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

(11) BR 112014030984-1 B1

(22) Data do Depósito: 15/03/2013

(45) Data de Concessão: 24/05/2022

(54) Título: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA AUMENTAR A EFICÁCIA DE MICROBICIDAS CONTRACEPTIVOS

(51) Int.Cl.: A61K 9/10; A61K 9/14; A61K 38/00; A61P 31/18.

(30) Prioridade Unionista: 13/06/2012 US 61/659,368.

(73) Titular(es): EVOFEM, INC..

(72) Inventor(es): WENDELL GUTHRIE.

(86) Pedido PCT: PCT US2013032510 de 15/03/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/187984 de 19/12/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 10/12/2014

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA AUMENTAR A EFICÁCIA DE MICROBICIDAS CONTRACEPTIVOS. A presente descrição refere-se a composições e métodos para contracepção que também melhoram a eficácia dos microbicidas. Essas composições têm o duplo objetivo de prevenção da gravidez e diminuição do risco de propagação de doenças sexualmente transmissíveis. Mais especificamente, as composições e métodos referem-se a composições antivirais e de microbicidas contraceptivos sinérgicos que compreendem uma combinação de um microbicida contraceptivo e um agente antiviral em um veículo ácido, que aumenta a eficácia tanto do microbicida contraceptivo como do agente antiviral.

COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA AUMENTAR A EFICÁCIA DE MICROBICIDAS CONTRACEPTIVOS

CAMPO TÉCNICO

[0001] A presente invenção refere-se a composições e métodos para contracepção que também melhoram a eficácia de microbicidas. Essas composições têm o duplo objetivo de prevenção da gravidez e diminuição do risco de propagação de doenças sexualmente transmissíveis.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] O vírus da imunodeficiência humana (HIV), o agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é a causa mais rápida do crescimento de morte entre mulheres em idade reprodutiva. No mundo, a transmissão heterossexual da AIDS é o modo predominante de transmissão da doença, sendo responsável por cerca de 90% de todas as infecções por HIV em mulheres. Por isso, uma atenção significativa tem sido dirigida para investigar medidas que bloqueiam a propagação sexual da infecção por HIV. Como não existe qualquer tratamento ou vacina eficaz contra a AIDS, as medidas preventivas são as principais ferramentas que podem atualmente reduzir a transmissão do HIV. Por exemplo, o uso correto e consistente de preservativos representa uma barreira eficaz para prevenir a transmissão do HIV. No entanto, o risco de contrair a infecção só pode ser significativamente reduzido se os preservativos forem usados em quase todas as relações sexuais em comunidades nas quais prevalece o HIV; um resultado que não pode ser alcançado, apesar dos intensivos programas de prevenção para aumentar o uso do preservativo.

[0003] Uma ênfase significativa foi colocada no desenvolvimento de agentes microbicidas intravaginais capazes de prevenir e / ou reduzir a propagação de uma variedade de doenças sexualmente transmissíveis (DST), além

do Vírus Herpes Simplex (HSV) e o HIV. O desenvolvimento de microbicidas para uso tópico representa uma alternativa importante para o uso do preservativo. Um microbicida é qualquer agente que mata ou desativa os micróbios causadores de doenças, incluindo vírus. De acordo com a International Association of Physicians em AIDS CARE (IAPAC), a definição de microbicidas também inclui intervenções que podem bloquear ou impedir a infecção, bem como a ampliação das defesas naturais do corpo, para prevenir a infecção por meio de atos sexuais.

[0004] De modo ideal, os microbicidas devem apresentar pouco ou nenhum efeito colateral em uma concentração microbicida eficaz. Por conseguinte, o fármaco utilizado como microbicida deve ter pouca ou nenhuma atividade imunossupressora com uma concentração microbicida eficaz. Além disso, o microbicida ideal deveria suportar suficientemente temperaturas variadas e função aceitavelmente dentro de intervalos de pH (intervalos variados de metais alcalinos e níveis de acidez na vagina). Além disso, não deveria eliminar os lactobacilos benéficos naturais que residem na vagina e contribuir para a saúde vaginal.

[0005] Microbicidas tópicos seriam ainda mais benéficos se também possuíssem capacidades contraceptivas. A contracepção também é importante para as mulheres com DST, para evitar transmissão de doenças a gerações futuras, especialmente porque muitas mulheres com doenças sexualmente transmissíveis estão em idade fértil. Atualmente, a maioria dos microbicidas espermicidas de dupla finalidade disponíveis comercialmente têm ingredientes detergentes que rompem as membranas celulares. O espermicida vaginal mais amplamente utilizado, o nonoxinol-9 (N-9), devido às suas propriedades de ruptura

de membrana, demonstrou danificar o epitélio cervicovaginal, causou uma resposta inflamatória aguda do tecido, alterou a microflora vaginal, e aumentou o risco de promover infecções oportunistas do trato geniturinário. N-9 também é tóxico para as células vaginais e cervicais, o que aumenta a permeabilidade do tecido vaginal. Ele também pode matar o *Lactobacillus sp.* que preenche o canal vaginal e é geralmente considerado como benéfico. *Lactobacillus* produzem ácido láctico e peróxido de hidrogênio, o que ajuda a manter o pH ácido da vagina (~ pH 3.5 a 5.0) e um aspecto saudável da flora vaginal. Sob este pH, um número de organismos causadores de DSTs, como o HIV, são inativados.

[0006] Outros microbicidas espermicidas, sob a forma de cremes e pomadas vaginais, estão atualmente disponíveis com ou sem prescrição. Ainda outros estão em vários estágios de desenvolvimento. Exemplos incluem octoxinol-9 e cloreto de benzalcônio. Géis concebidos para controlar o pH vaginal também estão disponíveis, tais como AciJel™ (Ortho-McNeil Pharmaceutical Corp., Raritan, N.J.), que é um gel dispersável em água tamponada que possui um pH de 3.9 a 4.1. Ele é usado para restaurar e manter a acidez vaginal normal. Tais géis são concebidos para controlar o pH vaginal e não são especificamente concebidos para evitar doenças sexualmente transmissíveis e / ou contracepção e, portanto, nem sempre possuem uma atividade microbicida eficaz.

[0007] Tal como discutido, as composições de contraceptivos vaginais atualmente comercializadas, que muitas vezes contêm N-9 como um ingrediente ativo, são geralmente conhecidas na arte. Embora formulações de contraceptivos atualmente comercializadas ajudem na prevenção da gravidez, a sua capacidade para prevenir doenças sexualmente

transmissíveis, especialmente HIV / AIDS, é muito limitada. Além disso, estudos recentes mostram que o N-9, quando usado com frequência por mulheres sob alto risco, pode realmente aumentar o risco de infecção por HIV (consulta técnica em nonoxinol-9 WHO 2002, WHO / CONRAD, Genebra).

[0008] Além disso, vários microbicidas em desenvolvimento contêm agentes antirretrovirais que haviam sido originalmente desenvolvidos para o tratamento de pacientes com infecção por HIV. No entanto, apenas benefícios temporários e limitados são observados em pacientes infectados pelo HIV tratados com qualquer um dos antirretrovirais ou combinações reais dos mesmos. A capacidade limitada destes agentes para diminuir a carga viral, o rápido desenvolvimento de resistência, e os efeitos colaterais tóxicos da maioria dos fármacos têm limitado a sua eficácia a longo prazo. Um dos principais problemas associados à administração de agentes antivirais para pacientes é a sua pobre capacidade de penetração em células alvo infectadas. A depuração rápida do fármaco e a toxicidade de compostos parentais ou metabólitos também constituem alguns dos principais inconvenientes que podem retardar o desenvolvimento e uso de muitos agentes antivirais. Dada a elevada toxicidade de agentes antivirais efetivamente disponíveis para tratar a AIDS e outras doenças virais, e a sua capacidade limitada para as células alvo infectadas, estratégias destinadas a atingir níveis terapêuticos de fármacos em células infectadas e reduzir a toxicidade são necessárias.

[0009] Um dos agentes antimicrobianos mais recentemente estudados é BufferGel™ (Reprotect LLC, Baltimore, MD), que foi submetido a ensaios clínicos. Este é um gel de polímero de elevado peso molecular carregado negativamente, não absorvível, que é concebido para manter o pH vaginal abaixo

de 5 na presença de sêmen. Conforme detalhado na Patente U.S. N° 5.617.877, BufferGel™ é formulado a partir de um polímero constituído por monômeros carboxilados. Os polímeros têm capacidade de tamponamento, que ajudam a controlar o pH vaginal. No entanto, para fins contraceptivos, BufferGel™ é concebido para ser usado com um dispositivo a ser inserido na vagina e posicionado sobre o colo do útero. Como tal, para ser eficaz, o dispositivo deve permanecer em posição sobre o colo do útero. A remoção do dispositivo ou uma mudança da sua posição em relação ao colo pode destruir, ou pelo menos, reduzir significativamente a sua eficácia.

[0010] Estudos recentes têm mostrado que uma contribuição significativa para as propriedades antimicrobianas naturalmente presentes na vagina é principalmente devida à atividade microbicida da molécula de ácido láctico, e não é necessariamente devido ao pH baixo sozinho ou na presença de peróxido de hidrogênio. (O'Hanlon et al., BMC Infect Dis., 11:200, 2011). Em particular, demonstrou-se que no fluido vaginal, bactérias associadas a vaginose bacteriana podem ser suprimidas com ácido láctico, mas em grau bem menor, com outros ácidos, ao mesmo pH.

[0011] Consequentemente, existe uma necessidade de duplo efeito contraceptivo microbicida, e composições antivirais e métodos que proporcionem uma melhor atividade contraceptiva e microbicida, a fim de evitar ou reduzir o risco de transmissão de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o HIV e HSV-2, evitando simultaneamente uma gravidez indesejada. Tais composições deverão ser úteis para administração vaginal em doses eficazes, que não inativem *Lactobacillus sp.* ou causem irritação vaginal ou outras formas de toxicidade evidentes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0012] As modalidades divulgadas abaixo satisfazem esta necessidade. O seguinte sumário simplificado é fornecido a fim de estabelecer um entendimento básico de alguns aspectos da matéria reivindicada. Este sumário não é uma visão geral extensa, e não se destina a identificar elementos chave / críticos ou para delinear o âmbito da matéria reivindicada.

[0013] Em uma modalidade exemplar, a presente invenção é dirigida a composições antivirais e de microbicidas contraceptivos e métodos de utilização das mesmas, tais composições, incluem: (a) uma quantidade eficaz de um bioadesivo (em que o bioadesivo inclui (i) um composto formador de matriz; (ii) um composto bioadesivo que pode ser o mesmo ou diferente do composto formador de matriz; e (iii) ácido láctico); (b) ácido 1-(6-aminopurin-9-il) propan-2-iloximetilfosfônico, ou um derivado seu fisiologicamente funcional; e (c) um veículo farmaceuticamente aceitável. Em várias modalidades, estas composições têm geralmente um pH de 5.0 ou abaixo, e em outras modalidades, estas composições não se encontram em um estado matriz até que entrem em contato com a ejaculação. Em outras modalidades, o ácido láctico é o ácido L-láctico.

[0014] Em modalidades adicionais da presente invenção, as composições podem também incluir um agente umectante e / ou um conservante.

[0015] Em uma outra modalidade, a presente invenção é dirigida a composições antivirais e de microbicidas contraceptivos e métodos de utilização das mesmas, tais composições, incluem: (a) um composto formador de matriz; (b) um composto bioadesivo que pode ser o mesmo ou diferente do composto formador de matriz; (c) ácido láctico; (d) ácido 1- (6-aminopurin-9-il) propan-2-

iloximetilfosfônico ou um derivado seu fisiologicamente funcional; e (e) um veículo farmaceuticamente aceitável. Em várias modalidades, estas composições têm geralmente um pH de 5.0 ou abaixo, e em outras modalidades, as composições têm capacidades de tampão de tal modo que o pH é mantido abaixo de 5.0, na presença de uma quantidade normal de ejaculado.

[0016] Outros aspectos da divulgação são encontrados ao longo da especificação.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0017] São aqui revelados composições e métodos para contracepção que também melhoram a eficácia dos microbicidas. Essas composições têm o duplo objetivo de prevenção da gravidez e diminuição do risco de propagação de doenças sexualmente transmissíveis. Mais especificamente, as composições e métodos aqui descritos referem-se a composições antivirais e de microbicidas contraceptivos sinérgicos e que compreendem uma combinação de um microbicida contraceptivo e um agente antiviral em um veículo ácido que aumenta a eficácia tanto do microbicida contraceptivo como do agente antiviral.

[0018] Para facilitar a compreensão da descrição que se segue, vários termos são definidos a seguir.

[0019] Quando os termos "um" ou "uma" são usados na presente descrição, significam "pelo menos um" ou "um ou mais", salvo indicação em contrário.

[0020] Tal como aqui utilizados, o termo "microbicida" refere-se a um composto capaz de prevenir ou inibir o crescimento e / ou prevenção ou redução da infecciosidade de micróbios, incluindo vírus, bactérias, fungos e algas.

[0021] Tal como aqui utilizado, o termo "doença sexualmente transmitida" é utilizado alternadamente com "DST", "doença sexualmente transmissível, "STI" e / ou o plural dos

mesmos. Uma DST é uma doença ou condição fisiopatológica que tem uma probabilidade significativa de transmissão entre humanos, por meio de qualquer forma de contato sexual, incluindo beijos. O termo DST também pode abranger uma pessoa que está infectada, e pode potencialmente infectar outras pessoas, sem mostrar sinais de doença ou infecção.

[0022] Os termos "sinergia" e "sinérgico" significa que o efeito alcançado com os compostos utilizados em conjunto é maior do que a soma dos efeitos que resulta do uso dos compostos separadamente, isto é, maior do que o que seria previsto com base nos dois ingredientes ativos administrados separadamente. Um efeito sinérgico pode ser atingido quando os compostos são: (1) co-formulados e administrados ou fornecidos simultaneamente em uma formulação combinada; (2) entregues por alternância ou em paralelo como formulações separadas; ou (3) por algum outro regime. Um efeito antiviral sinérgico denota um efeito antiviral que é superior aos efeitos puramente aditivos previstos dos compostos individuais da combinação.

[0023] Tal como aqui utilizado, o termo "derivado fisiologicamente funcional" refere-se a um composto farmaceuticamente ativo com funcionalidade fisiológica equivalente ou próxima a equivalente para Acidform ou tenofovir quando administrado em combinação com um outro composto farmaceuticamente ativo em uma combinação da divulgação. Tal como aqui utilizado, o termo "derivado fisiologicamente funcional" inclui qualquer sal fisiologicamente aceitável, éter, éster, pró-fármaco, solvato, estereoisômero incluindo enantiômero, diastereômero ou uma mistura racêmica ou estereoisomericamente enriquecida, e qualquer outro composto que, por administração ao receptor, seja capaz de

proporcionar (direta ou indiretamente) um referido composto ou um metabólito ativo-antiviral ou um resíduo seu.

[0024] Tal como aqui utilizado, o termo "contatar" refere-se a qualquer método adequado que apresenta um ou mais dos compostos antivirais e de microbicidas contraceptivos aqui descritos, em contato com um micróbio adquirido sexualmente ou transmitido sexualmente, ou célula microbiana, tal como aqui descrito. *In vitro* ou *ex vivo,* isto é conseguido por exposição do micróbio ou célula microbiana ao microbicida em um meio adequado. Por exemplo, em aplicações *in vivo*, os métodos de administração tópica são adequados, tal como aqui descrito.

[0025] Tal como aqui utilizado, o termo "matriz" pretende referir-se a uma pluralidade de moléculas diferentes que formam uma estrutura tridimensional através de interações iônicas entre as mesmas.

[0026] O termo "pH de 4 ou inferior" significa um pH que é inferior a 4.5.

[0027] O termo "capacidade de tamponamento" significa a capacidade de manter um pH desejado quando contatado com um composto que possui um pH diferente. Em particular, as capacidades de tamponamento significam a capacidade de manter um pH vaginal saudável na presença de quantidades normais de ejaculado.

[0028] O termo "em contato com ejaculado" significa a presença de sêmen no volume que ocorre normalmente durante a ejaculação, por exemplo, entre 0.1 a 11 mililitros (Rehan, et al., Fertil Steril 1975, 26:492-502).

[0029] As composições antivirais e de microbicidas contraceptivos e métodos revelados previnem ou reduzem o risco de transmissão de doenças sexualmente transmissíveis e / ou infecções vaginais comuns. DSTs incluem, mas não estão limitadas a HIV / AIDS, herpes (causada por vírus

herpes simplex tipo 1 (HSV-1) ou vírus herpes simplex tipo 2 (HSV-2), gonorreia, clamídia, sífilis e tricomoníase. Exemplos não limitativos de infecções vaginais comuns incluem a vaginose bacteriana (BV) e candidíase vaginal. As composições e métodos de aplicação de tais composições similares, como aqui descritos, podem ser usados para a prevenção ou tratamento de doenças sexualmente transmissíveis e / ou infecções vaginais comuns.

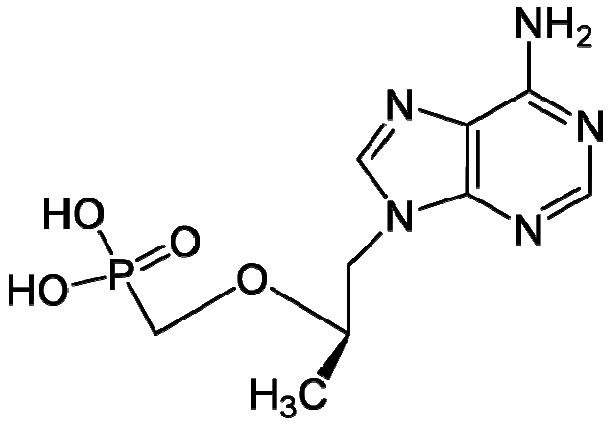
[0030] As composições da presente invenção compreendem uma combinação de um agente bioadesivo com contraceptivos e propriedades microbicidas (isto é, um "microbicida contraceptivo") e um agente antiviral particular, o tenofovir. O microbicida contraceptivo tem propriedades bioadesivas e capacidades tamponantes. Ao entrar em contato com o sêmen, o microbicida contraceptivo forma uma matriz que retém o esperma, e as capacidades de tamponamento mantêm o pH a um nível baixo, inativando ainda mais o esperma. O tenofovir é um fármaco antirretroviral concebido para inibir a transcriptase reversa. A forma pró-fármaco do tenofovir, tenofovir disproxil, foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration para o tratamento de HIV e hepatite crônica B, e pode ser eficaz contra outros vírus, como herpes. (Andrei, et al., Cell Host Microbe, 10:379-89, 2011). Em modalidades exemplares, um efeito sinérgico é atingido entre os dois componentes. Mais particularmente, a porção monofosfato carregada negativamente de formas de tenofovir forma interações iônicas com o agente de formação de matriz e / ou composto bioadesivo, que é ainda aumentado pelo ácido láctico. A formação da matriz facilita a liberação prolongada do tenofovir, aumentando assim a eficácia.

[0031] Acredita-se ainda que as composições da presente divulgação exibem uma eficácia melhorada, porque a

concentração de tenofovir é mantida entre níveis eficazes e tóxicos, devido ao fato de que a formação da matriz e as propriedades bioadesivas inibem a diluição do fármaco longe do ponto de entrega, melhorando assim a orientação e localização do fármaco. Neste contexto, a bioadesão aumenta a intimidade e a duração do contato entre o tenofovir e a superfície da mucosa. Os efeitos combinados da presente melhora, absorção direta de fármaco, e a diminuição na taxa de excreção que resulta da difusão reduzida e uma melhor localização, aumentam significativamente a biodisponibilidade do fármaco, e permitem uma menor dosagem e administração menos frequente.

Tenofovir (Gilead Science, Inc.)

[0032] O tenofovir, que inclui derivados, análogos e pró-fármacos e sais do mesmo, pertence a uma classe de fármacos antirretrovirais conhecidos como inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeo (NtRTIs), que bloqueiam a transcriptase reversa. O referido possui o nome químico ácido 1-(6-aminopurin-9-il) propan-2-iloximetilfosfônico [número de registo CAS: 147127-20-6]. A estrutura de tenofovir é mostrada abaixo:



[0033] Tenofovir é um inibidor competitivo de outros nucleotídeos de ocorrência natural, e a sua atividade biológica final é a terminação da cadeia de DNA viral. O

tenofovir é um análogo de nucleotídeo novo com atividade antiviral contra o HIV e Hepatite B. O mecanismo de tenofovir é similar ao de análogos de nucleosídeos, que interfere com a transcriptase reversa e impede a tradução do material genético viral no DNA viral. Ao contrário dos análogos de nucleosídeos, os NtRTIs são quimicamente pré-ativados com a presença de um grupo fosfato. Uma vez que a etapa de fosforilação não seja necessária, análogos de nucleotídeos podem incorporar em cadeia de DNA viral mais rapidamente do que nucleosídeos análogos. De modo mais importante ainda, este vai contornar um mecanismo viral de resistência de nucleosídeo.

Microbicida Contraceptivo

[0034] Em uma modalidade, o microbicida contraceptivo é Acidform (também conhecido como Amphora® (Patente U.S. Nº 6.706.276, WO 01/66084), que é um gel que, quando colocado em um orifício do corpo (por exemplo, vagina), forma uma matriz em contato com o ejaculado, e assim, aprisiona e inativa os espermatozoides e / ou micróbios que causam DSTs e STI. Em uma modalidade geral, o microbicida contraceptivo contém (1) um composto formador de matriz, (2) um composto bioadesivo, e (3) ácido láctico. Alguns compostos, tais como quitosano, podem atuar tanto como o composto formador de matriz como o composto bioadesivo.

[0035] Em modalidades exemplares, o Acidform utilizado contém, geralmente, (1) cerca de 1-10% de um ou mais compostos formadores de matriz, (2) cerca de 1-10% de um ou mais compostos bioaderentes, e (3) cerca de 1-10% de ácido láctico. Em outras modalidades, a composição de Acidform contém (1) cerca de 3-5% de um ou mais compostos formadores de matriz, (2) cerca de 2,5-6% de um ou mais compostos bioaderentes, e (3) cerca de 1-7% de ácido láctico. Em outras modalidades, a composição de Acidform contém (1)

cerca de 3.5-4.5% de um ou mais compostos formadores de matriz, (2) cerca de 2.5-3.5% de um ou mais compostos bioaderentes, e (3) cerca de 1-4% de ácido láctico.

[0036] Em outra modalidade exemplar, o Acidform utilizado contém, geralmente, (1) cerca de 1-10% de um ou mais compostos formadores de matriz, (2) cerca de 1-10% de um ou mais compostos bioaderentes, e (3) cerca de 1-10% de ácido L-láctico. Em outras modalidades, a composição de Acidform contém (1) cerca de 3-5% de um ou mais compostos formadores de matriz, (2) cerca de 2.5-6% de um ou mais compostos bioaderentes, e (3) cerca de 1-7% de ácido L-láctico. Em outras modalidades, a composição de Acidform contém (1) cerca de 3.5-4.5% de um ou mais compostos formadores de matriz, (2) cerca de 2.5-3.5% de um ou mais compostos bioaderentes, e (3) cerca de 1-4% de ácido L-láctico.

[0037] Os compostos formadores de matriz adequados para utilização na presente divulgação devem ser estáveis ao longo de um amplo intervalo de pH, especialmente ao longo dos valores de pH ácido normais encontrados na vagina. Compostos formadores de matriz adequados incluem, por exemplo, ácido algínico, quitosano, goma de gelano, poloxamer, e semelhantes. O ácido algínico é um polímero glicouronan geralmente linear que contém uma mistura de ácido-(1,4)-D-glucosilurônico e de resíduos de ácido -(1,4) -D-glucosilurônico. Geralmente, o peso molecular do ácido algínico é o intervalo de cerca de 20.000 a cerca de 300.000 g / mol, em outras modalidades está no intervalo de cerca de 20.000 a cerca de 250.000 g / mol, e em outras modalidades cerca de 240.000 g / mol. Espera-se que o ácido algínico forme alginatos insolúveis, pela interação com cátions monovalentes e divalentes (particularmente Na^{+}, K^{+}, e Ca^{++}) no plasma seminal. Como fluidos vaginais geralmente contêm muito pouco Ca^{++}, a matriz semissólida é formada

somente quando o ejaculado está presente. Em tais casos, a referida matriz irá prender os micróbios causadores de DST e espermatozoides, de modo que eles não possam migrar através do trato genital feminino inferior. Os alginatos também incham em contato com água, ajudando desse modo, a manter o gel desejado, ou a estrutura da matriz, no interior da vagina. Naturalmente, ácido algínico ou os sais de ácido algínico também podem contribuir para a atividade de tamponamento do ácido de Acidform uma vez que possuem um pH de cerca de 1.5 a cerca de 3.5, em uma solução aquosa. Além disso, o ácido algínico pode também contribuir para a natureza bioadesiva das presentes formulações e, por conseguinte, auxiliar no fornecimento de atividade bioadesiva. Devido ao seu elevado peso molecular, o ácido algínico não irá ser absorvido pelo organismo. Assim, as suas propriedades de formação de matriz, bioadesivas, e de tamponamento de ácido serão mantidas enquanto o gel permanecer na vagina. Além disso, devido às propriedades bioadesivas inatas do gel de aprisionamento, este normalmente permanece dentro da vagina durante cerca de 12 a 24 horas (ou mesmo mais horas), se não for removido pela mulher.

[0038] Os compostos bioadesivos adequados para utilização na presente invenção incluem, por exemplo, goma de xantano, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, carboximetil celulose de sódio, quitosano, policarbofil, carbopol, e semelhantes. Em pelo menos uma modalidade, o composto bioadesivo é a goma de xantana, goma de polissacarídeo de elevado peso molecular contendo D-glucosila, D-manosila, e resíduos de ácido D-glucosilurônico e variando as proporções de O-acetila e acetal de ácido pirúvico. A estrutura primária é uma estrutura principal de celulose com cadeias laterais de

trissacarídeo; a unidade de repetição é um pentassacarídeo. Geralmente, o peso molecular é superior a cerca de 106 g / mol.

[0039] O microbicida contraceptivo compreende ainda ácido láctico ou outros agentes de tamponamento que atuam para manter o pH da vagina dentro de seu intervalo ácido normal (isto é, um pH inferior a cerca de 5 e mais preferencialmente no intervalo de cerca de 3.5 a cerca de 4.5) mesmo na presença de quantidades normais de ejaculado. Além do ácido láctico, agentes tamponantes adequados incluem, mas não estão limitados a, por exemplo, ácido cítrico, tartarato de ácido de potássio, ácido benzoico, ácido algínico, ácido sórbico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido tartárico, ácido etilenodiaminatetracético, ácido edético, ácido acético, ácido málico e semelhantes. Os ácidos podem ser adicionados como ácidos livres, hidratos ou sais farmaceuticamente aceitáveis. Certamente, os ácidos livres podem ser convertidos aos sais correspondentes *in situ* (isto é, dentro da vagina). Em várias modalidades exemplares, vários agentes tamponantes são incluídos na composição de Acidform para proporcionar uma maior capacidade tamponante. O ácido algínico certamente pode funcionar tanto como um agente de formação de matriz como um agente tamponante. Como o ácido algínico não será absorvido pelo organismo, o seu efeito de tamponamento de ácido será mais duradouro, em comparação com os outros agentes de tamponamento que podem ser absorvidos pelo organismo.

Veículo farmaceuticamente aceitável

[0040] Em uma modalidade, o veículo farmacêutico é a água. Outros veículos farmaceuticamente aceitáveis que são adequados para entrega vaginal são bem conhecidos e podem

ser usados no lugar da água. Um exemplo de um veículo farmaceuticamente aceitável adequado é o petrolato, tal como petrolato branco.

Ingredientes Opcionais

[0041] Excipientes opcionais adicionais que podem ser utilizados nas composições da presente invenção podem também incluir umectantes. Os umectantes adequados incluem, mas não estão limitados a, por exemplo, glicerol, glicóis de polietileno, glicóis de propileno, sorbitol, triacetina e semelhantes. Em uma modalidade exemplar, o glicerol é utilizado para prevenir a formação de uma película seca no gel quando colocado na vagina. O glicerol pode também atuar como um lubrificante. Além disso, as composições podem também incluir um conservante. Os conservantes adequados incluem, mas não estão limitados a, por exemplo, ácido benzoico, benzoato de sódio, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, cloreto de benzialcônio, nitrato de fenilmercúrico, clorexidina, e semelhantes. Em uma modalidade exemplar, o ácido benzoico é usado e pode também contribuir para a capacidade de tamponamento do gel Acidform.

[0042] Em uma modalidade exemplar da presente divulgação, o microbicida contraceptivo é ainda descrito como se segue: o composto que forma a matriz é o ácido algínico; o composto bioadesivo é a goma xantana e / ou hidroxicelulose; ácido láctico é utilizado ou é substituído por ácido cítrico, ácido benzoico ou tartarato de ácido de potássio; glicerol é incluído como um umectante; ácido benzoico é usado como um conservante; e a água é o veículo farmaceuticamente aceitável. Em uma outra modalidade, a composição contém goma de xantano, ácido algínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido benzoico, bitartarato de potássio, glicerol,

e água. Em uma outra modalidade, o ácido láctico é o ácido L-láctico.

[0043] Tal como discutido, ácido láctico ou outros agentes de tamponamento adequados são usados para manter o pH da vagina dentro de seu intervalo ácido normal (isto é, um pH inferior a cerca de 5 e mais preferencialmente no intervalo de cerca de 3.5 a cerca de 4.5) mesmo na presença de quantidades normais de ejaculado. Em particular, foi descoberto que o ácido láctico aumenta significativamente a potência microbicida em relação a outros mecanismos de defesa naturais vaginais, tais como peróxido de hidrogênio. Esta característica era previamente desconhecida para os peritos na arte, e os inventores da presente invenção descobriram, surpreendentemente, que o microbicida contraceptivo, quando formulado utilizando ácido láctico como um agente de tamponamento, possui significativamente mais atividade microbicida do que as formulações que não utilizam ácido láctico como um agente tamponante.

[0044] Especificamente, a presença de ácido láctico resulta em maior inativação de micro-organismos, incluindo vírus, em comparação com compostos, tais como peróxido de hidrogênio ou ácido acético a pH equivalente. O mecanismo de ação pelo qual o ácido láctico aumenta a potência microbicida se acredita ser a ruptura das membranas celulares das bactérias Gram-negativas, e também atua para inativar o HIV e o HSV-2.

[0045] Mais especificamente, o ácido láctico tem dois isômeros, um é conhecido como ácido L-(+)-láctico ou ácido (S)–láctico, e o outro é ácido D-(-)-láctico ou ácido (R)-láctico. A recente descoberta demonstrou que a forma L de ácido láctico é mais potente na inativação do HIV do que o ácido láctico D ou racêmico. Embora o mecanismo exato de como o ácido L-láctico inativa o HIV seja desconhecido, a

atividade dependente estereoquímica sugere que o referido ácido atua sobre as proteínas. (Purcell et al., AIDS Res Hum Retroviruses 2012 Nov; 28 (11):1389-1396).

[0046] O ácido láctico é produzido por bactérias de ácido láctico, tais como espécies de *Lactobacillus*. No entanto, as bactérias do ácido láctico produzem geralmente ambos os ácidos lácticos D e L. Além disso, as bactérias de ácido láctico podem possui dificuldade de crescimento. Métodos recombinantes podem ser usados para fabricar especificamente ácido que utiliza hospedeiros com facilidade de crescimento, tal como levedura ou *Escherichia coli*. (Ishida et al., Appl Environ Microbiol. 2005 April; 71(4): 1964–1970 e Dien et al., J Ind Microbiol Biotechnol. 2001 Oct;27(4):259-64.) Alternativamente, ácido L-láctico purificado pode ser adquirido a partir de fornecedores de produtos químicos estabelecidos, tais como a Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri).

[0047] A composição farmacêutica pode estar na forma de um gel, um semissólido, um creme, e / ou uma loção. Geralmente, o microbicida pode ser administrado na forma de uma pomada tópica aplicada ao revestimento da vagina e / ou do colo e / ou do reto, o que pode ser realizado como uma solução em gel, creme, loção, não-aquosa ou aquosa, utilizada para lavar a cavidade vaginal ou retal, e / ou um supositório vaginal ou retal. Em outras modalidades, a composição antiviral e de microbicida contraceptivo pode ser administrada em uma formulação de pulverização. Além disso, a composição antiviral e de microbicida contraceptivo pode ser administrada utilizando diafragmas impregnados de microbicidas e preservativos femininos e masculinos.

[0048] Além disso, além das composições antivirais e de microbicidas contraceptivos aqui divulgadas, o equilíbrio

das composições, isto é, normalmente, de cerca de 0-10% em peso, ou de cerca de 0.1-5% em peso, ou de cerca de 0.1-3% peso, podem compreender, opcionalmente, um ou mais ingredientes cosméticos. Tais ingredientes cosméticos são conhecidos por peritos na arte e são frequentemente referidos na técnica como diluentes, solventes, e adjuvantes. Geralmente, os ingredientes cosméticos incluem, por exemplo; água, álcool etílico, álcool isopropílico, glicerina, glicerol propileno glicol, sorbitol, e outros álcoois de peso molecular elevado. Além disso, as composições contraceptivas podem conter quantidades menores de outros aditivos, tais como, por exemplo; estabilizadores, surfactantes, mentol, óleo de eucalipto, outros óleos essenciais, fragrâncias, e similares. A seleção e as quantidades de ingredientes cosméticos, outros aditivos, e os procedimentos de mistura podem ser realizados de acordo com técnicas bem conhecidas na arte.

[0049] Em modalidades exemplares, a presente invenção envolve a aplicação tópica de composições antivirais e de microbicidas contraceptivos, tal como aqui descrito. No contexto da presente divulgação, é para ser entendido que o termo aplicação tópica inclui a aplicação em cavidades do corpo, bem como a pele. Assim, por exemplo, as composições acima mencionadas são aplicadas a uma cavidade corporal como a vagina, ânus, reto ou boca. Além disso, a aplicação tópica pode ser realizada antes, durante ou após a relação, ou alternativamente, realizada de forma independente de relações sexuais.

[0050] É para ser compreendido que as composições antivirais e de microbicidas contraceptivos da presente invenção podem ser entregues para a vagina de um mamífero através de qualquer meio conhecidos por especialistas na arte. Formas típicas para entrega das composições incluem,

por exemplo; cremes, loções, géis, espumas, dispositivos intervaginais tais como esponjas e supositórios, e películas. Além disso, as composições antivirais e de microbicidas contraceptivos podem ser utilizadas como produtos de cuidados pessoais, tais como, por exemplo, preservativos, lubrificantes e semelhantes. Esses lubrificantes podem compreender ingredientes usualmente conhecidos, tais como, por exemplo: umectantes, por exemplo, glicerina, sorbitol, manitol, glicóis e éteres de glicol; tampões, por exemplo, glucono-d-lactona; germicidas ou bactericidas, por exemplo, gluconato de clorexidina; conservantes, por exemplo, metilparabeno; viscosificadores, por exemplo, hidroxietilcelulose, etc.; outros adjuvantes, por exemplo, cores e fragrâncias; em adição às composições da presente divulgação. Os peritos na arte reconhecerão que as propriedades físicas, por exemplo, de viscosidade, das referidas formas de entrega podem variar amplamente. Por exemplo, a viscosidade de uma forma em gel da composição da presente divulgação, por exemplo, 150.000 centipoise, pode ser substancialmente mais elevada do que a viscosidade da forma em loção da composição da presente divulgação, por exemplo, de 100 centipoise. Outros detalhes relativos aos materiais, ingredientes, proporções e procedimentos de tais formas de entrega podem ser selecionados de acordo com técnicas bem conhecidas na arte.

[0051] Em várias modalidades, as composições antivirais e de microbicidas contraceptivos da presente divulgação são preferivelmente administrados na vagina do mamífero em uma dose que seja eficaz para imobilizar o esperma presente na vagina e / ou para inibir a sua penetração no muco cervical. As dosagens típicas variam entre cerca de 1 a 10 gramas, ou entre 3 a 7 g, ou entre 4 a 6 gramas da composição.

[0052] Será facilmente aparente para os peritos na arte que outros compostos que funcionam como precursores, análogos e derivados, tais como sais e ésteres dos compostos da presente invenção, podem ser utilizados.

[0053] A divulgação apresentada acima é fornecida para dar aos peritos na arte, uma divulgação e descrição completas do preparo e uso das modalidades dos métodos e composições, e não se destina a limitar o âmbito daquilo que os inventores consideram como sua invenção. As modificações dos modos acima descritos (para realizar a divulgação que é óbvia para peritos na arte) são entendidas como pertencentes ao âmbito das seguintes reivindicações. Todas as publicações, patentes e requerimentos de patente citados nesta especificação são aqui incorporados por referência na sua totalidade, como se cada um desses fosse especificamente e individualmente indicado para ser aqui incorporado por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição microbicida contraceptiva **caracterizada** pelo fato de que compreende:

a) 1 a 10% de um composto formador de matriz, selecionado do grupo que consiste em ácido algínico, quitosana, goma gelana e poloxâmero;

b) 1 a 10% de um composto bioadesivo que é o mesmo ou diferente do composto formador de matriz,

c) 1 a 10% de ácido L-lático, e

d) um veículo à base de água farmaceuticamente aceitavel;

em que a composição possui um estado de não matriz quando não está em contato com ejaculação, e um estado de matriz quando está em contato com ejaculação; e

em que a composição é essencialmente livre de ácido D-lático.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um umectante.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada** pelo fato de que o umectante é selecionado a partir do grupo que consiste em glicerol, polietilenoglicol, polipropilenoglicol, sorbitol e triacetina.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um conservante.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada** pelo fato de que o conservante é selecionado do grupo que consiste em ácido benzóico, benzoato de sódio, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, cloreto de benzalcônio, nitrato fenilmercúrico e clorexidina.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o composto formador de matriz é ácido algínico.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que o ácido algínico tem um peso molecular médio na faixa de 20.000 a 300.000 g/mol.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o composto bioadesivo é selecionado a partir do grupo que consiste em: goma xantana, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, quitosana, policarbofila e carbopol.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada** pelo fato de que o composto bioadesivo é goma xantana.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a composição no estado de matriz é capaz de aprisionar e inativar espermatozóides.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a composição no estado de matriz é capaz de inibir o crescimento ou reduzir infecções por micróbios que causam infecções sexualmente transmissíveis.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a composição compreende de 3 a 5% do componente formador de matriz, de 2,5 a 3,5% do composto bioadesivo e de 1 a 7% de ácido L-lático.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o pH da composição é 5,0 ou menos.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a composição mantém o pH da

vagina em pH 5,0 ou menos na presença de quantidades normais de ejaculação.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que compreende:

a) 1 a 10% de ácido algínico;

b) 1 a 10% de goma xantana;

c) 1 a 10% de ácido L-lático; e

d) água.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizada** pelo fato de que compreende:

a) 3 a 5% de ácido algínico;

b) 2,5 a 3,5% de goma xantana;

c) 1 a 7% de ácido L-lático; e

d) água.