

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 482 190**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/765** (2006.01)  
**A61P 15/02** (2006.01)  
**A61K 9/02** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 9/19** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2008 E 08734874 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2142186**

54 Título: **Uso de oligómeros de ácido láctico en el tratamiento de infecciones ginecológicas**

30 Prioridad:

**30.03.2007 DK 200700508**

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

**01.08.2014**

73 Titular/es:

**LACCURE AB (100.0%)  
KULLAGATAN 8  
252 20 HELSINGBORG, SE**

72 Inventor/es:

**BATCHELLER, GREG;  
HEDNER, THOMAS;  
JOHNSSON, JÖRGEN;  
SCHUBERT, WERNER;  
SJÖGREN, CHRISTER;  
STERNER, OLOV y  
SZNITOWSKA, MALGORZAT**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 482 190 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

Uso de oligómeros de ácido láctico en el tratamiento de infecciones ginecológicas

**Campo de la invención**

5 La presente invención describe el uso de oligómeros de ácido láctico (OMLA) para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones ginecológicas tales como infecciones microbianas o virales, particularmente vaginosis bacteriana. Además de ello, los productos oligoméricos de la invención se pueden utilizar en el tratamiento o profilaxis de cualquier enfermedad o afección en la que se desea un pH ácido por debajo de aproximadamente 4,0 ó 4,5 o como excipientes que liberan un ácido durante un periodo prolongado de tiempo con el fin de mantener un pH adecuadamente bajo en el entorno. La invención también describe oligómeros de ácido láctico, así como productos oligoméricos que contienen  
10 mezclas específicas de oligómeros de ácido láctico específicos. Específicamente, la presente invención describe oligómeros de ácido láctico en el intervalo de dímero a dodecámero y el uso de los mismos. Los oligómeros se presentan normalmente como una formulación. p. ej., en forma de un dispositivo o un kit.

**Antecedentes de la invención**

15 Infecciones ginecológicas o del tracto reproductor se refieren generalmente a tres tipos diferentes de infección que afectan al tracto reproductor. *Infecciones endógenas* incluyen la vaginosis bacteriana y la candidiasis, que resultan de un crecimiento excesivo de organismos que normalmente están presentes en la vagina. Las infecciones endógenas representan la forma más común de las infecciones del tracto ginecológico inferior (LGTIs) en todo el mundo, y se pueden tratar fácilmente. Sin embargo, habitualmente vuelven a aparecer, lo cual es un problema médico importante. Las *infecciones iatrogénicas* representan un segundo grupo que se produce cuando el agente infeccioso (una bacteria u otro microorganismo) se introduce en el tracto reproductor a través de diversas vías tales como la regulación menstrual, aborto inducido, la inserción del DIU (siglas de dispositivo intra-uterino) o durante el parto. Finalmente, las *infecciones de transmisión sexual (STIs)* son causadas por microorganismos tales como virus, bacterias o microorganismos parásitos que se transmiten a través de la actividad sexual con una pareja infectada. Entre las STIs hay varias enfermedades graves como el VIH, chlamydia trachomatis, condiloma acuminata, sífilis y Neisseria gonorrhoea. Las STIs pueden afectar tanto a hombres como a mujeres, pero también se puede producir una transmisión de madres a hijos durante el embarazo y el parto.  
25

La vaginosis bacteriana (BV) es la infección endógena más frecuente y también es la afección médica más común del tracto genital femenino. La BV está vinculada a un aumento de las complicaciones en el embarazo, y puede estar implicada en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria pélvica y riesgo de las mujeres de contraer el VIH. Aún quedan muchas preguntas acerca de su etiología, lo que complica el tratamiento de las infecciones recurrentes. La BV es un crecimiento excesivo de bacterias anaerobias y una falta de la flora normal de lactobacilos, lo cual resulta en un desequilibrio de la flora vaginal normal. Durante el embarazo BV se asocia con resultados perinatales adversos y es una causa de parto prematuro. La identificación y el tratamiento de la BV pueden reducir el riesgo de tales consecuencias. Se ha sometido a ensayo una gama de opciones terapéuticas con el fin de controlar o prevenir las recurrencias de la BV.  
30

Todavía no se sabe si los episodios frecuentes de BV son el resultado de la re-infección o la recidiva. La asociación de la BV con un comportamiento sexual sugiere que la BV se transmite sexualmente y que los episodios adicionales pueden ser debidos a la reinfección. Sin embargo, la evidencia no apoya la teoría de transmisión sexual y re-infección y varios estudios de evaluación de los factores de riesgo para episodios repetidos de BV sugieren que se debe a la recidiva. Las mujeres que desarrollan una recurrencia temprana tienden a quejarse de descarga anormal al final de la terapia. Además de ello, las mujeres asintomáticas, quienes se consideran curadas después del tratamiento, continuaban teniendo una flora vaginal anormal. Además de ello, cuanto más grave es la anomalía, más temprana suele ser habitualmente la recurrencia.  
40

El valor de bacterioterapia, utilizando bacterias inofensivas para desplazar a los organismos patógenos sigue sin resolverse.  
45

Síntomas psicosexuales con falta de libido y la ansiedad acerca de la infección pueden ser reseñados por algunas mujeres como una consecuencia de episodios recurrentes de la vaginosis bacteriana y el mal olor asociado. Sin embargo, el tratamiento simultáneo de la pareja masculina no reduce la tasa de recidiva de la BV. Sin embargo, el uso del condón con sus parejas sexuales masculinas puede ayudar a reducir el riesgo de recidiva de la vaginosis bacteriana. El uso de anticonceptivos hormonales no aumenta la incidencia de vaginosis bacteriana, mientras que las mujeres con un dispositivo intrauterino o el sistema in situ pueden tener un mayor riesgo de BV.  
50

Andersch, B. et al.: "Bacterial vaginosis and the effect of intermittent prophylactic with an acid lactate gel", Gynaecologic and obstetric investigation, vol. 30, N° 2, 1990, páginas 114-119, describe el uso de un gel de lactato para el tratamiento profiláctico intermitente de vaginosis bacteriana. Sin embargo, no se describe oligómero de ácido láctico alguno.  
55

*Flujo vaginal*

El flujo vaginal es un síntoma que se presenta comúnmente, que puede ser fisiológico o patológico. Mientras que la BV sigue siendo uno de los diagnósticos más comunes en las mujeres que asisten a clínicas de medicina genito-urinaria, la candidiasis vulvovaginitis es otra causa infecciosa común del flujo vaginal que afecta a aproximadamente el 75% de las mujeres en algún momento de su vida reproductiva. Aproximadamente el 50% de los casos de vaginosis bacteriana son asintomáticos y la verdadera prevalencia de esta afección en la comunidad es incierta. Los lactobacilos que colonizan el epitelio vaginal puede jugar un papel en la defensa contra la infección. La flora vaginal normal (lactobacilos) mantiene el pH vaginal entre 3,8 y 4,4. La calidad y cantidad de flujo vaginal pueden ser alteradas en la misma mujer a lo largo del tiempo. Hay una amplia variación en el flujo vaginal y cada mujer tiene su propio sentido de la normalidad y lo que es aceptable o excesivo.

El principal problema de la secreción vaginal patógena es el mal olor. Este olor tiene las características de un olor a pescado podrido que es característico para la vaginosis bacteriana y es provocado por aminas, principalmente trimetilamina. Otras manifestaciones clínicas pueden ser una descarga excesiva y un sentido de falta de frescura.

**Descripción detallada de la invención**

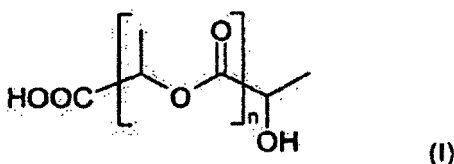
Como se desprende de lo anterior, existe una necesidad de desarrollar formulaciones que sean adecuadas para uso en la gestión de infecciones ginecológicas, particularmente la vaginosis bacteriana, y que permiten una administración menos frecuente en comparación con los regímenes de tratamiento conocidos hoy en día que requieren diariamente o más de una administración diaria.

Para este fin, los autores de la presente invención han encontrado que oligómeros de ácidos lácticos son adecuados para su uso. Por una parte, los oligómeros liberan ácido láctico una vez que se ponen en contacto con un medio acuoso y, por otra parte, los oligómeros sirven como un depósito de ácido láctico, es decir, no todo el ácido láctico es liberado inmediatamente; la liberación de ácido láctico depende del oligómero en cuestión.

En un aspecto principal, la presente invención proporciona el uso de uno o más oligómeros de ácido láctico para la preparación de una formulación para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones ginecológicas, mediante administración a la vagina.

El uno o más oligómeros de ácido láctico se pueden utilizar en el tratamiento o la profilaxis de afecciones que se benefician de un pH bajo, p. ej., en el entorno enfermo.

La presente invención describe nuevos oligómeros de ácido láctico. Por consiguiente, la presente invención describe un oligómero de ácido láctico con la siguiente fórmula I



en la que n es un número entero de 2 a 25 tal como, p. ej., de 2 a 20, de 3 a 25, de 3 a 20, de 2 a 15, de 3 a 15, de 2 a 10, de 3 a 10, de 4 a 10, o de 4 a 9. n puede depender más de la aplicación y el período de tiempo para liberar ácido láctico. Por consiguiente, en los casos en donde se desea un tiempo de liberación muy largo de ácido láctico, n puede ser de hasta 50 tal como, p. ej., de 20 a 50, de 20 a 30, de 30 a 40 o de 40 a 50 (proporcionando el intervalo inferior un periodo de liberación que es menor que el intervalo más alto).

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención describe oligómeros de ácido láctico. Compuestos de este tipo son normalmente difíciles de obtener como compuestos 100% puros, pero normalmente contendrán una mezcla del oligómero principal, junto con oligómeros de ácido láctico con diferentes grados de oligomerización, dependiendo de las condiciones de síntesis. Por lo tanto, en el presente contexto, la expresión "oligómero de ácido láctico" pretende indicar un oligómero con un grado específico de oligomerización, en el que la concentración de este oligómero específico es al menos aproximadamente 90% p/p. Sin embargo, la presente invención también describe productos oligoméricos que contienen una mezcla de oligómeros de ácido láctico. Mezclas de este tipo normalmente se obtienen directamente del proceso de síntesis y, como se ve a partir de los Ejemplos de esta memoria, contienen uno o más oligómeros principales junto con un cierto número de oligómeros de menor y de mayor tamaño. En los productos oligoméricos obtenidos sin etapa de purificación alguna para separar oligómeros de mayor o menor peso molecular que el producto principal, los oligómeros principales están normalmente presentes en una concentración de al menos aproximadamente 4% p/p. Como puede verse a partir de los Ejemplos de esta memoria, cuanto mayor sea el peso molecular medio más amplia será la distribución del peso molecular del producto obtenido. Por lo tanto, en los casos en los que el peso molecular medio ponderal sea de aproximadamente 400 a aproximadamente 700, entonces el o los oligómeros principales está/están presentes individualmente en una concentración de al menos aproximadamente 10%

p/p (intervalo de 10-25%), mientras que cuando el peso molecular medio ponderal del producto aumenta de aproximadamente 700 a aproximadamente 1.000, entonces el o los oligómeros principales está/están presentes individualmente en una concentración de al menos aproximadamente 7% p/p (intervalo de 7-12% ), y cuando el peso molecular medio ponderal aumenta de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.700, entonces el o los oligómeros principales está/están presentes individualmente en una concentración de al menos aproximadamente 4,4% p/p (intervalo de 4,4-7).

Además de ello, como se ve a partir de los ejemplos de esta memoria, en los casos en los que el peso molecular medio ponderal es de aproximadamente 400 a aproximadamente 700, la concentración de los oligómeros principales (HL<sub>2</sub> - HL<sub>5</sub> o HL<sub>3</sub> - HL<sub>5</sub>, en que HL<sub>2</sub> es el dímero, HL<sub>3</sub> es el trímero, etc.) es al menos aproximadamente 30% (en los ejemplos específicos el intervalo es de aproximadamente 30 a aproximadamente 65%). Para productos oligoméricos en el intervalo de aproximadamente 700 a aproximadamente 1.000, la concentración de los oligómeros principales (HL<sub>2</sub>-HL<sub>8</sub> o HL<sub>3</sub>-HL<sub>7</sub>) es al menos aproximadamente 35% (en los ejemplos específicos, el intervalo es de aproximadamente 35 a aproximadamente 65%).

Como se mencionó anteriormente, se puede obtener una diversidad de productos oligoméricos con diferentes mezclas de oligómeros individuales. La selección de un producto oligomérico específico depende de su uso pretendido. Como se demuestra en los ejemplos de esta memoria, la liberación de ácido láctico a partir de los productos oligoméricos depende de la oligomerización de ácido láctico. Por lo tanto, un producto oligomérico que tiene un peso molecular medio ponderal en el extremo inferior tiende a liberar ácido láctico más rápidamente que un producto oligomérico que tiene un peso molecular más alto. Por consiguiente, si se requiere un rápido inicio de la acción, entonces la elección es un producto oligomérico que tiene un peso molecular medio ponderal correspondiente a un intervalo de HL<sub>3</sub> - HL<sub>6</sub>. Además de ello, a partir de los ejemplos en esta memoria se ve que una composición de este tipo puede dar lugar a un efecto durante al menos aproximadamente 8 horas (basado en experimentos in vitro, véase la fig. 1, se puede mantener un pH bajo durante 1-2 días). Si se desea una liberación más prolongada de ácido láctico, se elige un producto oligomérico con un peso molecular medio ponderal más alto tal como, por ejemplo, un producto oligomérico que tiene un peso molecular medio ponderal que corresponde a un intervalo de HL<sub>6</sub> - HL<sub>12</sub> o HL<sub>6</sub> - HL<sub>10</sub> (liberación de medio - duración in vitro durante al menos aproximadamente 48 horas) o HL<sub>10</sub> - HL<sub>25</sub> para una liberación incluso más lenta. Como se ve por los ejemplos de esta memoria, una ventaja de utilizar productos oligoméricos que tienen una determinada distribución de peso molecular es que es posible obtener tanto un rápido inicio de la acción (debido al contenido de pequeños oligómeros) como una acción más sostenida (debido al contenido de oligómeros de peso molecular más alto).

De acuerdo con ello, la presente invención describe productos oligoméricos que tienen las siguientes composiciones:

i) un producto oligomérico, en el que la concentración total de HL<sub>2</sub> - HL<sub>5</sub> es al menos aproximadamente 50% p/p tal como al menos aproximadamente 60% p/p. En una realización preferida, la concentración es de aproximadamente 60% p/p hasta aproximadamente 70% p/p y el peso molecular medio ponderal es de aproximadamente 350 a aproximadamente 500. Debido al contenido de oligómeros relativamente pequeños en una concentración relativamente alta, un producto de este tipo tiene un inicio de acción rápido y una duración relativamente corta de la acción (8 - 12 horas o más, pero probablemente no más de un par de días).

ii) Un producto oligomérico, en el que la concentración total de HL<sub>2</sub> - HL<sub>5</sub> es al menos aproximadamente 40% p/p. En una realización preferida, la concentración es de aproximadamente 40% p/p hasta aproximadamente 50% p/p y el peso molecular medio ponderal es de aproximadamente 450 a aproximadamente 600. Debido al contenido relativamente pequeño oligómeros, un producto de este tipo tiene un inicio de acción rápido y debido a su contenido en oligómeros superiores tiene una duración de la acción de corta - media (1-2 días o más, pero probablemente no más de 4-6 días).

iii) Un producto oligomérico, en el que la concentración total de HL<sub>2</sub> - HL<sub>5</sub> es al menos aproximadamente 30% p/p. En una realización preferida, la concentración es de aproximadamente 30% p/p hasta aproximadamente 40% p/p y el peso molecular medio ponderal es de aproximadamente 500 a aproximadamente 750. Debido al contenido en oligómeros relativamente pequeños, un producto de este tipo tiene un inicio rápido de la acción, y debido a su contenido de oligómeros superiores tiene una duración media de la acción (2 días o más, pero probablemente no más de 1 semana).

iv) Un producto oligomérico, en donde la concentración total de HL<sub>3</sub> - HL<sub>8</sub> es al menos de aproximadamente 35% p/p. En una realización preferida, la concentración es de aproximadamente 35% p/p hasta aproximadamente 65% p/p y la media es de 700 a aproximadamente 1.000. Debido al contenido en oligómeros relativamente pequeños (aunque en una concentración menor que en los productos i)-iii) anteriores, se espera que un producto de este tipo tenga una determinada acción inmediata y debido a su contenido en oligómeros superiores tiene una mayor duración de la acción (más de 2 días).

Los productos oligoméricos i)-iv) arriba mencionados, sobre todo, tienen una determinada distribución del peso molecular con el fin de permitir tanto un rápido inicio de la acción (es decir, dentro de las primeras horas después de la aplicación) como una acción más prolongada. Por consiguiente, el índice de polidispersidad de este tipo de productos

(comentado a continuación) es normalmente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,5 o de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 1,4.

Otros ejemplos se mencionan en los Ejemplos de esta memoria.

5 Una distribución más estrecha del peso molecular se puede obtener sometiendo los productos oligoméricos obtenidos a un proceso de purificación tal como, p. ej., filtración en gel. Por consiguiente, la presente invención también describe este tipo de productos, en que el oligómero principal está presente en una concentración de 15% p/p o más tal como, p. ej., 20% p/p o más, 25% p/p o más, o en donde la concentración de los oligómeros principales (es decir, la concentración total de los oligómeros principales individuales) es 45% p/p o más tal como, p. ej., 60% p/p o más o 75% p/p o más. Tales productos oligoméricos relativamente puros también se pueden usar en combinación para obtener una liberación deseada de ácido láctico como se comenta arriba.

10 En un aspecto principal adicional, la presente invención se refiere a una formulación que comprende uno o más oligómeros de ácido láctico (en particular, un nuevo producto oligomérico) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 La presente invención describe un dispositivo para la entrega de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación para la profilaxis y/o el tratamiento de una infección ginecológica.

La presente invención describe un kit para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones ginecológicas, que comprende al menos un primer y un segundo componente, en donde el primer componente comprende una formulación y el segundo componente comprende instrucciones para el uso de la formulación.

La presente invención describe un envase o recipiente para el almacenamiento de un kit.

20 La presente invención describe un método para la profilaxis y/o el tratamiento de una infección ginecológica, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una dosis eficaz de uno o más oligómeros de ácido láctico, opcionalmente en forma de una formulación.

En un aspecto, la invención proporciona una formulación de uno o más oligómeros de ácido láctico, que tiene propiedades acidificantes durante un período prolongado de tiempo.

25 *Vaginosis bacteriana; sus antecedentes y epidemiología*

La BV se caracteriza por un flujo vaginal de mal olor, un pH vaginal de más de 4,5, una prueba positiva de amina y un compuesto fluorescente blanco homogéneo delgado, y la presencia de células clave microscópicamente y, en ocasiones, ardor vaginal o picazón.

30 La flora vaginal se altera de los lactobacilos (LB) normales dominantes a flora con números reducidos de LB y un sobrecrecimiento de Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, y bacterias anaerobias tales como estreptococos, Prevotella spp y Mobiluncus spp.

35 La vaginosis bacteriana es comúnmente diagnosticada por criterios de Amsel si están presentes 3 de los 4 criterios siguientes: 1; un pH vaginal superior a 4,5, 2; la presencia de células clave (epiteliales vaginales) en el fluido vaginal, 3; una secreción de color gris o blanco fina homogénea, 4; o un ensayo de "bocanada" de KOH positivo (liberación de olor a pescado tras la adición de 10% de hidróxido de potasio para el fluido vaginal).

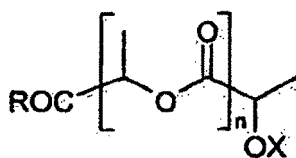
Se ha demostrado que algunos factores predisponentes aumentan el riesgo de vaginosis bacteriana tales como una edad más joven, el grupo étnico negro, duchas vaginales, el tabaquismo y la anticoncepción de DIU. Varios informes han vinculado la BV con el comportamiento sexual, un cambio reciente de la pareja sexual, así como múltiples parejas.

40 La invención se describirá ahora adicionalmente y se ilustrará con referencia a los siguientes ejemplos, que han sido seleccionados cuidadosamente para abarcar la invención. En consecuencia, no se deben interpretar como limitantes de la invención de modo alguno.

#### Definiciones

45 En relación con la sustancia per se, los términos "oligómero de ácido láctico" y "OMLA" se utilizan como sinónimos y pretenden significar uno o más oligómeros de ácido láctico con la fórmula I, en donde n es un número entero de 2 a 25 tal como, p. ej., de 3 a 20, de 2 a 15, de 3 a 15, de 2 a 10, de 3 a 10, de 4 a 10 o de 4 a 9.

50 Sin embargo, en relación con el uso de oligómeros de ácido láctico se prevé que pequeñas variaciones estructurales de los oligómeros no afecten a su capacidad de liberar ácido láctico. Por consiguiente, los derivados de los oligómeros, en donde el ácido carboxílico terminal y/o el grupo hidroxilo ha sido derivatizados, p. ej. en un éster, una amida, un éster tio (para el ácido carboxílico) o un éter (para el grupo hidroxilo) están previstas para ser adecuados para su uso de acuerdo con la invención. Por consiguiente, derivados de oligómeros de ácido láctico con la siguiente fórmula II



(II)

en donde n es como se define aquí antes para la fórmula (I) y R es H, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-, R<sup>1</sup>O- o R<sup>1</sup>S-, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, o arilo, que incluye bencilo, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y X es H o alquilo, que incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, o acilo,-OCR<sup>4</sup>, en donde R<sup>4</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, o arilo, que incluye bencilo, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que R no sea OH cuando X es H, también se puede utilizar en combinación o como sustitución de los oligómeros de ácido láctico de fórmula (I), o en productos oligoméricos de ácido láctico tal como se describe en esta memoria.

- 5
- 10 Por el término "antimicrobiano" se pretende dar a entender un efecto que destruye o inhibe el crecimiento de microbios tales como bacterias (p. ej., Streptococcus del Grupo B), hongos, virus o parásitos. Por el término "antibacteriano" se pretende dar a entender un efecto que destruye o inhibe el crecimiento de bacterias. Por el término "antifúngico" se pretende dar a entender un efecto que destruye o inhibe el crecimiento de hongos. Por el término "antiviral" se pretende dar a entender un efecto que destruye o inhibe la capacidad de un virus para replicar y, por lo tanto, inhibe su capacidad de multiplicar, reproducir o crecer.
- 15

La expresión "peso molecular medio ponderal" o "M<sub>w</sub>" pretende ser una descripción del peso molecular de un polímero. El peso molecular medio ponderal se calcula como:  $M_w = \frac{\sum_i (N_i M_i^2)}{\sum_i (N_i M_i)}$ , en donde N<sub>i</sub> es el número de moléculas de peso molecular M<sub>i</sub>. Intuitivamente, si el peso molecular medio ponderal w, y se escoge un monómero al azar, entonces el polímero al que pertenece tendrá un peso de w por término medio. El peso molecular medio ponderal puede determinarse, p. ej., por espectrometría de masas, espectroscopía de RMN, dispersión de la luz, dispersión de neutrones de ángulo pequeño (SANS), dispersión de rayos X y la velocidad de sedimentación.

- 20
- 25 Por la expresión "peso molecular medio numérico" o "M<sub>n</sub>" pretende significar una determinación del peso molecular de un polímero. El peso molecular medio numérico es el promedio común, medio, de los pesos moleculares de los polímeros individuales. Se determina midiendo el peso molecular de n moléculas de polímero, sumando los pesos, y dividiendo por n:  $M_n = \frac{\sum_i (N_i M_i)}{\sum_i (N_i)}$ , en donde N<sub>i</sub> es el número de moléculas de peso molecular M<sub>i</sub>. El peso molecular medio numérico de un polímero se puede determinar, p. ej., mediante espectrometría de masas, espectroscopía de RMN, osmometría de presión de vapor, titulación de grupos terminales, y propiedades coligativas.

- 30 Por la expresión "índice de polidispersidad" se pretende dar a entender una medida de la distribución de pesos moleculares en una muestra de polímero, que se determina como la relación del peso molecular medio ponderal al peso molecular medio numérico de un polímero.

- 35 Por la expresión "producto oligomérico" se pretende dar a entender un producto que contiene dos o más oligómeros de ácido láctico, es decir, una mezcla de oligómeros con diferentes grados de oligomerización. Como se desprende de la descripción y de los ejemplos en esta memoria, los productos oligoméricos se obtienen normalmente mediante el uso del método de síntesis y el índice de polidispersidad se utiliza como una medida de la amplitud o reducida que es la distribución del peso molecular. Como se explica en esta memoria, normalmente es una ventaja tener oligómeros de diferentes pesos moleculares en el producto, ya que, p. ej., puede dar lugar a una liberación rápida del ácido láctico a partir de los oligómeros de bajo peso molecular y a una liberación más sostenida y prolongada a partir de los polímeros de peso molecular más alto. De esta manera es posible diseñar un producto oligomérico con un perfil de liberación deseado.

- 40 Por el término "formulación" se pretende dar a entender una composición que comprende uno o más OMLAs junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Una formulación de acuerdo con la invención puede presentarse en cualquier forma adecuada para la administración a la vagina. El término "formulación" también se utiliza para la preparación que no contiene excipientes añadidos, además de OMLA, pero que se prepara de una manera de cumplir con los requisitos para la aplicación a la mucosa.

- 45 Por la expresión "agente antiadherencia" se pretende dar a entender cualquier agente que reducirá las propiedades de adherencia de organismos microbianos patógenos o virus ginecológicos y, en particular, los agentes que provocarán que se desadhiere tal organismo o virus.

- 50 Por el término "adhesividad" se pretende dar a entender el efecto que proporciona o fomenta la adherencia o "pegajosidad" a una superficie, tal como la mucosa. Para la adherencia a la mucosa también se puede utilizar el término "mucoadhesividad".

Por el término "vagitorio" se pretende dar a entender un medicamento que se introduce en la vagina, en que los

ingredientes activos se liberan y se absorben y actuarán sobre la mucosa; y el término "pesario" se utiliza como sinónimo del mismo.

#### *Oligómeros de ácido láctico*

5 La invención comprende uno o más oligómeros de ácido láctico con la fórmula I, en donde n es un número entero según se define en esta memoria en relación con la fórmula (I).

Se describen en esta memoria también uno o más derivados de oligómeros de ácido láctico que tienen la fórmula II mencionada anteriormente, en donde n, R y X se definen como antes.

10 Oligómeros de ácido láctico son cadenas de ácido láctico acopladas entre sí por enlaces éster entre el resto ácido carboxílico en uno con la función de alcohol secundario en otro. El número de monómeros unidos es entre 2 y típicamente 20. La formulación para la profilaxis y/o tratamiento de la vaginosis bacteriana también puede incluir el uso de un ácido carboxílico tal como ácido benzoico o ácido acético, ácidos dicarboxílicos tales como ácido malónico, compuestos que tienen tanto un ácido carboxílico como un grupo hidroxilo (p. ej., ácido salicílico), carbonatos, sulfatos o variante en la que el grupo terminal es fórmula II es R, en donde R es  $R^1R^2N-$ ,  $R^1O-$  o  $R^1S-$ , y  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y se seleccionan de H, alquilo  $C_1-C_6$ , que incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, o arilo, que incluye bencilo, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos incluyen todas las combinaciones de los isómeros ópticos de los oligómeros de compuestos de ácido láctico de acuerdo con la presente invención (p. ej., enantiómeros R y S, formas D y L), así como racémicos, diastereoisómeros, meso y otras mezclas de tales isómeros.

20 Además, los oligómeros de ácido láctico se pueden transformar en sus correspondientes ésteres, amidas, tioésteres, o sales. La sal de oligómeros de ácido láctico puede ser cualquier sal farmacéuticamente aceptable tal como de sodio, potasio, calcio, magnesio o amonio, o trometamol. Además, los oligómeros de ácido láctico se pueden encontrar en forma de complejos con metales o con macromoléculas.

25 El aspecto físico del producto oligomérico depende del peso molecular medio que oscila entre un fluido, semisólido y un producto sólido. Cuanto más bajo sea el peso molecular, tanto más fluido será el producto. La solubilidad en agua también depende del peso molecular medio. Cuanto menor sea la oligomerización del ácido láctico, tanto mayor será la solubilidad en agua. Estas propiedades también se pueden utilizar en el diseño de una composición adecuada. Así, si, p. ej., se desea un producto de disolución rápida con propiedades de liberación rápida, entonces se elegiría un producto oligomérico con un peso molecular medio ponderal relativamente bajo (p. ej.,  $HL_3 - HL_6$ ), mientras que si se desea un producto menos soluble y un tiempo de liberación más largo, entonces se elegiría un producto oligomérico con un peso molecular medio ponderal más alto (p. ej.,  $HL_5 - HL_{10}$  o incluso mayor). Además de ello, el producto oligomérico individual se puede elegir dependiendo de la forma de dosificación final. Por lo tanto, p. ej., para una formulación de gel o de otras composiciones líquidas o semi-sólidas, la elección del producto oligomérico podría ser de manera adecuada entre los productos oligoméricos fluidos, semi-fluidos, mientras que para composiciones sólidas tales como, p. ej., comprimidos o cápsulas, los productos oligoméricos sólidos podrían ser más convenientes.

35 En una realización, el oligómero de ácido láctico tiene una solubilidad en agua de al menos 1 por ciento en peso, tal como de 0,1 a 50, 1 a 50 por ciento en peso, 1 a 30 por ciento en peso, o 5 a 30 por ciento en peso a temperatura ambiente. La solubilidad en agua de los oligómeros de ácido láctico depende de la longitud del oligómero. Además, la solubilidad puede ir en aumento en disoluciones alcalinas diluidas.

40 En una realización, los uno o más oligómeros de ácido láctico tienen un  $M_w$  de 400 a 2.000 g/mol. En una realización específica, el uno o más oligómeros de ácido láctico tienen un  $M_w$  de 380 a 760 g/mol, tal como 400 a 700 g/mol, 450 a 650 g/mol, 500 a 650 g/mol, 550 a 625 g/mol, o de 550 a 600 g/mol. El oligómero puede ser sustancialmente puro como se define en esta memoria o, más típicamente, el uno o más oligómeros de ácido láctico están contenidos en un producto oligomérico con una determinada polidispersidad. La polidispersidad es típicamente de aproximadamente 1,2 a 1,5 tal como, p. ej., de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 1,4, pero el producto también se puede purificar a una polidispersidad inferior, si se desea.

50 En una forma de realización, los uno o más oligómeros de ácido láctico tienen un  $M_n$  de 250 a 1.500 g/mol. En una realización específica, el  $M_n$  es 250 a 760 g/mol tal como, p. ej., de 380 a 760 g/mol, tal como de 400 a 700 g/mol, de 450 a 650 g/mol. En una realización adicional, el  $M_n$  es de 500 a 600 g/mol, de 525 a 600 g/mol o de 525 a 575 g/mol. En los ejemplos en esta memoria se dan ejemplos de valores correspondientes de  $M_w$  y  $M_n$  y el índice de polidispersidad.

55 En otra forma de realización específica, el uno o más oligómeros de ácido láctico tienen un  $M_w$  de 700 a 2.000 g/mol. En una realización específica, el uno o más oligómeros de ácido láctico tienen un  $M_w$  de 700 a 1.700 g/mol, tal como de 700 a 1.000 g/mol, de 1.000 a 1.500 g/mol, de 1.500 a 2.000 g/mol. El oligómero puede ser sustancialmente puro tal como se define en esta memoria o, más típicamente, los uno o más oligómeros de ácido láctico están contenidos en un producto oligomérico con una determinada polidispersidad. La polidispersidad es típicamente de aproximadamente 1,2 a 1,5 tal como, p. ej., de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 1,5, pero el producto también se puede purificar a una polidispersidad inferior, si se desea.

5 En otra forma de realización específica, el uno o más oligómeros de ácido láctico tienen un  $M_n$  de 500 a 1.500 g/mol. En una realización específica, el uno o más oligómeros de ácido láctico tienen un  $M_n$  de 500 a 1.300 g/mol tal como de 600 a 1.100 g/mol. En otra forma de realización, el  $M_n$  es 1.000 a 1.500 g / mol o de 1.000 a 1.200 g/mol. El oligómero puede ser sustancialmente puro tal como se define en esta memoria o, más típicamente, los uno o más oligómeros de ácido láctico están contenidos en un producto oligomérico con una determinada polidispersidad. La polidispersidad es típicamente de aproximadamente 1,2 a 1,5 tal como, p. ej., de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 1,5, pero el producto también se puede purificar a una polidispersidad inferior, si se desea.

10 En una forma de realización, el índice de polidispersidad de los oligómeros de ácido láctico de acuerdo con la presente invención es inferior a 1,8 tal como inferior a 1,7. Más típicamente, el índice de polidispersidad es 1,5 o menor, tal como menor que 1,4, o de 1,2, a 1,4. Cuanto más purificado esté el producto, tanto más bajo será el índice de polidispersidad. Por consiguiente, para algunas formas de realización de la invención, el índice de polidispersidad es inferior a 1,2 o inferior a 1,1. Para oligómeros puros el índice de polidispersidad puede ser menor que 1,08, menor que 1,06, menor que 1,04, menor que 1,02 o menor que 1,01.

15 En una realización, los uno o más oligómeros de ácido láctico o el producto oligomérico tienen una viscosidad inherente a 25°C en el intervalo de  $10^{-3}$  a  $10^{12}$  Pa s, tal como  $10^{-1}$  a  $10^9$  Pa s, 1 a  $10^5$  Pa s, cuando se determina mediante un reómetro.

20 En una forma de realización, el uno o más oligómeros de ácido láctico liberan ácido láctico a lo largo de un período de tiempo de al menos 4 horas, al menos 8 horas, al menos 12 horas, tal como al menos 16 horas, al menos 20 horas, al menos 24 horas, al menos 36 horas, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, o al menos 7 días cuando se expone al agua a temperatura ambiente.

Tal como se comenta aquí antes, se obtiene una mezcla de oligómeros y se puede utilizar como tal. En mezclas de este tipo, está presente normalmente a lo sumo 10-20% p/p de los oligómeros individuales.

Productos oligómeros específicos son:

i) un producto oligomérico que contiene

- 25
- 10-20% p/p de HL<sub>2</sub>
  - 15-25% p/p de HL<sub>3</sub>
  - 10-20% p/p de HL<sub>4</sub> y
  - 8-15% p/p de HL<sub>5</sub>

ii) un producto oligomérico que contiene

- 30
- 10-15% p/p de HL<sub>2</sub>
  - 15-25% p/p de HL<sub>3</sub>
  - 10-15% p/p de HL<sub>4</sub> y
  - 10-15% p/p de HL<sub>5</sub>

iii) un producto oligomérico que contiene

- 35
- 7-15% p/p de HL<sub>2</sub>
  - 7-15% p/p de HL<sub>3</sub>
  - 7-15% p/p de HL<sub>4</sub> y
  - 8-15% p/p de HL<sub>5</sub>

iv) un producto oligomérico que contiene

- 40
- 2,5-10% p/p de HL<sub>2</sub>
  - 4-15% p/p de HL<sub>3</sub>
  - 5-15% p/p de HL<sub>4</sub> y
  - 5-15% p/p de HL<sub>5</sub>

v) un producto oligomérico que contiene



2,5-7,5% p/p de HL<sub>2</sub>

5-10% p/p de HL<sub>3</sub>

5-12% p/p de HL<sub>4</sub> y

5-12% p/p de HL<sub>5</sub>

5 vi) un producto oligomérico que contiene

5-15% p/p de HL<sub>3</sub>

5-15% p/p de HL<sub>4</sub>

5-15% p/p de HL<sub>5</sub>

5-10% p/p de HL<sub>6</sub> y

10 5-15% p/p de HL<sub>7</sub>

vii) un producto oligomérico que contiene

5-10% p/p de HL<sub>3</sub>

5-10% p/p de HL<sub>4</sub>

5-10% p/p de HL<sub>5</sub>

15 5-10% p/p de HL<sub>6</sub> y

5-10% p/p de HL<sub>7</sub>

viii) un producto oligomérico que contiene

2,5-7,5% p/p de HL<sub>3</sub>

5-10% p/p de HL<sub>4</sub>

20 5-10% p/p de HL<sub>5</sub>

5-10% p/p de HL<sub>6</sub> y

5-10% p/p de HL<sub>7</sub>

Otras realizaciones son productos más purificados tales como las siguientes.

25 En otra realización, al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un trimero de ácido láctico (n = 2).

En otra realización, al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un tetrámero de ácido láctico (n = 3).

30 En otra realización, al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un pentámero de ácido láctico (n = 4).

35 En otra realización, al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un hexámero de ácido láctico (n = 5).

En otra realización, al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un heptámero de ácido láctico (n = 6).

40 En otra realización, al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un octámero de ácido láctico (n = 7).

En otra realización, al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos

60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un nonámero de ácido láctico (n = 8).

5 En otra realización, al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un decámero de ácido láctico (n = 9).

*Propiedades acidificantes*

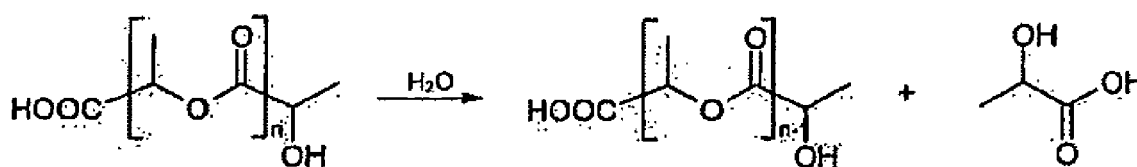
10 Un bajo pH de la vagina se debe a la producción de ácido láctico por parte del metabolismo de los lactobacilos, así como la conversión de glucógeno en ácido láctico por parte de células epiteliales vaginales estrogenizadas. En cultivo, los lactobacilos acidifican su medio de crecimiento a un pH de 3,2 – 4,8. En ese intervalo de pHs se desarrolla un estado estable de equilibrio en que la acidez se convierte en auto inhibitoria. Los organismos anaerobios crecen poco a pH 4,5 o menor. Estudios *in vitro* demuestran que las concentraciones de bacterias asociadas a la BV aumentan con el aumento del pH vaginal. Sin embargo, se ha encontrado que el ácido láctico y un pH bajo provocaron un efecto inhibitor más machacado de estas bacterias que el peróxido de hidrógeno. Sin embargo, cuando hay un aumento en el pH vaginal tal como después del sexo y durante la menstruación, podría producir se un crecimiento excesivo bacteriano. 15 Curiosamente, un pH bajo parece ser importante para la adherencia de los lactobacilos a las células epiteliales. La BV también puede ser producida mediante la inoculación de bacterias asociadas a la BV en una vagina sana tal como se demuestra en el trabajo inicial de Gardner y Duker (Gardner HL, Duques de CD. Haemophilus vaginalis vaginitis. Am J Obstet Gynecol 1955; 69:962-76).

20 Por lo tanto, el mecanismo exacto de la aparición de la BV sigue sin resolverse. La BV está asociada con un número reducido de lactobacilos (LB) y con una menor producción de peróxido de hidrógeno. Hay un aumento en el pH vaginal, y el crecimiento excesivo de organismos asociados a la BV. Actualmente, no se sabe qué causa la reducción de cepas de lactobacilos productoras de peróxido de hidrógeno en la BV.

25 En otras palabras, el objetivo principal para prevenir o tratar la BV es mantener el pH vaginal en 4,5 o menos. Esto evitará el crecimiento excesivo de bacterias patógenas hasta que se restablezcan los LB normales y sean capaces de mantener el pH.

Se puede considerar una terapia reductora del pH intermitente, sobre una base episódica o profiláctica para prevenir o tratar la BV recurrente.

30 La invención incluye un método, así como una formulación para la profilaxis y/o el tratamiento de la vaginosis bacteriana, al proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más oligómeros de ácido láctico o derivados de los mismos o una combinación de tales oligómeros de ácido láctico o derivados de los mismos.



Oligómero de ácido láctico (n)

Oligómero de ácido láctico (n-1)

Ácido láctico

La formulación también puede consistir en una combinación terapéuticamente eficaces de uno o más oligómeros de ácido láctico y lactato.

35 *Adhesividad*

40 La mucoadhesión (o bioadhesión) se define como el proceso mediante el cual macromoléculas sintéticas y naturales se adhieren a diversas superficies de la mucosa en el cuerpo. Si una molécula tiene propiedades mucoadhesivas o si tales materiales mucoadhesivos se incorporan como constituyentes en formulaciones farmacéuticas, la acción local del fármaco o la absorción del fármaco por parte de células de la mucosa se puede mejorar o prolongar. Además de ello, si las propiedades mucoadhesivas están presentes en la molécula, o si se incorporan constituyentes mucoadhesivos, la liberación y la acción del fármaco se pueden aumentar en el sitio de aplicación durante un período prolongado de tiempo.

45 Sí el propio OMLA posee algunas propiedades mucoadhesivas, sin embargo en combinación con otros polímeros presentes en una formulación, que se utiliza como una matriz o revestimiento, el OMLA exhibe una pronunciada mucoadhesividad o al menos alguna mucoadhesividad dependiendo del peso molecular (véase la Tabla I que figura más adelante). Como se verá más adelante, la mucoadhesividad para los geles de OMLA, parches y vagitoria es juzgada como (3) pronunciada a (4) muy pronunciada.

Esta propiedad es inherente a la molécula de OMLA y claramente demostrable, tal como se demuestra en los

experimentos químicos y de preformulación realizados. El grado de mucoadhesividad para OMLA es tan pronunciado que no habrá necesidad de añadir otros constituyentes mucoadhesivos a las formulaciones durante el desarrollo galénico de vagitorios o pesarios basados en OMLA.

- 5 Para polímeros sintéticos, tales como los derivados de celulosa, quitosanos, carbopoles y carbómeros, el mecanismo de la bioadhesión/mucoadhesión es el resultado de un cierto número de diferentes interacciones físico-químicas. Esto también será el o los mecanismos probables para la mucoadhesividad pronunciada que se ve para OMLA.

Tabla I. Propiedades mucoadhesivas de formulaciones OMLA

	Fluido	Gel	Parche	Vagitoria
Ácido láctico, 85% de pureza	0	-	-	-
OMLA (principalmente tetrámero a octámero)	-	3	4	3
OMLA (principalmente pentámero a decámero)	-	4	4	4

- 10 Debe señalarse que el ácido láctico es un líquido y está presente sólo en forma fluida, mientras que el OMLA se vuelve gradualmente más semisólido a sólido, extendiéndose la longitud de la molécula. En las composiciones que comprenden OMLA, el OMLA no está presente en forma fluida, sino sólo en forma semisólida o sólida.

La mucoadhesividad (o bioadhesividad) se proporciona de acuerdo con una escala VAS de 5 puntuaciones, en donde 0 designa sin propiedades mucoadhesivas y 4 designa propiedades mucoadhesivas muy pronunciadas.

- 15 En una forma de realización específica de la presente invención, los uno o más oligómeros de ácido láctico tienen un mucoadhesividad de al menos 3 tal como, p. ej., al menos 4 ó 5 en una escala VAS graduada.

#### *Gestión de la vaginosis bacteriana*

- 20 Al utilizar preparaciones orales o vaginales de metronidazol y clindamicina, las mujeres tendrán una respuesta inicial del 80-90% con el tratamiento, pero no habrá un 15-30% de recaídas dentro de los 3 meses. Al considerar la asociación entre los lactobacilos, la producción de peróxido de hidrógeno, el pH vaginal, y el crecimiento excesivo de bacterias asociadas a la BV, el ajuste de sólo uno de ellos puede ayudar a algunas mujeres con BV recurrente, pero puede ser insuficiente para resolver todos los casos.

Aunque existe una interrelación bien conocida entre los lactobacilos, la producción de peróxido de hidrógeno, el pH vaginal y el crecimiento excesivo de bacterias asociadas a la BV, el factor de iniciación para la BV sigue sin resolverse.

- 25 El tratamiento que sólo se centra en un aspecto de esta interrelación puede beneficiar a algunas mujeres con BV recurrente, pero un enfoque combinado es superior. Dado que la vaginosis bacteriana también puede ser asintomática, a menudo la recurrencia no se puede diferenciar de un fracaso del tratamiento. Por lo tanto, la vaginosis bacteriana recurrente se puede prevenir utilizando una terapia eficaz para el episodio inicial.

- 30 En una realización, el uno o más oligómeros de ácido láctico se utilizan para la preparación de una formulación para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones ginecológicas. En una realización adicional, la infección ginecológica es una infección bacteriana tal como vaginosis bacteriana, colpitis inespecífica, colpitis senil, cervicitis y uretritis. En una forma de realización adicional, la infección ginecológica es una infección por hongos tal como candidiasis (*Candida albicans*), criptococosis, actinomicosis. En una forma de realización adicional, la infección ginecológica es una infección viral tal como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus Herpes simplex (HSV), virus del papiloma humano (VPH).

#### **Formulaciones**

- 35 Un OMLA utilizado de acuerdo con la presente invención se presenta normalmente como una formulación farmacéutica, es decir, el OMLA está presente en la formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 40 Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse del grupo que consiste en soportes, diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, agentes mejoradores del flujo, agentes de ajuste del pH, agentes estabilizantes, agentes de ajuste de la viscosidad, conservantes, gelificantes o agentes de expansión, tensioactivos, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, bases para supositorios, vagitorios o pesarios, bases para cremas, ungüentos, geles, lociones, champús, espumas, aerosoles y similares. La elección específica de excipientes farmacéuticamente aceptables depende de la forma específica o de la formulación, p. ej., de la forma de dosificación. Una persona experta en la técnica puede encontrar orientación, p. ej., en Remington's Pharmaceutical Sciences (Gennaro, Alfonso R., comp., 18 ed, 1990, xvi, Mack, ISBN: 0-912734-04-3).

La formulación final puede comprender también una o varias sales farmacéuticamente aceptables, tales como fosfato,

succinato, lisinato, acetato, cipionato, valerato, hemisuccinato, butirato, o sal trometamol, sola o en combinación. La cantidad de polímero de lactato o derivado incluido en cada una de las preparaciones de dosis puede variar de 0,01 mg a 50 g por unidad de dosis, pero es preferentemente 0,5 mg a 5 g. La formulación de uno o más oligómeros de ácido láctico restaurará el pH fisiológico normal en la vagina. Esto reducirá el número de bacterias anaerobias que causan el mal olor característico desagradable de la vaginosis a través de la producción de trimetilamina.

En una forma de realización de acuerdo con la presente invención, la formulación comprende i) uno o más oligómeros de ácido láctico o un derivado del mismo según se define en cualquiera de los puntos 1-40, ii) una combinación de uno o más oligómeros de ácido láctico o un derivado del mismo según se define en cualquiera de los puntos 1-40, o iii) una combinación de i) y/o ii) y/o ácido láctico para la profilaxis y/o el tratamiento de una infección microbiana de acuerdo con cualquiera de los puntos 1-4.

En una forma de realización, la formulación comprende al menos 0,01% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico. En otra realización, la formulación comprende de aproximadamente 0,02% a 100% p/p tal como, p. ej., de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 1% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 15% a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% p/p o de aproximadamente 15% a aproximadamente 40% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico.

En una forma de realización, el uno o más oligómeros de ácido láctico liberan ácido láctico a lo largo de un período de tiempo de al menos 8 horas, al menos 12 horas, tal como al menos 16 horas, al menos 20 horas, por lo menos 24 horas, al menos 36 horas, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, o al menos 7 días cuando se exponen al agua a temperatura ambiente.

En una forma de realización, la formulación está diseñada para la administración vaginal. En otra forma de realización, la formulación es para administración intravaginal o transvaginal.

En una forma de realización, la formulación es una formulación sólida, semi-sólida o líquida. La formulación galénica de acuerdo con la presente invención está en forma de un tampón, vagitorio, aerosol vaginal, copa vaginal, gel vaginal, inserto vaginal, parche vaginal, anillo vaginal, esponja vaginal, supositorio vaginal, crema vaginal, emulsión vaginal, espuma vaginal, loción vaginal, ungüento vaginal, polvo vaginal, champú vaginal, disolución vaginal, aerosol vaginal, suspensión vaginal, comprimido vaginal, varilla vaginal, espuma vaginal, disco vaginal, envase semipermeable y cualquier combinación de los mismos.

En una forma de realización, el agente farmacéutico de la formulación de acuerdo con la invención se incorpora en el dispositivo en forma de un sistema de administración de fármacos de liberación controlada.

En una forma de realización, la formulación comprende glucógeno o precursores o derivados de los mismos, p. ej., para servir como una fuente de sustento para *Lactobacillus*.

En otra forma de realización, la formulación comprende probióticos en forma de microorganismos vivos tal como *Lactobacillus acidophilus* o especies similares, que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud en el huésped, lo que resulta en un restablecimiento en lactobacilos de la flora vaginal de dominante en *Lactobacillus*.

En una forma de realización adicional, los agentes de ajuste del pH proporcionan un pH inferior a 5, tal como inferior a 4 con el fin de obtener una restauración más rápida del medio ácido para optimizar la respuesta terapéutica y el nuevo crecimiento de lactobacilos.

Una persona experta en la técnica encontrará orientación, p. ej., en Remington's Pharmaceutical Sciences para la preparación de este tipo de formas y para la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados.

La formulación de acuerdo con la invención está diseñada para ser administrada a la vagina. Son adecuadas las siguientes formas de dosificación:

*Agentes fomentadores del ajuste de la viscosidad o de la adhesión*

En una forma de realización de la invención la formulación comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, seleccionados del grupo que consiste en derivados de celulosa tal como hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), metil-celulosa, hidroxietil-celulosa (HEC), hidroxipropil-celulosa (HPC), etil-hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa y carboximetil-celulosa de sodio (CMC de Na), derivados de almidón tal como almidón moderadamente reticulado, polímeros acrílicos tales como carbómero y sus derivados (Polycarbophyl, Carbopol®, etc.); poli(óxido de etileno) (PEO), quitosano (poli-(D-glucosamina); polímeros naturales tales como gelatina, alginato de sodio, pectina, escleroglucano, tragacanto, gelano, goma de xantano o goma guar, poli co-(metilvinil-éter/anhidrido maleico), celulosa microcristalina/Avicel®), y croscarmelosa. En otra realización de la invención, la concentración del excipiente farmacéuticamente aceptable está en el intervalo de 0,05 a 10 por ciento en peso, tal como de 0,1 a 5 por ciento en peso, de la formulación. Todavía en otra realización, el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables son agentes que fomentan la mucoadhesividad vaginal y/o agentes de ajuste de la viscosidad.

*Propiedades antimicrobianas*

Un estudio microbiológico durante todo el ciclo menstrual ha demostrado que la concentración de especies no LB era mayor en la menstruación. Por lo tanto, existe un potencial para la proliferación bacteriana en ese momento, ya que existe una inestabilidad de la flora vaginal.

- 5 La idea de la adición de componentes antibacterianos a la preparación es que las bacterias patógenas producen enzimas hidrolíticas que degradan el revestimiento vaginal mucina. Este efecto de los patógenos daña el revestimiento de la mucosa vaginal normal protector.

10 La formulación también puede incluir uno o más agentes antimicrobianos tales como antibióticos tales como clindamicina o metronidazol, aceites esenciales, tal como aceite del árbol del té, cationes o elementos tales como Hg, Cu, Pb o Ag, antimicótico de polieno, imidazol, triazol, aliaminas, equinocandina, aciclovir, amantadina, alcoholes, compuestos de amonio cuaternario, ácido bórico, gluconato de clorohexidina, peróxido de hidrógeno, peróxido de hidrógeno de urea, yodo, mercurocromo, dihidrocloruro de octenina, compuestos fenólicos (ácido carbólico), cloruro de sodio, hipoclorito de sodio, nonoxinol, así como combinaciones y/o mezclas de tales agentes. Un compuesto de oxigenación tal como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> proporcionará un medio desfavorable para las bacterias anaerobias patógenas  
15 características de la vaginosis bacteriana. Además, algunos compuestos oxigenantes tales como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> también pueden añadir propiedades antibacterianas para los patógenos. Los lactobacilos, que por sí mismos producen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, se ven afectados de manera menos adversa de, p. ej. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

20 El agente antimicrobiano se puede utilizar en concentraciones apropiadas reconocidas por una persona experta en la técnica. La concentración de agente antimicrobiano puede ser mayor que 0,01 por ciento en peso tal como es en el intervalo de 0,01 a 50 por ciento en peso tal como 0,01 a 25 por ciento en peso, 0,05 a 25 por ciento en peso, 0,1 a 10 por ciento en peso, 0,5 a 5 por ciento en peso de la formulación.

En una forma de realización de acuerdo con la invención, la formulación comprende, además, un agente antibacteriano seleccionado del grupo que consiste de clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacin, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, ceftoxina y cloroquinaldol.

- 25 En otra forma de realización de acuerdo con la invención la formulación comprende, además, una formulación de uno o más agentes antibacterianos para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones ginecológicas tal como se definen en esta memoria.

30 En otra forma de realización de acuerdo con la invención, el agente antibacteriano se selecciona entre el grupo que consiste en clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacin, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, ceftoxina.

En otra forma de realización de acuerdo con la invención, la cantidad de agente antibacteriano está en el intervalo de 5 mg a 1000 mg por dosis.

En otra forma de realización de acuerdo con la invención, el agente antibacteriano, seleccionado del grupo que consiste en tetraciclina, doxiciclina, azitromicina o eritromicina se incorpora en un tampón.

- 35 En otra forma de realización de acuerdo con la invención la formulación comprende, además, uno o más agentes antibióticos de amplio espectro.

40 En una forma de realización adicional de acuerdo con la invención, el agente antibiótico de amplio espectro se selecciona del grupo que consiste en clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacina, norfloxacin, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, ceftoxina para la profilaxis y/o el tratamiento de gonorrea o infecciones por clamidia. Todavía en otra forma de realización adicional de acuerdo con la invención, la cantidad de agente antibiótico de amplio espectro está en el intervalo de 100 mg a 3000 mg por dosis.

45 En una forma de realización adicional de acuerdo con la invención, el agente antibiótico de amplio espectro se selecciona del grupo que consiste en tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, lumefloxacina, norfloxacin, afloxam, ciproflaxina, azitromicina o ceftoxina para la profilaxis y/o el tratamiento de gonorrea. En una forma de realización adicional de acuerdo con la invención, la cantidad de agente antibiótico de amplio espectro está en el intervalo de 400 mg a 3000 mg por dosis.

50 En una forma de realización adicional de acuerdo con la invención, la formulación comprende, además, uno o más agentes antibióticos de amplio espectro, seleccionados del grupo que consiste en tetraciclina, doxiciclina y eritromicina para el tratamiento de infecciones por clamidia. Todavía en una forma de realización adicional, la cantidad de agente antibiótico de amplio espectro está en el intervalo de 100 mg a 2000 mg por dosis. Todavía en una forma de realización adicional, la formulación está en forma de un tampón.

En una forma de realización de acuerdo con la invención la formulación comprende, además, un agente anticlamidial, seleccionado del grupo que consiste en tetraciclina, doxiciclina y eritromicina.

En una forma de realización de acuerdo con la invención, la formulación comprende, además, un agente antifúngico

seleccionado del grupo que consiste en miconazol, terconazol, isoconazol, fenticonazol, fluconazol, nistatina, cetoconazol, clotrimazol, butoconazol, econazol, tioconazol, itraconazol, 5-fluoracilo y metronidazol. En otra forma de realización, la cantidad de agente antifúngico por dosis está en el intervalo de 0,1 mg a 2000 mg para el tratamiento de la candidiasis. En una forma de realización adicional, uno o más agentes antifúngicos seleccionados entre el grupo que

5 consiste de cetoconazol, miconazol y metronidazol y, opcionalmente, el agente se incorpora en un tampón.  
En una forma de realización de acuerdo con la invención la formulación comprende, además, un agente espermicida

En una forma de realización de acuerdo con la invención, la formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 60-64, que comprende, además, un agente antiviral seleccionado entre el grupo que consiste en aciclovir, fenciclovir, valaciclovir y AZT.

10 En una forma de realización de acuerdo con la invención, la formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 60-63, en donde la formulación comprende, además, un agente antiviral. En otra forma de realización, el agente antiviral se selecciona entre el grupo que consiste en aciclovir, fenciclovir, valaciclovir y AZT. En una forma de realización adicional, la cantidad de agente antiviral está en el intervalo de 100 mg a 1200 mg por dosis. Todavía en una forma de realización adicional, el agente antiviral es aciclovir y se incorpora en un tampón.

15 En una forma de realización de acuerdo con la invención, la formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 65-66 que comprende, además, un agente tricomonocida o parasiticida seleccionado del grupo que consiste en metronidazol y clotrimazol.

20 En una forma de realización de acuerdo con la invención, la formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 65-67, en donde la formulación comprende, además, metronidazol para el tratamiento de tricomoniasis. En otra forma de realización, la cantidad de metronidazol está en el intervalo de 10 mg a 750 mg por dosis.

#### *Agentes antiadherencia*

25 La formulación puede comprender, además, uno o más agentes antiadherencia. Los lactobacilos que confieren las propiedades acidificantes favorables en el medio vaginal no se adhieren a la mucosa vaginal. Sin embargo los hongos patógenos se adhieren a la mucosa y bacterias patógenas pueden estar en contacto con la mucosa y degradar el revestimiento protector de la mucosa vaginal sana normal. Esto puede aumentar el riesgo de recurrencia de la vaginosis en pacientes susceptibles. Por lo tanto, una formulación incluye uno o varios compuestos que impiden que una mucoadhesión de este tipo por patógenos pueda ser beneficiosa para la profilaxis, la prevención y el tratamiento de la vaginosis bacteriana. La presente invención puede incluir uno o varios materiales de núcleo del soporte que impiden la mucoadhesión de microorganismos patógenos, preferentemente bacterias anaerobias y hongos. Agentes antiadherencia pueden ser agentes que sirven ya sea como una barrera que evita la adherencia o como un agente que hace que los microorganismos ya adheridos se desadhieran. Ejemplos de agentes antiadherencia que causan desadherencia pueden ser manosa, lactosa, xilitol y otros azúcar-alcoholes. La formulación final puede consistir en combinaciones y/o mezclas de varios compuestos, cada uno en cantidades eficaces cuando se usan solos o juntos.

35 En una forma de realización de la invención, el agente antiadherencia se selecciona del grupo que consiste en manosa, lactosa, xilitol y otros azúcar-alcoholes.

En otra forma de realización de la invención, la cantidad de agente antiadherencia está en el intervalo de 0,01 a 10 por ciento en peso, tal como de 0,1 a 5 por ciento en peso, de la formulación.

#### *Tensioactivos*

40 En una forma de realización de acuerdo con la presente invención, la formulación comprende uno o más tensioactivos seleccionados del grupo que consiste en lauril-sulfato de sodio, polisorbatos, ácidos biliares, sales biliares, lecitina, fosfolípidos, laurato de metilo, ácido oleico, alcohol oleílico, mono-oleato de glicerol, dioleato de glicerol, trioleato de glicerol, monoestearato de glicerol, monolaurato de glicerol, fosfolípidos, monolaurato de propilenglicol, dodecil-sulfato de sodio, éster de sorbitán, sal de ácido cólico, ácido colánico, poloxámero, Cremophor, y otros lípidos polioxiethylados, y cualquier combinación de los mismos.

45 En una forma de realización adicional de acuerdo con la presente invención, la concentración del tensioactivo está en el intervalo de 0,01 a 10 por ciento en peso, tal como de 0,1 a 5 por ciento en peso de la formulación.

En una forma de realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable de la formulación de acuerdo con la invención es un soporte lipófilo o hidrófilo. Ejemplos de soportes lipófilos son ceras, aceites, miristato de isopropilo, triglicéridos sólidos y manteca de cacao. Ejemplos de soportes hidrófilos son glicerol, propilenglicol, polioxiethylenglicol.

50 En otra forma de realización, la formulación de acuerdo con la invención es para la entrega intravaginal y comprende uno o más soportes lipófilos o hidrófilos y uno o más agentes mucoadhesivos en concentraciones totales en el intervalo de 60 a 90% p/p y de 5 a 25% p/p, respectivamente.

En otra forma de realización, la formulación de acuerdo con la invención es para la entrega transvaginal y comprende uno o más soportes lipófilos o hidrófilos, uno o más agentes mucoadhesivos, y uno o más potenciadores de la

penetración o promotores de la sorción, en concentraciones totales en el intervalo de 60 a 90% p/p, de 5 a 25% p/p, y de 5 a 20% p/p, respectivamente.

En otra forma de realización, la formulación comprende, además, uno o más soportes lipófilos de glicéridos semi-sintéticos de ácidos grasos saturados de 8-18 átomos de carbono.

- 5 En otra forma de realización, la formulación comprende, además, el soporte hidrófilo polietilenglicol de un peso molecular de 400 a 6000. En una forma de realización adicional, la concentración de polietilenglicol está en el intervalo de 60 a 90% p/p.

- 10 En otra forma de realización, la formulación comprende, además, los agentes mucoadhesivos alginato, pectina o hidroxipropil-metilcelulosa. En una forma de realización adicional, la concentración de hidroxipropil-metilcelulosa está en el intervalo de 5 a 20% p/p. Todavía en una realización adicional, el potenciador de la penetración es un agente tensioactivo, sal biliar, o etoxiglicol. Todavía en una realización adicional, la concentración de etoxiglicol está en el intervalo de 5 a 30% p/p.

- 15 En otra forma de realización de acuerdo con la presente invención, la formulación comprende uno o más oligómeros de ácido láctico, uno o más derivados de los mismos, o una combinación de uno o más oligómeros de ácido láctico y uno o más derivados de los mismos en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable y no tóxico que comprende de aproximadamente 60 a 90% p/p de soporte lipófilo o hidrófilo y de aproximadamente 5 a aproximadamente 25% p/p de agente mucoadhesivo para la entrega intravaginal, o de aproximadamente 60 a aproximadamente 90% p/p de soporte lipófilo o hidrófilo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25% p/p de agente mucoadhesivo y de aproximadamente 5 a 20% p/p de potenciador de la penetración para la entrega transvaginal.

- 20 En otra forma de realización de acuerdo con la presente invención, la formulación comprende, además, un vehículo lipófilo de glicérido semi-sintético de ácidos grasos saturados de 8-18 átomos de carbono, en donde el soporte hidrófilo es polietilenglicol de un peso molecular de 400 a 6.000 en el intervalo de 60 a 90% p/p, y en donde el agente mucoadhesivo es alginato, pectina o hidroxipropil-metilcelulosa, en donde la concentración de hidroxipropil-metilcelulosa está en el intervalo de 5 a 20% p/p; y en donde el potenciador de la penetración es un agente tensioactivo, sal biliar o etoxiglicol, en donde la cantidad de etoxiglicol está en el intervalo de 5 a 30% p/p.

#### *Dispositivo*

- 30 En una forma de realización, la formulación de oligómeros de ácido láctico de acuerdo con la presente invención puede ser un dispositivo para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones bacterianas microbianas ginecológicas, que suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más oligómeros de ácido láctico o derivados de los mismos, o una combinación de uno o más oligómeros de ácido láctico o derivados de los mismo por vía intravaginal o transvaginal al útero o a la circulación general a través de una mucosa vaginal, a un sujeto en necesidad del mismo.

En una forma de realización, la presente invención comprende un dispositivo para el suministro de una formulación tal como se define en esta memoria para la profilaxis y/o el tratamiento de una infección ginecológica según se define en esta memoria.

- 35 En otra forma de realización de acuerdo con la presente invención, el dispositivo es intravaginal.

En otra forma de realización de acuerdo con la presente invención, la formulación comprendida en el dispositivo se administra por vía intravaginal o transvaginal.

- 40 En una forma de realización, la formulación es una formulación sólida, semi-sólida o líquida. En otra forma de realización según la presente invención, la formulación galénica está en forma de un tampón, vagitorio, copa vaginal, inserto vaginal, parche vaginal, anillo vaginal, esponja vaginal, aerosol vaginal, polvo vaginal, varilla vaginal, espuma vaginal, disco vaginal, envase semipermeable y cualquier combinación de los mismos.

En otra forma de realización de acuerdo con la presente invención, el agente farmacéutico se incorpora en el dispositivo en forma de un sistema de administración de fármacos de liberación controlada.

#### *Kit*

- 45 En una realización, la formulación de oligómeros de ácido láctico estar en un kit para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones ginecológicas según se define en esta memoria, que comprende al menos un primer y un segundo componentes, en donde el primer componente comprende una formulación según se define en esta memoria y el segundo componente comprende instrucciones para el uso de la formulación.

- 50 En otra forma de realización, el primer componente del kit comprende una formulación según se define en esta memoria y el segundo componente comprende medios para la administración de la formulación.

En una forma de realización adicional, un tercer componente adicional del kit comprende instrucciones para el uso de la formulación.

En otra forma de realización, el kit puede comprender una formulación que está en forma de un dispositivo vaginal y los medios para la administración es un aplicador.

#### *Envase*

5 En una realización, la presente invención comprende un envase o recipiente para el almacenamiento de un kit tal como se define en esta memoria.

#### *Método de tratamiento*

10 En un aspecto, se describe un método para la profilaxis y/o el tratamiento de una infección ginecológica, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una dosis eficaz de uno o más oligómeros de ácido láctico tal como se define en esta memoria, opcionalmente en forma de una formulación según se define en esta memoria.

En otro aspecto, se describe un método para la gestión, la profilaxis y/o el tratamiento de olor procedente del flujo vaginal, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una dosis eficaz de uno o más oligómeros de ácido láctico según se definen en esta memoria, opcionalmente en forma de una formulación según se define en esta memoria.

15 Todavía en otro aspecto, se describe un método para la gestión, la profilaxis y/o el tratamiento de olor procedente del flujo vaginal, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una dosis eficaz de uno o más oligómeros de ácido láctico según se definen en esta memoria, opcionalmente en forma de una formulación según se define en esta memoria, y en el que la formulación comprende un dispositivo sanitario.

#### **Leyenda de las figuras**

20 Fig. 1. OMLA 12 (saco de diálisis) - cambios de pH. Cuando OMLA (sustancia) se coloca en una bolsa de diálisis, debido a que disminuye el pH de difusión (OMLA y LA de la degradación) del compartimiento acuoso exterior. El cambio de pH se produce durante un largo tiempo; a pesar de reemplazar agua fuera de la bolsa de diálisis después de 3, 7 y 47 h. A) pH 1 h después de la sustitución del líquido. B), C) y D) cambio de pH a lo largo de los períodos comprendidos entre el intercambio de agua fuera de la bolsa de diálisis.

25 Fig. 2. OMLA 31 (saco de diálisis) - cambios de pH. Este es el mismo tipo de experimento que la Fig. 1, pero con OMLA 31. El agua se cambió después de 6, 46 y 88 horas. Están presentes menos componentes de bajo peso molecular y el efecto es más débil y más lento que el esperado. La Fig. 2A representa el valor de pH 1 h después de la sustitución del líquido, y las Figs. 2B-2D muestran el cambio de pH a lo largo de los períodos comprendidos entre el intercambio de agua fuera de la bolsa de diálisis.

30 Fig. 3. El perfil de liberación de ácido láctico libre a partir de OMLA 31 (0,209 g) determinado por la titulación con KOH mediante agitación magnética en agua a 20°C La figura presenta la cantidad de ácidos (OMLA de bajo peso molecular y LA) disueltos en agua. La mitad del OMLA es probablemente de bajo peso molecular, mientras que el resto se disuelve lentamente.

35 Fig. 4. A) Cambios en los valores de pH (media) fuera de la bolsa de diálisis: el OMLA permite mantener un pH bajo durante un tiempo más largo que LA. B) Perfiles de liberación de LA y OMLA de la bolsa de diálisis: El ácido láctico se libera de la bolsa de diálisis de inmediato, mientras que el 50% del OMLA (mayor peso molecular) se libera de forma rápida y el 50% es liberado lentamente (línea central). OMLA del peso molecular más alto no se hidroliza en el agua durante mucho tiempo, ya que la línea central es más alta que la línea más baja (liberación de ácidos a partir de OMLA).

40 Fig. 5. A) Flujo a través de celdillas para supositorios a 37°C. B) Los cambios del pH del agua aceptora (a 37°C) en función del tiempo en el Ejemplo 4.

45 Fig. 6 A) Flujo a través de celdillas para supositorios a 37°C. La liberación de ácidos (% total) a partir de pesarios no depende de la relación OMLA-gelatina. B) Flujo a través de celdillas para supositorios a 37°C. Debido al menor contenido de OMLA en el pesario 0,1/3g es la disminución del pH más baja. Por lo tanto, el contenido en OMLA en la formulación es un factor que permite la regulación del pH.

50 Fig. 7. A) La liberación de LA a partir de un gel en una celda magnética de diálisis a 37°C. La liberación de ácidos OMLA a partir de gel se prolonga y no muestra el "estallido" inicial observado para OMLA (Fig. 3). B) Los cambios del pH del agua aceptora (a 37°C) en función del tiempo en el Ejemplo 7, en una celda magnética de diálisis a 37°C El pH del fluido aceptor es constante durante un largo tiempo debido a la lenta liberación de ácidos OMLA a partir del gel de HEC.

Fig. 8. A) Matraz con agitador magnético a 37°C. La línea inferior presenta la liberación de ácidos OMLA a partir del disco de EC, mientras que la superior muestra que parte del OMLA liberada del disco sigue estando no degradada y libera ácidos únicamente después de una hidrólisis completa. B) Matraz con agitador magnético a 37°C. La liberación lenta de OMLA y ácidos OMLA a partir del disco resulta en una reducción del



pH durante un tiempo muy largo, a pesar del cambio frecuente de los medios aceptores por agua pura.

Fig. 9. Análisis de masas ESI de oligómeros de LA producidos por calentamiento a 120°C durante A) 10, B) 20 y C) 31 horas, respectivamente.

5 Fig. 10 Liberación de ácido láctico a través de la hidrólisis de OMLA 30. La liberación de ácido está representada en porcentaje del contenido total de ácidos de OMLA 30. La titulación se realizó con KOH. El efecto de liberación de ácido se puede ver hasta durante 48 h.

10 Fig. 11. Cuatro formulaciones diferentes de tabletas liofilizadas que contienen, respectivamente, diferentes polímeros mucoadhesivos; A (HMPC (a), testado in vivo), B (HMPC + MC (b)), C (HMPC + MC (c)) y D (HEC (d)), la cantidad de polímero dada en el Ejemplo 15 para cada una de las formulaciones. La liberación de ácido se da como porcentaje del contenido total de ácido de OMLA 30 titulada frente a KOH.

Fig. 12A. El seguimiento de la administración de OMLA 30 en la formulación de pesario, que exhibe tanto un efecto inmediato como un efecto prolongado sobre el pH en el tracto vaginal.

Fig. 12B. El seguimiento de la administración de OMLA 30 en la formulación de comprimido vaginal liofilizada, que exhibe un efecto algo más lento sobre la disminución del pH y una duración total de 72 h.

15 Fig. 12C El seguimiento de la administración de gel Lactal® que exhibe un efecto inmediato sobre el pH, pero sin tendencia alguna de cualquier efecto persistente por mantener un pH bajo.

Fig. 12D. El seguimiento de la administración de Vivag®, inicialmente aumentando el pH y, posteriormente, reduciendo el mismo. El efecto de disminución parece estar presente a lo largo de un período de poco más de 12 h.

## 20 Ejemplos

### Ejemplo 1

#### Preparación de un oligómero de ácido láctico

25 Oligómeros de ácido láctico (OMLA) se produjeron por calentamiento de una calidad comercial de ácido láctico (LA), que contiene 85% de LA y 15% de agua, a 120°C en tubos abiertos durante diferentes momentos, oligomerizando así LA en diversos grados y produciendo productos con viscosidad variable. El número del producto OMLA (p. ej. OMLA 12) indica el número de horas que se calentó.

Los diversos oligómeros se caracterizaron como se describe en el Ejemplo 9.

### Ejemplo 2

#### Liberación in vitro de ácido láctico a partir de OMLA 12

30 Este experimento demuestra la eficacia de OMLA como una fuente de componentes de carácter ácido y para la retención de pH bajo durante un tiempo prolongado.

35 Liberación de la acidez a partir de OMLA (OMLA 12, formado después de 12 horas a 120°C). OMLA 12, 1 g, se colocó en una bolsa de diálisis que se dispuso en agua destilada, 50 ml, a temperatura ambiente. El agua se agitó continuamente con un agitador magnético. El pH del agua se midió a intervalos regulares, después de reemplazar el líquido, así como durante los intervalos entre intercambios. Después de 3, 7 y 47 horas el agua se cambió por agua fresca. Los resultados se muestran en la Fig. 1, en que los gráficos demuestran los cambios de pH medido en el agua fuera de la bolsa de diálisis. La Fig. 1A representa el valor de pH 1 h después de la sustitución del líquido, y las Figs. 1B-1D muestran el cambio de pH a lo largo de los períodos comprendidos entre los cambios de agua fuera de la bolsa de diálisis. Es evidente que OMLA produce ácido durante muchas horas (días) durante las condiciones experimentales.

40 Los resultados indican que la liberación de componentes de carácter ácido a partir de OMLA es constante y prolongada.

**Ejemplo 3****Liberación *in vitro* de ácido láctico a partir de OMLA 31**

Este experimento demuestra la eficacia de OMLA como una fuente de componentes de carácter ácido y para la retención de un pH bajo durante un tiempo prolongado, y permite la comparación de si el efecto se puede relacionar con el peso molecular de OMLA.

Se llevó a cabo un experimento idéntico al del Ejemplo 2 con OMLA 31 (formado después de 31 horas a 120°C), aunque el agua fuera del saco de diálisis se cambió con mayor frecuencia (cada hora hasta 7 h, y más tarde después de 21, 45 y 88 h). Los resultados se muestran en la Figura 2. La Fig. 2A representa el valor de pH 1 h después de la sustitución del líquido, y las Figs. 2B-2D muestran el cambio de pH a lo largo de los períodos comprendidos entre los intercambios de agua fuera de la bolsa de diálisis.

Las conclusiones son las mismas que las dadas en el Ejemplo 2. Además de ello, se demuestra que, dependiendo del peso molecular de OMLA, la reducción del pH puede ser mayor o menor: pH entre 3 y 4,5 era más fácil de mantener cuando se utilizó OMLA 31, mientras que con OMLA 12 el pH estaba por debajo de 3,0 durante intervalos de tiempo prolongados.

**Ejemplo 4****Titulación de los grupos carboxílicos libres en OMLA**

El experimento demuestra la acidez de OMLA como un contenido de grupos carboxílicos y evalúa la tasa de hidrólisis para OMLA en LA libre.

209 mg de OMLA 31 se suspendieron en agua pura a 20°C y la disolución se tituló con KOH (0,01 M) hasta obtener una disolución neutra (como se verifica con un indicador de pH). La cantidad de KOH necesaria para neutralizar la disolución en tiempo cero era equivalente a aproximadamente 100 mg de LA. A intervalos regulares, cuando la producción espontánea de LA había rebajado el pH, se añadió más KOH para mantener la disolución neutra. Los resultados se muestran en la Figura 3, y demuestran que hay una producción bastante constante con el tiempo de equivalentes de LA a partir de OMLA 31, unos pocos mg por hora durante condiciones neutras. (Se espera que todo el OMLA 31 se hidrolice cuando se han contabilizado aproximadamente 230-240 mg de LA).

Los resultados demuestran que la degradación de OMLA a LA libre es lenta, pero el entorno inicialmente ácido se produce debido a los grupos carboxílicos libres de OMLA.

**Ejemplo 5****Comparación de la liberación *in vitro* de ácido láctico a partir de ácido láctico y OMLA 30, respectivamente, a través de una membrana de diálisis**

El experimento demuestra la diferencia entre LA y OMLA en relación con la capacidad de mantener constante el pH de carácter ácido y demuestra que la hidrólisis de OMLA a LA es lenta. 200 mg de LA u OMLA se dispusieron en bolsas de diálisis. Las bolsas se sumergieron en 50 ml de agua (37°C) y se agitaron a la misma temperatura durante 48 horas. Después de 3, 6, 24 y 48 horas se eliminó el líquido aceptor y se sustituyó por agua fresca. El pH se midió a intervalos regulares. El líquido se tituló con KOH 0,1 ó 0,01 M para medir cuantos equivalentes de LA se liberan. A continuación, se añadió un exceso de KOH y después de 24 horas la solución se tituló con HCl 0,1 ó 0,01. Esto se hizo para evaluar la cantidad del polímero disuelta, pero no se sometió a hidrólisis. Los resultados se presentan en la Fig. 4A. El pH se midió fuera de las bolsas de diálisis cada hora entre 1 y 10, y periódicamente hasta 48 horas (Fig. 4B).

LA se libera de la bolsa de diálisis de inmediato, mientras que el 50% de OMLA (porción con menor peso molecular y LA libre) se libera rápidamente y OMLA se libera lentamente. La porción de OMLA que se difunde a través de la membrana de diálisis, pero no libera LA se puede medir después de hidrólisis total con KOH (línea central, Fig. 4A). Si OMLA se coloca en la bolsa de diálisis, la liberación lenta de los componentes de carácter ácido permite mantener constante el pH de carácter ácido durante mucho tiempo a pesar de los frecuentes cambios de agua en el exterior de la membrana de diálisis. El LA por sí mismo no es capaz de mantener constante el pH de carácter ácido, ya que está todo él presente en el medio aceptor después de poco tiempo y se retira mientras se intercambia el fluido aceptor. Esto demuestra que OMLA es adecuado para mantener constante el entorno de carácter ácido, y este efecto no es posible cuando se utiliza LA.

**Ejemplo 6****Liberación *in vitro* de ácido láctico a partir de una formulación que contiene OMLA 16**

Preparación de pesarios	[g]
OMLA 16	1,0
Gelatina	0,35
Agua	0,3
Glicerol	1,35

5 OMLA se mezcló junto con una parte del glicerol. El resto de las sustancias se mezclaron y se calentaron hasta que la gelatina se disolvió y se añadió a la mezcla de glicerol y OMLA. Después de la homogeneización, la mezcla se vertió en moldes para pesarios y se refrigeró. Los pesarios (2,5 g) se colocaron en el aparato de flujo de la Farmacopea Europea para el ensayo de disolución de supositorios y se realizó el ensayo de liberación. El aceptador era agua (37°C, el caudal era de 12,5 ml / h). Después de 2, 4, 6, 8 y 10 h se recogió el líquido y se midió el contenido de LA y el pH. El perfil de liberación de LA, así como el pH del agua se muestran en las Figs. 5A y 5B. A pesar de la rápida desintegración y  
10 disolución de gelatina a partir de los pesarios la liberación de ácido continúa durante un largo tiempo. La liberación de ácidos resulta en un pH bajo durante mucho tiempo, a pesar del hecho de que en cada instante está fluyendo agua fresca a través de la cámara – el propio LA habría sido eliminado por completo durante este tiempo.

Otro experimento se llevó a cabo como se describe anteriormente con diferentes cantidades de OMLA en los pesarios, de 33% (como en el Ejemplo 4) a través de 16,5% a 3,3%. Los resultados se muestran en la Fig. 6. La liberación de ácidos (% total) a partir de pesarios no depende de la relación OMLA - gelatina, aunque debido al contenido más bajo  
15 de OMLA en el pesario 0.1/3g la reducción del pH es la más pequeña. Por lo tanto, el contenido en OMLA en la formulación es un factor que permite la regulación del pH.

El pesario basado en gelatina es una formulación apropiada que permite la liberación prolongada de LA y la reducción del pH del entorno de una manera dependiente de la relación OMLA - base de pesario.

**Ejemplo 7****Liberación *in vitro* de ácido láctico a partir de OMLA 20 en una formulación de gel**

Preparación de gel:	[g]
OMLA 20	1,0
Hidroxietil-celulosa	0,25
Glicerol	1,5
Etanol al 95% v/v	2,0
Agua	hasta 10,0

OMLA se disolvió en una mezcla de etanol y glicerol. La hidroxietil-celulosa se suspendió en agua y se añadió a la disolución de OMLA al tiempo que se agitaba intensamente. A continuación, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó  
25 continuamente hasta que se formó el gel. Se dispuso 1 g del gel (OMLA al 10%) en una cámara magnética de diálisis y se agitó en 50 ml de agua a 37°C. Después de 1, 4, 8, 24 y 28 horas, 20 ml del líquido aceptor se sustituyeron por agua fresca (37°C). Se midió el pH de las muestras y 10 ml de la muestra se titularon con KOH 0,01 M y a partir de ésta se calculó la cantidad de LA. Los resultados se muestran en la Fig. 7.

La liberación de ácidos de OMLA a partir del gel se prolonga y no muestra el "estallido" inicial, como se observó para la sustancia OMLA (Fig. 3), lo que resulta de la liberación lenta de OMLA de la matriz de gel. Como consecuencia, el pH del fluido aceptor es constante durante mucho tiempo.

**Ejemplo 8****Liberación *in vitro* de ácido láctico a partir de OMLA 10 en una formulación de disco**

Este experimento demuestra si OMLA se puede incorporar en una formulación sólida no degradable que puede liberar  
35 componentes ácidos y mantener el pH reducido del entorno.

Preparación del disco:

Se disolvieron 0,5 g de OMLA 10 y 2,5 g de etilcelulosa juntos en cloruro de metileno. La mezcla se colocó en una placa de Petri, en donde se dejó que el disolvente se evaporara y se formó el disco.

Ensayo de liberación:

5 El disco fue cortado en dos partes y las dos se colocaron en matraces separados llenos de 50 ml de agua (37°C). El contenido de los matraces se agitó a 37°C y después de 1, 3, 6, 24, 48, 72 y 96 h se separó el líquido y se sustituyó por agua fresca.

10 25 ml del líquido recogido se tituló con KOH 0,01 M. Con el fin de evaluar la cantidad de los componentes de carácter ácido que se liberaba pero que no se hidrolizaba, se añadió el exceso de la base y después de unas pocas horas la mezcla se tituló con HCl 0,01 M. La Fig. 8A presenta los resultados del ensayo de liberación de sin (muestra A) y con la etapa de hidrólisis adicional (muestra B).

El pH se midió en el resto del líquido. La Fig. 8B presenta los cambios en el valor del pH con el progreso del experimento.

15 La Fig. 8A demuestra que la liberación de componentes de carácter ácido a partir del disco de etilcelulosa es lento y se puede mantener durante mucho tiempo (días). Después de 5 días, sólo se liberó el 15-20% de LA. Esto mantiene constante el pH de carácter ácido del fluido aceptor, a pesar de intercambio parcial por agua fresca. El OMLA también se libera, lo cual se presenta después de la hidrólisis total a LA (muestra B). Después de 4 días, casi el 70% de OMLA todavía reside en el disco. Al cambiar la composición de la matriz se pueden conseguir diferentes tasas de liberación del fármaco a partir del disco.

20 **Ejemplo 9**

**Análisis de masas de oligómeros de LA producidas por calentamiento a 120°C durante 10, 20 y 31 horas, respectivamente.**

25 Análisis de masas ESI de oligómeros de LA, producido simplemente por calentamiento de LA a 120°C en diferentes momentos. Los productos se prepararon mediante calentamiento de LA a 120°C durante 10 (Fig. 9A), 20 (Fig. 9B) y 31 (Fig.9C) horas.

Los picos corresponden a: 145: dímero cíclico y H<sup>+</sup>, 257: trímero y Na<sup>+</sup>, 329: tetrámero y Na<sup>+</sup>, 401: pentámero y Na<sup>+</sup>, 473: hexámero y Na<sup>+</sup>, 545: heptámero y Na<sup>+</sup>, 617: octámero y Na<sup>+</sup>, 689: nonámero y Na<sup>+</sup>, 761: decámero y Na<sup>+</sup>, 833: undecámero y Na<sup>+</sup>, 905: dodecámero y Na<sup>+</sup>, 977: tridecámero y Na<sup>+</sup>, 1049: tetradecámero y Na<sup>+</sup>, 1121: pentadecámero y Na<sup>+</sup>, 1193: hexadecámero y Na<sup>+</sup>, 1265: heptadecámero y Na<sup>+</sup>, etc.

30 La "distribución de Gauss" se desplaza lentamente a pesos moleculares más altos con el tiempo de calentamiento. Otros parámetros, además de tiempo, p. ej., temperatura, contenido en agua, presión, catalizador, etc. influirán en el resultado. Mediante la mezclado de productos oligoméricos obtenidos de diferentes formas es posible preparar mezclas oligoméricas con cualquier composición.

**Ejemplo 10**

35 **Propiedades mucoadhesivas de formulaciones OMLA**

Se llevaron a cabo experimentos químicos y de preformulación con el fin de determinar la mucoadhesividad de OMLA en gel o formas semisólidas (véase la tabla más adelante). La mucoadhesividad para el OMLA juzgada para fluido, gel, parche y vagitoria. La muco(bio)adhesividad se da de acuerdo con una escala VAS de 5 puntuaciones, en donde 0 designa sin propiedades mucoadhesivas y 4 designa propiedades mucoadhesivas muy pronunciadas.

40 **Propiedades mucoadhesivas de formulaciones OMLA**

	Fluido	Gel	Parche	Vagitoria
Ácido láctico, 85% de pureza	0	-	-	-
OMLA (principalmente tetrámero a octámero)	-	3	4	3
OMLA (principalmente pentámero a decámero)	-	4	4	4

Lactato que contiene 15% de agua es un líquido y está presente sólo en forma de fluido, mientras que el producto OMLA se vuelve más y más viscoso cuando se amplía la longitud de la molécula.

**Ejemplo 11**

**Síntesis de oligómeros de ácido láctico (OMLA)***Composición del material de partida*

Como material de partida se utilizó ácido L-láctico. La composición del material de partida en disolución acuosa a 25°C en equilibrio es la siguiente:

5		TA	HL1	HL2	HL3	HL4	HL5	FA	W	P
		90	65,51	17,33	3,68	0,71	0,13	76,9	12,64	1,172

Propiedad: Composición de Ácidos Lácticos y sus Oligómeros en Equilibrio a 25°C

TA : Concentración Total de Ácido Láctico, % p/p

HL1 : Concentración de Ácido Láctico Monomérico, % p/p

10 HL2 : Concentración de Ácido Lactoil Láctico, % p/p, PM = 162

HL3 : Concentración de Ácido Lactoil-lactoil Láctico, % p/p, PM = 234

HL4 : PM = 306

HL5 : PM = 378

FA : Acidez titulable directa calculada como ácido láctico

15 W : Porcentaje de Agua, % p/p

P : Grado de Polimerización (= TA/FA)

Nota: Las concentraciones de los oligómeros no se expresan como ácido láctico, sino como con respecto al componente.

20 Se realizaron dos series de síntesis. En la primera serie (001/1-5) la síntesis se llevó a cabo calentando el material de partida mencionado anteriormente que contiene 10% p/p de agua a 120°C durante 18 h (001/1), 24 (001/2), 31 h (001/3), 41 h (001/4) y 51 h (001/5). En la segunda serie (002/1-5), la síntesis se llevó a cabo calentando el material de partida mencionado anteriormente que contiene 10% p/p de agua a 140°C durante 18 h (002/1), 24 h (002/2), 31 h (002/3), 41 h (002/4) y 51 h (002/5). El calentamiento se realiza en recipientes abiertos que permiten que se evapore el contenido de agua.

25 Las composiciones de los productos obtenidos se evaluaron por análisis de HPLC.

Determinación del oligómero:

30 El ácido láctico, la lactida, la meso-lactida y los oligómeros de ácido láctico se separan utilizando cromatografía líquida y se cuantificaron con detección UV. La separación real de los oligómeros se lleva a cabo con un sistema de gradiente en el que se aumenta la concentración del disolvente orgánico durante la operación. La respuesta UV de los oligómeros se mide a una longitud de onda a la que se sabe que se adsorben los enlaces carbonilo y éster. La cuantificación se realiza utilizando un método estándar externo.

Determinación del ácido libre:

35 El ácido libre se determinó usando un Solvotrode y una titulación no acuosa. Se utilizó una mezcla de metanol y diclorometano para disolver las muestras. La titulación se realizó utilizando metanolato de potasio como un reactivo de titulación.

Además de ello, se observó que estaba presente tanto la L- como la D-lactida, es decir, la síntesis no parece ser estereoselectiva y, por consiguiente, se prevé que estén presentes tanto los oligómeros de ácido L-láctico, los oligómeros de ácido D-láctico como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.

Composición de productos

	Código / nombre de la muestra	Descripción
	1	Lac2008.001/1
	2	Lac2008.001/2
5	3	Lac2008.001/3
	4	Lac2008.001/4
	5	Lac2008.001/5
	6	Lac2008.002/1
	7	Lac2008.002/2
10	8	Lac2008.002/3
	9	Lac2008.002/4
	10	Lac2008.002/5

**Tabla 1:** HPLC de lactida y oligómeros de ácido láctico para muestras Lac2008.001/1-5:

componente		1	2	3	4	5
Meso-lactida	[% (p/p)]	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
D+L-lactida	[% (p/p)]	1,1	1,2	1,2	1,5	1,4
HL	[% (p/p)]	10,5	7,2	6,1	4,2	3,2
HL <sub>2</sub>	[% (p/p)]	17,2	12,5	9,8	6,4	5,2
HL <sub>3</sub>	[% (p/p)]	19,6	15,3	12,3	9,0	7,5
HL <sub>4</sub>	[% (p/p)]	16,0	13,9	12,2	9,9	8,3
HL <sub>5</sub>	[% (p/p)]	12,0	11,8	11,0	9,5	8,5
HL <sub>6</sub>	[% (p/p)]	8,6	9,8	9,5	8,9	8,2
HL <sub>7</sub>	[% (p/p)]	6,3	8,5	8,4	8,7	8,4
HL <sub>8</sub>	[% (p/p)]	4,2	6,0	6,6	7,2	7,1
HL <sub>9</sub>	[% (p/p)]	2,8	5,0	5,8	6,4	6,7
HL <sub>10</sub>	[% (p/p)]	1,9	3,4	4,5	5,7	6,2
HL <sub>11</sub>	[% (p/p)]	1,1	2,6	3,6	4,6	5,3
HL <sub>12</sub>	[% (p/p)]	0,8	1,9	2,9	4,0	4,7
HL <sub>13</sub>	[% (p/p)]	0,5	1,3	2,1	3,2	4,0
HL <sub>14</sub>	[% (p/p)]	0,2	1,0	1,7	2,7	3,4
HL <sub>15</sub>	[% (p/p)]	< 0,1	0,5	1,0	1,9	2,8
HL <sub>16</sub>	[% (p/p)]	< 0,1	0,5	0,8	1,8	2,5
HL <sub>17</sub>	[% (p/p)]	< 0,1	< 0,1	0,8	1,6	2,2
HL <sub>18</sub>	[% (p/p)]	< 0,1	< 0,1	0,6	1,5	1,9
Suma HL <sub>1</sub> a m 18	[% (p/p)]	102,9	102,6	101,0	98,7	97,5

## ES 2 482 190 T3

HL corresponde al ácido láctico monomérico, HL<sub>2</sub> al dímero, HL<sub>3</sub> al trimero, etc.

**Tabla 2** HPLC de lactida y oligómeros de ácido láctico para muestras Lac2008.002/1-5:

componente		1	2	3	4	5
Meso-lactida	[% (p/p)]	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
D+L-lactida	[% (p/p)]	1,7	1,7	1,8	1,9	2,0
HL	[% (p/p)]	5,1	3,0	2,5	1,6	0,9
HL <sub>2</sub>	[% (p/p)]	7,7	5,6	4,1	2,7	2,0
HL <sub>3</sub>	[% (p/p)]	10,1	7,0	5,7	4,0	3,0
HL <sub>4</sub>	[% (p/p)]	10,8	8,1	6,5	4,6	3,5
HL <sub>5</sub>	[% (p/p)]	10,3	8,2	6,8	5,0	4,2
HL <sub>6</sub>	[% (p/p)]	9,1	7,9	6,7	5,3	4,4
HL <sub>7</sub>	[% (p/p)]	8,9	8,2	7,3	5,9	5,1
HL <sub>8</sub>	[% (p/p)]	7,2	6,7	6,3	5,3	4,9
HL <sub>9</sub>	[% (p/p)]	6,2	6,1	5,9	5,3	4,7
HL <sub>10</sub>	[% (p/p)]	5,5	6,1	5,6	5,1	4,5
HL <sub>11</sub>	[% (p/p)]	4,4	4,9	5,2	4,9	4,4
HL <sub>12</sub>	[% (p/p)]	3,6	4,2	4,4	4,4	4,3
HL <sub>13</sub>	[% (p/p)]	3,0	3,6	4,0	4,1	3,9
HL <sub>14</sub>	[% (p/p)]	2,5	3,1	3,2	3,8	3,6
HL <sub>15</sub>	[% (p/p)]	1,7	2,4	2,7	3,3	3,3
HL <sub>16</sub>	[% (p/p)]	1,4	2,2	2,5	3,4	3,1
HL <sub>17</sub>	[% (p/p)]	1,2	1,9	2,4	2,3	2,8
HL <sub>18</sub>	[% (p/p)]	0,9	1,5	2,0	2,5	2,5
Suma HL <sub>1</sub> a HL <sub>18</sub>	[% (p/p)]	101,2	92,2	85,6	75,4	67,3

5 El balance de masas global de las últimas muestras es incompleto, ya que oligómeros superiores de ácido láctico están presentes en las muestras. Estos no están incluidos en Suma HL<sub>1</sub> a HL<sub>18</sub>.

Los resultados mencionados anteriormente se utilizaron para calcular M<sub>n</sub> y M<sub>w</sub> y el índice de polidispersidad. Se obtuvieron los siguientes resultados.

**Tabla 3.** Pesos moleculares medios numéricos y ponderales e índice de polidispersidad para las muestras 1-10

	Muestra									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mn	323	396	472	573	629	571	721	839	1031	1138
Mw	426	530	661	791	848	726	992	1198	1547	1682
Índice de polidispersidad	1,32	1,34	1,40	1,38	1,35	1,27	1,38	1,43	1,50	1,48
n	4-6	5-8	6-9	7-11	8-12	7-10	9-14	11-17	14-22	15-24

El número n indica el grado medio de oligomerización (es decir, n = 4 se refiere al tetramero, 5 al pentámero, 6 al hexámero, etc.).

- 5 Como parece a partir de la tabla anterior, un aumento del tiempo de reacción, así como un aumento de la temperatura de reacción conduce a un aumento en el peso molecular medio. Además de ello, el índice de polidispersidad tiende a aumentar con el tiempo de reacción para la serie sintetizada con una temperatura de reacción es 140°C Por otra parte, parece como si el índice de polidispersidad es relativamente independiente del tiempo de reacción, cuando se emplea una temperatura de reacción de 120°C.

**Ejemplo 12**

10 **Estabilidad de OMLA 30 estabilidad en agua**

OMLA 30 se preparó por calentamiento de ácido L-láctico a 120°C durante 30 horas.

El empleo de oligómeros de ácido láctico como formas de depósito de ácido láctico depende de su capacidad para hidrolizarse en ácido láctico (u oligómeros más pequeños) con el fin de mantener un pH ácido (o disminuir el pH) en el entorno.

- 15 Tres muestras de OMLA 30 (1,0 g cada una) se dispusieron en viales separados. Uno de ellos se mezcló con 0,1 g de agua (muestra B), otro con 0,5 g de agua (muestra C) y uno estaba exento de agua (muestra A). Todos los viales se almacenaron durante 1 semana a 60°C. Dentro de este tiempo las muestras que contienen agua (B y C) se sometieron a disolución y se desarrolló una disolución menos viscosa. Como un control, la muestra A también se almacenó a 4°C (un control).

- 20 Después de 7 días las muestras de cada uno de los viales se titularon con KOH 0,1 M. El volumen del KOH utilizado se da en la Tabla (*volumen P*).

Después se añadió un exceso de KOH a cada uno de los matraces y después de dos días de agitación, las muestras fueron consideradas como totalmente hidrolizadas. El acceso de KOH se tituló con HCl 0,1 M. A partir de esta titulación se calculó la cantidad de KOH que reacciona con LA a partir de la muestra totalmente hidrolizada. El volumen de KOH que reacciona con LA procedente de OMLA totalmente hidrolizado se consideró como 100% (*volumen T*).

25

$$F = (\text{volumen P} \times 100\%) / \text{volumen T}$$

sólo cuando F es 100% todos los grupos carboxílicos titulados son de LA, de otro modo, grupos carboxílicos libres de OMLA contribuyen con el valor F.

Muestra	Almacenamiento (7 días)	Masa de muestra titulada [mg]	Volumen de KOH [ml]	F % de grupos carboxílicos libres	F Media (%)	Aspecto
<b>A</b> sin agua	<b>60°C</b>	236	4,85	14,83	13,0	Semisólido
		191	3,1	11,23		Semisólido
<b>B</b> 10% de agua	<b>60°C</b>	283	18,3	50,8	50,0	Disuelto
		198	12,4	49,2		Disuelto
<b>C</b> 33% de agua	<b>60°C</b>	395	30,8	85,3	85,7	Disuelto
		374	29,35	86,07		Disuelto
<b>A</b> sin agua	<b>4°C</b>	253	2,85	8,52	8,2	Semisólido
		224	2,4	7,97		Semisólido

- 30 A partir de los resultados dados anteriormente, se observa que el producto oligomérico es relativamente estable si el agua no está presente y la tasa de hidrólisis aumenta con el aumento de la concentración de agua. Por consiguiente, se espera que se puedan obtener las composiciones farmacéuticas adecuadamente estables que contienen los productos oligoméricos y que tales composiciones, después de la aplicación, p. ej., a la vagina libera ácido láctico de una manera prolongada, lo cual, a su vez, puede conducir a un efecto prolongado, es decir, un mantenimiento prolongado de un



valor del pH ácido en la vagina.

**Ejemplo 13**

**Composiciones farmacéuticas que contienen OMLA – comprimidos liofilizados**

5 Se preparó una formulación similar a un comprimido, sometiendo un gel a liofilización en un envase blíster como se describe en lo que sigue.

Los comprimidos liofilizados se utilizaron en un estudio *in vivo* piloto (véase el Ejemplo 17)

Gel sometido a liofilización [g]:

10	OMLA 30	20
	lactosa	10
	Pharmacoat * 6cP	20
	agua	50

\* hipromelosa USP (Shin-Etsu Chemical)

Preparación:

15 La lactosa se disolvió en agua e hipromelosa se añadió gradualmente con una agitación intensiva. Cuando se disolvió el polímero, al gel resultante se añadió OMLA y el gel se mezcló a fondo.

El gel con contenido en OMLA se dispensó a los pocillos del blíster (2 g por pocillo) y se liofilizó.

Se obtuvieron los siguientes "comprimidos":

Comprimido liofilizado (A) [mg]:

20	OMLA 30	400
	lactosa	200
	hipromelosa	400

*Liofilización:*

Se aplicaron las siguientes condiciones operativas durante el proceso:

25	Presión:	0-2 h - atmosférica
		2-48 h - 1 mbar

Temperatura:

Tiempo (h)	°C
0-2	-40
2-17	-25
17-27	-10
27-42	0
42-44	10
44-46	20
46-48	20

## Variaciones

<b>I. Composición de gel</b>	<b>Calidad</b>	<b>Cantidad</b>
OMLA 30 – 20,0 (%)	OMLA 10-30, OMLA Lac2008.003; 007; 007; (+LA)	2-30%
Lactosa – 10%	otros azúcares y azúcar-alcoholes	0-50%
Pharmacoat 6cP – 20%	otros tipos de hipromelosa, hidroxietil-celulosa, carmelosa sódica, metil-celulosa, otros agentes gelificantes y mucoadhesivos #	0-40%
Agua – 50%	con ácidos disueltos o agentes antimicrobianos	15-90%
<b>II. Comprimido liofilizado</b>	<b>Calidad</b>	<b>Cantidad</b>
Cilindro Tamaño: diámetro - 1 cm Altura – 1 cm	cualquier forma adecuada para la aplicación vaginal	
OMLA 30 – 400 mg/comp.	igual que para el gel	50-1000 mg
Lactosa – 200 mg	- “ -	
Hipromelosa	- “ -	
<b>III. Preparación de gel</b>		
La lactosa se disolvió en agua y se añadió gradualmente hipromelosa con intensa agitación	Lactosa se puede añadir al gel de hipromelosa preparado	
Cuando se disolvió el polímero, al gel resultante se añadió OMLA y el gel se mezcló a fondo	La dispersión de OMLA en el gel se puede realizar a temperatura elevada (hasta 80°C)	
El gel con contenido en OMLA se dispensó a los pocillos del blíster (2 g por pocillo) y se liofilizó	La liofilización se puede realizar en otras formas de dosis unitarias o en bandejas. En este último caso, los discos (cilindros) se recortan de la lámina liofilizada	
<b>IV Liofilización</b>		
Tiempo – 48 h	24-60 h	
Temperatura (-40°C a 30°C)	La congelación se puede realizar a baja temperatura (p. ej., -20°C). Temperatura más elevada: 10-50°C	
Presión	Hasta 20 mbar	
Tiempo-temperatura	Puede ser adecuado un plan diferente	

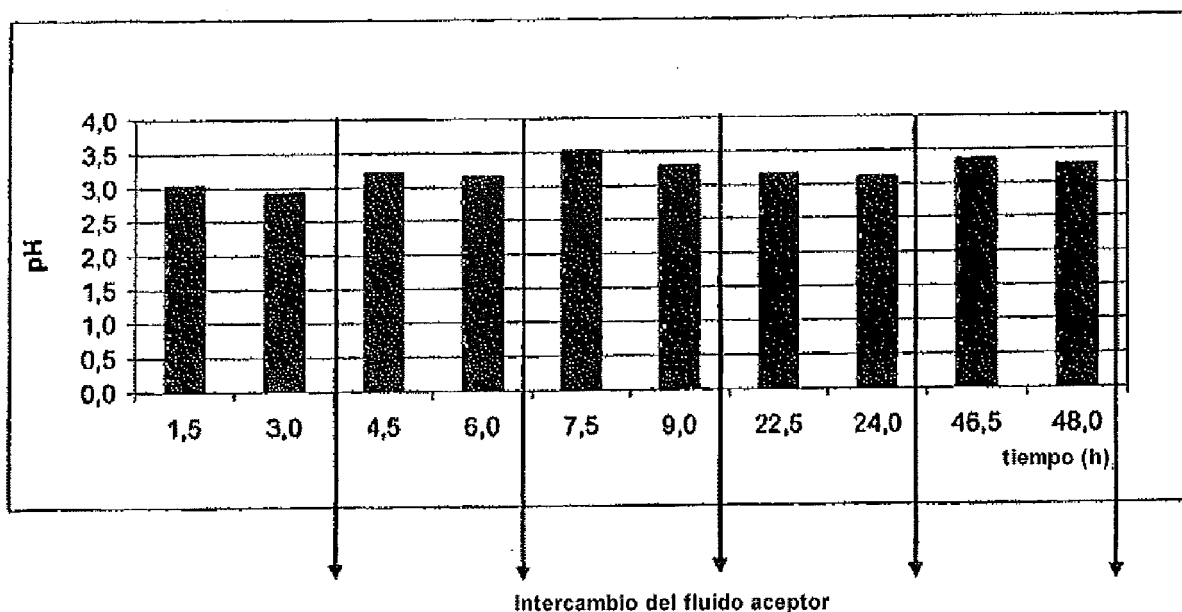
# tal como ya listados en esta memoria

**Ejemplo 14****5 Liberación *in vitro* de ácido láctico a partir de comprimidos liofilizados**

Los comprimidos liofilizados, A, descritos en el Ejemplo 13 y que contienen OMLA 30 se sometieron a ensayo con

respecto a la liberación de ácido láctico. El experimento se realizó colocando ½ comprimido en una bolsa de diálisis (37°C) tal como se describe en el Ejemplo 2 en esta memoria. Se obtuvieron los siguientes resultados.

Liberación de ácidos a partir de comprimido liofilizado con OMLA 30 mediciones del pH		(método de la bolsa de diálisis – 50 ml del fluido) 14.03.2008									
comprimido liofilizado	PH										
	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0	22,5	24,0	46,5	48,0	
Pharmacoat 6cP al 20%	3,03	2,92	3,23	3,15	3,52	3,30	3,16	3,11	3,35	3,27	



5 *titulación con KOH (ácidos calculados como ácido láctico -% total)*

Pharmacoat 6cP al 20%	ácidos liberados (%)					tiempo (h)
	3	6	9	24	48	
Pharmacoat 6cP al 20%	29,99	44,31	52,87	85,49	98,90	

Los resultados se muestran en la Fig. 10. Los resultados demuestran que es posible mantener un pH bajo durante un periodo de tiempo de al menos 48 horas. Las mediciones del pH y la determinación de ácido liberado (es decir, utilizando la titulación con KOH) están de acuerdo.

10 **Ejemplo 15**

**Liberación *in vitro* de ácido láctico a partir de comprimidos liofilizados que contienen diferentes tipos de polímeros mucoadhesivos**

En la siguiente tabla se describe la composición de comprimidos liofilizados (y los geles sometidos a liofilización). Los comprimidos contienen unos polímeros mucoadhesivos, que mejoran la adherencia de los comprimidos a la mucosa (p. ej., la mucosa vaginal) tras la administración

15

ES 2 482 190 T3

	<b>A* (in vivo)</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
Gel para liofilización (g)				
OMLA 30	20	20	20	20
lactosa	10	10	10	10
polímero mucoadhesivo:				
tipo	HPMC (a)	HPMC + MC (b)	HPMC + MC (c)	HEC (d)
cantidad	20	10	5	15
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
Comprimido liofilizado (mg)				
OMLA 30	400	400	400	400
lactosa	200	200	200	200
polímero mucoadhesivo	400	200	100	300
<i>masa total (mg)</i>	<i>1000</i>	<i>800</i>	<i>700</i>	<i>900</i>
* - la preparación utilizada in vivo; los resultados presentados en detalles más arriba ( <b>véase el Ejemplo 14</b> )				

HPMC (a)

hipromelosa - Pharmacoat 606-6 cP (Shin-Etsu Chemical)

5

HPMC + MC (b)

hipromelosa y metilcelulosa - Metolose 60SH - 50 cP (Shin-Etsu Chemical)

HPMC + MC (c)

hipromelosa y metilcelulosa - Metolose 65SH - 4000 cP (Shin-Etsu Chemical)

HEC (d)

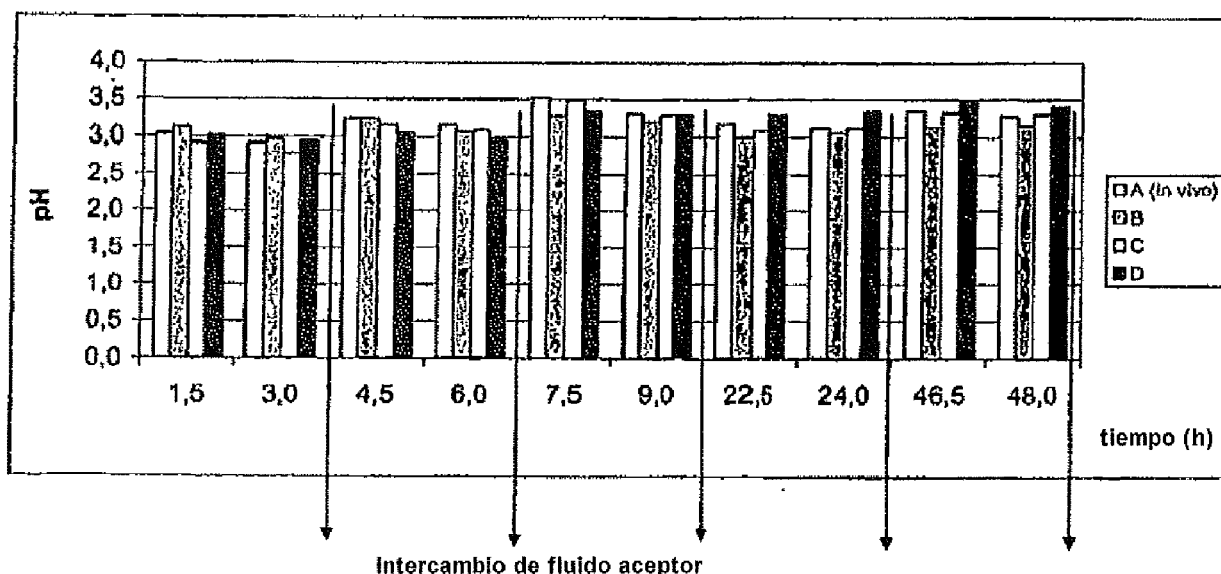
10

hidroxietil-celulosa Natrosol L - 76 cP (Aqualon)

Se estudió la liberación de ácidos a partir de los liofilizados tal como se describe anteriormente en el Ejemplo 14 para Pharmacoat 606 comprimido liofilizado.

<b>mediciones del pH</b>											
Formulación	pH										-tiempo h
	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0	22,5	24,0	46,5	48,0	
A (in vivo)	3,03	2,92	3,23	3,15	3,52	3,30	3,16	3,11	3,35	3,27	
B	3,12	2,96	3,23	3,06	3,27	3,19	2,99	3,05	3,12	3,14	
C	2,91	2,78	3,15	3,09	3,49	3,28	3,09	3,11	3,32	3,30	
D	3,01	2,95	3,05	2,96	3,34	3,29	3,29	3,33	3,48	3,41	

Los resultados de las composiciones A-D se muestran de izquierda a derecha en cada bloque



titulación con KOH (ácidos calculados como ácido láctico - % total)						
Formulación	(%) ácidos liberados					- tiempo h
	3	6	9	24	48	
A (in vivo)	29,99	44,31	52,87	85,49	98,90	
B	22,85	42,12	52,19	89,01	104,38	
C	35,16	48,68	57,86	74,06	86,16	
D	29,13	57,07	78,64	93,40	104,44	

5 Los resultados se muestran en la Fig. 11. Los resultados demuestran que todas las composiciones sometidas a ensayo son capaces de mantener una disminución del pH durante al menos 48 horas. La liberación de ácido láctico a partir de las composiciones varía. La composición D parece liberar el ácido láctico más rápidamente que las otras composiciones, pero todavía de una manera prolongada, lo cual permite una disminución del pH durante al menos 48 horas. En consecuencia, la elección del polímero mucoadhesivo puede tener un cierto impacto sobre la tasa de liberación de ácido láctico a partir de los oligómeros.

10 **Ejemplo 16**

**Composiciones farmacéuticas que contienen OMLA - pesarios**

Los pesarios se prepararon y se utilizan en un estudio piloto *in vivo* (véase el ejemplo 17) Pesario moldeado [mg]:

OMLA 30                      500  
 Macrogol 6000            2000 (prod. Hoechst)

15 Macrogol 6000 (polioxietilenglicol PM 6000 Da) se fundió a 5°C y se mezcló con OMLA. La masa caliente se transfirió a los moldes de dosis unitaria y se dejó enfriar.

Variaciones

I. Composición	Calidad	Cantidad
OMLA 30 – 20,0 (%)	OMLA 10-30, OMLA Lac2008.003; 007; 007; (+LA)	2-50%
Macrogol 6000 – 80%	otros macrogoles sólidos o sus mezclas con macrogoles semisólidos o líquidos	50%-98%
II. Tamaño	Calidad	Cantidad
Masa similar a un torpedo – 2,5 g	cualquier forma adecuada para la aplicación vaginal	Hasta 5 g
III. Preparación		
Macrogol 6000 se fundió a 50°C y se mezcló con OMLA.	Se puede emplear una temperatura de 40-100°C	
La masa caliente se transfirió a los moldes de dosis unitaria y se dejó enfriar	El enfriamiento puede ser rápido.	

**Ejemplo 17**

**Estudios piloto *in vivo***

- 5 Estudio realizado con el fin de investigar diferentes formulaciones de OMLA en comparación con dos fármacos comercializados (Vivag y gel Lactal).

Un prototipo de un pesario (vagitorio, 500 mg) y un comprimido vaginal liofilizado (400 mg) se utilizaron en un experimento in-vivo de un auto-ensayo de dosis única por un voluntario femenino sano (56 años). El pH vaginal se vigiló durante 36 a 96 h. Los resultados, como se puede ver en las Figs. 12A-12D, que visualizan los resultados de utilizar la composición de pesario (A), comprimido vaginal (B), gel Lactal® (C, 225 mg de LA) y Vivag® (D)) las formulaciones OMLA muestran un efecto mucho más prolongado de mantener un pH bajo en el tracto vaginal en comparación con gel Lactal o Vivag que reduce temporalmente el pH, pero que de otro modo, no exhibe una persistencia para mantener el pH en niveles bajos. Con el comprimido vaginal de OMLA los bajos niveles de pH se pudieron detectar hasta 72 h sin que se reseñara molestia subjetiva alguna. Con el pesario de OMLA se podía observar un efecto aún más prolongado, reseñándose sólo molestias menores. Así, el efecto disminuidor del pH se mantuvo hasta 60-80 h confirmando las propiedades mucoadhesivas esperadas, así como una buena tolerabilidad subjetiva. Las formulaciones individuales fueron vigiladas como se puede ver en las tablas siguientes;

A Pesario de OMLA		B Comprimido vaginal de OMLA 30		Gel Lactal® (225 mg de LA)		Vivag®	
t (h)	pH	t (h)	pH	t (h)	pH	t (h)	pH
0	4,4	0	4,4	0	4,4	0	4,4
4	3,6	4	4,1	4	3,6	4	4,7
8	3,6	8	3,6	8	4,1	8	4,4
12	4,1	12	3,6	12	4,4	12	4,4
24	4,1	24	3,6	24	4,4	24	4,1
28	4,1	28	3,6			28	4,4
32	4,1	32	3,6				
36	4,1	36	3,6				
48	4,1	48	4,1				

52	4,1	52	4,1				
56	4,1	56	4,1				
60	4,1	60	4,1				
72	4,1	72	4,4				
76	4,1	76	4,4				
80	4,25	80	4,4				
84	4,4	84	4,4				
96	4,4	96	4,4				

En A: Molestia: Día 1; Ardor y secreción leve. Día 2; Secreción leve. Días 3-5; Sin molestias subjetivas.

Tolerabilidad: malestar leve

Aceptabilidad: buena, pero no es óptima

5 En B: Molestia: días 1-5; Sin molestias subjetivas.

Tolerabilidad: muy buena.

Aceptabilidad: muy buena.

En C: Molestia: día 1; Ardor y secreción leve. Día 2; Sin molestias.

Tolerabilidad: buena

10 Aceptabilidad: buena

En D: Molestia: Día 1; Sin molestias.

Tolerabilidad: buena

Aceptabilidad: buena

### Ejemplo 18

#### 15 Protocolo de estudio clínico

Se inicia un programa de desarrollo clínico para demostrar la utilidad de OMLA en la BV y enfermedades relacionadas. En un estudio inicial, se estudió un grupo de individuos femeninos pos-menopáusicos sanos que consintieron. Un objetivo principal será evaluar la tolerabilidad y la aceptabilidad por parte de las personas de diferentes formulaciones galénicas de formulaciones de oligómeros de lactato en comparación con los productos comercializados tales como Vivag y gel Lactal. Un objetivo adicional es investigar el aspecto de la seguridad de las formulaciones de oligómeros de lactato galénicas. Diseño general del estudio. El estudio se llevará a cabo como un ensayo en un único centro, en mujeres peri- y/o pos-menopáusicas sanas. En el ingreso previo, los sujetos serán sometidos a un examen ginecológico y clínico, incluyendo un historial médico, signos vitales y un análisis de la orina 10 días antes del primer día de estudio. Durante el período de estudio, los sujetos evaluarán la puntuación de tolerabilidad y de aceptabilidad, así como la evaluación de la conducta del pH vaginal. En la visita 1 se dispensarán preparaciones de lactato de estudio. Los parámetros de estudio son; tolerabilidad, aceptabilidad y auto-mediciones del pH. Las diferentes administraciones de OMLA y de preparación control estarán separadas por al menos 1 semana. Un seguimiento de seguridad, incluyendo el examen físico y el análisis de orina se realizará 2-10 días después de la última aplicación vaginal de lactato.

30 Descripción de la Medicación del Estudio. Las preparaciones para el estudio serán suministradas en una forma de pesario o comprimido vaginal (con ácido láctico) de 400 - 600 mg de equivalentes lactato. Las formulaciones contendrán excipientes que se usan comúnmente (Farmacopea Europea) en las preparaciones vaginales: hidroxietilcelulosa, macrogol. Todos los sujetos recibirán 1-5 preparaciones a lo largo del tiempo (máximo 5 semanas), separados por al menos 7 días. La medicación de estudio se proporcionará al lugar de investigación con los números de lote / envasado, certificado de análisis y fechas de caducidad / re-ensayo.

35

Compuesto activo: Oligómero de lactato  
 Forma de dosificación: Pesario o comprimido  
 Concentración: 400 mg y 600 mg (equivalentes lactato)  
 Fabricante: Facultad de Farmacia, Universidad de Gdansk, Polonia

5 Análisis: Ensayo microbiano y ensayos de control de calidad de acuerdo con la Farmacopea Europea (categoría 2).

Regímenes de dosificación de fármacos de estudio

10 Cada uno de los sujetos recibirá a lo largo del tiempo, separados por al menos 7 días, un máximo de 5 formulaciones galénicas individuales diferentes de la preparación de estudio (equivalentes lactato 400 - 600 mg). Productos comercializados como Vivag y gel Lactal servirán como controles.

Duración del tratamiento. La duración del estudio será de 4-8 semanas, incluyendo el ingreso previo, los períodos de estudio y el seguimiento.

Proceso de asignación al azar. A los sujetos se les asignará el tratamiento en un diseño abierto. No se hará ningún ensayo ciego.

15 Evaluación de los datos. Los sujetos evaluarán la puntuación de tolerabilidad y de aceptabilidad, así como realizarán una auto-evaluación del pH.

Se realizará un programa de desarrollo clínico completo de acuerdo con los requisitos reglamentarios.

**Realizaciones específicas**

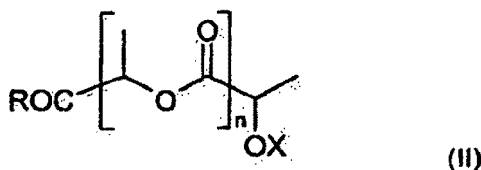
20 1. Uso de uno o más oligómeros de ácido láctico para la preparación de una formulación para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones ginecológicas.

2. Uso de acuerdo con el punto 1, en donde la infección es una infección bacteriana tal como vaginosis bacteriana, colpitis inespecífica, colpitis senil, cervicitis y uretritis.

3. Uso de acuerdo con el punto 1, en donde la infección es una infección por hongos tal como candidiasis (Candida albicans), criptococosis, actinomicosis.

25 4. Uso de acuerdo con el punto 1, en donde la infección es una infección viral tal como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus Herpes simplex (HSV), virus del papiloma humano (VPH).

5. Uso de acuerdo con el punto 1, en donde el uno o más oligómeros de ácido láctico tiene la siguiente fórmula II



30 en donde n es un entero de 1 a 20 tal como, p. ej., de 2 a 20, de 3 a 20, de 1 a 15, de 2 a 15, de 3 a 15, del 1 al 10, de 2 a 10, de 3 a 10 o de 4 a 9, en donde R es R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-, R<sup>1</sup>O- o R<sup>1</sup>S-,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, o arilo, que incluye bencilo, y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 6. Uso de acuerdo con una cualquiera de los puntos anteriores, en donde uno o más oligómeros de ácido láctico tienen una viscosidad inherente a 25° C en el intervalo de 10<sup>-3</sup> a 10<sup>12</sup> Pa s tal como 10<sup>-1</sup> a 10<sup>9</sup> Pa s, 1 a 10<sup>5</sup> Pa s, cuando se determina mediante un reómetro.

40 7. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde el uno o más oligómeros de ácido láctico liberan ácido láctico a lo largo de un período de tiempo de al menos 8 horas, al menos 12 horas, tal como al menos 16 horas, al menos 20 horas, al menos 24 horas, al menos 36 horas, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días o al menos 7 días cuando se expone al agua a temperatura ambiente.



8. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un trímero de ácido láctico (n = 2).
- 5 9. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un tetrámero de ácido láctico (n = 3).
- 10 10. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un pentámero de ácido láctico (n = 4).
- 10 11. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un hexámero de ácido láctico (n = 5).
- 15 12. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un heptámero de ácido láctico (n = 6).
13. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un octámero de ácido láctico (n = 7).
- 20 14. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un nonámero de ácido láctico (n = 8).
15. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un decámero de ácido láctico (n = 9).
- 25 16. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la formulación comprende al menos 0,01% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico.
- 30 17. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la formulación comprende de aproximadamente 0,02% a 100% p/p tal como, p. ej., de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 1% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 15% a aproximadamente 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico.
18. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la formulación está diseñada para la administración vaginal.
- 35 19. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la formulación es una formulación sólida, semi-sólida o líquida.
- 40 20. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la formulación galénica está en forma de un tampón, vagitorio, aerosol vaginal, copa vaginal, gel vaginal, inserto vaginal, parche vaginal, anillo vaginal, esponja vaginal, supositorio vaginal, crema vaginal, emulsión vaginal, espuma vaginal, loción vaginal, ungüento vaginal, polvo vaginal, champú vaginal, disolución vaginal, aerosol vaginal, suspensión vaginal, comprimido vaginal, varilla vaginal, espuma vaginal, disco vaginal, envase semipermeable y cualquier combinación de los mismos.
21. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la formulación comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 22. Uso de acuerdo con el punto 21, en donde el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en derivados de celulosa tal como tal como hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), metil-celulosa, hidroxietil-celulosa (HEC), hidroxipropil-celulosa (HPC) etil-hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa y carboximetil- celulosa de sodio (CMC de Na), derivados de almidón tal como almidón moderadamente reticulado, polímeros acrílicos tales como carbómero y sus derivados (Polycarbophyl, Carbopol®, etc.); poli(óxido de etileno) (PEO), quitosano (poli-(D-glucosamina); polímeros naturales tales como gelatina, alginato de sodio, pectina, escleroglucano, tragacanto, gelano, goma de xantano o goma guar, poli co-(metilvinil-éter/anhídrido maleico), celulosa microcristalina/Avicel®), y croscarmelosa.
- 50 23. Uso de acuerdo con el punto 22, en donde la concentración del uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables está en el intervalo de 0,05 a 10 por ciento en peso tal como de 0,1 a 5 por ciento en peso, de la formulación.

24. Uso de acuerdo con el punto 22 ó 23, en donde el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables son agentes que fomentan la mucoadhesividad vaginal y/o agentes de ajuste de la viscosidad.

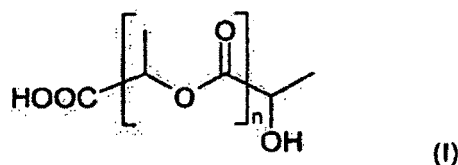
25. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la formulación comprende, además, uno o más agentes antiadherencia.

5 26. Uso de acuerdo con el punto 25, en donde la cantidad de agente antiadherencia está en el intervalo de 0,01 a 10 por ciento en peso tal como de 0,1 a 5 por ciento en peso, de la formulación.

27. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la formulación comprende además uno o más agentes antimicrobianos.

10 28. Uso de acuerdo con el punto 27, en donde el agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en antibióticos, tal como clindamicina o metronidazol, aceites esenciales, tal como aceite del árbol del té, cationes o elementos tales como Hg, Cu, Pb o Ag, antimicótico de polieno, imidazol, triazol, aliaminas, equinocandina, aciclovir, amantadina, alcoholes, compuestos de amonio cuaternario, ácido bórico, gluconato de clorohexidina, peróxido de hidrógeno, peróxido de hidrógeno de urea, yodo, mercurocromo, dihidrocloruro de octenina, compuestos fenólicos (ácido carbólico), cloruro de sodio, hipoclorito de sodio, nonoxinol, así como combinaciones de los mismos.

15 29. Un oligómero de ácido láctico con la siguiente fórmula I



en la que n es un número entero de 3 a 20 tal como, p. ej., de 3 a 25, de 2 a 15, de 3 a 15, de 2 a 10, de 3 a 10, de 4 a 10, o de 4 a 9.

20 30 Un oligómero de acuerdo con el punto 29, con la condición de que el oligómero no sea un tetrámero de ácido láctico fabricado según se describe en lo que sigue: a una disolución de éster terc.-butílico de ácido láctico tetrámero (0,6982 g) (1,9268 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) se añadió gota a gota una disolución mixta de ácido trifluoroacético (2,5 ml) y cloruro de metileno (2,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora después del final de la adición gota a gota; se añadió una disolución de hidrógeno-carbonato de sodio saturada (30 ml) para ajustar el pH de la capa acuosa a pH 8, y después se añadió a ello un cloruro de amonio saturado (50 ml) para ajustar el pH de la capa acuosa a pH 6; lo resultante se extrajo tres veces con éter dietílico (100 ml); la disolución de extracción contenía casi todas las impurezas y una pequeña cantidad de la sustancia de interés; a la capa de agua restante se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (5 ml) enfriado a 0°C, con el fin de ajustar el pH de la capa acuosa a pH 2 - 3; la capa se extrajo tres veces con cloruro de metileno (150 ml); en este momento, el pH cambió y, por lo tanto, se utilizó ácido clorhídrico 1 N enfriado a 0°C para mantener el pH de la capa acuosa en pH 2-3; el producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro día y noche, se concentró y se aisló por cromatografía en columna (disolvente en desarrollo: hexano:dietil-éter =1:4) para obtener ácido láctico tetrámero (0,2047 g) (rendimiento: 34,7%) en forma de un aceite incoloro.

35 31. Un oligómero de ácido láctico de acuerdo con el punto 29 ó 30, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un trímero de ácido láctico (n = 2).

40 32. Un oligómero de ácido láctico de acuerdo con el punto 29 ó 30,, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un tetrámero de ácido láctico (n = 3).

33. Un oligómero de ácido láctico de acuerdo con el punto 29 ó 30, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un pentámero de ácido láctico (n = 4).

45 34. Un oligómero de ácido láctico de acuerdo con el punto 29 ó 30,, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un hexámero de ácido láctico (n = 5).

35. Un oligómero de ácido láctico de acuerdo con el punto 29 ó 30, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un heptámero de ácido láctico (n = 6).

37. Un oligómero de ácido láctico de acuerdo con el punto 29 ó 30, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un octámero de ácido láctico (n = 7).
- 5 38. Un oligómero de ácido láctico de acuerdo con el punto 29 ó 30, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un nonámero de ácido láctico (n = 8).
39. Un oligómero de ácido láctico de acuerdo con el punto 29 ó 30, en donde al menos 25% p/p tal como al menos 30% p/p, al menos 40% p/p, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico es un decámero de ácido láctico (n = 9).
- 10 40. Una formulación que comprende uno o más oligómeros de ácido láctico según se define en cualquiera de los puntos 1-39 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 41. Una formulación de acuerdo con el punto 40, en donde la formulación comprende i) uno o más oligómeros de ácido láctico o un derivado de los mismos según se define en cualquiera de los puntos 1 -40, ii) una combinación de uno o más oligómeros de ácido láctico o derivado de los mismos según se define en cualquiera de los puntos 1-40, o iii) una combinación de i) y/o ii) y/o ácido láctico para la profilaxis y/o el tratamiento de una infección microbiana de acuerdo con cualquiera de los puntos 1-4.
41. Una formulación de acuerdo con el punto 39 o 40, en donde la formulación es para administración intravaginal o transvaginal.
- 20 42. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-41, que comprende, además, un agente antibacteriano seleccionado del grupo que consiste en clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacin, norfloxacin, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, ceftoxina.
43. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-42, en donde la formulación comprende, además, una formulación de uno o más agentes antibacterianos para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones ginecológicas según se define en los puntos 1-4.
- 25 44. Una formulación de acuerdo con el punto 45, en donde el agente antibacteriano se selecciona del grupo que consiste en clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacin, norfloxacin, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, ceftoxina.
45. Una formulación de acuerdo con el punto 43 ó 44, en donde la cantidad de agente antibacteriano está en el intervalo de 5 mg a 1000 mg por dosis.
- 30 46. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 43-45, en donde el agente antibacteriano se selecciona del grupo que consiste en tetraciclina, doxiciclina, azitromicina, eritromicina o está incorporado en un tampón.
47. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-46, en donde la formulación comprende, además, uno o más agentes antibióticos de amplio espectro.
- 35 48. Una formulación de acuerdo con el punto 47, en donde el agente antibiótico de amplio espectro se selecciona del grupo que consiste en clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacin, norfloxacin, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, ceftoxina, para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones por gonorrea o clamidia.
- 40 49. Una formulación de acuerdo con el punto 48, en donde la cantidad de agente antibiótico de amplio espectro está en el intervalo de 100 mg a 3000 mg por dosis.
50. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 47-49, en donde el agente antibiótico de amplio espectro se selecciona del grupo que consiste en tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, lumefloxacin, norfloxacin, afloxam, ciproflaxina, azitromicina o ceftoxina, para la profilaxis y/o el tratamiento de la gonorrea.
- 45 51. Una formulación de acuerdo con el punto 50, en donde la cantidad de agente antibiótico de amplio espectro está en el intervalo de 400 mg a 3000 mg por dosis.
52. Una formulación de acuerdo con el punto 50 ó 51, en donde la formulación está en forma de un tampón.
53. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 47-52, en donde la formulación comprende, además, uno o más agentes antibióticos de amplio espectro, seleccionados del grupo que consiste en tetraciclina, doxiciclina y eritromicina, para el tratamiento de infecciones por clamidia.
- 50 54. Una formulación de acuerdo con el punto 53, en donde la cantidad de agente antibiótico de amplio espectro está en el intervalo de 100 mg a 2000 mg por dosis.

55. Una formulación de acuerdo con el punto 53 ó 54, en donde la formulación está en forma de un tampón.
56. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-55, que comprende, además, un agente anticlamidial seleccionado del grupo que consiste en tetraciclina, doxiciclina y eritromicina.
57. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-56, que comprende, además, un agente antifúngico, seleccionado del grupo que consiste en miconazol, terconazol, isoconazol, fenticonazol, fluconazol, nistatina, cetoconazol, clotrimazol, butoconazol, econazol, tioconazol, itraconazol, 5-fluoracilo y metronidazol.
58. Una formulación de acuerdo con el punto 57, en donde la cantidad de agente antifúngico por dosis está en el intervalo de 0,1 mg a 2000 mg para el tratamiento de la candidiasis.
59. Una formulación de acuerdo con el punto 57 ó 58, en donde uno o más agentes antifúngicos seleccionados del grupo que consiste en cetoconazol, miconazol y metronidazol y, opcionalmente, el agente están incorporados en un tampón.
60. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-59, que comprende, además, un agente antiviral seleccionado del grupo que consiste en aciclovir, fenciclovir, valaciclovir y AZT.
61. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-60, en donde la formulación comprende, además, un agente antiviral.
62. Una formulación de acuerdo con el punto 61, en donde el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en aciclovir, fenciclovir, valaciclovir y AZT.
63. Una formulación de acuerdo con el punto 61 ó 62, en donde la cantidad de agente antiviral está en el intervalo de 100 mg a 1200 mg por dosis.
64. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 61-63, en donde el agente antiviral es aciclovir y está incorporado en un tampón.
65. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-64, que comprende, además, un agente tricomonocida o parasiticida, seleccionado del grupo que consiste en metronidazol y clotrimazol.
66. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-65, en donde la formulación comprende, además, metronidazol para el tratamiento de la tricomoniasis.
67. Una formulación de acuerdo con el punto 66, en donde la cantidad de metronidazol está en el intervalo de 10 mg a 750 mg por dosis.
68. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-67, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un soporte lipófilo o hidrófilo.
69. Una formulación de acuerdo con el punto 39-68, para la entrega intravaginal, que comprende uno o más soportes lipófilos o hidrófilos y uno o más agentes mucoadhesivos en concentraciones totales en el intervalo de 60 a 90% p/p y de 5 a 25% p/p, respectivamente.
70. Una formulación de acuerdo con los puntos 39-69, para la entrega transvaginal, que comprende uno o más soportes lipófilos o hidrófilos, uno o más agentes mucoadhesivos, y uno o más potenciadores de la penetración o promotores de la sorción en concentraciones totales en el intervalo de 60 a 90% p/p, de 5 a 25% p/p y de 5 a 20% p/p, respectivamente.
71. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-70, en donde la formulación comprende, además, uno o más soportes lipófilos de glicéridos semi-sintéticos de ácidos grasos saturados de 8-18 átomos de carbono.
72. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-71, en donde la formulación comprende, además, el soporte hidrófilo polietilenglicol de un peso molecular de 400 a 6000.
73. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-72, en donde la concentración de polietilenglicol está en el intervalo de 60 a 90% p/p.
74. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-73, en donde la formulación comprende, además, los agentes mucoadhesivos alginato, pectina o hidroxipropil-metilcelulosa.
75. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-74, en donde la concentración de hidroxipropil-metilcelulosa está en el intervalo de 5 a 20% p/p.
76. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-75, en donde el potenciador de la

penetración es un agente tensioactivo, sal biliar o etoxiglicol.

77. Una formulación de acuerdo con el punto 76, en donde la concentración de etoxiglicol está en el intervalo de 5 a 30% p/p.

5 78. Una formulación de acuerdo con cualquiera de los puntos 39-77, en donde el agente farmacéutico se incorpora en el dispositivo en forma de un sistema de administración de fármacos de liberación controlada.

79 Un dispositivo para la entrega de una formulación según se define en cualquiera de los puntos 39-78, para la profilaxis y/o el tratamiento de una infección ginecológica según se define en cualquiera de los puntos 1-4.

80. Un dispositivo de acuerdo con el punto 79, en donde el dispositivo es intravaginal.

10 81. Un dispositivo de acuerdo con el punto 79 u 80, en donde la formulación se administra por vía intravaginal o transvaginal.

82. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de los puntos 79-81, en donde el agente farmacéutico está incorporado en el dispositivo en forma de un sistema de administración de fármacos de liberación controlada.

15 83. Un kit para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones ginecológicas según se define en cualquiera de los puntos 1-4, que comprende al menos un primer y un segundo componentes, en donde el primer componente comprende una formulación según se define en cualquiera de los puntos 39-78, y el segundo componente comprende instrucciones de uso de la formulación.

84. Un kit de acuerdo con el punto 83, en donde el primer componente comprende una formulación según se define en cualquiera de los puntos 39-78, y el segundo componente comprende medios para la administración de la formulación.

20 85. Un kit de acuerdo con el punto 84, en donde un tercer componente adicional comprende instrucciones de uso de la formulación.

86. Kit de acuerdo con el punto 84 u 85, en donde la formulación está en forma de un dispositivo vaginal y los medios para la administración son un aplicador.

25 87. Un envase o recipiente para el almacenamiento de un kit según se define en cualquiera de los puntos 83-86.

88. Un método para la profilaxis y/o el tratamiento de una infección ginecológica, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una dosis eficaz de uno o más oligómeros de ácido láctico según se define en cualquiera de los puntos 29-38, opcionalmente en forma de una formulación según se define en cualquiera de los puntos 39-78.

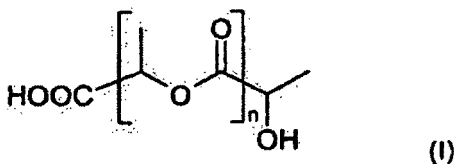
30 89. Un método para la gestión, profilaxis y/o el tratamiento de olor procedente de la secreción vaginal, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una dosis eficaz de uno o más oligómeros de ácido láctico según se define en cualquiera de los puntos 29-38, opcionalmente en forma de una formulación según se define en cualquiera de los puntos 39-78.

90. Un método de acuerdo con el punto 89, en el que la formulación es un dispositivo sanitario.

35

## REIVINDICACIONES

1. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso en la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones ginecológicas, mediante administración del uno o más oligómeros de ácido láctico a la vagina, en donde el uno o más oligómeros de ácido láctico tiene la siguiente fórmula I



- 5 en la que n es un número entero de 2 a 25.
2. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la infección es una infección bacteriana.
- 10 3. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la infección bacteriana se selecciona de vaginosis bacteriana, colpitis inespecífica, colpitis senil, cervicitis y uretritis.
4. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la infección es una infección por hongos.
5. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la infección por hongos se selecciona de candidiasis (*Candida albicans*), criptococosis y actinomicosis.
- 15 6. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la infección es una infección viral.
7. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la infección viral se selecciona del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus Herpes simplex (HSV), virus del papiloma humano (VPH).
- 20 8. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es de 2 a 20, de 3 a 25, de 3 a 20, de 2 a 15, de 3 a 15, de 2 a 10, de 3 a 10, de 4, de 4 a 10 o de 4 a 9.
9. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más oligómeros de ácido láctico están presentes en un producto oligomérico que tiene un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 300 a aproximadamente 2.000.
- 25 10. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la concentración total de los oligómeros HL<sub>2</sub>, HL<sub>3</sub>, HL<sub>4</sub> y HL<sub>5</sub> es de al menos aproximadamente 30% p/p, y en donde HL<sub>2</sub> es el dímero de ácido láctico, HL<sub>3</sub> es el trímero de ácido láctico, HL<sub>4</sub> es el tetrámero de ácido láctico y HL<sub>5</sub> es el pentámero de ácido láctico.
- 30 11. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la concentración total de HL<sub>3</sub> – HL<sub>8</sub> es de al menos aproximadamente 30% p/p.
- 35 12. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más oligómeros de ácido láctico liberan ácido láctico a lo largo de un periodo de tiempo de al menos 8 horas, al menos 12 horas, tal como al menos 16 horas, al menos 20 horas, al menos 24 horas, al menos 36 horas, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, o al menos 7 días cuando se exponen a agua a temperatura ambiente.
13. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más oligómeros de ácido láctico están comprendidos en una composición que comprende al menos 0,01% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico.
- 40 14. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más oligómeros de ácido láctico están comprendidos en una composición que comprende de 0,02% a 100% p/p, de 0,1% a 95% p/p, de 1% a 95% p/p, de 1% a 96% p/p, de 5% a 95% p/p, de 10% a 90% p/p, de 15% a 90% p/p del uno o más oligómeros de ácido láctico.
- 45 15. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más oligómeros de ácido láctico están comprendidos en una composición que está diseñada para la administración vaginal.

16. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más oligómeros de ácido láctico están comprendidos en una composición en forma de una composición sólida, semi-sólida o líquida.
- 5 17. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más oligómeros de ácido láctico están comprendidos en una composición en forma de un tampón, vagitorio, aerosol vaginal, copa vaginal, gel vaginal, inserto vaginal, parche vaginal, anillo vaginal, esponja vaginal, supositorio vaginal, crema vaginal, emulsión vaginal, espuma vaginal, loción vaginal, ungüento vaginal, polvo vaginal, champú vaginal, disolución vaginal, aerosol vaginal, suspensión vaginal, comprimido vaginal, varilla vaginal, espuma vaginal, disco vaginal, envase semipermeable y cualquier combinación de los mismos.
- 10 18. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más oligómeros de ácido láctico están comprendidos en una composición que comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 19. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más oligómeros de ácido láctico se seleccionan del grupo que consiste en derivados de celulosa tal como hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), metil-celulosa, hidroxietil-celulosa (HEC), hidroxipropil-celulosa (HPC), etil-hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa y carboximetil-celulosa de sodio (CMC de Na), derivados de almidón tal como almidón moderadamente reticulado, polímeros acrílicos tales como carbómero y sus derivados (Polycarbophyl, Carbopol®, etc.); poli(óxido de etileno) (PEO), quitosano (poli-(D-glucosamina)); polímeros naturales tales como gelatina, alginato de sodio, pectina, escleroglucano, tragacanto, gelano, goma de xantano o goma guar, poli co-  
20 (metilvinil-éter/anhidrido maleico), celulosa microcristalina/Avicel®), y croscarmelosa.
20. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la concentración de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables está en un intervalo de 0,01 a 99,9% p/p.
21. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en donde el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables son agentes que fomentan la mucoadhesividad vaginal y/o  
25 agentes de ajuste de la viscosidad.
22. Uno o más oligómeros de ácido láctico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más oligómeros de ácido láctico está comprendido en una composición que comprende, además, uno o más agentes antiadherencia.
- 30 23. Una composición farmacéutica que comprende uno o más oligómeros de ácido láctico según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-22, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, estando la composición en forma de un tampón, vagitorio, aerosol vaginal, copa vaginal, gel vaginal, inserto vaginal, parche vaginal, anillo vaginal, esponja vaginal, supositorio vaginal, crema vaginal, emulsión vaginal, espuma vaginal, loción vaginal, ungüento vaginal, polvo vaginal, champú vaginal, disolución vaginal, aerosol vaginal, suspensión vaginal, comprimido vaginal, varilla vaginal, espuma vaginal, disco vaginal, envase semipermeable y cualquier combinación de los mismos.
- 35 24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropil-metilcelulosa, metil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, etil-hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa, carboximetil-celulosa de sodio, almidón moderadamente reticulado, polímeros acrílicos; poli(óxido de etileno), quitosano; y polímeros naturales.
25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el ácido láctico oligomérico contiene:  
40 10-20% p/p de HL<sub>2</sub>,  
15-25% p/p de HL<sub>3</sub>,  
10-20% p/p de HL<sub>4</sub> y  
8-15% p/p de HL<sub>5</sub>.
26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el ácido láctico oligomérico contiene:  
45 7 a 15% p/p de un ácido láctico dímero;  
7 a 15% p/p de un ácido láctico trímero;  
7 a 15% p/p de un ácido láctico tetramero;  
8 a 15% p/p de un ácido láctico pentámero.
27. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el ácido láctico oligomérico contiene:  
50 2,5 a 1,0% p/p de un ácido láctico dímero;

- 4 a 15% p/p de un ácido láctico trímero;
- 5 a 15% p/p de un ácido láctico tetramero;
- 5 a 15% p/p de un ácido láctico pentámero.

28. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el ácido láctico oligomérico contiene:

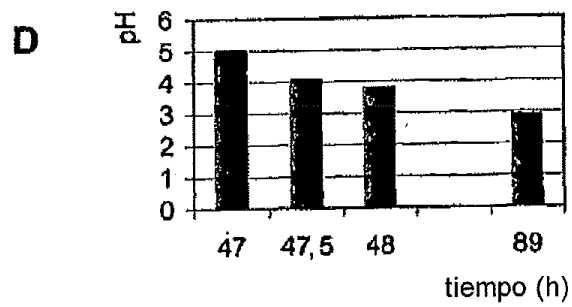
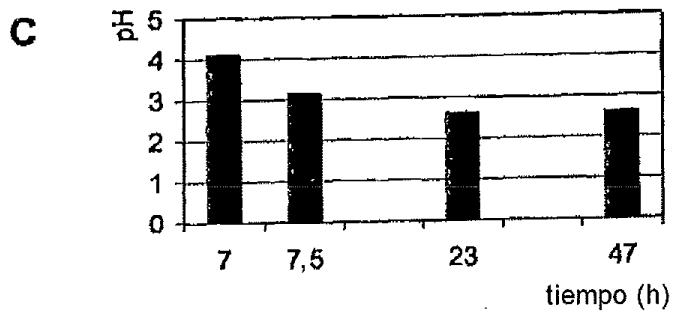
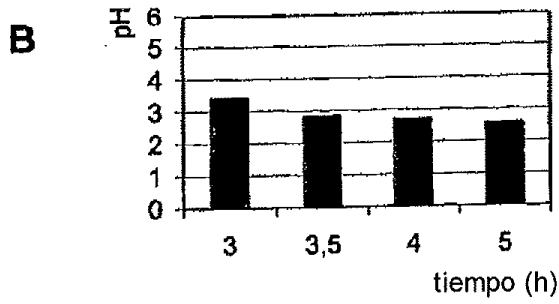
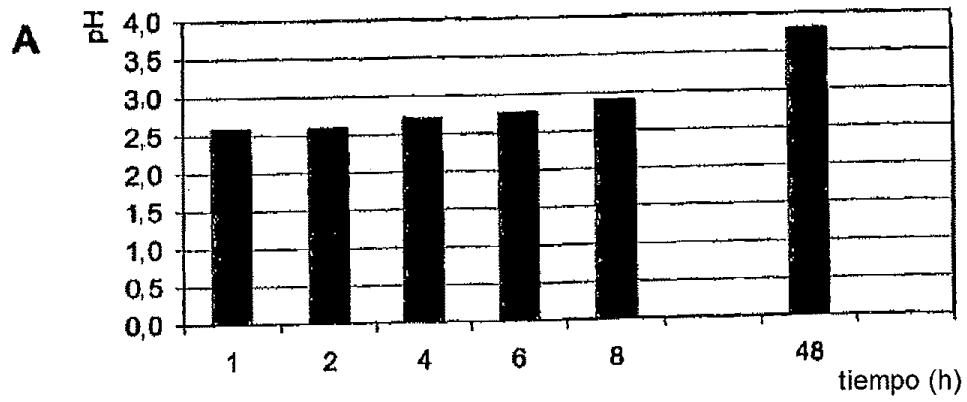
- 5           5 a 15% p/p de un ácido láctico trímero;
- 5 a 15% p/p de un ácido láctico tetramero;
- 5 a 15% p/p de un ácido láctico pentámero;
- 5 a 10% p/p de un ácido láctico hexámero; y
- 5 a 15% p/p de un ácido láctico heptámero.

10   29. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el ácido láctico oligomérico contiene:

- 2,5 a 7,5% p/p de un ácido láctico trímero;
- 5 a 10% p/p de un ácido láctico tetramero;
- 5 a 10% p/p de un ácido láctico pentámero;
- 5 a 10% p/p de un ácido láctico hexámero; y
- 15       5 a 15% p/p de un ácido láctico heptámero.



OMLA 12 - cambios de pH (diálisis)



**Fig. 1**

OMLA 31 - cambios de pH (diálisis)

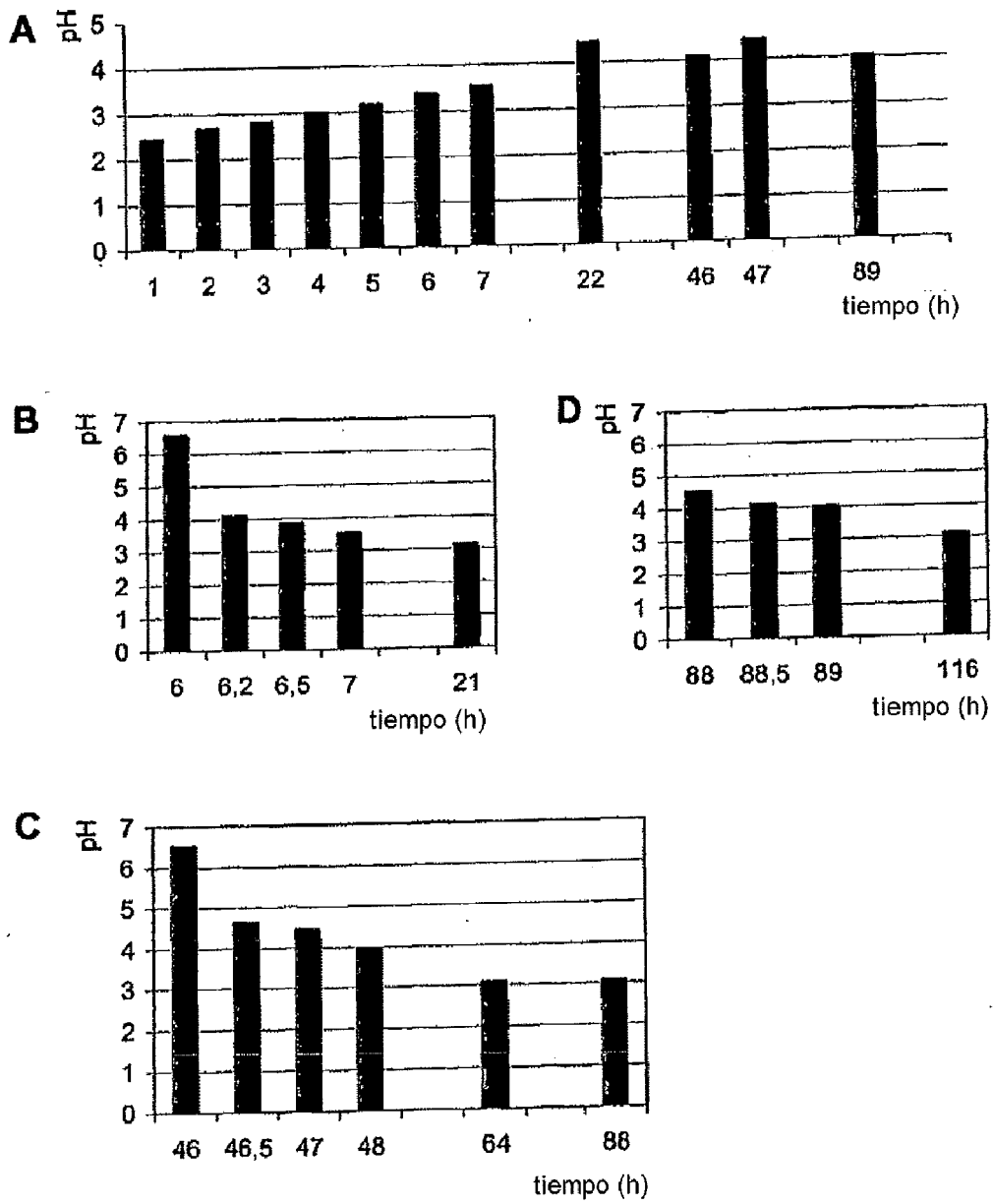


Fig. 2

El perfil de liberación de la forma de ácido láctico libre OMLA 31 (0,209 g)

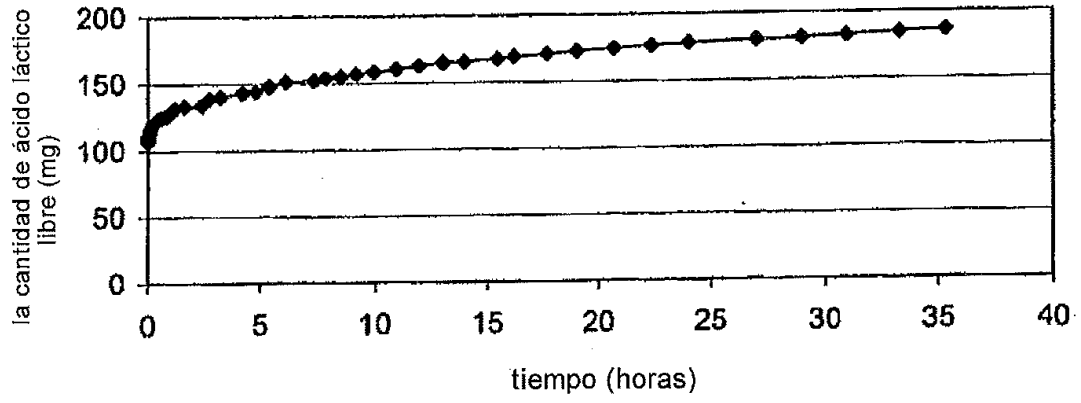


Fig. 3

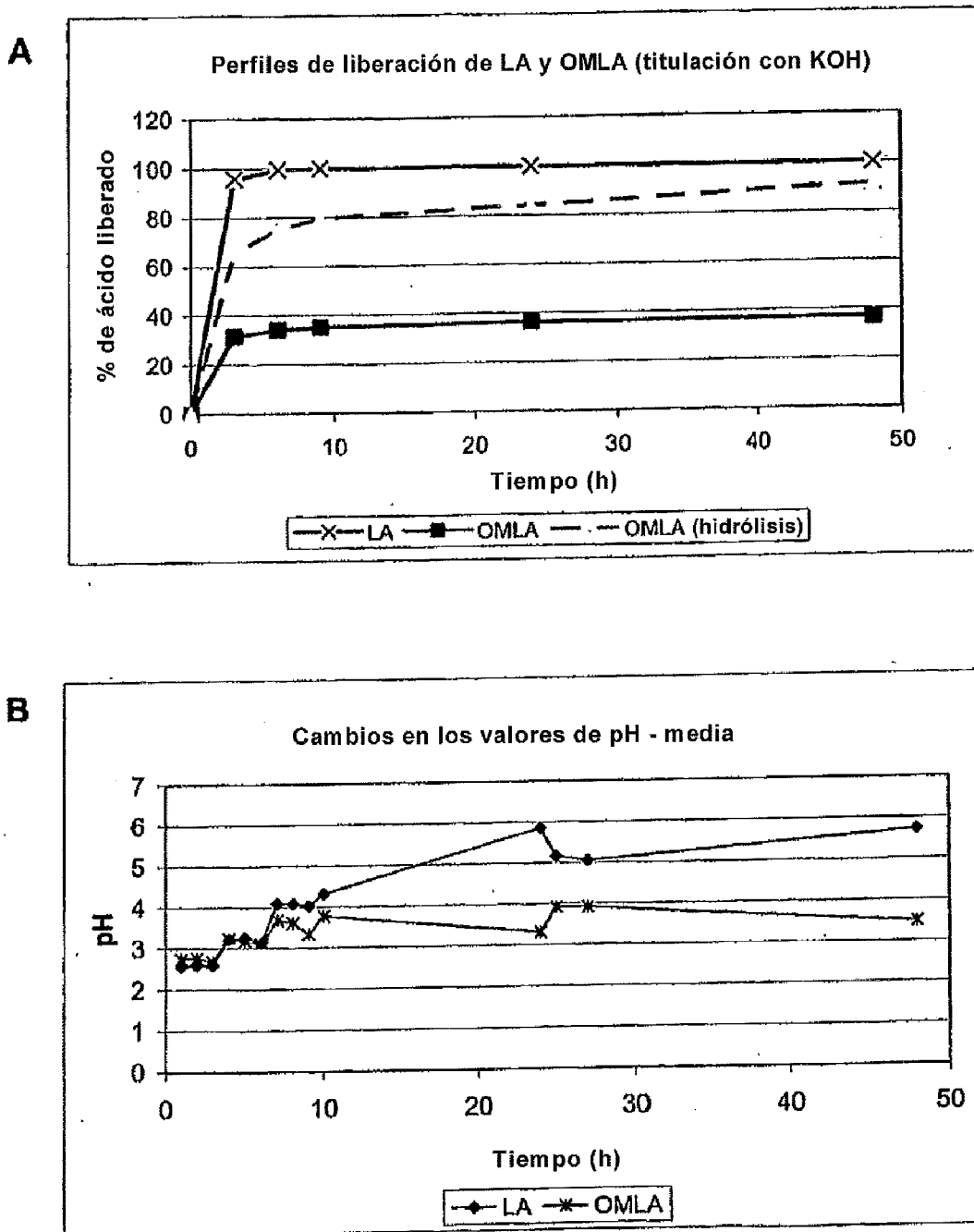
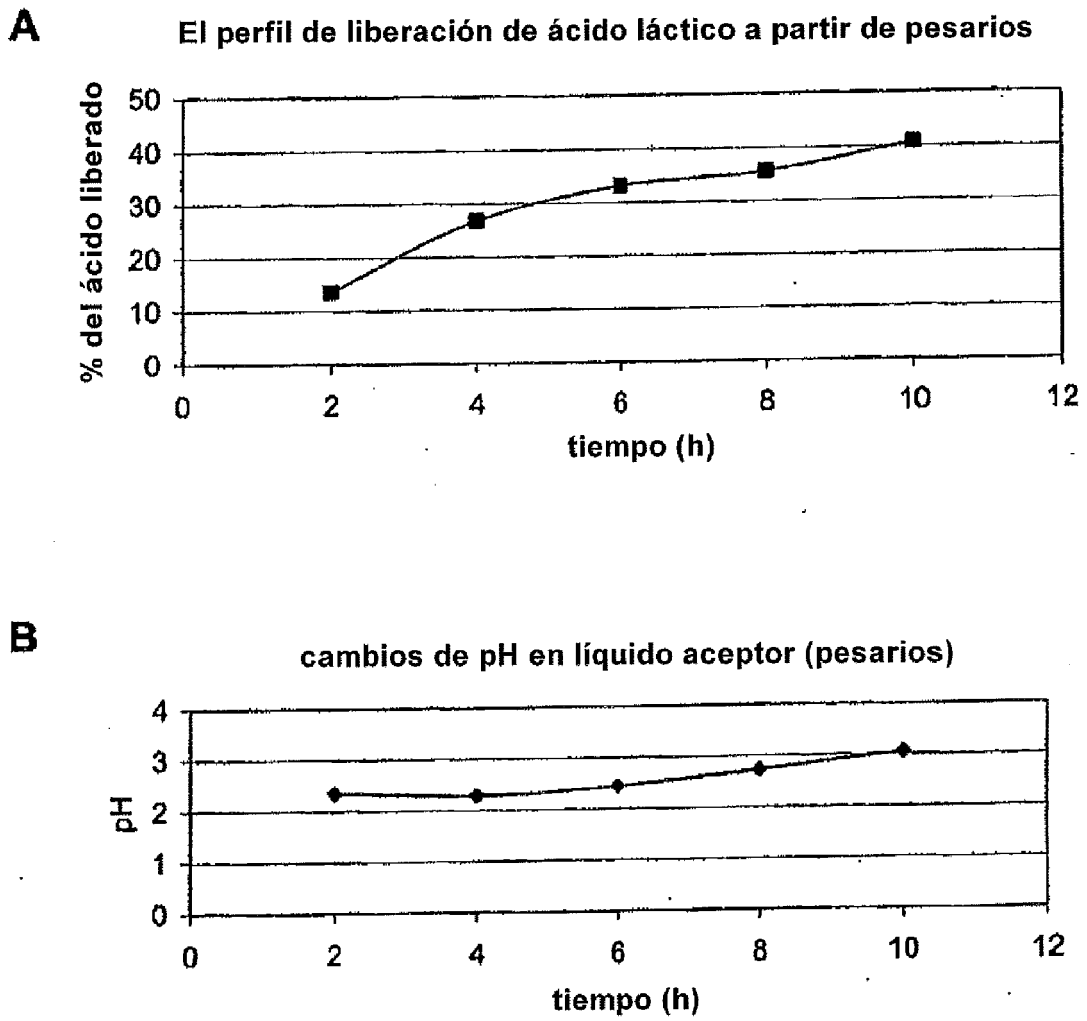
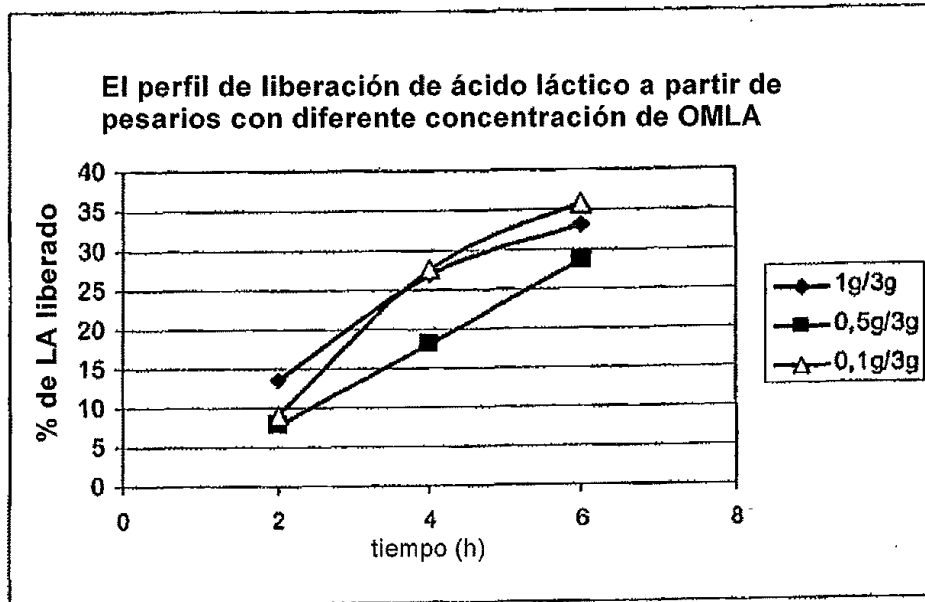


Fig. 4

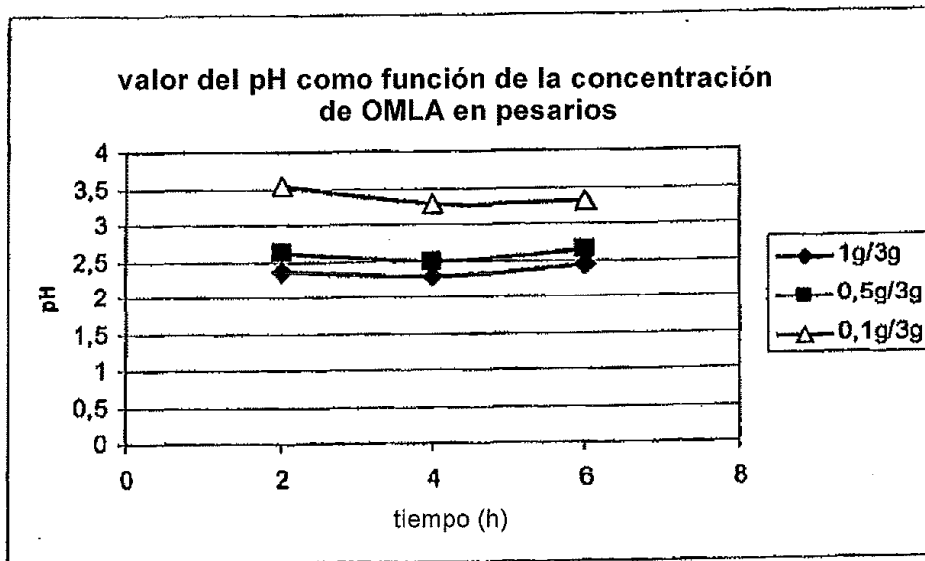


**Fig. 5**

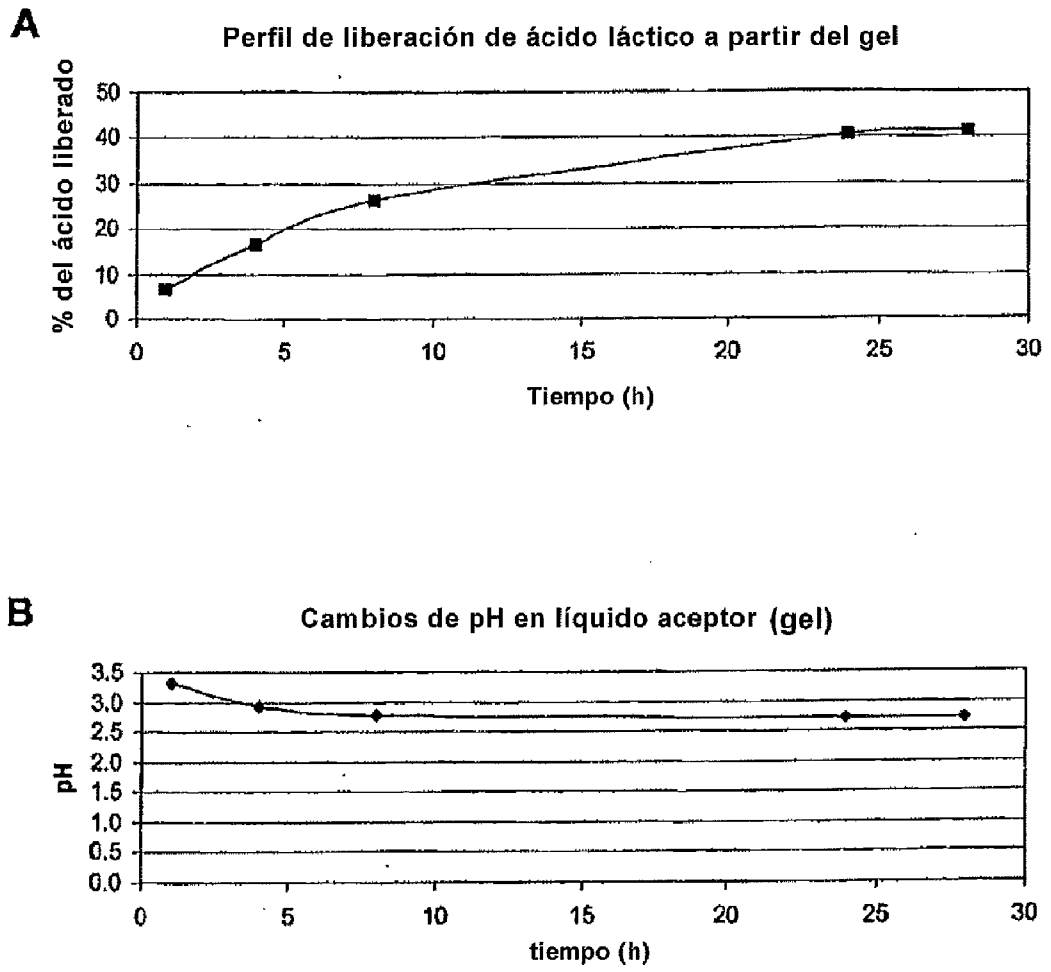
**A**



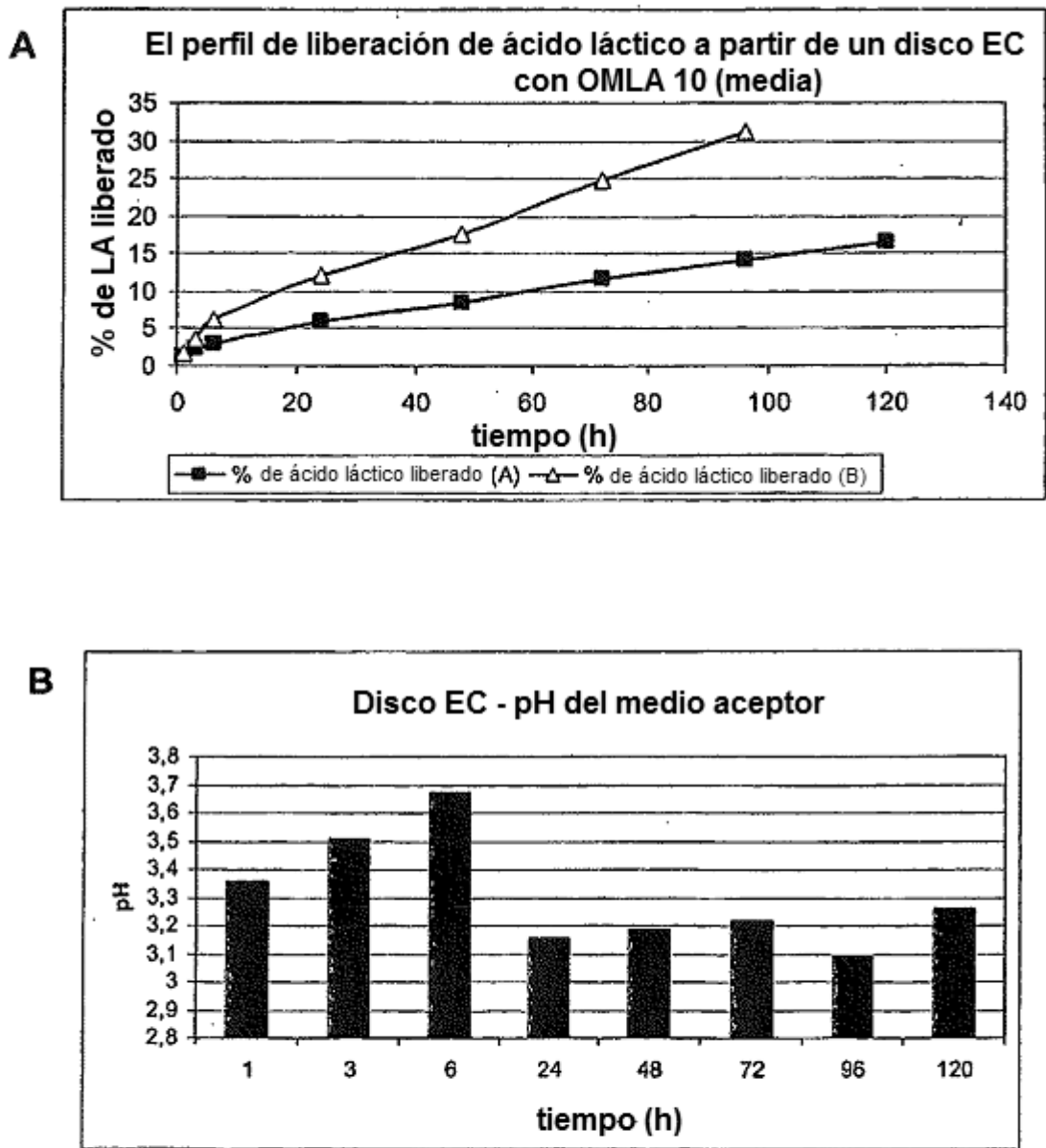
**B**



**Fig. 6**



**Fig. 7**



**Fig. 8**



26-Apr-2006  
1: TOF MS ES+  
1.67e3

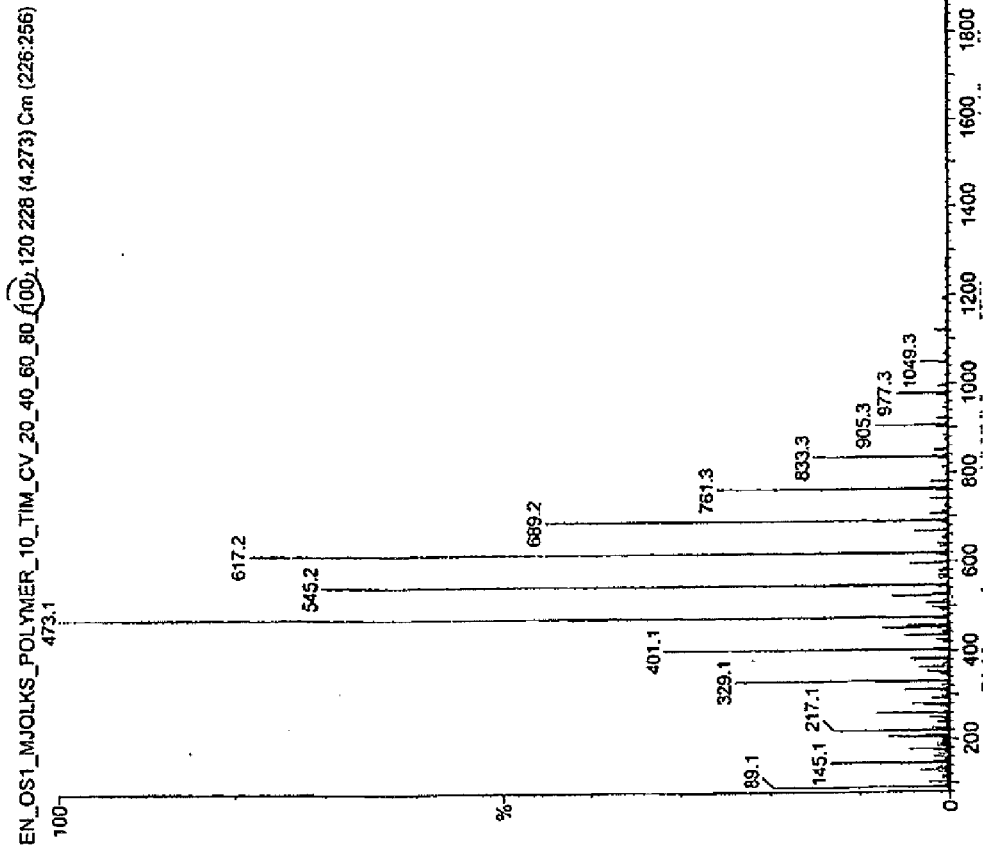


Fig. 9A

26-Apr-2006  
1: TOF MS ES+  
1.81e3

EN\_OS5\_MJOLKS\_POLYMER\_20\_T1M\_CV\_20\_40\_60\_80\_100\_120\_262 (4.900) Cm (227.262)

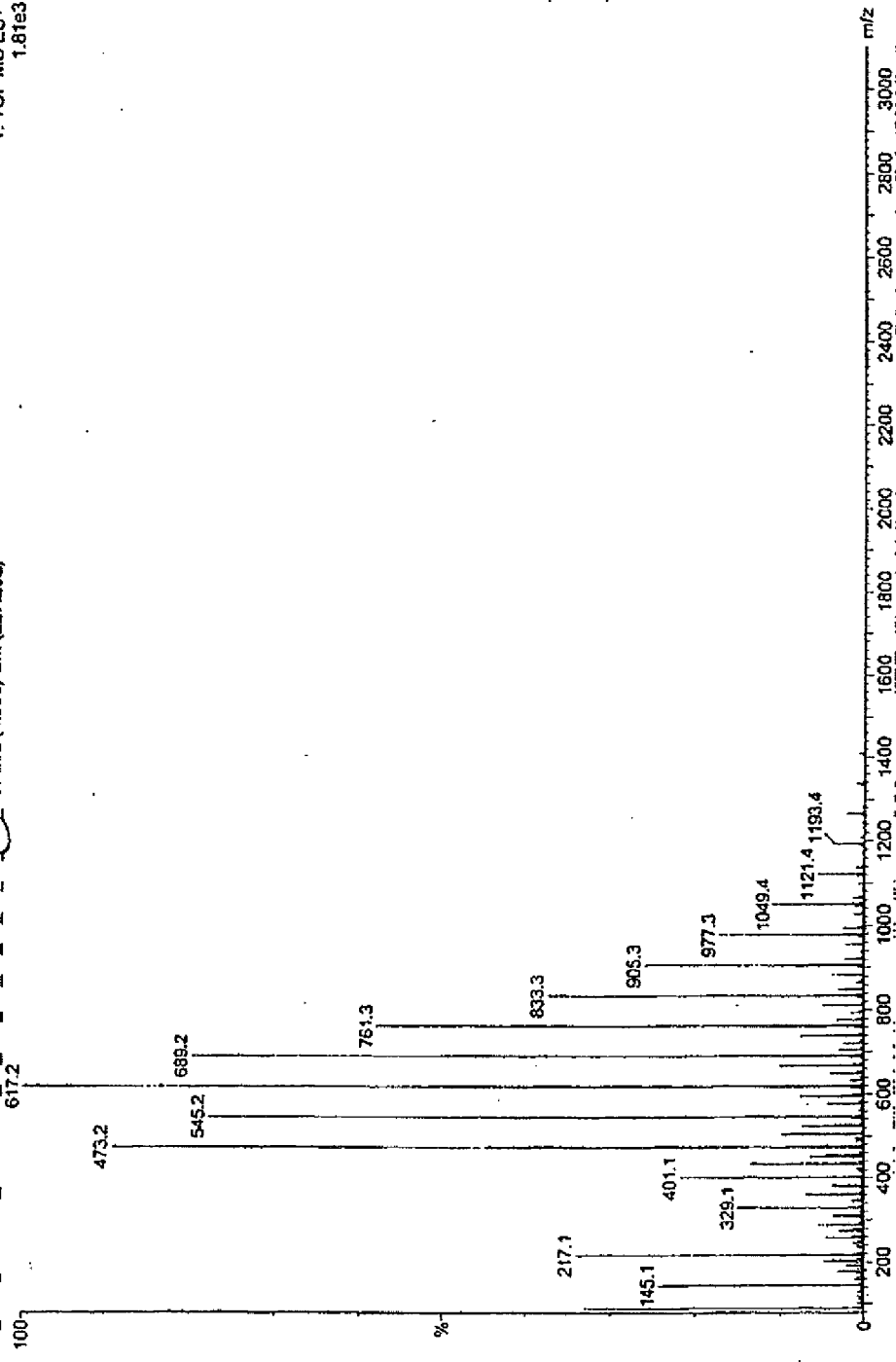


Fig. 9B

26-Apr-2006  
1: TOF MS ES+  
2.34e3

EN\_OS8\_MJOLKS\_POLYMER\_31\_TM\_CV\_20\_40\_60\_80\_100\_120\_262 (4.904) Cm (232:266)

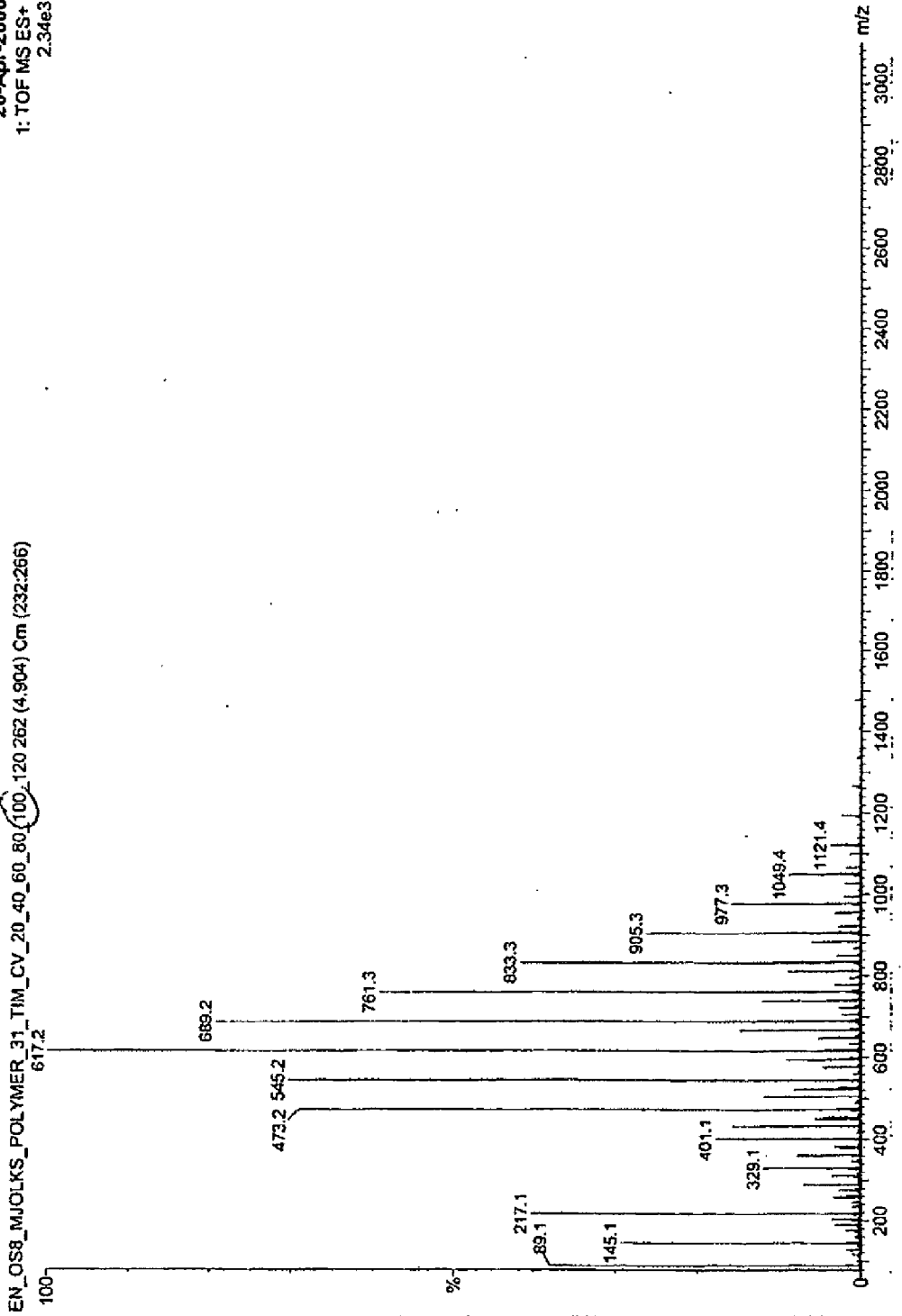
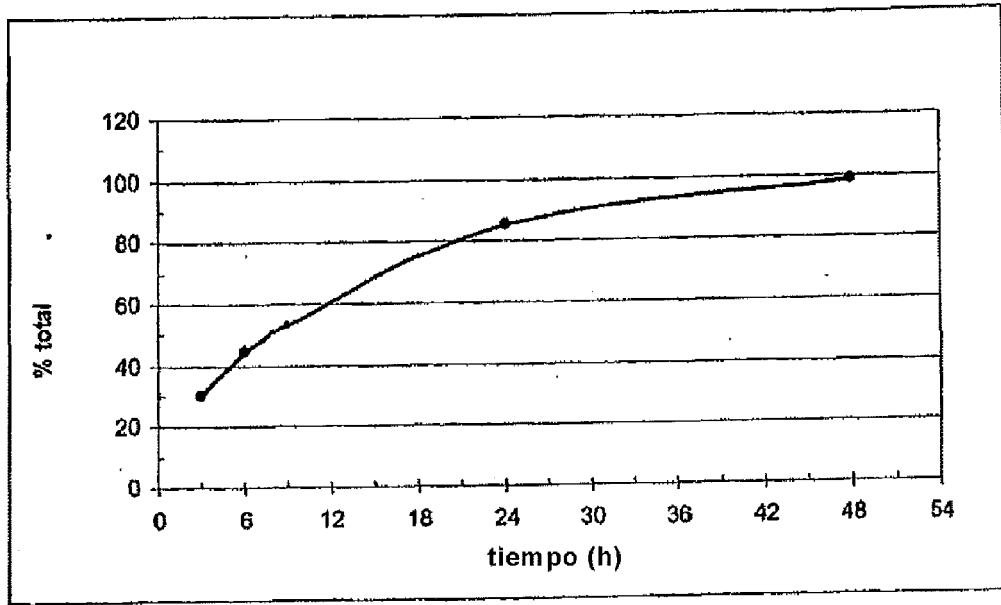


Fig. 9C



**Fig. 10**

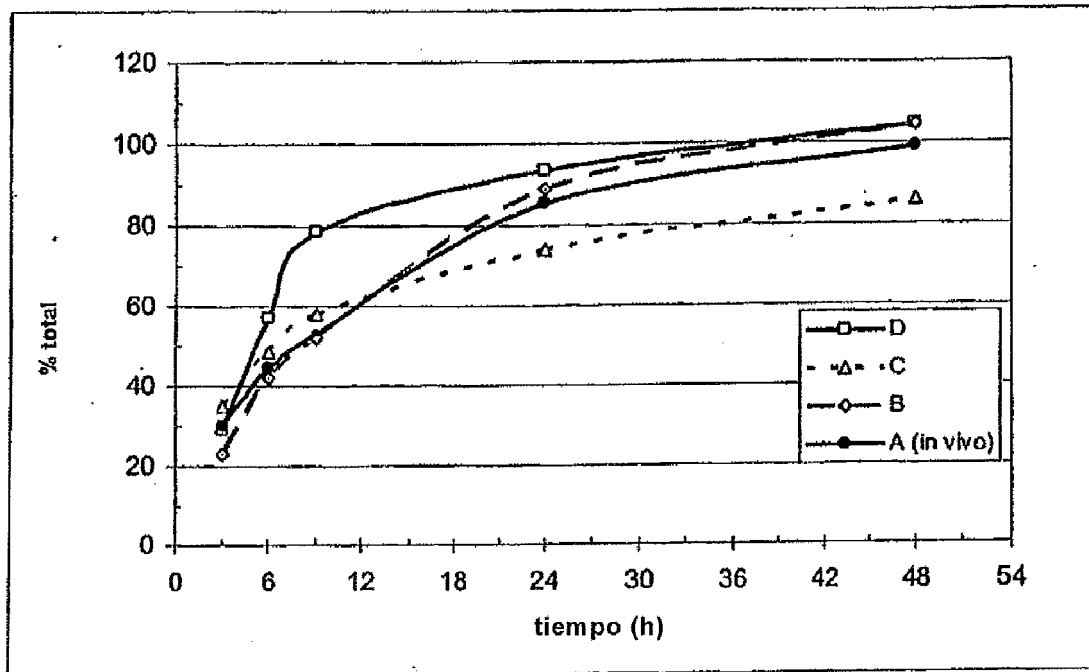
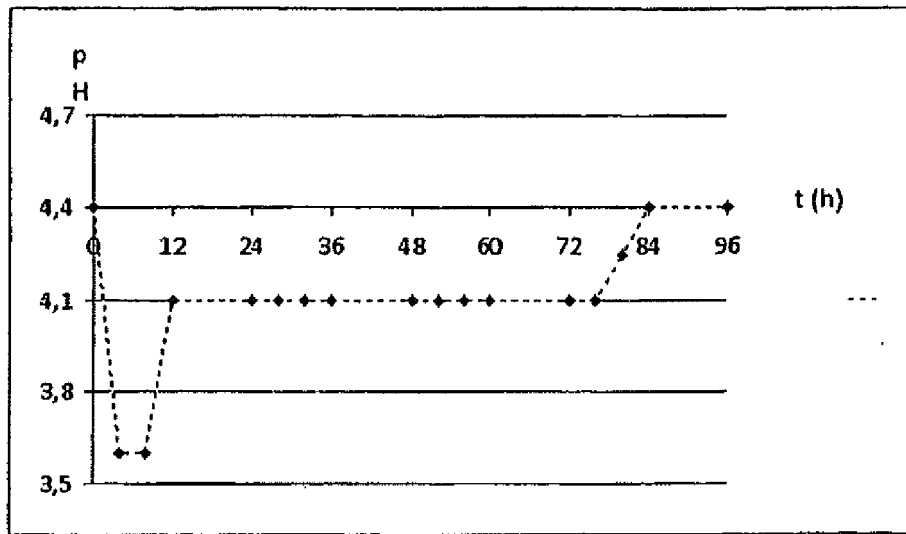
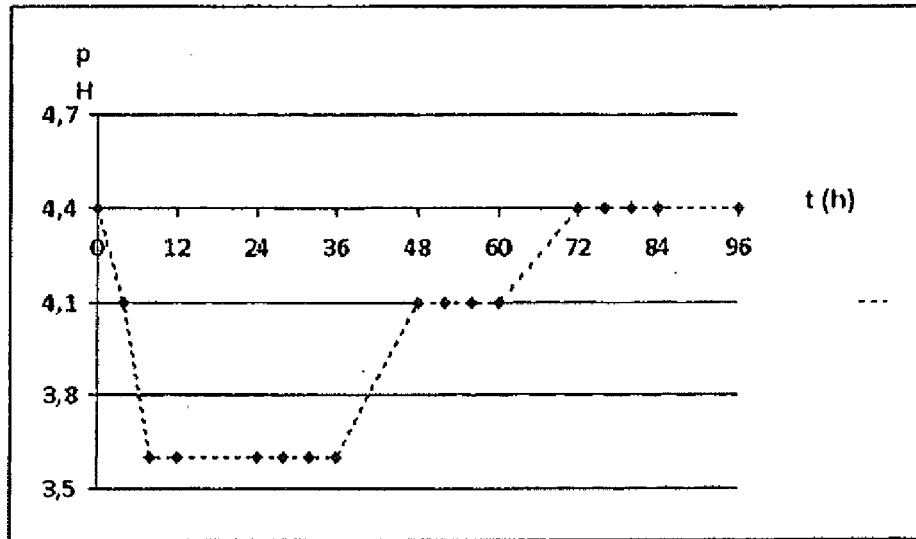


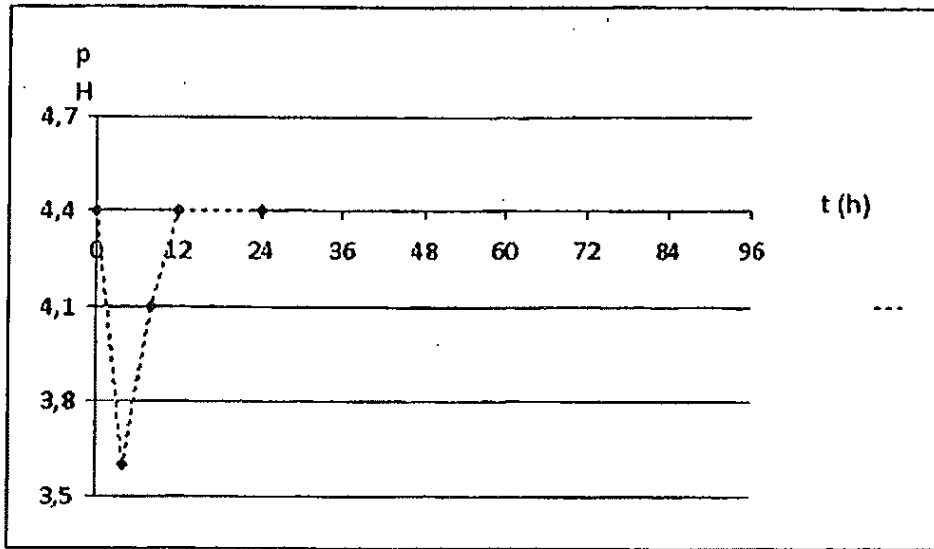
Fig. 11



**Fig. 12A**

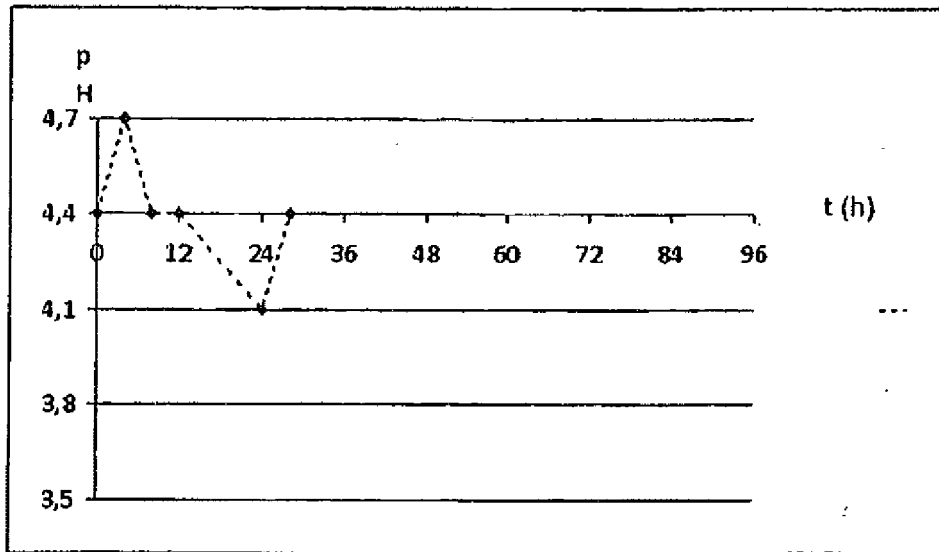


**Fig. 12B**



**Fig. 12C**





**Fig. 12D**