



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

(11) PI 0803568-7 B1



(22) Data do Depósito: 14/08/2008

(45) Data de Concessão: 13/10/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO MUCOADERENTE

(51) Int.Cl.: A61K 9/06; A61K 47/32; A61K 31/78; A61K 9/00; A61P 15/02.

(73) Titular(es): EUROFARMA LABORATORIOS S.A.; BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA.

(72) Inventor(es): HALINE FERNANDA SANTANA CASTANHO; LUPÉRCIO CALEFE.

(57) Resumo: A presente invenção visa o provimento de composições mucoaderentes com aperfeiçoadas propriedades de bioadesividade, consistência, estabilidade e de regulação do pH vaginal, podendo, também ser portadora de um princípio ativo para o tratamento ou profilaxia de distúrbios ou doenças causados em mucosas, particularmente no trato vaginal, bem como seus usos.

COMPOSIÇÃO MUCOADERENTECampo da Invenção

[0001] A presente invenção se refere a uma composição farmacêutica mucoaderente, substancialmente transparente, apropriada para uso como formulação vaginal reguladora do pH e também para servir de veículo portador de um princípio ativo para o tratamento de doenças microbianas ou distúrbios causados em mucosas, particularmente na mucosa vaginal.

Fundamentos da Invenção

[0002] A mucosa vaginal é um ambiente adequado para a sobrevivência de microorganismos. Estes microorganismos são responsáveis por manter o pH vaginal acidificado em torno de 2,0 a 4,5, por inibir o crescimento de patógenos oportunistas e por promover resistência a infecções por microorganismos patogênicos. Assim, qualquer alteração na flora normal vaginal ou no pH pode causar uma série de distúrbios na mucosa vaginal, incluindo doenças causadas por infecções microbianas. O equilíbrio do ecossistema vaginal é mantido por complexas interações entre a flora vaginal dita normal, os produtos do metabolismo microbiano, o estado hormonal e a resposta imunológica do hospedeiro.

[0003] A vagina é habitada por numerosas bactérias de espécies diferentes as quais são consideradas comensais (flora normal), mas que podem, em situações especiais, tornarem-se patogênicas. Os bacilos de Doderlein são os microorganismos predominantes no meio vaginal, representam 90-95% dos microorganismos presentes na flora normal. Os microorganismos

comensais são responsáveis por manter o pH vaginal ácido (2,0 a 4,5) e consequentemente, inibir o crescimento de várias outras bactérias que são potencialmente nocivas à mucosa vaginal.

[0004] Entretanto, muitos fatores podem causar alterações no ecossistema vaginal resultando no ressecamento, alteração no pH e distúrbios na flora vaginal, sintomas estes que são muitas vezes observados em mulheres no período pós-menopausa.

[0005] Na menopausa, devido à diminuição da produção de alguns hormônios, a mulher apresenta baixa lubrificação vaginal. A falta de estrogênio, observado em mulheres na menopausa, causa alterações urogenitais que levam à atrofia do epitélio vaginal, tornando o tecido frágil a ponto de sangrar. Na vagina, a atrofia causa o estreitamento e encurtamento, perda de elasticidade e diminuição das secreções, causando a secura vaginal. Quando a vagina fica seca, o atrito do pênis durante o coito pode machucá-la, além de poder provocar vulvovaginites.

[0006] A baixa concentração de estrogênio é também uma das causas de modificações na flora vaginal, o que pode resultar numa alteração do pH vaginal e facilitar o aparecimento de uma flora inespecífica que predispõe a mucosa para a ocorrência de vaginites.

[0007] Com a finalidade de melhorar o ecossistema vaginal, principalmente em mulheres na menopausa, é aconselhável o uso de cremes umidificantes e/ou acidificantes, bem como a possibilidade de reposição hormonal.

[0008] Muitas formulações para uso vaginal têm sido propostas, sempre no sentido de resolver problemas associados ao estado da técnica, relacionados com: (i) o provimento de um veículo de liberação controlada do princípio ativo para atender às necessidades de liberação rápida, de liberação prolongada, ou de ambas, de acordo com o distúrbio ou a doença a ser tratada; (ii) a consistência do produto a ser administrado; (iii) o equilíbrio entre o caráter hidrofílico e o hidrofóbico do produto para garantir a biodisponibilidade do princípio ativo no ambiente vaginal; (iv) bioadesividade adequada do produto à mucosa vaginal e (v) fatores causadores de reações alérgicas ou irritabilidade da mucosa.

[0009] O atendimento a todas essas características simultaneamente constitui-se em tarefa não-trivial, especialmente porque as formulações vaginais precisam ser não-tóxicas e não-propícias ao crescimento de microorganismos causadores de vaginites e de outros distúrbios da mucosa vaginal. Portanto, no estado da técnica há um grande número de documentos de patentes com foco em formulações mucoaderentes para aplicação vaginal, objetivando, principalmente a melhoria da umidade vaginal, a manutenção de um pH saudável e principalmente a veiculação de princípios ativos.

[0010] No mercado mundial existe uma grande variedade de produtos acidificantes e/ou umidificantes (ou umectantes) vaginais com a função de melhorar o ecossistema vaginal. Dentre os produtos comercializados podem ser destacados o KY-gel brand® (Johnson & Johnson), o Replens® (Columbia Laboratories) e o RepHresh® (Columbia Laboratories).

[0011] Entre os produtos descritos no estado da técnica merecem destaque os mencionados na patente PI9007807-1, correspondente às patentes EP 431.719, US 6.017.521, US 5.968.500 e US 5.474.768 (Columbia Laboratories). Tais produtos compreendem um polímero bioadesivo (por exemplo, policarbofila, Carbopol®, dentre outros) e opcionalmente um aperfeiçoador de consistência (por exemplo, Carbopol®, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, dentre outros), ver US 5.968.500 e US 6.017.521, sendo importante destacar que nos exemplos apresentados no documento de patente PI 9007807-1 e suas correspondentes, as formulações contêm sempre proporções diferentes, entre si, de polímero bioadesivo e de polímero aperfeiçoador de consistência. Mais que isso, é mencionado que "uma maior quantidade de aperfeiçoador de consistência é utilizada, geralmente, com uma menor quantidade de polímero bioadesivo e vice-versa. Por exemplo, uma composição a um pH de 2,2 a 2,5 contendo 0,25% de policarbofila como componente bioadesivo requer cerca de 8 a 10% de Carbopol® 934 para se alcançar a viscosidade apropriada" (ver patente US 5.968.500, coluna 11, segundo parágrafo). No exemplo 4 da patente EP 431.719 (correspondente à patente PI 9007807-1) é fornecida uma formulação contendo policarbofila (2%), Carbopol® 934 (1%), Myverol® (1%, dispersante), 50 ml de óleo mineral, 100 ml de glicerina, metil parabeno (0,1%, conservante), água deionizada (q.s.p) e ajuste de pH para 2,4 com citrato de sódio em HCl. É importante observar que, de acordo com o exemplo 5 dessa patente (EP 431.719), é mencionado que uma formulação contendo 2% de policarbofila e 1% de Carbopol® 934 (como a descrita no

exemplo 4) possui uma viscosidade apropriada, enquanto que composições contendo 1% de Carbopol® 934 e 1% ou 3% de policarbofila apresentaram viscosidade inadequada porque a primeira (1% de Carbopol® 934 e 1% de policarbofila) foi considerada muito "fina", apesar de sua consistência cremosa, e a segunda (1% de Carbopol® 934 e 3% de policarbofila) ficou muito espessa para aplicação.

[0012] Na patente US 4.226.848 é descrita uma composição de liberação controlada compreendendo uma matriz polimérica e um princípio ativo disperso na matriz, a matriz compreendendo 50 a 95% de um éter de celulose (por exemplo, hidroxipropilcelulose) e 50 a 5% de um homo- ou copolímero acrílico (por exemplo, Carbopol® 934). É mencionado o fato de que a formulação visa aperfeiçoar a bioadesividade e evita a irritabilidade da mucosa vaginal comum nos produtos anteriores.

[0013] Vários são os documentos que descrevem composições para tratamento e/ou umidificação de mucosas, incluindo vaginais, contendo policarbofila (por exemplo, Noveon-AA1®) e/ou um carbômero (por exemplo, Carbopol® 934P, Carbopol® 974P, Carbopol® 976P e similares). Dentre tais documentos podem ser destacados EP 719.146, WO 99/13862, US 2001/031251 (US 6.479.045) e PI 0213584-1 (correspondente ao WO 03/037382) que apresentam exemplos contendo os dois polímeros (policarbofila e carbômero).

[0014] Polímeros bioadesivos têm como características a insolubilidade em água associada à capacidade de absorção da mesma. Devido a essas características, tais polímeros têm sido

utilizados em sistemas de liberação de medicamentos de diversas vias de administração, inclusive géis intravaginais. Quando aplicados na forma intravaginal, os géis bioadesivos produzem um filme umidificante sobre o tecido vaginal, o qual permanece aderido à superfície das células epiteliais. A ação umidificante se dá através da liberação da água previamente absorvida pelo polímero e conseqüente hidratação das células adjacentes. A hidratação do epitélio lubrifica a parede vaginal e reduz a incidência de sintomas associados ao ressecamento, como prurido, irritação e dispareunia. Além disso, géis à base de polímeros bioadesivos podem contribuir para a diminuição do pH vaginal à faixa de 2,0 a 4,5, que é o pH vaginal de mulheres saudáveis pré-menopausa e também é o pH ideal para evitar o desenvolvimento de infecções vaginais.

[0015] Os ensinamentos do documento WO 2005/007194 são ainda mais elucidativos da complexidade de composições adequadas para atender todas as exigências de tratamento e/ou umidificação de mucosas, especialmente a vaginal. Nesse documento são descritas formulações mucoadesivas semi-sólidas compreendendo pelo menos dois polímeros bioadesivos e um ingrediente ativo, sendo o primeiro polímero do tipo ácido acrílico (por exemplo, Noveon-AA1®) e o segundo polímero sendo do tipo gelificante (por exemplo, Carbopol® 934P, Carbopol® 971P), as ditas formulações contendo, ainda, um agente hidratante/umectante (por exemplo, glicerina), um componente graxo/lipofílico (por exemplo, parafina, vaselina, óleo mineral), um agente solubilizante/emulsificante (Labrafil® M1944), um agente neutralizante para o ajuste do pH entre 2 e 6 e água. No documento WO 2005/007194 é mencionado que as

concentrações do primeiro e segundo polímero variam de 0,1 a 5%, sendo preferidas as faixas de 0,5 a 2,5% para o primeiro polímero (policarbofila) e de 0,1 a 1,0% para o segundo polímero (Carbopol®), sendo mais preferidas, ainda, as faixas de 0,75 a 1,5% e de 0,25 a 0,5% para o primeiro e segundo polímero, respectivamente. É interessante observar que nos exemplos A a H, K e 2 a 11 (formulações de progesterona (exemplos 2 a 6), de estriol (exemplos 1, 7 e 8), de clotrimazol (exemplos 9 e 10) e de clindamicina (exemplo 11)) a razão de Carbopol®/policarbofila é de 1:3 (0,5% de Carbopol® e 1,5% de policarbofila nas formulações dos exemplos A a H, K e 7 e 8; e 0,25% de Carbopol® e 0,75% de policarbofila nas formulações dos exemplos 2 a 6 e 9 a 11) e de 1:2 nos exemplos J, Q, P e R (0,5% de Carbopol® e 1,0% de policarbofila).

[0016] Embora as formulações descritas no documento WO 2005/007194 tenham representado um avanço em termos de melhoria da consistência de composição para umidificação e tratamento de mucosas, foi verificado que no caso de composições para uso vaginal, tais composições não atendem às exigências de consistência devido às peculiaridades da administração vaginal de um produto que precisa apresentar maior aderência para evitar escorrimento e maior conforto para evitar a sensação de um produto hidrofóbico em contato com a mucosa.

[0017] Em resumo, apesar dos intensos estudos que resultaram nas várias formulações mucoadesivas conhecidas, foi verificado que os produtos descritos no estado da técnica não atendem plenamente às exigências de um produto para

administração vaginal, especialmente àquelas relacionadas com uma suficiente bioadesividade à mucosa, adequada viscosidade/consistência para evitar que o produto escorra, sensação umectante sem o desconforto causado pelo contato com produtos oleosos, tendo baixa ou nenhuma irritabilidade da mucosa que possa ser causada pela formulação, propriedades organolépticas satisfatórias, pH adequado para auxiliar na manutenção da flora vaginal normal e prevenção do desenvolvimento de patógenos. O atendimento a todas essas exigências é o propósito das composições da presente invenção.

Sumário da Invenção

[0018] A presente invenção visa o provimento de composições mucoaderentes com aperfeiçoadas propriedades de bioadesividade, consistência, estabilidade, umidificação e de regulação do pH vaginal, podendo, também ser portadora de um princípio ativo para o tratamento ou profilaxia de distúrbios ou doenças do trato vaginal.

[0019] Uma primeira concretização refere-se a uma composição mucoaderente, essencialmente isenta de substâncias oleosas compreendendo: (a) 0,25 a 1,5% de um polímero bioaderente, preferencialmente 0,5 a 1,0%; (b) 0,25 a 1,5% de um polímero gelificante, preferencialmente 0,5 a 1,0%; (c) 17 a 25% de excipientes farmacêuticamente aceitáveis e (d) água, com a condição de que a razão polímero bioaderente/polímero gelificante seja de 1:1. Dita composição se apresenta preferencialmente na forma farmacêutica vaginal. Preferencialmente, a composição está sob a forma de um gel aquoso. Particularmente, compreende cerca de 25% a 90% de

água. Ainda mais preferencialmente, a composição compreende pelo menos cerca de 70% de água.

[0020] Uma segunda concretização da invenção diz respeito a uma composição mucoaderente, essencialmente isenta de substâncias oleosas, portadora de um princípio ativo para tratamento ou profilaxia de distúrbios ou doenças vaginais compreendendo: (a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um princípio ativo selecionado do grupo consistindo de agentes hormonais, antibacterianos, antifúngicos, antiprotzoários, antivirais, espermicidas, anestésicos locais, antiinflamatórios e antiespasmódicos e (b) uma base de formulação aquosa compreendendo (i) 0,25 a 1,5% de um polímero bioaderente, preferencialmente 0,5 a 1,0%; (ii) 0,25 a 1,5% de um polímero gelificante, preferencialmente 0,5 a 1,0% ; (iii) 17 a 25% de excipientes e (iv) água, com a condição de que a razão polímero bioaderente/polímero gelificante seja de 1:1. Preferencialmente, a composição está sob a forma de um gel aquoso. Particularmente, a composição compreende cerca de 25% a 90% de água. Mais preferencialmente ainda, a composição compreende pelo menos cerca de 70% de água.

[0021] Uma terceira concretização da invenção diz respeito ao uso das composições mucoaderentes vaginal, conforme acima descritas, que visam a regulação do pH vaginal, particularmente para um valor de 2,0 a 4,5, bem como a de uma forma farmacêutica vaginal e preparação da dita forma farmacêutica para o tratamento ou profilaxia de distúrbios ou doenças do trato vaginal.

Descrição Detalhada da Invenção

[0022] A composição da presente invenção é dirigida, em uma primeira concretização, para a regulação do pH da mucosa vaginal, particularmente para um valor de pH na faixa de 2,0 a 4,5, sendo essa faixa de pH responsável pela manutenção da flora e pela inibição do crescimento de microrganismos patógenos causadores de distúrbios e doenças vaginais.

[0023] A invenção baseia-se na verificação de que uma adequada formulação, essencialmente isenta de substâncias oleosas, para administração vaginal compreende um primeiro polímero para conferir bioadesividade do produto às paredes da mucosa vaginal e um segundo polímero para propiciar características gelificantes ao produto, ditos primeiro e segundo polímeros estando em baixa concentração na formulação aquosa e na razão primeiro polímero/segundo polímero de 1:1.

[0024] O primeiro polímero com propriedades de bioadesividade pode ser selecionado dentre os polímeros bioadesivos mencionados nas patentes US 5.968.500, US 6.017.521, aqui incorporados em sua integralidade, sendo particularmente preferida a policarbofila, tal como a policarbofila ácida de marca Noveon-AA1®.

[0025] O segundo polímero com característica gelificante, pode ser selecionado dentre os agentes gelificantes ou formadores de matriz, mencionados no documento WO 01/066084, aqui incorporado em sua integralidade, ou dos agentes aperfeiçoadores de consistência citados na patente US 6.017.521, aqui incorporado em sua integralidade, ou ainda do

grupo de polímeros carbômero da série Carbopol®, incluindo Carbopol® 934P, Carbopol® 971P, Carbopol® 974P, Carbopol® 976P. Preferencialmente, o segundo polímero com característica gelificante é selecionado do grupo consistindo de Carbopol® 934P, Carbopol® 971P, Carbopol® 974P, Carbopol® 976P e mais preferencialmente ainda, o segundo polímero com característica gelificante é o Carbopol® 974P.

[0026] A composição da presente invenção é do tipo base aquosa e contém um agente regulador de pH com a finalidade de manter o pH da formulação na faixa de 3,5 a 5,0, e mais preferencialmente ainda para um valor na faixa de 4,1 a 4,5, selecionado do grupo consistindo de ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzóico, ácido algínico, ácido sórbico, ácido diaminotetracético (EDTA), ácido acético, ácido málico e trietanolamina, bem como seus respectivos sais e misturas destes, mais preferencialmente ainda o agente regulador de pH é selecionado dentre ácido láctico, ácido sórbico e trietanolamina, sendo o mais preferido a trietanolamina.

[0027] Adicionalmente, a composição mucoaderente da presente invenção contém um ou mais excipientes ou adjuvantes selecionados dentre lubrificantes, agentes plastificantes, conservantes, corantes, flavorizantes, agentes umectantes que podem ser combinados com base nos conhecimentos de um especialista em técnica de formulações farmacêuticas.

[0028] O agente umectante pode ser selecionado do grupo consistindo de polietilenoglicol, propilenoglicol, sorbitol, triacetina e glicerina, sendo o mais preferido a glicerina.

[0029] O conservante pode ser selecionado do grupo consistindo de ácido benzóico, benzoato de sódio, cloreto de benzalcônio, nitrato de fenilmercúrico, clorexidina, parabenos e ácido sórbico, sendo o mais preferido o ácido sórbico.

[0030] Conforme um aspecto geral, as composições compreendidas na presente invenção são essencialmente isentas de substâncias oleosas. Entendem-se como substâncias oleosas, aquelas com caráter hidrofóbico e substancialmente imiscíveis em água, como por exemplo: óleo mineral, triglicerídeos, ácidos graxos, óleos vegetais hidrogenados, e similares. O termo "essencialmente isento de substâncias oleosas" pode ser entendido como compreendendo até 2% de ditas substâncias oleosas.

[0031] Conforme um segundo aspecto geral, as composições compreendidas na presente invenção são essencialmente isentas de substâncias irritantes, tais como álcool etílico, parabenos, dentre outros.

[0032] A segunda concretização da presente invenção refere-se a uma composição mucoaderente, essencialmente isenta de substâncias oleosas, portadora de um princípio ativo para tratamento ou profilaxia de distúrbios ou doenças vaginais compreendendo: (a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um princípio ativo selecionado do grupo consistindo de agentes hormonais, antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoários, antivirais, espermicidas, anestésicos locais, antiinflamatórios e antiespasmódicos e (b) uma base de formulação correspondente à composição acima descrita.

[0033] O princípio ativo da composição mucoaderente de acordo com a presente invenção pode ser: (i) do grupo dos hormônios, tais como estrogênios, por exemplo, estriol e 17- β -estradiol ou progestogênios, por exemplo, progesterona e medrogestona; (ii) do grupo dos antibacterianos, tais como clindamicina, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, gentamicina, eritromicina, canamicina, estreptomicina, dentre outros; (iii) do grupo dos antifúngicos, tais como miconazol, itraconazol, fluconazol, cetoconazol e outros; (iv) do grupo dos antiprotozoários, tais como tinidazol, metronidazol e outros; (v) do grupo dos antivirais, tais como, os agentes anti-HIV e agentes anti-Herpes; (vi) do grupo dos espermicidas, tais como, nonoxinol-9, menfegol; (vii) do grupo dos anestésicos locais, tais como, lidocaína e seus isômeros, benzocaína, procaína; (viii) do grupo dos antiinflamatórios, tais como, os corticoesteróides e os não-esteróides e (ix) do grupo dos antiespasmódicos, tais como, terbutalina, salambutol, hexoprenalina e outros.

[0034] A terceira concretização da invenção refere-se ao uso da composição mucoaderente da invenção na umidificação e regulação do pH vaginal para um valor na faixa de 2,0 a 4,5. A ação bioadesiva, que é favorecida pela composição da invenção compreendendo um polímero bioaderente em conjunto com uma agente gelificante que aumenta significativamente a aderência do produto às paredes da mucosa vaginal, evita o desprendimento de amins e favorece a restauração dos bacilos de Doderlein acidófilos como componente dominante da flora e tornando o ambiente vaginal hostil à proliferação indesejada de outros microrganismos. A composição mucoaderente da

presente invenção apresenta ação umidificante do canal vaginal reduzindo, assim, as conseqüências do ressecamento vaginal que ocorre naturalmente no período pós-menopausa. Os polímeros bioadesivos, utilizados na composição da presente invenção, têm como características a insolubilidade em água associada à capacidade de absorção da mesma. Quando aplicado na forma intravaginal, os géis bioadesivos produzem um filme umidificante sobre o tecido vaginal, o qual permanece aderido à superfície das células epiteliais. A ação umidificante se dá através da liberação da água previamente absorvida pelo polímero e conseqüente hidratação das células adjacentes. A hidratação do epitélio lubrifica a parede vaginal e reduz a incidência de sintomas associados ao ressecamento, como prurido, irritação e dispareunia.

[0035] Outro fator importante na prevenção ou tratamento de distúrbios ou doenças do trato vaginal é a manutenção do pH na faixa fisiológica. Os géis à base de polímeros bioadesivos podem contribuir para a diminuição do pH vaginal à faixa de 2,0 a 4,5, que é o pH vaginal de mulheres saudáveis pré-menopausa e também é o pH ideal para evitar o desenvolvimento de infecções vaginais. Assim, a composição da presente invenção é capaz de manter o pH vaginal dentro da faixa ideal.

[0036] A quarta concretização da invenção refere-se ao uso da composição mucoaderente da invenção como base aquosa portadora de um princípio ativo para o tratamento ou profilaxia de distúrbios ou doenças vaginais. As características aperfeiçoadas da composição da invenção, tais como, melhora das bioadesividade e consistência, e o fato de

serem essencialmente isentas de substâncias que possam causar irritabilidade da mucosa vaginal e de substâncias hidrofóbicas conferem propriedades ótimas à composição mucoaderente da invenção para que a mesma possa servir como portadora do princípio ativo, favorecendo uma maior biodisponibilidade e permanência do mesmo no canal vaginal.

[0037] Deve ser entendido que os exemplos e concretizações aqui descritas são somente para finalidade ilustrativa e que várias modificações ou mudanças, à luz das mesmas, serão sugestivas aos especialistas na técnica e devem estar incluídas dentro do escopo e alcance desta descrição e reivindicações que a acompanham.

EXEMPLOS

[0038] Os seguintes exemplos experimentais ilustram a presente invenção, sem, contudo, limitar a abrangência de seu escopo.

EXEMPLO 1 - MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE FORMULAÇÕES DE ACORDO COM A INVENÇÃO

[0039] Em um béquer, provido de sistema de agitação, são adicionados água deionizada e ácido sórbico e mantida a agitação até completa homogeneização.

[0040] Em seguida, é dispensada, lentamente sobre a água e com auxílio de peneira, sob forte agitação a policarbofila (Noveon®-AA1 - 1USP) e o Carbopol® 974P agitando até que a mistura se torne um líquido translúcido. Em seguida, é

reduzida a velocidade de agitação e a mistura é mantida por 20 minutos nessas condições.

[0041] Depois da completa fase de mistura, é adicionada glicerina e mantida agitação até completa dissolução.

[0042] Por último, é feita a verificação do pH e, caso necessário, a correção do pH é feita com trietanolamina ou solução de ácido cítrico a 50% até a mistura atingir o pH de 4,3. O valor do pH é importante para a aderência do gel e para ajudar na manutenção e/ou correção do pH vaginal.

[0043] Utilizando o método acima descrito foram preparadas várias formulações como definidas a seguir.

[0044] Foram preparadas três formulações (A a C) de acordo com a invenção, sendo utilizadas diferentes concentrações dos polímeros (poliacarbofila ácida (Noveon-AA1®) e ácido poliacrílico (Carbopol® 974P)), mantendo a proporção de 1:1, enquanto que as concentrações dos demais componentes das formulações foram mantidas constantes.

Tabela 1: Formulação A

Componente	Função na Composição	Quantidade (%)
Ácido poliacrílico (Carbopol® 974P)	Polímero gelificante	0,5

Policarbofila ácida (Noveon-AA1® - USP)	Polímero bioadesivo	0,5
Glicerina	Umectante	20,00
Ácido sórbico	Conservante	0,10
Trietanolamina	Agente regulador de pH	q.s. ajuste de pH em 4,3 ± 0,2
Água (q.s.p)	Veículo	q.s.p

Tabela 2: Formulação B

Componente	Função na Composição	Quantidade (%)
Ácido poliacrílico (Carbopol® 974P)	Polímero gelificante	0,75
Policarbofila ácida (Noveon-AA1® - USP)	Polímero bioadesivo	0,75
Glicerina	Umectante	20,00
Ácido sórbico	Conservante	0,10

Trietanolamina	Agente regulador de pH	q.s. ajuste de pH em 4,3 $\pm 0,2$
Água (q.s.p)	Veículo	q.s.p

Tabela 3: Formulação C

Componente	Função na Composição	Quantidade (%)
Ácido poliacrílico (Carbopol® 974P)	Polímero gelificante	1,0
Policarbofila ácida (Noveon-AA1® - USP)	Polímero bioadesivo	1,0
Glicerina	Umetante	20,00
Ácido sórbico	Conservante	0,10
Trietanolamina	Agente regulador de pH	q.s. ajuste de pH em 4,3 $\pm 0,2$
Água (q.s.p.)	Veículo	q.s.p.

[0045] Nos testes realizados com as três formulações descritas acima foi verificada que a Formulação C mostrou uma boa consistência, boa aderência e sem escorrimento, sendo uma formulação satisfatória para administração no canal vaginal. A formulação B, na qual as concentrações dos polímeros foram de 0,75%, apresentou um gel de consistência ótima, com boa aderência e baixo escorrimento.

[0046] É importante notar que, ao contrário dos ensinamentos do estado da técnica, as composições da invenção se baseiam em concentrações baixas de polímeros (polícarbofila e ácido poliacrílico), e nas quais estes estão presentes na razão de 1:1, sendo essa uma das principais características da composição da presente invenção e a responsável pela obtenção de uma consistência ótima da composição aquosa da invenção.

EXEMPLO 2 - DETERMINAÇÃO DA VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES DE ACORDO COM A INVENÇÃO

[0047] Para a determinação da viscosidade, foi utilizado o viscosímetro da marca Brookfield, modelo: DV - I (com dispositivo Helipath), spindle S96, velocidade de 6 rpm e temperatura de 25°C. É importante observar que alterações em qualquer desses parâmetros pode ter como consequência a obtenção de resultados diferentes para composições iguais. Portanto, só tem sentido comparar viscosidades de produtos submetidos a testes em que sejam aplicados os mesmos parâmetros.

Tabela 4: Resultados do teste de viscosidade

Formulação	% dos polímeros	Viscosidade (cps)
A	0,5	30.000 a 42.000
B	0,75	75.000 a 85.000
C	1,0	94.000 a 100.000

EXEMPLO 3 - TESTE DE ADERÊNCIA (TESTE COM MUCINA) NAS FORMULAÇÕES DE ACORDO COM A INVENÇÃO

[0048] Para verificar a mucoadesividade do produto na mucosa vaginal foi realizado um teste de aderência com mucina.

[0049] Para a execução do teste, o canal vaginal foi simulado através da confecção, com papel celofane, de um canal com abertura de 1 a 1,5 cm de diâmetro, 15 a 15,5 cm de comprimento e inclinação de 42 a 45°. Para simular o muco fisiológico do canal vaginal, foi adicionado ao sistema simulador, um preparado a base de mucina de estômago de porco. Após o preparo, todo o sistema foi mantido a 37°C para execução dos testes.

[0050] O teste foi realizado com os três exemplos de formulação da presente invenção; e com produtos já comercializados (produtos antifúngicos comercial 1 e comercial 2) e (o KY gel brand® - sem princípio ativo, indicado para umidificar o canal vaginal). As amostras foram adicionadas ao sistema através da utilização de aplicador vaginal na quantidade de 4 a 5 gramas e mantidas no sistema por 2 horas. O resultado está descrito na tabela 5.

Tabela 5: Resultados do teste de aderência

Produto	Resultado
Formulação A	Escorreu aproximadamente 300 mg do produto
Formulação B*	Não escorreu * segundo teste escorreu 50mg do produto
Formulação C	Não escorreu
KY gel brand®	Toda amostra em teste escorreu pelo sistema
Produto antifúngico comercial 1	Toda amostra em teste escorreu pelo sistema
Produto antifúngico comercial 2	Toda amostra em teste escorreu pelo sistema

[0051] Assim, os testes realizados no laboratório mostraram que, quando comparado a outros produtos disponíveis no mercado, as formulações da invenção, principalmente as formulações B e C, permanecem por mais tempo em contato com o canal vaginal, sem escorrer, enquanto que os produtos KY gel brand®, e os dois produtos antifúngicos comerciais escorrem. O fato de o produto escorrer, além do desconforto causado à

usuária, também reduz o tempo e a quantidade do produto em contato com a mucosa. No caso dos dois últimos produtos antifúngicos, o tempo de contato com a superfície da mucosa é essencialmente importante, pois contêm princípios ativos para tratar vaginites. Assim, as formulações da presente invenção, devido uma aderência a mucosa, serão capazes de manter o princípio ativo por mais tempo em contato com a superfície da mucosa vaginal, podendo ser utilizada uma menor quantidade de princípio ativo com o mesmo efeito terapêutico.

[0052] A composição da presente invenção pode ser indicada para lubrificação, umidificação e acidificação do pH vaginal, com boa aderência e maior tempo de contato com a mucosa, permitindo o alívio dos sintomas relacionados ao ressecamento e aumento do pH, sintoma observado principalmente em mulheres no período pós-menopausa e o ajuste do pH vaginal para um valor fisiológico, evitando, com isso, o desenvolvimento de infecções vaginais.

[0053] Outras características importantes da composição da invenção são: (i) produto não oleoso; (ii) baixa irritabilidade da mucosa vaginal em razão de serem essencialmente isenta de substâncias causadoras de irritação ao tecido mucoso, como, por exemplo, parabenos e álcool; (iii) os polímeros biodesivo e gelificante, utilizados na proporção especificada, contribuem para a diminuição do pH vaginal para o valor fisiológico (2,0 a 4,5) sendo esse o pH vaginal de mulheres saudáveis pré-menopausa, evitando, com isso, o desenvolvimento de infecções vaginais; (iv) por ser uma composição do tipo aquosa e com proporções específicas dos

polímeros, melhora as características de lubrificação, e acidificação do pH vaginal.

[0054] Todas as publicações e pedidos de patente mencionados na descrição são indicativos do nível daqueles especialistas na técnica à qual a invenção se refere. Todas as publicações e pedidos de patente são aqui incorporados a título de referência na mesma extensão como se cada publicação individual ou cada pedido de patente fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado a título de referência.

[0055] Apesar de a invenção precedente ter sido descrita em alguns detalhes por meio de ilustração e exemplos para finalidade de clareza e entendimento, ficará óbvio que certas mudanças e modificações podem ser praticadas dentro do escopo das reivindicações que acompanham esta descrição.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição mucoaderente, caracterizada por ser essencialmente isenta de substâncias oleosas e consistir de:

(a) 0,5 a 1,0% de um polímero bioaderente selecionado do grupo consistindo de policarbofila;

(b) 0,5 a 1,0% de um polímero gelificante selecionado do grupo consistindo de polímero poliacrílico do tipo carbômero;

(c) 17 a 25% de excipientes farmacêuticamente aceitáveis selecionados do grupo consistindo de agente regulador de pH, agente lubrificante, agente plastificante, agente conservante, corante, agente flavorizante e agente umectante;

(d) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ingrediente ativo; e

(e) água,

com a condição de que a razão polímero bioaderente/polímero gelificante é de 1:1.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser um gel aquoso contendo pelo menos 70% de água.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender 0,75% de polímero bioaderente e 0,75% de polímero gelificante.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender 1% de polímero bioaderente e 1% de polímero gelificante.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender 0,5% de polímero bioaderente e 0,5% de polímero gelificante.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o dito regulador de pH ser selecionado do grupo consistindo de ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzóico, ácido algínico, ácido sórbico, ácido diaminotetracético, ácido acético, ácido málico, trietanolamina, bem como de seus respectivos sais e misturas destes.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o dito agente umectante ser selecionado do grupo consistindo de polietilenoglicol, propilenoglicol, sorbitol, triacetina e glicerina.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de o dito agente conservante ser selecionado do grupo consistindo de ácido benzóico, benzoato de sódio, cloreto de benzalcônio, nitrato de fenilmercúrico, clorexidina e ácido sórbico.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição essencialmente isenta de substâncias oleosas compreende, opcionalmente, até 2% de ditas substâncias oleosas.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o princípio ativo ser selecionado do grupo consistindo de agentes hormonais, antibacterianos, antifúngicos, antiprotazoários, antivirais, espermicidas, anestésicos locais, antiinflamatórios e antiespasmódicos.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de o dito princípio ativo ser um hormônio selecionado do grupo consistindo de estrogênios e progestogênios.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de o dito princípio ativo ser um antibacteriano selecionado do grupo consistindo de clindamicina, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, gentamicina, eritromicina, canamicina, estreptomicina.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 10 caracterizada pelo fato de o dito princípio ativo ser um antifúngico e/ou antiprotozoário selecionado do grupo consistindo de agente itraconazol, cetoconazol, miconazol, tinidazol, fluconazol, metronidazol ou combinações destes.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de o dito princípio ativo ser um antiviral selecionado do grupo consistindo de agente anti-HIV ou agente anti-Herpes.