophilus* ou espécies similares, que quando se administra em quantidades adequadas conferem um benefício saudável ao hóspede, a dar como resultado um reestabelecimento de lactobacilos da flora vaginal dominante em lactobacilos.

Numa forma de realização adicional, os agentes que ajustam o pH proporcionam um pH menor que 5, tal como menor que 4 com o fim de obter uma recuperação mais rápida do meio ácido para otimizar a resposta terapêutica e o recrescimento de lactobacilos.

Um especialista encontrará orientação, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences para a preparação de tais formas e para a seleção de excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados.

A formulação de acordo com a invenção desenha-se para administrar-se à vagina. As seguintes formas farmacêuticas são adequadas:

Agente que ajustam a viscosidade ou que promovem a adesão

Numa forma de realização da invenção, a formulação compreende adicionalmente um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis selecionados do grupo que consiste em derivados de celulose tais como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), metilcelulose, hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), etilhidroxietilcelulose, carboximetilcelulose e carboximetilcelulose sódica (Na CMC). Derivados de amido tal como amido moderadamente reticulado, polímeros acrílicos tais como carbómero e os seus derivados (policarbofílio, Carbopol®, etc.); poli(óxido de etileno) (PEO), quitosano (poli-(D-glucosamina); polímeros naturais tais como gelatina, alginato de sódio, pectina, escleroglucana, tragacanto, gelana, goma xantana ou goma guar, poli co-(metilvinil éter/anidrido maleico), celulose microcristalina (Avicel®) e crosscarmelose. Em outra forma de realização da invenção, a concentração do excipiente farmaceuticamente aceitável está no intervalo de 0,05 a 10

por cento em peso, tal como de 0,1 a 5 por cento em peso, da formulação. Ainda em outra forma de realização, o um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis são agentes que promovem a mucoadesão vaginal e/ou agentes que ajustam a viscosidade.

Propriedades antimicrobianas

Um estudo microbiológico durante todo o ciclo menstrual mostrou que a concentração de espécies não LB era maior na menstruação. Portanto, há um potencial para o crescimento bacteriano excessivo neste momento, posto que existe instabilidade da flora vaginal.

A ideia de adicionar componentes antibacterianos à preparação é que bactérias patogénicas produzem enzimas hidrolíticas que degradam o revestimento da mucina vaginal. Este efeito dos patógenos dana o revestimento mucoso vaginal protetor normal.

A formulação também pode incluir um ou mais agentes antimicrobianos tais como antibióticos, tais como clindamicina ou metronidazol, óleos essenciais, tais como óleo da árvore do chá, catiões ou elementos, tais como Hg, Cu, Pb ou Ag, polieno antimicótico, imidazol, triazol, aliaminas, equinocandina, aciclovir, amantadina, alcoóis, compostos de amônio quaternário, ácido bórico, gluconato de clorhexidina, peróxido de hidrogénio, peróxido de hidrogénio de ureia, iodo, mercurocromo, dicloridrato de octenina, compostos fenólicos (ácido carbólico), cloreto de sódio, hipoclorito de sódio, nonoxinol assim como combinações e/ou misturas de tais agentes. Um composto de oxigenação tal como H_2O_2 proporcionará um meio desfavorável para bactérias anaeróbicas patogénicas características da vaginose bacteriana. Além disso, alguns compostos de

oxigenação tais como H_2O_2 também podem adicionar propriedades antibacterianas para os patógenos. Os lactobacilos, que produzem por si mesmos H_2O_2 , são menos afetados de maneira adversa por, por exemplo, H_2O_2 .

O agente antimicrobiano pode utilizar-se em concentrações apropriadas reconhecidas por um especialista. A concentração de agente antimicrobiano pode ser mais de 0,01 por cento em peso, tal como está no intervalo de 0,01 a 50 por cento em peso, tal como de 0,01 a 25 por cento em peso, desde 0,05 até 25 por cento em peso, de 0,1 a 10 por cento em peso, de 0,5 a 5 por cento em peso da formulação.

Numa forma de realização de acordo com a invenção, a formulação compreende adicionalmente um agente antibacteriano selecionado do grupo que consiste em clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, cefltoxina e clorquinaldol.

Em outra forma de realização de acordo com a invenção, a formulação compreende adicionalmente uma formulação de um ou mais agentes antibacterianos para a profilaxia e/ou o tratamento de infecções ginecológicas tal como se define no presente documento.

Em outra forma de realização de acordo com a invenção, o agente antibacteriano seleciona-se do grupo que consiste em clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, cefltoxina.

Em outra forma de realização de acordo com a invenção, a quantidade de agente antibacteriano está no intervalo de desde 5 mg até 1000 mg por dose.

Em outra forma de realização de acordo com a invenção, o agente antibacteriano selecionado do grupo que consiste em tetraciclina, doxiciclina, azitromicina ou eritromicina incorpora-se num tampão.

Em outra forma de realização de acordo com a invenção, as formulações compreendem adicionalmente um ou mais agentes antibióticos de espectro amplo.

Numa forma de realização adicional de acordo com a invenção, o agente antibiótico de espectro amplo seleciona-se do grupo que consiste em clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, cefltoxina para a profilaxia e/ou o tratamento de gonorreia ou infeções clamidiais. Ainda numa forma de realização adicional de acordo com a invenção, a quantidade de agente antibiótico de espectro amplo está no intervalo de desde 100 mg até 3000 mg por dose.

Numa forma de realização adicional de acordo com a invenção, o agente antibiótico de espectro amplo seleciona-se do grupo que consiste em tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina ou cefltoxina para a profilaxia e/ou o tratamento de gonorreia. Numa forma de realização adicional de acordo com a invenção, a quantidade de agente antibiótico de espectro amplo está no intervalo de desde 400 mg até 3000 mg por dose.

Numa forma de realização adicional de acordo com a invenção, a formulação comprehende adicionalmente um ou mais agentes antibióticos de espectro amplo selecionados do grupo que consiste em tetraciclina, doxiciclina e eritromicina para o tratamento de infecções clamidiais. Ainda numa forma de realização adicional, a quantidade de agente antibiótico de espectro amplo está no intervalo de desde 100 mg até 2000 mg por dose. Ainda numa forma de realização adicional, a formulação está na forma de um tampão.

Numa forma de realização de acordo com a invenção, a formulação comprehende adicionalmente um agente anticlamidial selecionado do grupo que consiste em tetraciclina, doxiciclina e eritromicina.

Numa forma de realização de acordo com a invenção, a formulação comprehende adicionalmente um agente antifúngico selecionado do grupo que consiste em miconazol, terconazol, isoconazol, fenticonazol, fluconazol, nistatina, cetoconazol, clotrimazol, butoconazol, econazol, tioconazol, itraconazol, 5-fluoracilo e metronidazol. Em outra forma de realização, a quantidade de agente antifúngico por dose está no intervalo de desde 0,1 mg até 2000 mg para o tratamento de candidíase. Numa forma de realização adicional, um ou mais agentes antifúngicos selecionados do grupo que consiste em cetoconazol, miconazol e metronidazol e, opcionalmente, o agente incorpora-se num tampão.

Numa forma de realização de acordo com a invenção, a formulação comprehende adicionalmente um agente espermicida.

Numa forma de realização de acordo com a invenção, a formulação de acordo com qualquer dos itens 60-64

compreende adicionalmente um agente antiviral selecionado do grupo que consiste em aciclovir, fenciclovir, valaciclovir e AZT.

Numa forma de realização de acordo com a invenção, a formulação de acordo com qualquer dos itens 60-63, a formulação comprehende adicionalmente um agente antiviral. Em outra forma de realização o agente antiviral seleciona-se do grupo que consiste em aciclovir, fenciclovir, valaciclovir e AZT. Numa forma de realização adicional, a quantidade de agente antiviral está no intervalo de desde 100 mg até 1200 mg por dose. Ainda numa forma de realização adicional o agente antiviral é aciclovir e incorpora-se num tampão.

Numa forma de realização de acordo com a invenção, a formulação de acordo com qualquer dos itens 65-66 comprehende adicionalmente um agente tricomonicida ou parasiticida selecionado do grupo que consiste em metronidazol e clotrimazol.

Numa forma de realização de acordo com a invenção, a formulação de acordo com qualquer dos itens 65-67, a formulação comprehende adicionalmente metronidazol para o tratamento de tricomoníase. Em outra forma de realização a quantidade de metronidazol está no intervalo de desde 10 mg até 750 mg por dose.

Agentes antiadesão

A formulação pode compreender adicionalmente um ou mais agentes antiadesão. Os lactobacilos que conferem as propriedades acidificantes favoráveis no meio vaginal não se aderem à mucosa vaginal. Sem embargo, fungos patogénicos aderem-se à mucosa e bactérias patogénicas podem entrar em

contato com a mucosa e degradar o revestimento protetor da mucosa vaginal saudável normal. Isto pode potenciar o risco de recorrência da vaginose em pacientes suscetíveis. Portanto, uma formulação inclui um ou vários compostos que previnem tal mucoadesão por patógenos e podem ser benéficos para a profilaxia, a prevenção e o tratamento de vaginose bacteriana. A invenção atual pode incluir um ou vários materiais de núcleo portador que previnem a mucoadesão de microrganismos patogénicos, preferencialmente bactérias anaeróbicas e fungos. Os agentes de antiadesão podem ser agentes que servem ou como uma barreira que previne a adesão ou como um agente que faz com que os microrganismos já aderidos se desaderem. Os exemplos de agentes antiadesão que provocam desaderência podem ser manosa, lactosa, xilitol e outros alcoóis de açúcar. A formulação final pode consistir em combinações e/ou misturas de vários compostos, cada um em quantidades eficazes quando se usam sozinhos ou juntos.

Numa forma de realização da invenção, o agente antiadesão seleciona-se do grupo que consiste em manosa, lactosa, xilitol e outros alcoóis de açúcar.

Em outra forma de realização da invenção, a quantidade de agente antiadesão está no intervalo de 0,01 a 10 por cento em peso, tal como de 0,1 a 5 por cento em peso, da formulação.

Tensioativos

Numa forma de realização de acordo com a presente invenção, a formulação compreende um ou mais tensioativos selecionados do grupo que consiste em laurilsulfato de sódio, polisorbatos, ácidos biliares, sais biliares, lecitina, fosfolípidos, laurato de metilo, ácido oleico,

álcool oleílico, monoleato de glicerol, dioleato de glicerol, trioleato de glicerol, monoestearato de glicerol, monolaurato de glicerol, fosfolípidos, monolaurato de propilenglicol, dodecilsulfato de sódio, éster de sorbitano, sal de ácido cólico, ácido colânico, poloxámero, Cremophor e outros lípidos polioxietilados, e qualquer combinação dos mesmos.

Numa forma de realização adicional de acordo com a presente invenção, a concentração do tensioativo está no intervalo de 0,01 a 10 por cento em peso, tal como de 0,1 a 5 por cento em peso, da formulação.

Numa forma de realização, o excipiente farmaceuticamente aceitável da formulação de acordo com a invenção é um portador lipófilo ou hidrófilo. Exemplos de portadores lipófilos são ceras, óleos, miristato de isopropilo, triglicéridos sólidos e manteiga de cacau. Exemplos de portadores hidrófilos são glicerol, propilenglicol, polioxietenglicol.

Em outra forma de realização, a formulação de acordo com a invenção é para a administração intravaginal e compreende um ou mais portadores lipófilos ou hidrófilos e um ou mais agentes mucoadesivos em concentrações totais no intervalo de desde 60 até 90% p/p e desde 5 até 25% p/p, respetivamente.

Em outra forma de realização, a formulação de acordo com a invenção é para a administração transvaginal e compreende um ou mais portadores lipófilos ou hidrófilos, um ou mais agentes mucoadesivos, e um ou mais potenciadores de penetração ou promotores de sorção em concentrações totais no intervalo de desde 60 até 90% p/p, desde 5 até 25% p/p e desde 5 até 20% p/p, respetivamente.

Em outra forma de realização, a formulação compreende adicionalmente um ou mais portadores lipófilos de glicéridos semi-sintéticos de ácidos gordos saturados de 8-18 átomos de carbono.

Em outra forma de realização, a formulação compreende adicionalmente o portador hidrófilo polietilenglicol de um peso molecular de desde 400 até 6000. Numa forma de realização adicional, a concentração de polietilenglicol está no intervalo de desde 60 até 90% p/p.

Em outra forma de realização, a formulação compreende adicionalmente os agentes mucoadesivos alginato, pectina ou hidroxipropilmetylcelulose. Numa forma de realização adicional, a concentração de hidroxipropilmetylcelulose está no intervalo de desde 5 até 20% p/p. Ainda numa forma de realização adicional, um potenciador de penetração é um tensioativo, sal biliar ou etoxiglicol. Ainda numa forma de realização adicional, a concentração de etoxiglicol está no intervalo de desde 5 até 30% p/p.

Em outra forma de realização de acordo com a presente invenção, a formulação compreende um ou mais oligómeros de ácido láctico, um ou mais derivados dos mesmos, ou uma combinação de um ou mais oligómeros de ácido láctico e um ou mais derivados dos mesmos em mistura com um excipiente não tóxico e farmaceuticamente aceitável e que compreende desde aproximadamente 60 até 90% p/p de portador lipófilo ou hidrófilo e desde aproximadamente 5 até aproximadamente 25% p/p de agente mucoadesivo para a administração intravaginal, ou desde aproximadamente 60 até aproximadamente 90% p/p de portador lipófilo ou hidrófilo, desde aproximadamente 5 até aproximadamente 25% p/p de agente mucoadesivo e desde aproximadamente 5 até 20% p/p de

potenciador de penetração para a administração transvaginal.

Em outra forma de realização de acordo com a presente invenção, a formulação compreende adicionalmente um portador lipófilo de glicérido semi-sintético de ácidos gordos saturados de 8-18 átomos de carbono, em que o portador hidrófilo é polietilenglicol de um peso molecular de desde 400 até 6000 no intervalo de desde 60 até 90% p/p, e em que o agente mucoadesivo é alginato, pectina ou hidroxipropilmetylcelulose, em que a concentração de hidroxipropilmetylcelulose está no intervalo de desde 5 até 20% p/p; e em que o potenciador de penetração é um tensioativo, sal biliar ou etoxiglicol, em que a quantidade de etoxiglicol está no intervalo de desde 5 até 30% p/p.

Dispositivo

Numa forma de realização a formulação de oligómeros de ácido láctico de acordo com a presente invenção pode ser um dispositivo para a profilaxia e/ou o tratamento de infecções bacterianas microbianas ginecológicas, que administra uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais oligómeros de ácido láctico ou derivados dos mesmos ou uma combinação de um ou mais oligómeros de ácido láctico ou derivados dos mesmos por via intravaginal ou por via transvaginal ao útero ou circulação geral através de uma mucosa vaginal, a um sujeito que o necessita.

Numa forma de realização, a presente invenção compreende um dispositivo para a administração de uma formulação tal como se define no presente documento para a profilaxia e/ou o tratamento de uma infecção ginecológica tal como se define no presente documento.

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

Em outra forma de realização de acordo com a presente invenção, a formulação compreendida no dispositivo administra-se por via intravaginal ou por via transvaginal.

Numa forma de realização, a formulação é uma formulação sólida, semissólida ou líquida. Em outra forma de realização de acordo com a presente invenção, a formulação galénica está na forma de um tampão, óvulo vaginal, copo vaginal, inserção vaginal, penso vaginal, anel vaginal, esponja vaginal, pulverização vaginal, pó vaginal, haste vaginal, shaum vaginal, disco vaginal, embalagem semipermeável e qualquer combinação dos mesmos.

Em outra forma de realização de acordo com a presente invenção, o agente farmacêutico incorpora-se no dispositivo como um sistema de administração de fármaco de libertação controlada.

Kit

Numa forma de realização, a formulação de oligómeros de ácido láctico pode estar num kit para a profilaxia e/ou o tratamento de infeções ginecológicas tal como se define no presente documento, que compreende pelo menos um primeiro e um segundo componente, em que o primeiro componente compreende uma formulação tal como se define no presente documento e o segundo componente compreende instruções de utilização da formulação.

Em outra forma de realização, o primeiro componente do kit compreende uma formulação tal como se define no presente

documento e o segundo componente compreende meios para a administração da formulação.

Numa forma de realização adicional, um terceiro componente adicional do kit compreende instruções de utilização da formulação.

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

Embalagem

Numa forma de realização, a presente invenção compreende uma embalagem ou contentor para o armazenamento de um kit tal como se define no presente documento.

Método de tratamento

Num aspeto, descreve-se um método para a profilaxia e/ou o tratamento de uma infecção ginecológica, a compreender o método administrar a um sujeito que o necessita uma dose eficaz de um ou mais oligómeros de ácido láctico tal como se define no presente documento, opcionalmente na forma de uma formulação tal como se define no presente documento.

Em outro aspeto, descreve-se um método para a profilaxia e/ou o tratamento de odor do corrimento vaginal, a compreender o método administrar a um sujeito que o necessita uma dose eficaz de um ou mais oligómeros de ácido láctico tal como se define no presente documento, opcionalmente na forma de uma formulação tal como se define no presente documento.

Ainda em outro aspeto, descreve-se um método para a gestão, a profilaxia e/ou o tratamento de odor do corrimento vaginal, a compreender o método administrar a um sujeito que o necessita uma dose eficaz de um ou mais oligómeros de ácido láctico tal como se define no presente documento, opcionalmente na forma de uma formulação tal como se define no presente documento, e em que a formulação compreende um dispositivo sanitário.

Legenda das figuras

Figura 1. OMLA 12 (saco de diálise) - mudanças de pH. Quando se coloca OMLA (substância) numa bolsa de diálise, devido a difusão (OMLA e LA da degradação) o pH do compartimento aquoso externo diminui. A mudança de pH acontece durante um longo tempo; apesar de substituir a água fora da bolsa de diálise após 3, 7 e 47 h. A) pH 1 h após a substituição do líquido. B), C) e D) mudança de pH através dos períodos entre o intercâmbio de água fora da bolsa de diálise.

Figura 2. OMLA 31 (saco de diálise) - mudanças de pH. Esta é o mesmo tipo de experiência que a da figura 1, mas com OMLA 31. Intercambiou-se a água após 6, 46 e 88 horas. Menos componentes de baixo peso molecular estão presentes e o efeito é mais débil e mais lento que o esperado. A figura 2A representa o valor de pH 1 h após a substituição do líquido e as figuras 2B-2D mostram mudança de pH através dos períodos entre o intercâmbio de água fora da bolsa de diálise.

Figura 3. O perfil de libertação de ácido láctico livre de OMLA 31 (0,209 g) determinado por titulação com KOH a utilizar agitação magnética em água a 20°C. A figura apresenta a quantidade de ácidos (OMLA de baixo peso

molecular e LA) dissolvidos em água. A metade dos OMLA é provavelmente de baixo peso molecular, enquanto que o resto dissolve lentamente.

Figura 4. A) Mudanças em valores de pH (médios) fora da bolsa de diálise: OMLA permite manter pH baixo durante um tempo mais longo que LA. B) Perfis de libertação de LA e OMLA da bolsa de diálise: Liberta-se ácido láctico da bolsa de diálise imediatamente, enquanto que 50% de OMLA (peso molecular maior) se liberta rápido e 50% se liberta lentamente (linha do meio). OMLA do peso molecular maior não se hidrolisa em água durante um tempo longo, posto que a linha do meio é maior que a linha menor (libertação de ácidos de OMLA).

Figura 5. A) Célula de fluxo contínuo para supositórios a 37°C. B) As mudanças do pH da água aceitadora (a 37°C) como uma função de tempo no exemplo 4.

Figura 6. A) Célula de fluxo contínuo para supositórios a 37°C. A libertação de ácidos (% total) de pessários não depende da razão OMLA-gelatina. B) Célula de fluxo contínuo para supositórios a 37°C. Devido ao conteúdo menor de OMLA no pessário 0,1/3 g a diminuição de pH é a menor. Portanto o conteúdo de OMLA na formulação é um fator que permite a regulação do pH.

Figura 7. A) A libertação da LA de um gel numa célula magnética de diálise a 37°C. A libertação de ácidos de OMLA de gel prolonga-se e não mostra a “explosão” inicial observada para OMLA (figura 3). B) As mudanças do pH da água aceitadora (a 37°C) como uma função de tempo no exemplo 7, numa célula magnética de diálise a 37°C. O pH do fluido aceitador é constante durante um tempo longo devido a libertação lenta de ácidos de OMLA do gel de HEC.

Figura 8. A) Frasco com agitador magnético a 37°C. A linha inferior apresenta a libertação de ácidos de OMLA do disco EC, enquanto que a superior mostra que parte do OMLA libertado forma o disco que ainda não é degradada e liberta os ácidos só após a hidrólise completa. B) Frasco com agitador magnético a 37°C. A libertação lenta de OMLA e ácidos de OMLA do disco dá como resultado uma redução de pH durante um tempo muito longo, apesar da frequente mudança dos meios aceitadores à água pura.

Figura 9. Análise de massa ESI de oligómeros de LA produzidos a esquentar até 120°C durante A) 10, B) 20, e C) 31 horas, respetivamente.

Figura 10. Libertação de ácido láctico através de hidrólise de OMLA 30. A libertação de ácido representada em percentagem de conteúdo ácido total de OMLA 30. Titulação realizada com KOH. O efeito de libertação de ácido pode observar-se até 48 h.

Figura 11. Quatro formulações diferentes de comprimidos liofilizados que contêm, respetivamente, polímeros mucoadesivos diferentes; A (HMPC (a), testado *in vivo*), B (HMPC+MC (b)), C (HMPC+MC (c)) e D (HEC (d)), a quantidade de polímero proporcionada no exemplo 15 para cada formulação. Proporciona-se libertação de ácido como percentagem de conteúdo de ácido total de OMLA 30 titulado frente a KOH.

Figura 12A. O monitoramento de administração de OMLA 30 em formulação de pessário, que apresenta tanto um efeito imediato assim como um efeito prolongado sobre o pH no trato vaginal.

Figura 12B. O monitoramento de administração de OMLA 30 em formulação de comprimido vaginal liofilizado, que apresenta um efeito algo mais lento na redução do pH e uma duração total de 72 h.

Figura 12C. O monitoramento de administração de gel Lactal® que apresenta um efeito imediato sobre o pH, mas nenhuma tendência de nenhum efeito persistente sobre manter um pH baixo.

Figura 12D. O monitoramento de administração de Vivag® que aumenta inicialmente o pH e depois reduz o mesmo. O efeito de redução parece estar presente sob um período de pouco mais de 12 h.

Exemplos

Exemplo 1

Preparação de um oligómero de ácido láctico

Produziram-se oligômeros de ácido láctico (OMLA) a esquentar uma qualidade comercial de ácido láctico (LA), que contém 85% de LA e 15% de água, a 120°C em tubos abertos durante tempos diferentes, a oligomerizar desse modo LA em diversos graus e produzir produtos com viscosidade variante. O número do produto de OMLA (por exemplo, OMLA 12) indica por quantas horas se esquentou o mesmo.

Caraterizaram-se os diversos oligômeros tal como se descreve no exemplo 9.

Exemplo 2

Libertação in vitro de ácido láctico de OMLA 12

Esta experiência demonstra a eficiência de OMLA como uma fonte de componentes ácidos e para conservar um pH baixo durante um tempo prolongado.

A libertação de acidez de OMLA (OMLA 12, formado após 12 horas a 120°C). Colocou-se OMLA 12, 1 g, numa bolsa de diálise que se colocou em água destilada, 50 ml, a temperatura ambiente. Agitou-se a água continuamente com um agitador magnético. Mediu-se o pH da água em intervalos regulares, após substituir o líquido assim como durante os intervalos entre intercâmbios. Após 3, 7 e 47 horas intercambiou-se a água com água doce. Mostram-se os resultados na figura 1, em que os gráficos demonstram as mudanças de pH medidas em água fora da bolsa de diálise. A figura 1A representa o valor de pH 1 h após substituir o líquido, e as figuras 1B-1D mostram a mudança de pH através dos períodos entre os intercâmbios de água fora da bolsa de diálise. É evidente que OMLA produz ácido durante muitas horas (dias) durante as condições experimentais.

Os resultados indicam que a libertação de componentes ácidos de OMLA é constante e prolongada.

Exemplo 3

Libertação in vitro de ácido láctico de OMLA 31

Esta experiência demonstra a eficiência de OMLA como uma fonte de componentes ácidos e para conservar pH baixo durante um tempo prolongado e permitir comparação se o efeito pode relacionar-se com o peso molecular de OMLA.

Realizou-se uma experiência idêntica ao exemplo 2 com OMLA 31 (formado após 31 horas a 120°C), embora se intercambiou a água fora do saco de diálise mais frequentemente (cada hora até 7 h, e depois após 21, 45 e 88 h). Mostram-se os resultados na figura 2. A figura 2A representa o valor de pH 1 h após substituir o líquido, e as figuras 2B-2D mostram mudança de pH através dos períodos entre os intercâmbios de água fora da bolsa de diálise.

As conclusões são as mesmas que as proporcionadas no exemplo 2. Além disso, demonstra-se que dependendo do peso molecular de OMLA a redução de pH pode ser maior ou menor: foi mais fácil manter um pH entre 3 e 4,5 quando se utilizou OMLA 31, enquanto que com OMLA 12 o pH foi abaixo de 3,0 durante intervalos de tempo longos.

Exemplo 4

Titulação de grupos carboxílicos livres em OMLA

A experiência demonstra acidez de OMLA como um conteúdo de grupos carboxílicos e avalia a taxa de hidrólise de OMLA para LA livre.

Suspenderam-se 209 mg de OMLA 31 em água pura a 20°C e titulou-se a solução com KOH (0,01 M) até que se obteve uma solução neutra (tal como se verifica com um indicador de pH). A quantidade de KOH necessária para neutralizar a solução no tempo zero era equivalente a aproximadamente 100 mg de LA. A intervalos regulares, quando a produção espontânea de LA tinha reduzido o pH, adicionou-se mais KOH para manter a solução neutra. Mostram-se os resultados na figura 3, e demonstram que existe uma produção bastante constante dos equivalentes de OMLA 31 ao longo do tempo, poucos mg por hora durante condições neutras. (Espera-se

que todo o OMLA 31 esteja hidrolisado quando se tenham formado aproximadamente 230-240 mg de LA.)

Os resultados demonstram que a degradação de OMLA para libertar LA é lenta, mas o entorno ácido inicialmente produz-se devido aos grupos livres carboxílicos de OMLA.

Exemplo 5

Comparação de libertação *in vitro* de ácido láctico de ácido láctico e OMLA 30, respetivamente, através de uma membrana de diálise

A experiência demonstra a diferença entre LA e OMLA com respeito à capacidade de manter constante o pH ácido e demonstra que a hidrólise de OMLA para LA é lenta. Colocaram-se 200 mg de LA ou OMLA em bolsas de diálise. Imergiram-se as bolsas em 50 ml de água (37°C) e agitaram-se na mesma temperatura durante 48 horas. Após 3, 6, 24 e 48 horas removeu-se o líquido aceitador e substituiu-se por água doce. Mediu-se o pH a intervalos regulares. Titulou-se o líquido com KOH 0,1 ou 0,01 M para medir quantos equivalentes de LA foram libertados. Adicionou-se então um excesso de KOH e após 24 horas titulou-se a solução com HCl 0,1 ou 0,01. Isso foi para avaliar quanto do polímero foi dissolvido, mas não experimentou hidrólise. Apresentam-se os resultados na figura 4A. Mediu-se o pH fora das bolsas de diálise cada hora entre 1 e 10 e periodicamente até 48 horas (figura 4B).

Liberta-se LA da bolsa de diálise imediatamente, enquanto que se liberta 50% de OMLA (porção com peso molecular menor e LA livre) rápido e se liberta OMLA lentamente. A porção de OMLA que se difunde através da membrana de diálise, mas não liberta LA pode medir-se após hidrólise total com KOH

(linha do meio, figura 4A). Se se coloca OMLA na bolsa de diálise, a libertação lenta dos componentes ácidos permite manter constante o pH ácido durante um tempo longo apesar da mudança frequente de água fora da membrana de diálise. O LA por si mesmo não pode manter o pH ácido constante posto que está tudo presente nos meios aceitadores após um tempo curto e remove-se enquanto que se intercambia o fluido aceitador. Isso demonstra que OMLA é adequado para manter um entorno ácido constante e esse efeito não é possível quando se utiliza LA.

Exemplo 6

Libertação *in vitro* de ácido láctico de uma formulação que contém OMLA 16

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

Misturou-se OMLA junto com uma parte da glicerina. Misturou-se o resto de substâncias e esquentou-se até a gelatina dissolver-se e adicionou-se à mistura de glicerina e OMLA. Após a homogeneização, verteu-se a mistura nas formas de pessário e refrigerou-se.

Colocaram-se os pessários (2,5 g) no aparelho de fluxo contínuo da Ph. Eur. para o teste de dissolução de supositórios e realizou-se o teste de libertação. O aceitador foi água (37°C, a velocidade de fluxo foi de 12,5 ml/h). Após 2, 4, 6, 8 e 10 h coletou-se o líquido e mediram-se o conteúdo de LA e o pH. Mostra-se o perfil de libertação de LA assim como o pH da água nas figuras 5A e

5B. Apesar da rápida desintegração e dissolução de gelatina dos pessários a libertação de ácido continua durante um longo tempo. A libertação de ácidos dá como resultado pH baixo durante um longo tempo, apesar do facto de que todo o tempo a água doce está a fluir através da câmara - LA por si mesmo poderia ter sido completamente removido durante esse tempo.

Realizou-se outra experiência tal como se descreveu anteriormente com quantidades diferentes de OMLA nos pessários, desde 33% (como no exemplo 4) através de 16,5% a 3,3%. Mostram-se os resultados na figura 6. A libertação de ácidos (% total) de pessários não depende da razão de OMLA-gelatina, embora devido ao conteúdo mais baixo de OMLA no pessário 0,1/3 g a redução de pH é a menor. Portanto o conteúdo de OMLA na formulação é um fator que permite a regulação do pH.

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

Exemplo 7

Libertação *in vitro* de ácido láctico de OMLA 20 numa formulação de gel

| Preparação de gel: | [g] |
|---------------------------------------|---------|
| OMLA 20 | 1,0 |
| Hidroxietilcelulose (Natrosol 250) | 0,25 |
| Glicerol | 1,5 |
| Etanol a 95% v/v | 2,0 |
| Água | ad 10,0 |

Dissolveu-se OMLA numa mistura de etanol e glicerina. Suspendeu-se hidroxietilcelulose em água e adicionou-se à solução de OMLA enquanto se agitava intensivamente. Esquentou-se então a mistura até 50°C e agitou-se continuamente até que se formou o gel.

Colocou-se 1 g do gel (OMLA a 10%) numa câmara magnética de diálise e agitou-se em 50 ml de água a 37°C. Após 1, 4, 8, 24 e 28 horas, substituíram-se 20 ml do fluido aceitador por água doce (37°C). Mediu-se o pH das amostras e titularam-se 10 ml da amostra com KOH 0,01 M e a partir disso calculou-se a quantidade do LA. Mostram-se os resultados na figura 7.

A libertação de ácidos de OMLA do gel é prolongada e não mostra a "explosão" inicial como se observou para substância de OMLA (figura 3), o que resulta da libertação lenta de OMLA da matriz de gel. Como consequência o pH do fluido aceitador é constante durante um longo tempo.

Exemplo 8

Libertação *in vitro* de ácido láctico de OMLA 10 numa formulação de disco

Esta experiência demonstra se pode incorporar-se OMLA numa formulação não degradável sólida que pode libertar componentes ácidos e manter o pH do entorno reduzido.

Preparação do disco:

Dissolveram-se 0,5 g de OMLA 10 e 2,5 g de etilcelulose junto em cloreto de metíleno. Colocou-se a mistura numa placa de Petri onde deixou-se que o solvente evaporasse e formou-se o disco.

Teste de libertação:

Cortou-se o disco em duas partes e colocaram-se ambas delas em frascos separados cheios com 50 ml de água (37°C). Agitou-se o conteúdo dos frascos a 37°C e após 1, 3, 6, 24, 48, 72 e 96 h removeu-se o líquido e substituiu-se por água doce.

Titularam-se 25 ml do líquido coletado com KOH 0,01 M. Com o fim de avaliar a quantidade dos componentes ácidos que se libertou, mas não se hidrolisou, adicionou-se o excesso da base e após poucas horas titulou-se a mistura com HCl 0,01 M. A figura 8A apresenta os resultados do teste de libertação sem (amostra A) e com a etapa de hidrólise adicional (amostra B).

Mediu-se o pH no resto do líquido. A figura 8B apresenta as mudanças em valor de pH com o progresso da experiência.

A figura 8A demonstra que a libertação de componentes ácidos do disco de etilcelulose é lenta e pode manter-se durante um longo tempo (dias). Após 5 dias só se libertou 15-20% de LA. Isso mantém constante o pH ácido do fluido aceitador, apesar do intercâmbio parcial em água doce. Liberta-se também OMLA, que está presente após a hidrólise total em LA (amostra B). Após 4 dias cerca de 70% de OMLA ainda reside no disco. A mudar a composição da matriz podem lograr-se diferentes taxas da libertação do fármaco do disco.

Exemplo 9

Análise de massa de oligómeros de LA produzidos a esquentar até 120°C durante 10, 20 e 31 horas, respetivamente.

Análise de massa ESI de oligómeros de LA, produzidos simplesmente a esquentar LA até 120°C em diferentes tempos. Prepararam-se os produtos a esquentar LA até 120°C durante 10 (figura 9A), 20 (figura 9B) e 31 (figura 9C) horas.

Os picos correspondem a: 145: dímero cílico e H⁺, 257: trímero e Na⁺, 329: tetrámero e Na⁺, 401: pentámero e Na⁺, 473: hexámero e Na⁺, 545: heptámero e Na⁺, 617: octámero e Na⁺, 689: nonámero e Na⁺, 761: decámero e Na⁺, 833: undecámero e Na⁺, 905: dodecámero e Na⁺, 977: tridecámero e Na⁺, 1049: tetradecámero e Na⁺, 1121: pentadecámero e Na⁺, 1193: hexadecámero e Na⁺, 1265: heptadecámero e Na⁺, etc.

A “distribuição de Gauss” move lentamente aos pesos moleculares maiores com tempo de aquecimento. Outros parâmetros além do tempo, por exemplo, temperatura, conteúdo de água, pressão, catalisador, etc. influenciarão o resultado. Ao misturar produtos oligoméricos obtidos de maneiras diferentes é possível preparar misturas oligoméricas com qualquer composição.

Exemplo 10

Propriedades mucoadesivas de formulações de OMLA

Levaram-se a cabo experiências químicas e de pré-formulação com o fim de determinar a mucoadesividade de OMLA em gel ou formas semissólidas (veja-se a tabela a seguir). A mucoadesividade para o OMLA julgada para fluido, gel, penso e óvulos vaginais. Proporciona-se a muco(bio)adesividade de acordo com uma escala VAS de 5 graus, em que 0 indica nenhuma propriedade mucoadesiva e 4 propriedades mucoadesivas muito pronunciadas.

Propriedades mucoadesivas de formulações de OMLA

| | Fluido | Gel | Penso | Óvulos vaginais |
|--|--------|-----|-------|-----------------|
| Ácido láctico, pureza de 85% OMLA (principalmente de tetrámero a octámero) | 0 | - | - | - |
| OMLA (principalmente de pentámero a decámero) | - | 3 | 4 | 3 |
| | | 4 | 4 | 4 |

O lactato que contém 15% de água é um líquido e está presente somente na forma fluida, enquanto que o produto de OMLA se torna mais e mais viscoso quando estende o comprimento da molécula.

Exemplo 11

Síntese de oligómeros de ácido láctico (OMLA)

Composição de material de partida

Utilizou-se ácido L-láctico como material de partida. A composição do material de partida em solução aquosa a 25°C em equilíbrio é tal 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 os seus oligómeros em equilíbrio a 25°C

TA: Concentração total de ácido láctico, % p/p

HL1: Concentração de ácido láctico monomérico, % p/p

HL2: Concentração de ácido lactoil-láctico, % p/p, MW=162

HL3: Concentração de ácido lactoil-lactoil-láctico, % p/p,
MW=234

HL4: MW=306

HL5: MW=378

FA: Acidez titulável direta calculada como ácido láctico

W: Percentagem de água, % p/p

P: Grau de polimerização (=TA/FA)

Nota: As concentrações dos oligómeros não se expressam como ácido láctico, senão como relativas ao componente.

Realizaram-se duas séries de síntese. Na primeira série (001/1-5) realizou-se a síntese a esquentar o material de partida mencionado anteriormente que continha 10% p/p de água a 120°C durante 18 h (001/1), 24 h (001/2), 31 h (001/3), 41 h (001/4) e 51 h (001/5). Na segunda série (002/1-5), realizou-se a síntese a esquentar o material de partida mencionado anteriormente que continha 10% p/p de água a 140°C durante 18 h (002/1), 24 h (002/2), 31 h (002/3), 41 h (002/4) e 51 h (002/5). Realiza-se o aquecimento em recipientes abertos a permitir que o conteúdo de água evapore.

Avaliaram-se as composições dos produtos obtidos mediante análise de HPLC.

Determinação de oligómeros:

Separam-se o ácido láctico, lactida, meso-lactida e oligómeros de ácido láctico a utilizar cromatografia de

líquidos e quantificam-se com deteção UV. Realiza-se a separação real dos oligómeros com um sistema de gradiente em que a concentração do solvente orgânico se aumenta durante a corrida. Mede-se a resposta UV dos oligómeros a um comprimento de onda em que se sabe que os enlaces carbonilo e éster se adsorvem. Realiza-se a quantificação a utilizar um método convencional externo.

Determinação de ácidos livres:

Determinou-se o ácido livre a utilizar um Solvotrode e uma titulação não aquosa. Utilizou-se uma mistura de metanol e diclorometano para dissolver as amostras. Realizou-se a titulação a utilizar metanolato de potássio como titulante.

Além disso, observou-se que tanto L como D-lactida estava presente, isto é a síntese não parece ser estereoseletiva e, por conseguinte, prevê-se que tanto oligómeros de ácido L-láctico, oligómeros de ácido D-láctico assim como misturas dos mesmos que incluem misturas racémicas estão presentes.

Composição de produtos

| Nome/código da amostra | Descrição |
|------------------------|---------------|
| 1 | Lac2008.001/1 |
| 2 | Lac2008.001/2 |
| 3 | Lac2008.001/3 |
| 4 | Lac2008.001/4 |
| 5 | Lac2008.001/5 |
| 6 | Lac2008.002/1 |
| 7 | Lac2008.002/2 |
| 8 | Lac2008.002/3 |
| 9 | Lac2008.002/4 |
| 10 | Lac2008.002/5 |

Tabela 1: HPLC de lactida e oligómeros de ácido láctico para amostras Lac2008.001/1-5:

| componente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|------|------|
| meso-lactida [% (p/p)] | <0,1 | <0,1 | <0,1 | <0,1 | <0,1 |
| D+L lactida [% (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 t/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.

Tabela 2: HPLC de lactida e oligómeros de ácido láctico para amostras Lac2008.002/1-5:

| componente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------------|------|------|------|------|------|
| meso-lactida [% (p/p)] | <0,1 | <0,1 | <0,1 | <0,1 | <0,1 |
| D+L lactida [% (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 balanço de massa total destas últimas amostras está incompleto devido a que existem oligómeros superiores de ácido láctico presentes nas amostras. Estes não se incluem na soma HL₁ t/m 18.

Utilizaram-se os resultados mencionados anteriormente para calcular M_n e M_w e o índice de polidispersidade. Obtiveram-se os seguintes resultados.

Tabela 3. Número e pesos moleculares médios em massa e índice de polidispersidade para amostras 1-10

| | Amostra | | | | | | | | | |
|----------------------------|---------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| M_n | 323 | 396 | 472 | 573 | 629 | 571 | 721 | 839 | 1031 | 1138 |
| M_w | 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 |

O número n indica o grau médio de oligomerização (isto é, $n=4$ refere-se ao tetrámero, 5 ao pentámero, 6 ao hexámero, etc.).

Tal como se pode observar a partir da tabela anterior, um aumento no tempo de reação, assim como um aumento na temperatura de reação conduz a um aumento no peso molecular médio. Além disso, o índice de polidispersidade tende a aumentar com o tempo de reação para as séries sintetizadas

com uma temperatura de reação é de 140°C. Além disso, parece como se o índice de polidispersidade é relativamente independente do tempo de reação, quando se emprega uma temperatura de reação de 120°C.

Exemplo 12

Estabilidade de OMLA 30 em água

Preparou-se OMLA 30 a esquentar ácido L-láctico a 120°C durante 30 horas.

O emprego de oligómeros de ácido láctico como formas de depósito de ácido láctico é dependente da sua capacidade de hidrolisar para ácido láctico (ou oligómeros menores) com o fim de manter um pH ácido (ou diminuir o pH) no entorno.

Colocaram-se três amostras de OMLA 30 (1,0 g cada uma) em frascos separados. Misturou-se uma delas com 0,1 g de água (amostra B), outra com 0,5 g de água (amostra C) e uma estava sem água (amostra A). Armazenaram-se todos os frascos durante 1 semana a 60°C. No prazo deste tempo as amostras que continham água (B e C) experimentaram dissolução e uma solução menos viscosa desenvolvida. Armazenou-se também como controlo a amostra A a 4°C (um controlo).

Após 7 dias se titularam as amostras de cada frasco com KOH 0,1 M. Proporciona-se o volume do KOH utilizado na tabela (volume P).

Adicionou-se então um excesso de KOH a cada frasco e após dois dias de agitação consideraram-se as amostras como totalmente hidrolisadas. Titulou-se o excesso de KOH com HCl 0,1 M. A partir desta titulação calculou-se a quantidade de

KOH que reage com LA produzido a partir da amostra totalmente hidrolisada. Considerou-se o volume de KOH que reage com LA a partir de OMLA totalmente hidrolisado como 100% (volume T).

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

só quando F é 100% todos os grupos carboxílicos titulados são de LA, de outra maneira os grupos carboxílicos livres de OMLA contribuem para o valor F.

| Amostra | Armazenamento (7 dias) | Massa de amostra titulada [mg] | Volume de KOH [ml] | F % de grupos carboxílicos livres | F médio (%) | Aspetto |
|-----------------------------|---------------------------|---|--------------------------|--|-------------------|-------------|
| A sem água | 60°C | 236 | 4,85 | 14,83 | 13,0 | Semissólido |
| | | 191 | 3,1 | 11,23 | | Semissólido |
| B 100% 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 | Semissólido |
| | | 224 | 2,4 | 7,97 | | Semissólido |

A partir dos resultados proporcionados anteriormente, observa-se que o produto oligomérico é relativamente estável se a água não está presente e a taxa de hidrólise aumenta com o aumento da concentração de água. Por conseguinte, espera-se que as composições farmacêuticas adequadamente estáveis que contêm os produtos oligoméricos possam obter-se e que tais composições após a aplicação, por exemplo, à vagina libertam ácido láctico de maneira prolongada, que por sua vez pode conduzir a um efeito prolongado, isto é uma manutenção prolongada de um valor de pH ácido na vagina.

Exemplo 13

Composições farmacêuticas que contêm OMLA - comprimidos liofilizados

Preparou-se uma formulação similar a um comprimido a submeter um gel a liofilização numa embalagem blister tal como se descreve no seguinte.

Utilizaram-se os comprimidos liofilizados num estudo *in vivo* piloto (veja-se o exemplo 17)

Gel submetido a liofilização [g]:

OMLA 30 20

lactose 10

Pharmacoat* 6cP 20

Água 50

* hipromelose USP (Shin-Etsu Chemical)

Preparação:

Dissolveu-se lactose em água e adicionou-se hipromelose gradualmente com uma agitação intensiva. Quando se dissolveu o polímero, adicionou-se ao gel resultante OMLA e misturou-se o gel minuciosamente.

Dispensou-se o gel que continha OMLA aos poços de blister (2 g por poço) e liofilizou-se. Obtiveram-se os seguintes "comprimidos":

Comprimido liofilizado (A) [mg]:

OMLA 30 400

lactose 200

hipromelose 400

Liofilização:

Aplicaram-se as seguintes condições de operação durante o processo:

Pressão: 0-2 h - atmosférica

2-48 h - 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 de gel | Qualidade | Quantidade |
|----------------------|---|------------|
| OMLA 30 -- 20,0 (%) | OMLA 10-30, OMLA Lac2008.003; 007; 007; (+LA) | 2-30% |
| Lactose -- 10% | outros açúcares e alcoóis de açúcar | 0-50% |
| Pharmacoat 6cP - 20% | outros tipos de hipromelose, hidroxietilcelulose, carmelose sódica, metilcelulose, outros agentes de gelificação e mucoadesivos # | 0-40% |

| | | |
|--|---|-------------------|
| Água - 50% | com ácidos dissolvidos ou agentes antimicrobianos | 15-90% |
| II. Comprimido liofilizado | Qualidade | Quantidade |
| Tamanho do cilindro: diâmetro-1 cm altura - 1 cm | qualquer forma adequada para aplicação vaginal | |
| OMLA 30 - 400 mg/comp. | como para o gel | 50-1000 mg |
| Lactose - 200 mg | - " - | |
| Hipromelose | - " - | |
| III. Preparação de gel | | |
| Dissolveu-se lactose em água e adicionou-se hipromelose gradualmente com uma agitação intensiva. | Pode adicionar-se lactose ao gel de hipromelose pronto. | |
| Quando se dissolve o polímero, ao gel resultante adicionou-se OMLA e misturou-se o gel minuciosamente. | A dispersão de OMLA no gel pode realizar-se a temperatura superior (até 80 °C). | |
| Dispensou-se o gel que continha OMLA aos poços de blister (2 g por poço) e liofilizou-se. | Pode realizar-se liofilização em outras formas farmacêuticas unitárias ou em tabuleiros. Neste último caso cortam-se os discos (cilindros) da lâmina liofilizada. | |
| IV. Liofilização | | |

| | | |
|-------------------------------|---|--|
| Tempo - 48 h | 24-60 h | |
| Temperatura (de -40°C a 30°C) | Pode realizar-se o congelamento a temperatura inferior (por exemplo -20°C). A temp. mais alta: 10-50°C. | |
| Pressão | Até 20 mbar | |
| Tempo-temperatura | Plano diferente pode ser adequado | |

tal como já se listou no presente documento

Exemplo 14

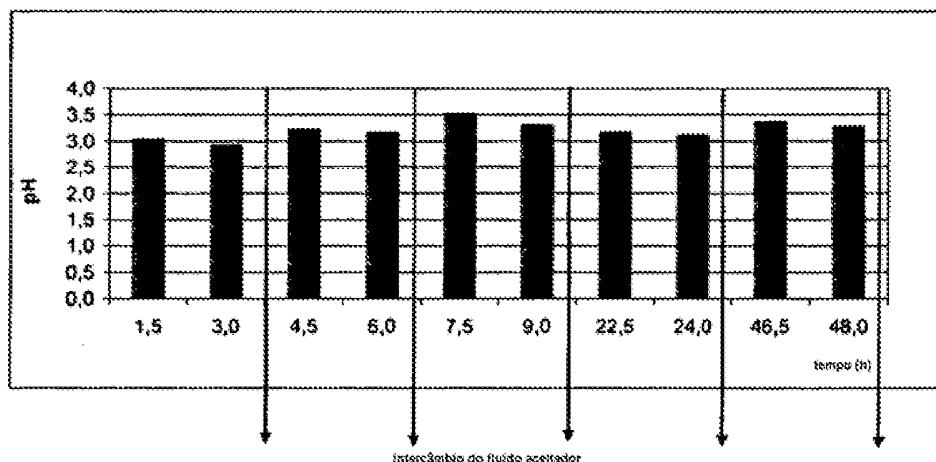
Libertação in vitro de ácido láctico de comprimidos liofilizados

Testaram-se os comprimidos liofilizados, A, descritos no exemplo 13 e que continham OMLA 30 com respeito à libertação de ácido láctico. Realizou-se o experimento a colocar ½ comprimido numa bolsa de diálise (37°C) tal como se descreve no exemplo 2 no presente documento. Obtiveram-se os seguintes resultados.

Libertação de ácidos de comprimido liofilizado de OMLA
(método da bolsa de diálise - 50 ml do fluido) 14.03.2008

medidas de pH

| Comprimido 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 como ácido láctico - % total)

| 20% Pharmacoat 6 cP | ácidos libertados (%) | | | | | tempo (h) |
|---------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|--------------|
| | 3 | 6 | 9 | 24 | 48 | |
| 20% Pharmacoat 6 cP | 29,99 | 44,31 | 52,87 | 85,49 | 98,90 | |

Mostram-se os resultados na figura 10. Os resultados mostram que é possível manter um pH baixo durante um período de tempo de pelo menos 48 horas. As medições de pH e a determinação de ácido libertado (isto é a utilizar titulação com KOH) estão de acordo.

Exemplo 15

Libertação *in vitro* de ácido láctico a partir de comprimidos liofilizados que contêm diferentes tipos de polímeros mucoadesivos

Descreve-se na seguinte tabela a composição de comprimidos liofilizados (e os géis submetidos a liofilização). Os

comprimidos contêm polímeros mucoadesivos, que melhoram a aderência dos comprimidos à mucosa (por exemplo, a mucosa vaginal) após a 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 quantidade | HPMC (a) 20 | HPMC +MC (b) 10 | HPMC +MC (c) 5 | HEC (d) 15 |
| água | até 100 | até 100 | até 100 | até 100 |
| Comprimido 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 utilizada <i>in vivo</i> ; os resultados apresentados em detalhes anteriormente (veja-se o exemplo 14) | | | | |

HPMC (a)

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

HPMC + MC (b)

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

HPMC + MC (c)

hipromelose e metilcelulose - Metolose 65SH - 4000 cP (Shin-Etsu Chemical)

HEC (d)

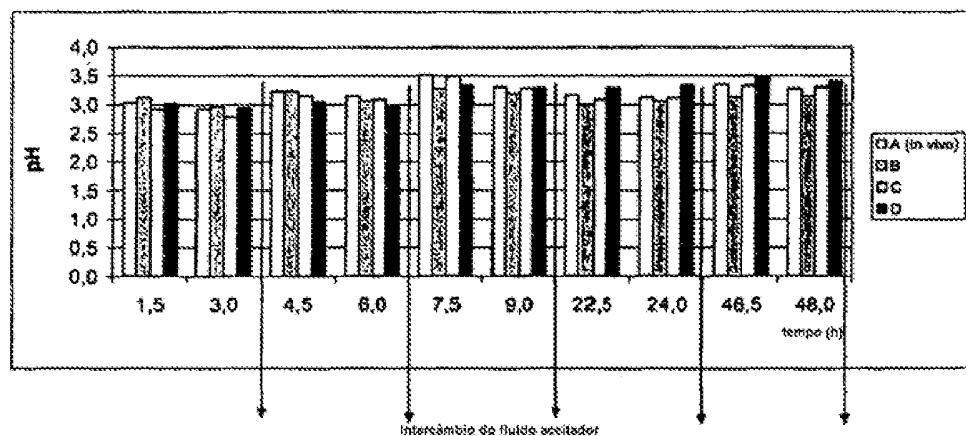
hidroxietilcelulose - Natrosol L - 76 cP (Aqualon)

Estudou-se a libertação de ácidos a partir dos liofilizados tal como se descreveu anteriormente no exemplo 14 para o comprimido liofilizado Pharmacoat 606.

medidas do pH

| Formu- lação | pH | | | | | | | | | | - tempo h |
|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|
| | 1,5 | 3,0 | 4,5 | 6,0 | 7,5 | 9,0 | 22,5 | 24,0 | 46,5 | 48,0 | |
| 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 | |

Mostram-se os resultados das composições A-D desde a esquerda até a direita em cada bloco



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

| Formulação | Ácidos libertados (%) | | | | | - 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 | |

Mostram-se os resultados na figura 11. Os resultados mostram que todas as composições testadas podem manter uma diminuição de pH durante pelo menos 48 horas. A libertação de ácido láctico das composições varia. A composição D parece libertar ácido láctico mais rápido que as demais composições, mas ainda de uma maneira prolongada a permitir uma diminuição do pH durante pelo menos 48 horas. Por conseguinte, a escolha de polímero mucoadesivo pode ter algum impacto sobre a taxa de libertação de ácido láctico a partir dos oligómeros.

Exemplo 16

Composições farmacêuticas que contêm OMLA – pessários

Prepararam-se pessários e utilizaram-se num estudo *in vivo* piloto (veja-se o exemplo 17) pessário moldado [mg]:

OMLA 30 500

Macrogol 6000 2000 (prod. Hoechst)

Fundi-se Macrogol 6000 (polioxietilenglicol m.w. 6000 Da) a 50°C e misturou-se OMLA. Transferiu-se a massa quente às formas farmacêuticas unitárias e deixou-se 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 macrogols | 50% - 98% |

| | | |
|--|---|-------------------|
| | sólidos ou a sua mistura com macrogols semissólidos ou líquidos | |
| II. Tamanho | Qualidade | Quantidade |
| Massa similar a torpedo - 2,5 g | Qualquer forma adequada para aplicação vaginal | até 5 g |
| III. Preparação | | |
| Fundiu-se Macrogol 6000 a 50°C e misturou-se OMLA. | Pode aplicar-se temperatura 40-100°C | |
| Transferiu-se a massa quente às formas farmacêuticas unitárias e deixou-se esfriar | O esfriamento pode ser rápido. | |

Exemplo 17

Estudos *in vivo* piloto

Realizou-se o estudo com o fim de investigar diferentes formulações de OMLA em comparação com dois fármacos comercializados (Vivag e Lactal gel).

Utilizou-se um protótipo de um pessário (óvulo vaginal, 500 mg) e um comprimido vaginal liofilizado (400 mg) numa experiência *in vivo* de auto teste de dose única mediante uma voluntária fêmea saudável (idade 56). Monitorou-se o pH vaginal durante de 36 a 96 h. A partir dos resultados tal como podem observar-se nas figuras 12A-12D, que apresentam os resultados da utilização da composição de pessário (A),

comprimido vaginal (B), Lactal® gel (C, 225 mg de LA) e Vivag® (D)), as formulações de OMLA mostram um efeito muito mais prolongado de manter um pH baixo no trato vaginal em comparação com Lactal gel ou Vivag que reduz temporariamente o pH, mas não apresenta de outro modo uma persistência de manter o pH a níveis baixos. Com o comprimido vaginal de OMLA poderiam detetar-se os níveis de pH baixo até 72 h sem desconforto subjetivo informado. Com o pessário de OMLA um efeito inclusive mais prolongado poderia observar-se só com desconforto menor informado. Portanto o efeito de redução do pH persistiu até 60-80 h o que confirma as propriedades mucoadesivas esperadas assim como uma boa tolerabilidade subjetiva. Monitoraram-se as formulações individuais tal como pode observar-se nas tabelas a seguir;

| A Pessário OMLA30 | | B Comprimido vaginal OMLA30 | | Lactal® gel (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; Corrimento e ardência leve. Dia 2; Corrimento leve. Dia 3-5; Nenhum desconforto subjetivo.

Tolerabilidade: Desconforto leve

Aceitabilidade: Boa, mas não ótima

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

Tolerabilidade: Muito boa.

Aceitabilidade: Muito boa.

Em C: Desconforto: Dia 1; Corrimento e ardência leve. Dia 2; Nenhum desconforto. Tolerabilidade: Boa.

Aceitabilidade: Boa.

Em D: Desconforto: Dia 1; Nenhum desconforto.

Tolerabilidade: Boa.

Aceitabilidade: Boa.

Exemplo 18

Protocolo de estudo clínico

Inicia-se um programa de desenvolvimento clínico para demonstrar a utilidade de OMLA em BV e doenças relacionadas. Num estudo inicial, estudar-se-á um grupo de sujeitos femininos, com consentimento, pós-menopáusicas saudáveis. Um objetivo primário será avaliar a tolerabilidade e aceitabilidade do sujeito de diferentes formulações galénicas de formulações de oligómeros de lactato em comparação com produtos comercializados tais como Vivag e Lactal gel. Um objetivo adicional é investigar o aspetto seguro das formulações de oligómeros de lactato galénico.

Desenho do estudo global. O estudo realizar-se-á como um ensaio, de centro único em mulheres peri e/ou pós-

menopáusicas saudáveis. Antes da entrada, os sujeitos experimentarão um exame clínico e ginecológico a incluir história médica, sinais vitais e análise de urina no prazo de 10 dias antes do primeiro dia de estudo. Durante o período de estudo, os sujeitos avaliarão a pontuação de tolerabilidade e aceitabilidade assim como realizarão a avaliação do pH vaginal. As preparações de lactato do estudo dispensar-se-ão na visita 1. Os parâmetros do estudo são; tolerabilidade, aceitabilidade e automedições do pH. As administrações de preparação controlo e de OMLA diferentes separar-se-ão por pelo menos 1 semana. Um seguimento seguro, a incluir exame físico e análise de urina realizar-se-á 2-10 dias após esta última aplicação vaginal de lactato.

Descrição da medicação do estudo. As preparações do estudo serão fornecidas numa forma de pessário ou comprimido vaginal (com ácido láctico) de 400 a 600 mg de equivalentes de lactato. As formulações conterão excipientes que se utilizam comumente (PhEur) em preparações vaginais: hidroxietilcelulose, Macrogol. Todos os sujeitos receberão 1 - 5 preparações ao longo do tempo (máximo de 5 semanas) separadas por pelo menos 7 dias. A medicação do estudo será proporcionada ao sítio de investigação com números de lote/embalagem, certificado de análise e datas de validade/reteste.

Composto ativo: oligómero de lactato

Forma farmacêutica: Pessário ou comprimido

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

Fabricante: Pharmaceutical Faculty, University of Gdańsk, Polônia

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

Regimes de dosagem de fármacos do estudo

Cada sujeito ao longo do tempo, separadas por pelo menos 7 dias, receberá um máximo de 5 formulações galénicas individuais diferentes da preparação do estudo (equivalentes de lactato 400 – 600 mg). Produtos comercializados tais como Vivag e Lactal gel servirão como controlos.

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

Procedimento de aleatorização. Os sujeitos atribuirão o tratamento num desenho aberto. Não se realizará nenhuma avaliação a cega.

Avaliação de dados. Os sujeitos avaliarão a pontuação de tolerabilidade e aceitabilidade assim como realizarão auto-avaliação do pH.

Realizar-se-á um programa de desenvolvimento clínico completo de acordo com os requisitos regulatórios.

Formas de realização específicas

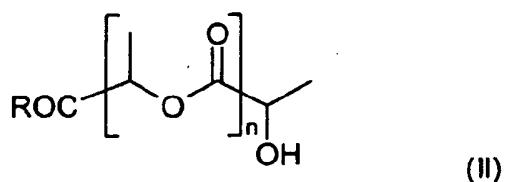
1. Utilização de um ou mais oligómeros de ácido láctico para a preparação de uma formulação para a profilaxia e/ou o tratamento de infeções ginecológicas.
2. Utilização, de acordo com o item 1, em que a infeção é uma infecção bacteriana, tal como vaginose bacteriana,

colpite não específica, colpite senil, cervicite e uretrite.

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

4. Utilização, de acordo com o item 1, em que a infecção é uma infecção viral, tal como vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus herpes simplex (HSV), vírus do papiloma humano (HPV).

5. Utilização, de acordo com o item 1, em que o um ou mais oligómeros de ácido láctico tem a seguinte fórmula II



em que n é um número inteiro de desde 1 até 20 tal como, por exemplo, desde 2 até 20, desde 3 até 20, desde 1 até 15, desde 2 até 15, desde 3 até 15, desde 1 até 10, desde 2 até 10, desde 3 até 10 ou desde 4 até 9, em que R é $R^1R^2N^-$, R^1O^- ou R^1S^- ,

R^1 , R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e selecionam-se de H, alquilo C₁-C₆ a incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo ou arilo a incluir benzilo, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

6. Utilização, de acordo com qualquer um dos itens anteriores, em que um ou mais oligómeros de ácido láctico têm uma viscosidade inerente a 25°C no intervalo de 10⁻³ a

10^{12} Pa·s, tal como de 10^{-1} a 10^9 Pa·s, de 1 a 10^5 Pa·s, quando se determina por um reómetro.

7. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, em que o um ou mais oligómeros de ácido láctico libertam ácido láctico ao longo de 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 se expõe à água a temperatura ambiente.

8. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, 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 oligómeros de ácido láctico é um trímero de ácido láctico (n=2).

9. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, 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 oligómeros de ácido láctico é um tetrámero de ácido láctico (n=3).

10. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, 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 oligómeros de ácido láctico é um pentámero de ácido láctico (n=4).

11. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, 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 oligómeros de ácido láctico é um hexámero de ácido láctico (n=5).

12. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, 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 oligómeros de ácido láctico é um heptámero de ácido láctico (n=6).

13. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, 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 oligómeros de ácido láctico é um octámero de ácido láctico (n=7).

14. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, 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 oligómeros de ácido láctico é um nonámero de ácido láctico (n=8).

15. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, 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 oligómeros de ácido láctico é um decámero de ácido láctico (n=9).

16. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, em que a formulação compreende pelo menos 0,01% p/p do um ou mais oligómeros de ácido láctico.

17. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, em que a formulação compreende desde aproximadamente 0,02% até 100% p/p tal como, por exemplo, desde aproximadamente 0,1% até aproximadamente 95% p/p, desde aproximadamente 1% até aproximadamente 95% p/p, desde aproximadamente 5% até aproximadamente 95% p/p, desde aproximadamente 10% até aproximadamente 90% p/p, desde aproximadamente 15% até aproximadamente 90% p/p do um ou mais oligómeros de ácido láctico.

18. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, em que a formulação se desenha para a administração vaginal.

19. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, em que a formulação é uma formulação sólida, semissólida ou líquida.

20. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, em que a formulação galénica está na forma de um tampão, óvulo vaginal, aerosol vaginal, copo vaginal, gel vaginal, inserção vaginal, penso vaginal, anel vaginal, esponja vaginal, supositório vaginal, creme vaginal, emulsão vaginal, espuma vaginal, loção vaginal, pomada vaginal, pó vaginal, champô vaginal, solução vaginal, pulverização vaginal, suspensão vaginal, comprimido vaginal, haste vaginal, shaum vaginal, disco vaginal, embalagem semipermeável e qualquer combinação dos mesmos.

21. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, em que a formulação compreende adicionalmente um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

22. Utilização, de acordo com o item 21, em que o um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis se selecionam do grupo que consiste em derivados de celulose tais como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), metilcelulose, hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), etilhidroxietilcelulose, carboximetilcelulose e carboximetilcelulose sódica (Na CMC), derivados de amido tal como amido moderadamente reticulado, polímeros acrílicos tais como carbómero e os seus derivados (policarbofílio, Carbopol®, etc.); poli(óxido de etileno) (PEO), quitosano (poli-(D-glucosamina); polímeros naturais tais como gelatina, alginato de sódio, pectina, esclerooglucana, tragacanto, gelana, goma xantana ou goma guar, poli co-(metilvinil éter/anidrido maleico), celulose microcristalina (Avicel®) e crosscarmelose.

23. Utilização, de acordo com o item 22, em que a concentração de um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis estão no intervalo de 0,05 a 10 por cento em peso, tal como de 0,1 a 5 por cento em peso, da formulação.

24. Utilização, de acordo com o item 22 ou 23, em que o um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis são agentes que promovem mucoadesivo vaginal e/ou agentes que ajustam a viscosidade.

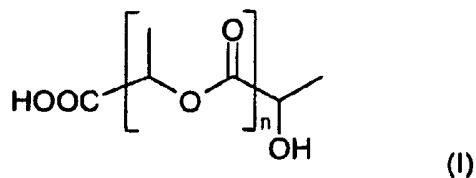
25. Utilização, de acordo com qualquer dos itens anteriores, em que a formulação compreende adicionalmente um ou mais agentes antiadesão.

26. Utilização, de acordo com o item 25, em que a quantidade de agente antiadesão está no intervalo de 0,01 a 10 por cento em peso, tal como de 0,1 a 5 por cento em peso, da formulação.

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

28. Utilização, de acordo com o item 27, em que o agente antimicrobiano se seleciona do grupo que consiste em antibióticos, tais como clindamicina ou metronidazol, óleos essenciais, tais como óleo da árvore do chá, catiões ou elementos, tais como Hg, Cu, Pb ou Ag, polieno antimicótico, imidazol, triazol, aliaminas, equinocandina, aciclovir, amantadina, alcoóis, compostos de amônio quaternário, ácido bórico, gluconato de clorhexidina, peróxido de hidrogénio, peróxido de hidrogénio de ureia, iodo, mercurocromo, dicloridrato de octenina, compostos fenólicos (ácido carbólico), cloreto de sódio, hipoclorito de sódio, nonoxinol e qualquer combinação dos mesmos.

29. Oligómero de ácido láctico com a seguinte fórmula I



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

30. Oligómero, de acordo com o item 29, com a condição de que o oligómero não é um tetrámero de ácido láctico fabricado tal como se descreve no seguinte: A uma solução de éster terc-butílico de tetrámero de ácido láctico (0,6982 g) (1,9268 mmol) em cloreto de metíleno (25 ml) pingou-se uma solução mista de ácido trifluoroacético (2,5 ml) e cloreto de metíleno (2,5 ml), seguido por agitação a temperatura ambiente durante 1 hora após o final do pingado; adicionou-se uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (30 ml) para ajustar o pH da fase aquosa até pH 8, e adicionou-se então cloreto de amônio saturado (50 ml) à mesma para ajustar o pH da fase aquosa até pH 6; extraiu-se o resultante três vezes com dietil éter (100 ml); a solução de extração continha quase todas as impurezas e uma pequena quantidade da substância de interesse; à fase aquosa restante pingou-se ácido clorídrico 1 N (5 ml) esfriado a 0°C, de modo que ajuste o pH da fase aquosa até pH 2-3; extraiu-se a fase três vezes com cloreto de metíleno (150 ml); neste momento, o pH mudou, e portanto utilizou-se ácido clorídrico 1 N a 0°C para manter o pH da fase aquosa a pH 2-3; secou-se o resultante sobre sulfato de magnésio anidro dia e noite, concentrou-se e isolou-se mediante cromatografia em coluna (solvente de desenvolvimento: hexano: dietil éter=1:4) para obter tetrámero de ácido láctico (0,2047 g) (rendimento: 34,7%) como um óleo incolor.

31. Oligómero 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 oligómeros de ácido láctico é um trímero de ácido láctico (n=2).

32. Oligómero 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 oligómeros de ácido láctico é um tetrámero de ácido láctico (n=3).

33. Oligómero 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 oligómeros de ácido láctico é um pentámero de ácido láctico (n=4).

34. Oligómero 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 oligómeros de ácido láctico é um hexámero de ácido láctico (n=5).

35. Oligómero 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 oligómeros de ácido láctico é um heptámero de ácido láctico (n=6).

37. Oligómero 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 oligómeros de ácido láctico é um octámero de ácido láctico (n=7).

38. Oligómero 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 oligómeros de ácido láctico é um nonámero de ácido láctico (n=8).

39. Oligómero 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 oligómeros de ácido láctico é um decámero de ácido láctico (n=9).

40. Formulação que comprehende um ou mais oligómeros de ácido láctico, de acordo com qualquer dos itens 1-39, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

41. Formulação, de acordo com o item 40, a compreender a formulação i) um ou mais oligómeros de ácido láctico ou derivado dos mesmos tal como se define em qualquer dos itens 1-40, ii) uma combinação de um ou mais oligómeros de ácido láctico ou derivado dos mesmos tal como se define em qualquer dos itens 1-40, ou iii) uma combinação de i) e/ou ii) e/ou ácido láctico para a profilaxia e/ou o tratamento de uma infecção microbiana, de acordo com qualquer dos itens 1-4.

41. Formulação, de acordo com o item 39 ou 40, a ser a formulação para a administração intravaginal ou transvaginal.

42. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-41, que comprehende adicionalmente um agente antibacteriano selecionado do grupo que consiste em clindamicina,

tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, cefltoxina.

43. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-42, a compreender adicionalmente a formulação uma formulação de um ou mais agentes antibacterianos para a profilaxia e/ou o tratamento de infecções ginecológicas tal como se define nos itens 1-4.

44. Formulação, de acordo com o item 45, em que o agente antibacteriano se seleciona do grupo que consiste em clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, cefltoxina.

45. Formulação, de acordo com o item 43 ou 44, em que a quantidade de agente antibacteriano está no intervalo de desde 5 mg até 1000 mg por dose.

46. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 43-45, em que o agente antibacteriano selecionado do grupo que consiste em tetraciclina, doxiciclina, azitromicina ou eritromicina se incorpora num tampão.

47. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-46, a compreender adicionalmente a formulação um ou mais agentes antibióticos de espectro amplo.

48. Formulação, de acordo com o item 47, em que o agente antibiótico de espectro amplo se seleciona do grupo que consiste em clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina,

ceftoxina para a profilaxia e/ou o tratamento de gonorreia ou infecções clamidiais.

49. Formulação, de acordo com o item 48, em que a quantidade de agente antibiótico de espectro amplo está no intervalo de desde 100 mg até 3000 mg por dose.

50. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 47-49, em que o agente antibiótico de espectro amplo se seleciona do grupo que consiste em tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, lumefloxacina, norfloxacina, afloxam, ciproflaxina, azitromicina ou cefltoxina para a profilaxia e/ou o tratamento de gonorreia.

51. Formulação, de acordo com o item 50, em que a quantidade de agente antibiótico de espectro amplo está no intervalo de desde 400 mg até 3000 mg por dose.

52. Formulação, de acordo com o item 50 ou 51, a estar a formulação na forma de um tampão.

53. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 47-52, em que a formulação comprehende adicionalmente um ou mais agentes antibióticos de espectro amplo selecionados do grupo que consiste em tetraciclina, doxiciclina e eritromicina para o tratamento de infecções clamidiais.

54. Formulação, de acordo com o item 53, em que a quantidade de agente antibiótico de espectro amplo está no intervalo de desde 100 mg até 2000 mg por dose.

55. Formulação, de acordo com o item 53 ou 54, a estar a formulação na forma de um tampão.

56. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-55, que compreende adicionalmente um agente anticlamidial selecionado do grupo que consiste em tetraciclina, doxiciclina e eritromicina.

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

58. Formulação, de acordo com o item 57, em que a quantidade de agente antifúngico por dose está no intervalo de desde 0,1 mg até 2000 mg para o tratamento de candidíase.

59. Formulação, de acordo com o item 57 ou 58, em que um ou mais agentes antifúngicos selecionados do grupo que consiste em cetoconazol, miconazol e metronidazol e, opcionalmente, o agente incorpora-se num tampão.

60. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-59, que compreende adicionalmente um agente antiviral selecionado do grupo que consiste em aciclovir, fenciclovir, valaciclovir e AZT.

61. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-60, a compreender adicionalmente a formulação um agente antiviral.

62. Formulação, de acordo com o item 61, em que o agente antiviral se seleciona do grupo que consiste em aciclovir, fenciclovir, valaciclovir e AZT.

63. Formulação, de acordo com o item 61 ou 62, em que a quantidade de agente antiviral está no intervalo de desde 100 mg até 1200 mg por dose.

64. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 61-63, em que o agente antiviral é aciclovir e se incorpora num tampão.

65. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-64, que compreende adicionalmente um agente tricomonicida ou parasiticida selecionado do grupo que consiste em metronidazol e clotrimazol.

66. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-65, a compreender adicionalmente a formulação metronidazol para o tratamento de tricomoníase.

67. Formulação, de acordo com o item 66, em que uma quantidade de metronidazol está no intervalo de desde 10 mg até 750 mg por dose.

68. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-67, em que o excipiente farmaceuticamente aceitável é um portador lipófilo ou hidrófilo.

69. Formulação, de acordo com o item 39-68 para a administração intravaginal, que compreende um ou mais portadores lipófilos ou hidrófilos e um ou mais agentes mucoadesivos em concentrações totais no intervalo de desde 60 até 90% p/p e desde 5 até 25% p/p, respetivamente.

70. Formulação, de acordo com o item 39-69, para a administração transvaginal, que compreende um ou mais portadores lipófilos ou hidrófilos, um ou mais agentes mucoadesivos, e um ou mais potenciadores de penetração ou

promotores de sorção em concentrações totais no intervalo desde 60 até 90% p/p, desde 5 até 25% p/p e desde 5 até 20% p/p, respectivamente.

71. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-70, a compreender adicionalmente a formulação um ou mais portadores lipófilos de glicéridos semi-sintéticos de ácidos gordos saturados de 8-18 átomos de carbono.

72. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-71, a compreende adicionalmente a formulação o portador hidrófilo polietilenglicol de um peso molecular de desde 400 até 6000.

73. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-72, em que a concentração de polietilenglicol está no intervalo de desde 60 até 90% p/p.

74. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-73, a compreender adicionalmente a formulação os agentes mucoadesivos alginato, pectina ou hidroxipropilmetylcelulose.

75. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-74, em que a concentração de hidroxipropilmetylcelulose está no intervalo de desde 5 até 20% p/p.

76. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-75, em que o potenciador de penetração é um tensioativo, sal biliar ou etoxiglicol.

77. Formulação, de acordo com o item 76, em que a concentração de etoxiglicol está no intervalo de desde 5 até 30% p/p.

78. Formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-77, em que o agente farmacêutico se incorpora no dispositivo como um sistema de administração de fármaco de libertação controlada.

79. Dispositivo para a administração de uma formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-78, para a profilaxia e/ou o tratamento de uma infecção ginecológica, de acordo com qualquer dos itens 1-4.

80. Dispositivo, de acordo com o item 79, a ser o dispositivo intravaginal.

81. Dispositivo, de acordo com o item 79 ou 80, em que a formulação se administra por via intravaginal ou por via transvaginal.

82. Dispositivo, de acordo com qualquer dos itens 79-81, em que o agente farmacêutico se incorpora no dispositivo como um sistema de administração de fármaco de libertação controlada.

83. Kit para a profilaxia e/ou o tratamento de infecções ginecológicas, de acordo com qualquer dos itens 1-4, que compreende pelo menos um primeiro e um segundo componente, em que o primeiro componente compreende uma formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-78, e o segundo componente compreende instruções de utilização da formulação.

84. Kit, de acordo com o item 83, em que o primeiro componente compreende uma formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-78, e o segundo componente compreende meios para a administração da formulação.

85. Kit, de acordo com o item 84, em que um terceiro componente adicional compreende instruções de utilização da formulação.

86. Kit, de acordo com o item 84 ou 85, em que a formulação está na forma de um dispositivo vaginal e os meios para a administração são um aplicador.

87. Embalagem ou contentor para o armazenamento de um kit, de acordo com qualquer dos itens 83-86.

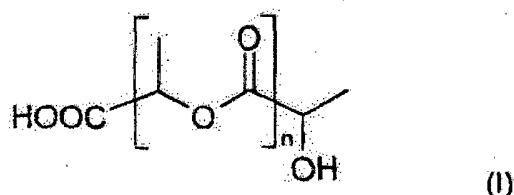
88. Método para a profilaxia e/ou o tratamento de uma infecção ginecológica, a compreender o método administrar a um sujeito que o necessita uma dose eficaz de um ou mais oligómeros de ácido láctico, de acordo com qualquer dos itens 29-38, opcionalmente na forma de uma formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-78.

89. Método para a gestão, a profilaxia e/ou o tratamento de odor de corrimiento vaginal, a compreender o método administrar a um sujeito que o necessita uma dose eficaz de um ou mais oligómeros de ácido láctico, de acordo com qualquer dos itens 29-38, opcionalmente na forma de uma formulação, de acordo com qualquer dos itens 39-78.

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

REIVINDICAÇÕES

1. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização na profilaxia e/ou o tratamento de infeções ginecológicas a administrar o um ou mais oligómeros de ácido láctico à vagina, caracterizado(s) por o um ou mais oligómeros de ácido láctico terem a seguinte fórmula I



em que n é um número inteiro de desde 2 até 25.

2. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado(s) por a infeção ser uma infecção bacteriana.

3. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado(s) por a infecção bacteriana selecionar-se de vaginose bacteriana, colpite não específica, colpite senil, cervicite e uretrite.

4. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado(s) por a infecção ser uma infecção fúngica.

5. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado(s) por a infecção fúngica selecionar-se de candidíase (*Candida albicans*), criptococose e actinomicose.

6. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado(s) por a infeção ser uma infeção viral.

7. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado(s) por a infeção viral selecionar-se de vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus herpes simplex (HSV), vírus do papiloma humano (HPV).

8. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado(s) por n ser desde 2 até 20, desde 3 até 25, desde 3 até 20, desde 2 até 15, desde 3 até 15, desde 2 até 10, desde 3 até 10, desde 4 até 10 ou desde 4 até 9.

9. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado(s) por o um ou mais oligómeros de ácido láctico estarem presentes num produto oligomérico que tem um peso molecular médio em massa de desde aproximadamente 300 até aproximadamente 2.000.

10. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado(s) por a concentração total dos oligómeros HL_2 , HL_3 , HL_4 e HL_5 ser pelo menos aproximadamente 30% p/p, e em que HL_2 é o dímero de ácido láctico, HL_3 é o trímero de ácido láctico, HL_4 é o tetrámero de ácido láctico e HL_5 é o pentámero de ácido láctico.

11. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com qualquer das reivindicações

anteriores, caracterizado(s) por a concentração total de HL_3 - HL_8 ser pelo menos aproximadamente 35% p/p.

12. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado(s) por o um ou mais oligómeros de ácido láctico libertarem ácido láctico ao longo de um período de tempo de pelo menos 8 horas, pelo menos 12 horas, tais 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 se expõe à água a temperatura ambiente.

13. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado(s) por o um ou mais oligómeros de ácido láctico estarem compreendidos numa composição que compreende pelo menos 0,01% p/p do um ou mais oligómeros de ácido láctico.

14. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado(s) por o um ou mais oligómeros de ácido láctico estarem compreendidos numa composição que compreende desde 0,02% até 100% p/p, desde 0,1% até 95% p/p, desde 1% até 96% p/p, desde 5% até 95% p/p, desde 10% até 90% p/p, desde 15% até 90% p/p do um ou mais oligómeros de ácido láctico.

15. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado(s) por o um ou mais oligómeros de

ácido láctico estarem compreendidos numa composição, que se desenha para a administração vaginal.

16. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado(s) por o um ou mais oligómeros de ácido láctico estarem compreendidos numa composição na forma de uma composição sólida, semissólida ou líquida.

17. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado(s) por o um ou mais oligómeros de ácido láctico estarem compreendidos numa composição na forma de um tampão, óvulo vaginal, aerossol vaginal, copo vaginal, gel vaginal, inserção vaginal, penso vaginal, anel vaginal, esponja vaginal, supositório vaginal, creme vaginal, emulsão vaginal, espuma vaginal, loção vaginal, pomada vaginal, pó vaginal; champô vaginal, solução vaginal, pulverização vaginal, suspensão vaginal, comprimido vaginal, haste vaginal, shaum vaginal, disco vaginal, embalagem semipermeável e qualquer combinação dos mesmos.

18. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado(s) por o um ou mais oligómeros de ácido láctico estarem compreendidos numa composição que compreende adicionalmente um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

19. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado(s) por o um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis selecionarem-se do grupo que consiste em derivados de celulose tais como hidroxipropilmetylcelulose (HPMC),

metilcelulose, hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), etilhidroxietilcelulose, carboximetilcelulose e carboximetilcelulose sódica (Na CMC), derivados de amido tal como amido moderadamente reticulado, polímeros acrílicos tais como carbómero e os seus derivados (policarbonilo, Carbopol®, etc); poli(óxido de etileno) (PEO), quitosano (poli-(D-glucosamina); polímeros naturais tais como gelatina, alginato de sódio, pectina, escleroglucana, tragacanto, gelana, goma xantana ou goma guar, poli co-(metilvinil éter/anidrido maleico), celulose microcristalina (Avicel®) e crosscarmelose.

20. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado(s) por a concentração de um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis estarem num intervalo de desde 0,01 até 99,9% p/p.

21. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com qualquer das reivindicações 18-20, caracterizado(s) por o um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis serem agentes que promovem mucoadesivo vaginal e/ou agentes que ajustam a viscosidade.

22. Um ou mais oligómeros de ácido láctico para a sua utilização, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado(s) por o um ou mais oligómeros de ácido láctico estarem compreendidos numa composição que compreende adicionalmente um ou mais agentes antiadesão.

23. Composição farmacêutica, que compreende um ou mais oligómeros de ácido láctico, de acordo com qualquer das reivindicações 1-22, junto com um excipiente farmaceuticamente aceitável, caracterizada por a composição

estar na forma de um tampão, óvulo vaginal, aerossol vaginal, copo vaginal, gel vaginal, inserção vaginal, penso vaginal, anel vaginal, esponja vaginal, supositório vaginal, creme vaginal, emulsão vaginal, espuma vaginal, loção vaginal, pomada vaginal, pó vaginal, champô vaginal, solução vaginal, pulverização vaginal, suspensão vaginal, comprimido vaginal, haste vaginal, shaum vaginal, disco vaginal, embalagem semipermeável vaginal e qualquer combinação dos mesmos.

24. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada por o excipiente farmaceuticamente aceitável selecionar-se do grupo que consiste em hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, etilhidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose sódica, amido moderadamente reticulado, polímeros acrílicos; poli(óxido de etileno), quitosano; e polímeros naturais.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada por o ácido láctico oligomérico conter:
10 - 20% p/p de HL_2 ,
15 - 25% p/p de HL_3 ,
10 - 20% p/p de HL_4 , e
8 - 15% p/p de HL_5 .

26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada por o ácido láctico oligomérico conter:
de 7 a 15% p/p de um dímero de ácido láctico;
de 7 a 15% p/p de um trímero de ácido láctico;
de 7 a 15% p/p de um tetrámero de ácido láctico; e
de 8 a 15% p/p de um pentámero de ácido láctico.

27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caraterizada por o ácido láctico oligomérico conter:
de 2,5 a 1,0% p/p de um dímero de ácido láctico;
de 4 a 15% p/p de um trímero de ácido láctico;
de 5 a 15% p/p de um tetrámero de ácido láctico; e
de 5 a 15% p/p de um pentámero de ácido láctico.

28. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caraterizada por o ácido láctico oligomérico conter:
de 5 a 15% p/p de um trímero de ácido láctico;
de 5 a 15% p/p de um tetrámero de ácido láctico;
de 5 a 15% p/p de um pentámero de ácido láctico;
de 5 a 10% p/p de um hexámero de ácido láctico; e
de 5 a 15% p/p de um heptámero de ácido láctico.

29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caraterizada por os ácidos lácticos oligoméricos conter:
de 2,5 a 7,5% p/p de um trímero de ácido láctico;
de 5 a 10% p/p de um tetrámero de ácido láctico;
de 5 a 10% p/p de um pentámero de ácido láctico;
de 5 a 10% p/p de um hexámero de ácido láctico; e
de 5 a 15% p/p de um heptámero de ácido láctico.

OMLA 12 - mudanças de pH (diálise)

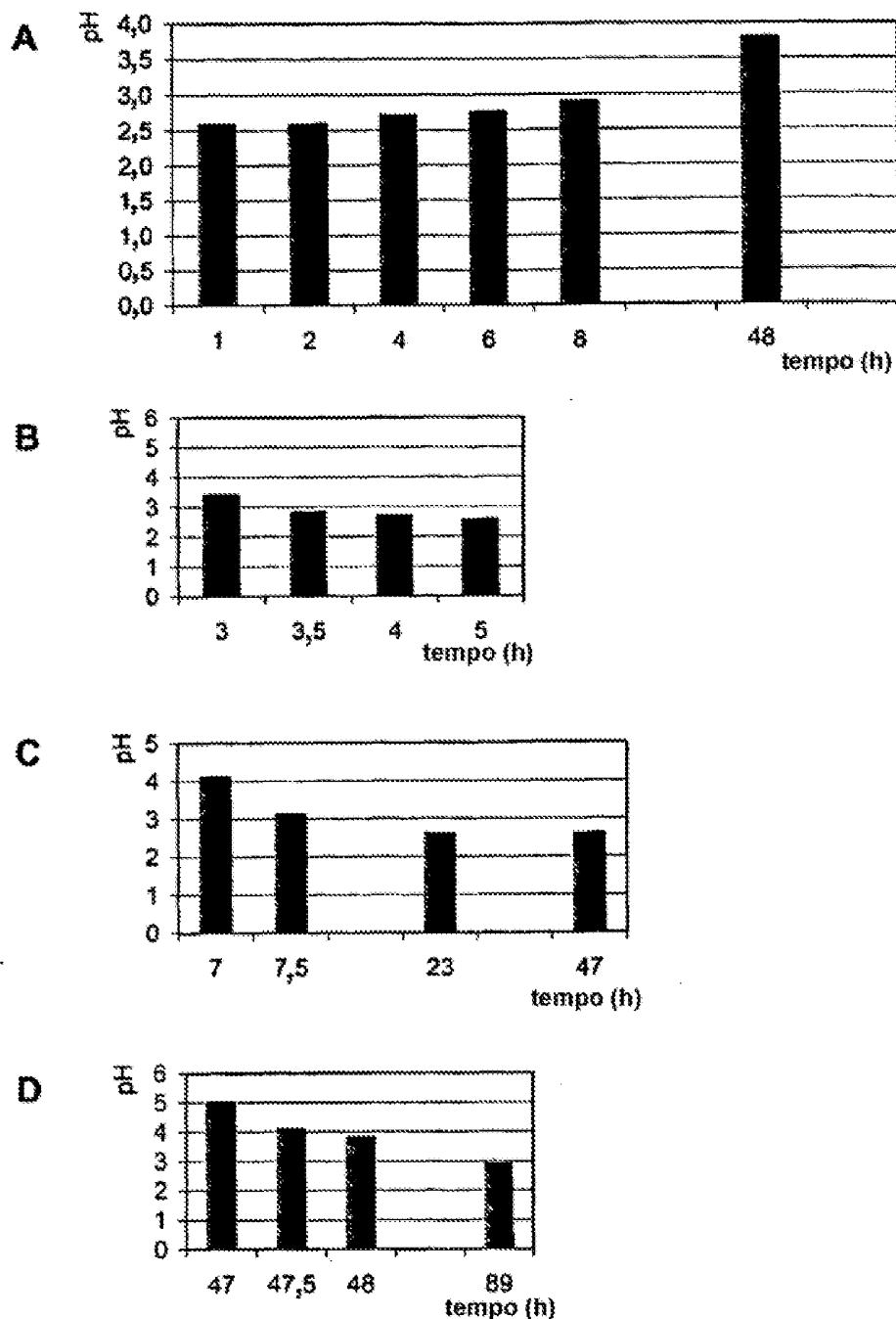


Fig. 1

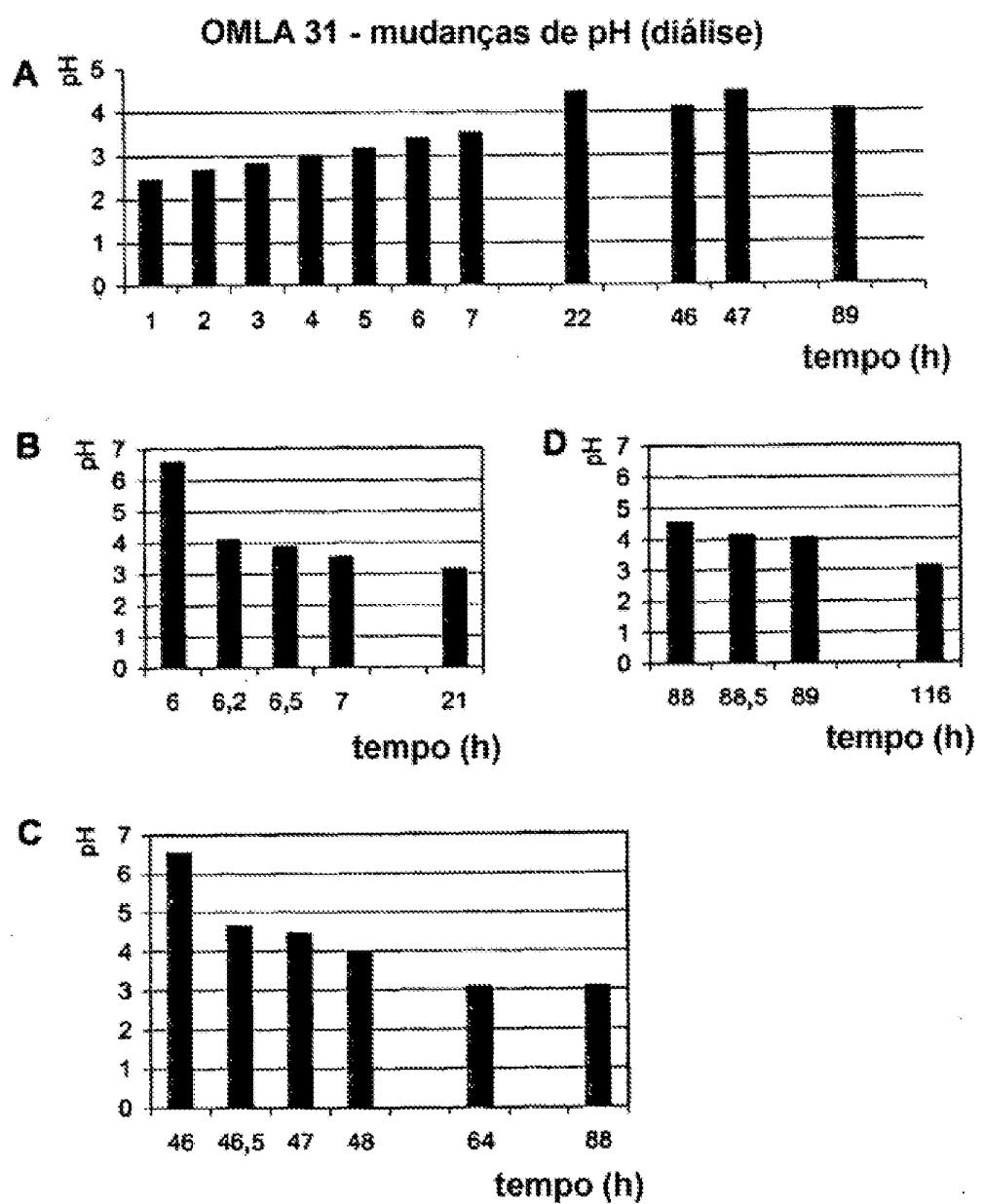


Fig. 2

Perfil de liberação de ácido láctico livre de OMLA 31 (0,209 g)

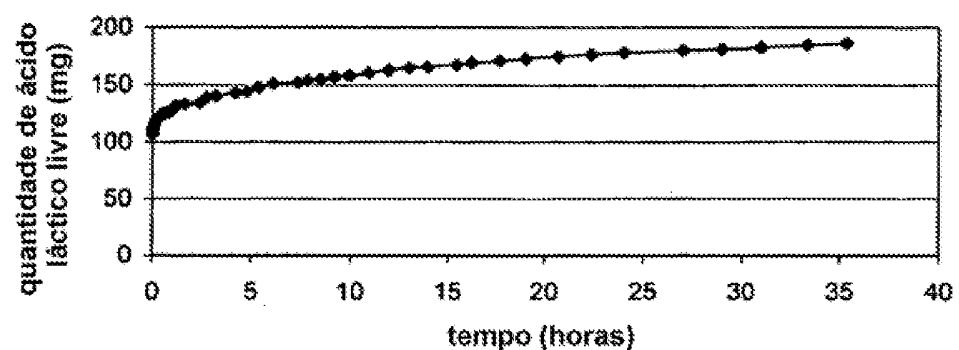
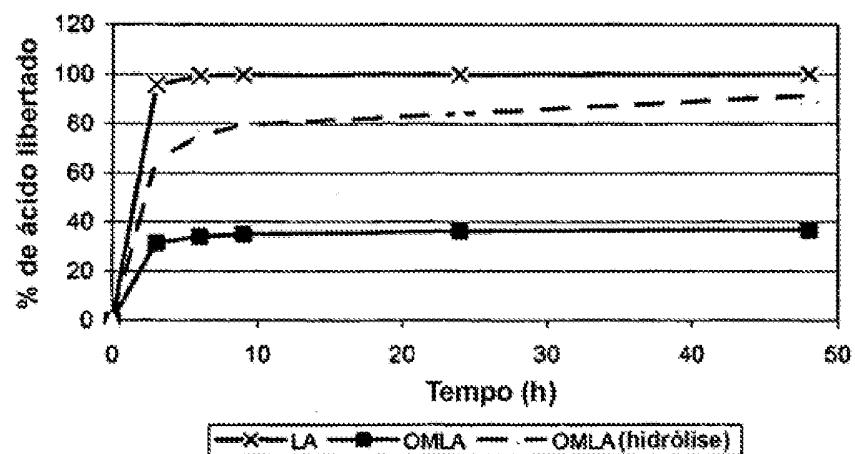


Fig. 3

A

Perfis de liberação de LA e OMLA (titulação com KOH)

**B**

Mudanças nos valores de pH - médio

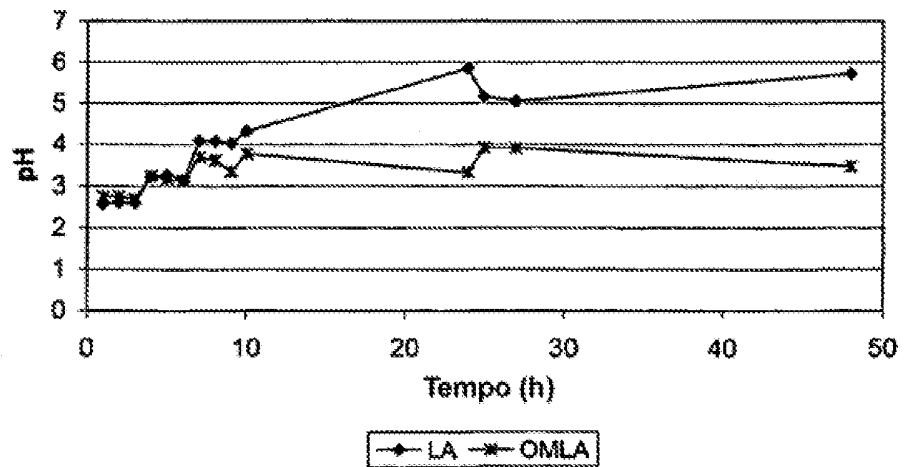


Fig. 4

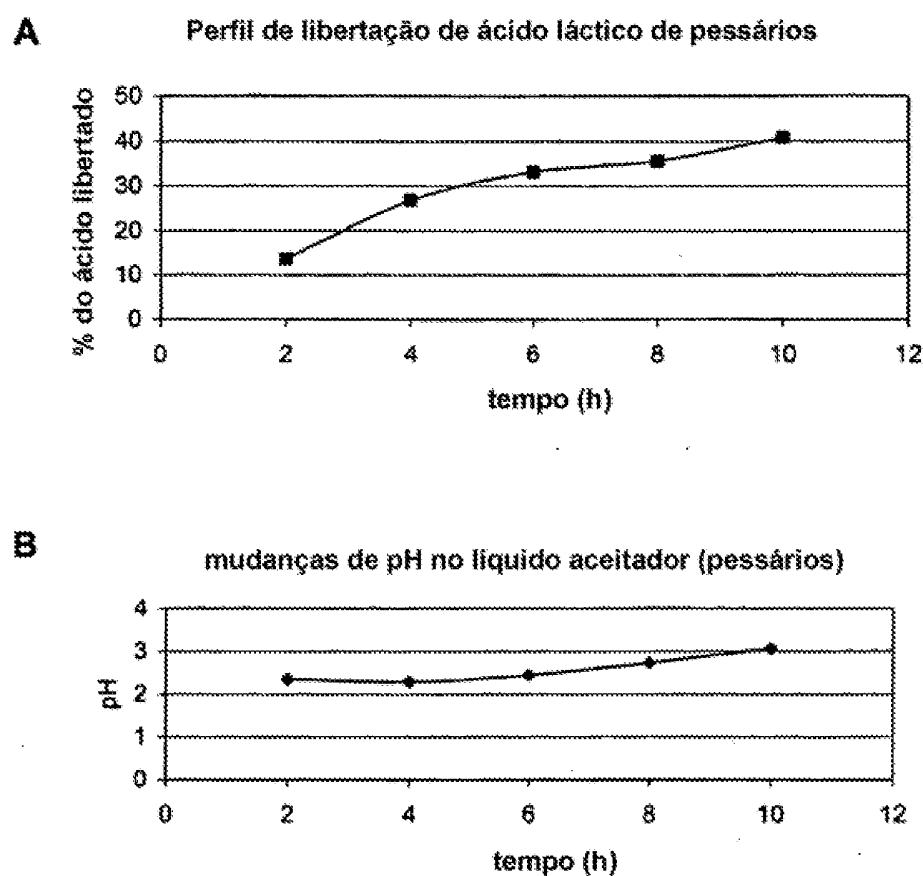
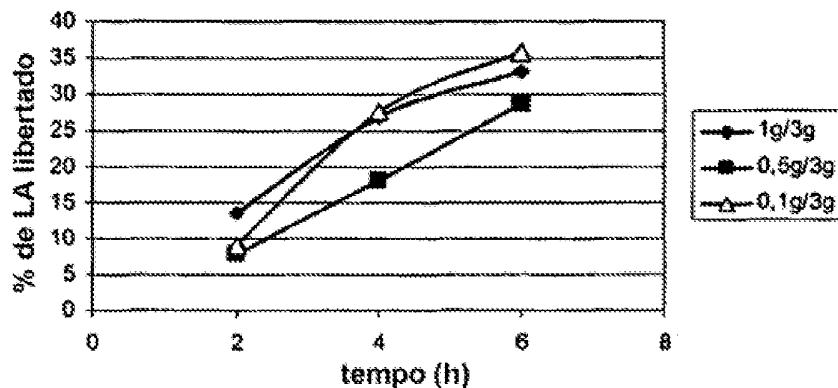


Fig. 5

A

Perfil de liberação de ácido láctico de pessários com concentrações diferentes de OMLA



B

Valor de pH como uma função de concentração de OMLA em pessários

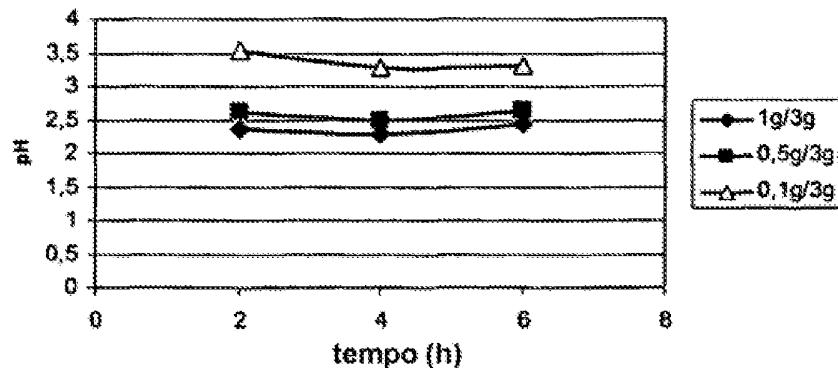


Fig. 6

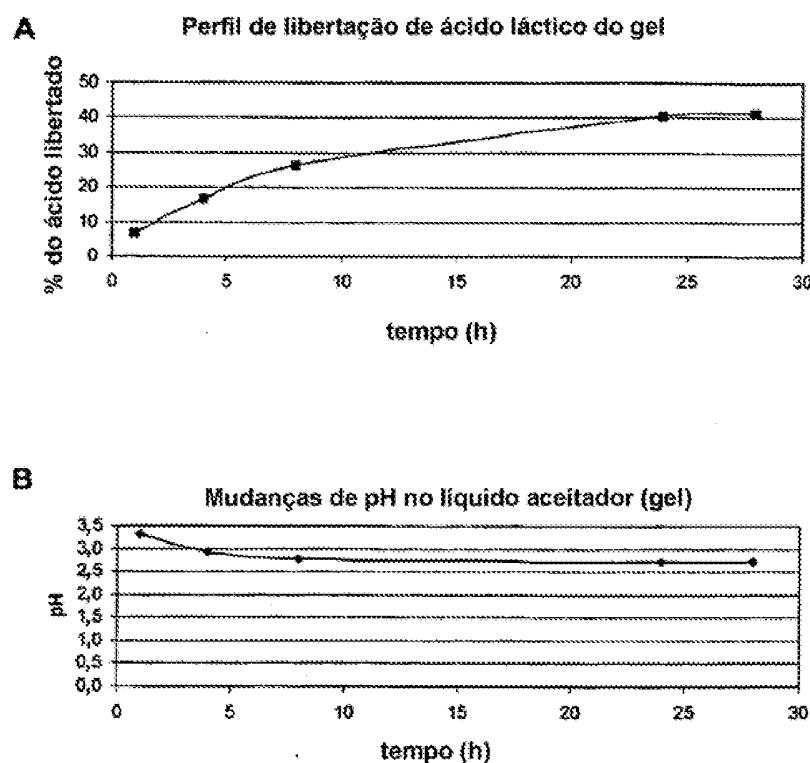


Fig. 7

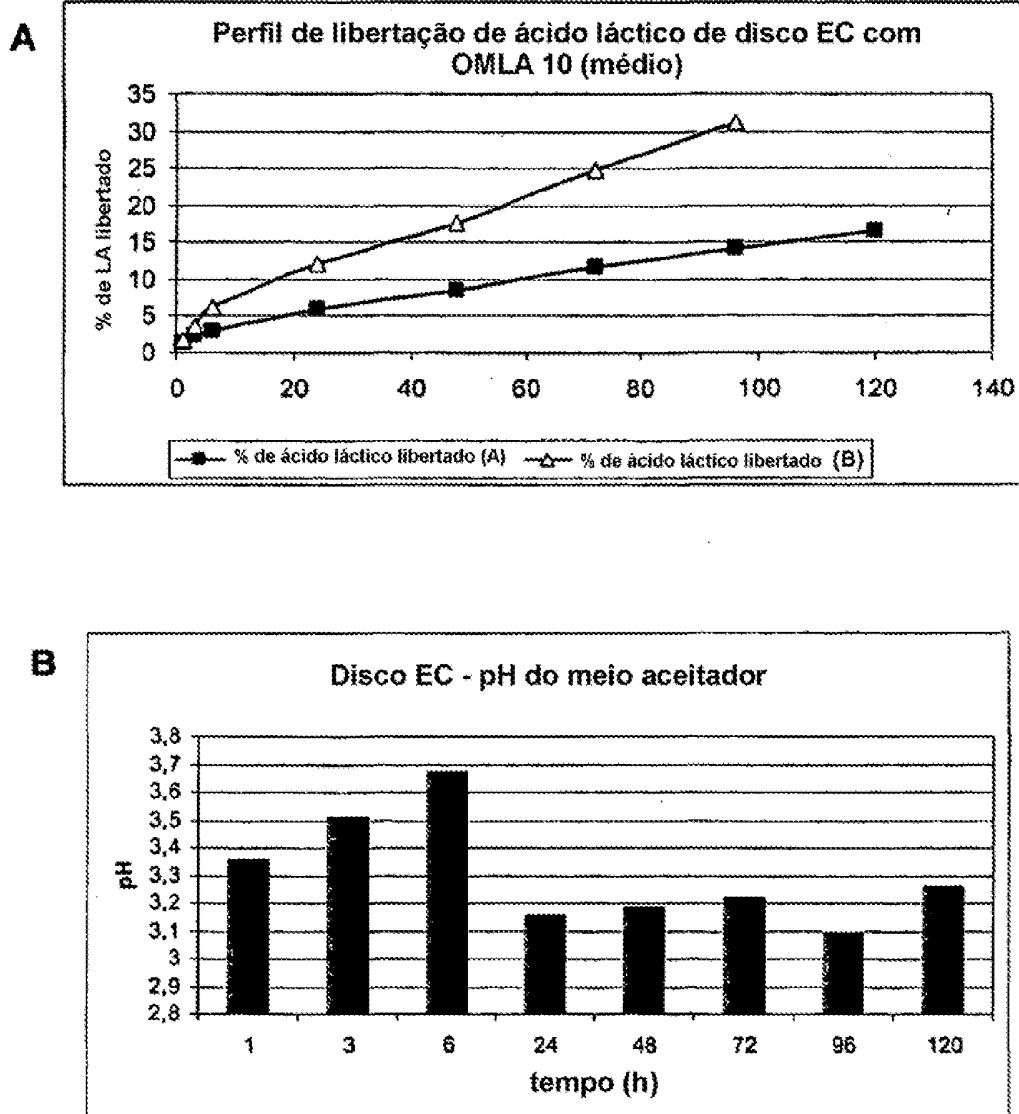


Fig. 8

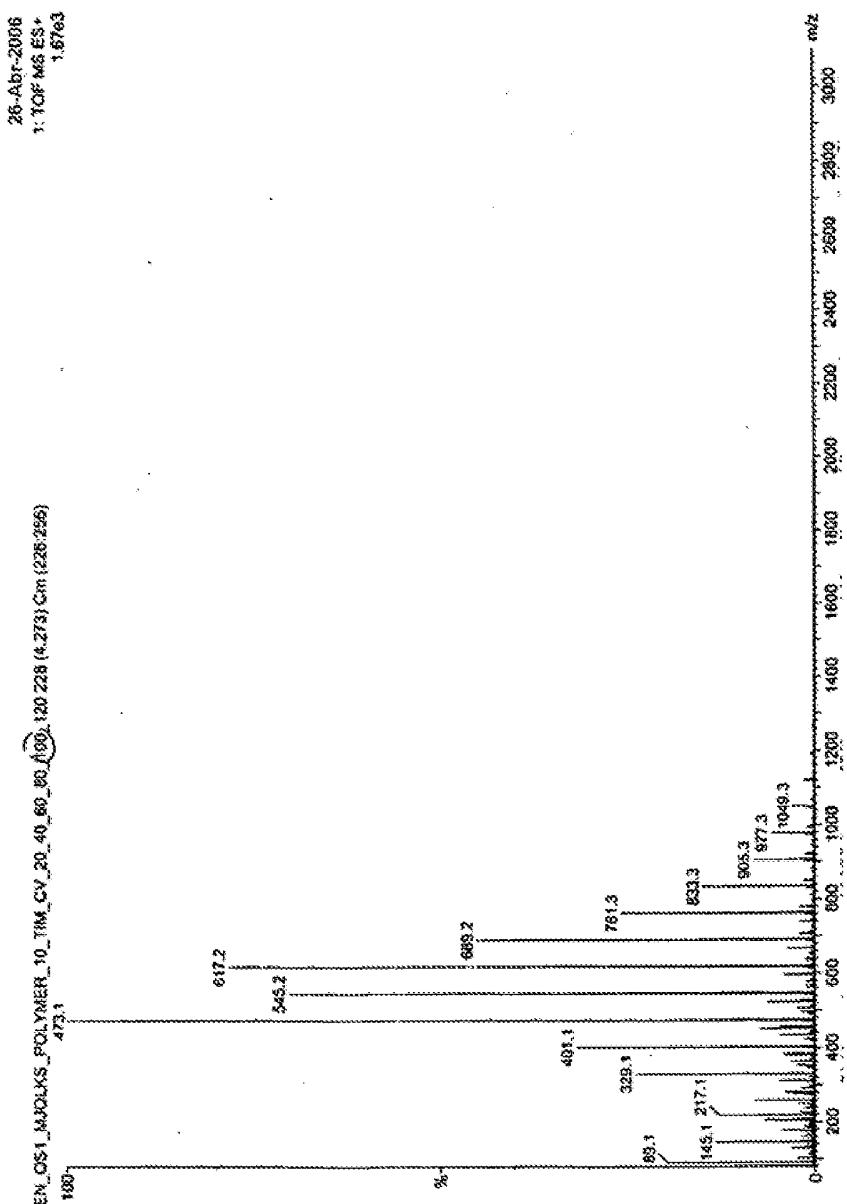


Fig. 9A

10/17

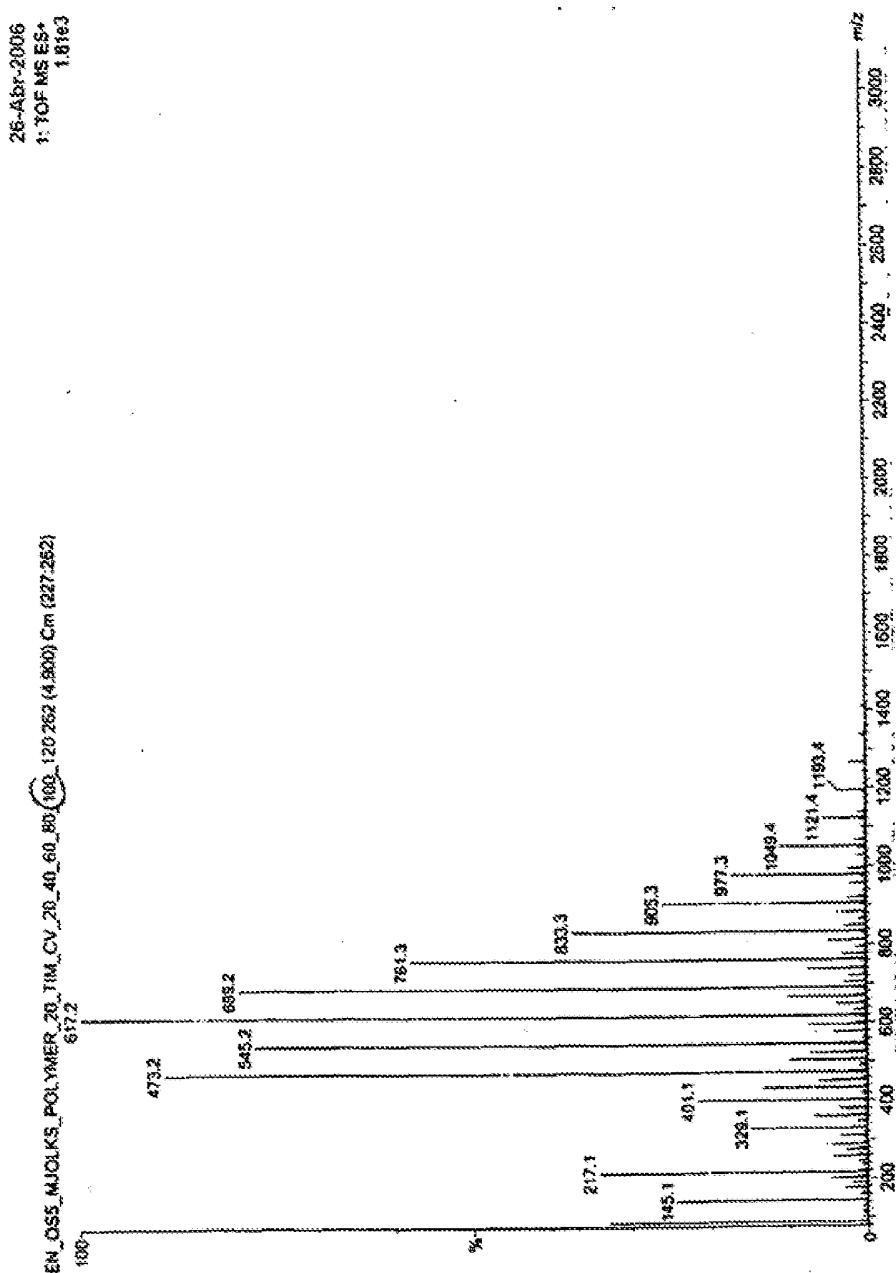


Fig. 9B

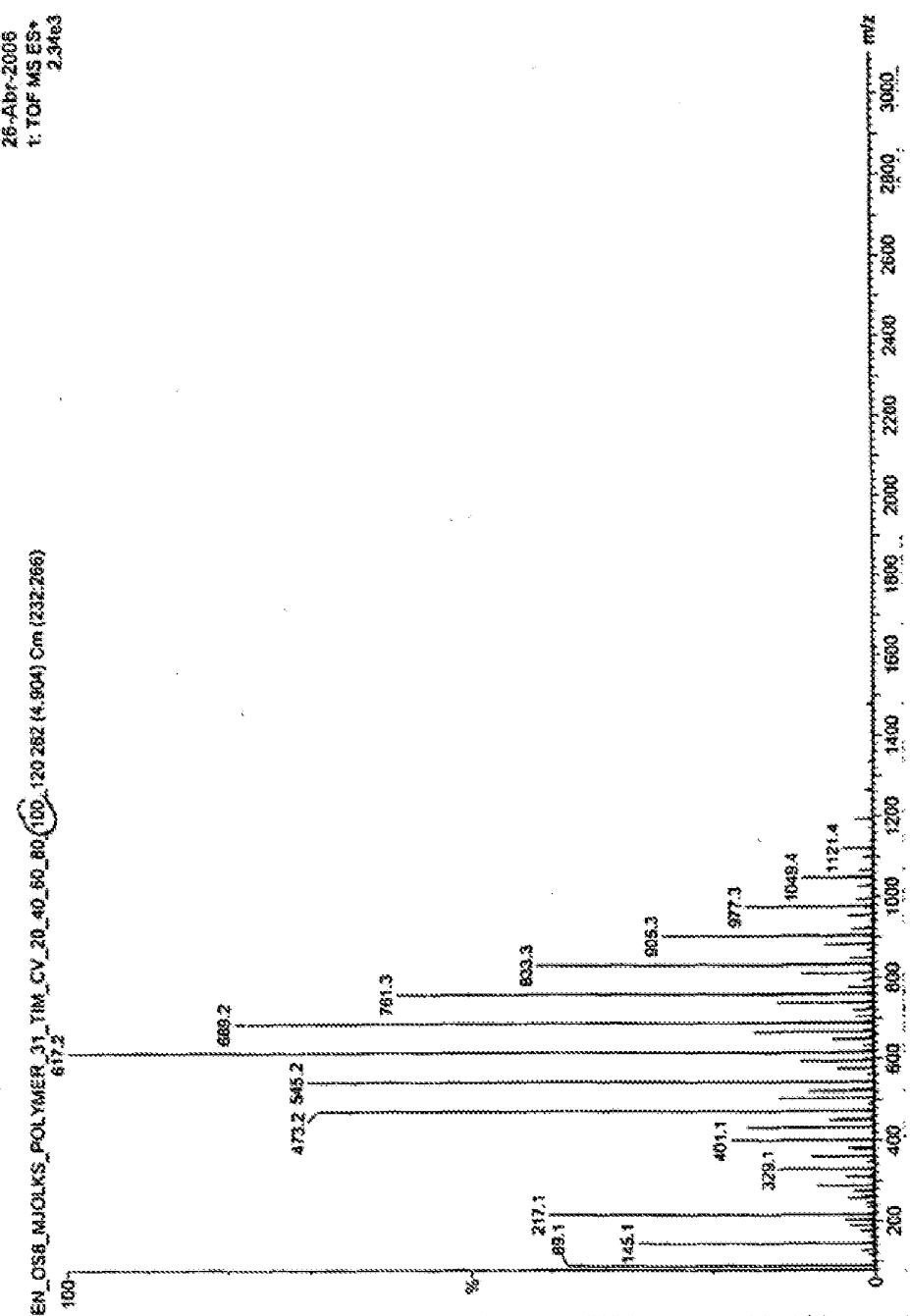


Fig. 9C

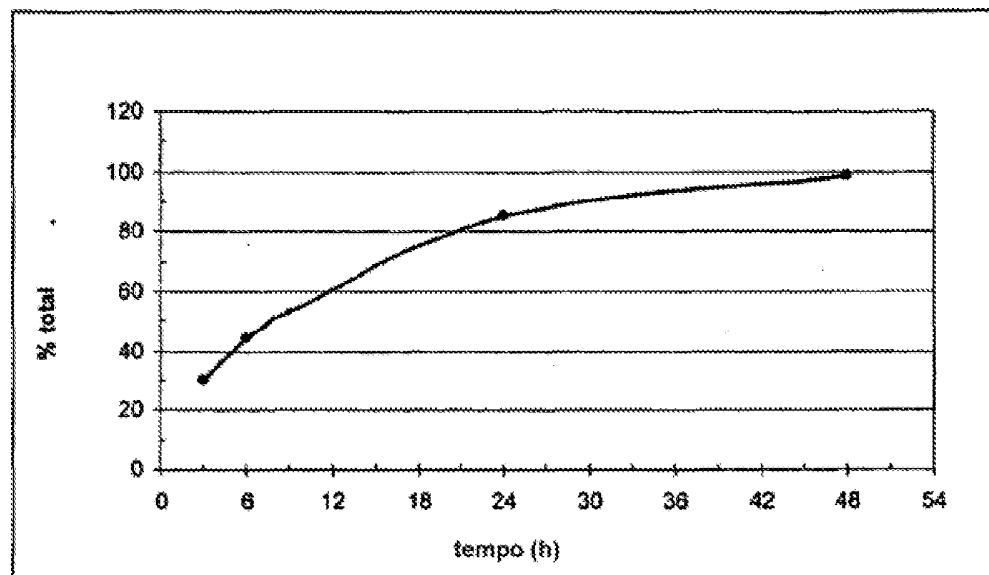


Fig. 10

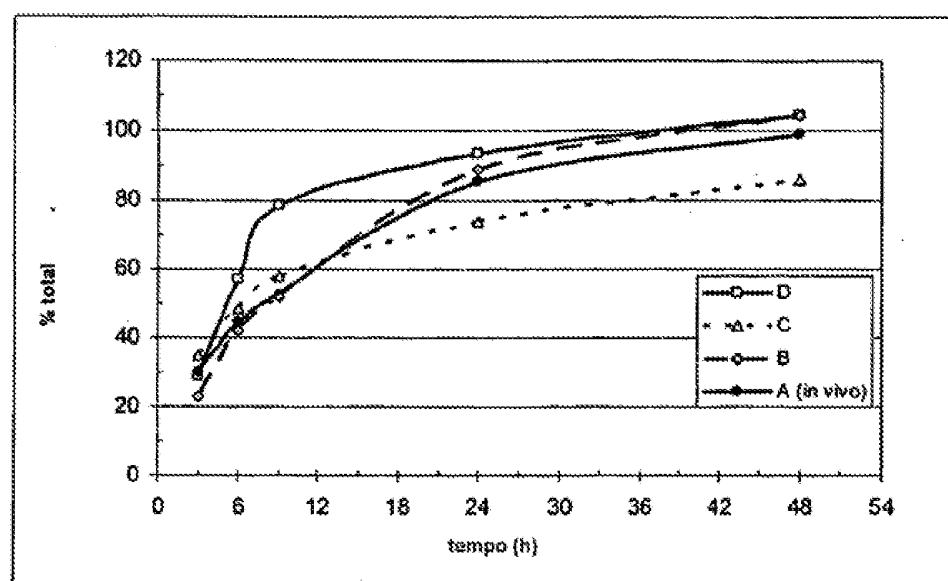


Fig. 11

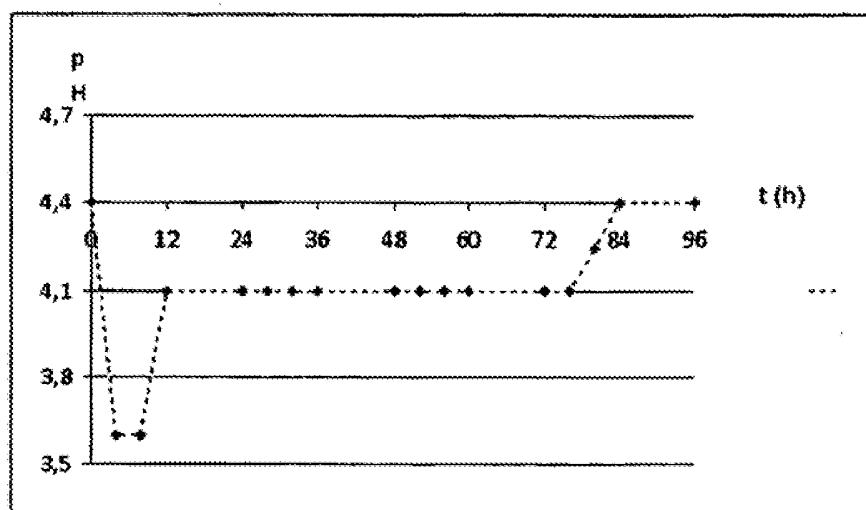


Fig. 12A

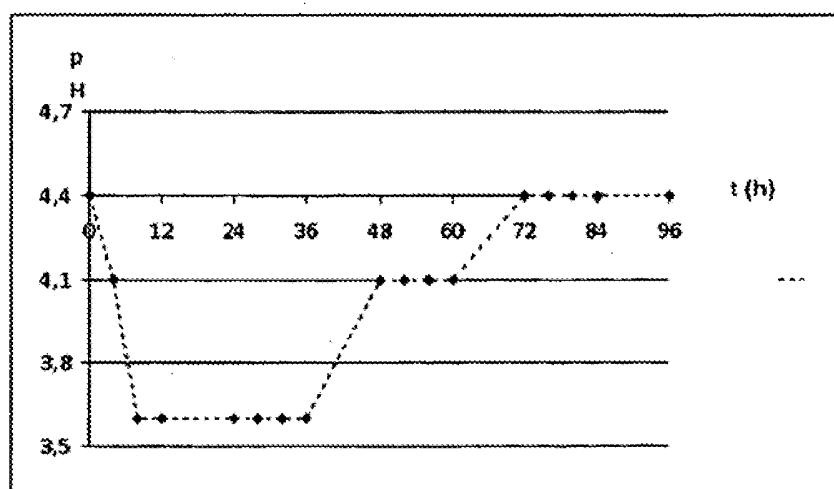


Fig. 12B

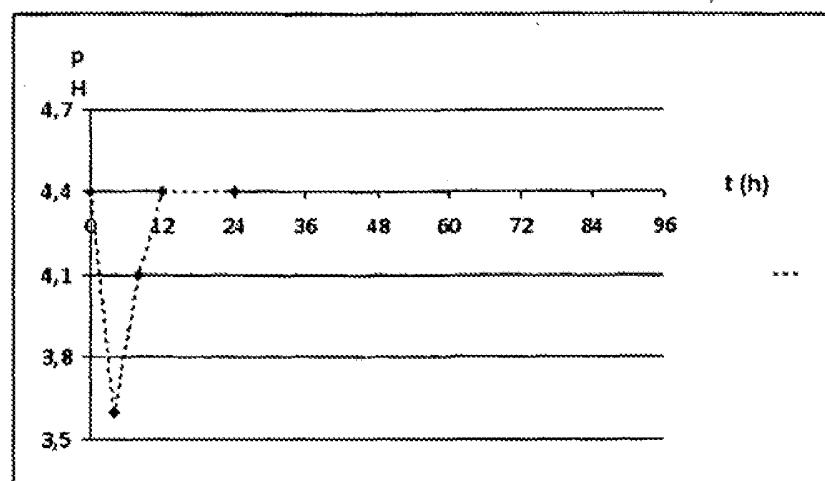


Fig. 12C

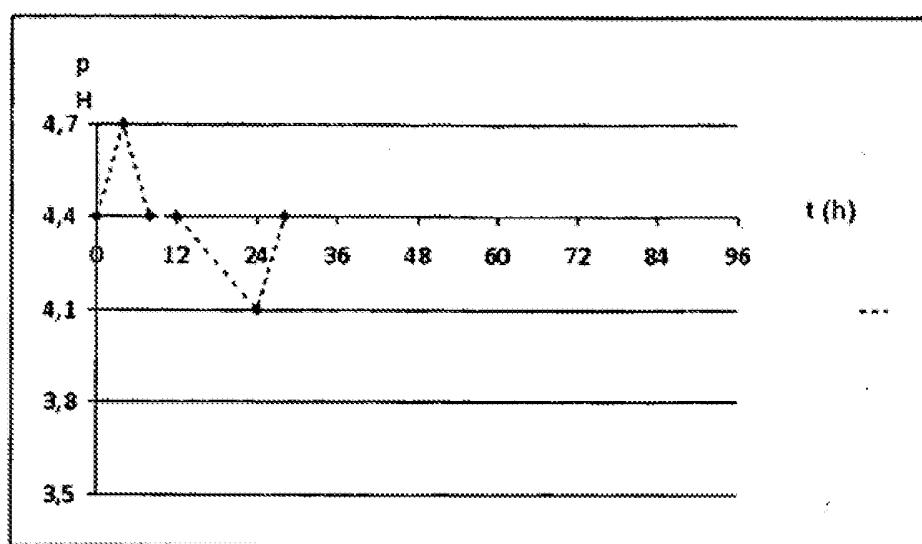


Fig. 12D