



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

(21) **PI0620908-4 A2**

(22) Data de Depósito: 28/12/2006
(43) Data da Publicação: 29/11/2011
(RPI 2134)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/107
A61K 31/4164
A61K 31/7036
A61K 45/06
A61K 31/415
A61P 31/04
A61P 31/10

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA VAGINAL E USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) **Prioridade Unionista:** 05/01/2006 US 60/756,805

(73) **Titular(es):** Drugtech Corporation

(72) **Inventor(es):** Jonathan Bortz, Mitchell Kirschner, R. Saul Levinson, Robert C. Cuca

(74) **Procurador(es):** Vieira de Mello Advogados

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006062652 de 28/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/079389de 12/07/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA VAGINAL E USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. Uma composição farmacêutica compreende (a) metronidazol em uma quantidade antibactericamente efetiva; e (b) um agente antifúngico em uma quantidade antifungicamente efetiva, compreendendo ilustrativamente butoconazol ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo. A composição é adaptada para aplicação em uma quantidade de dose unitária a uma superfície vulvovaginal e tem pelo menos uma fase interna não lipólde e pelo menos uma fase externa lipólde que é bioadesiva à superfície vulvovaginal. A composição é adequada para administração a uma superfície vulvovaginal para tratar uma vaginose bacteriana e uma infecção por candidíase vulvovaginal mista.



COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO

ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA VAGINAL E USO DA

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

Campo da Invenção

5 Refere-se a presente invenção a composi-
ções farmacêuticas adequadas para a distribuição vagi-
nal de um agente antifúngico e um agente antibacteria-
no. A invenção refere-se ainda a métodos terapêuticos
de uso dessas composições em mulheres que têm infecções
10 fúngicas e bacterianas mistas do sistema vulvovaginal.

Antecedentes da Invenção

A vaginite infecciosa cobre uma faixa de
condições que envolvem infecção microbiana da vagina, e
inflamação com ela associada, que por vezes estende-se
15 até à vulva. Ela é responsável por um número estimado
de 15 milhões de visitas ao consultório médico por ano
nos Estados Unidos, e com a disponibilidade de medica-
mentos não controlados, particularmente para infecções
por cândida, muitos casos adicionais são medicados sem
20 um diagnóstico profissional.

Os agentes de infecção implicados na vagi-
nite incluem:

- (a) fungos, mais particularmente germes, especial-
mente *Candida spp.* incluindo um ou mais de *C. al-*
25 *bicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. kefyr*,
C. krusei, *C. lusitaniae*, *C. neoformans*, *C. para-*
silopsis e *C. tropicalis*, dos quais o mais comum é
o *C. albicans*;

(b) bactérias, comumente uma variedade de espécies incluindo uma ou mais de *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis* e *Peptostreptococcus* spp., mais comumente com predomínio de *G. vaginalis*; e

(c) protozoários, especialmente *Trichomonas vaginalis*.

As infecções por *candida*, que são referidas neste contexto coletivamente como candidíases vulvovaginais (VVC), são a causa mais conhecida das vaginites e acredita-se que afetem cerca de 75% das mulheres pelo menos uma vez durante a sua vida. A VVC geralmente não é transmitida sexualmente. A vaginose bacteriana (BV), um termo coletivo usado neste contexto para condições vaginais ou vulvovaginais provocadas por infecção bacteriana, é geralmente considerada uma doença transmitida sexualmente, muito embora possam ocorrer outras modalidades de transmissão. Os sintomas de VVC e BV incluem irritação (que se manifesta, por exemplo, como vermelhidão, ardência e/ou coceira), dispareunia e descarga anormal, que no caso de BV tende a apresentar um odor de peixe. Outros critérios de diagnóstico incluem um pH vaginal mais baixo do que cerca de 4,7 em VVC, ou mais alto do que cerca de 4,7 em BV, e freqüentemente a presença de "células indicio" (células epiteliais que são dotadas de uma aparência granular) em BV.

A VVC é tipicamente um incômodo, freqüen-

temente muito problemático para a paciente, mas que raramente está implicado no desenvolvimento de condições mais sérias ou com risco de vida. Por outro lado, a BY, se não for tratada, pode conduzir a condições mais sérias, tais como cervicite, enfermidade inflamatória pélvica, displasia cervical, infecções do trato urinário, infecções pós-operatórias, susceptibilidade aumentada a infecções por vírus, incluindo HIV e HSV-2, e, em mulheres grávidas, parto prematuro, ruptura antecipada de membranas, infecção por fluido intra-amniótico, trabalho antecipado e endometrite pós-parto.

As infecções bacterianas e por *candida* podem coexistir. A infecção bacteriana e por *candida* mista (neste contexto "BV/VVC") ocorre em até cerca de um quinto dos casos de vaginite. Por exemplo, Redondo-Lopez *et al.* (1990), Sex. Transm. Dis. 17(1):51-53, reportaram que em 132 episódios de vaginite sintomática em 35 pacientes com sintomas recorrentes, constatou-se que 15% envolvem uma infecção BV/VVC mista.

Em um outro estudo, Ferris *et al.* (2002), Obstet. Gynecol. 99(3):419-425, reportaram que de 95 mulheres que estavam prestes a ser automedicadas quanto a VVC, 34% foram confirmadas como tendo VVC unicamente, 19% tinham BV unicamente, e 19% tinham uma infecção de BV/VVC mista.

Um problema significativo é o de que essas infecções mistas são mal diagnosticadas, e a automedi-

cação ou tratamento prescrito ocorre como se fosse para infecção fúngica ou bacteriana unicamente. Tanto os fungos, tais como *Candida albicans* quanto as bactérias tais, como *Gardnerella vaginalis* são agentes patogênicos oportunistas, portanto no caso de uma remoção de infecção mista de um pode conduzir ao rápido desenvolvimento populacional do outro. Desta forma, por exemplo, uma infecção de BV/VVC mista tratada topicamente com um agente antifúngico, tal como masocozol, pode tornar-se rapidamente uma séria infecção de BV, que então requer levar avante tratamento antibacteriano, seja como outra aplicação tópica ou como terapia sistêmica (por exemplo, antibiótico oral). As implicações desses diagnósticos equivocados podem ser não-insignificantes, especialmente considerando-se as sérias condições às quais o BV pode conduzir se não for tratado.

Deste modo, existe uma necessidade na técnica quanto a um medicamento e método de uso do mesmo que trate convenientemente e efetivamente as infecções por BV e por BV/VVC mistas.

A patente U.S. Nº 4.551.148 de Riley et al. propõe um sistema de liberação controlada para distribuição de medicamentos vaginais, que compreende células unitárias dotadas de uma fase interna não-lipóide e uma fase externa contínua lipóide. Um agente ativo encontra-se presente pelo menos na fase interna.

A patente U.S. N° 5.266.329 de Riley propõe um sistema de distribuição vaginal que é dotado de distribuição dotado de um imidazol antifúngico, exemplificado por metronidazol, como o agente ativo.

5 Thompson & Levinson (2002), Drug Delivery Systems & Sciences 2(1), 17-19, descrevem um sistema de distribuição de medicamento tópico bio-adesivo conhecido como o sistema VagiSite, como um sistema de emulsão de água-em-óleo de relação de alta fase interna, que proporciona uma plataforma de distribuição para administração de entidades de medicamento ativo na cavidade vaginal. Eles descrevem que o sistema VagiSite é incorporado em creme vaginal antifúngico Gynazole-1®, o qual contém 2%, em peso, de nitrato de masoconazol.

10

15

A publicação do pedido de patente U.S. No. 2004/0234606 de Levine *of al.*, propõe uma composição para administração vaginal que compreende um agente de tratamento (encontra-se exemplificado o medicamento tocolítico terbutalina) e um ácido policarboxílico capaz de ser intumescido na água, mas insolúvel na água, reticulado, bioadesivo, tal como policarbofil, projetado para proporcionar liberação controlada e prolongada do medicamento através da mucosa vaginal. É dito que a

20

25

administração da composição consegue concentrações de tecido locais sem prejudicar os níveis sanguíneos.

A publicação do pedido de patente U.S. No. 2003/0180366 de Kirschner *et al*, expõe uma composição

adequada para distribuição de medicamento vaginal, que compreende uma emulsão de pH essencialmente neutro, dotada de fase solúvel na água interna e uma fase insolúvel na água externa, em que a fase interna compreende uma fase amortecida ácida que compreende um medicamento, que pode ser ilustrativamente um agente antifúngico ou um agente antibacteriano. O Exemplo I no mesmo proporciona uma composição que compreende o agente antibacteriano metronidazol em uma quantidade de 0,75%, em peso.

A patente U.S. N° 5.055.303, de Riley, descreve uma composição sólida, por exemplo, um supositório, que compreende uma emulsão de água-em-óleo que pode carregar um agente ativo. Está estabelecido que a composição é adequada para inserção em um orifício corpóreo e para fundir à temperatura do corpo para formar um creme que é dotado de propriedades de liberação controlada e bioaderência.

A publicação de pedido de patente U.S. N° 2003/0225034, de Floros *et al.*, menciona que, para o tratamento de vaginites, lipídeos tensoativos podem ser administrados em conjunto com uma ou mais medicações, incluindo antibióticos e antifúngicos. Exemplos de antibióticos ditos como sendo adequados incluem ampicilina, ceftriaxona, clindamicina, metronidazol e tetraciclina. Exemplos de antifúngicos ditos como adequados incluem miconazol, clotrimazol, econazol, masoconazol, tioconazol e terconazol.

Sumário da Invenção

Proporciona-se uma composição farmacêutica que compreende (a) metronidazol em uma quantidade antibacterianamente efetiva; e (b) um agente antifúngico em
5 uma quantidade antifungicamente efetiva. A composição é adaptada para aplicação a uma superfície vulvovaginal, por exemplo, uma superfície de mucosa vaginal, an-
de tem pelo menos uma fase interna não-lipóide e pelo menos uma fase externa lipóide que é bioadesiva a essa
10 superfície .

Em uma concretização o agente antifúngico compreende butoconazol ou um sal ou éster do mesmo farmacêuticamente aceitável, por exemplo, nitrato de butoconazol.

15 A composição é tipicamente uma emulsão de a água-em-óleo e pode ilustrativamente ser apresentada em uma forma semi-sólida descrita na técnica farmacêutica como creme.

Proporciona-se ainda um sistema de distribuição antibacteriano e antifúngico vaginal que compreende esse creme e um aplicador para facilitar a administração a uma superfície de mucosa vaginal.
20

Proporciona-se, outrossim, um método Para o tratamento de uma infecção por BV/VVC mista, com o
25 método compreendendo administrar uma composição farmacêutica tal como descrita anteriormente a uma superfície vulvovaginal, por exemplo, uma superfície de mucosa vaginal.

Em algumas concretizações tal método pode proporcionar um tratamento de "uma dose para a cura" para a infecção mista.

Estas e outras concretizações encontram-se descritas mais plenamente na descrição detalhada que se segue.

Descrição Detalhada

A forma particular de uma composição de utilidade neste contexto não é limitada e pode ser, por exemplo, um creme, um gel, uma espuma, uma pastilha vaginal, pessário ou supositório, um tampão, um implante tal como um anel, e outros.

Entretanto, de interesse particular neste contexto é uma composição na forma de uma emulsão de água-em-óleo, tal como geralmente descrita em qualquer uma das patentes U.S. N° 4.551.148, patente U.S. N° 5.055.303, patente U.S. N° 5.266.329 ou publicação de pedido de patente U.S. N° 2003/0180366 referenciados anteriormente, ou ainda como descritos neste contexto. Essa emulsão de água-em-óleo pode ser apresentada em uma forma sólida, por exemplo, como um supositório vaginal, ou em uma forma semi-sólida, por exemplo, como um creme vaginal, e tem propriedades bioadesivas.

Uma "superfície vulvovaginal" neste contexto indica qualquer superfície externa ou interna da genitália feminina, incluindo superfícies da mucosa na cavidade vaginal e superfícies não de mucosa da vulva e áreas imediatamente circundantes da pele. Em algumas

concretizações, uma composição é mais especificamente adaptada para aplicação a uma superfície de mucosa vaginal, e a fase externa da composição é bioadesiva, ou seja, mucoadesiva, a essa superfície.

5 Em uma concretização, uma composição é formulada como um sistema de distribuição vaginal bioadesivo, tal como descrito por Thompson & Levinson (2002), *op. cit.*, sob o nome VagiSite, ou um sistema de distribuição vaginal substancialmente equivalente ao
10 mesmo, incluindo como agentes ativos metronidazol e um agente antifúngico.

A publicação de patente internacional No. WO 2005/087270, incorporada neste contexto por referência, mas não admitida como constituindo técnica anterior à presente invenção, menciona o sistema VagiSite como uma opção para a distribuição de uma combinação de
15 medicamentos antivaginite.

A bioaderência, por exemplo, a uma superfície de mucosa vaginal, é uma propriedade importante das composições da invenção. Acredita-se, sem com isso se ficar restringido pela teoria, que a bioaderência permite uma distribuição sustentada e controlada de pelo menos o segundo agente ativo com o passar do
20 tempo. As vantagens sobre os sistemas de distribuição vaginal convencionais que exibem menos ou nenhuma bioaderência incluem uma ou mais de:

- (a) redução ao mínimo de vazamento da composição a partir do local de aplicação;

- (b) adequação para aplicação a qualquer hora do dia, não limitada à hora de dormir;
- (c) redução de exposição do agente ativo, em particular exposição sistêmica, no decorrer da
5 terapia;
- (d) redução da dose de agente ativo total proporcionando uma resposta clínica aceitável;
- (e) liberação contínua de agente ativo durante um período prolongado;
- 10 (f) alívio mais rápido dos sintomas; e
- (g) potencial para terapia de dose única.

Acredita-se que a propriedade bioadesiva de uma composição da invenção, sem se ficar restringido pela teoria, reside pelo menos em parte na natureza lipóide da fase externa, que repele a umidade e desse modo
15 resiste à diluição e remoção pela secreção vaginal normal. Acredita-se, igualmente, novamente sem se ficar restringido por essa teoria, que a fase externa lipóide serve para isolar a fase não-lipóide interna; em
20 concretizações em que um ou mais agentes ativos estão presentes parcialmente ou totalmente na fase interna, a carga útil do agente ativo é similarmente isolada, permitindo que a liberação do agente ativo seja medida lentamente com o tempo.

25 As propriedades de liberação bioadesiva e controlada ou sustentada de uma composição que concretiza um sistema de distribuição vaginal conhecido como o sistema Site Release® (SR) de utilidade neste contex-

to foram demonstradas em estudos sumariados por Merabet
et al. (2005), Expert Opin. Drug Deliv. 2(4):769-777,
incorporados neste contexto por referência, mas não ad-
mitidos como constituindo técnica anterior à presente
5 invenção.

Um creme vaginal "convencional" usado, por
exemplo, como uma composição comparativa na avaliação
de uma composição de creme vaginal que concretiza o
sistema SR, neste caso refere-se a uma emulsão semi-
10 sólida vaginal que tem uma fase aquosa contínua ou não-
lipóide e uma fase descontínua ou dispersa não-aquosa
ou lipóide, isto é, uma emulsão de óleo-em-água, em que
um agente ativo é solubilizado ou disperso na fase con-
tínua. Tipicamente, isto permite o contacto imediato
15 do agente ativo com a superfície vulvovaginal à qual a
composição é aplicada, mas também permite a diluição,
enxágüe e vazamento da composição a partir desta super-
fície, reduzindo o tempo de contacto com a superfície e
com os agentes bacterianos e/ou patogênicos visados.
20 Os cremes vaginais convencionais que compreendem um
agente antibacteriano e/ou um agente antifúngico, por-
tanto, devem ser geralmente administrados repetidamen-
te, por exemplo, cerca de 3 até 7 vezes por semana, pa-
ra proporcionarem uma resposta clinicamente aceitável.
25 Esta aplicação repetida aumenta o potencial para a dis-
tribuição sistêmica do agente ativo, e deste modo au-
menta o potencial para efeitos colaterais adversos,
sendo que também aumenta a possibilidade de irritação

do tecido.

Weinstein et al. (1994), Clin. Ther. 16(6)
:930-934, estudaram o tempo de retenção de cremes vagi-
nais que contêm nitrato de masoconazol 2%. Tratou-se
5 um total de 16 mulheres saudáveis de forma intravaginal
com um creme vaginal convencional ou um creme SR bioa-
desivo, e monitorou-se diariamente durante 7 dias a
quantidade de creme residual detectada dentro da cavi-
dade vaginal por mecha ginecológica. Um tempo de re-
10 tenção médio de 4,2 dias foi reportado para o creme SR,
por comparação com cerca de 2,5 dias para o creme pa-
drão.

Thompson & Levinson (2002), *op. cit.*, re-
portaram um estudo em que 28 mulheres saudáveis recebe-
15 ram tratamento intravaginal com um creme vaginal anti-
fúngico convencional ou um creme SR bioadesivo contendo
o mesmo agente antifúngico, em cada caso como uma dose
única. As mulheres usaram mini-chumaços durante um pe-
ríodo de 48-horas para avaliar o vazamento de produto
20 proveniente da cavidade vaginal. Em cada ponto horário
estudado (3, 6, 24 e 48 horas depois da administração),
o vazamento de produto foi reportadamente maior com o
creme convencional do que com o creme SR. No total, o
vazamento foi reduzido em mais de 50% com o creme SR.
25 No global, o vazamento foi reduzido em mais de 50% com
o creme SR.

Os cremes vaginais convencionais comumente
requerem a aplicação na hora de dormir para tirar van-

tagem de uma posição de supino da paciente durante várias horas, que podem ajudar a reter o creme dentro da cavidade vaginal. A propriedade bioadesiva e retenção vaginal conseqüentemente aumentada de um creme vaginal da invenção pode permitir a aplicação em qualquer hora do dia que for conveniente.

Thompson & Levinson (2002), *op. cit.*, também reportaram a análise *in vitro* das propriedades de liberação de nitrato de masoconazol de um creme vaginal convencional e um creme que concretiza o sistema SR, utilizando um amortecedor de acetato de pH 4,3, concebido para simular fluido vaginal. O creme convencional foi reportado como desintegrando-se rapidamente e começando a soltar o agente ativo imediatamente, com substancialmente toda a carga útil do agente ativo sendo liberada dentro de 1 a 4 horas. Em contraste, o creme SR foi reportado como liberando o agente ativo continuamente durante cerca de 7 dias.

As propriedades bioadesivas e de liberação sustentada de um creme vaginal de água-em-óleo ilustrativo da invenção, por exemplo, um creme SR, podem permitir que uma dose relativamente baixa de um agente ativo proporcione uma resposta clinicamente aceitável pelo menos substancialmente igual àquela proporcionada por uma dose muito maior do agente ativo administrado na forma de um creme convencional. Em particular, uma única administração de um creme SR pode proporcionar uma resposta clinicamente aceitável pelo menos substan-

cialmente igual àquela proporcionada por um creme convencional administrado mais de uma vez, por exemplo, repetidamente cerca de 3 até cerca de 7 vezes no decorrer de uma semana. Sob este aspecto observa-se que as reações de medicamento adversas são geralmente relacionadas com a dose, com o aparecimento de novos eventos adversos ou exacerbação de efeitos adversos existentes quando a dose é escalada. Portanto, uma composição SR tem o potencial de proporcionar um perfil de segurança aperfeiçoado. Este é especialmente o caso com relação aos efeitos prejudiciais resultantes de distribuição sistêmica. O efeito de moderação de medicamento de um perfil de liberação sustentada permitido pelas presentes composições tende a reduzir a distribuição sistêmica, proporcionando ainda assim distribuição terapêuticamente efetiva no local de administração.

Uma composição da invenção tipicamente compreende uma multiplicidade de células unitárias, as quais são as unidades de repetição básicas do sistema de distribuição e não são divisíveis sem que ocorra a perda de pelo menos algumas das propriedades de utilidade neste contexto. Cada célula unitária tem fases interna e externa, correspondentes às fases internas e externas de uma composição referenciada anteriormente. As composições da invenção podem ser descritas, utilizando-se classificações convencionais, por exemplo, como emulsões, emulsões/dispersões, emulsões duplas, suspensões dentro de emulsões, supositórios, espumas, cre-

mes, óvulos, insertos e assim por diante. Usualmente as composições da presente invenção estão na forma de emulsões de água-em-óleo que têm relação de fase interna de média a alta (expressa como percentagem do volume total ocupado pela fase interna), por exemplo, maior do que cerca de 60%, maior do que cerca de 70%, ou maior do que cerca de 75%, em volume.

As composições da invenção incluem líquidos ou semi-sólidos dotados de uma viscosidade de cerca de 5.000 até cerca de 1.000.000 centipoise, por exemplo, cerca de 100.000 até cerca de 800.000 centipoise. Em determinadas concretizações a composição é um creme vaginal dotado de uma viscosidade de cerca de 5.000 até cerca de 750.000 centipoise, por exemplo, cerca de 350.000 até cerca de 550.000 centipoise. Um creme vaginal é geralmente uma emulsão de água-em-óleo semi-sólida e compreende um agente emulsificador. Acredita-se, sem se ficar restringido pela teoria, que a bioaderência da composição à superfície vulvovaginal, por exemplo, a superfície da mucosa vaginal, requer que a composição seja dotada de viscosidade suficiente para reter sua integridade quando aplicada a essa superfície. Ingredientes opcionais que podem aumentar a viscosidade, entre outras propriedades, incluem cera microcristalina, bióxido de silício coloidal, e vários polímeros farmacêuticamente aceitáveis, incluindo polissacarídeos, polímeros celulósicos tais como carboximetilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulo-

se, e outros, polietileno glicol, polímeros de acrilato e assemelhados.

As composições sólidas que compreendem uma emulsão de água-em-óleo tipicamente fundem-se sob a
5 temperatura do corpo para formarem um creme bioadesivo substancialmente tal como descrito anteriormente.

A fase interna é tipicamente descontínua e, conforme indicado anteriormente, é não-lipóide. O caráter não-lipóide da fase interna torna-a miscível
10 com água. Ilustrativamente, a fase interna compreende água, glicerina, propileno glicol, sorbitol ou uma combinação de dois ou mais dos mesmos. De uma maneira geral, a fase interna tem alta pressão osmótica. A fase interna pode ser ela mesma monofásica, bifásica ou mul-
15 tifásica, tomando a forma, por exemplo, de uma solução, suspensão, emulsão ou combinação das mesmas. A fase interna opcionalmente compreende um ou mais sólidos em suspensão, agentes emulsionadores e/ou de dispersão, intensificadores osmóticos, extensores, diluentes, a-
20 gentes de amortecimento, agentes de quelação, preservativos, fragrâncias, colorantes, ou outros materiais.

Opcionalmente, a fase interna é amortecida por ácido para um pH interno de cerca de 2,0 até cerca de 6,0, por exemplo, cerca de 2,5 até cerca de 5,5 ou
25 cerca de 3,5 até cerca de 5,0. Em uma concretização, a fase interna é amortecida por ácido para um pH interno que é substancialmente ótimo para o ambiente vaginal, isto é, um pH que não provoca irritação substancial,

coceira ou outro desconforto e/ou torna o ambiente vaginal menos hospitaleiro para os agentes patogênicos comuns, incluindo agentes patogênicos fúngicos e bacterianos. Tipicamente, este pH é cerca de 4,0 até cerca de 5,0, por exemplo, aproximadamente 4,5.

A fase externa é tipicamente contínua (nestes sistemas as células unitárias adjacentes têm fases externas comuns) e, conforme indicado anteriormente, é lipóide. O termo "lipóide" neste contexto pode pertencer a qualquer um de um grupo de compostos orgânicos incluindo gorduras neutras, ácidos graxos, ceras, fosfatídios, petrolato, ésteres de ácidos graxos de álcoois monoproticos, óleos minerais e assemelhados, tendo as seguintes propriedades: insolúvel na água; solúvel em álcool, éter, clorofórmio ou outros solventes graxos; e exibindo uma sensação gordurosa. Exemplos de óleos adequados são óleos minerais que são dotados de viscosidade de cerca de 5,6 até cerca de 68,7 centistokes, por exemplo cerca de 25 até cerca de 65 centistokes, e óleos vegetais tais como coco, óleo de dendê, manteiga de cacau, caroço de algodão, amendoim, oliva, palma, girassol, gergelim, milho, açafoa, colza (canola) e óleos de soja e triglicerídeos líquidos fracionados de ácidos graxos de cadeia curta derivados naturalmente.

O termo "lipóide" também pode pertencer a compostos anfifílicos, incluindo, por exemplo, fosfolipídios naturais e sintéticos. Os fosfolipídios adequa-

dos podem incluir, por exemplo, ésteres de fosfatidicolina tais como dioleoilfosfatidicolina, dimiristoilfosfatidilcolina, dipentadecanoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) e distearoilfosfatidilcolina (DSPC); ésteres de fosfatidiletanolamina, tais como dioleoilfosfatidiletanolamina e dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE); fosfatidilserina; fosfatidilglicerol; fosfatidilinositol; e outros.

Em uma concretização, a fase externa compreende um componente de fosfolipídio, por exemplo, um componente de lecitina, mais particularmente um componente de lecitina refinado. Sem se ficar restringido pela teoria, acredita-se que as lecitinas refinadas ou outros materiais de fosfolipídios podem ser inerentes à interface óleo-água de uma emulsão de água-em-óleo e transmitir estabilidade aperfeiçoada à emulsão, especialmente onde se acha presente um agente ativo que é dotado de propriedades tensoativas que tendem a interromper a estabilidade da emulsão. Uma lecitina preferida compreende não menos do que cerca de 70%, por exemplo, não menos do que cerca de 80%, de fosfatidilcolina. O teor de fosfatidilcolina da lecitina pode ser tão alto quanto cerca de 96% ou ainda mais alto. A lecitina da classe alimentícia pode ser ou não considerada aceitável em formulações específicas. Um exemplo de uma lecitina refinada que é de uma maneira geral adequada compreende Phospholipon 90TH, disponível a partir da American Lecithin Co.

Os compostos anfifílicos diferentes de fosfolipídios também podem funcionar, opcionalmente em conjunto com um fosfolipídio, como agentes emulsionadores em uma composição da invenção. Qualquer agente emulsificador farmacologicamente aceitável ou suas combinações poderão ser usados, incluindo sem limitação, monoglicerídeos e diglicerídeos de cadeia média e longa, tais como gliceril monooleato, gliceril monostearato, gliceril monoisostearato e gliceril monopalmitato, poligliceril ésteres de ácidos graxos, tais como poligliceril-3 oleato, e ésteres de polietileno glicol e diésteres de ácidos graxos, tais como dipoliidroxistearato PEG-30. Estes agentes também podem funcionar como emulsiões em uma composição. Agentes emulsionadores solúveis em uma fase externa são geralmente preferidos. Em uma concretização, utiliza-se uma mistura de mono- e diglicerídeos, unicamente ou com adição de um sabão metálico, tal como estearato de alumínio.

As composições de emulsão de água-em-óleo da invenção são tipicamente deformáveis sob temperaturas fisiológicas (aproximadamente 37°C), mas, diferentes dos cremes convencionais, não perdem rapidamente a integridade na aplicação a uma superfície de mucosa vaginal. De uma maneira geral, portanto, elas não resultam em vazamento agressivo ou de outro modo inaceitável a partir da cavidade vaginal em seguida à administração. Uma vez que a decomposição física destas composições ocorre durante um período de tempo prolongado, os

componentes não-aquosos são ou absorvidos ou liberados da cavidade vaginal sob uma taxa geralmente imperceptível, não provocando qualquer aumento substancial sobre as taxas normais de secreção vaginal.

5 A liberação do metronidazol, do agente antifúngico, ou dos dois, a partir de uma composição da invenção pode ocorrer por meio de um ou mais mecanismo, nenhum dos quais é limitativo para a presente invenção. Estes mecanismos podem incluir difusão, por exemplo, a
10 partir da fase interna através da fase externa para a mucosa vaginal; ruptura das células unitárias; dissolução de particulados sólidos; e assemelhados. A dinâmica de liberação pode ser linear ou não-linear.

Fatores de composição que afetam a velocidade de liberação de cada agente ativo podem incluir as
15 quantidades relativas do agente ativo presente nas fases interna e externa; relação da fase interna; pressão osmótica da fase interna; pH da fase interna; seleção e quantidades relativas dos compostos lipóides, incluindo
20 compostos anfifílicos, em uma fase externa, influenciando a capacidade de difusão de cada agente ativo na mesma; dimensão de partícula onde o agente ativo está na forma sólida particulada; viscosidade da composição; e assim por diante. Cada um destes fatores pode ser
25 modificado rotineiramente por qualquer um versado na técnica com base na exposição neste contexto, para otimizar a taxa de liberação para situações específicas. Em uma composição que tem pelo menos o segundo agente

ativo na fase interna, e que tem uma relação de fase interna relativamente pequena, a fase externa tende a formar uma membrana relativamente espessa através da qual o segundo agente ativo deve passar para ser liberado; conseqüentemente, a taxa de liberação pode ser significativamente retardada nesta composição. Uma composição em que as células unitárias são robustas, isto é, resistentes à ruptura pelo menos durante uma parte substancial do período de bioaderência, tende a 5
10
exibir cinética de liberação controlada por difusão, enquanto uma composição em que a liberação ocorre tanto por difusão quanto por ruptura de célula unitária tende a 15
exibir cinética de liberação mais complexa.

Fatores fisiológicos que afetam a taxa de liberação de cada agente ativo incluem fatores a taxa 15
de ruptura física ou perda de integridade da composição, tais como quantidade e natureza química de fluidos e enzimas, pH, equilíbrio químico, temperatura e forças de cisalhamento decorrentes do movimento do corpo. Acredita-se que as forças de cisalhamento não afetam a 20
integridade das composições de água-em-óleo tão rapidamente ou seriamente quanto no caso dos cremes vaginais convencionais.

A composição é tipicamente adaptada para 25
liberar o primeiro agente ativo, o segundo agente ativo ou os dois durante um período de cerca de 3 horas até cerca de 10 dias, na aplicação a uma superfície vulvo-vaginal, por exemplo, uma superfície de mucosa vaginal.

Com base na exposição neste contexto, incluindo a exposição dos documentos incorporados por referência neste contexto, em particular as patentes U.S. Nos. 4.551.148 e 5.266.329 e a publicação de pedido de patente U.S. N° 2003/0180366, bem como a publicação de pedido de patente U.S. N° 2005/0095245 referenciadas anteriormente, incorporadas neste contexto por referência, mas não admitidas como sendo técnica anterior à presente invenção, aquele experiente na técnica pode sem experiência excessiva ajustar a taxa de liberação de cada agente ativo a partir da composição para conseguir um período de liberação de cerca de 3 horas até cerca de 10 dias. Em várias concretizações, o período de liberação de pelo menos um dos agentes ativos é um de cerca de 12 horas até cerca de 10 dias, cerca de 1 até cerca de 10 dias, cerca de 2 até cerca de 10 dias ou cerca de 3 até cerca de 7 dias.

Uma ampla gama de perfis de liberação é, desta maneira, possível para cada agente ativo. De acordo com uma concretização, pelo menos um dos agentes ativos exibe, por 1 dia depois da administração, cerca de 2% até cerca de 25% de liberação; por 2 dias depois da administração, cerca de 15% até cerca de 50% de liberação; por 3 dias depois da administração, cerca de 25% até cerca de 75% de liberação; e por 4 dias depois da administração, cerca de 45% até 100% de liberação.

A taxa de liberação pode ser determinada mediante teste *in vivo* ou por qualquer método *in vi-*

tro adequado. Um método *in vitro* ilustrativo utiliza um sistema de célula de difusão de câmara, tal como um sistema de células de Franz, tipicamente equipado com uma membrana sintética inerte apropriada, tal como polissulfona, éster misto de acetato/nitrato de 5 celulose ou politetrafluoroetileno de espessura adequada, por exemplo, 70 μm . O meio receptor deverá ser um em que o agente ativo de interesse seja solúvel, por exemplo, um meio de água/etanol. Uma composição de 10 teste é colocada uniformemente na membrana (ilustrativamente, cerca de 300 mg da composição semi-sólida, tal como um creme, é uma quantidade adequada para colocação em uma membrana de 25 mm de diâmetro) e é mantida obstruída para impedir a evaporação do solvente e alterações de composição. Isto corresponde a uma condição 15 de dose infinita. Uma alíquota do fluido receptor é removida para análise a intervalos apropriados, e é substituída por uma alíquota de fluido receptor recente, de forma que a membrana permanece em contacto com o 20 fluido receptor durante todo o período do estudo de liberação. Um estudo de taxa de liberação tal como este salientado retro é tipicamente replicado e pode ser conduzido utilizando-se uma composição padrão que é dotada de propriedades de liberação conhecidas para comparação. 25

Um "período de liberação" ou frase equivalente neste contexto refere-se a um período durante o qual o agente ativo é disponibilizado para absorção e

efeito farmacológico (no presente caso, antibacteriano ou antifúngico), com este efeito ocorrendo tipicamente no local ou próximo ao local de absorção, por exemplo, a cavidade vaginal. Desta forma, o "período de liberação" começa quando a liberação é substancialmente iniciada (por exemplo, imediatamente até cerca de 1 hora depois da administração, ou mais tarde no caso do segundo agente ativo onde este é formulado para liberação retardada), e finaliza quando substancialmente mais nenhum agente ativo está disponível para ser liberado (por exemplo, cerca de 3 horas até cerca de 10 dias depois do início do período de liberação).

O metronidazol, o agente antifúngico ou os dois podem estar presentes podem estar presentes em uma ou nas duas fases interna e externa. Em uma concretização, os dois agentes estão presentes pelo menos em parte substancial na fase interna de uma composição, e podem estar na forma dispersa, por exemplo, em solução ou suspensão na mesma, ou na forma não-dispersa. Opcionalmente, substancialmente todo o metronidazol e/ou substancialmente todo o agente antifúngico podem estar presentes na fase interna. A solubilização de um ou dos dois agentes pode ser conseguida, por exemplo, pelo uso de um co-solvente e/ou tensoativo. Tipicamente, o metronidazol encontra-se presente na forma solubilizada na fase interna, mas o agente antifúngico, ilustrativamente nitrato de butoconazol, pode estar presente pelo menos em parte na

forma particulada, por exemplo, na forma micronizada ou na forma nanoparticulada, e pode ser dispersa como uma suspensão particulada na fase interna e/ou externa.

5 Em composições que têm o agente antifúngico na forma particulada sólida, qualquer dimensão de partícula adequada pode ser usada. Tipicamente, entretanto, boa estabilidade física pode ser difícil de ser alcançada onde uma parte substancial das partículas de
10 cada agente são maiores do que cerca de 250 μm de diâmetro. Assim, uma dimensão de particular D_{90} (em que 90%, em peso, das partículas são menores do que a dimensão especificada) não maior do que cerca de 250 μm é geralmente desejável para os dois agentes. Preferen-
15 temente pelo menos 99%, em peso, das partículas não são maiores do que cerca de 250 μm de diâmetro.

 Dimensões de partícula menores do que cerca de 5 μm podem ser de utilidade, mas o dispêndio com a redução da dimensão de partícula pode não ser justifi-
20 ficado por qualquer aperfeiçoamento na estabilidade ou eficácia dessas dimensões de partícula. Não obstante, dimensões de partícula tão pequenas quanto 0,4 μm (400 nm), ou mesmo tão pequenas quanto 50 nm, podem ser usadas, se desejado.

25 Qualquer quantidade que seja efetiva de forma antibacteriana de metronidazol poderá ser usada, mas, tipicamente, em um preparado de creme vaginal uma quantidade de metronidazol de cerca de 0,1% até cerca

de 4%, em peso, por exemplo, cerca de 0,5% até cerca de 1,5%, em peso, será considerada benéfica.

O agente antifúngico pode compreender qualquer agente antifúngico conhecido na técnica como sendo benéfico no tratamento de infecções fúngicas, especialmente *candida*, do sistema vulvovaginal. Agentes antifúngicos ilustrativos incluem, sem limitação, atovaquona, griseofulvin, nistatin, polimixin B, terbinafina, e compostos de imidazol e triazol, tais como masoconazol, clotrimazol, econazol, fluconazol, itaconazol, itraconazol, cetoconazol, miconazol, oxiconazol, ravuconazol, saperconazol, sertaconazol, sulconazol, terconazol, tioconazol e voriconazol, seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis, e as suas combinações ou assemelhados. Em uma concretização, o agente antifúngico compreende ou consiste essencialmente de masoconazol ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo. Em uma concretização particular, o segundo agente ativo compreende ou consiste essencialmente de nitrato de butoconazol. Um agente antifúngico encontra-se presente na composição em uma quantidade antifungicamente efetiva.

As quantidades de butoconazol ou um sal ou éster do mesmo são expressas neste caso como quantidades equivalentes de nitrato de butoconazol, a não ser que o contexto demande de outra forma. Pode ser qualquer quantidade antifungicamente efetiva de butoconazol ou sal ou éster do mesmo, mas tipicamente em um prepa-

rado de creme vaginal uma quantidade equivalente de nitrato de butoconazol de cerca de 0,5% até cerca de 6%, em peso, por exemplo cerca de 1% até cerca de 3%, em peso, será considerada vantajosa.

5 Será reconhecido por aquele versado na técnica que os termos "antibacteriano" ou "antifúngico", aplicados a um agente ativo neste caso, não são necessariamente mutuamente exclusivos. Um agente particular pode exibir, em alguns graus, uma atividade
10 tanto antifúngica quanto antibacteriana. O metronidazol é utilizado neste caso principalmente pela sua atividade antibacteriana, mas também possui um grau antifúngico benéfico (incluindo *anticandida*), bem como atividade antiprotozoária (incluindo antitricomona). Um
15 certo benefício adicional é, portanto, possível na suplementação da atividade de um agente antifúngico (por exemplo, masoconazol) contra um agente patogênico fúngico, tal como, *C. albicans*.

 Em uma concretização, o metronidazol está
20 presente pelo menos em parte substancial na fase interna da composição e é substancialmente solubilizado na mesma, e o agente antifúngico, ilustrativamente nitrato de butoconazol, encontra-se similarmente presente pelo menos em parte substancial, na fase interna,
25 mas está substancialmente na forma particulada e em suspensão da mesma.

 Um exemplo particular de uma composição de creme vaginal da invenção compreende metronidazol

em uma quantidade de cerca de 0,75%, em peso, e nitrato de butoconazol em uma quantidade de cerca de 2%, em peso. A composição tem (i) pelo menos uma fase interna não-lipóide, (ii) pelo menos uma fase externa lipóide que é bioadesiva à superfície de mucosa vaginal, e (iii) um agente emulsionador, por exemplo, que compreende um fosfolipídio. O metronidazol encontra-se presente pelo menos em parte substancial na fase interna na forma solubilizada, e o nitrato de butoconazol está presente pelo menos em parte substancial em suspensão na fase interna, na forma particulada com uma dimensão de partícula D_{90} não maior do que cerca de 250 μm .

Ilustrativamente, ingredientes excipientes em uma composição de creme vaginal da invenção podem incluir água, sorbitol (por exemplo, na forma de uma solução de sorbitol), lecitina, pelo menos um monoglicérido de cadeia longa, por exemplo, monooleato de glicerilo, monostearato de glicerilo, monoisostearato de glicerilo ou monopalmitato de glicerilo, pelo menos um ácido graxo de poligliceril ou polietileno glicol, por exemplo, oleato de poligliceril-3 ou dipoliidroxistearato PEG-30, um agente de quelação, por exemplo, edetato dissódico, pelo menos um preservativo antimicrobiano, por exemplo, metilparabén e/ou propilparabén, óleo mineral e cera microcristalina.

Uma quantidade de dosagem unitária da composição da invenção é uma quantidade adequada para uma

administração única a uma superfície vulvovaginal, por exemplo, uma superfície de mucosa vaginal, tal como descrita neste caso. Mais convenientemente para a paciente, a composição é proporcionada em alíquotas de dose unitária, tipicamente acondicionada individualmente, mas isto não é um requisito da presente invenção. Uma alíquota de dose unitária conveniente de um creme vaginal compreende uma quantidade de cerca de 1 até cerca de 10 g, muito embora, se desejado, possam ser usadas quantidades maiores ou menores, por exemplo, tão pouco quanto cerca de 0,1 g ou tanto quanto cerca de 25 g. Uma quantidade de dosagem unitária particularmente adequada de um creme vaginal é cerca de 3 até cerca de 6 g, por exemplo, cerca de 5 g. Onde a quantidade de dosagem unitária é menor, pode ser desejável aumentar a concentração de agentes ativos em uma composição, e vice versa.

Convenientemente, uma quantidade de dosagem unitária de um creme vaginal da invenção pode ser fornecida em um recipiente ou aplicador preenchido previamente, por exemplo, um aplicador similar àquele usado para Gynazole-1®, creme vaginal da KV Pharmaceutical Co., St Louis, MO.

Constitui uma concretização da invenção, um sistema de distribuição para pelo menos dois agentes ativos que compreendem uma composição de creme vaginal da invenção, por exemplo, um aplicador descartável, mais particularmente um aplicador descartável previa-

mente preenchido com uma quantidade de dosagem unitária da composição.

Uma composição da invenção na forma de um creme vaginal pode ser preparada por processos de lotes ou contínuos conhecidos para preparação de cremes farmacêuticos. Como ocorre para a preparação de emulsões convencionais, força de cisalhamento é aplicada aos componentes pelo uso de um misturador, aparelho de homogeneizar, laminador, superfície de colisão, ultrassom, agitação ou vibração. Entretanto, diferente das emulsões convencionais, as emulsões de água-em-óleo da invenção deverão ser normalmente preparadas utilizando-se cisalhamento de mistura sob um nível relativamente baixo para prevenir a destruição da emulsão por energia excessiva.

Ilustrativamente, primeiro as fases interna e externa são preparadas separadamente. Em um processo de lotes típico, a fase interna é adicionada à fase externa enquanto se mistura em um misturador do tipo planetário ou outro adequado até ser formada uma emulsão estável. Taxas de adição e velocidades de mistura podem ser ajustadas para otimizarem a formação e viscosidade da emulsão. Em um processo contínuo típico, a fase externa é introduzida em um misturador contínuo que compreende uma pluralidade de impulsores, até ela alcançar o nível do impulsor mais baixo na câmara de mistura. As duas fases são então introduzidas simultaneamente através do fundo do misturador na propor-

ção apropriada em que os impulsores giram para aplicarem cisalhamento aos componentes. A emulsão acabada emerge através do topo do misturador. A taxa de fluxo através da câmara de mistura e a velocidade de mistura
5 podem ser ajustadas para aperfeiçoarem a formação e viscosidade da emulsão.

Uma composição de acordo com a invenção pode ser administrada topicamente às superfícies externas da vulva e/ou às áreas circundantes da pele. Adicionalmente ou alternativamente, a composição pode ser
10 administrada de forma intravaginal. De acordo com uma concretização, a composição é um creme vaginal e é administrado de forma intravaginal em uma quantidade de dosagem unitária tal como definida anteriormente a uma
15 superfície da mucosa vaginal.

Um creme vaginal da invenção pode ser administrado de forma a contactar a superfície da mucosa na cavidade vaginal por meio, por exemplo, de um aplicador que é opcionalmente preenchido previamente com
20 uma única quantidade de dosagem unitária do creme. Com a paciente em uma posição de supino, a ponta do aplicador pode ser inserida suavemente profunda na vagina, por exemplo, no fórnice vaginal posterior, e o creme pode ser liberado através da ponta empurrando-se um êmbolo mergulhador do aplicador.
25

Um método da invenção para tratar uma infecção de BV ou BV/VVC mista compreende administrar uma composição farmacêutica, por exemplo, uma composição de

creme vaginal, como descrita neste caso a uma superfície vulvovaginal, por exemplo, a superfície da mucosa vaginal. Este método também pode ser usado para tratamento de uma condição secundária decorrente dessa infecção mista.

Este método pode envolver administração repetida de uma quantidade de dosagem unitária da composição até ser obtida uma resposta clinicamente aceitável; entretanto, é uma vantagem de pelo menos uma dessas composições da invenção que têm bioadesivo e propriedades de liberação sustentada que uma resposta clinicamente aceitável seja muitas vezes capaz de ser obtida com uma única administração. Um método em que uma única administração da quantidade de dosagem unitária proporciona uma resposta clinicamente aceitável é freqüentemente conhecida como uma terapia de "uma dose para cura", mas será reconhecido que o termo "cura" no presente contexto não significa necessariamente remoção total ou permanente da infecção, ou alívio total ou permanente de todos os sintomas.

Uma resposta clinicamente aceitável ou "cura" neste caso pode ser evidenciada ilustrativamente por um ou mais dos seguintes resultados:

(a) resolução de todos quatro "critérios Amsel" clínicos, a saber, descarga vaginal normal, pH vaginal <4,7, <20% células indício na lâmina úmida, e teste de "cheiro" negativo, tal como descrito por Amsel et al. (1983), Am. J.

Med, 74:14-22;

5 (b) uma "contagem Nugent" <4 pelo método de interpretação de coloração gram pelo método de Nugent *et al.*, (1991), J. Clin. Microbiol. 29:297--301; e

(c) uma resposta negativa do medico à questão, "Na sua opinião, a paciente requer tratamento adicional para BV/VVC neste momento?"

10 Em uma concretização, um método terapêutico que utiliza uma composição bioadesiva de água-em-óleo da invenção proporciona, por meio de uma única administração, uma taxa de "cura" pelo menos substancialmente igual àquela proporcionada por cerca de 3 até cerca de 7 aplicações de uma composição de creme vaginal
15 convencional, que contém os mesmos agentes antibacteriano e antifúngico sob uma mesma concentração que a composição da invenção, no decorrer de uma semana;

Um método da invenção, em que o primeiro e segundo agente ativos são um antibacteriano e um anti-
20 fúngico, respectivamente, pode ser usado para tratamento de qualquer combinação de infecções bacteriana e fúngica presentes no sistema vulvovaginal, incluindo, sem limitação, infecções que envolvem:

25 (a) fungos, mais particularmente levedos, especialmente *Candida* spp. incluindo uma ou mais de *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. neoformans*, *C. parasilopsis* e *C. tropicalis*, das

quais a mais comum é *C. albicans*; e

(b) bacterias, comumente uma variedade de espécies incluindo uma ou mais de *Bacteróides spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*,
5 *Mycoplasma hominis* e *Peptostreptococcus spp.*, mais comumente com a *G. vaginalis* predominando.

Uma outra lista de espécies bacterianas identificadas em mulheres com BV foi reportada por
10 *Fredericks et al.* (2005), *N. Engl. J. Med.* 353:1899-1911, incorporada neste contexto por referência, mas não admitida como sendo técnica anterior à presente invenção.

EXEMPLOS

Os exemplos seguintes são meramente ilustrativos e não limitam esta exposição em hipótese
15 alguma.

A composição de creme vaginal detalhada adiante pode ser preparada por meio de qualquer método conhecido na técnica para preparar emulsões semi-
20 sólidas, incluindo processos em lotes e contínuos tais como descritos anteriormente.

Creme vaginal, metronidazol + butoconazol

Ingrediente	% p/p
Água, purificada, USP	41,32
Solução de sorbitol, USP	37,20
Edetato dissódio, USP	0,05
Metronidazol, USP	0,75
Nitrato de butoconazol, USP	2,0
Óleo mineral, USP	10,00
Dipoliidroxiestearato PEG-30	4,00
Monoisostearato de gliceril	2,00
Cera microcristalina, NF	0,40
Metilparabén	0,18
propilparabén	0,05
Total	100,00

Todas as patentes e publicações citadas neste contexto ficam incorporadas por referência neste pedido na sua totalidade.

- 5 As palavras "compreende", "que compreende" e "compreendendo" devem ser interpretadas inclusivamente e não exclusivamente.

REIVINDICAÇÕES

1 - Composição farmacêutica, **caracterizada** por compreender:

(a) metronidazol em uma quantidade anti-
5 bactericamente e/ou antiprotozoariamente efetiva; e

(b) um agente antifúngico em uma quantidade antifungicamente efetiva;

sendo a composição adaptada para aplicação a uma superfície vulvovaginal e tendo pelo menos uma fase interna
10 não-lipóide e pelo menos uma fase externa lipóide que é bioadesiva à superfície vulvovaginal.

2 - Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o agente antifúngico compreende butoconazol ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo.
15

3 - Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a superfície vulvovaginal à qual a composição é adaptada para aplicação é uma superfície de mucosa vaginal.
20

4 - Composição, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato de que na aplicação da composição à superfície de mucosa vaginal o metronidazol e o agente antifúngico têm cada um deles um período de liberação de cerca de 3 horas até cerca de 10 dias.
25

5 - Composição, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada** pelo fato de que na aplicação da composição à superfície de mucosa vaginal o metronidazol e o agente antifúngico têm cada um deles um período

de liberação de cerca de 12 horas até cerca de 10 dias.

6 - Composição, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada** pelo fato de que pelo menos um dos ditos agentes exibe, por 1 dia depois da administração, cerca de 2% até cerca de 25% de liberação; por 2 dias depois da administração, cerca de 15% até cerca de 50% de liberação; por 3 dias depois da administração, cerca de 25% até cerca de 75% de liberação; e por 4 dias depois da administração, cerca de 45% até 100% de liberação.

7 - Composição, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato de que compreende um agente emulsionador.

8 - Composição, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o metronidazol está presente em uma quantidade de cerca de 0,1% até cerca de 4%, em peso.

9 - Composição, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o metronidazol está presente em uma quantidade de cerca de 0,5% até cerca de 1,5%, em peso.

10 - Composição, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o agente antifúngico compreende butoconazol ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo.

11 - Composição, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que o butoconazol

ou seu sal ou éster encontra-se presente em uma quantidade equivalente de nitrato de butoconazol de cerca de 0,5% até cerca de 6%, em peso.

12 - Composição, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que o butoconazol ou seu sal ou éster está presente em uma quantidade equivalente de nitrato de butoconazol de cerca de 1% até cerca de 3%, em peso.

13 - Composição de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o agente emulsionador compreende um fosfolipídio.

14 - Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a fase interna é amortecida por ácido para um pH interno de cerca de 2,0 até cerca de 6,0.

15 - Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a fase interna é amortecida por ácido para um pH interno que é substancialmente ótimo para o ambiente vaginal.

16 - Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a dita composição está em uma forma de creme vaginal que compreende metronidazol em uma quantidade de cerca de 0,75%, em peso, e nitrato de butoconazol em uma quantidade de cerca de 2%, em peso; a composição tendo (i) pelo menos uma fase interna não-lipóide, (ii) pelo menos uma fase externa lipóide que é bioadesiva à superfície vulvovaginal, e (iii) um agente emulsionador; em que o me-

tronidazol se encontra presente pelo menos em parte substancial na fase interna na forma solubilizada, e o nitrato de butoconazol está presente pelo menos em parte substancial na suspensão na fase interna, na forma
5 particulada com uma dimensão de partícula D_{90} não maior do que cerca de 250 μm .

17 - Composição, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizada** pelo fato de que o agente emulsionador compreende um fosfolipídio.

10 18 - Sistema de distribuição antibacteriana e antifúngica vaginal, **caracterizado** pelo fato de compreender a composição de acordo com a reivindicação 7 e um aplicador.

15 19 - Sistema de distribuição, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que o aplicador é descartável.

20 20 - Sistema de distribuição, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que o aplicador é previamente preenchido com uma quantidade de dose unitária da composição.

21 - Sistema de distribuição, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que a quantidade de dose unitária da composição é cerca de 1 até cerca de 10 g.

25 22 - Sistema de distribuição, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que a quantidade de dose unitária da composição é cerca de 3 até cerca de 6 g.

23 - Uso de uma composição farmacêutica, **caracterizado** por compreender:

(a) metronidazol em uma quantidade antibacterianamente efetiva, e

5 (b) um agente antifúngico em uma quantidade antifungicamente efetiva,

na preparação de um medicamento para administração a uma superfície vulvovaginal para tratar uma infecção de vaginose bacteriana e candidíase vulvovaginal mista; em
10 que a composição tem pelo menos uma fase interna não-lipóide e pelo menos uma fase externa lipóide que é bioadesiva à superfície vulvovaginal.

24 - Uso, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** por:

15 (a) o metronidazol estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1% até cerca de 4%, em peso, da composição; e

(b) o agente antifúngico compreender butoconazol ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável
20 do mesmo em uma quantidade equivalente de nitrato de butoconazol de cerca de 0,5% até cerca de 6%, em peso, da composição.

25 - Uso, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** pelo fato de que a superfície vulvovaginal à qual a composição é administrada é uma superfície de mucosa vaginal.

26 - Uso, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato que a composição é aplicada

em uma quantidade de dosagem única efetiva para proporcionar uma resposta clínica aceitável.

27 - Uso, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado** pelo fato de que a dosagem única é
5 cerca de 1 até cerca de 10 g.

28 - Uso, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** pelo fato que o medicamento é uma
composição de creme vaginal que compreende metronidazol
em uma quantidade de cerca de 0,75%, em peso, e nitrato
10 to de butoconazol em uma quantidade de cerca de 2%, em
peso, da composição; a composição tendo (i) pelo menos
uma fase interna não-lipóide, (ii) pelo menos uma fase
externa lipóide que é bioadesiva à superfície de mucosa
vaginal, e (iii) um agente emulsionador; em que o me-
15 tronidazol está presente pelo menos em parte substancial
na forma solubilizada na fase interna, e o nitrato
de butoconazol está presente pelo menos em parte substancial
na forma particulada com uma dimensão de partícula
D₉₀ não maior do que cerca de 250 p.m, em suspensão
20 são na fase interna; e em que o medicamento é administrado a uma superfície de mucosa vaginal em uma quantidade de dosagem única de cerca de 5 g da composição de creme vaginal.

RESUMOCOMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO
ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA VAGINAL E USO DA
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

5 Uma composição farmacêutica compreende (a) metronidazol em uma quantidade antibactericamente efetiva; e (b) um agente antifúngico em uma quantidade antifungicamente efetiva, compreendendo ilustrativamente butoconazol ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo. A composição é adaptada para aplicação em uma quantidade de dose unitária a uma superfície vulvovaginal e tem pelo menos uma fase interna não-lipóide e pelo menos uma fase externa lipóide que é bioadesiva à superfície vulvovaginal. A composição é adequada para administração a uma superfície vulvovaginal para tratar uma vaginose bacteriana e uma infecção por candidíase vulvovaginal mista.

10

15