

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 130**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 33/22 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2008 E 08853908 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **15.09.2010 EP 2227213**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar infecciones vaginales y biopelículas vaginales patógenas**

30 Prioridad:

30.11.2007 US 991308 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.01.2013

73 Titular/es:

**TOLTEC PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
1115 W. WRIGHTWOOD AVENUE, SUITE 1W
CHICAGO, IL 60614, US**

72 Inventor/es:

**GORDON, SUZANNE y
FLYNN, DAWN**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 394 130 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para tratar infecciones vaginales y biopelículas vaginales patógenas

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere en general a composiciones y a métodos para tratar infecciones vaginales y biopelículas vaginales patógenas.

10 **Antecedentes de la invención**

Según los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), la vaginitis es un diagnóstico extremadamente común entre las mujeres de edad reproductiva, dando como resultado más de 10 millones de visitas a la consulta del médico cada año. La gran mayoría de casos de vaginitis están relacionados con una de tres infecciones: vaginosis bacteriana (VB), candidiasis vulvovaginal (CVV) (también conocida como "infección vaginal por hongos") y tricomonosis. La vaginosis bacteriana representa aproximadamente el 40-45% de todas las infecciones, mientras que la CVV y la tricomonosis representan aproximadamente el 20-25% y el 15-20%, respectivamente. En algunos casos, la etiología de la vaginitis puede ser mixta. Desafortunadamente, se carece de datos de vigilancia nacional sobre la vaginitis, ya que ninguna es una enfermedad notificable; sin embargo, estimaciones de prevalencia del National Health and Nutrition Examination Survey for BV (Estudio de examen de la nutrición y salud nacional para VB) muestran que cerca de un tercio (el 29%) de las mujeres en la población estadounidense general entre las edades de 14-49 años de edad son positivas para esta infección.

Aunque están disponibles varias terapias aprobadas por la FDA para la gestión de la vaginitis, el tratamiento constituye a menudo un reto y es además complicado por las tasas crecientes de organismos resistentes al tratamiento e infecciones recurrentes y persistentes. Además, existe un conjunto creciente de evidencias científicas que identifica estas infecciones como factores de riesgo importantes para complicaciones de la salud más graves, particularmente durante el embarazo. Según se informa, las estimaciones del coste directo de la vaginitis por visitas a la consulta del médico y autotratamiento son más de mil millones de dólares al año; sin embargo, los costes indirectos relacionados con complicaciones secundarias (por ejemplo, morbilidad en el embarazo, enfermedad inflamatoria pélvica e infecciones posoperatorias) y la productividad del trabajo perdida son mucho mayores.

Por consiguiente, las implicaciones de salud pública de estas infecciones son significativas y existe una necesidad de enfoques terapéuticos mejorados.

Las infecciones relacionadas con biopelículas se describieron por primera vez en 1978 y se cree ahora que son un factor causante en más del 60% de las infecciones humanas, particularmente en su persistencia y recurrencia. Se han descrito biopelículas para una amplia gama de infecciones crónicas provocadas por organismos bacterianos y fúngicos, incluyendo heridas y quemaduras en la piel, otitis media, enfermedad periodontal, endocarditis, infecciones de las vías urinarias e infecciones relacionadas con dispositivos (por ejemplo, catéteres, válvulas cardíacas), pero no se reconocen como importantes en la causalidad de infecciones vaginales y, por tanto, no se abordaron en la práctica por los expertos en la técnica del tratamiento de la vaginitis.

Las biopelículas son poblaciones altamente organizadas de microorganismos incrustados en una matriz de exopolisacáridos (es decir, hidratos de carbono) protectora que se adhieren a superficies de membrana inertes y vivas (es decir, poblaciones sésiles) a modo de proteínas de adhesión. A diferencia de sus homólogos de libre flotación o "planctónicos", los microorganismos asociados a biopelículas son notoriamente resistentes a terapia antimicrobiana, hasta 1000 veces o más, y son una fuente de muchas infecciones recurrentes y resistentes al tratamiento. Se cree que su persistencia está relacionada, en parte, con la regulación por incremento de genes que confieren un fenotipo de biopelícula altamente distinto y resistente que perpetúa el crecimiento y la supervivencia de la comunidad de la biopelícula. Esto incluye la formación de material de matriz de biopelícula, que restringe la penetración antimicrobiana e interfiere con los mecanismos de defensa del huésped normales y la generación de organismos "que persisten" que son esencialmente intolerantes a la destrucción.

Se cree que la capacidad de las biopelículas para migrar sobre superficies sólidas lejos de áreas de alto estrés, una capacidad conocida como enjambrazón, y su baja tasa de crecimiento también contribuyen a su patogenicidad y persistencia. Las evidencias sugieren además que las biopelículas establecidas desempeñan un papel en la persistencia de otros patógenos secundarios, tales como virus, actuando como reservorios protectores que protegen estos organismos frente a la destrucción mediante el sistema inmunitario y terapias antimicrobianas convencionales.

El ácido bórico o ácido borácico $[B(OH)_3]$ es un ácido inorgánico débil con propiedades antimicrobianas débiles. *In vitro*, el ácido bórico es débilmente fungistático contra aislados clínicos de *C. albicans* así como especies no albicans, incluyendo *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. paraptiosis* (Shubair, 1990; Prutting 1998). Aunque el ácido bórico también presenta actividad bacteriostática *in vitro* contra una gama de patógenos bacterianos comunes, incluyendo estafilococos y estreptococos, *P. aeruginosa*, *E. coli* y especies de *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter* (Meers 1990), los efectos antibacterianos del ácido bórico son de actuación lenta y, a diferencia de muchos antibióticos, parecen

ser independientes del crecimiento celular ya que se ha mostrado que las células en división y en fase estacionaria se ven afectadas igualmente (Meers 1990). Las propiedades antimicrobianas débiles del ácido bórico hacen que sea sorprendente que el ácido bórico sea eficaz en el tratamiento de infecciones vaginales, particularmente aquéllas que son de naturaleza resistente, persistente y recurrente.

5 El ácido bórico también muestra otros efectos biológicos. Por ejemplo, se ha mostrado que el ácido bórico desempeña un papel en la modulación del calcio y estimula la cicatrización de heridas a través de la acción sobre la formación de matriz extracelular y la síntesis de factores de crecimiento (Dzondo 2002). También se ha mostrado que el ácido bórico tiene efectos antiproliferativos en líneas celulares de cáncer de próstata y efectos citoprotectores en modelos animales de lesión gástrica (Barranco 2006); (Alsaif 2004). También existen evidencias que sugieren además que el ácido bórico tiene actividad antiviral, específicamente contra el virus del herpes simple (Skinner 1979; Rodu 1988). A nivel molecular, el ácido bórico se une a compuestos de *cis*-diol, incluyendo polisacáridos de membrana y restos de hidrato de carbono de ácidos nucleicos implicados en el metabolismo y la señalización celular (por ejemplo, ARN, NAD, ATP), que pueden explicar en parte los efectos notificados del ácido bórico sobre la membrana y funcionamiento celular (Kim 2006); mientras que la combinación de ácido bórico y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) ha demostrado una sinergia única en la permeabilidad de membrana corneal *in vitro* (Kikuchi 2005).

20 El documento FR 2 437 833 y el documento US 4.107.331 describen el uso de sales de EDTA solubles en agua en el tratamiento de estados fúngicos, tales como infecciones vaginales provocadas por *Candida albicans*.

El documento WO 03/084552 describe una composición que comprende bergamota y ácido bórico para tratar micosis cutáneas tal como vulvovaginitis.

25 El documento WO 98/29112 describe un método de tratamiento y prevención de infecciones de órganos tales como la vagina administrando una composición que comprende ácido bórico y ácido acético.

Sumario de la invención

30 La invención se refiere en general al sorprendente descubrimiento de que el ácido bórico puede usarse para tratar y/o prevenir infecciones vaginales debido a su papel como alterador de la biopelícula vaginal. Se da por supuesto que las biopelículas desempeñan un papel importante en las infecciones vaginales específicamente en la vaginitis, y más específicamente, en la vaginosis bacteriana (VB), candidiasis vulvovaginal (CVV) (también conocida como "infección vaginal por hongos") y tricomonosis.

35 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la prevención de infecciones vaginales y/o biopelículas vaginales patógenas que comprende ácido bórico y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

40 La cantidad de ácido bórico en las composiciones farmacéuticas de la invención es preferiblemente de desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 10 g, más preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1 g, e incluso más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 250 mg.

45 La cantidad de EDTA en las composiciones farmacéuticas de la invención es preferiblemente de desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 1 g, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 250 mg.

50 En una realización, la cantidad relativa de ácido bórico con respecto a EDTA está en el intervalo de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1000:1 basándose en el peso.

En otra realización, las cantidades relativas de EDTA y ácido bórico están en el intervalo de desde aproximadamente 2:1 hasta 100:1.

55 En otra realización, las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden además uno o más agentes bioactivos seleccionados del grupo que consiste en aceite de bergamota, aceite de árbol de té u otros aceites esenciales, ion zinc y galio.

60 En otra realización, las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden además al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en agentes gelificantes, tampones, conservantes, tensioactivos, detergentes, aceites, alcoholes, emulsionantes, solubilizantes, humectantes y bioadhesivos.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración vaginal y/o vulvar del fármaco.

65 En otra realización, la invención se refiere a "ácido bórico, en ausencia de cualquier cantidad terapéutica de ácido

acético y EDTA" para su uso en el tratamiento y/o la prevención de infecciones vaginales y/o biopelículas vaginales patógenas.

5 Los métodos de esta descripción comprenden aplicar las composiciones farmacéuticas a una vagina y/o una vulva desde una vez al día hasta tres veces al día.

Otros métodos de esta descripción comprenden aplicar las composiciones farmacéuticas a una vagina y/o una vulva de manera intermitente, tal como dos veces por semana, como profilaxis.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden aplicarse por vía tópica a una vagina y/o una vulva de una paciente.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden aplicarse en forma de un supositorio, una pomada, crema, sólido (por ejemplo, comprimido, cápsula, óvulo, supositorio), disolución, suspensión, gel, espuma, película o composición liposómica. Las composiciones farmacéuticas también pueden estar contenidas dentro de un anillo vaginal, tampón, supositorio, esponja, almohadilla, dosis de inhalador o sistema de bombeo osmótico.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden coadministrarse con otros compuestos farmacéuticamente activos, como por ejemplo, con metronidazol.

25 Las formas farmacéuticas de las composiciones farmacéuticas también pueden formularse en forma de liberación sostenida, empleando diversos polímeros, fibras, resinas, ceras, aceites u otros excipientes farmacéuticos usados por los expertos en la técnica de la química médica para producir una liberación prolongada de los constituyentes activos de las composiciones farmacéuticas.

En una realización, la infección vaginal es una infección bacteriana.

En otra realización, la infección vaginal es candidiasis vulvovaginal.

30 Aún en otra realización, la infección vaginal es tricomonosis.

Aún en otra realización, la infección vaginal es una infección viral.

35 Si no se trata apropiadamente, las infecciones vaginales pueden dar como resultado infecciones de las vías urinarias. Por tanto, en otra realización, la invención se refiere al tratamiento y a la prevención de infecciones de las vías urinarias.

40 Aún en otra realización, la infección vaginal está provocada por dos o más patógenos seleccionados del grupo que consiste en bacterias, hongos, parásitos y virus y se denomina una infección mixta.

45 En otra realización, la invención se refiere a un artículo de fabricación que comprende material de envasado y una composición farmacéutica de la invención dentro del material de envasado. La composición farmacéutica está presente en una cantidad suficiente para tratar una infección vaginal o biopelículas vaginales patógenas en una paciente, preferiblemente en una cantidad equivalente a al menos una dosis unitaria. El material de envasado comprende una etiqueta que indica que la composición farmacéutica puede usarse para tratar infecciones vaginales y biopelículas vaginales patógenas asociadas. Preferiblemente la etiqueta incluye otras indicaciones impresas tal como un listado de componentes, el nombre y la dirección del fabricante, y similares. Preferiblemente el material de envasado también incluye un prospecto impreso que incluye información detallada sobre la composición, su método de administración para el tratamiento de infecciones vaginales y biopelículas patógenas, efectos secundarios, contraindicaciones e indicaciones similares, que pueden requerir las agencias gubernamentales responsables de la regulación de productos farmacéuticos.

Breve descripción de los dibujos

55 La figura 1 es un diagrama que ilustra una relación simbiótica de patógenos de VB.

La figura 2 es un gráfico que ilustra el efecto del ácido bórico y el EDTA sobre la biopelícula de *C. albicans* en cuanto a la reducción logarítmica en la carga de biopelícula frente a controles de biopelícula sin tratar.

60 La figura 3 es un gráfico que ilustra el efecto del ácido bórico y el EDTA sobre la biopelícula de *G. vaginalis* en cuanto a la reducción logarítmica en la carga de biopelícula frente a controles de biopelícula sin tratar.

La figura 4 es un gráfico Kaplan-Meier que ilustra la probabilidad de curación de mujeres con VB que no responde al tratamiento que fueron tratadas con ácido bórico.

65

Descripción detallada de la invenciónDefiniciones

5 Una "biopelícula" tal como se usa en el presente documento se refiere a una población de microorganismos unida a la superficie, altamente estructurada, de una o múltiples especies, enredados en una matriz de exopolisacáridos autoproducida que facilita la adherencia, colonización y crecimiento sobre una superficie, tal como la mucosa vaginal y muestra un fenotipo de biopelícula distinto.

10 Cuando se hace referencia a un compuesto como agente activo, los solicitantes pretenden que el término "compuesto" o "agente activo" abarque no sólo la entidad molecular especificada sino también sus sales farmacéuticamente aceptables, farmacológicamente activas.

15 Los términos "tratar" y "tratamiento" tal como se usan en el presente documento se refieren a provocar una reducción en la gravedad y/o la frecuencia de síntomas, eliminación de síntomas y/o causa subyacente, prevención de la aparición de síntomas y/o su causa subyacente, y/o mejora. Por tanto, "tratar" una paciente con dichas composiciones de la invención incluye la prevención de un trastorno particular en un individuo susceptible, así como el manejo de un individuo clínicamente sintomático para inhibir o provocar la regresión de un trastorno o una enfermedad. El tratamiento puede incluir profilaxis, terapia o curación. Por ejemplo, el tratamiento de una biopelícula abarca la prevención de la formación de una biopelícula en una paciente susceptible de desarrollar una biopelícula así como el tratamiento de una paciente con una biopelícula inhibiendo, controlando o provocando la regresión de la enfermedad subyacente.

20 El término "vagina" tal como se usa en el presente documento pretende incluir la región vaginal en general, incluyendo además la vulva, el vestíbulo y el cuello uterino.

25 El término "infección vaginal" incluye cualquier trastorno infeccioso, incluyendo infecciones asociadas con biopelícula, de cualquier zona vaginal, incluyendo la vulva, el vestíbulo y el cuello uterino. El término también abarca una pluralidad de infecciones vaginales.

30 El término "alterar" pretende abarcar provocar algún daño y un daño total a las biopelículas.

35 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de las composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a una cantidad suficiente de la composición para tratar trastornos, a una razón de beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de las composiciones de la presente invención se decidirá por el médico encargado dentro del alcance del juicio médico razonable. El nivel de dosis eficaz específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que está tratándose y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, vía de administración y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o de manera fortuita con el compuesto específico empleado; y como factores bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está bien dentro de la experiencia de la técnica empezar las dosis de la composición a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y para aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

45 Tal como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/uno", "una" y "el/la" incluyen referencias a plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un agente bioactivo" incluye una mezcla de dos o más agentes bioactivos, la referencia a "un excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye mezclas de tales excipientes y similares.

50 La invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir una infección vaginal y/o biopelículas vaginales patógenas que comprende ácido bórico y EDTA.

55 La cantidad de ácido bórico en las composiciones farmacéuticas de la invención es preferiblemente de desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 10 g, más preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1 g e incluso más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 250 mg.

60 La cantidad de EDTA en las composiciones farmacéuticas de la invención es preferiblemente de desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 1 g, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 250 mg.

65 En una realización, la cantidad relativa de ácido bórico con respecto a EDTA está en el intervalo de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1000:1 basándose en el peso.

En otra realización, las cantidades relativas de EDTA con respecto a ácido bórico están en el intervalo de desde

aproximadamente 2:1 hasta 100:1.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden comprender además uno o más agentes bioactivos seleccionados del grupo que consiste en aceite de bergamota, aceite de árbol de té u otros aceites esenciales, ion zinc y galio. Estos agentes bioactivos pueden potenciar y/o complementar los efectos de alteración de biopelícula del ácido bórico y el EDTA.

Por ejemplo, puede añadirse galio a la composición farmacéutica para potenciar los efectos de alteración de la biopelícula del ácido bórico y el EDTA seleccionando como diana el metabolismo del hierro de microorganismos patógenos e interfiriendo con su papel de señalización en la formación de biopelículas.

Puede añadirse ion zinc o una sal del mismo para potenciar el efecto de alteración de biopelícula del ácido bórico y el EDTA.

Pueden añadirse tensioactivos a las composiciones farmacéuticas. Los tensioactivos pueden proporcionar una mejor superficie de contacto de las composiciones con la mucosa vaginal reduciendo adicionalmente la tensión superficial y promoviendo la dispersión de los principios activos, o puede poseer propiedades antibiopelícula que pueden complementar aquéllas de dichas composiciones de ácido bórico y EDTA. Los tensioactivos que pueden añadirse incluyen pero no se limitan a sulfato de laurilo y Teepol, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden comprender además otros aditivos tales como agentes gelificantes, tampones, conservantes, detergentes, aceites, alcoholes, emulsionantes, solubilizantes, humectantes y bioadhesivos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden además un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración vaginal y/o vulvar del fármaco.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir un conservante fisiológicamente tolerable.

Los conservantes fisiológicamente tolerables adecuados incluyen bacteriostáticos, conservantes, inhibidores y similares, tales como ésteres metílico, etílico, propílico y butílico de ácido parahidroxibenzoico (parabeno); galato de propilo; ácido sórbico y sus sales de sodio y potasio; ácido propiónico y sus sales de calcio y sodio; 6-acetoxi-2,4-dimetil-m-dioxano; 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol; salicilanilidas tales como dibromosalicilanilida y tribromosalicilanilida, el isómero cis de cloruro de 1-(3-cloroalil-3,5,7-triaza-1-azanidadamantano; hexaclorofeno; benzoato de sodio; compuestos fenólicos tales como butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, cloro- y bromocresoles y cloro- y bromooxilenoles; compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio; alcoholes aromáticos tales como alcohol 2-feniletílico y alcohol bencílico; clorobutanol; derivados de quinolina tales como yodoclorohidroquinolina; y similares. Preferiblemente, el conservante está incluido en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 0,2 por ciento de peso, basándose en un peso de composición total.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar incluidos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, por ejemplo, tensioactivos, disolventes, emolientes, colorantes, fragancias y similares fisiológicamente tolerables, que se conocen bien en la técnica. Las composiciones tienen preferiblemente un valor de pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 7, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 4 a 4,5.

La descripción también se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de infecciones vaginales y/o biopelículas vaginales patógenas que comprende administrar a una paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido bórico y EDTA.

Sin limitarse a ninguna teoría específica, se cree que el ácido bórico puede actuar uniéndose preferentemente con componentes de hidrato de carbono de *cis*-diol de la matriz de biopelícula patógena y estimulando la síntesis de enzimas proteasa, alterando de ese modo la integridad estructural de la biopelícula y su adherencia a la mucosa vaginal. El ácido bórico también puede ofrecer una ventaja adicional en biopelículas de VB debido a su capacidad para "atrapar" químicamente el amoniaco formando borato de amonio (Thiex NJ *et al.* 2002). La relevancia de esto está relacionada con la relación simbiótica descrita por *G. vaginalis*, el constituyente bacteriano primario de biopelículas de VB, y *P. bivia*, un patógeno de VB secundario (Pybus 1997). La investigación *in vitro* sugiere que *G. vaginalis* neutraliza los subproductos del amoniaco del metabolismo de *P. bivia* mientras que *P. bivia* neutraliza los subproductos de aminoácidos del metabolismo de *G. vaginalis*. La figura 1 muestra esta relación simbiótica en forma de un diagrama. Por consiguiente, la administración vaginal de ácido bórico puede interrumpir esta simbiosis atrapando el amoniaco y reduciendo el microentorno vaginal de nutrientes de VB esenciales requeridos para el crecimiento bacteriano y la formación y supervivencia de la biopelícula.

Esta descripción también se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de una infección vaginal que comprende administrar a una paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que

comprende ácido bórico y EDTA.

5 La cantidad de ácido bórico en las composiciones farmacéuticas de la invención es preferiblemente de desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 10 g, más preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1 g, e incluso más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 250 mg.

10 La cantidad de EDTA en las composiciones farmacéuticas de la invención es preferiblemente de desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 1 g, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 250 mg.

En una realización, la cantidad relativa de ácido bórico con respecto a EDTA está en el intervalo de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1000:1 basándose en el peso.

15 En otra realización, la cantidad relativa de EDTA con respecto a ácido bórico está en el intervalo de desde aproximadamente 2:1 hasta 100:1.

20 En una realización, los métodos de esta invención comprenden aplicar las composiciones farmacéuticas a una vagina y/o una vulva desde una vez al día hasta tres veces al día.

En otra realización, los métodos de esta invención comprenden aplicar las composiciones farmacéuticas a una vagina y/o una vulva de manera intermitente, tal como dos veces por semana, como profilaxis.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención se aplican por vía tópica a una vagina y/o una vulva de una paciente.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden aplicarse en forma de un supositorio, una pomada, crema, sólido (por ejemplo, comprimido, cápsula, óvulo y supositorio), disolución, suspensión, gel, espuma, película o composición liposómica. Las pomadas y cremas, pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Una técnica para aplicar las composiciones de la invención reivindicada es emplear un paquete de uso individual (tal como una estructura similar a un sobre pequeño, o similares) que contiene una dosis unitaria individual pretendida. Inicialmente el paquete se sella, pero se abre en el momento de su uso rasgando, cortando o similar en una ubicación deseada o planificada en el paquete tras lo cual el contenido puede administrarse directamente tal como se etiquetó.

35 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar contenidas dentro de un anillo vaginal, tampón, supositorio, esponja, almohadilla, dosis de inhalador o sistema de bombeo osmótico.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden coadministrarse con otras composiciones farmacéuticas, por ejemplo, con metronidazol.

45 Las formas farmacéuticas de las composiciones farmacéuticas también pueden formularse en forma de liberación sostenida, empleando diversos polímeros, fibras, resinas, ceras, aceites u otros excipientes farmacéuticos usados por los expertos en la técnica de química médica para producir una liberación prolongada de los constituyentes activos de las composiciones farmacéuticas.

En una realización, la infección vaginal es una infección bacteriana.

50 En otra realización, la infección vaginal es candidiasis vulvovaginal.

Aún en otra realización, la infección vaginal es tricomonosis.

Aún en otra realización, la infección vaginal es una infección viral.

55 Si no se trata apropiadamente, las infecciones vaginales pueden dar como resultado infecciones de las vías urinarias. Por tanto, en otra realización, la invención se refiere al tratamiento y a la prevención de infecciones de las vías urinarias.

60 Aún en otra realización, la infección vaginal está provocada por dos o más patógenos seleccionados del grupo que consiste en bacterias, hongos, parásitos y virus.

65 Los métodos y las composiciones farmacéuticas pueden usarse en combinación con otras terapias antimicrobianas, incluyendo agentes antibacterianos, antifúngicos, antiparasitarios o antivirales, para potenciar su eficacia antimicrobiana y/o reducir sus requisitos de dosificación cuando se emplean para el tratamiento de infecciones vaginales asociadas con formación de biopelícula.

Además, las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden usarse como material de vehículo para otros medicamentos, tales como antibióticos, antifúngicos, antiparasitarios y antiinflamatorios, ampliando adicionalmente de ese modo la eficacia médica de las composiciones.

5 La dosis diaria total de las composiciones de esta invención administrada a un ser humano o animal inferior puede oscilar entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 15 g/día. Dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de desde aproximadamente 500 mg hasta aproximadamente 5 g/día. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en dosis múltiples con fines de administración; en consecuencia, las composiciones de dosis individual pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

10 La invención también se refiere a un artículo de fabricación que comprende material de envasado y una composición farmacéutica de la invención dentro del material de envasado. La composición farmacéutica está presente en una cantidad suficiente para tratar una infección vaginal y/o alterar una biopelícula vaginal patógena en una paciente, preferiblemente en una cantidad equivalente a al menos una dosis unitaria. El material de envasado comprende una
15 etiqueta que indica que la composición farmacéutica puede usarse para tratar infecciones vaginales y/o alterar una biopelícula vaginal patógena. Preferiblemente, la etiqueta incluye otras indicaciones impresas tal como un listado de componentes, el nombre y la dirección del fabricante, y similares. Preferiblemente, el material de envasado también incluye un prospecto impreso que incluye información detallada sobre la composición, su método de administración para el tratamiento de biopelículas vaginales patógenas e infecciones vaginales, efectos secundarios,
20 contraindicaciones e indicaciones similares, que pueden requerir las agencias gubernamentales responsables de la regulación de productos farmacéuticos.

Como muestran los ejemplos, las composiciones y los métodos proporcionados demuestran de manera inesperada propiedades ventajosas de las composiciones farmacéuticas según la invención. Los ejemplos se presentan sólo
25 con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención a menos que se indique lo contrario en las reivindicaciones.

Ejemplo 1

Alteración de biopelículas de *C. albicans* y *G. vaginalis* mediante ácido bórico y EDTA

30 A) *Métodos experimentales:*

Se estudiaron *in vitro* los efectos de alteración de biopelícula del ácido bórico y el EDTA a diversas concentraciones de prueba, solos y en combinación, frente a biopelículas de *C. albicans* y *G. vaginalis* usando reactores de
35 biopelícula de CDC (Biosurface Technologies Corporation). Se llevaron a cabo los experimentos en el Center for Biofilm Engineering en Bozeman, Montana. Se seleccionó el método de reactor de biopelícula de CDC basándose en su reproducibilidad y capacidad para proporcionar muestras de biopelícula consistentes y condiciones de crecimiento necesarias para la evaluación de agentes antimicrobianos. Como preámbulo a los experimentos de biopelícula, se establecieron los valores de CIM planctónicos (es decir, de flotación libre frente a asociados a
40 biopelícula) para el ácido bórico y el EDTA frente a ambos organismos de prueba utilizando metodologías de CIM convencionales. A diferencia de *C. albicans*, los valores de CIM planctónicos para el ácido bórico y el EDTA frente a *G. vaginalis* no se habían notificado anteriormente.

El reactor de CDC consiste en ocho soportes de muestra de policarbonato suspendidos de una tapa con orificios.
45 Cada soporte aloja 3 muestras separadas. La tapa con soportes de muestra y muestras, 24 en total, se monta en un recipiente de vidrio de 1 litro con una abertura de descarga lateral. Las biopelículas se forman haciendo circular medios de crecimiento líquidos a través del recipiente mientras que se mezcla y se genera un esfuerzo cortante mediante una barra/hélice de agitación magnética que se hace rotar mediante una placa de agitación magnética.

50 En la preparación de los experimentos de biopelícula relacionados con la invención, se prepararon cultivos durante la noche de *C. albicans* y *G. vaginalis* añadiendo 1 ml de disolución madre a 9 ml de medios de crecimiento (o bien *G. vaginalis* ATCC n.º 14018 en caldo BHI al 50% + almidón al 1%, o bien *C. albicans* ATCC n.º 96113 en caldo SD al 50% + sacarosa al 1%) y se incubaron durante 24 horas a 37°C. Se hizo crecer *C. albicans* en condiciones atmosféricas mientras que se hizo crecer *G. vaginalis* con la adición de CO₂ al 5%.

55 Una vez que estuvieron listos los cultivos durante la noche, se colocaron 24 muestras de policarbonato en los soportes de muestra del reactor de biopelícula de CDC y se fijaron usando un destornillador. Entonces se cubrieron con una lámina los extremos de los tubos de entrada/efluente y se sujetaron con abrazaderas, y el se sometió el recipiente entero a autoclave durante 20 minutos. Se añadió el medio apropiado directamente al interior del reactor hasta la parte lateral de efluente (aproximadamente 350 ml). Entonces se inoculó el reactor con 4 ml de cultivo durante la noche. Para facilitar el crecimiento de biopelícula óptimo, se incubaron reactores de *C. albicans* en condiciones atmosféricas a 37°C, con agitación continua al parámetro más bajo durante 24 horas. Se colocaron reactores de *G. vaginalis* en un incubador de CO₂ al 5% con agitación continua al parámetro más bajo durante 120 horas. Esta fase de formación de biopelícula se denomina "modo discontinuo". Tras completarse el modo
60 discontinuo, se inició el flujo de medio de crecimiento a 1 ml/min. durante 24 horas más mediante una bomba peristáltica.
65

Luego, se extrajeron asépticamente las 24 muestras cubiertas con biopelícula del reactor de CDC y se colocaron en una placa de 24 pocillos, conteniendo cada pocillo 2 ml de disolución de prueba. Se ejecutaron las disoluciones de prueba por triplicado e incluyeron concentraciones variadas de ácido bórico (BA) y EDTA o una combinación de los mismos. También se incluyeron un control de crecimiento y un control activo, basándose en patrones de tratamiento actuales para las respectivas infecciones. Se seleccionó fluconazol a una concentración de 8 µg/ml como tratamiento control para *C. albicans*. Esto representa el extremo superior del intervalo de niveles de fármaco logrado en fluidos y tejidos biológicos (4,12-8,08 µg/ml), incluyendo secreciones y tejidos vaginales, tras la dosificación oral de fluconazol a una dosis diaria máxima de 400 mg (más del doble de la dosis actual aprobada por la FDA para candidiasis vaginal). El control activo para *G. vaginalis* era metronidazol a una concentración de 192 µg/ml. Esta concentración se basó en parte en el valor de CIM planctónico del metronidazol frente a *G. vaginalis* que se halló en este estudio (128 µg/ml), y representa un nivel conservador que se encuentra en el extremo superior de los valores de CIM notificados por otros investigadores. Obsérvese también que este nivel es más de 8 veces superior a los niveles sistémicos pico de metronidazol logrados con el régimen de VB aprobado de 750 mg (Flagyl ER®).

Se disolvió cada disolución de prueba en el medio apropiado y se esterilizó por filtración antes de su uso. Entonces se incubaron las placas durante 24 horas en condiciones de crecimiento apropiadas. Tras el periodo de tratamiento de 24 horas se aclararon todas las muestras eliminando la disolución en el pocillo y añadiendo 2 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) estéril. Se repitió el procedimiento durante un total de dos aclarados. Entonces se transfirieron las muestras de manera aséptica a un vial cónico de 15 ml estéril que contenía 10 ml de PBS estéril. Se agitaron con vórtex los tubos durante 30 segundos, se sonicaron durante 2 minutos y luego se agitaron con vórtex durante 30 segundos más. Se diluyó en serie la suspensión de células y se sembró en placa sobre agar (agar SD para *C. albicans* y BHI + almidón al 1% para *G. vaginalis*). Se incubaron las placas durante 24-48 horas y se contaron las colonias. Se notificaron los resultados como número de unidades formadoras de colonias (ufc) por cm² y reducciones logarítmicas medias en la carga de biopelícula en relación con controles de biopelícula sin tratar.

B) Alteración de biopelícula:

En estos experimentos, el ácido bórico y el EDTA mostraron profundos efectos sobre las biopelículas establecidas, mucho más allá de lo observado para controles activos y de manera consistente por encima del umbral de 3 log requerido para la destrucción eficaz (es decir, actividad bactericida frente a bacteriostática). De hecho, ninguno de los controles activos, ambos antimicrobianos aprobados por la FDA, tuvieron un impacto apreciable sobre las respectivas biopelículas patógenas.

Para *C. albicans*, se observó un efecto sinérgico para la combinación de ácido bórico y EDTA tal como se muestra en la figura 2.

La figura 2 es un gráfico que ilustra el efecto del ácido bórico y el EDTA sobre la biopelícula de *C. albicans*. Como demuestra la figura 2, se logró la mayor reducción logarítmica en la carga de biopelícula de 3,67 ufc/cm² cuando se combinaron el ácido bórico y el EDTA en sus valores de CIM planctónicos (1,56 mg/ml y 0,78 mg/ml, respectivamente) en comparación con concentraciones superiores de los agentes individuales solos. Esto representa una reducción del 99,8% en la carga de biopelícula en comparación con controles de biopelícula sin tratar y muestra que el ácido bórico, particularmente cuando se combina con EDTA, confiere actividad fungicida frente a biopelículas de *C. albicans*. Estos hallazgos son notable y completamente inesperados en base a la actividad fungistática débil del ácido bórico frente a las células planctónicas y sorprendentemente en línea con la magnitud de destrucción logarítmica notificada para antimicrobianos aprobados por la FDA frente a patógenos planctónicos susceptibles, en general en el intervalo de aproximadamente 2-4 reducciones logarítmicas.

Se mostraron resultados incluso más excelentes frente a biopelícula de *G. vaginalis*, lográndose un claro efecto sinérgico con combinaciones de ácido bórico y EDTA. La figura 3 es un gráfico de datos que ilustra este efecto como reducción logarítmica en la carga de biopelícula. El ácido bórico a una concentración de 40 mg/ml combinado con EDTA a una concentración de 10 mg/ml dio como resultado la erradicación completa de la biopelícula de *G. vaginalis*, mientras que la combinación de estos agentes a sus valores de CIM planctónicos bajos, 3,125 mg/ml y 0,19 mg/ml respectivamente, condujeron a una disminución del 99,7% en la carga de biopelícula frente a controles de biopelícula sin tratar. En un claro contraste, el control activo de metronidazol tuvo poco impacto sobre la biopelícula de *G. vaginalis*, y la diferencia en comparación con las combinaciones de ácido bórico y EDTA fue bastante drástica. De nuevo, estos hallazgos no tienen precedentes y son impredecibles basándose en las propiedades antimicrobianas débiles del ácido bórico y los valores de CIM planctónicos de estos agentes frente a *G. vaginalis* que se establecieron para este estudio.

La sinergia inesperada lograda con los valores de CIM planctónicos de los agentes de la invención frente a biopelículas tanto de *Candida* como de *Gardnerella* es notable cuando se considera que los agentes bactericidas (tales como antibióticos de betalactama) requieren concentraciones de hasta 1000 veces superiores (o más) que sus CIM planctónicos para inhibir eficazmente organismos susceptibles en un modo de crecimiento de biopelícula. Estos hallazgos apoyan el mecanismo de acción propuesto de ácido bórico como alterador de biopelícula.

Los resultados son bastante notables a la luz del hecho de que la alteración de biopelícula no se habría pronosticado en base a la actividad antimicrobiana relativamente débil de estos agentes y los valores de CIM planctónicos que se

5 La relevancia terapéutica de estos datos es triple: 1) eficacia clínica superior frente a infecciones vaginales asociadas con biopelícula en comparación con las terapias disponibles; 2) seguridad de las pacientes mejorada con concentraciones extremadamente bajas de principios activos y riesgos de exposición local y sistémica reducidos drásticamente; y 3) bajo potencial para el desarrollo de infecciones secundarias (particularmente candidiasis vulvovaginal), que a menudo complican el tratamiento de la vaginitis.

Ejemplo comparativo

15 Con fines comparativos, se hace referencia a un estudio de Swidsinski, *et al*, An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazol. Am J Obstet Gynecol 2008; 198(1): 97.e1-6, que evaluaron las características de la biopelícula de VB en biopsias vaginales tras terapia con metronidazol oral convencional. En este estudio, se trataron 18 pacientes con VB durante 7 días con metronidazol oral, administrado como 500 mg dos veces al día y se evaluaron usando métodos clínicos y microbiológicos convencionales para confirmar el diagnóstico y evaluar la respuesta clínica. Se requirió que cada paciente regresara para una visita de seguimiento individual en la que se sometieron a biopsia vaginal, que permitió la visualización directa de biopelículas vaginales usando técnicas de hibridación fluorescente *in situ*. Se asignaron aleatoriamente las mujeres a regresar para una visita de seguimiento en uno de 6 posibles puntos de tiempo o bien en el día 3 de tratamiento o bien en los días 7, 14, 21, 28 ó 35 tras la finalización de la terapia.

25 Los resultados demostraron la resolución de VB basándose en métodos clínicos y microbiológicos convencionales en cada punto de tiempo. Sin embargo, los resultados de biopsia vaginal revelaron una imagen diferente, mostrando una acumulación persistente de bacterias patógenas de núcleo, particularmente *G. vaginalis* y *Atopobium*, en una biopelícula adherente que se volvía más pronunciada con el tiempo. De manera notable, todos los aislados de *G. vaginalis* que se obtuvieron de estas mujeres mostraron buena susceptibilidad al metronidazol con pruebas de CIM planctónicas convencionales. Esto puede explicar bien las bajas tasas de curación notificadas para terapias de VB convencionales y vincula además estos resultados con la incapacidad de estas intervenciones para alterar eficazmente la biopelícula patógena subyacente. Los resultados obtenidos en este ejemplo comparativo contrastan claramente con los resultados demostrados en el ejemplo, que mostró la erradicación completa de biopelículas de *G. vaginalis* con una combinación de ácido bórico y EDTA y validaron el impacto mínimo del metronidazol.

Ejemplo 2

Tratamiento de pacientes con VB altamente resistente al tratamiento, recurrente mediante el uso de ácido bórico

40 Se realizó una revisión de casos retrospectivos del uso de ácido bórico en una serie de pacientes con VB recurrente. Se empleó ácido bórico como agente antimicrobiano como parte de un protocolo de tratamiento secuencial de 6 meses. Para estar cualificadas para el tratamiento de protocolo, todas las mujeres habían fracasado previamente con una inducción y un régimen de mantenimiento a largo plazo de gel vaginal de metronidazol y por tanto tenían infecciones altamente resistentes.

45 Con la excepción de ácido bórico, los demás antimicrobianos usados estaban aprobados por la FDA para VB. El protocolo de 6 meses fue tal como sigue:

50 1. Inducción: metronidazol o tinidazol oral dos veces al día durante 7-10 días

2. Tratamiento con ácido bórico: cápsula de gelatina de 600 mg insertada por vía vaginal diariamente durante 21 días

55 3. Mantenimiento: gel vaginal de metronidazol dos veces por semana durante 5 meses

Los resultados al cabo de 6 meses mostraron que el 77% (24/31) de las pacientes se curaron clínicamente, es decir, eran asintomáticas y negativas para los criterios clínicos de Amsel para VB. El sesenta y siete por ciento permaneció curado a los 9 meses (es decir, 3 meses tras el mantenimiento). La mediana de la duración de la remisión fue de 8,7 meses. De manera notable, ninguno de los fracasos de tratamiento se produjo durante la terapia con ácido bórico y ninguna de las pacientes experimentó una infección por hongos secundaria o la interrumpió debido a un evento adverso o intolerancia a algún componente del régimen.

65 Para validar adicionalmente estos hallazgos, se emprendió un estudio clínico diseñado de manera prospectiva del uso de ácido bórico en mujeres con VB altamente resistente al tratamiento. De manera similar a la serie de casos retrospectivos, se empleó ácido bórico como agente antimicrobiano como parte de un protocolo de tratamiento secuencial; sin embargo, las mujeres inscritas en este estudio diferían de aquéllas en la serie de casos porque sus

infecciones fueron incluso más resistentes al tratamiento, todas las mujeres habían fracasado en al menos tres regímenes de supresión previos en el plazo de 12 meses antes de la inscripción. Del mismo modo, todas las pacientes tenían síntomas marcados de infección, con flujo maloliente y presentaban los cuatro criterios de diagnóstico clínico (de Amsel), incluyendo $\geq 20\%$ de células clave en el examen en fresco vaginal.

5 Se trataron un total de 58 pacientes “de manera abierta” con dosis orales convencionales de terapia con nitroimidazol (metronidazol o tinidazol) dos veces al día durante 7 días seguido por ácido bórico como cápsula de gelatina de 600 mg insertada por vía vaginal diariamente durante 21 días. Las pacientes que se determinó que estaban clínicamente curadas se pusieron entonces en un régimen de mantenimiento de gel vaginal de metronidazol dos veces por semana durante hasta 5 meses más.

15 Se mostraron pronto resultados excelentes con una baja tasa de fracaso clínico del 8% tras inducción con nitroimidazol/ácido bórico. De manera similar, las infecciones intermenstruales mientras se estaba en mantenimiento con gel de metronidazol fueron excepcionalmente bajas, justo al 12%. Tal como se muestra en la figura 4, la proporción acumulativa de curación fue sorprendentemente superior en estos casos que no respondían al tratamiento tras 12, 16 y 28 semanas, el 87%, el 78% y el 65%, respectivamente. Del mismo modo, la mediana de la duración de la remisión era de 9 meses, que fue similar a la observada en la serie de casos inicial (8,7 meses).

20 Estos hallazgos son más excelentes cuando se combinan con las tasas de curación a corto plazo del 30% al 70% notificadas para mujeres con VB primaria, sin complicación, tratadas con terapias convencionales, y la alta probabilidad de recurrencia, hasta el 80% en el plazo de 9 meses.

Ejemplo comparativo

25 Con fines comparativos, se hace referencia a Sobel JD *et al*, Suppressive therapy con el 0.75% metronidazol vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis, Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 1283-1290 que notificaron resultados de un estudio clínico controlado más riguroso de gel vaginal de metronidazol en mujeres con VB recurrente, usando un protocolo de tratamiento similar al descrito para el ejemplo anterior pero sin ácido bórico.

30 El estudio implicaba una fase de inducción de gel vaginal de metronidazol de 10 días seguido por un régimen de mantenimiento de dos veces por semana durante 4 meses y un periodo de seguimiento de 3 meses sin tratamiento. Al finalizar la fase de mantenimiento de 4 meses, el 74,5% (38/51) de las pacientes estaban curadas clínicamente. Sin embargo, la probabilidad de permanecer curadas fue sólo del 34% 3 meses tras el mantenimiento, y la mediana de la duración de la remisión era de entre 4 y 5 meses (frente a de 8,7 a 9 meses en el ejemplo). La tasa de infecciones intermenstruales que se producían durante la fase de mantenimiento fue del 25%. Esto contrasta claramente con la tasa notificada en el ejemplo, que era menos de la mitad de ésta, al 12%. Además, el 59,3% de las mujeres en el ejemplo comparativo requirieron terapia antifúngica para CVV en algún momento durante el estudio mientras que ninguna de las mujeres en la serie de casos tuvo infecciones por hongos secundarias.¹

40 Las diferencias entre el ejemplo y el ejemplo comparativo son notables, particularmente considerando que muchas de estas pacientes se reclutaron como fracasos.

45 ¹ Obsérvese que algunas pacientes en la parte prospectiva del ejemplo se pusieron en terapia antifúngica profiláctica, lo que excluyó una evaluación precisa de esta complicación a partir del estudio de mantenimiento controlado más riguroso del gel vaginal de metronidazol. La contribución relativa del ácido bórico y su mecanismo de acción en el ejemplo siguen sin conocerse pero prestan apoyo clínico al descubrimiento *in vitro* de que el ácido bórico tiene propiedades de alteración de biopelícula terapéuticamente relevantes, que se potencian con la adición de EDTA. La falta de complicación por CVV observada en el ejemplo está relacionada probablemente con la actividad antifúngica del ácido bórico y representa otra ventaja importante del ácido bórico con respecto a terapias de VB aprobadas actualmente.

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica para su uso en un método para tratar y/o prevenir una infección vaginal y/o biopelículas vaginales patógenas que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido bórico y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).
- 10 2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, que comprende además un agente bioactivo seleccionado del grupo que consiste en aceite de bergamota, aceite de árbol de té u otros aceites esenciales e ion zinc.
- 15 3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, que comprende además un aditivo seleccionado del grupo que consiste en agentes gelificantes, tampones, conservantes, tensioactivos, detergentes, aceites, alcoholes, emulsionantes, solubilizantes, humectantes y bioadhesivos.
- 20 4. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración vaginal y/o vulvar del fármaco.
- 25 5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, que comprende además un principio terapéuticamente activo adicional.
- 30 6. Ácido bórico, en ausencia de cualquier cantidad terapéutica de ácido acético y EDTA para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una infección vaginal y/o biopelículas vaginales patógenas.
7. Artículo de fabricación que comprende un material de envasado y una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 dentro de dicho material de envasado.
8. Ácido bórico y EDTA según la reivindicación 6 y un principio terapéuticamente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en metronidazol y tinidazol.
9. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 y un principio terapéuticamente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en metronidazol y tinidazol.

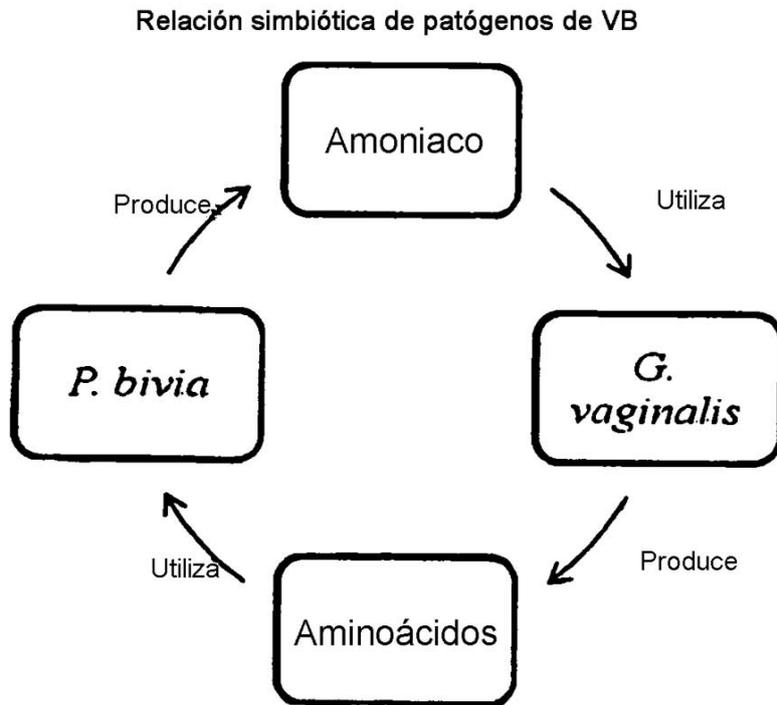
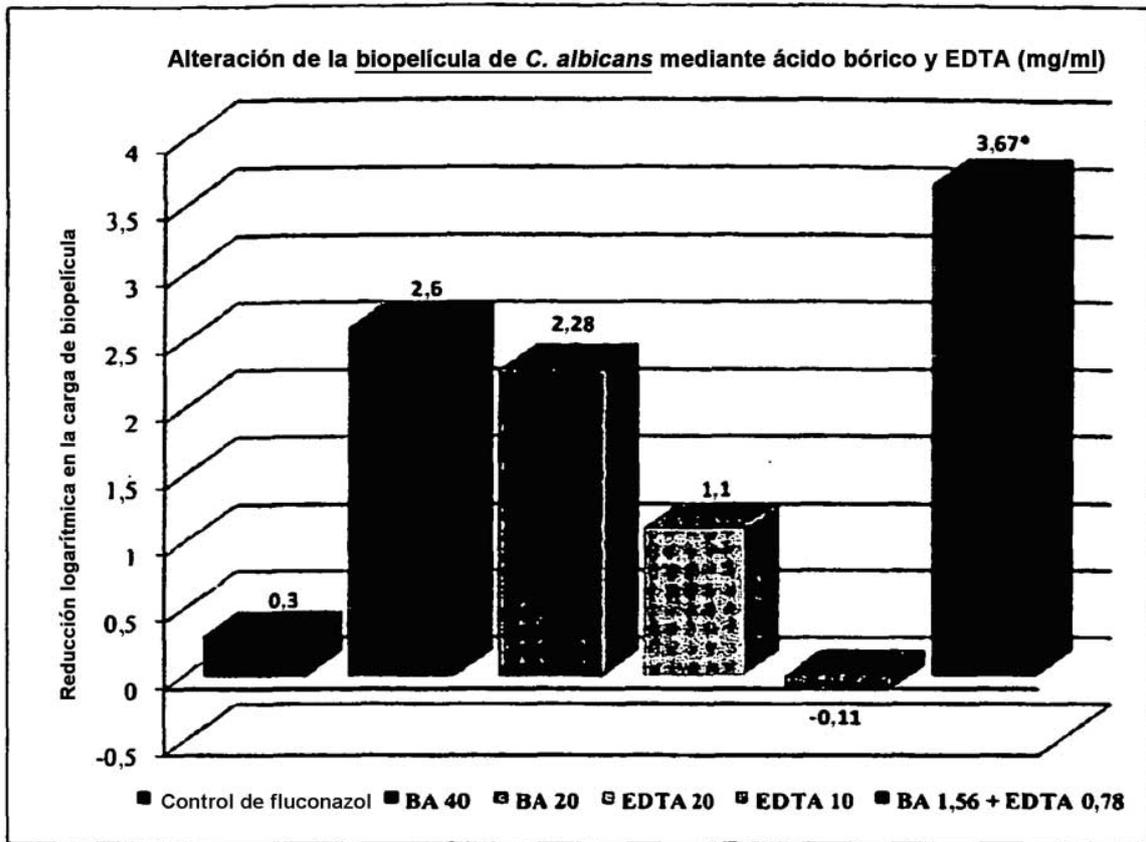
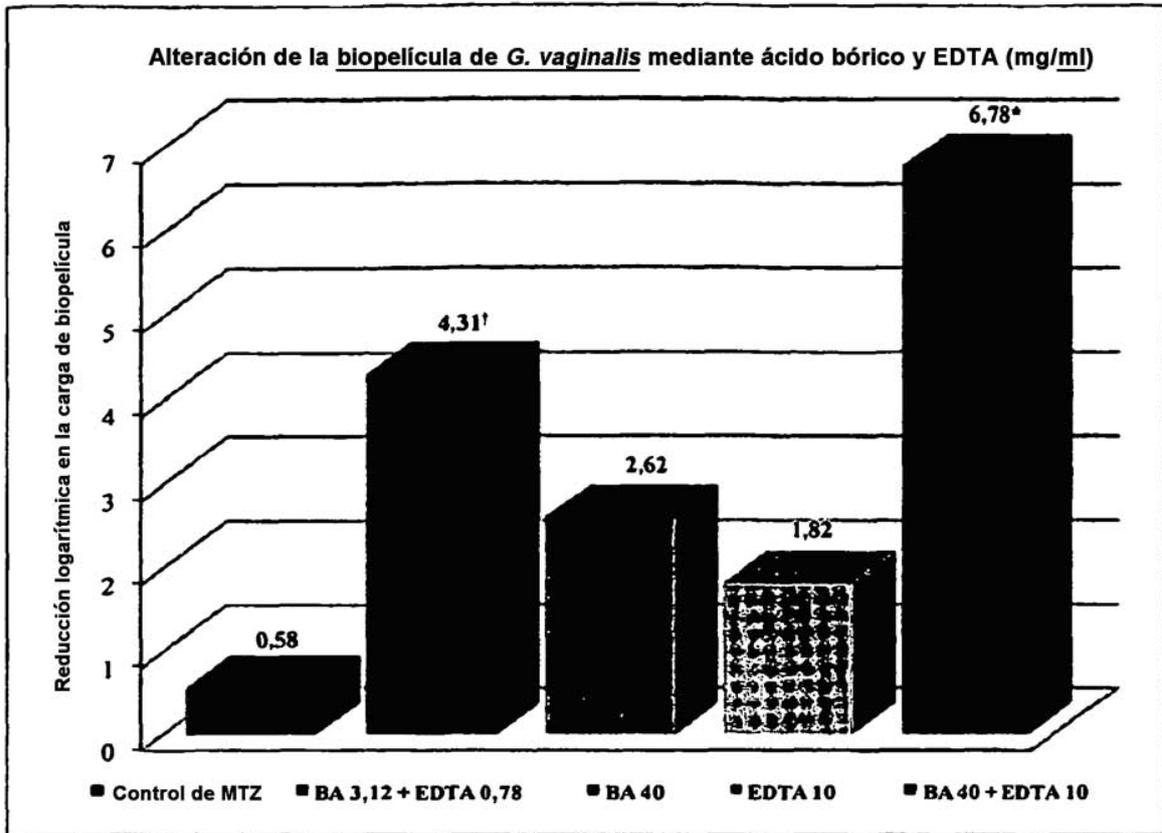


FIG. 1



* Representa una disminución del 99,8% en la carga de biopelícula frente a control de biopelícula sin tratar.

FIG. 2



* Erradicación completa de la biopelícula en base a la carga de biopelícula sin tratar de 6,78 ufc/m².

† Reducción del 99,7% en la carga de biopelícula frente a controles sin tratar.

FIG. 3

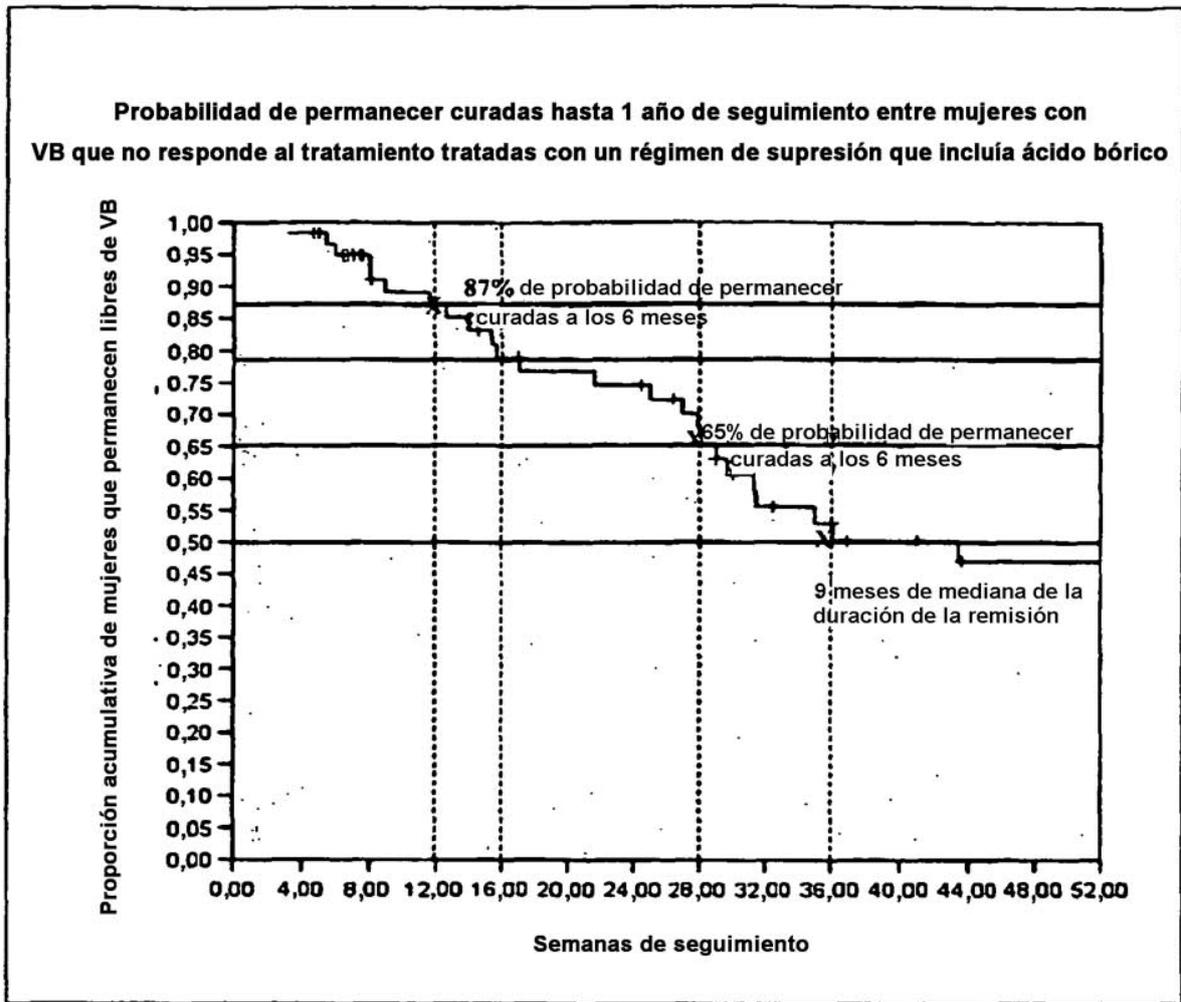


FIG. 4