



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

**(11) BR 112014031914-6 B1**



**(22) Data do Depósito: 18/06/2013**

**(45) Data de Concessão: 14/12/2021**

**(54) Título:** FORMULAÇÃO FARMACÉUTICA ENCAPSULADA PARA LIBERAÇÃO INTRAVAGINAL COMPREENDENDO ESTRADIOL E USO DA MESMA PARA O TRATAMENTO DE ATROFIA VULVOVAGINAL E DE UM SISTOMA ASSOCIADO, BEM COMO DE UM ESTADO URINÁRIO DEFICIENTE EM ESTROGÊNIO

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/565; A61K 47/14; A61K 47/42; A61P 13/02; A61P 15/02; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 15/03/2013 US 13/843,428; 18/06/2012 US 61/661,302; 20/06/2012 US 61/662,265; 21/11/2012 US 13/684,002; 21/12/2012 US 61/745,313; (...).

**(73) Titular(es):** THERAPEUTICSMD, INC..

**(72) Inventor(es):** BRIAN A. BERNICK; PETER H. R. PERSICANER; JANICE LOUISE CACACE; JULIA M. AMADIO; THORSTEINN THORSTEINSSON.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2013046443 de 18/06/2013

**(87) Publicação PCT:** WO 2013/192249 de 27/12/2013

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 18/12/2014

**(57) Resumo:** CÁPSULA DE ESTRADIOL SOLÚVEL PARA INSERÇÃO VAGINAL. De acordo com várias modalidades dessa revelação, são fornecidas formulações farmacêuticas que compreendem estradiol solubilizado. Em várias modalidades, tais formulações são encapsuladas em cápsulas moles que podem ser inseridas na vagina para o tratamento da atrofia vulvovaginal.

"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ENCAPSULADA PARA LIBERAÇÃO INTRAVAGINAL COMPREENDENDO ESTRADIOL E USO DA MESMA PARA O TRATAMENTO DE ATROFIA VULVOVAGINAL E DE UM SISTOMA ASSOCIADO, BEM COMO DE UM ESTADO URINÁRIO DEFICIENTE EM ESTROGÊNIO"

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS DE DEPÓSITO CORRELATOS

[001]Este pedido reivindica a prioridade sobre os seguintes pedidos de patente US: pedido provisório U.S. n° de série 61/661.302, intitulado "ESTRADIOL FORMULATIONS," o qual foi depositado em 18 de junho de 2012; pedido provisório U.S. n° de série 61/662.265, intitulado "PROGESTERONE FORMULATIONS," o qual foi depositado em 20 de junho de 2012; pedido de patente US n° de série 13/684.002, intitulado "NATURAL COMBINATION HORMONE REPLACEMENT FORMULATIONS AND THERAPIES," o qual foi depositado em 21 de novembro de 2012; pedido provisório U.S. n° de série 61/745.313, intitulado "SOLUBLE ESTRADIOL CAPSULE FOR VAGINAL INSERTION," o qual foi depositado em 21 de dezembro de 2012; pedido de patente US n° de série PCT/US2013/023309, intitulado "TRANSDERMAL HORMONE REPLACEMENT THERAPIES," o qual foi depositado em 25 de janeiro de 2013; e o pedido de patente US n° de série 13/843.428, intitulado "NATURAL COMBINATION HORMONE REPLACEMENT FORMULATIONS AND THERAPIES," o qual foi depositado em 15 de março de 2013. Todos os pedidos supracitados estão aqui incorporados, por referência na presente invenção, em suas totalidades.

ANTECEDENTES

Campo

[002]Mulheres na pós-menopausa frequentemente sofrem de certos estados localizados na vagina incluindo, por exemplo, vaginite atrófica ou vulvar e atrofia vaginal (mais adiante neste documento "atrofia vulvovaginal" ou "VVA"), com sintomas incluindo, por exemplo, secura, prurido, dor, irritação, sangramento e dispareunia; também

com a ocorrência de urgência, frequência urinária, desconforto urinário e incontinência (isoladamente e coletivamente, "estado(s) urinário(s) deficiente(s) de estrogênio"). Por motivos de clareza, os termos "vaginite atrófica" e atrofia vulvovaginal são usados de forma intercambiável na presente invenção. A morfologia molecular da VVA é bem conhecida no campo médico.

[003]Cada um desses estados relacionados com VVA, *inter alia*, são sintomas associados com a reduzida estrogenização do tecido vulvovaginal, e podem até mesmo ocorrer em mulheres tratadas com a administração oral de um produto farmacêutico à base de estrogênio. Embora a VVA seja mais comum em mulheres na menopausa, ela pode ocorrer a qualquer momento no ciclo de vida da mulher.

[004]Estados relacionados com a VVA são de modo geral tratados com a administração local de um hormônio natural ou sintético à base de estrogênio sob a forma de um gel ou creme topicalmente aplicado, ou através da inserção vaginal de um tablete comprimido. Essas formas de administração podem proporcionar baixos teores de estrogênio circulante, mas não se destinam a contribuir para o tratamento ou outros estados relacionados com as deficiências de estrogênio tipicamente tratadas por meio da administração de um produto de estrogênio sistematicamente absorvido. Por exemplo, tais produtos sistematicamente absorvidos incluem formulações administradas por via oral, bem como cremes, géis, aspersões e produtos administrados transdermicamente. Entretanto, os géis e cremes vaginais podem ser removidos por atrito, desgaste ou lavagem antes do estrogênio ser completamente absorvido no tecido local. Além disso, vários cremes contendo estrogênio comercialmente disponíveis contêm um álcool, como o álcool benzílico e/ou o álcool estearílico. O uso de tais produtos pode resultar em prurido ou queimadura, quando aplicados. Os cremes e géis vaginais acima mencionados exigem a inserção através de um aplicador/êmbolo vaginal reutilizável, para o qual os pacientes se queixam de dificuldade de dosar com precisão, desconforto ou dor após a inserção e maior trauma à mucosa genital, tudo isso

em relação ao aplicador vaginal. Ademais, o aplicador/êmbolo também é difícil de limpar, resultando em preocupações relacionadas com a higiene bem como em maiores taxas de infecção, que diminuem a adesão existente da terapia.

[005]De modo similar, supositórios vaginais sob a forma de comprimidos inseridos podem não se dissolver completamente, reduzindo a dose eficaz do estrogênio absorvido; podem causar descarga vaginal indesejada e desnecessária; podem causar um aumento do prurido vulvovaginal e/ou dorsalgia; e a inserção em si, com o uso do aplicador dotado do fármaco comprimido mencionado de referência, Vagifem® (Novo Nordisk; Princeton, NJ), pode causar uma ruptura do fórnix vaginal.

[006]Houve pelo menos uma tentativa de fornecer uma cápsula de estrogênio solúvel ou suspensa para inserção vaginal, conforme descrito na Patente US nº 6.060.077 (a patente '077). A patente '077 fornece um tratamento não sistêmico para a secura vaginal em mulheres com menopausa com o uso de uma formulação de liberação imediata ou lenta, que compreende um composto de estrogênio natural em solução ou suspensão em um agente lipofílico, um agente bioadesivo formador de gel hidrofílico, um agente gelificante para o agente lipofílico e um agente hidrodispersável em uma cápsula dura ou mole. É especificamente definido que essas formulações são projetadas para evitar a passagem sistêmica do estradiol após a administração. Uma vez em contato com as secreções vaginais, essas formulações exigem a presença do agente bioadesivo formador de gel hidrofílico para reagir com o agente hidrodispersível para formar uma emulsão contendo estrogênio para facilitar a absorção. Um problema prático surge ao tentar usar esse medicamento quando secreções vaginais são necessárias para ativar a formulação enquanto o tratamento é concebido para tratar a secura vaginal.

[007]Consequentemente, um supositório vaginal baseado em estrogênio que fornece facilidade de administração/inserção, segurança de inserção aprimo-

rada, ausência ou minimização de descarga vaginal após a administração e que não precisa que as secreções vaginais ativem a formulação poderia proporcionar uma forma de dosagem mais eficaz com eficácia, segurança e adesão da paciente ao tratamento aprimorados.

### SUMÁRIO

[008]De acordo com várias modalidades dessa revelação, formulações farmacêuticas encapsuladas que compreendem estradiol solubilizado são fornecidas. Tais formulações são encapsuladas em cápsulas moles, que são inseridas pela vagina para o tratamento da atrofia vulvovaginal.

### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[009]O assunto da presente invenção é particularmente indicado e claramente reivindicado abaixo. Uma compreensão mais completa da presente invenção, entretanto, pode ser melhor obtida por referência à descrição detalhada e às reivindicações, quando consideradas em conjunto com as figuras, em que números semelhantes denotam elementos semelhantes, e em que:

[010]A figura 1 é um diagrama de fluxo que ilustra um processo de acordo com várias modalidades da invenção; e

[011]a figura 2 ilustra um supositório de acordo com várias modalidades da invenção.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES ILUSTRADAS

#### Definições

[012]O termo "ingrediente farmacêutico ativo", como usado aqui, significa o(s) composto(s) ativo(s) usados na formulação de um produto farmacêutico.

[013]O termo "AUC," como usado aqui, refere-se à área sob a curva que representa alterações na concentração sanguínea de um ingrediente farmacêutico ativo (por exemplo, estradiol, que também é referido na literatura como 17b-estradiol, oestradiol ou E2), ao longo do tempo.

[014]O termo "biodisponibilidade", como usado aqui, significa a concentração de um ingrediente ativo (por exemplo, estradiol) no sangue (soro ou plasma). A biodisponibilidade relativa pode ser medida como a concentração no sangue (soro ou plasma) versus o tempo. Indicadores farmacocinéticos (PK) que podem ser usados para medir e avaliar a biodisponibilidade são determinados por métricas adequadas incluindo AUC, Cmáx e, opcionalmente, Tmáx.

[015]O termo "bioequivalente" significa que um produto farmacêutico de teste proporciona biodisponibilidade semelhante em comparação com um produto farmacêutico de referência, de acordo com os critérios apresentados para a bioequivalência pelo FDA (United States Food and Drug Administration), conforme emendado. Em geral, a biodisponibilidade de um ingrediente farmacêutico ativo em um produto farmacêutico bioequivalentes é igual a 80 a 125 % da biodisponibilidade do ingrediente farmacêutico ativo do produto farmacêutico de referência, em relação à AUC e Cmáx.

[016]O termo "hormônios bioidênticos", como usado aqui, significa aqueles compostos derivados sinteticamente que são idênticos em estrutura química aos hormônios produzidos naturalmente in vivo. Esses hormônios naturais ou bioidênticos são sintetizados a partir de vários ingredientes para corresponder à estrutura química e ao efeito do estradiol ou estrona, ou estriol (os 3 estrógenos primários).

[017]O termo "Cmáx", como usado aqui, refere-se ao valor máximo da concentração sanguínea mostrado na curva que representa alterações nas concentrações sanguíneas de um ingrediente farmacêutico ativo (por exemplo, estradiol) ao longo do tempo.

[018]O termo "coadministrado", como usado aqui, significa que dois produtos farmacêuticos são administrados simultaneamente ou em sequência em dias iguais ou diferentes.

[019]O termo "produto farmacêutico", como usado aqui, significa ao menos

um ingrediente farmacêutico ativo em combinação com ao menos um excipiente e fornecido na forma de dosagem unitária.

[020]O termo "excipientes," como usado aqui, refere-se aos ingredientes farmacêuticos não ativos como veículos, agentes solubilizantes, óleos, lubrificantes e outros usados na formulação de produtos farmacêuticos. Eles são de modo geral seguros para administração aos animais, inclusive seres humanos, de acordo com as normas governamentais estabelecidas, inclusive aquelas promulgadas pelo FDA (United States Food and Drug Administration).

[021]O termo "natural," como usado aqui com referência aos hormônios discutidos na presente invenção, significa hormônios boidênticos sintetizados para coincidir com a estrutura química e o efeito daqueles que ocorrem naturalmente no corpo humano (endógenos). Um estrogênio natural exemplar é o estradiol (também descrito como 17b-estradiol e E2).

[022]O termo "de cadeia média", como usado aqui, significa qualquer substância contendo carbono de cadeia média, incluindo substâncias C4-C18 e incluindo C6-C12, ésteres de ácido graxo de glicerol, ácidos graxos e mono, di e triglicérides de tais substâncias. Para ilustração adicional, os ácidos graxos C6-C14, C6-C12 e os ácidos graxos C8-C10 são todos ácidos graxos de cadeia média e podem ser usados nos casos em que esse relatório descriptivo exige o uso de ácidos graxos de cadeia média, por exemplo, ésteres de ácido graxo de cadeia média do glicerol ou outros glicóis.

[023]O termo "produto farmacêutico mencionado de referência", como usado aqui, significa Vagifem®.

[024]O termo "solubilizante", como usado aqui, significa qualquer substância ou mistura de substâncias que pode ser usada para melhorar a solubilidade do estradiol incluindo, por exemplo, e sem limitação, excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados, como solventes, cossolventes, tensoativos, emulsificantes,

óleos e veículos.

[025]O termo "tratamento", como usado aqui, ou um derivado do mesmo, contempla a inibição parcial ou completa do estado ou condição de doença definido, quando uma formulação, conforme descrita aqui, é administrada profilaticamente ou após o início do estado de doença para o qual tal formulação é administrada. Para os fins da presente revelação, "profilaxia" refere-se à administração do(s) ingrediente(s) ativo(s) a um animal, tipicamente um ser humano, para proteger o animal de qualquer um dos distúrbios aqui descritos, bem como de outros.

[026]O termo "Tmáx", como usado aqui, refere-se ao tempo necessário para que um ingrediente farmacêutico ativo (por exemplo, estradiol) e/ou as concentrações sanguíneas de estrona atinjam o valor máximo.

#### Descrição

[027]São aqui fornecidas formulações farmacêuticas que compreendem estradiol solubilizado (em várias modalidades, ao menos 90% em solução); o fornecimento das ditas formulações não se enquadra no preenchimento de um ou mais dos seguintes componentes: um agente bioadesivo formador de gel hidrofílico (por exemplo, mucoadesivo); um agente lipofílico; um agente gelificante para o agente lipofílico, e/ou um agente hidrodispersível. O agente bioadesivo formador de gel hidrofílico pode fornecer ou excluir um ou mais de um: ácido carboxivinílico; hidroxipropilcelulose; carboximetilcelulose; gelatina; goma xantana; goma guar; silicato de alumínio; ou misturas dos mesmos. O agente lipofílico pode fornecer ou excluir um ou mais de um: triglicerídeo líquido; triglicerídeo sólido (com um ponto de fusão de cerca de 35°C); cera de carnaúba; manteiga de cacau; ou misturas dos mesmos. O agente gelificante pode proporcionar ou excluir um ou mais de uma sílica coloidal hidrofóbica. O agente hidrodispersível pode fornecer ou excluir um ou mais de um: polioxietilenoglicol; 7-glicerilcocoato de polioxietilenoglicol e misturas dos mesmos.

[028]De modo geral, as formulações farmacêuticas aqui descritas são prepa-

radas e administradas como cápsulas preenchidas, tipicamente cápsulas moles de um ou mais materiais bem conhecidos na técnica incluindo, por exemplo, e sem limitação, cápsulas de gelatina moles. Entretanto, em várias modalidades, as formulações farmacêuticas aqui descritas são preparadas como um gel, creme, pomada, sistema de liberação transdérmico ou preparação similar.

[029]Outros aspectos da presente revelação incluem o uso de formulações, conforme descrito aqui, para o tratamento da atrofia vulvovaginal, incluindo o tratamento de ao menos um sintoma da VVA incluindo, por exemplo e sem limitação, secura, prurido, dor, irritação, sangramento e dispareunia.

[030]Outro aspecto da presente revelação fornece os usos das formulações aqui descritas para o tratamento de estados urinários deficientes em estrogênio.

[031]Outro aspecto da presente revelação fornece formulações sem álcool ou substancialmente sem álcool, e usos das mesmas. Dentre outros, as formulações proporcionam conforto aprimorado durante o uso, dessa forma tendendo a melhorar a adesão da paciente ao tratamento.

[032]Os métodos de tratamento aqui descritos são de modo geral administrados a um ser humano do sexo feminino.

[033]Um aspecto adicional da presente invenção fornece as formulações da presente invenção em que as concentrações circulantes do nível sanguíneo após a administração de uma formulação da presente invenção são bioequivalentes às concentrações circulantes do nível sanguíneo após a administração do produto farmacêutico mencionado de referência, conforme determinado através do término de um estudo clínico de bioequivalência.

[034]As formulações da presente revelação também podem ser administradas pela vagina com ou sem a coadministração de um produto farmacêutico à base de estrogênio administrado por via oral (ou à base de progestina ou à base de progestina e estrogênio), ou emplastro, creme, gel, spray, sistema de liberação trans-

dérmico ou outro produto farmacêutico à base de estrogênio administrado parenteralmente, cada um dos quais podendo incluir estrogênios naturais, biossimilares ou outros sintéticos ou derivados, e/ou uma progestina administrada. Como usado aqui, o termo "progestina" significa qualquer substância natural ou sintética que tem propriedades farmacológicas similares à progesterona.

[035]A modulação dos níveis de estrogênio circulantes fornecidos através da administração de uma formulação da presente revelação, se houver, não se destina a ser aditiva a qualquer produto de estrogênio coadministrado, e está associada aos níveis sanguíneos circulantes.

[036]O momento da administração de uma formulação da presente revelação pode ser controlado por qualquer método seguro, conforme prescrito por um médico responsável. Tipicamente, uma paciente irá inserir uma cápsula intravaginalmente por dia durante 14 dias, em seguida uma cápsula duas vezes por semana, durante o período de tempo restante prescrito por tal médico. A inserção intravaginal pode ser através do uso de um aplicador ou sem um aplicador, usando os dedos da paciente. O uso de um aplicador, ou de outro modo, requer todo o cuidado para não perfurar ou rasgar o tecido circundante.

[037]As intensidades da dosagem do estradiol podem variar. Para as formulações da presente revelação, a intensidade da dosagem do estradiol (ou equivalente de estradiol, até o ponto em que tal estradiol está em uma forma hidratada ou outra forma que exige, portanto, compensação) é igual a pelo menos cerca de 1 micrograma (mcg), ao menos cerca de 2,5 mcg; ao menos cerca de 5 mcg; ao menos cerca de 10 mcg, de cerca de 1 mcg a cerca de 10 mcg, de cerca de 10 mcg a cerca de 25 mcg, cerca de 1 mcg, cerca de 2,5 mcg, cerca de 5 mcg, cerca de 10 mcg e cerca de 25 mcg. Para proteger contra os efeitos adversos do estradiol, a dose mais baixa possível deve ser usada para o tratamento da VVA e outros estados aqui descritos. Em uma modalidade, a dosagem é cerca de 10 mcg; em uma outra, a dosagem é cerca

de 25 mcg.

[038]São também fornecidas cápsulas moles projetadas para facilidade de inserção e para manter a cápsula no lugar, até que os conteúdos na mesma sejam completamente liberados. Em várias modalidades, as cápsulas, de acordo com várias modalidades, são dimensionadas para se ajustarem confortavelmente dentro da vagina humana. Dessa forma, cápsulas de gelatina mole podem compreender qualquer dimensão capaz de se encaixar dentro da vagina humana. Com referência à figura 2, a cápsula de gelatina mole 200 é ilustrada. A cápsula de gelatina mole 200 compreende material de preenchimento 202 e gelatina 204. A gelatina 204 tem uma espessura representada pelo espaço 208. O espaço 208 compreende uma distância de 2,74 mm (0,108 polegada). A distância de uma extremidade da cápsula de gelatina mole 200 até a outra é representada pelo espaço 206. O espaço 206 compreende uma distância de 17,53 mm (0,690 polegada). O tamanho da cápsula de gelatina mole 200 pode também ser descrito pelo arco varrido por um raio de um determinado comprimento. Por exemplo, o arco 210, que é definido pelo exterior da gelatina 204, é um arco varrido por um raio de 4,80 mm (0,189 polegada). O arco 212, que é definido pelo interior da gelatina 204, é um arco varrido por um raio de 2,38 mm (0,0938 polegada). O arco 214, que é definido pelo arco oposto 210 exterior da gelatina 204, é um arco varrido por um raio de 0,108 polegada.

[039]O estradiol pode ser formulado de acordo com os ensinamentos abaixo. Essas formulações podem ser preparadas para inserção vaginal em uma única forma de dosagem unitária ou conforme especificado de outro modo na presente invenção.

[040] Em várias modalidades, o estradiol é solubilizado ao menos uma vez durante a fabricação e, em várias modalidades, o estradiol é solubilizado em um ponto após a administração. A solubilidade pode ser expressa como uma fração da massa (%), em peso). Como usado aqui, o termo "solúvel" ou "solubilizado" significa

que o estradiol é: ao menos cerca de 85% solúvel, ao menos 90% solúvel, ao menos 95% solúvel e, frequentemente, é 100% solúvel. A % de solubilidade é expressa na presente invenção como uma fração da massa (% p/p, também chamada de % em peso).

[041] Após a liberação do enchimento no canal vaginal após a inserção de uma cápsula da presente revelação, o estradiol pode ser absorvido localmente nos tecidos corporais.

[042] Em várias modalidades, o agente solubilizante é selecionado dentre ao menos um dentre um solvente ou cossolvente. Solventes e cossolventes adequados incluem quaisquer mono, di ou triglicerídeo e glicóis, e combinações dos mesmos.

[043] O estradiol solubilizado da presente revelação é preparado por meio da mistura do estradiol com um agente solubilizante farmaceuticamente aceitável incluindo, por exemplo, mas não se limitando a ao menos um ácido graxo de cadeia média, como os ácidos graxos de cadeia média que consistem em ao menos um mono, di ou triglicerídeo, ou derivados dessas substâncias ou combinações das mesmas (coletivamente denominados "glicerídeos"). Em várias modalidades, o estradiol solubilizado da presente revelação pode compreender também ao menos um glicol ou derivados dessas substâncias, ou suas combinações (coletivamente denominados "glicóis") e/ou combinações de tal ao menos um glicerídeo e glicol. Os glicóis podem ser usados como agentes solubilizantes e/ou para ajustar a viscosidade e, dessa forma, podem ser considerados agentes espessantes, conforme adicionalmente discutido na presente invenção. São opcionalmente adicionados outros excipientes incluindo, por exemplo, mas não se limitando a antioxidantes, lubrificantes e similares. Agente(s) solubilizante(s) suficiente(s) é/são usados para solubilizar o estradiol.

[044] Agentes solubilizantes farmaceuticamente aceitáveis incluem, por exemplo, mas não se limitando, ao uso de ao menos um dentre um ácido graxo ca-

proico; um ácido graxo caprílico; um ácido graxo cáprico; um ácido taurico; um ácido mirístico; um ácido linoleico; um ácido succínico; uma glicerina; mono, di ou triglicerídeos, e combinações e derivados dos mesmos; um polietilenoglicol; um glicerídeo de polietilenoglicol (GELUCIRE (glicerídeo de polietilenoglicol) GATTEFOSSE SAS, Saint-Priest, França); que pode ser usado na presente invenção como um agente solubilizante ou como um tensoativo aniônico); um propilenoglicol; um triglycerídeo caprílico/cáprico (MIGLYOL (triglycerídeo caprílico/cáprico));SASOL Germany GMBH, Hamburgo); MIGLYOL inclui MIGLYOL 810 (triglycerídeo caprílico/cáprico), MIGLYOL 812 (triglycerídeo caprílico/cáprico), MIGLYOL 816 (triglycerídeo caprílico/cáprico) e MIGLYOL 829 (triglycerídeo caprílico/cáprico/succínico)); um triglycerídeo caproico/caprílico/cáprico/láurico; um triglycerídeo caprílico/cáprico/linoleico; um triglycerídeo caprílico/cáprico/succínico; um monocaprilato de propilenoglicol; monocaprato de propileno glicol; (CAPMUL PG-8 (monocaprilato de propilenoglicol) e CAPMUL PG-10 (monocaprato de propileno glicol); as marcas CAPMUL pertencem a ABITEC, Columbus Ohio); um mono e dicaprilato de propilenoglicol; um mono e dicaprato de propilenoglicol; mono e diglycerídeos de cadeia média (CAPMUL MCM (mono e diglycerídeos de cadeia média)); um monoéster de dietilenoglicol (incluindo 2-(2-etoxietóxi)etanol: TRANSCUTOL (éter dietilenoglicolmonoetílico)); um éter dietilenoglicolmonoetílico; mono e dicaprilatos de glicerila; propilenoglicol; Ésteres de 1,2,3-propanotriol (glicerol, glicerina, glicerina) de óleo de caroço de palma e coco saturado, e os derivados dessas substâncias; triglycerídeos de ácidos graxos vegetais fracionados, e combinações e derivados dessas substâncias. Em várias modalidades, o propilenoglicol é usado em um creme ou pomada.

[045]Esses solubilizantes, conforme definidos aqui, e combinações dos mesmos, podem ser usados para formar as formulações de estradiol solubilizado da presente revelação.

[046]Ao menos um tensoativo aniônico e/ou não iônico pode ser usado em

modalidades adicionais das formulações aqui reveladas contendo estradiol solubilizado.

[047]Tensoativos não iônicos exemplares podem incluir, por exemplo, mas não se limitando a um ou mais de ácido oleico, ácido linoleico, ácido palmítico e ácido esteárico. Em modalidades adicionais, o tensoativo não iônico pode compreender ésteres de polietilenossorbitol, incluindo polissorbato 80, o qual é comercialmente disponível sob a marca registrada TWEEN 80 (polissorbato 80) (Sigma Aldrich, St Louis, MO, EUA). O polissorbato 80 compreende aproximadamente 60% a 70% de ácido oleico, com o restante compreendendo principalmente os ácidos linoleicos, ácidos palmíticos e os ácidos esteáricos. O polissorbato 80 pode ser usado em quantidades na faixa de cerca de 5 a 50%, e em certas modalidades, cerca de 30% da massa total da formulação. Em várias outras modalidades, o tensoativo não iônico é selecionado dentre um ou mais dentre glicerol e ésteres de polietilenoglicol de ácidos graxos de cadeia longa, por exemplo, glicerídeos de lauroil macrogol-32 e/ou glicerídeos de lauroil polioxil-32, disponíveis para comercialização como GELUCIRE, incluindo, por exemplo, GELUCIRE 39/01 (ésteres de glicerol de ácidos graxos C12-C18 saturados), GELUCIRE 43/01 (gordura sólida NF/JPE) e GELUCIRE 50/13 (glicerídeos de estearoil macrogol-32 EP, glicerídeos de estearoil polioxil-32 NF, estearoil polioxiglicerídeos (USA FDA IIG)). Esses tensoativos podem ser usados em concentrações maiores que cerca de 0,01%, e tipicamente em várias quantidades de cerca de 0,01% a 10,0%, 10,1% a 20% e 20,1% a 30%.

[048]As razões entre o(s) agente(s) solubilizante(s) e o(s) tensoativo(s) podem variar dependendo do(s) respectivo(s) agente(s) solubilizante(s) e do(s) respectivo(s) tensoativo(s), e as características físicas desejadas da formulação resultante de estradiol solubilizado. Por exemplo e sem limitação, CAPMUL MCM e um tensoativo não iônico podem ser usados em razões incluindo 65:35, 70:30, 75:25, 80:20, 85:15 e 90:10. Outros exemplos não limitadores incluem: CAPMUL MCM e

GELUCIRE 39/01 podem ser usados em razões incluindo, por exemplo e sem limitação, 6:4, 7:3 e 8:2; CAPMUL MCM e GELUCIRE 43/01 podem ser usados em razões incluindo, por exemplo e sem limitação, 7:3 e 8:2; CAPMUL MCM e GELUCIRE 50/13 podem ser usados em razões incluindo, por exemplo e sem limitação, 7:3, 8:2 e 9:1.

[049]Um outro tensoativo não iônico exemplificador inclui palmitoestearato de PEG-6 e palmitoestearato de etilenoglicol, que está disponível comercialmente como TEFOSE 63 ("Tefose 63"; GATTEFOSSE SAS, Saint-Priest, França) que pode ser usado, por exemplo, com CAPMUL MCM tendo razões de MCM para TEFOSE 63 de, por exemplo, 8:2 e 9:1. Exemplos adicionais de agentes solubilizantes com tensoativos não iônicos incluem, por exemplo, MIGLYOL 812:GELUCIRE 50/13 e MIGLYOL 812:TEFOSE 63.

[050]Tensoativos aniônicos são bem conhecidos e podem incluir, por exemplo, e sem limitação: lauril sulfato de amônio, dioctil sulfossuccinato de sódio, ácido perfluoroctanossulfônico, lauril sulfato de potássio e estearato de sódio.

[051]Tensoativos não iônicos e/ou aniônicos podem ser usados sozinhos ou com ao menos um agente solubilizante, ou podem ser usados em combinação com outros tensoativos. Consequentemente, tais tensoativos, ou qualquer outro excipiente, como aqui apresentado, deve ser usado para fornecer estradiol solubilizado, por meio da liberação de uma cápsula inserida na vagina, com consistência do estradiol solubilizado que promove a absorção e minimiza a descarga vaginal, particularmente quando comparado com a descarga vaginal que ocorre frequentemente após o uso de um comprimido de VAGIFEM.

[052]Além disso, o estradiol nas formulações apresentadas na presente invenção não precisa ser completamente solubilizado (por exemplo, ao menos 98% em solução) no momento da administração/inserção mas, ao invés disso, precisa ser substancialmente solubilizado no momento da liberação da cápsula inserida na va-

gina. Como tais, os agentes solubilizantes ensinados na presente invenção, com ou sem excipientes adicionais além dos mesmos, podem estar sob a forma líquida ou semissólida na administração, fornecendo os agentes solubilizantes contendo o estradiol e outros excipientes que permitem o fluxo para preencher as cápsulas. Até o ponto em que o estradiol não é completamente solubilizado no momento da administração/inserção, o estradiol deve ser substancialmente solubilizado a uma temperatura de cerca de 37°C (por exemplo, temperatura corporal) e, de modo geral, a um pH de cerca de 4,5. Em uma outra modalidade, ao menos um agente espessante pode ser adicionado às formulações da presente revelação. A viscosidade do estradiol solubilizado pode depender do(s) agente(s) solubilizante(s) usado(s), da adição de outros excipientes à preparação da formulação e da viscosidade final desejada ou necessária para otimizar a absorção do estradiol solubilizado. Em certas modalidades, o(s) tensoativo(s) mencionados acima na presente invenção podem proporcionar o espessamento do estradiol solubilizado de modo que, após a liberação, irão ajudar o estradiol a ser absorvido pela mucosa vaginal, minimizando ao mesmo tempo a descarga vaginal, particularmente quando comparado à descarga vaginal que ocorre frequentemente após o uso de um comprimido de Vagifem. Exemplos de outros de tais agentes espessantes incluem, por exemplo e sem limitação, gorduras sólidas; propilenoglicol; uma mistura de gordura sólida EP/NF/JPE, ricinoleato de glicerila, álcoois graxos etoxilados (cetet-20, estearet-20) EP/NF (disponível para comercialização como OVUCIRE 3460 (mistura de gordura sólida EP/NF/JPE (e) ricinoleato de glicerila (e) álcoois graxos etoxilados (cetet-20, estearet-20) EP/NF) (Gattefosse, Saint-Priest, França); uma mistura de gordura sólida EP/NF/JPE, monooleato de glicerol (tipo 40) EP/NF (disponível para comercialização como OVUCIRE WL 3264 (mistura de gordura sólida EP/NF/JPE (e) monooleato de glicerol (tipo 40) EP/NF); uma mistura de gordura sólida EP/NF/JPE, monooleato de glicerila (tipo 40) EP/NF (disponível para comercialização como OVUCIRE WL 2944

(mistura de gordura sólida EP/NF/JPE (e) monooleato de glicerila (tipo 40) EP/NF)); e uma mistura de várias gorduras sólidas (disponíveis para comercialização como WITESPOL (gorduras sólidas); Sasol Germany GmbH, Hamburgo). Em várias modalidades, a viscosidade das formulações de acordo com várias modalidades pode compreender de cerca de 50 cps a cerca de 1000 cps a 25°C.

[053] Em outras modalidades, um ou mais agentes mucoaderentes podem ser usados para auxiliar a absorção na mucosa do estradiol solubilizado. Por exemplo, um policarbófilo pode ser usado como um agente muco-aderente aceitável. Outros agentes incluem, por exemplo e sem limitação, polímeros de poli(óxido de etileno) com um peso molecular de cerca de 100.000 a cerca de 900.000, quitosanos carbopoais incluindo polímeros de ácido acrílico reticulados com alil sacarose ou alil pentaeritritol, polímeros do ácido acrílico e acrilato de alquila C10-C30 reticulado com alil pentaeritritol, homopolímero ou copolímero de carbômero que contém um copolímero em bloco de polietilenoglicol e um éster de ácido alquílico de cadeia longa, e similares. Vários polímeros hidrofílicos e hidrogéis podem ser usados. Em várias modalidades, o polímero hidrofílico irá inchar em resposta ao contato com secreções vaginais ou outros tipos de secreções corporais, acentuando o umedecimento e os efeitos mucoaderentes. A seleção e a quantidade do polímero hidrofílico podem ser baseadas na seleção e na quantidade do agente solubilizante farmaceuticamente aceitável escolhido. A formulação inclui um polímero hidrofílico mas, opcionalmente, exclui um agente gelificante. Nas modalidades contendo um hidrogel, de cerca de 5% a cerca de 10% da massa total pode compreender o polímero hidrofílico. Em modalidades adicionais, os hidrogéis podem ser utilizados. Um hidrogel pode compreender quitosano, que incha em resposta ao contato com a água. Em várias modalidades, uma formulação de creme pode compreender PEG-90M.

[054]Em modalidades adicionais, as formulações da presente revelação podem incluir um ou mais géis termorreversíveis, tipicamente de natureza hidrofí-

lica incluindo, por exemplo, e sem limitação, sacarose hidrofílica e outros monômeros à base de sacarídeo (patente US n° 6.018.033, que é aqui incorporada por referência).

[055]Em outras modalidades, um lubrificante pode ser usado. Qualquer lubrificante adequado pode ser usado como, por exemplo, lecitina. A lecitina pode compreender uma mistura de fosfolipídeos.

[056]Em modalidades adicionais, um antioxidante é usado. Qualquer antioxidante adequado pode ser usado como, por exemplo e sem limitação, hidroxitolueno butilado.

[057]Em várias modalidades, uma formulação farmacêutica compreende de cerca de 20% a cerca de 80% do agente solubilizante em peso, de cerca de 0,1% a cerca de 5% de lubrificante em peso, e de cerca de 0,01% a cerca de 0,1% de antioxidante em peso.

[058]A escolha do excipiente irá, em grande parte, depender de fatores como, por exemplo e sem limitação, o efeito do excipiente sobre a solubilidade e a estabilidade. Excipientes adicionais usados em várias modalidades podem incluir corantes e conservantes. Os corantes, por exemplo, podem compreender de cerca de 0,1% a cerca de 2%, em peso. Os conservantes podem, por exemplo e sem limitação, compreender metil e propilparabeno, por exemplo, em uma razão de cerca de 10:1, e em uma proporção de cerca de 0,005% e 0,05%, em peso.

[059]Tal como com todos os agentes solubilizantes, excipientes e quaisquer outros aditivos usados nas formulações aqui descritas, cada um deve ser não tóxico, farmaceuticamente aceitável e compatível com todos os outros ingredientes usados.

[060]São adicionalmente fornecidos na presente invenção os métodos para o tratamento de VVA e/ou estados urinários deficientes em estrogênio, que compreendem administrar a uma fêmea, tipicamente uma mulher que precisa do trata-

mento, uma dose não tóxica e farmaceuticamente eficaz de uma formulação, tal como é adicionalmente aqui fornecido.

[061]Conforme acima citado, as formulações da presente revelação são, de modo geral, administradas pela vagina por meio de cápsulas, como cápsulas moles, incluindo cápsulas de gelatina moles. É desejável preparar essas cápsulas moles de modo que elas se desintegrem até o ponto em que substancialmente todo o estradiol solubilizado seja liberado após a desintegração, proporcionando a absorção rápida do estradiol solubilizado e mínimo ou nenhum resíduo de cápsula.

[062]Objetivos adicionais da presente revelação incluem: proporcionar maior facilidade de uso à paciente minimizando potencialmente, ao mesmo tempo, certos efeitos colaterais causados pela inserção inapropriada, minimizando a incidência de infecção micótica vulvovaginal em comparação com a incidência de infecção micótica vulvovaginal devido ao uso de Vagifem e outros produtos atualmente disponíveis, e; menos prurido genital resultante em comparação com o prurido genital e/ou dorsalgia que pode ser causada através do uso de Vagifem e outros produtos atualmente disponíveis. Nas modalidades ilustrativas da invenção, óleos são usados como agentes solubilizantes para solubilizar o estradiol, e incluem ésteres de ácido graxo de cadeia média (por exemplo, ésteres do glicerol, polietilenoglicol ou propilenoglicol), e misturas dos mesmos. Nas modalidades ilustrativas, os ácidos graxos de cadeia média são ácidos graxos C6 a C14 ou C6 a C12. Nas modalidades ilustrativas, os ácidos graxos de cadeia média são saturados, ou predominantemente saturados, por exemplo, mais de cerca de 60% ou mais de cerca de 75% saturados. Nas modalidades ilustrativas, o estradiol é solúvel nos óleos em temperatura ambiente, embora possa ser desejável aquecer certos óleos inicialmente durante a fabricação para melhorar a viscosidade. Nas modalidades ilustrativas, o óleo ou óleo/agente espessante é líquido entre a temperatura ambiente e cerca de 50°C, por exemplo, em ou abaixo de 50°C, em ou abaixo de 40°C ou em ou abaixo de 50°C. Nas modalidades ilustrativas, GELUCIRE 44/14 (glicerídeos de lauroil macro-

gol-32 EP glicerídeos de lauroil polioxil-32 NF polioxilglicerídeos de lauroila (IIG do FDA, EUA)) é aquecido até cerca de 65°C e CAPMUL MCM é aquecido até cerca de 40°C para facilitar a mistura do óleo e do tensoativo não iônico, embora tal aquecimento não seja necessário para dissolver o estradiol. Nas modalidades ilustrativas, a solubilidade do estradiol no óleo (ou óleo/tensoativo) é de ao menos cerca de 0,5 % em peso, por exemplo, 0,8 % em peso ou mais, ou 1,0 % em peso, ou mais. Exemplos ilustrativos de mono e diglycerídeos dos ácidos graxos de cadeia média incluem, entre outros, CAPMUL MCM, CAPMUL MCM C10 (monocaprato de glicerila), CAPMUL MCM C8 (monocaprilato de glicerila) e CAPMUL MCM C8 EP (monocaprilato de glicerila). Esses óleos são mono e diglycerídeos de ácidos graxos C8 e C10. Exemplos ilustrativos de óleos que são triglycerídeos de ácidos graxos de cadeia média incluem, entre outros, MIGLYOL 810 e MIGLYOL 812. Exemplos ilustrativos de óleos que são ésteres de ácido graxo de cadeia média do propilenoglicol incluem, entre outros, CAPMUL PG-8, CAPMUL PG-2L EP/NF (dilaurato de propilenoglicol), CAPMUL PG-8 NF (monocaprilato de propilenoglicol), CAPMUL PG-12 EP/NF (monolaurato de propileno glicol) e CAPRYOL (monocaprilato de propilenoglicol (tipo II) NF). Outros exemplos ilustrativos incluem MIGLYOL 840 (dicaprilato/dicaprato de propilenoglicol).

[063]Exemplos ilustrativos dos óleos que são ésteres de ácido graxo de cadeia média do polietilenoglicol incluem, entre outros, GELUCIRE 44/14 (laurato de PEG-32 glicerila EP), que compreende glicerídeos de polietilenoglicol compostos de mono, di e triglycerídeos, e mono e diésteres do polietilenoglicol.

[064]Esses exemplos ilustrativos compreendem predominantemente ácidos graxos saturados de comprimento de cadeia média (isto é, mais de 50% dos ácidos graxos são ácidos graxos saturados de cadeia média); especificamente, predominantemente, ácidos graxos saturados C8 a C12.

[065]Será compreendido que ésteres de ácido graxo comercialmente disponíveis de glicerol e outros glicois são frequentemente preparados a partir de

óleos naturais e, portanto, podem compreender componentes adicionais aos ésteres de ácido graxo que compreendem o(s) componente(s) predominante(s) (em peso) e que, portanto, são usados para caracterizar o produto. Tais outros componentes podem ser, por exemplo, outros triglicerídeos de ácido graxo, mono e diésteres, glicerol livre ou ácidos graxos livres. Dessa forma, por exemplo, quando um óleo/agente solubilizante é descrito na presente invenção como um mono ou diéster de ácido graxo C8 saturado de glicerol, será compreendido que o componente predominante do óleo, isto é, >50 % em peso (por exemplo, >75 % em peso, >85 % em peso ou >90 % em peso) são os monoglycerídeos caprílicos e os diglycerídeos caprílicos. Por exemplo, o folheto de dados técnicos da ABITEC para o CAPMUL MCM C8 descreve o CAPMUL MCM C8 como sendo composto de mono e diglycerídeos de ácidos graxos de cadeia média (principalmente caprílico) e descreve o teor de alquila como <= 1% de C6, >= 95% de C8, <= 5% de C10 e <= 1,5% de C12, e mais

[066]Por meio de um outro exemplo, o MIGLYOL 812 é, de modo geral, descrito como um triglycerídeo C8-C10 porque a composição de ácido graxo é de ao menos cerca de 80% de ácido caprílico (C8) e ácido cáprico (C10). Entretanto, ele também pode compreender pequenas quantidades de outros ácidos graxos, por exemplo, menos que cerca de 5% de ácido caproico (C6), ácido láurico (C12) e ácido mirístico (C14).

[067]Especificamente, um folheto de informações sobre o produto para o MIGLYOL, da SASOL, fornece a composição de ácidos graxos da seguinte forma:

Testes	810	812	818	829	840
Ácido caproico (C6:0)	máx. 2,0	máx. 2,0	máx. 2	máx. 2	máx. 2
Ácido caprílico (C8:0)	65,0 – 80,0	50,0 – 65,0	45 – 65	45 – 55	65 – 80
Ácido cáprico (C10:0)	20,0 – 35,0	30,0 – 45,0	30 – 45	30 – 40	20 – 35
Ácido láurico (C12:0)	máx. 2	máx. 2	máx. 3	máx. 3	máx. 2

Ácido mirístico (C14:0)	máx. 1,0	máx. 1,0	máx. 1	máx. 1	máx. 1
Ácido linoleico (C18:2)	-	-	2 – 5	-	-
Ácido succínico	-	-	-	15 – 20	-

[068]Dessa forma, se uma modalidade dessa invenção é descrita como compreendendo (ou consistindo essencialmente em) um envoltório de cápsula, o estradiol solubilizado em triglicerídeos C8-C10 e um agente espessante, será compreendido que o componente de ésteres de ácido graxo da formulação pode ser, por exemplo, MIGLYOL 812 ou um produto similar.

[069]Por meio de ilustração adicional, GELUCIRE 44/14 é, de modo geral, descrito como glicerídeos de lauroil polioxil-32, isto é, glicerídeos de polioxietíleno 32 láuricos (que é uma mistura de mono, di e triésteres de glicerol e mono e diésteres de PEGs) porque a composição de ácido graxo corresponde a 30 a 50% de ácido láurico, e quantidades menores de outros ácidos graxos, por exemplo, até 15% de ácido caprílico, até 12% de ácido cáprico, até 25% de ácido mirístico, até 25% de ácido palmítico e até 35% de ácido esteárico. O produto pode conter, também, pequenas quantidades de glicóis não esterificados. Dessa forma, se uma modalidade dessa invenção for descrita como compreendendo (ou consistindo essencialmente em) um envoltório de cápsula, o estradiol solubilizado nos triglicerídeos e um agente espessante que é um tensoativo não iônico que compreende ésteres de ácido graxo C8 a C18 de glicerol e polietilenoglicol, será compreendido que o componente de agente espessante da formulação pode ser, por exemplo, GELUCIRE 44/14 ou um produto similar.

[070]De modo similar, se uma modalidade dessa invenção for descrita como compreendendo (ou consistindo essencialmente em) um envoltório de cápsula, estradiol solubilizado em triglicerídeos e um agente espessante que é um tensoativo não iônico que compreende esterato de PEG-6, palmitoestearato de etilenoglicol e estearato de PEG-32, será compreendido que o componente de agente espessante da formulação pode ser, por exemplo, TEFOSE 63 ou um produto similar.

[071] Misturas de glicerídeos de ácido graxo de cadeia média, por exemplo, mono e diglicerídeos ou ou mono, di e triglicerídeos de ácido graxo C6-C12, C8-C12 ou C8-C10 são muito bem adequados para dissolver o estradiol; bons resultados foram obtidos com um óleo que é, predominantemente, uma mistura de mono e di-glicerídeos de ácido graxo C8-C10 saturado. Glicerídeos de cadeia mais longa parecem não ser tão bem adequados para a dissolução do estradiol.

[072] A alta solubilidade do estradiol foi obtida com 2-(2-etoxietóxi)etanol, por exemplo, TRANSCUTOL e em monocaprilato de propilenoglicol, por exemplo, Capryol™ 90 (Gattefosse).

[073] Em várias modalidades, o agente solubilizante é selecionado dentre ao menos um dentre um solvente ou cossolvente. Solventes e cossolventes adequados incluem quaisquer mono, di ou triglycerídeos e glicóis, e combinações dos mesmos.

[074] Além disso, outros solubilizantes incluem, por exemplo e sem limitação, mono e dicaprilatos de glicerila, propilenoglicol e 1,2,3-propanotriol (glicerol, glicerina e glicerina).

#### Produto(s) farmacêutico(s) ilustrativo(s)

[075] Por meio de extensivos testes de tentativa e erro de vários ésteres de ácido graxo de glicerol e outros glicóis, modalidades da invenção foram inventadas que têm uma ou mais características favoráveis para o desenvolvimento como um produto farmacêutico para o ser humano. Tais características favoráveis incluem, por exemplo, a falta ou redução de irritação em relação a formulações, de outro modo, similares, falta ou redução da descarga vaginal do produto farmacêutico em relação a formulações, de outro modo, similares, falta ou redução de resíduo de produto farmacêutico dentro da vagina, etc. Formulações não irritantes são formulações que, na maior parte dos usos na maioria dos pacientes, quando usadas conforme prescrito, não causam dor, machucado, inchaço ou irritação dentro da vagina, de modo que a maior parte das pacientes não irá abandonar o tratamento antes do término de

um curso de terapia prescrito. Formulações não irritantes também são formulações que são não irritantes, conforme descrito na sentença anterior, em relação aos produtos concorrentes como comprimidos, cremes ou outras formas de administração de estrogênio intravaginais. Tais produtos farmacêuticos ilustrativos também são facilmente autoadministrados por uma paciente em qualquer posição, mediante a inserção da formulação encapsulada com os dedos a aproximadamente 2 polegadas dentro de sua vagina sem necessidade de um aplicador e sem ou com mínima descarga correspondente.

[076]As formulações que não criam um resíduo são formulações que são absorvidas e/ou dispersas sem resultar em particulados ou outros restos indesejáveis de produto farmacêutico não absorvido ou não disperso. Novamente, a falta de resíduo pode ser em relação aos produtos concorrentes.

[077]As formulações que não são liberadas da vagina são formulações que não fluem ou saem da vagina. Novamente, a falta de descarga pode ser em relação aos produtos concorrentes.

[078]Tais modalidades incluem uma formulação farmacêutica líquida encapsulada para a liberação intravaginal do estradiol, a dita formulação compreendendo estradiol que é ao menos cerca de 90% solubilizado em um ou mais mono, di ou triésteres de ácido graxo C6 a C14 de glicerol, e um agente espessante.

[079]Uma modalidade mais específica é uma formulação em que o estradiol é solubilizado (por exemplo, >90% solubilizado) em um ou mais mono, di ou triésteres de ácido graxo C6 a C12 de glicerol, por exemplo, um ou mais triglicerídeos C6 a C14, por exemplo, um ou mais triglicerídeos C6 a C12, como um ou mais triglicerídeos C8 a C10.

[080]Em tais modalidades gerais e mais específicas, o agente espessante pode ser um tensoativo não iônico, por exemplo, um éster ou diéster de ácido graxo de polietilenoglicol saturado ou insaturado. Em certas tais modalidades, o tensoativo não iônico

compreende um éster de ácido graxo de cadeia longa de polietilenoglicol (C16-C20) e compreende ainda um éster de ácido graxo de cadeia longa de etilenoglicol, como ésteres ou diésteres de ácido graxo de PEG de ácidos graxos C16-C18 saturados ou insaturados, por exemplo, os ácidos oleico, láurico, palmítico e esteárico. Em certas tais modalidades, o tensoativo não iônico compreende um éster de ácido graxo saturado de cadeia longa de polietilenoglicol, e compreende ainda um éster de ácido graxo saturado de cadeia longa de etilenoglicol, como ésteres de ácido graxo de PEG e etilenoglicol dos ácidos graxos C16-C18 saturados, por exemplo, os ácidos palmítico e esteárico. Tal tensoativo não iônico pode compreender estearato de PEG-6, palmitoestearato de etilenoglicol e estearato de PEG-32, por exemplo, mas sem se limitar, a TEFOSE 63.

[081]Em certas tais modalidades, o tensoativo não iônico utilizado como o agente espessante não é hidrofílico e tem boas propriedades de emulsão. Um exemplo ilustrativo de tal tensoativo é TEFOSE 63, que tem um valor de HLB igual a cerca de 9 a 10.

[082]Conforme observado acima, tais formulações são líquidas à temperatura ambiente, e não géis, gorduras sólidas ou qualquer outra forma sólida. O agente espessante serve para aumentar a viscosidade, por exemplo, até 10.000 cP (10.000 mPa-s), tipicamente até não mais que 5000 cP, e mais tipicamente até entre 50 e 1000 cP. Em algumas tais modalidades, o tensoativo não iônico, por exemplo, GELUCIRE ou TEFOSE, pode ser sólido à temperatura ambiente e exigir fusão para realizar a mistura com o estradiol solubilizado em ésteres glicólicos de ácido graxo, mas a formulação resultante é vantajosamente líquida, e não sólida.

[083]A formulação de tais modalidades é tipicamente encapsulada em uma cápsula de gelatina mole ou outra cápsula mole.

[084]Tipicamente, tais formulações não compreendem um agente bioadesivo (isto é, mucoadesivo), um agente gelificante ou um agente dispersante ou, ao menos, não compreendem um ou dois dos tais componentes.

[085]Em tais formulações mais específicas, o envoltório da cápsula, o ingrediente farmacêutico ativo, os ésteres de ácido graxo e o agente espessante são os únicos ingredientes essenciais. Ingredientes não essenciais, por exemplo, corantes, antioxidantes ou outros conservantes etc., podem, obviamente, ser incluídos, mas outros ingredientes em quantidades que poderiam modificar substancialmente a solubilidade do estradiol, a farmacocinética da formulação encapsulada, a irritância, descarga vaginal, resíduo intravaginal, etc., por exemplo, outros óleos ou ésteres de ácido graxo, lecitina, agentes mucoaderentes, agentes gelificantes, agentes dispersantes ou similares poderiam não ser incluídos. Tais modalidades da invenção podem ser descritas como consistindo essencialmente no envoltório de cápsula, no ingrediente farmacêutico ativo, nos ésteres de ácido graxo e no agente espessante, conforme descrito nos parágrafos imediatamente anteriores que descrevem as modalidades ilustrativas reveladas como apresentando características favoráveis.

[086]Como um exemplo de tais modalidades reveladas como possuindo tais características favoráveis, é mencionado o produto identificado no exemplo 3 abaixo, como "Teste 5".

#### Exemplos

[087]Em várias modalidades, um sistema de veículo é criado pela dissolução de um ingrediente farmacêutico ativo (por exemplo, estradiol) em um ou mais agentes solubilizantes farmaceuticamente aceitáveis. Um sistema de veículo pode, então, ser combinado com uma massa de gel para criar uma formulação final adequada para uso, por exemplo, em um supositório vaginal. Sob esse aspecto, em várias modalidades, um ou mais sistemas de veículos podem ser combinados com uma ou mais massas de gel. Outros excipientes também podem ser incluídos no sistema de veículo em várias modalidades.

#### Exemplo 1

##### Formulação: sistema de veículo

[088]Em várias modalidades, o ingrediente farmacêutico ativo estradiol é obtido e combinado com um ou mais agentes solubilizantes farmaceuticamente aceitáveis. O estradiol pode estar sob a forma micronizada ou sob a forma não micronizada. Em várias modalidades, a formulação final compreende estradiol em uma intensidade de dosagem de cerca de 1 mcg a cerca de 25 mcg.

[089]O estradiol é combinado com vários agentes solubilizantes farmaceuticamente aceitáveis, em várias modalidades. Conforme descrito acima, CAPMUL MCM, MIGLYOL 812, GELUCIRE 39/01, GELUCIRE 43/01, GELUCIRE 50/13 e TEFOSE 63 podem, isoladamente ou em várias combinações, ser usados como um agente solubilizante farmaceuticamente aceitável em conjunto com o estradiol.

[090]A solubilidade do estradiol pode afetar a estabilidade e a uniformidade da formulação final, de modo que deve-se tomar cuidado ao selecionar um sistema de veículo adequado. Observa-se que os tensoativos são, tipicamente, moléculas anfifílicas que contêm tanto grupos hidrofílicos quanto lipofílicos. Um número de equilíbrio hidrofílico-lipofílico ("HLB") é usado como uma medida da razão desses grupos. É um valor entre 0 e 20 que define a afinidade de um tensoativo pela água ou pelo óleo. Os números de HLB são calculados para os tensoativos não iônicos, e esses tensoativos têm números na faixa de 0 a 20. Números de HLB >10 têm afinidade pela água (hidrofílicos) e os números <10 têm afinidade pelo óleo (lipofílico).

[091]Sob esse aspecto, cada um dentre GELUCIRE 39/01 e GELUCIRE 43/01 têm um valor de HLB igual a 1. GELUCIRE 50/13 tem um valor de HLB igual a 13. TEFOSE 63 tem um valor de HLB entre 9 e 10.

[092]Várias combinações de agentes solubilizantes farmaceuticamente aceitáveis foram combinadas com o estradiol e examinadas. A TABELA 1 contém os resultados. A TABELA 1 contém as seguintes abreviaturas: CAPMUL MCM ("MCM"), GELUCIRE 39/01 ("39/01"), GELUCIRE 43/01("43/01"), GELUCIRE

50/13("50/13") e TEFOSE ("Tefose 63").

Tabela 1

n °	Sistema de veícu- lo	Ra- zão	Estado físico na temperatu- ra ambien- te	Estado físico a 37°C após ~30 minut os	Viscosi- dade (cP)	Tempo de fusão a 37°C	Dispersão em água a 37°C
1	MCM:39/ 01	8:2	Sólido	Líquido transpa- rente	50 a 37°C	Início:  Término em 6 min: 12 min	Pequenas gotas de óleo no topo
2	MCM:39/ 01	7:3	Sólido	Líquido transpa- rente		Início:  Término em 9 min: 19 min	
3	MCM:39/ 01	6:4	Sólido	Líquido transpa- rente		Início:  Término em 20 min: 32 min	
4	MCM:43/ 01	8:2	Sólido	Líquido com partí- culas sóli- das			
5	MCM:43/ 01	7:3	Sólido	Líquido com partí- culas sóli-			

				das			
6	MCM:50/ 13	9:1	Líquido/ turvo	Líqui- do/turvo	140 25°C	a Transpa- rente após 20 min	Dispersão uniforme- mente turva
7	MCM:50/ 13	8:2	Líquido/ turvo	Líqui- do/turvo	190 25°C	a	Dispersão uniforme- mente turva
8	MCM:50/ 13	7:3	Semissóli- do	Semissóli- do			
9	MCM: TEFOSE 63	9:1	Semissóli- do	Líqui- do/turvo	150 25°C	a Início: 1 min Término: 5 min	Dispersão uniforme- mente turva
1	MCM: 0 TEFOSE 63	8:2	Semissóli- do	Semissóli- do	240 25°C	a	Dispersão uniforme- mente turva
1	MCM: 1 TEFOSE 63	7:3	Semissóli- do	Semissóli- do	380 25°C	a Semissóli- do após 30 min a 37°C, não funde a 41°C	Dispersão uniforme- mente turva
1	MIGLYOL 2 812: 50/13	9:1	Semissóli- do	Semissóli- do	140 25°C	a	2 fases, óleo no topo
1	MIGLYOL 3 812:	9:1	Líquido/ turvo	Líqui- do/turvo	90 a 25°C	a Início: 1 min	2 fases, óleo no topo

	TEFOSE 63					Término: 5 min	
--	--------------	--	--	--	--	-------------------	--

[093]Os sistemas de veículo na TABELA 1 que eram líquidos ou semissólidos à temperatura ambiente foram testados usando um viscosímetro Brookfield (Brookfield Engineering Laboratories, Middleboro, MA) à temperatura ambiente. Os sistemas de veículo que apareceram na TABELA 1 que eram sólidos em temperatura ambiente foram testados usando um viscosímetro Brookfield a 37°C.

[094]Os sistemas de veículo que aparecem na TABELA 1 que eram sólidos foram colocados a 37°C para avaliar as suas características de fusão. Os resultados estão na TABELA 1. Observa-se que o sistema de veículo 11 na TABELA 1 não fundiu a 37°C ou a 41°C.

[095]Uma avaliação da dispersão dos sistemas de veículo que constam na TABELA 1 foi realizada. A avaliação da dispersão foi realizada pela transferência de 300 mg de cada sistema de veículo em 100 mL de água a 37°C, sem agitação, e observando as características da mistura.

### Exemplo 2

#### Formulação: massa de gel

[096]Em várias modalidades, um sistema de veículo pode ser combinado com uma massa de gel. Uma massa de gel pode compreender, por exemplo, gelatina (por exemplo, gelatina, NF (150 Bloom, tipo B)), colágeno hidrolisado (por exemplo, GELITA®, GELITA AG, Eberbach, Alemanha), glicerina, sorbitol especial e/ou outros materiais adequados em diferentes proporções. O sorbitol especial pode ser obtido comercialmente e pode tender a agir como um plastificante e umectante.

[097]As massas de gel A a F foram preparadas de acordo com as formulações na TABELA 2. As massas de gel A a F diferem na proporção de um ou mais componentes, por exemplo.

Tabela 2

	Gel A	Gel B	Gel C	Gel D	Gel E	Gel F
Ingrediente	% em peso	% em peso	% em peso	% em peso	% em peso	% em peso
Gelatina, NF (150 Bloom, Tipo B)	41,0	41,0	41,0	41,0	43,0	43,0
Glicerina 99,7%, Farmacopéia dos EUA	6,0	6,0	6,0	6,0	18,0	18,0
Sorbitol Especial, Farmacopéia dos EUA	15,0	15,0	15,0	15,0		
GELITA (colágeno hidrolisado)	3				3,0	
Ácido cítrico		0,1	0,5	1		0,1
Água purificada	35,0	37,9	37,5	37,0	36,0	38,9
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tiras de gel de dissolução, Média de 3 (500 mL de DH2O, 50 rpm a 37°C)	48 min (42,45,5 8)	50 min (50,51,5 0)	75 min (76,75,7 4)	70 min (70,71,7 0)		
Tiras de gel de dissolução, Média de 3 (500 mL de tampão pH 4, 50 rpm a 37°C)					72 min 84 min	82 min

[098]Cada massa de gel A a F foi preparada em uma faixa de temperatura de cerca de 45°C a cerca de 85°C. Cada massa de gelatina derretida A a F foi moldada em um filme, seca e cortada em tiras. As tiras foram cortadas em pedaços uniformes, pesando cerca de 0,5 g, com aproximadamente 0,5 mm de espessura. As tiras foram colocadas em um recipiente de dissolução tipo 2, de acordo com a farmacopeia dos EUA, em água ou em uma solução tampão pH 4, e o tempo necessá-

rio até elas se dissolverem completamente foi anotado e mencionado na TABELA 2. Observa-se que a massa de gel A tem a dissolução mais rápida tanto em água quanto em solução tampão pH 4.

### Exemplo 3

#### Formulação: formulação final e encapsulação

[099] Várias combinações dos sistemas de veículo da TABELA 1 e das massas de gel da TABELA 2 foram preparadas. As combinações são mostradas na TABELA 3.

Tabela 3

Teste	Sistema de veículo	Razão	Tamanho do lote (g)	Gel
1	MCM:39/01	8:2	750	A
2	MCM:50/13	8:2	750	A
3	MCM:TEFOSE 63	8:2	750	A
4	MCM:TEFOSE 63	8:2	750	B
5	MIGLYOL 812:TEFOSE 63	9:1	750	A

[0100] O estradiol foi combinado com cada sistema de veículo, de modo que cerca de 10 mcg de estradiol estavam contidos em 300 mg de cada sistema de veículo. O tamanho do lote era conforme mencionado na TABELA 3. Para encapsular o sistema de veículo, cada 300 mg do sistema de veículo foram combinados com cerca de 200 mg da massa de gel mencionada. Dessa forma, por exemplo, no Teste 1, MCM:39/01 em uma razão 8:2 foi combinado com o gel A e 10 mcg de estradiol. Em cada dosagem final, o Teste 1 compreendia 300 mg de sistema de veículo, 200 mg de massa de gel e 10 mcg de estradiol. Deve-se observar, entretanto, que em várias modalidades a massa total do sistema de veículo, massa de gel e estradiol pode ser de cerca de 100 mg a cerca de 1000 mg.

[0101] Cada combinação do sistema de veículo, estradiol e massa de gel pode ser adequada para uso, por exemplo, em um supositório vaginal.

Exemplo 4Solubilidade do estradiol

[0102] Em vários experimentos, solventes adequados foram determinados para fornecer solubilidade suficiente para fazer 2 mg de estradiol em uma massa de enchimento de 100 mg, com o objetivo desejado de atingir ~ 20 mg/g de solubilidade para o estradiol. Experimentos de solubilidade iniciais foram feitos pela mistura do estradiol com vários solventes, saturação da solução com o estradiol, equilíbrio durante pelo menos 3 dias e filtração das partículas não dissolvidas e análise do sobrenadante transparente para a quantidade de estradiol dissolvido por HPLC.

[0103] Experimentos de solubilidade de estradiol foram realizados. A partir dessa lista, ao menos um item (por exemplo, propilenoglicol) é conhecido por ser inadequado para a encapsulação.

Tabela 4

Ingrediente	Solubilidade (mg/g)
PEG 400	105*
Propilenoglicol	75*
Polissorbato 80	36*
TRANSCUTOL HP	141
CAPMUL PG8	31,2

\*Referência de Literatura –Salole, E.G. (1987) The Physicochemical Properties of Oestradiol, J Pharm and Biomed Analysis, 5, 635-640.

[0104] Em outros estudos de solubilidade, o estradiol era solúvel ao menos em 6 mg/gm de MIGLYOL TRANSCUTOL em razões de 81:19 a 95:5, em MIGLYOL; etanol a 91:11 e em MIGLYOL:CAPMUL PG8 a 88:11, mas não em MIGLYOL:TRANSCUTOL a 96:4, MIGLYOL:Labrasol de 70:30 a 80:20, ou MIGLYOL:CAPMUL PG8 a 86:14.

Exemplo 5

### Processo

[0105]Com referência à figura 1, um método de fazer um material de preenchimento 100 é mostrado. A etapa 102 compreende aquecer um agente solubilizante até  $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ . O aquecimento pode ser realizado através de quaisquer meios adequados. O aquecimento pode ser feito em qualquer recipiente adequado, como em um recipiente de aço inoxidável. O agente solubilizante pode ser qualquer tal agente solubilizante aqui descrito, por exemplo, CAPMUL MCM.

[0106]A etapa 104 compreende misturar GELUCIRE com o agente solubilizante. Como usado aqui, qualquer forma de GELUCIRE pode ser usada na etapa 104. Por exemplo, um ou mais dentre GELUCIRE 39/01, GELUCIRE 43/01 e GELUCIRE 50/13 pode ser usado na etapa 104. A mistura pode ser facilitada por uma hélice, agitador ou outros meios adequados. A etapa 104 pode ser feita sob uma atmosfera de gás inerte ou relativamente inerte, como gás nitrogênio. A mistura pode ser feita em qualquer recipiente adequado, como em um recipiente de aço inoxidável.

[0107]A etapa 106 compreende misturar estradiol na mistura do agente solubilizante e GELUCIRE. O estradiol pode ser misturado sob a forma micronizada ou não micronizada. A mistura pode ocorrer em um tanque de aço ou em outro recipiente aceitável. A mistura pode ser facilitada por uma hélice, agitador ou outros meios adequados. A etapa 106 pode ser feita sob uma atmosfera de gás inerte ou relativamente inerte, como gás nitrogênio. Em várias modalidades, entretanto, a adição de estradiol pode ser feita antes da etapa 104. Sob esse aspecto, em várias modalidades, a etapa 106 é realizada antes da etapa 104.

[0108]A etapa 110 compreende preparar a massa de gel. Qualquer uma das massas de gel aqui descritas pode ser usada na etapa 110. Sob esse aspecto, a gelatina (por exemplo, gelatina, NF (150 Bloom, tipo B)), colágeno hidrolisado, glicerina e/ou outros materiais adequados podem ser combinados em uma faixa de temperatu-

ra de cerca de 45°C a cerca de 85°C, e preparado como um filme. A mistura pode ocorrer em um tanque de aço ou em outro recipiente aceitável. A mistura pode ser facilitada por um rotor, agitador ou outros meios adequados. A etapa 110 pode ser realizada sob uma atmosfera de gás inerte ou relativamente inerte, como gás nitrogênio. A etapa 112 compreende a desgaseificação. A mistura resultante da etapa 112 pode compreender um material de preenchimento adequado para a produção em uma cápsula de gelatina mole.

[0109]Na etapa 112, uma cápsula de gelatina mole é preparada pela combinação do material obtido na etapa 106 com a massa de gel da etapa 110. O filme de gel pode ser enrolado em torno do material, encapsulando o mesmo parcialmente ou completamente. O filme de gel também pode ser injetado ou, de outro modo, preenchido com o material obtida na etapa 106.

[0110]A etapa 112 pode ser feita em uma matriz adequada para fornecer um formato desejado. Cápsulas de gelatina mole vaginais podem ser preparadas em uma variedade de geometrias. Por exemplo, as cápsulas de gelatina mole vaginais podem ser conformadas como uma gota, um cone com extremidade frustocônica, um cilindro, um cilindro com uma porção de "tampa" maior ou outros formatos adequados para a inserção na vagina. As cápsulas de gelatina mole vaginais de acordo com várias modalidades podem ser usadas ou não juntamente com um aplicador.

[0111]Ficará evidente aos versados na técnica que várias modificações e variações podem ser feitas na presente revelação sem que se afaste do espírito ou do escopo da revelação. Dessa forma, entende-se que a presente revelação engloba as modificações e variações dessa revelação, desde que elas estejam dentro do escopo das reivindicações em anexo e de suas equivalentes.

[0112]De modo semelhante, várias características e vantagens foram apresentadas na descrição anterior, incluindo várias alternativas, juntamente com deta-

lhes da estrutura e função dos dispositivos e/ou métodos. Essa revelação é destinada apenas ao uso ilustrativo e, como tal, não se destina a ser exaustiva. Será evidente para os versados na técnica que várias modificações podem ser feitas, especificamente em termos de estrutura, materiais, elementos, componentes, formato, tamanho e disposição das partes, incluindo combinações dentro dos princípios da revelação, até a máxima extensão indicada pelo amplo significado geral dos termos nos quais as reivindicações em anexo são expressadas. Até o ponto em que essas várias modificações não se afastam do espírito e escopo das reivindicações em anexo, elas se destinam a serem englobadas nas mesmas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica encapsulada para liberação intravaginal, a formulação **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

estradiol solubilizado em um agente solubilizante que é um mono-, di-, ou triéster de ácido graxo C6-C12 de glicerol;

em que a formulação compreende de 1 micrograma a 25 microgramas de estradiol; e

em que a formulação não inclui um agente bioadesivo formador de gel hidrofílico.

2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a formulação compreende de 1 micrograma a 10 microgramas de estradiol.

3. Formulação, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a formulação compreende 5 microgramas de estradiol.

4. Formulação, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a formulação compreende 2,5 microgramas de estradiol.

5. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a formulação é encapsulada em uma cápsula mole.

6. Formulação, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a cápsula mole é uma cápsula mole de gelatina.

7. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente solubilizante compreende um ácido graxo caproico, ácido graxo caprílico, ácido graxo cáprico, éster de ácido graxo caproico, éster de ácido graxo caprílico, éster de ácido graxo cáprico, ou uma combinação de dois ou mais destes.

8. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7,

**CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente solubilizante compreende um éster de monoglicerídeo, diglycerídeo ou triglycerídeo do pelo menos um ácido graxo C6-C12.

9. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente solubilizante compreende um triglicerídeo caprílico/cáprico.

10. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente solubilizante é predominantemente um éster de triglycerídeo C6-C12.

11. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a formulação ainda compreende um surfactante não iônico compreendendo estearato de PEG-6 e palmitoestearato de etilenoglicol.

12. Uso da formulação farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de atrofia vulvovaginal através de liberação intravaginal.

13. Uso da formulação farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um estado urinário deficiente em estrogênio através da liberação intravaginal.

14. Uso da formulação farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um sintoma associado com atrofia vulvovaginal selecionado a partir de secura, prurido, dor, irritação, sangramento e dispareunia.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato

de que o sintoma associado é dispareunia.

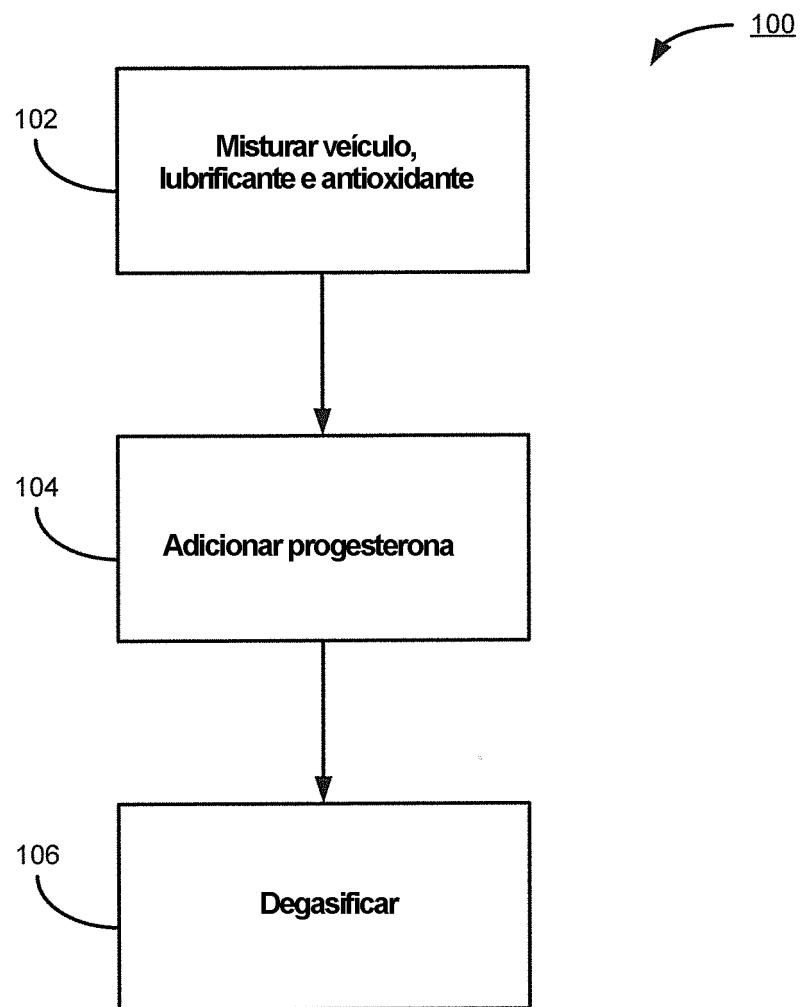


FIG. 1

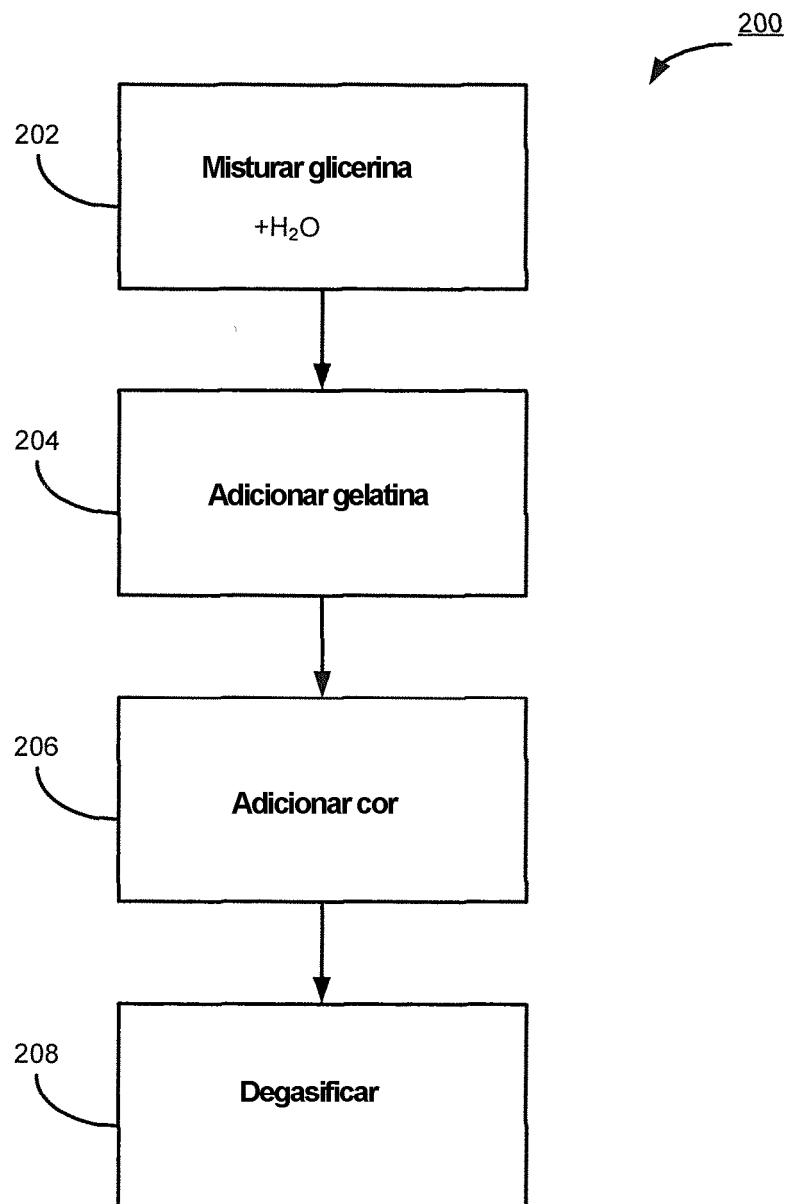


FIG. 2

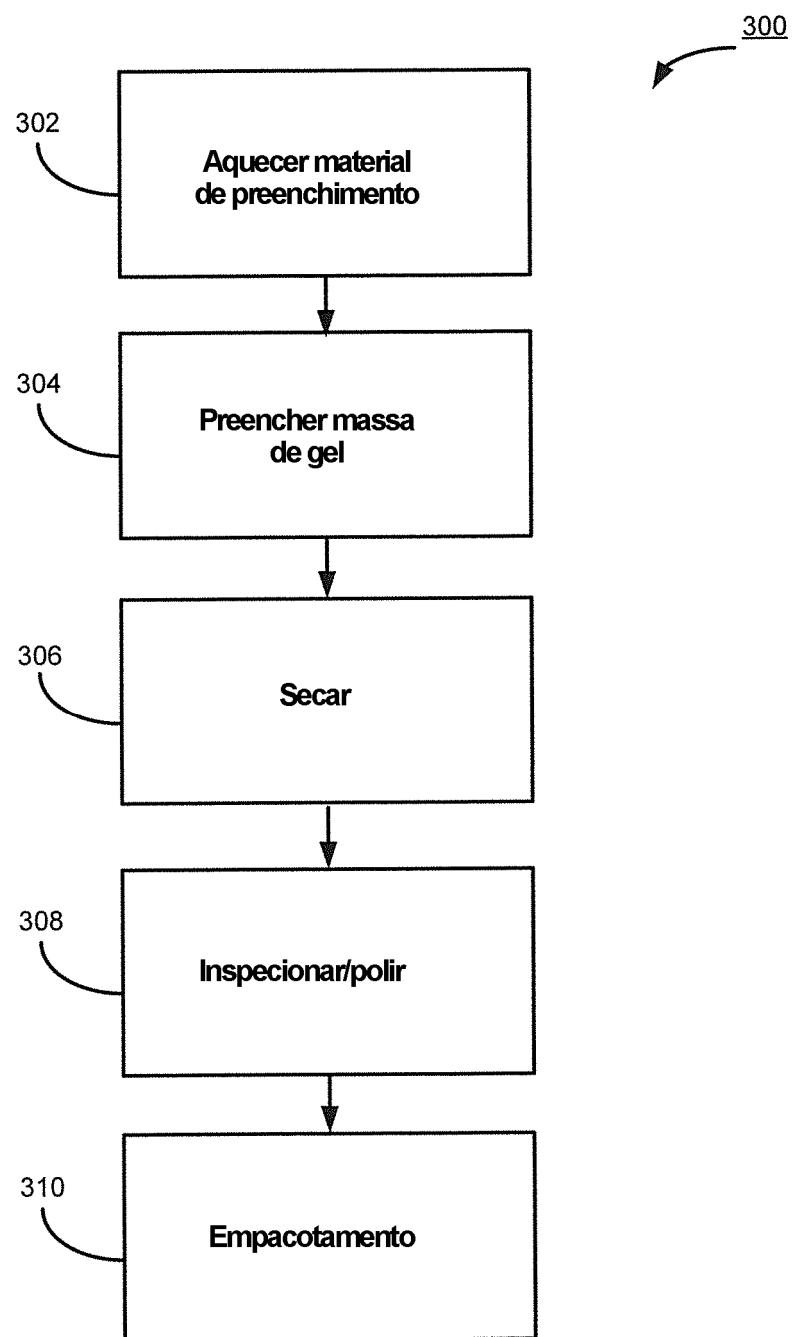


FIG. 3

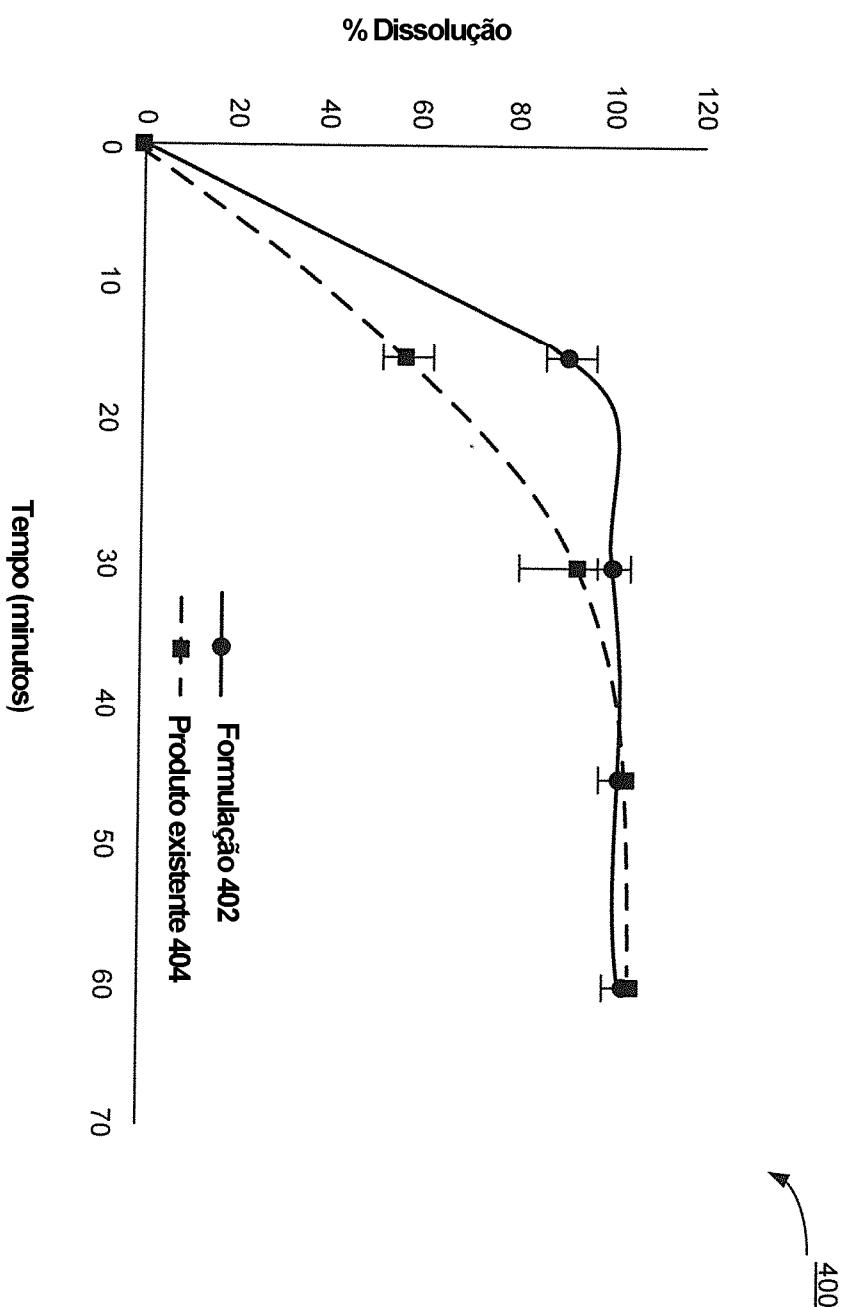


FIG. 4

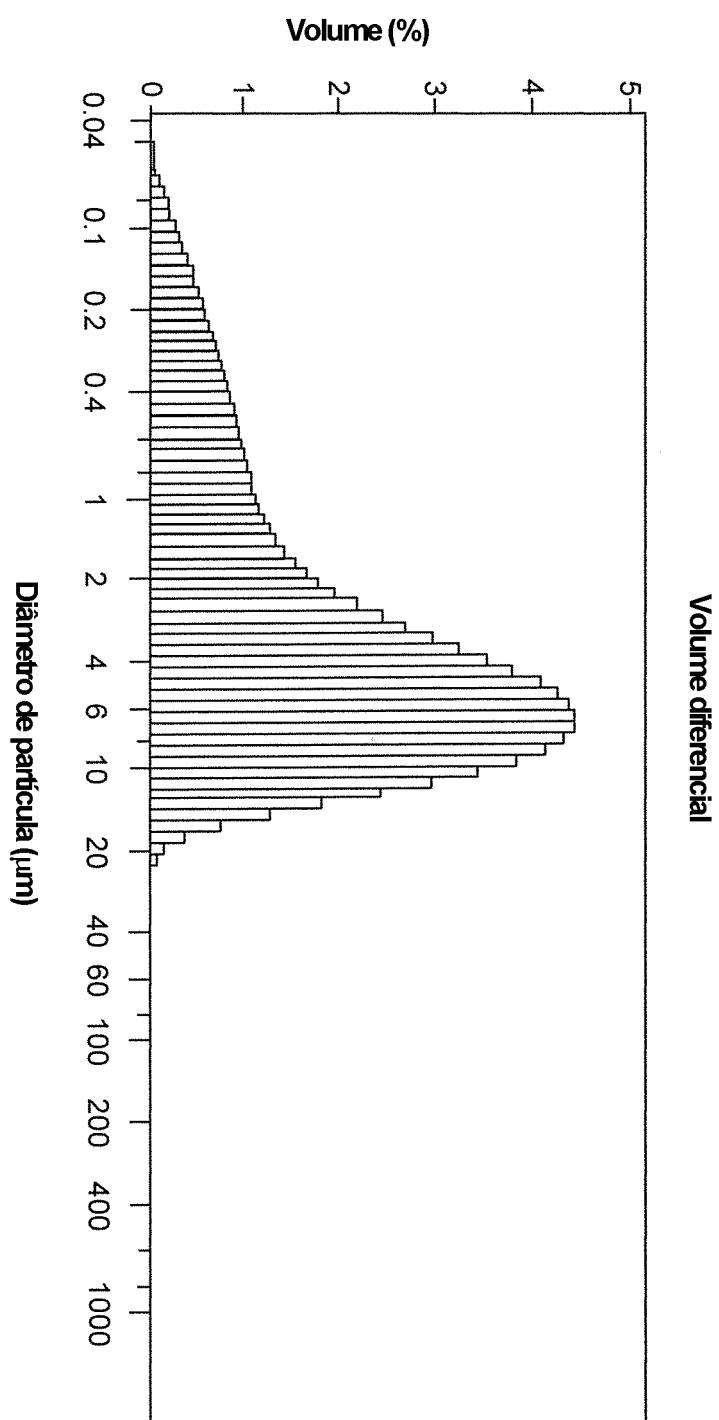
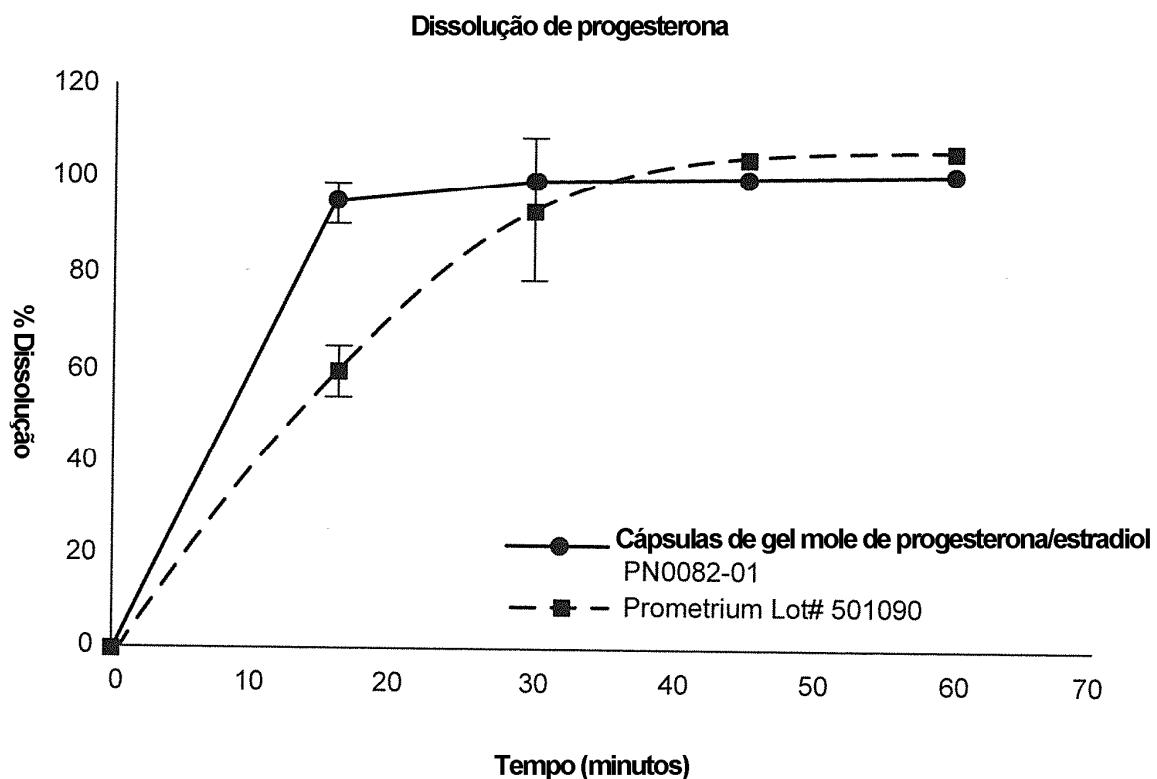


FIG. 5



**FIG. 6**