



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

(11) PI 0309765-0 B1



(22) Data de Depósito: 01/05/2003

(45) Data da Concessão: 15/09/2015
(RPI 2332)

(54) Título: COMPOSIÇÕES EM GEL ANTIFÚNGICAS LUBRIFICANTES NÃO-IRRITANTES E AQUECEDORAS

(51) Int.Cl.: A61K9/00; A61K31/4174; A61K31/415; A61K31/496; A61P31/00

(30) Prioridade Unionista: 01/05/2002 US 10/137,509, 17/03/2003 US 10/389,871

(73) Titular(es): Mcneil-PPC, Inc.

(72) Inventor(es): Christopher Scott Lamb, Emilia Casilio Lonardo, Nawaz Ahmad

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÕES EM GEL ANTIFÚNGICAS LUBRIFICANTES NÃO-IRRITANTES E AQUECEDORAS"**.

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a composições em gel claro, essencialmente anídricas, que são capazes de dissolver determinados compostos antifúngicos azólicos e liberar os mesmos em uma forma solúvel. Atualmente, em todas as formulações antifúngicas e antibacterianas contendo azol comercialmente disponíveis, agentes antifúngicos tais como miconazol, terconazol, itraconazol, clotrimazol e outros azóis existem em forma insolúvel, dispersos em bases para cremes, supositórios ou pomadas como cristais micronizados. Em geral, agentes de drogas são muito mais eficazes quando liberados em uma forma de solução. Os compostos azólicos têm quase nenhuma solubilidade, se houver, em solventes clássicos usados nas formas de dosagens sólidas ou semi-sólidas usadas atualmente para liberar estes compostos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

20 A maioria das mulheres, no mínimo uma vez em suas vidas, sofrem de infecção vaginal por fungos. Há uma variedade de razões para ocorrerem estas infecções. O uso disseminado de antibióticos estimula o crescimento excessivo de *Candida albicans*. Esta condição, conhecida como vulvovaginite (Candidíase vulvovaginal ou VVC) é geralmente tratada por agentes azólicos antifúngicos aplicados ou por via intravaginal ou por via oral. No entanto, as pacientes freqüentemente acreditam erroneamente que sua infecção vaginal é uma infecção fúngica que pode ser tratada com produtos antifúngicos vendidos sem prescrição (OTC). Tais pacientes podem na verdade ter uma infecção bacteriana, ao invés de uma infecção fúngica. Os produtos antifúngicos OTC não são eficazes contra infecções bacterianas (também conhecida como "vaginose bacteriana"), uma condição crônica que é muito mais comum do que VVC. Clinicamente, vaginose bacteriana é uma infecção vaginal polimicrobiana causada por um aumento do número de organismos anaeróbicos com uma redução concomitante dos *Lactobacillus* na

vagina. O uso indiscriminado de produtos antifúngicos OTC pode levar a um aumento do risco de mascarar as infecções bacterianas.

Sob condições estáveis, os *Lactobacillus*, o organismo predominante na vagina normal, controlam o crescimento de anaeróbios e outras bactérias produzindo peróxido de hidrogênio e ácido láctico a partir do glicogênio vaginal para manter a acidez vaginal. Portanto, é de suma importância que os produtos e composições pretendidos para aplicação vaginal para tratamento de infecções fúngicas ou bacterianas não afetem adversamente a população de *Lactobacillus* e que permitam que seja mantido um pH vaginal ácido saudável.

Embora a incidência de vaginite e vaginose bacteriana seja surpreendente, há somente um pequeno número de produtos disponíveis atualmente para tratar infecções bacterianas. Por exemplo, MetroGel-Vaginal® (metronidazol) e Cleosin® (clindamicina) estão disponíveis por prescrição para tratar vaginose bacteriana. No entanto, foi visto que cerca de 15-30% das pacientes que contraem vaginose bacteriana desenvolvem uma infecção por VVC depois do tratamento.

Portanto, há uma necessidade premente de um produto que venha a tratar tanto VVC quanto vaginose bacteriana destruindo os organismos causadores, e deste modo tratar infecções vaginais tanto causadas por fungos quanto por bactérias.

Os tratamentos conhecidos para VVC e vaginose bacteriana se referem de modo geral a novas entidades químicas antifúngicas e antibacterianas e formulações de reforço da penetração que aumentem a disponibilidade dos compostos existentes.

Por exemplo, WO 99/63968A1 se refere ao aumento da solubilidade de agentes antifúngicos e antibacterianos insuficientemente solúveis através de preparações aquosas e preparações aquosas reversivelmente termogelificantes usando polissorbato e/ou óleo de mamona endurecido com polioxietileno. WO99/43343A1 e a Patente dos Estados Unidos Nº 6.093.391 descrevem aumento da atividade de agentes à base de peptídeos e outros agentes de tratamento, inclusive antifúngicos azólicos, utilizando Pluronic

P85 como um agente de gelação. GB 2.327.344 discute derivados azólicos antifúngicos/antibacterianos em formulações em combinação com sais de prata para tratamento de ferimentos, úlceras e queimaduras. GB 2.187.956 e a Patente dos Estados Unidos Nº 4.803.066 descrevem uma composição

5 farmacêutica tópica usando uma mistura de um composto antimicrobiano de prata em combinação com um composto azólico para tratar queimaduras, úlceras, lesões e infecções da pele e da membrana mucosa. FR 2.805.745 descreve composições antifúngicas e antissépticas de esmalte para as unhas contendo um agente formador de película celulósica em solução com

10 um solvente orgânico e formalina. WO99/18791 descreve a aplicação de um derivado de aminoácidos sob a forma de sal ou ácido livre, no qual os átomos de nitrogênio de duas ou mais moléculas de aminoácidos são encadeadas por um grupo hidrocarbila substituído por hidrocarbila como um composto antifúngico e/ou um composto antibacteriano.

15 Esforços anteriores para solubilizar produtos azólicos antifúngicos tais como miconazol, terconazol, itraconazol, clotrimazol e outros envolveram o uso de solventes orgânicos tais como álcool etílico em combinação com outros solventes orgânicos. No entanto, composições à base de álcoois são irritantes para as membranas mucosas e não podem ser usadas em

20 preparações pretendidas para aplicação vaginal ou oral.

Portanto, existe a necessidade de um produto eficiente e eficaz que seja capaz de tratar tanto VVC quanto vaginose bacteriana ao mesmo tempo que permitindo seletivamente a sobrevivência e a manutenção da população vaginal de *Lactobacillus*.

25 Um objetivo desta invenção é proporcionar um meio para solubilizar compostos azólicos insolúveis ou fracamente solúveis de modo a aumentar sua eficácia e espectro de sua atividade. Também é um objetivo desta invenção desenvolver novas composições que serão eficazes para tratar tanto infecções fúngicas quanto bacterianas.

30 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

As composições e métodos desta invenção se referem a composições de gel claro nas quais compostos azólicos são incorporados em um

estado completamente solúvel. As composições e métodos desta invenção contêm álcoois poliidricos como solventes para derivados azólicos, mais particularmente, derivados imidazólicos e triazólicos antifúngicos. As composições desta invenção também contêm preferencialmente um agente de ge-

5 lação, mais preferencialmente um derivado celulósico gelificante. Preferencialmente, os derivados celulósicos gelificantes úteis nas composições desta invenção são hidrocolóides. Agentes de gelação clássicos à base de celulose são somente hidrossolúveis e não formam géis quando usados em combinação com solventes orgânicos.

10 Há vantagens adicionais para o uso das composições desta invenção na liberação de agentes antimicrobianos para pacientes pelo fato de que as composições desta invenção podem ter efeito de calor sobre o tecido no qual são aplicadas bem como servindo para lubrificar o tecido referido. As composições desta invenção também podem ser usadas como composições

15 lubrificantes tépidas que são não-tóxicas e não-irritantes e que podem ser usadas como lubrificantes pessoais projetados para entrarem em contato com a pele ou a mucosa. Quando misturadas com água, as composições em gel e geléia desta invenção aumentam a temperatura ou produzem calor. Isto tem um efeito calmante sobre os tecidos nos quais são aplicadas estas

20 composições. Isto substancialmente elimina a sensação ou percepção de frio que os lubrificantes pessoais convencionais transmitem na aplicação.

As composições desta invenção têm excelentes características de lubrificação. As composições em géis e geléias desta invenção são mais lubrificantes do que mesmo os produtos lubrificantes aquosos atualmente

25 disponíveis no mercado. As composições desta invenção, em particular, as composições de geléias desta invenção, são novas pelo fato de que seu poder lubrificante aumenta na diluição com água. As composições aquosas conhecidas, disponíveis comercialmente diminuem o poder lubrificante na diluição com água. Esta é uma vantagem particular pelo fato de que as com-

30 posições desta invenção podem ser usadas em conexão com a mucosa vaginal ou oral úmida e se tornarão cada vez mais escorregadias com exposição à umidade das mesmas.

Embora composições anídricas sejam ordinariamente percebidas como irritantes para a pele e as membranas mucosas, as composições em gel e geléia desta invenção são surpreendentemente não-irritantes.

5 As composições desta invenção podem ser aplicadas na pele ou nas membranas mucosas, preferencialmente na mucosa vaginal ou oral. As composições desta invenção são preferencialmente essencialmente anídricas e preferencialmente contêm no mínimo um álcool poliídrico.

10 Teorizou-se que, quando os álcoois poliídricos contidos nas composições desta invenção entram em contato com água ou umidade corporal nos seres humanos, reagem com as moléculas de água do ambiente provocando um aumento da temperatura ou produzem calor, tendo deste modo um efeito calmante sobre os tecidos aos quais são aplicadas estas composições.

15 Surpreendentemente, e contrário à convicção geral de que álcoois poliídricos em composições são irritantes para a mucosa, foi visto que as composições desta invenção contendo os álcoois poliídricos referidos são não-irritantes. Teorizou-se que os hidrocolóides úteis nas composições e nos métodos desta invenção incharão quando entrarem em contato com água, produzindo uma camada de gel de lubrificação. Esta camada bloqueia fisi-
20 camente a ação irritante de outros elementos anídricos das composições desta invenção. Além disso, como os álcoois poliídricos úteis nas composições desta invenção são umectantes e umidificantes, quando os hidrocolóides incham e formam películas delgadas sobre os tecidos da mucosa, as películas retêm os umidificantes sobre a superfície dos tecidos. Deste modo,
25 as composições desta invenção superam condições de secura tais como a secura vaginal e a secura da boca provocadas por vários fatores inclusive a menopausa e o envelhecimento, bem como várias condições de doenças.

Portanto, as composições desta invenção são muito suaves para as membranas da pele e das mucosas. As composições desta invenção são
30 calmantes quando aplicadas às membranas mucosas orais e podem funcionar aliviando irritação secundária da boca e da garganta.

A combinação de álcoois poliídricos nas composições desta in-

venção também pode ser usada como um veículo para solubilizar drogas insolúveis de outro modo, inclusive, mas não limitadas a, antifúngicos, antibacterianos, antivirais, analgésicos, esteróides antiinflamatórios, contraceptivos, anestésicos locais, hormônios e semelhantes.

5 Preferencialmente, as composições desta invenção são mantidas em um pH ácido. Um pH ácido é muito útil para a manutenção da flora vaginal e oral saudável, particularmente para a manutenção de Lactobacilos na área vaginal. Sabe-se que tampões ou ácidos convencionais são insolúveis em composições anídricas. Preferencialmente, as composições desta
10 invenção contêm um ácido orgânico que é solúvel na mesma para manter um pH ácido. Ainda mais preferencialmente, o ácido orgânico é ácido láctico. O ácido láctico é não somente solúvel nas composições anídricas desta invenção, é um ácido natural produzido no tecido humano e é muito seguro para uso nas composições desta invenção. Um ácido orgânico semelhante é
15 particularmente útil como um agente acidificante que pode ajudar na redução do pH dos tecidos onde as composições desta invenção são aplicadas. Isto ajudará a manter o ambiente ácido natural da mucosa e estimulará o crescimento da flora apropriada.

As composições desta invenção também podem conter preferencialmente um agente isolante o qual funciona preservando o aumento da
20 temperatura mantendo o calor dentro da composição depois desta ser aplicada na pele ou na mucosa. Mais preferencialmente, pode ser utilizado mel como um agente isolante.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

25 A Figura 1 é um gráfico representando a percentagem de células viáveis da Epiderme versus o Tempo de Exposição usando a composição do Exemplo 1.

A Figura 2 é um gráfico representando a percentagem de células viáveis da Epiderme versus o Tempo de Exposição usando a composição do
30 Exemplo 2.

A Figura 3 é um gráfico representando a percentagem de células viáveis da Epiderme versus o Tempo de Exposição usando um Produto não-

irritante no Estado da Técnica (K-Y Liquid®).

A Figura 4 é um gráfico representando a percentagem de células viáveis da Epiderme versus o Tempo de Exposição usando um Produto tépido no Estado da Técnica (Prosensual®).

5 A Figura 5 é um gráfico comparando o Poder Lubrificante versus o Tempo (em Segundos) da composição do Exemplo 1 e três Lubrificantes Pessoais líderes no mercado.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERENCIAIS

10 As composições desta invenção são essencialmente anídricas, preferencialmente contendo menos de cerca de 20% de água, mais preferencialmente contendo menos de cerca de 5% de água e, ainda mais preferencialmente, contendo menos de cerca de 3% de água.

Preferencialmente, as composições desta invenção contêm no
15 mínimo um álcool poliídrico, e mais preferencialmente, dois álcoois poliídricos. Preferencialmente, no mínimo um dos álcoois poliídricos das composições desta invenção é um polialquilenoglicol ou outros selecionados entre o seguinte grupo: glicerina, propileno glicol, butileno glicol, hexaleno glicol ou polietileno glicol de vários pesos moleculares e semelhantes e/ou combina-
20 ção destes. Mais preferencialmente, as composições desta invenção contêm um polietileno glicol; ainda mais preferencialmente, o polietileno glicol pode ser selecionado entre o seguinte grupo: polietileno glicol 400 ou polietileno glicol 300. As composições desta invenção devem conter álcoois poliídricos em uma quantidade de a partir de cerca de 80% até cerca de 98% em peso
25 da composição.

As composições desta invenção também devem conter preferencialmente um ou mais polímeros formadores de película derivados de celulose e hidrossolúveis, gomas, quitosanos ou semelhantes. Preferencialmente, tais polímeros derivados de celulose são polímeros de hidroxial-
30 quilcelulose. Mais preferencialmente, o polímero de hidroxialquilcelulose é selecionado entre o seguinte grupo: hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose e semelhantes. Ain-

da mais preferencialmente, o polímero de hidroxialquilcelulose é hidroxipropilcelulose, tal como KluCEL[®] o qual está disponível comercialmente na Hercules Incorporated de Wilmington, Delaware. A maioria dos polímeros derivados de celulose são solúveis em água e insolúveis em solventes anídricos exceto pela hidroxipropilcelulose, que é completamente solúvel na porção poliidríca anídrica das composições desta invenção. Preferencialmente, as composições desta invenção contêm a partir de cerca de 0,15% até cerca de 0,6% em peso de hidroxipropilcelulose para produzirem géis fluíveis e a partir de cerca de 1% até cerca de 4% de hidroxipropilcelulose para produzirem geléias tixotrópicas.

As composições de gel desta invenção ainda mais preferencialmente contêm hidroxipropilcelulose em combinação com álcoois poliidrícos tais como propileno glicol, polietileno glicol 300 ou 400 ou glicerina para dissolverem completamente compostos antifúngicos de imidazóis e triazóis e formarem géis tixotrópicos claros.

A solubilização destes compostos não somente aumenta sua eficácia, aumenta também seu espectro de atividade. Surpreendentemente, foi visto que estes compostos antifúngicos em forma solúvel exercem atividade antibacteriana além de sua atividade antifúngica. Os agentes de tratamento de um estado insolúvel não podem permear prontamente e diretamente as paredes das células fúngicas ou bacterianas, deste modo limitando sua disponibilidade e restringindo seu modo de ação. Uma vez que os compostos sejam tornados solúveis, tornam-se capazes de permear para dentro das paredes das células fúngicas e bacterianas. Como isto aumenta sua eficácia contra organismos, é necessária uma concentração ou dose de composto muito menor para tratar uma infecção. Além disso, não são capazes de tratar infecções provocadas por mais de um tipo de organismo simultaneamente. Isto tornará o tratamento das infecções vaginais mais simples e mais prático, uma vez que as mulheres serão capazes de usar uma preparação para tratar infecções qualquer que seja o organismo causador.

Outra vantagem inesperada das composições desta invenção é que a presença de ácido láctico nas composições desta invenção serve para

manter um pH vaginal ácido saudável e, portanto, uma população saudável de *Lactobacillus*. As composições desta invenção são surpreendentemente seletivas pelo fato de que combatem células fúngicas e bacterianas indesejadas ao mesmo tempo que mantendo a população de flora vaginal apropriada.

As composições desta invenção preferencialmente também contêm um agente isolante. Mais preferencialmente, o agente isolante deve ser mel ou ésteres de álcool isopropílico e ácidos graxos de alto peso molecular saturados tais como ácido mirístico ou palmítico, por exemplo, miristato de isopropila e palmitato de isopropila. O agente isolante deve estar presente nas composições desta invenção em uma quantidade de a partir de cerca de 1% até cerca de 5% em peso da composição.

As composições desta invenção são inesperadamente auto-conservantes e podem não necessitar de um conservante. No entanto, pode ser acrescentado um conservante para conferir uma garantia adicional contra crescimento microbiano. Pode ser selecionado um conservante entre conservantes conhecidos das pessoas versadas na técnica, inclusive, mas não limitados a, um ou mais dos seguintes: metilparabeno, ácido benzóico, ácido sórbico, ácido gálico, propilparabeno ou semelhantes. O conservante pode estar presente nas composições desta invenção em uma quantidade de a partir de cerca de 0,01% até cerca de 0,75% em peso da composição.

As composições desta invenção também podem conter preferencialmente um éster. Mais preferencialmente, o éster é um éster de ácido graxo. Ainda mais preferencialmente, o éster pode incluir, mas não está limitado a: estearato de isopropila, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, laurato de isopropila e semelhantes. Ainda mais preferencialmente, o éster é miristato de isopropila.

As composições desta invenção podem conter um ou mais polímeros derivados de celulose hidrossolúveis, gomas, quitosanos ou semelhantes. Os polímeros referidos contribuem para a viscosidade e bioadesividade das composições desta invenção. Preferencialmente, os polímeros derivados de celulose referidos são polímeros de hidroxialquilcelulose. Mais

preferencialmente, o polímero de hidroxialquilcelulose é hidroxipropilcelulose ou Klucel[®], disponível comercialmente na Hercules Incorporated, Wilmington, Delaware.

Os álcoois poliidrícos usados nas composições desta invenção
5 são considerados teoricamente úteis como agentes tépidos e produtores de calor. O mel funciona como um agente isolante, protegendo as composições de se tornarem frias demais. O éster, preferencialmente um éster de ácido graxo, funciona como um emoliente e lubrificante. O polímero celulósico é útil como um agente de constituição da viscosidade. As composições desta
10 invenção são únicas pelo fato de que lubrificam, esquentam e suavizam os tecidos do usuário, especialmente as membranas da mucosa oral e vaginal, sem transmitir uma sensação de frio. Além disso, são suavizantes e lubrificantes.

As composições desta invenção podem ser um líquido, um semi-
15 sólido, ou um sólido dependendo da aplicação particular pretendida das mesmas. As composições desta invenção podem ser formuladas como líquido-géis xaroposos, gel fluíveis ou geléias densas. Preferencialmente, suas viscosidades devem variar a partir de cerca de 1.000 cps até cerca de 7.000 cps para os géis e a partir de cerca de 60.000 cps até cerca de 500.000 cps
20 para as geléias. As composições desta invenção também podem ser formuladas em cápsulas de gelatina mole ou dura, supositórios e impregnadas em tecidos ou polímeros.

As composições desta invenção podem ser usadas como lubrificantes pessoais os quais transmitem uma sensação de calor. A sensação de
25 calor produzida pelas composições desta invenção é calmante para a pele ou membranas mucosas onde são aplicadas. As composições da invenção também possuem um sabor doce e agradável, o qual é de particular vantagem quando estas composições são usadas por via oral.

As composições desta invenção também podem ser usadas
30 como umectantes pessoais, os quais transmitem uma sensação de calor quando aplicados à mucosa vaginal ou oral. Podem ser usadas como umectantes os quais transmitem uma sensação de calor e aliviam a secura

vaginal ou boca seca.

As composições desta invenção também podem ser usadas como um veículo para liberar medicação ou outros agentes de tratamento a biomembranas inclusive, mas não limitados a, hormônios, antimicrobianos, antibacterianos, antibióticos, agentes antiinflamatórios não-esteróides, es-
5 permicidas, imunodilatadores, anestésicos, extratos vegetais, vitaminas, corticosteróides ou agentes antifúngicos e semelhantes.

Os agentes antifúngicos são preferencialmente azóis ou imidazóis, inclusive mas não limitados a, miconazol, econazol, terconazol, saper-
10 conazol, itraconazol, butaconazol, clotrimazol, tioconazol, fluconazol e cetoconazol, vericonazol, fenticonazol, sertaconazol, posaconazol, bifonazol, oxiconazol, sulconazol, elubiol, vorconazol, isoconazol, flutrimazol, tioconazol e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e semelhantes. Outros agentes antifúngicos podem incluir uma alilamina ou uma de outras famílias químicas,
15 inclusive mas não limitadas a, ternaфина, naftifina, amorolfina, butenafina, ciclopirox, griseofulvina, ácido undeciclênico, haloproquina, tolnaftato, nistatina, iodo, rilopirox, BAY 108888, purpuromicina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Particularmente adequados para aplicação nas composições desta invenção são compostos azólicos insolúveis ou fracamente solú-
20 veis que são capazes de apresentar tanto atividade antifúngica quanto antibacteriana na administração em associação com os métodos desta invenção.

Outra modalidade da invenção são composições para aplicação vulvovaginal ou outra aplicação mucosa contendo um ou mais antibióticos. O
25 antibiótico pode ser escolhido entre o grupo incluindo, mas não limitado a, metronidazol, clindamicina, tinidazol, ornidazol, secnidazol, refaximina, trospectomicina, purpuromicina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e semelhantes.

Outra modalidade das composições desta invenção inclui com-
30 posições para aplicação vulvovaginal ou outra aplicação mucosa contendo um ou mais agentes antivirais. Agentes antivirais podem incluir preferencialmente, mas não estão limitados a, imunomoduladores, mais preferencial-

mente imiquimod, seus derivados, podofilox, podofilina, alfa interferon, reticolos, cidofovir, nonoxinol-9 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e semelhantes.

5 Ainda outras modalidades das composições desta invenção são composições que incluem um ou mais espermicidas. Os espermicidas podem incluir preferencialmente, mas não estão limitados a, nonoxinol-9, octoxinol-9, monolaurato de dodecaetilenoglicol, Laureth 10S, e Metoxipolioxietileno glicol 550 Laurato e semelhantes.

10 Ainda outras modalidades das composições desta invenção são composições contendo agentes antimicrobianos. Os agentes antimicrobianos podem incluir preferencialmente, mas não estão limitados a, gluconato de clorhexidina, poliestireno sulfonato de sódio, celulose sulfato de sódio, partículas de prata de tamanhos micro- e submicrometro, sais de prata e outros agentes antibacterianos conhecidos na técnica.

15 Ainda outras modalidades das composições desta invenção são composições que podem incluir anestésicos locais. Os anestésicos locais podem incluir preferencialmente, mas não estão limitados a, benzocaína, lidocaína, dibucaína, álcool benzílico, cânfora, resorcinol, mentol e cloridrato de difenilidramina e semelhantes.

20 As composições da invenção também podem incluir extratos de plantas tais como babosa, hamamélis, camomila, óleo de soja hidrogenado e farinha de aveia coloidal, vitaminas tais como vitamina A, D ou E e corticosteróides tais como acetato de hidrocortisona.

25 Outra modalidade das composições e métodos desta invenção incluem composições para aplicação vulvovaginal contendo um ou mais hormônios para tratar uma redução da secreção de estrógeno na mulher que necessita de reposição de estrógeno tal como mulheres com atrofia vaginal. Os hormônios podem incluir preferencialmente, mas não estão limitados a, estrógeno selecionado entre o grupo consistindo em estradiol, benzoato de estradiol, cipionato de estradiol, dipropionato de estradiol, enantato de estradiol, estrógenos conjugados, estriol, estrona, sulfato de estrona, etinil estradiol, estrofurato, quinestrol e mestranol.

30

Em outra modalidade das composições e métodos desta invenção, as composições podem ser úteis para tratar a disfunção sexual feminina sozinhas uma vez que podem servir para aumentar o fluxo sanguíneo para áreas nas quais são aplicados aumentando a temperatura das mesmas. Alternativamente, podem conter agentes conhecidos dos versados na técnica para tratar a disfunção sexual feminina (inclusive diferentes aspectos da disfunção sexual tais como distúrbio da excitação sexual feminina, distúrbio do desejo sexual hipoativo, distúrbio orgásmico e semelhantes) bem como os para tratar dispareunia e/ou vaginismo, ou vulvodinia e para aliviar a dor durante o intercuro. Tais agentes incluem hormônios tais como estrogênio, prostaglandina, testosterona; bloqueadores de canais de cálcio, moduladores colinérgicos, antagonista de receptores alfa-adrenérgicos, agonistas de receptores beta-adrenérgicos, ativadores da proteína cinase camp-dependente, seqüestranes de superóxido, ativadores dos canais de potássio, compostos semelhantes a estrógenos, compostos semelhantes à testosterona, benzodiazepinas, inibidores do nervo adrenérgico, inibidores da HMG-CoA redutase, relaxantes dos músculos lisos, moduladores de receptores da adenosina e ativadores da adenilil ciclase. Tais agentes incluem inibidores da fosfodiesterase-5 e semelhantes.

Outra modalidade das composições e métodos desta invenção incluem composições para aplicação vulvovaginal contendo um ou mais agentes analgésicos e/ou antiinflamatórios não-esteróides para tratar dismenorréia ou cólica menstrual. Os agentes analgésicos e antiinflamatórios não-esteróides podem incluir preferencialmente, mas não estão limitados a, aspirina, ibuprofeno, indometacina, fenilbutazona, bromfenac, fenamato, sulindac, nabumetona, cetorolac, e naproxen e semelhantes.

Ainda outra modalidade das composições e métodos desta invenção inclui composições para aplicação oral e vulvovaginal ou outra aplicação mucosa se refere a um método para reforçar a absorção de agentes ativos das composições aplicadas para dentro da membrana mucosa aumentando a temperatura da composição e do tecido da mucosa através de interação dos álcoois poliídricos nas composições e umidade sobre a muco-

sa e calor liberado subsequente.

Ainda outra modalidade das composições desta invenção inclui composições para aplicação vulvovaginal referente a composições e métodos para prevenir e/ou tratar dismenorréia por meio de calor ou aquecimento intravaginal. Preferencialmente, a composição aquece a área intravaginal até uma temperatura preferencialmente entre cerca de 37°C e cerca de 42°C, mais preferencialmente entre cerca de 38°C e cerca de 41°C. As composições da invenção para aplicação em tal método podem conter opcionalmente agentes ativos tais como agentes analgésicos e antiinflamatórios não-esteróides para tratamento da dismenorréia. As composições da invenção podem ser administradas diretamente dentro da vagina por meio de um aplicador, ou podem ser impregnadas em dispositivos vaginais tais como tampão de algodão para aplicações intravaginais.

As composições desta invenção podem ser fabricadas como um revestimento de um tampão de algodão, ou distribuindo através de todo o material do tampão de algodão absorvente, ou incluídas internamente como um núcleo de um tampão de algodão. As composições desta invenção para o tampão de algodão tépido para prevenir e/ou tratar dismenorréia preferencialmente incluem uma mistura de polietileno glicóis de vários pesos moleculares produzidos pela The Dow Chemical Company (Midland, MI) sob os nomes de CARBOWAX SENTRY PEG 300 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 400 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 600 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 900 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 1000 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 1450 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 3500 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 4000 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 4600 NF, e CARBOWAX SENTRY PEG 8000 NF. As composições desta invenção para profilaxia e tratamento da dismenorréia podem conter um ou mais polímeros derivados de celulose hidrossolúveis e gomas que formam géis em torno dos álcoois poliídricos tais como glicerina, propileno glicol e polietileno glicóis deste modo reduzindo a dissolução dos álcoois poliídricos, prolongando a liberação do calor da dissolução, e regulando a temperatura elevada dentro do alcance da temperatura preferencial.

As composições desta invenção podem ser aplicadas nos tecidos da mucosa oral ou vaginal manualmente ou através de um esfregaço ou aplicador vaginal ou em qualquer modo sabido por aqueles com conhecimento regular da técnica.

5 Esta invenção também se refere a um método para determinar e comparar quantidades relativas de irritação provocada por fontes particulares usando a Prova do Modelo de Pele EpiDerm® conforme descrito no Exemplo 1, tal como composições aplicadas nas células da pele ou da mu-
10 cosa. O Exemplo 1 seguinte exemplifica a aplicação do método desta invenção.

Exemplo 1: Prova do Modelo de Pele EpiDerm® para Testar a Irritação de Lubrificantes são menos tóxicos ou menos irritantes ao passo que os com menores taxas de sobrevida são mais tóxicos

 O método designado como prova do Modelo de Pele EpiDerm®
15 usa as células epiteliais derivadas da pele humana como células alvo e está disponível comercialmente na MatTek Corporation. Esta prova é descrita em Berridge, M.V., et al. (1996) *The Biochemical and Cellular Basis of Cell Pro-
liferation Assays That Use Tetrazolium Salts*. Biochemica 4: 14-19. Os mate-
20 riais de teste são aplicados diretamente na superfície da cultura das células epiteliais. Este teste não foi usado previamente para determinar a toxicidade de materiais de teste. A toxicidade do material de teste é avaliada com base na viabilidade relativa do tecido versus o tempo. A Viabilidade do Tecido real é determinada pela redução de enzimas microssômicas NAD(P)H-depen-
25 dentes de MTT em culturas tratadas com os artigos de teste e de controle. O controle negativo usado nesta prova foi água deionizada e o controle positivo foi Triton X-100. As culturas celulares expostas foram incubadas por 4, 8, 16 e 24 horas e testadas para redução de MTT. Os dados são apresentados abaixo nas Figuras 1 a 4 sob a forma de Sobrevida Relativa (redução de
30 MTT relativa) versus Tempo de Exposição. A irritação relativa nesta prova é expressa pela percentagem do índice de sobrevida de células da epiderme durante um período de 24 horas. Produtos com índices de sobrevida relativos maiores são menos tóxicos ou menos irritantes. O índice de sobrevida

de quatro composições desta invenção variou entre 81,3% e 90,3%, indicando que as composições desta invenção são essencialmente não-irritantes.

As Figuras 1 a 4 resumem os resultados do Bioensaio do Modelo de Pele de Epiderme. Os dados são plotados como % de Células Viáveis versus o Tempo de Exposição variando a partir de 4 até 24 horas. As Figuras 1 e 2 representam os resultados para duas composições desta invenção, a Composição 1 e a Composição 2 respectivamente. A Figura 3 representa os resultados de K-Y[®] Liquid, um lubrificante pessoal existente no mercado. K-Y[®] Liquid é comprovadamente seguro e não-irritante em experimentação animal e humana e história de aplicação humana de longa duração. Os resultados para K-Y[®] Liquid apresentaram 100,3% de células viáveis depois de 24 horas de exposição (Figura 3).

O Exemplo 1 da invenção (Figura 1) e o Exemplo 2 da invenção (Figura 2) apresentaram 91,1% e 96,9% de células viáveis respectivamente. A Figura 4 mostra os resultados de uma composição tépida conhecida no comércio. Este produto usa materiais vegetais como canela, cravo-da-índia, cravos de gengibre e laranja e outros para uma sensação tépida. Os resultados mostram somente 37,6% de células viáveis depois de 24 horas de exposição a este produto. Isto indica que semelhantes composições serão irritantes para a pele e membranas mucosas. As Composições 1 e 2 desta invenção, com 91,1% e 96,9% de células viáveis respectivamente, serão praticamente não-irritantes. O controle positivo (Triton X-100) tem somente 22,4% de células viáveis no intervalo de 8 horas.

Exemplo 2: Produção de Calor

As composições desta invenção são anídricas e contêm um ou mais álcoois poliódricos. Quando combinadas com água, os álcoois poliódricos usados nas composições desta invenção produzem um aumento da temperatura que tem um efeito calmante sobre os tecidos em que estas composições são aplicadas. Na aplicação real as composições da invenção interagem com a umidade da mucosa vaginal ou oral, deste modo aumentando a temperatura ou produzindo sensação de calor.

Os dados da "Produção de calor" resumidos na Tabela 1 abaixo,

foram gerados misturando 20 ml de cada um dos ingredientes na Composição 1 e a Composição 1 desta invenção com 20 ml de água. A temperatura do produto e a da água foram registradas antes da água ser acrescentada ao produto. Depois do acréscimo da água a mistura foi misturada durante 5 dois minutos e foi registrada a temperatura real. Glicerina, Propileno Glicol e Mel são os ingredientes na Composição 1. Está claro a partir da Tabela 1 que quando misturada com água a temperatura da mistura aumenta em 5°C (9,0°F) para a Glicerina, 7,5°C (13,5°F) para o Propileno Glicol, 9,44°C (17,0°F) para o Polietileno Glicol 400 e 6,94°C (12,5°F) para a composição 10 do Exemplo 1 desta invenção. O aumento calculado da temperatura para a Composição 1, com base no aumento da temperatura e na % da quantidade em peso/peso de cada ingrediente individual na composição foi de 6,0415°C (10,875°F). O aumento real da temperatura registrado para a Composição 1 foi de 6,94°C (12,5°F) que é 0,8985°C (1,625°F) maior do que esperado o 15 que indica que há um aumento inesperado na temperatura resultante da combinação de ingredientes.

DADOS DA PRODUÇÃO DE CALOR (AUMENTO DA TEMPERATURA EM °F) MISTURANDO QUANTIDADE IGUAL DE CADA PRODUTO COM ÁGUA

Nome do Produto	Temperatura do Produto °C (°F)	Temperatura da Água °C (°F)	Temperatura Média Esperada °C (°F)	Temperatura Real °C (°F)	Aumento da Temperatura °C (°F) (Esperada Menos Real)
Prova de Glicerina	20,5(69,0)	21,66(71,0)	21,11 (70,0)	26,11(79,0)	5(9,0)
Prova de Propileno Glicol	22,44(72,4)	21,66(71,0)	22,05(71,7)	29,55(85,2)	7,5(13,5)
Mel	23,33(74,0)	21,66(71,0)	22,5(72,5)	23,33(74,0)	0,83(1,5)
K – Y Warm®	23,33(74,0)	21,66(71,0)	22,5(72,5)	29,44(85,0)	6,94(12,5)
Ministato de Isopropila	23,88(75,0)	23,38(74,1)	23,61(74,5)	24(75,2)	0,39(0,7)
Polissorbato 60	21,61(70,9)	23,38(74,1)	22,5(72,5)	28,38(83,1)	5,88(10,6)
Polietileno Glicol 400	22,22(72,0)	21,66(71,0)	21,94(71,5)	31,38(88,5)	9,44(17,0)

Aumento da Temperatura Calculado: De modo a determinar o 20 aumento esperado da temperatura de cada composição, a percentagem de

cada componente em semelhante composição foi multiplicada pelo aumento da temperatura produzido por semelhante componente sozinho para obter sua contribuição esperada para o aumento da temperatura. Este valores foram adicionados juntos para calcular o aumento total esperado da temperatura. Estes valores foram então comparados com o aumento real da temperatura produzido por cada composição. Por exemplo, foi encontrado o aumento calculado da temperatura produzido pela composição "K-Y Warm®" na tabela acima conforme se segue e foi comparado com o aumento real da temperatura para determinar a produção de calor inesperadamente maior da composição:

Propileno Glicol (50% de 7,5 (13,5))	=	3,75 (6,75)
Glicerina (45% de 5 (9,0))	=	2,25 (4,05)
Mel (5% de 0,83 (1,5))	=	0,0415 (0,075)

Total		6,0415 (10,875)
Diferença: 6,94-6,0415= 0,8985 (12,5 - 10,875 = 1,625)		

Exemplo 3: Efeito do Teor de Água sobre a Produção de Calor

Em contato com umidade ou água o calor da solução é responsável pela ação de aquecimento das composições desta invenção. Há uma preocupação de que com contaminação acidental com água ou exposição prolongada à umidade excessiva, a capacidade de aquecimento do produto possa ser afetada adversamente. De acordo com este exemplo, foi acrescentada água às composições desta invenção variando a partir de cerca de 1% a cerca de 10% conforme delineado na Tabela 2 abaixo. O conteúdo foi misturado completamente e as amostras foram deixadas em repouso à temperatura ambiente durante 24 horas depois do que foi determinada a produção de calor conforme resumido no parágrafo seguinte. Os resultados mostram que o aumento da temperatura é proporcionalmente reduzido dependendo da quantidade de água acrescentada mas ainda há um aumento de 4,86°C (8,5°F) na temperatura a cerca de 10% de adição de água.

Os resultados deste exemplo são determinados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Efeito do Teor de Água sobre a Produção de Calor Para K-Y Warm®.

Nome do Produto	Temperatura da Amostra °C (°F)	Temperatura da Água °C (°F)	Temperatura Média Esperada °C (°F)	Temperatura Real °C (°F)	Aumento da Temperatura °C (°F) (Esperada Menos Real)
Nenhuma Água	23,22(73,80)	21,11(70,00)	22,16(71,90)	28,61(83,50)	6,45(11,60)
1% de água	23,27(73,90)	21,11(70,00)	22,19(71,95)	27,88(82,20)	5,69(10,25)
2% de água	22,38(72,30)	21,11(70,00)	22,19(71,95)	27,61(81,70)	5,42(9,85)
3% de água	22,38(72,30)	21,11(70,00)	21,75(71,15)	26,88(80,40)	5,13(9,25)
4% de água	22,33(72,20)	21,11(70,00)	21,72(71,10)	27,05(80,70)	5,33(9,60)
5% de água	22(71,60)	21,11(70,00)	21,55(70,80)	26,88(80,40)	5,33(9,60)
6% de água	22(71,60)	21,11(70,00)	21,55(70,80)	26,88(80,40)	5,33(9,60)
7% de água	21,94(71,50)	21,11(70,00)	21,52(70,75)	26,77(80,20)	5,25(9,45)
8% de água	22(71,60)	21,11(70,00)	21,55(70,80)	26,77(80,20)	5,22(9,40)
9% de água	21,61(70,90)	21,11(70,00)	21,36(70,45)	26,38(79,50)	5,02(9,05)
10% de água	21,38(70,50)	21,11(70,00)	21,25(70,25)	26,11(79,00)	4,86(8,50)

Exemplo 4: Percepção do Calor Na Aplicação Humana

5 Foi conduzido um Estudo da Aplicação Humana com 246 pacientes. Os dados produzidos por este estudo estão resumidos abaixo na Tabela 2. Foi solicitado aos pacientes que usassem as composições desta invenção. Foram feitas três perguntas referentes à percepção de calor durante o uso do produto, conforme se segue:

1. Esquenta ao contato?
- 10 2. Tem sensação de calor?
3. Não tem sensação de frio?

Foi solicitado aos pacientes que registrassem suas respostas como Excelente, Muito Boa, Boa, Regular e Ruim. As respostas positivas estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 3: PERCEPÇÃO DE CALOR NO ESTUDO DA APLICAÇÃO HUMANA COM 246 PACIENTES HUMANAS USANDO A COMPOSIÇÃO DO EXEMPLO 1 DA INVENÇÃO

PERGUNTA FEITA	RESPOSTA POSITIVA (%)
Esquenta ao Contato	
Excelente	25,12
Muito Boa	31,88
Boa	24,64
Total	81,64
Tem Sensação de Calor	
Excelente	30,88
Muito Boa	28,92
Boa	25,98
Total	85,78
Não Tem Sensação de Frio	
Excelente	54,37
Muito Boa	29,61
Boa	10,19
Total	94,53

- Conforme determinado na Tabela 3 acima, 81,64% dos pacientes registraram uma resposta positiva de que o produto “esquenta ao contato”, 85,78% dos pacientes sentiram que o produto “parece quente” ao passo que 94,53% dos pacientes registraram que o produto “não parece frio”.

Exemplo 5: Comparação do Poder Lubrificante

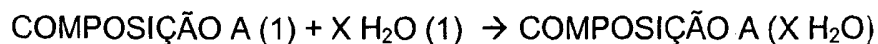
- Ahmad et al. na Patente dos Estados Unidos Nº 6.139.848, a qual é por meio deste incorporada a este relatório por meio de referência, descrevem um método para testar o poder lubrificante de vários lubrificantes pessoais conhecidos no comércio. No método de teste descrito, foi determinada o poder lubrificante de vários lubrificantes pessoais comercializados durante um período de 300 segundos (5 minutos). Os dados do poder lubrificante descritos nesta patente indicam que o lubrificante K-Y Liquid® teve um maior poder lubrificante e teve maior duração durante o período de teste de

300 segundos do que os produtos competitivos. Os dados do poder lubrificante determinados na Patente dos Estados Unidos Nº 6.139.848 tiveram um sinal negativo (-) durante a fase de "estímulo" e um sinal positivo (+) durante a fase de "influência" do experimento. As composições desta invenção foram testadas usando o teste do poder lubrificante determinado na Patente dos Estados Unidos Nº 6.129.848. No entanto, a duração do teste foi prolongada com êxito para 16 minutos (960 segundos) e os dados foram tratados para "ajuste da curva" para eliminar o sinal negativo (-). Os dados do poder lubrificante para a composição 1 desta invenção são comparados com os dados para K-Y Liquid® na Figura 5. Os dados indicam que a Composição 1 desta invenção tem um maior poder lubrificante comparado com K-Y Liquid® e que a Composição 1 mantém o poder lubrificante elevado durante um período prolongado de 16 minutos (960 segundos) e portanto tem maior duração.

Exemplo 6: Calor da Solução

Acredita-se que o efeito de aquecimento das composições desta invenção seja causado pela produção de calor da solução, ao invés de criar as condições para reações exotérmicas. As reações exotérmicas resultam em emissão de calor devido a uma reação química entre dois produtos químicos e são incontrolláveis. Uma reação química exotérmica semelhante pode produzir novos produtos ou entidades químicas, alguns dos quais podem não ser adequados para os tecidos humanos. Em contraste, quando se forma uma solução há uma troca de energia devido à diferença entre as forças de atração de moléculas semelhantes e diferentes. Especificamente, quebram-se ligações entre moléculas de cada componente que está sendo misturado e se formam novas ligações entre moléculas vizinhas da solução ou mistura de produtos. Este mecanismo é diferente de um Calor de Reação porque não há recombinação química dos átomos constituintes para formar produtos a partir dos reagentes. Conforme pode ser visto a partir do experimento seguinte, o máximo calor produzido ou o máximo aumento da temperatura é de não mais de 18,8°F, o que torna estas composições muito suas e seguras.

O processo de solução para as composições desta invenção (COMPOSIÇÃO A) , por exemplo, no fluidos vaginais ("X H₂O") pode ser representado pela equação física seguinte:



5 A designação "COMPOSIÇÃO 15 (X H₂O)" representa que o produto é uma solução de 1 (mol) da COMPOSIÇÃO 15 em X (mol) de H₂O. Portanto, usando uma COMPOSIÇÃO 15, uma composição de acordo com esta invenção, como um lubrificante pessoal não altera a quantidade existente de fluidos vaginais que ocorrem naturalmente. Simplesmente forma
10 uma solução com os mesmos.

O aumento máximo de temperatura possível a partir da produção de calor por meio da aplicação das composições desta invenção pode ser medido usando princípios de termodinâmica. Por exemplo, Foi empregada Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) para caracterizar o calor liberado pelas composições desta invenção quando elas entram em contato
15 com água para formarem uma solução. Neste experimento, foi medida a energia liberada quando uma película delgada de uma composição em particular foi aplicada a uma película delgada de água. Os resultados de um teste típico são apresentados na Figura 6. A área do pico exotérmico (isto é, negativo) representa a energia total liberada durante a formação de uma solução da composição desta invenção e água. A Tabela 1 resume a energia liberada para esta série de experimentos.
20

Tabela 1: Sumário das Medições por DSC do Calor Liberado pela COMPOSIÇÃO 15 / Água

No. do Experimento	Composição da Invenção (mg)	Energia Liberada (mJ)
1	17,85	398,878
2	22,5	355,108
3	28,32	267,229
Média	22,89	340,405
Desvio Padrão	5,25	67,045

25 A liberação de energia medida pela DSC é representativa da

energia máxima que seria vista sobre a superfície do tecido vaginal. Isto porque o fluxo de calor (fluxo de energia) para dentro da película delgada de água durante a formação da solução medido pela Calorimetria de Varredura Diferencial é equivalente ao fluxo de calor (fluxo de energia) que haveria no
 5 fluido sobre a superfície do tecido vaginal. Portanto, pode-se usar termodinâmica para calcular o máximo aumento de temperatura possível conforme se segue:

$$Q_{\max} = C_{pm} \Delta T_{\max} \quad (\text{Equação 1})$$

onde, $Q_{\max}$ representa a Energia Máxima Liberada durante contato (formação de solução) da Composição 15 e água; C_{pm} representa Capacidade
 10 Térmica da Solução da Composição 15 e Água; e $\Delta T_{\max}$ representa Máximo Aumento da Temperatura. Deste modo, reajustando a Equação 1, foi possível calcular $\Delta T_{\max}$, o Máximo Aumento da Temperatura, com base nos valores conhecidos ou medidos da Energia Máxima Liberada e a Capacidade Térmica da Solução da Composição 15, conforme se segue:

$$\Delta T_{\max} = Q_{\max} / C_{pm} \quad (\text{Equação 2})$$

15 Presumindo uma distribuição normal, os resultados experimentais na Tabela 1 podem ser usados para chegar a uma estimativa do pior caso para o valor máximo de $Q_{\max}$ conforme se segue:

$$\begin{aligned} Q_{\max} = & \{ \text{Liberação de Energia Experimental Média} + \\ & 3 \times (\text{Desvio Padrão da Liberação de Energia Experimental}) \} \\ 20 & / (\text{Quantidade Média da Composição 15}) \\ & = \{ (340,405 \text{ mJ}) + (3) (67,045 \text{ mJ}) \} / (22,89 \text{ mg}) \\ & = (541,539 \text{ mJ} / 22,89 \text{ mg}) \quad (\text{Equação 3}) \end{aligned}$$

(Usando isto como o limite superior representa 99,73% do limite de confiança superior para a distribuição normal.)

25 No caso de C_{pm} , pode ser usado a menor da C_p para a Composição 15 e a C_p para Água para chegar a uma estimativa do pior caso por

seu valor mínimo. Como,

$$C_p (\text{Composição 15}) = 0,54 \text{ cal / (g - } ^\circ\text{C)}$$

$$C_p (\text{Composição 15}) = 1,00 \text{ cal / (g - } ^\circ\text{C)}$$

então,

$$5 \quad C_{pm} (\text{mínimo do pior caso}) = 0,54 \text{ cal / (g - } ^\circ\text{C)} \quad (\text{Equação 4})$$

Portanto, pode-se chegar a uma estimativa do pior caso do máximo aumento da temperatura possível a partir da produção de calor pela Composição 15 usando a combinação das Equações 2, 3, e 4 conforme se segue:

$$\begin{aligned} 10 \quad \Delta T_{\max} &= Q_{\max} / C_{pm} \\ &= ((541,539 \text{ mJ}) / (22,89 \text{ mg})) / (0,54 \text{ cal / (g - } ^\circ\text{C)}) \times 0,23901 \text{ cal / J} \\ &= 10,5^\circ\text{C ou } = 18,8^\circ\text{F} \end{aligned}$$

Deste modo, o calor máximo liberado na aplicação da Composição 15 é, no máximo, cerca de 10,5°C ou 18,8°F, um aumento relativamente
15 pequeno no calor, indicando que os aumentos da temperatura realizados pelas composições desta invenção são seguros e confortáveis para o usuário.

Exemplo 7: Produção de Calor

As Composições 10, 11 e 12 foram testadas de acordo com o seguinte procedimento para determinar a extensão na qual as referidas composições produzem calor na mistura com água. Foram produzidos os dados misturando 20 ml de cada composição com 20 ml de água. A temperatura da composição e a da água foram registradas antes da água ser acrescentada à composição. Depois do acréscimo da água o conteúdo foi misturado durante dois minutos e foi registrada a temperatura real. Os resultados estão
25 determinados na Tabela que se segue:

DADOS DA PRODUÇÃO DE CALOR (AUMENTO DA TEMPERATURA EM °F) MISTURANDO IGUAL QUANTIDADE DE CADA COMPOSIÇÃO COM ÁGUA.

Nome do Produto	Temperatura do Produto °C (°F)	Temperatura da Água °C (°F)	Temperatura Média Esperada °C (°F)	Temperatura Real °C (°F)	Aumento da Temperatura °C (°F) (Esperada Menos Real)
Aumento Na Temperatura Para Composições Para Composições Da Invenção					
Composição 10	22,77(73,0)	21,27(70,3)	22(71,6)	30,72(87,3)	8,72(15,7)
Composição 11	22,77(73,0)	21,27(70,3)	22(71,6)	28,44(83,2)	6,44(11,6)
Composição 12	22,77(73,0)	21,27(70,3)	22(71,6)	30,61(87,1)	8,61(15,5)
Aumento Na Temperatura Para Os Componentes Individuais Das Composições					
Polietileno Glicol 400	22,2(72,0)	21,66(71,0)	21,94(71,5)	31,38(88,5)	9,44(17,0)
Propileno Glicol	22,44(72,4)	21,66(71,0)	22,05(71,7)	29,55(85,2)	7,5(13,5)
Glicerina	20,55(69,0)	21,66(71,0)	21,11(70,0)	26,11(79,0)	5(9,0)

Calculou-se o aumento da temperatura Para as Composições

5 10, 11 e 12:

Composição 10

Propileno Glicol (38% de 7,5 (13,5)) = 2,85 (5,13)

Polietileno Glicol 400 (61,5% de 9,44 (17,0)) = 5,80 (10,45)

Total: 8,65°C (15,58°F)

10 Composição 11

Para a Composição 11 o Aumento da Temperatura calculado é de 8,65°C (15,58°F).

Composição 12

15 Para a Composição 12 o Aumento da Temperatura calculado é de 8,41°C (15,15°F).

A Temperatura Calculada para todas as três composições é muito próxima do Aumento Real da Temperatura.

Exemplo 8: Comparação do Poder Lubrificante

20 Usando o método para testar e comparar o poder lubrificante de vários lubrificantes pessoais estabelecidos no Exemplo 3 acima, foi determi-

nado o poder lubrificante das composições desta invenção. O seguinte é o sumário dos resultados:

As composições de Gel desta invenção são tão lubrificantes quanto as composições de gel aquosas descritas na Patente dos Estados Unidos Nº 6.139.848 por Ahmad et al. Na Figura 7, o poder lubrificante da geléia KY[®] Jelly disponível comercialmente foi medida tanto em sua forma disponível comercialmente quanto em uma diluição a 1:1 com água. Na diluição, o poder lubrificante não aumentou essencialmente.

As composições de Geléia desta invenção são mais lubrificantes comparadas com as geléias aquosas do estado da técnica conhecidas no mercado. A Composição 14 desta invenção foi medida com respeito ao poder lubrificante conforme inicialmente preparada e em uma diluição a 1:1 com água. Surpreendentemente, seu poder lubrificante aumenta substancialmente (cerca de quatro vezes) na diluição. Estes dados são representados na Figura 8. Portanto, as composições de geléia desta invenção se tornam mais escorregadias ou seu poder lubrificante é aumentado quando estas composições são diluídas com água em uma proporção de 1:1. A Figura 9 demonstra uma comparação dos poderes lubrificantes da geléia KY[®] Jelly e da Composição 14 em suas formas iniciais. A Figura 10 ilustra os poderes lubrificantes de duas composições de gel tépido desta invenção, as Composições 13 e 14, mostrando seus elevados poderes lubrificantes. A Figura 11 mostra KY^{*} Ultragel e a Composição 14 diluída.

Exemplo 9: Composições Da Invenção

As seguintes composições desta invenção foram preparadas conforme se segue: primeiro, foram misturados propileno glicol e glicerina. Um conservante e o agente isolante foram em seguida acrescentados à mistura dentro do mesmo recipiente. A mistura foi em seguida aquecida até a partir de cerca de 35°C a cerca de 45°C para dissolver completamente o conservante. Em seguida a mistura foi resfriada. As composições de gel e geléia foram preparadas misturando propileno glicol, polietileno glicol e hidroxipropilcelulose dentro de um misturador de alta velocidade em uma temperatura dentre cerca de 60°C a cerca de 70°C até ser obtido um gel ou geléia macia.

O gel ou geléia resultante foi resfriado a uma temperatura dentre cerca de 45°C e cerca de 55°C e foi acrescentado ácido láctico. A massa foi continuamente misturada por cerca de 15 minutos ou até o ácido láctico ser dissolvido. Em seguida a massa foi resfriada até a temperatura ambiente.

5 Composição 1:

Propileno Glicol	50,00%
Glicerina	45,00%
Mel	5,00%

Composição 2:

10 Propileno Glicol	50,00%
Glicerina	20,00%
Miristato de Isopropila	27,00%
Polissorbato 60	3,00%

Composição 3:

15 Propileno Glicol	95,00%
Mel	5,00%

Composição 4:

Propileno Glicol	50,00%
Glicerina	20,00%
20 Miristato de Isopropila	29,50%
Klucel HF	0,50%

Composição 5:

Propileno Glicol	99,50%
Klucel HF	0,50%

25 Composição 6:

Propileno Glicol	49,80%
Glicerina	45,00%
Mel	5,00%
Conservante	0,20%

Composição 7:

	Nitrato de Miconazol	2,00%
	Propileno Glicol	49,80%
	Glicerina	43,00%
5	Mel	5,00%
	Conservante	0,20%

Composição 8:

	Fluconazol	2,00%
	Propileno Glicol	49,80%
10	Glicerina	43,00%
	Mel	5,00%
	Conservante	0,20%

Composição 9:

	Metronidazol	3,00%
15	Propileno Glicol	49,80%
	Glicerina	42,00%
	Mel	5,00%
	Conservante	0,20%

Composição 10 (Gel):

20	Propileno Glicol	38,00
	Polietileno Glicol 400	61,05
	Ácido Láctico	00,20
	Hidroxipropilcelulose	0,75

Composição 11 (Geléia):

25	Propileno Glicol	37,00
	Polietileno Glicol 400	61,05
	Ácido Láctico	00,20
	Hidroxipropilcelulose	1,75

Composição 12 (Gel):

	Propileno Glicol	48,00
	Polietileno Glicol 400	51,30
	Ácido Láctico	0,20
5	Hidroxipropilcelulose	0,50

Composição 13 (Geléia):

	Propileno Glicol	48,55
	Polietileno Glicol 400	50,00
	Ácido Láctico	0,20
10	Hidroxipropilcelulose	1,25

Composição 14 (Geléia):

	Propileno Glicol	98,55
	Ácido Láctico	0,20
	Hidroxipropilcelulose	1,25

15 Composição 15 (Geléia):

	Polietileno Glicol 400	98,55
	Ácido Láctico	0,20
	Hidroxipropilcelulose	1,25

Composição 16 (Gel):

20	Polietileno Glicol 400	99,50
	Ácido Láctico	0,20
	Hidroxipropilcelulose	0,30

Composição 17 (Gel):

	Propileno Glicol	74,50
25	Glicerina	25,00
	Ácido Láctico	0,20
	Hidroxipropilcelulose	0,30

Composição 18 (Gel):

	Propileno Glicol	74,50
30	Polietileno Glicol 400	25,00
	Ácido Láctico	0,20
	Hidroxipropilcelulose	0,30

Composição 19 (Gel):

	Propileno Glicol	69,50
	Polietileno Glicol 400	15,00
	Glicerina	15,00
5	Ácido Láctico	2,00
	Hidroxipropilcelulose	0,30

Composição 20 (Geléia):

	Propileno Glicol	73,55
	Polietileno Glicol 400	25,00
10	Ácido Láctico	0,20
	Hidroxipropilcelulose	1,25

Composição 21:

	Propileno Glicol	47,80
	Polietileno Glicol 400	48,00
15	Hidroxipropilcelulose (Klucel HF)	2,00
	Ácido láctico	0,20
	Nitrato de Miconazol	2,00

Composição 22:

	Propileno Glicol	35,00
20	Polietileno Glicol 400	60,80
	Hidroxipropilcelulose (Klucel HF)	2,00
	Ácido láctico	0,20
	Nitrato de Miconazol	2,00

Composição 23:

25	Propileno Glicol	48,80
	Polietileno Glicol 400	48,00
	Hidroxipropilcelulose (Klucel HF)	2,00
	Nitrato de Miconazol	2,00

Composição 24:

	Propileno Glicol	47,80
	Polietileno Glicol 400	46,00
	Hidroxipropilcelulose (Klucel HF)	1,00
5	Polivinilpirilidona (K29-32)	3,00
	Ácido láctico	0,20
	Nitrato de Miconazol	2,00

Composição 25:

	Propileno Glicol	48,80
10	Polietileno Glicol 400	48,00
	Hidroxipropilcelulose (Klucel HF)	2,00
	Itraconazol	2,00

Exemplo 10: Prova *In Vitro* para Atividade Antibacteriana e Antifúngica

Foram usados Estudos de Tempo-Destruição *In Vitro* para testar a atividade antibacteriana e antifúngica das composições desta invenção. Foi usada uma bateria de organismos anaeróbicos vaginais que se sabe que causam infecções vaginais bacterianas (BV), *Candida albicans* que é responsável pela candidíase vulvovaginal (VVC) e cepas de lactobacilos para determinar a duração do tempo de contato necessário para inibir e destruir estes organismos de teste. Os resultados deste teste estão resumidos na Tabela 3. Os resultados mostram que as Composições 1, 2 e 3 da invenção matam as bactérias que causam infecções vaginais bacterianas e *Candida albicans* em 0 hora ou quase instantaneamente.

Surpreendentemente as composições da invenção não tiveram qualquer efeito adverso sobre lactobacilos que continuaram a crescer mesmo depois de 24 horas. Estes resultados mostram que os géis desta composição serão eficazes para tratar tanto as infecções vaginais fúngicas quanto bacterianas.

Tabela 3

Resultados de Avaliação *In Vitro*: Atividades de Composições da Invenção

Organismo	EXEMPLO				
	Compo- sição 21	Compo- sição 22	Monistat 3 Creme Vaginal	Compo- sição 23	MetroGel- Vaginal
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	0	0	0	2
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	0	0	0	4
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	0	0	0	>9<23
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	0	2	1	>9<23
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	4	3	6	7	0
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	4	8	5	>7<23	0
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1	3	4	1	0
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	0	0	1	1	0
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	0	0	1	1	0
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	0	0	2	1	0
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	0	0	2	1	0
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	0	0	2	0	0
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	0	0	1	2	0
<i>Prevotella bivia</i>	0	0	1	1	0
<i>Prevotella bivia</i>	0	0	1	1	0
<i>Prevotella bivia</i>	0	0	1	1	0
<i>Prevotella disiens</i>	0	0	1	0	0
<i>Prevotella disiens</i>	0	0	1	0	0
<i>Prevotella disiens</i>	0	0	1	0	0
<i>Prevotella intermedia</i>	0	0	1	0	0
<i>Prevotella intermedia</i>	0	0	1	0	0
<i>Prevotella melaninogenica</i>	0	0	1	0	0
<i>Prevotella melaninogenica</i>	0	0	1	0	0
<i>Mobiluncus mulieris</i>	0	0	>24	0	1
<i>Mobiluncus mulieris</i>	0	0		0	3
<i>Lactobacillus plantarum</i>	0	0		1	0
<i>Lactobacillus species</i>	4	8		3	>8<23
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	>24	>24		>24	>24
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	>24	>24		>24	24
<i>Candida albicans</i>	0	0		0	>8<23
<i>B. fragilis</i>	1	0		1	0
<i>B. theta</i>	0	1		0	0

REIVINDICAÇÕES

1. Composições em gel anídricas antifúngicas, caracterizadas pelo fato de que compreendem de 80% em peso a 98% em peso de pelo menos dois álcoois poliidricos, um agente gelificante, um antifúngico imidazol e um ácido orgânico como um agente de ajuste do pH.

2. Composições de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que o referido composto antifúngico é selecionado do grupo consistindo em econazol, terconazol, saperconazol, itraconazol, butaconazol, clotrimazol, tioconazol, fluconazol e cetoconazol, vericonazol, fenticonazol, sertaconazol, posaconazol, bifonazol, oxiconazol, sulconazol, elubiol, vorconazol, isoconazol, flutrimazol, tioconazol e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

3. Composições de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que o referido álcool poliidrico é selecionado do grupo consistindo em: glicerina, alquilenoglicol, polietilenglicol e uma mistura dos mesmos.

4. Composições de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que o referido agente gelificante é hidroxipropilcelulose.

5. Composições de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que o referido ácido orgânico é um alfa-hidróxi ácido.

6. Composições de acordo com a reivindicação 5, caracterizadas pelo fato de que o referido alfa-hidróxi ácido é Ácido Láctico.

7. Composições de acordo com a reivindicação 3, caracterizadas pelo fato de que o referido polietilenglicol é selecionado do grupo consistindo em: polietilenglicol 300, polietilenglicol 400 e uma mistura dos mesmos.

8. Composições de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que a referida composição compreende de 75% a 99% em peso de álcool poliidrico, de 0,1% a 1% em peso de ácido láctico, e a partir de 0,25% a 20% em peso de um agente antifúngico.

9. Composições de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que a composição é um gel claro transparente.

10. Composições de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que a composição ajusta o pH da vagina para um pH ácido entre 2 e 5.

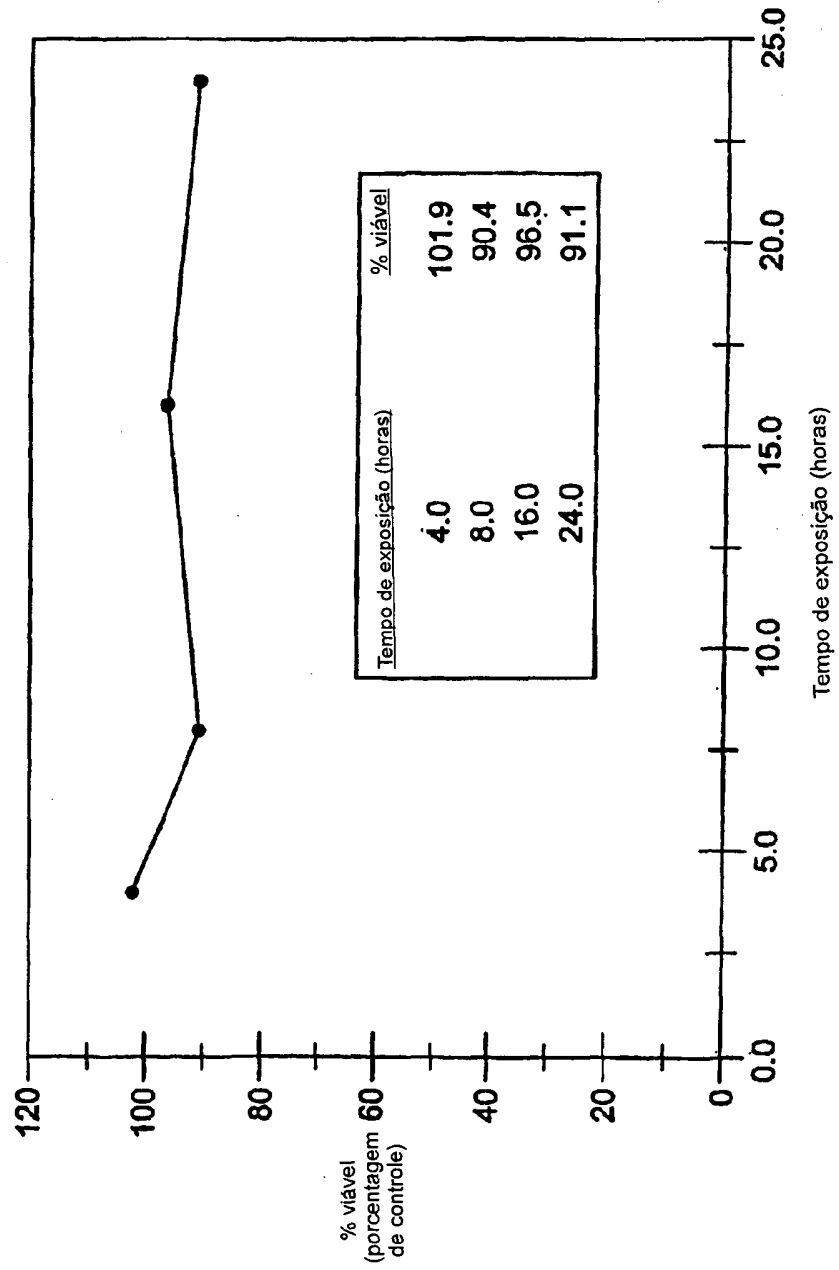
FIG. 1

FIG. 2

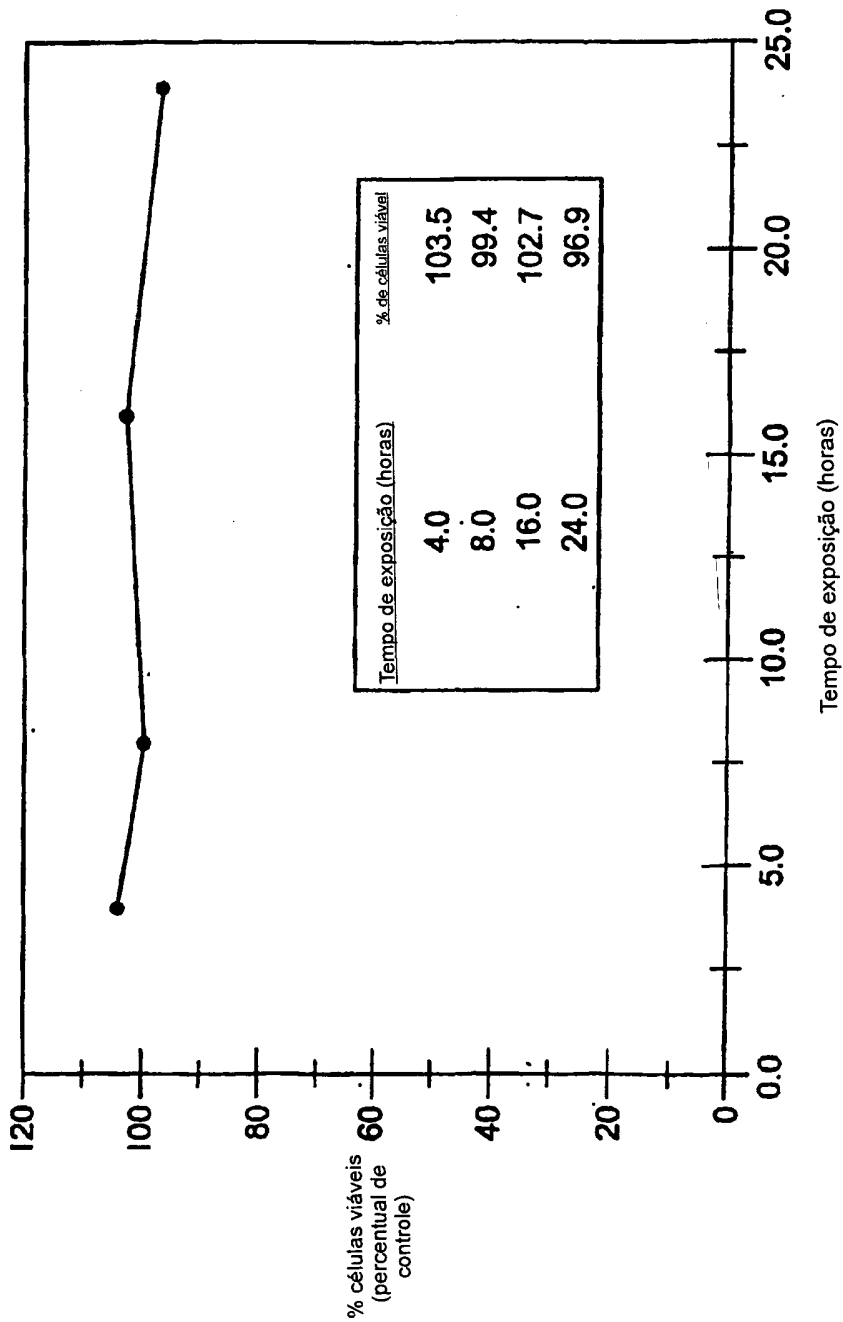


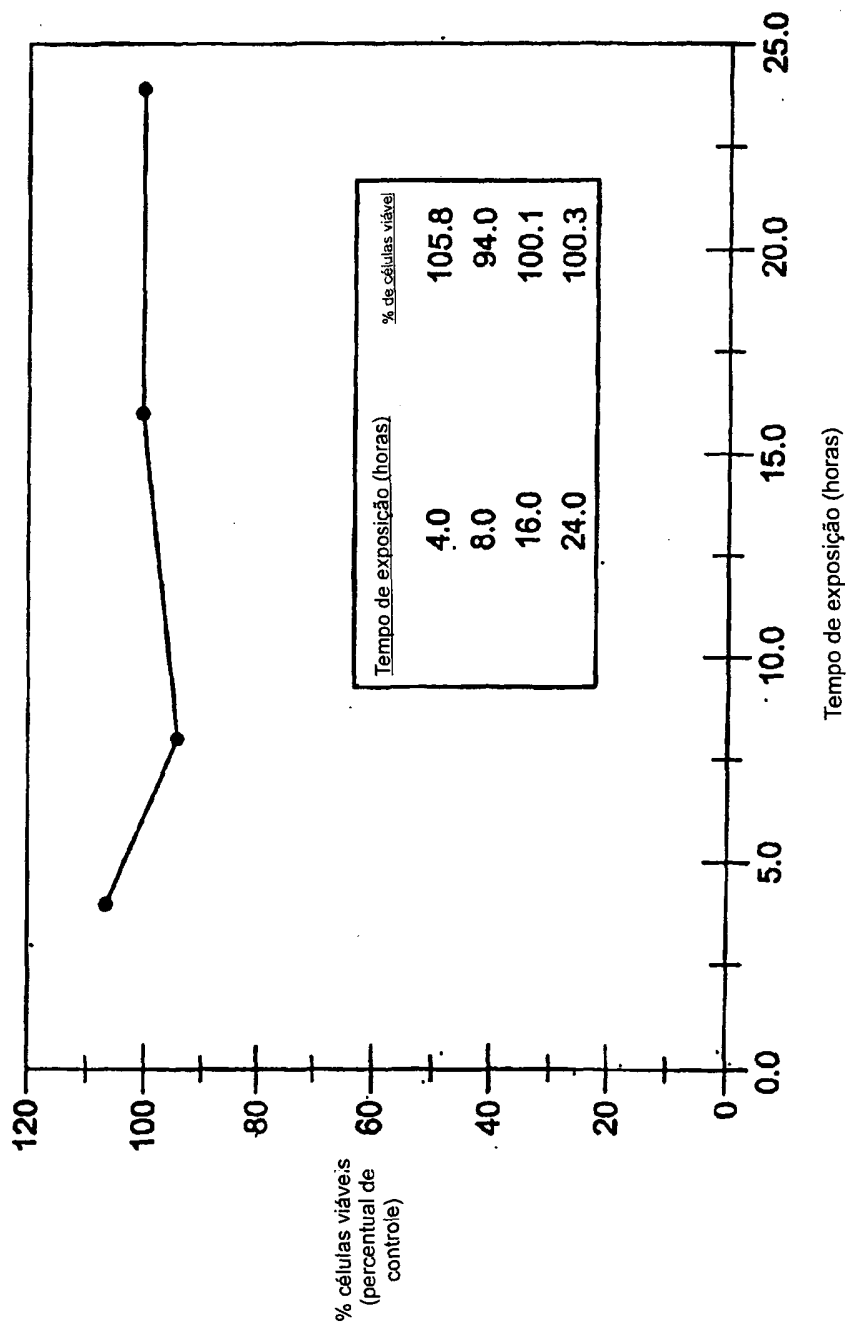
FIG. 3

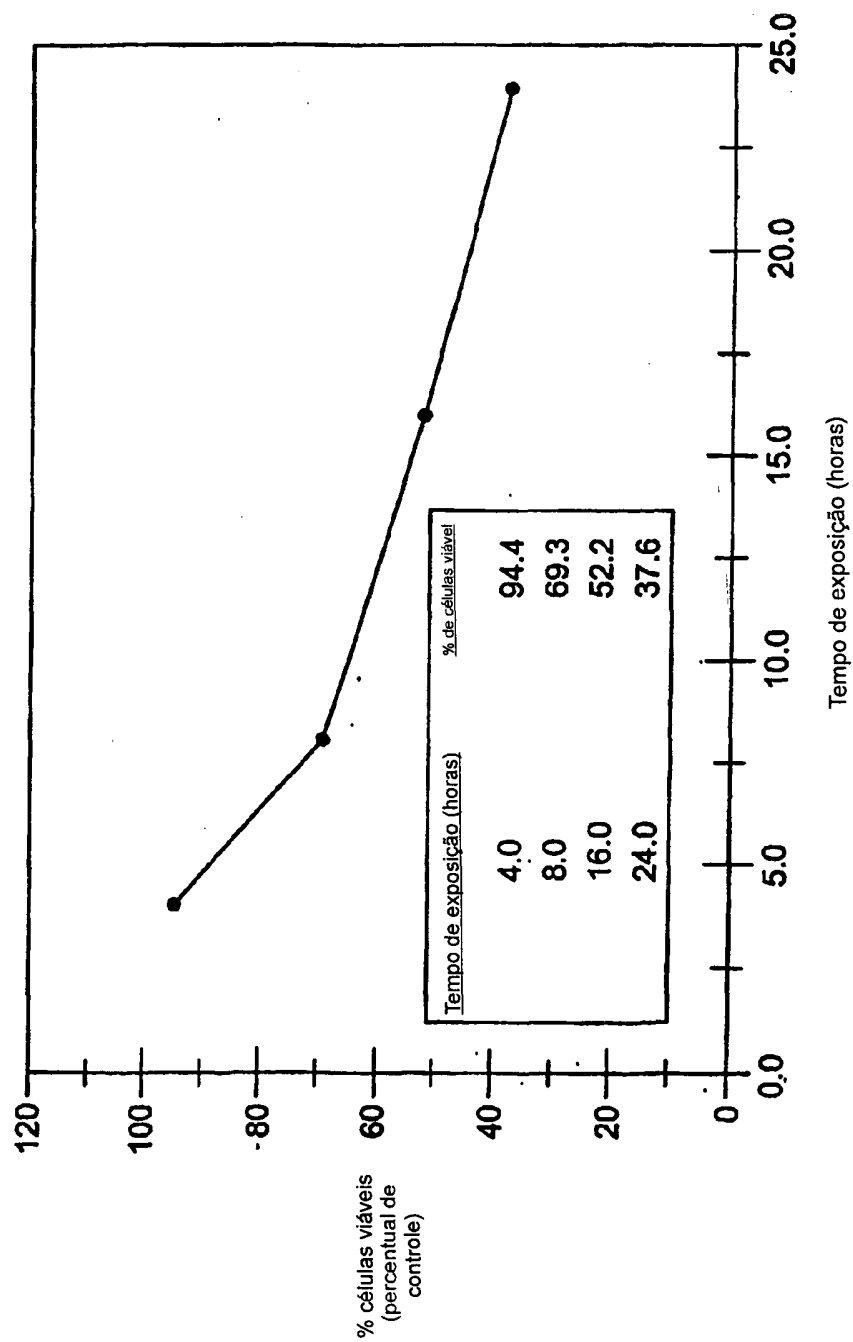
FIG. 4

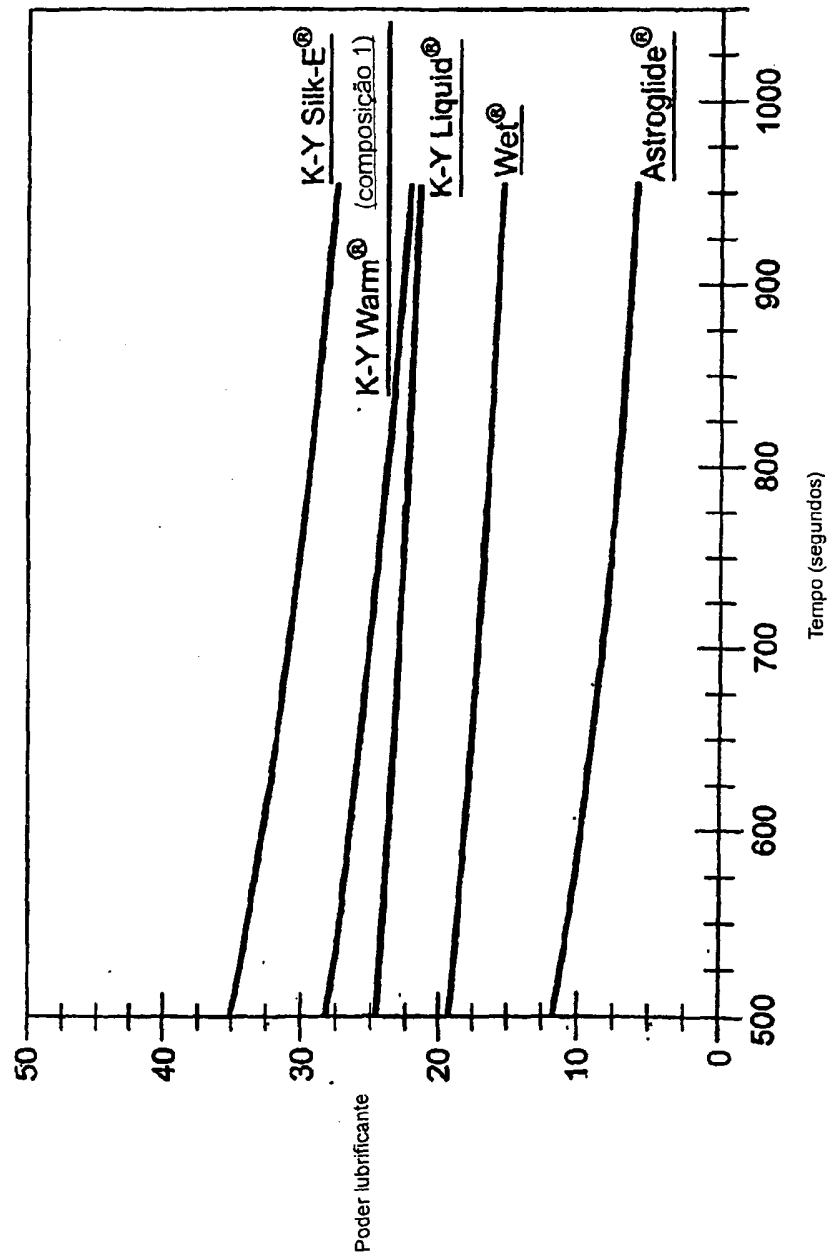
FIG. 5

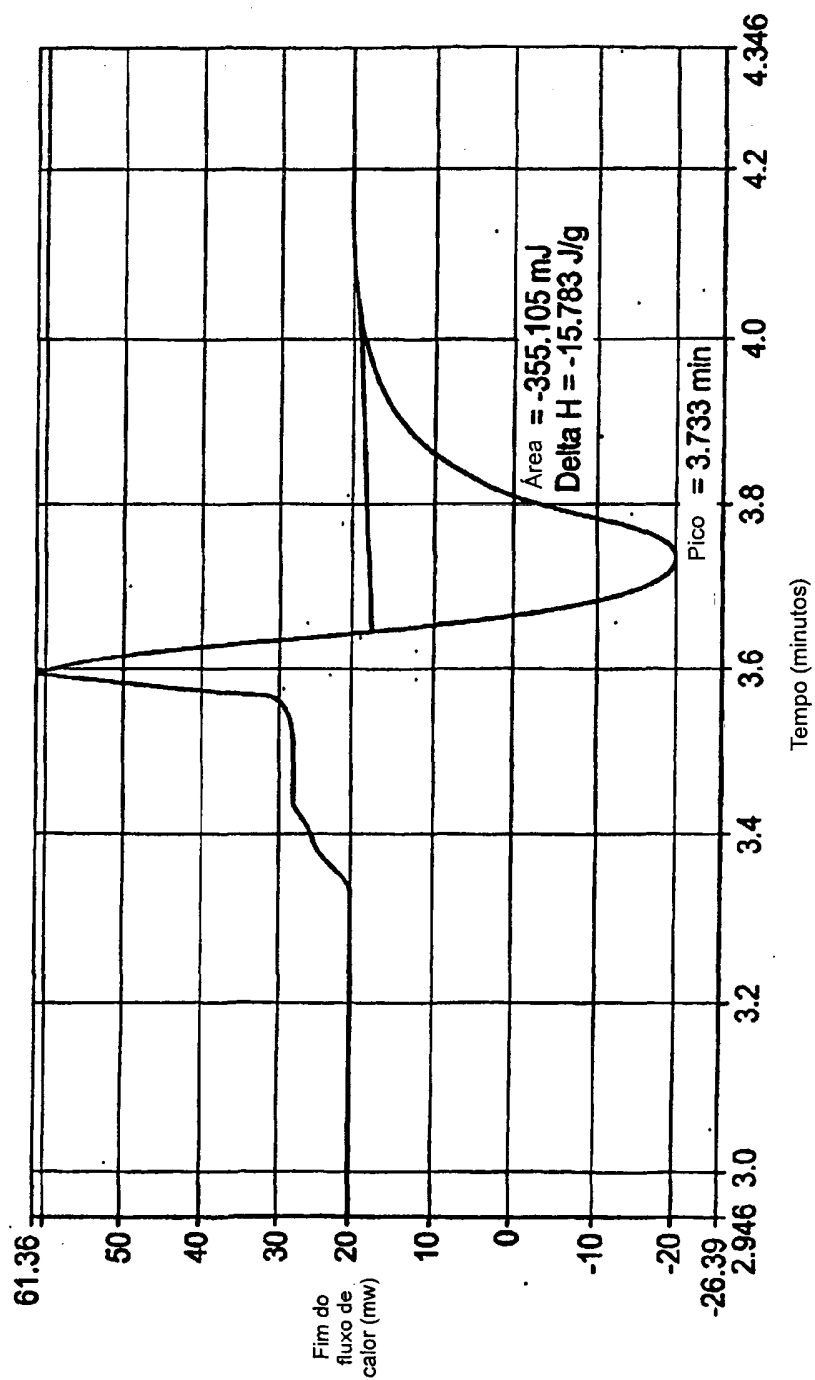
FIG. 6

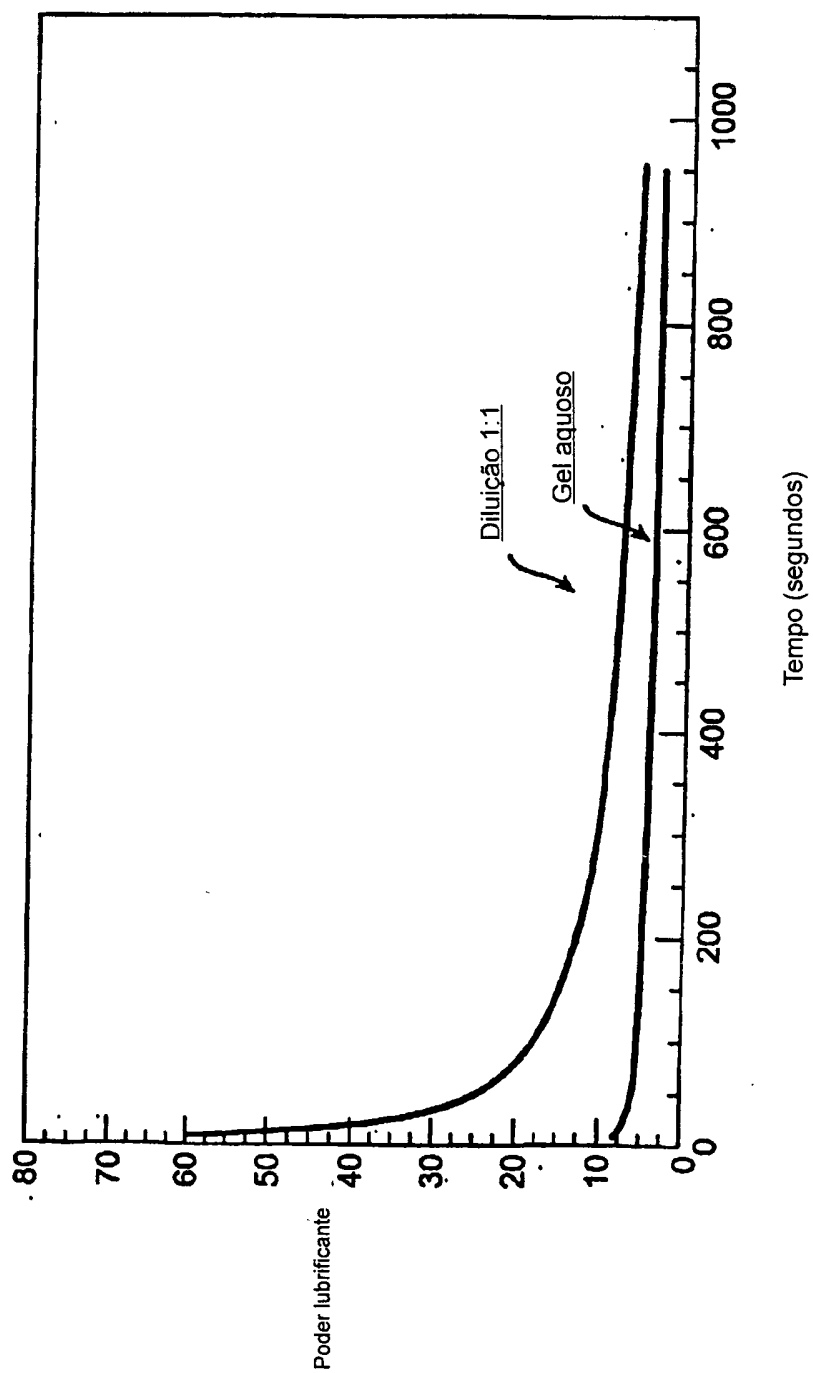
FIG. 7

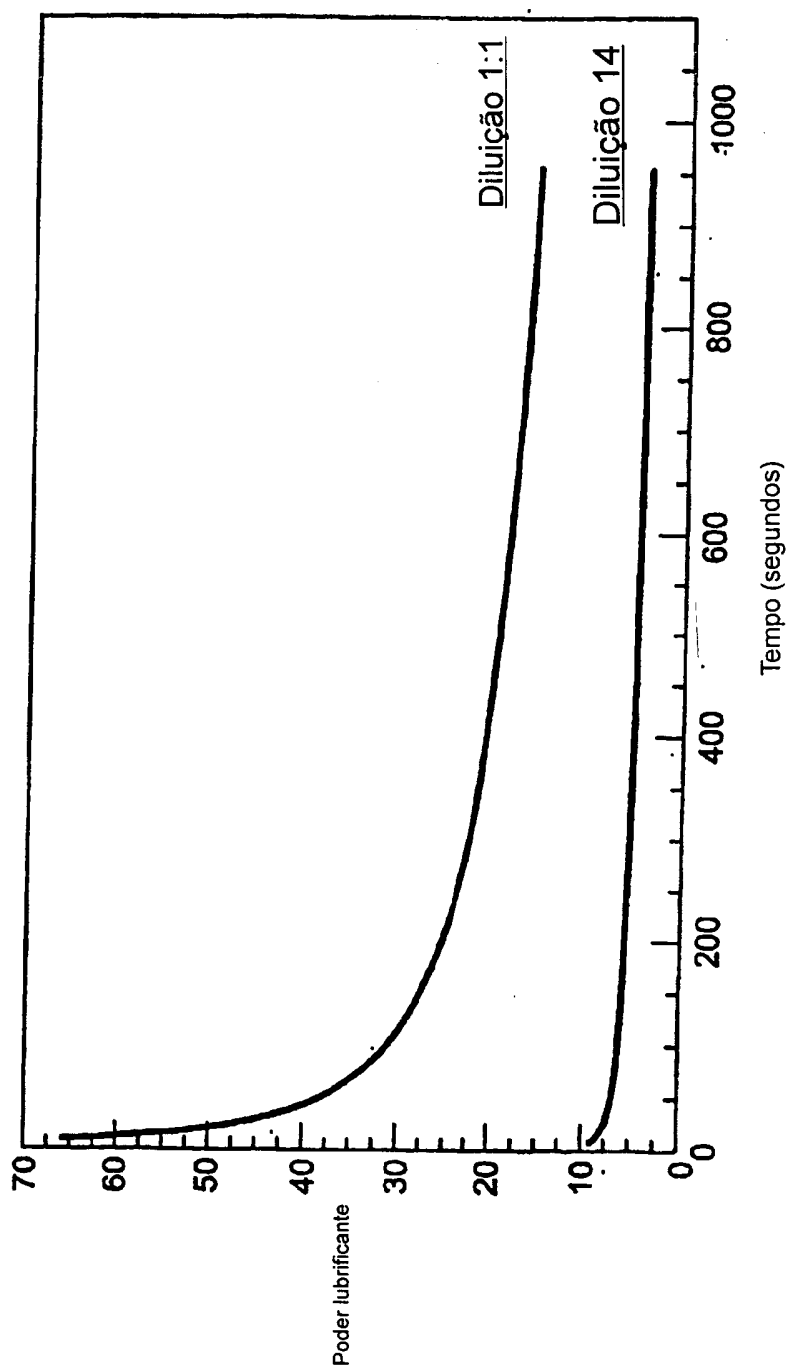
FIG. 8

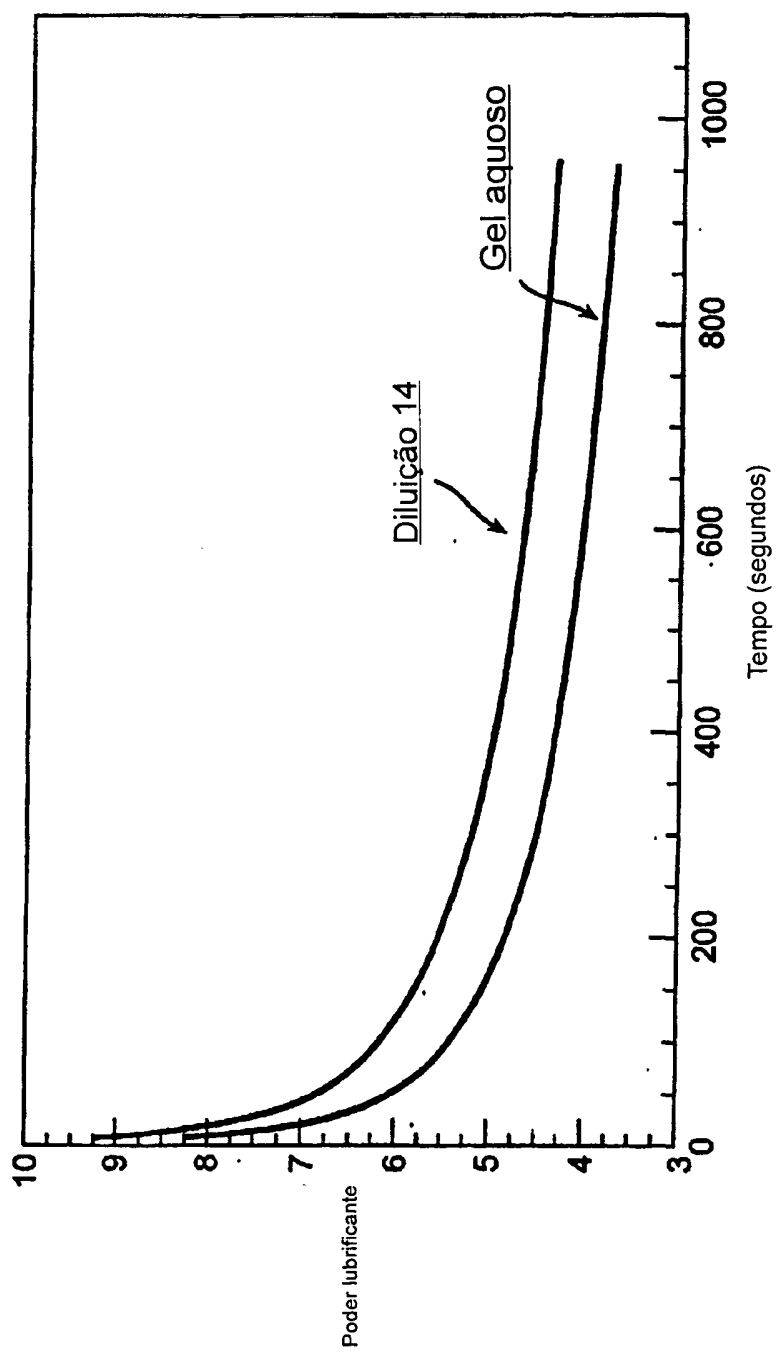
FIG. 9

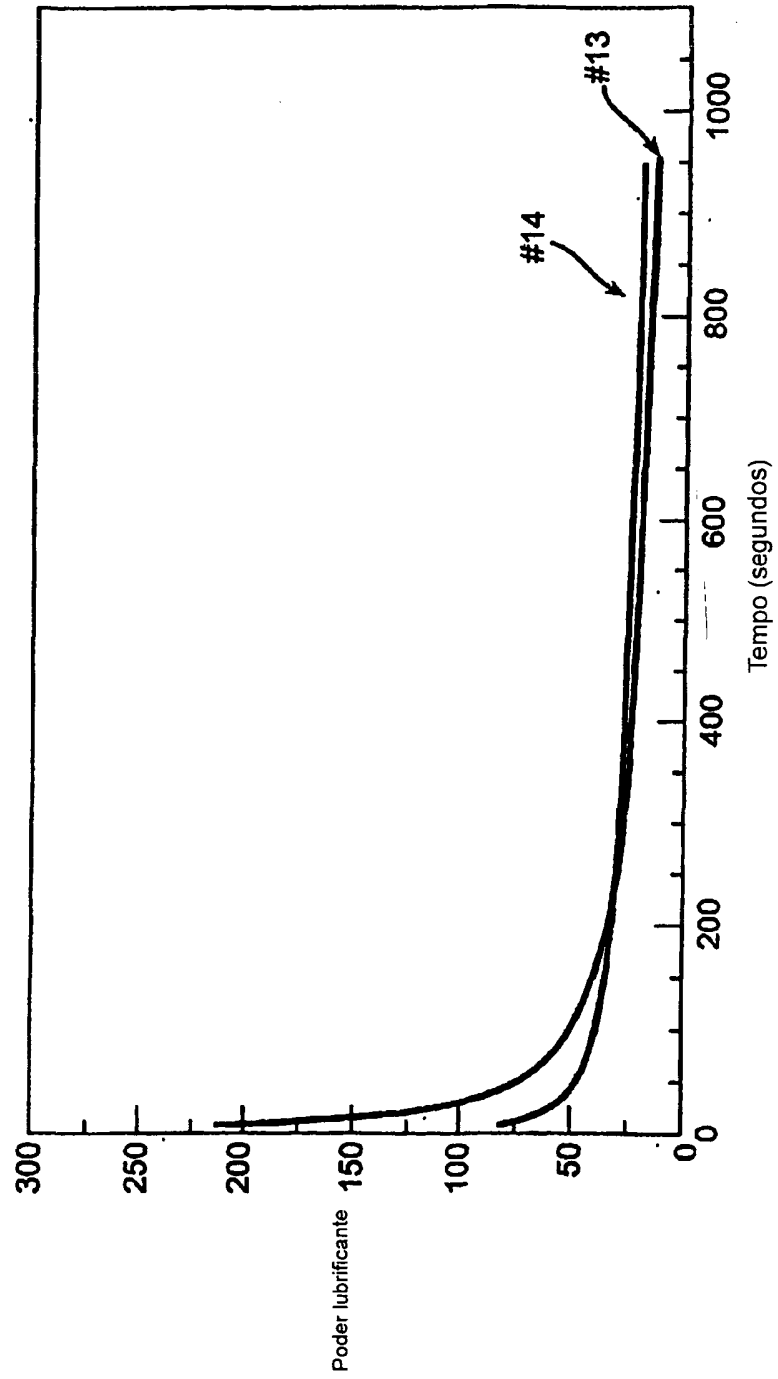
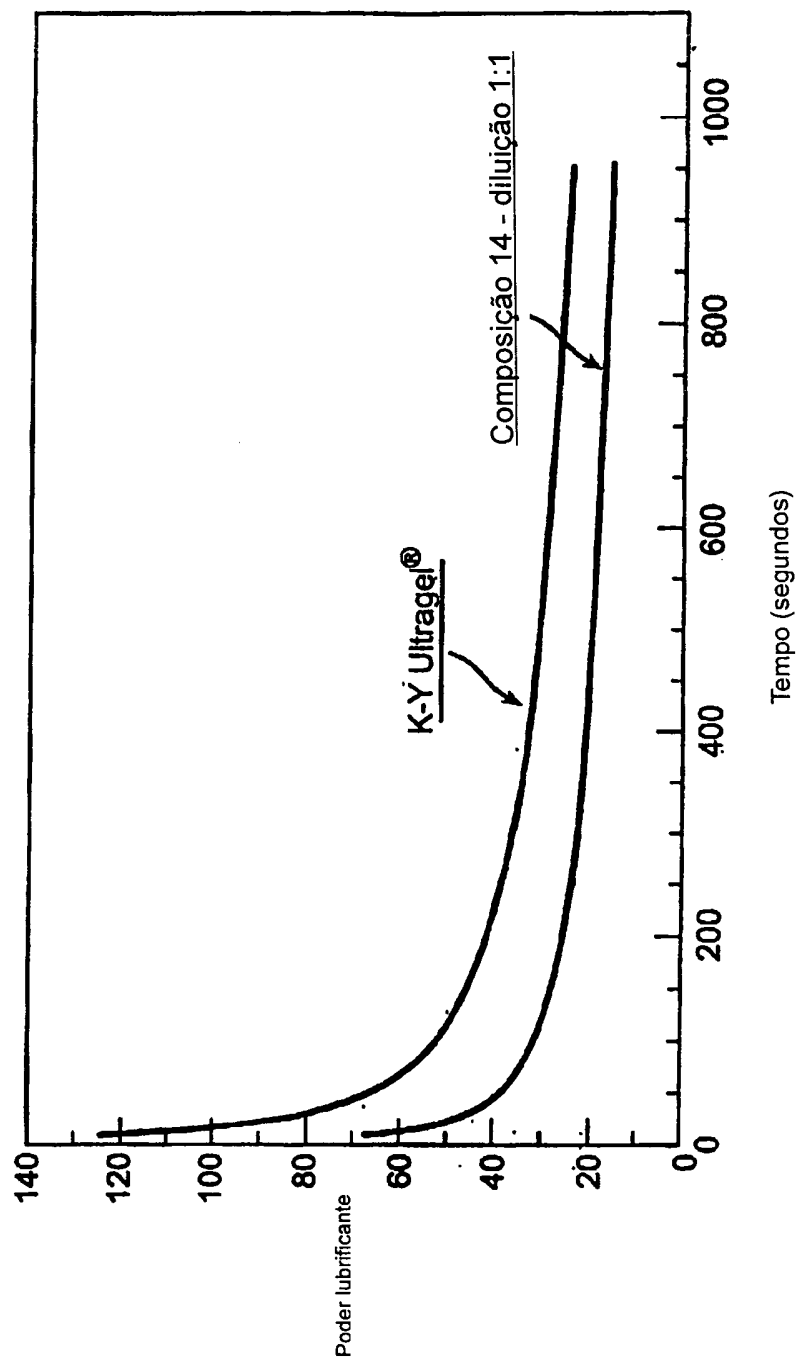
FIG. 10

FIG. 11

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES EM GEL ANTIFÚNGICAS LUBRIFICANTES NÃO-IRRITANTES E AQUECEDORAS"**.

5 A presente invenção refere-se a composições lubrificantes tépidas, não-tóxicas e não-irritantes essencialmente anídricas contendo álcoois poliídricos, um agente de gelação e alternativamente um agente de ajuste do pH para tratar infecções fúngicas e bacterianas. A invenção também se refere a métodos para usar semelhantes composições para aquecimento, lubrificação, administração de ingredientes ativos e para prevenir ou tratar a dis-

10 menorreia.