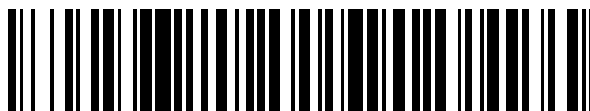


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 251**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)	A61K 31/225	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)		
A61K 31/19	(2006.01)		
A61K 31/765	(2006.01)		
A61P 15/02	(2006.01)		
C07C 69/68	(2006.01)		
C08L 67/04	(2006.01)		
A61K 9/08	(2006.01)		
A61K 47/38	(2006.01)		
A61K 9/70	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2013 PCT/EP2013/064265**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14012805**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2013 E 13737191 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2872117**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen ácido láctico oligomérico**

30 Prioridad:

16.07.2012 DK 201270431

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

01.02.2018

73 Titular/es:

**Laccure Ab (100.0%)
Kullagatan 8
252 20 Helsingborg, SE**

72 Inventor/es:

**STERNER, OLOV;
KULSTAD, SÖREN;
ROBERTSSON, JEANETTE;
SZNITOWSKA, MALGORZATA y
SCHUBERT, WERNER**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 652 251 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que contienen ácido láctico oligomérico.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica novedosa que comprende oligómeros de ácido láctico. Las composiciones son adecuadas para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o estados en los que se desea una disminución local del pH hasta alcanzar un pH de entre 3,8 y 5. Tales enfermedades o estados incluyen enfermedad bacteriana, vírica o fúngica. Especialmente, las composiciones son adecuadas para tratar enfermedades ginecológicas tales como infecciones ginecológicas. Las composiciones han demostrado ser útiles para tratar vaginosis bacteriana. Las composiciones liberan el principio activo, ácido láctico, de manera prolongada, lo que permite una frecuencia de administración de una o dos veces a la semana para obtener el efecto terapéutico deseado.

15 **Antecedentes de la invención**

Las infecciones de aparato genital o reproductor generalmente se refieren a tres tipos diferentes de infección que afectan al aparato reproductor. Las *infecciones endógenas* incluyen candidiasis y vaginosis bacteriana, que resultan de un crecimiento en exceso de microorganismos que están presentes normalmente en la vagina. Las infecciones endógenas representan la forma más común de infecciones de la parte inferior del aparato genital (LGTI) en todo el mundo, y pueden tratarse fácilmente. Sin embargo, reaparecen con frecuencia, lo que constituye 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 aparato reproductor a través de diversas vías tales como aborto temprano, aborto inducido, inserción de DIU o durante el parto. Finalmente, las *infecciones transmitidas por vía sexual (STI)* se producen por microorganismos tales como virus, bacterias o microorganismos parásitos que se transmiten a través de la actividad sexual con una pareja infectada. Entre las STI, hay varias enfermedades graves tales como VIH, infecciones por *Chlamydia trachomatis*, condiloma acuminado, sífilis e infecciones por *Neisseria gonorrhoea*. Las STI pueden afectar tanto a hombres como a mujeres, pero también puede producirse una transmisión de madres a hijos durante el embarazo y el parto.

La vaginosis bacteriana (BV) es la infección endógena más frecuente y también la dolencia más común del aparato genital femenino. La BV está asociada con un aumento de complicaciones en el embarazo y puede estar implicada en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria pélvica y el riesgo para las mujeres de contraer VIH. Quedan todavía muchas preguntas por resolver sobre su etiología, lo que complica el tratamiento de las infecciones recurrentes.

La BV es el crecimiento en exceso de bacterias anaerobias y una falta de flora normal de lactobacilos, que da como resultado un desequilibrio de la flora vaginal normal. Durante el embarazo, la BV está asociada con un mal desenlace perinatal y es una causa de parto prematuro. La identificación y el tratamiento de la BV pueden reducir el riesgo de tales consecuencias. Se han sometido a prueba varias opciones terapéuticas con el fin de tratar o prevenir las recurrencias de BV.

Todavía no se sabe si los episodios frecuentes de BV son el resultado de una nueva infección o de recaída. La asociación de BV con el comportamiento sexual sugiere que la BV se transmite por vía sexual y que los episodios adicionales pueden deberse a una nueva infección. Sin embargo, las pruebas no apoyan la teoría de la transmisión sexual y la nueva infección y varios estudios que evaluaron los factores de riesgo para episodios repetidos de BV sugieren que se deben a recaída. Las mujeres que desarrollan recurrencia temprana tienden a quejarse de flujo vaginal anómalo al final de la terapia. Además, las mujeres asintomáticas que se consideran ellas mismas curadas tras el tratamiento, continuaron teniendo flora vaginal anómala. Además, cuanto más grave es la anomalía, mayor es habitualmente la recurrencia.

El valor de la bacterioterapia, usando bacterias inocuas para desplazar a los organismos patógenos sigue sin resolverse.

Algunas mujeres pueden notificar síntomas psicosexuales con falta de libido y ansiedad respecto a la infección como consecuencia de episodios recurrentes de vaginosis bacteriana y mal olor asociado. Sin embargo, el tratamiento concurrente de la pareja masculina no reduce la tasa de recaída de BV. Sin embargo, el uso de preservativo con parejas sexuales masculinas puede ayudar a reducir el riesgo de vaginosis bacteriana. El uso de anticoncepción hormonal no aumenta la incidencia de vaginosis bacteriana, mientras que las mujeres con un dispositivo o sistema de anticoncepción intrauterino *in situ* pueden tener un riesgo aumentado de BV.

Flujo vaginal

El flujo vaginal es un síntoma que se presenta frecuentemente, que puede ser fisiológico o patológico. Aunque la BV sigue siendo uno de los diagnósticos más frecuentes en mujeres que acuden a clínicas de medicina genitourinaria,

la candidiasis vulvovaginal es otra causa infecciosa común del flujo vaginal que afecta aproximadamente al 75% de las mujeres en algún momento durante su vida reproductiva. Aproximadamente el 50% de los casos de vaginosis bacteriana son asintomáticos y la verdadera prevalencia de este estado en la población es de aproximadamente el 10-30%. Los lactobacilos que colonizan el epitelio vaginal pueden desempeñar 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 la cantidad de flujo vaginal pueden alterarse 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 normalidad y de qué es aceptable o excesivo.

El principal problema del flujo vaginal patogénico es el mal olor. Este olor tiene las características de un mal olor a pescado que es característico de la vaginosis bacteriana y está producido por aminas, principalmente por trimetilamina. Otras manifestaciones clínicas pueden ser flujo vaginal excesivo y una sensación de falta de limpieza.

La presente invención es un desarrollo adicional de la invención dada a conocer en el documento WO 2008/119518 publicado el 9 de octubre de 2008. En el documento WO 2008/119518 se describen oligómeros de ácido láctico y su uso terapéutico y profiláctico. Sin embargo, las formulaciones descritas en el mismo adolecen de los problemas contemplados durante los estudios clínicos iniciales tales como eliminación demasiado temprana, etc. y, por consiguiente, todavía existe la necesidad de desarrollar composiciones que sean fáciles de usar y que permanezcan en el sitio de administración durante un periodo de tiempo que permita la administración sólo una o dos veces a la semana.

Descripción detallada de la invención

Tal como se desprende de lo anterior, existe la necesidad de desarrollar formulaciones que sean adecuadas para su uso en el tratamiento de infecciones ginecológicas, especialmente de la vaginosis bacteriana, y que permitan una administración menos frecuente en comparación con los regímenes de tratamiento conocidos en la actualidad que requieren una administración diaria o con más frecuencia que diaria.

Para este fin, los presentes inventores han encontrado que los oligómeros de ácido láctico son adecuados para su uso, véase el documento WO 2008/119518. 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 depósito de ácido láctico, es decir no todo el ácido láctico se libera inmediatamente, dependiendo la liberación de ácido láctico del oligómero en cuestión.

Sin embargo, los oligómeros de ácido láctico tienen un aspecto físico diferente dependiendo del peso molecular promedio y del índice de polidispersidad y, por consiguiente, algunos oligómeros son más fáciles de procesar para dar una composición por parte del fabricante. El grado de polimerización, PDn, también desempeña un papel.

También es importante elegir un oligómero de ácido láctico que produzca el efecto deseado durante un periodo de tiempo deseado y que al mismo tiempo proporcione el oligómero en una composición que sea adecuada para su uso por la usuaria final.

La presente invención aborda estas cuestiones y se han llevado a cabo estudios clínicos preliminares para investigar si las composiciones del ácido láctico oligomérico proporcionan los efectos deseados.

En el documento WO 2008/119518 se mencionan diversas composiciones. Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que con el fin de lograr el efecto prolongado deseado que permita la administración una vez a semana, el ácido láctico oligomérico debe tener una distribución de peso molecular más amplia, es decir, un índice de polidispersidad que sea mayor que el contemplado en el documento WO 2008/119518. Además, el grado de polimerización, PDn, no debe ser mayor de 4,1. Los presentes inventores también han encontrado que es importante seleccionar un ácido láctico oligomérico que tenga un aspecto físico que sea entre semisólido y sólido y que sea entre pegajoso y suave. Esto es importante con el fin de procesar el ácido láctico oligomérico para dar una composición que sea adecuada para su uso. Se contempla que el peso molecular promedio en número así como el índice de polidispersidad son parámetros importantes para obtener la duración deseada del efecto terapéutico así como un aspecto físico que facilite o permita la fabricación de una composición farmacéutica.

Tal como se comenta en el presente documento, se usan los criterios de Amsel en el diagnóstico de la BV y también como medio para evaluar el efecto de un determinado tratamiento de BV. Los criterios de Amsel son

i) flujo vaginal homogéneo (fino, blanco, amarillo),

ii) presencia de células clave,

iii) liberación de olor a pescado con aplicación de hidróxido de potasio al flujo vaginal,

iv) pH por encima de 4,5.

Si se cumplen tres de los cuatro criterios, la paciente tiene BV.

5 Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que el pH en la vagina tras o durante el tratamiento (junto con los otros criterios mencionados anteriormente) no es decisivo en la evaluación de si el tratamiento era satisfactorio. El parámetro más importante parece ser que tiene lugar una disminución determinada en el pH, no el valor real del pH. Por tanto, tal como se observa a partir de los estudios clínicos notificados en el presente documento parece que si se observa una disminución de pH con 0,5 unidades o más y no se cumple uno o menos de los otros criterios de Amsel, entonces el tratamiento ha sido eficaz.

10 Por consiguiente, con el fin de evaluar un tratamiento de BV debe someterse a prueba lo siguiente:

i) flujo vaginal homogéneo (fino, blanco, amarillo),

15 ii) presencia de células clave,

iii) liberación de olor a pescado con aplicación de hidróxido de potasio al flujo vaginal,

20 iv) Δ pH menor de 0,5 (es decir sin incluir 0,5), donde Δ pH es la diferencia en el pH en vagina antes del tratamiento y después del tratamiento.

20 Si tres se cumplen de los cuatro criterios, el tratamiento no ha sido eficaz contra BV.

25 El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición que comprende un ácido láctico oligomérico en una forma que sea fácil de manejar e insertar en la vagina por la usuaria y en la que la duración del efecto sea tan largo como para que sea suficiente la administración una vez, o una vez al mes (para la prevención de recurrencia) (aunque puede haber situaciones en las que puede requerirse la administración más de una vez y más de una vez a la semana tal como dos veces a la semana). Además, un objetivo es proporcionar una composición que sea fácil de fabricar y que cumpla de manera reproducible los requisitos aplicables generalmente con respecto a la variación en la variación de masa, disgregación, disolución, estabilidad, etc.

30 El modo de acción del ácido láctico oligomérico en las composiciones de la presente invención es liberar gradualmente ácido láctico, lo que a su vez garantiza un entorno ácido débil en el sitio de administración. En principio, esto significa que tales composiciones pueden usarse para el tratamiento de cualquier enfermedad o estado, que podría beneficiarse de establecer un entorno ácido débil. Ejemplos son

35 i) infecciones ginecológicas,

40 ii) lesiones mucosas orales debidas a infecciones bacterianas, víricas o fúngicas u otros motivos médicos como por ejemplo leucoplasia o "síndrome de boca ardiente",

iii) enfermedades o trastornos rectales tales como hemorroides, fisuras anales, prurito anal o proctitis,

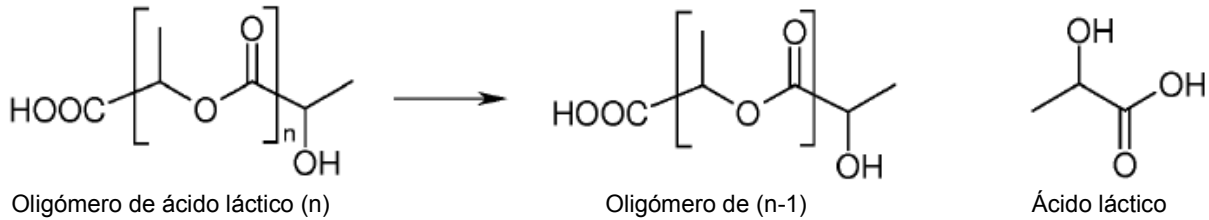
45 iv) enfermedades o trastornos cutáneos tales como heridas, eccema, dermatitis atópica, psoriasis, acné, rosácea, urticaria, prurito, dermatosis lumínica, hiperhidrosis, alopecia, así como infecciones bacterianas, infecciones víricas, infecciones fúngicas y ectoparásitos,

v) tratamiento o profilaxis de caries y/o parodontitis y/o halitosis, o

50 vi) en gastroenterología, cuando pueden observarse efectos beneficiosos en trastornos por ácido tales como aciluria.

55 Las composiciones de la presente invención son especialmente adecuadas para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones ginecológicas. La infección ginecológica puede ser una infección bacteriana, tal como vaginosis bacteriana, colpitis inespecífica, colpitis senil, cervicitis y uretritis. También puede ser una infección fúngica, tal como candidiasis (*Candida albicans*), criptococosis, actinomicosis, o una infección vírica, tal como producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus del herpes simple (HSV), el virus del papiloma humano (HPV).

La liberación de ácido láctico es tal como sigue:



Vaginosis bacteriana (BV); su trasfondo y epidemiología

5 La BV se caracteriza por flujo vaginal con mal olor, un pH vaginal de más de 4,5, una prueba de amina positiva y un flujo fino, homogéneo, blanco, y la presencia de células clave de manera microscópica y en ocasiones quemazón o picor vaginal.

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

15 La vaginosis bacteriana se diagnostica con frecuencia por los criterios de Amsel si están presentes 3 de los 4 criterios siguientes: 1; un pH vaginal mayor de 4,5, 2; la presencia de células clave (epitelio vaginal) en el fluido vaginal, 3; un flujo vaginal fino, gris o blanco, homogéneo, 4; o una prueba de "olor" con KOH positiva (liberación de olor a pescado tras la adición de hidróxido de potasio al 10% al fluido vaginal).

20 Se ha demostrado que algunos factores de predisposición aumentan el riesgo de padecer de BV, tal como edad más temprana, raza negra, lavado vaginal, tabaquismo y anticoncepción con DIU. Varios informes han asociado la BV con el comportamiento sexual, un cambio reciente de pareja sexual, así como múltiples parejas.

Tratamiento de la vaginosis bacteriana

25 Cuando se usan preparaciones orales o vaginales de metronidazol y clindamicina, las mujeres tendrán una respuesta inicial del 80-90% al tratamiento, pero habrá una recaída del 15-30% en el plazo de 3 meses. Cuando se considera la asociación entre lactobacilos, producción de peróxido de hidrógeno, pH vaginal y crecimiento en exceso de bacterias asociadas con 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.

30 Aunque hay una interrelación bien conocida entre lactobacilos, producción de peróxido de hidrógeno, pH vaginal y crecimiento en exceso de bacterias asociadas con BV, sigue sin resolverse el factor de inicio para la BV.

35 El tratamiento centrándose sólo en un aspecto de esta interrelación puede beneficiar a algunas mujeres con BV recurrente, pero un enfoque combinado resulta mejor. Puesto que la vaginosis bacteriana también puede ser asintomática, la recurrencia a menudo no puede diferenciarse del fracaso del tratamiento. Por tanto, la vaginosis bacteriana recurrente puede prevenirse usando una terapia eficaz para el episodio inicial.

Propiedades acidificantes

40 Un pH bajo de la vagina se debe a la producción de ácido láctico por el metabolismo de los lactobacilos, así como a la conversión de glucógeno en ácido láctico por las células epiteliales vaginales con estrógenos. En cultivo, los lactobacilos acidifican su medio de crecimiento hasta un pH de 3,2-4,8. A ese intervalo de pH, se desarrolla un estado estacionario de equilibrio en el que la acidez se vuelve autoinhibidora. Los microorganismos anaerobios crecen escasamente a un pH de 4,5 o menos. Estudios *in vitro* muestran que las concentraciones de bacterias asociadas con BV aumentan con el aumento del pH vaginal. Sin embargo, se ha encontrado que el ácido láctico y el pH bajo producían más efecto inhibitor más atenuado de estas bacterias que el peróxido de hidrógeno. Sin embargo, cuando hay un aumento en el pH vaginal, tal como tras practicar sexo y durante la menstruación, puede producirse crecimiento bacteriano en exceso. Resulta interesante que un pH bajo parece ser importante para la adherencia de los lactobacilos a las células epiteliales. La BV también puede inducirse inoculando bacterias asociadas con BV en una vagina sana tal como se muestra en el trabajo inicial de Gardner y Dukes (Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis. Am J Obstet Gynecol 1955;69:962-76).

55 Por tanto, el mecanismo exacto para el comienzo de la BV sigue sin resolverse. La BV está asociada con un número reducido de lactobacilos (LB) y una producción menor de peróxido de hidrógeno. Hay un aumento en el pH vaginal, y en el crecimiento en exceso de microorganismos asociados con la BV. Actualmente, no se sabe qué produce la reducción en cepas de lactobacilos productoras de peróxido de hidrógeno en la BV.

En otras palabras, hasta ahora se ha reconocido en general que el principal objetivo para prevenir o tratar la BV es

mantener el pH vaginal a 4,5 o menos. Esto impedirá el crecimiento en exceso de las bacterias patógenas hasta que se restablezcan los LB normales y pueda mantenerse el pH. Sin embargo, tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, un factor importante en el tratamiento de la BV es disminuir el pH con respecto al valor inicial, pero los resultados también demuestran que no es tan importante alcanzar un pH de 4,5 o menos; el efecto más prominente es una reducción del pH como tal. Se ha demostrado en los ejemplos que una disminución en el pH con respecto al valor original con 0,5 unidades de pH o más (tal como 1,0) es una indicación de un tratamiento eficaz. Por tanto, los criterios revisados para evaluar un tratamiento de BV específico tras un curso de tratamiento podrían ser:

- 5 i) flujo vaginal homogéneo (fino, blanco, amarillo),
- 10 ii) presencia de células clave,
- 15 iii) liberación de olor a pescado con aplicación de hidróxido de potasio al flujo vaginal,
- iv) una disminución en el pH vaginal menor de 0,5 unidades de pH medidas 3 ó 4 días tras el tratamiento,

donde al menos deben cumplirse 3 de los 4 criterios, si la paciente todavía padece BV, es decir indicando que el tratamiento no fue eficaz.

Puede considerarse que la terapia de disminución de pH intermitente, de manera episódica o profiláctica, impide la BV recurrente.

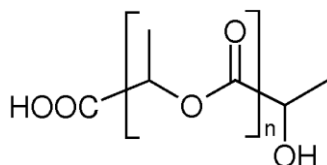
Composiciones que comprenden ácido láctico oligomérico

La invención se refiere a composiciones que comprenden ácido láctico oligomérico, a un método para preparar tales composiciones, así como al uso de tales composiciones para el tratamiento o la profilaxis de estados donde se desea una disminución local del pH. El pH debe disminuirse hasta un valor de pH en un intervalo de desde aproximadamente 3,5 hasta aproximadamente 5. Tales estados se describieron anteriormente e incluyen la profilaxis y/o el tratamiento de la vaginosis bacteriana.

Tal como se mencionó anteriormente, la presente invención es un desarrollo adicional de los hallazgos notificados en el documento WO 2008/119518. Aunque se describen muchos ácidos lácticos oligoméricos y composiciones que los contienen, los presentes inventores han encontrado que todavía existe la necesidad de seleccionar el ácido láctico oligomérico que tiene las propiedades más adecuadas para i) procesarse para dar una composición farmacéutica, ii) tener el efecto deseado, iii) tener la duración de acción deseada y iv) ser conveniente para que la paciente las administre. Además, como el objetivo principal es desarrollar una composición que permanezca en el sitio de administración durante un periodo de tiempo deseado, los presentes inventores también se enfrentaron a problemas técnicos en relación con cómo obtener una mucoadhesividad adecuada en la composición final.

Estos problemas se han resuelto proporcionando una composición que comprende

- i) ácido láctico oligomérico con la siguiente fórmula



en la que n es un número entero de desde 2 hasta 20, desde 2 hasta 19, o desde 2 hasta 18, y en la que desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 20% p/p del peso total del ácido láctico oligomérico es un trímero, HL₃, que tiene n igual a 2, y

- ii) un agente mucoadhesivo.

Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento (y en contraposición a lo que se contempla en el documento WO 2008/119518) los presentes inventores han encontrado que el ácido láctico oligomérico debe tener propiedades con el fin de lograr una duración de acción que sea suficiente para evitar más de una o dos administración/administraciones (a menos que la recurrencia sea un problema, tal como se comenta en el presente documento). Por tanto, el peso molecular promedio en número debe estar en un intervalo de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500, el grado de polimerización PDn debe ser como máximo de 4,1 y la distribución de peso molecular no debe ser demasiado estrecha, es decir un ácido oligomérico específico contiene un intervalo de oligómeros con n en un intervalo de desde 1 hasta 13. El índice de polidispersidad debe ser de 1,45 o más.

En particular, el peso molecular promedio en número debe estar en un intervalo de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 240, el peso molecular promedio en peso debe estar en un intervalo de desde aproximadamente 290 hasta aproximadamente 500, el índice de polidispersidad debe estar en un intervalo de desde 1,45 hasta 2,5. Normalmente, el grado de polimerización debe ser de desde 2,5 hasta 3,8. El peso molecular promedio en número también debe estar en un intervalo de desde aproximadamente 255 hasta aproximadamente 425, el peso molecular promedio en peso está entonces en un intervalo de desde aproximadamente 370 hasta 580, el índice de polidispersidad en un intervalo de desde 1,45 hasta 2,5.

Además, tal como se mencionó anteriormente, los ácidos lácticos oligoméricos tienen un aspecto físico diferente dependiendo del peso molecular promedio y la polidispersidad. El aspecto físico puede ser desde un líquido (peso molecular promedio bajo) pasando por semisólido hasta una forma sólida (peso molecular promedio mayor). Algunos de los ácidos lácticos oligoméricos tienen propiedades adhesivas que son suficientes para conferir la capacidad mucoadhesiva necesaria a una composición. Sin embargo, aunque los ácidos lácticos oligoméricos seleccionados tengan algo de capacidad mucoadhesiva, los presentes inventores han encontrado que es necesaria la combinación de los ácidos lácticos oligoméricos con un agente mucoadhesivo con el fin de garantizar que la composición permanezca en el sitio de administración durante un periodo de tiempo deseado.

El peso molecular promedio en número M_n del ácido láctico oligomérico es de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, se han obtenido resultados adecuados con ácido láctico oligomérico que tiene un peso molecular promedio en número de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 350.

Tal como se mencionó anteriormente, el índice de polidispersidad también es importante para garantizar un comienzo de acción relativamente rápido, así como un efecto prolongado. Sin querer restringirse a la teoría, se cree que los ácido oligoméricos de bajo peso molecular contenidos en el ácido láctico oligomérico incluido en la composición son responsables del rápido comienzo de acción así como de una duración corta-media, mientras que los ácidos oligoméricos de "alto" peso molecular contenidos en el en ácido láctico oligomérico incluido en la composición son responsables de la duración más larga.

Por tanto, una composición de la presente invención contiene un ácido láctico oligomérico que tiene un índice de polidispersidad de desde aproximadamente 1,45 hasta aproximadamente 6. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, se han obtenido resultados adecuados cuando el grado de polimerización (PD_n) del ácido oligomérico es de desde aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 4,1, en particular cuando el ácido oligomérico tiene un grado de polimerización de desde 3 hasta 3,6.

Tal como se demuestra en los ejemplos en el presente documento, una composición según la presente invención contiene un ácido láctico oligomérico, que comprende:

desde el 10 hasta el 20% p/p de HL₂ (es decir n=1)

desde el 10 hasta el 20% p/p de HL₄ (es decir n=3)

desde el 10 hasta el 15% p/p de HL₅ (es decir n=4)

desde el 5 hasta el 15% p/p de HL₆ (es decir n=5).

El ácido láctico oligomérico también puede comprender desde el 1% hasta el 5% p/p de cada uno de HL₁₀, y HL₁₁; HL₁₀, HL₁₁, y HL₁₂; HL₁₀, HL₁₁, HL₁₂, y HL₁₃; HL₁₀, HL₁₁, HL₁₂, HL₁₃, y HL₁₄.

De particular interés es una composición, en la que el ácido láctico oligomérico es OMLA 3, 6 u OMLA 22 que tiene la siguiente constitución:

desde el 7 hasta el 10% de HL₁,

desde el 12 hasta el 15% p/p de HL₂ (es decir n=1)

desde el 14 hasta el 16% p/p de HL₃ (es decir n=2)

desde el 11 hasta el 15% p/p de HL₄ (es decir n=3)

desde el 10 hasta el 14% p/p de HL₅ (es decir n=4)

desde el 8 hasta el 10% p/p de HL₆ (es decir n=5), y

el porcentaje en peso decreciente de HL₇-HL₁₈.

Este ácido láctico oligomérico también se describe en detalle en la figura 3 (OMLA 3 y OMLA 6) y en la figura 5 (OMLA 22) en el presente documento, donde se facilitan el peso molecular promedio en número y el grado de polimerización (OMLA 3: M_n es 258, PI es 1,48 y PDn es 3,33; OMLA 6: M_n 313, PI es 1,50 y PDn 4,1; y OMLA 22: M_n 255 y PDn 3,29 o M_n 265, PI es 1,46 y PDn 3,43).

Tal como se mencionó anteriormente, un agente importante en una composición según la invención es un agente mucoadhesivo. El efecto combinado de la capacidad mucoadhesiva del ácido láctico oligomérico y el agente mucoadhesivo posibilita obtener una composición que tras su administración al sitio de administración (por ejemplo en la vagina) utiliza la cantidad relativamente pequeña del fluido corporal presente en el sitio de administración para convertirse en mucoadhesiva y adherirse a la mucosa durante un periodo de tiempo que da como resultado tratamiento suficiente.

La mucoadhesión (o bioadhesión) se define como el proceso por el que las macromoléculas sintéticas y naturales se adhieren a diversas superficies mucosas en el organismo. Si una molécula posee propiedades mucoadhesivas o si tales materiales mucoadhesivos se incorporan como constituyentes en formulaciones o composiciones farmacéuticas, puede potenciarse o prolongarse acción local del fármaco o la absorción del fármaco por las células mucosas. Además, si las propiedades mucoadhesivas están presentes en la molécula o si se incorporan constituyentes mucoadhesivos, la liberación y la acción del fármaco puede aumentarse en el sitio de aplicación durante un periodo de tiempo prolongado. También es importante que la composición permanezca en el sitio de administración durante tanto tiempo como se desee.

El agente mucoadhesivo es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Derivados específicos de celulosa:

Hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC):

Metolose-60-SH-15, Metolose-60-SH-50, Metolose-60-SH-10000, Metolose-65-SH-50, Metolose-65-SH-400, Metolose-65-SH-1500, Metolose-90-SH-400, Metolose-90-SH-4000, Metolose-90-SH-15000, Metolose-90-SH-100000, Pharmacoat 606, Shin-Etsu, Tokio, Japón; sin embargo, tal como se comenta a continuación se usa HPMC con una viscosidad en un intervalo de desde 10 a 20 cP.

Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento se obtienen resultados adecuados cuando el agente mucoadhesivo es hidroxipropilmetilcelulosa. La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) también se denomina hipromelosa (hypromellose (USP) o hipromellosum (Farmacopea Europea)). El nombre químico es celulosa, 2-hidroxipropil metil éter (CAS 9004-65-3). Dependiendo del patrón de sustitución, la HPMC también se divide en tipos diferentes:

Tipo	Contenido en metoxilo según JP 2001	Contenido en metoxilo según USP 25	Contenido en hidroxipropoxilo según JP 2001	Contenido en hidroxipropoxilo según USP 25
Tipo 1828		16,5-20,0%		23,0-32,0%
Tipo 2208	19,0-24,0%	19,0-24,0%	4,0-12,0%	4,0-12,0%
Tipo 2906	27,0-30,0%	27,0-30,0%	4,0-7,5%	4,0-7,5%
Tipo 2910	28,0-30,0%	28,0-30,0%	7,0-12,0%	7,0-12,0%

Además, los tipos individuales están disponibles en muchos tipos de viscosidad diferentes (véase, por ejemplo Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª Edición, PhP Press, 2003). Por tanto, el tipo 2910 está disponible en cualidades que tienen una viscosidad que oscila entre 3 y 15 cP (por ejemplo, disponible de ShinEtsu de Japón), más específicamente en las siguientes viscosidades: 3, 4,5, 6 y 15 cP. La viscosidad es la viscosidad aparente. Se facilitan más detalles con respecto a la medición de la viscosidad de HPMC en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª Edición, PhP Press, 2003, es decir midiendo una disolución acuosa al 2% p/v a 20°C.

Un resultado interesante notificado en los ejemplos en el presente documento es cuando se ha empleado el tipo 2910 con una viscosidad de 15 cP. Un experto en la técnica puede basarse en los ejemplos facilitados en el presente documento para realizar los ajustes necesarios con el fin de usar otras combinaciones de agentes mucoadhesivos, especialmente HPMC, y ácido láctico oligomérico, especialmente en vista de los resultados facilitados en el presente documento.

Por tanto, una composición de la invención contiene HPMC como agente mucoadhesivo, en la que la viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa es de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 20 cP.

La concentración del agente mucoadhesivo en la composición puede estar en el intervalo de desde el 10 hasta el 65% p/p, desde el 20 hasta el 60% p/p, desde el 30 hasta el 50% p/p o desde el 35 hasta el 45% p/p. En un ejemplo particularmente interesante, la concentración del agente mucoadhesivo en la composición es del 39-42% p/p (ejemplo 9).

5 Cuando se emplea hidroxipropilmetilcelulosa es normalmente en el intervalo de desde el 5 hasta el 65% p/p, desde el 20 hasta el 60% p/p, desde el 30 hasta el 50% p/p o desde el 35 hasta el 45% p/p. Tal como se demuestra en los ejemplos en el presente documento, se ha obtenido un efecto de disminución del pH adecuado en estudios clínicos usando una composición de la presente invención. Además, la composición ha permanecido en el sitio de administración (no cayó ni se descargó). Los estudios clínicos confirman además que las mujeres que padecen BV se tratan eficazmente con una composición de la invención sólo tras un tratamiento, es decir sólo una administración. En algunos casos, la administración puede ser una o dos veces durante una semana, normalmente sólo una vez. En aquellos casos en los que se contempla recurrencia se recomienda repetir el tratamiento una vez al mes.

10 Una composición según la invención también puede contener uno o más de un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse del grupo que consiste en portadores, diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, agentes de mejora del flujo, agentes de ajuste del pH, agentes de estabilización, agentes de ajuste de la viscosidad, conservantes, agentes gelificantes o de hinchamiento, tensioactivos, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, bases para supositorios, vagitorios o pesarios, bases para cremas, pomadas, geles, lociones, champús, espuma, pulverizadores y similares. La elección específica de excipientes farmacéuticamente aceptables depende de la forma específica o de la formulación, por ejemplo, de la forma de dosificación. Un experto en la técnica puede encontrar orientación, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Gennaro, Alfonso R., ed., 18. ed., 1990, xvi, Mack, ISBN: 0-912734-04-3).

25 La formulación final puede comprender también una o varias sales farmacéuticamente aceptables, tales como lactato, fosfato, succinato, lisinato, acetato, cipionato, valerato, hemisuccinato, butirato o sal de trometamol sola o en combinación. La cantidad de ácido láctico oligomérico incluido en cada preparación de dosis puede oscilar entre 0,01 mg y 50 g por unidad de dosis, pero preferiblemente entre 0,5 mg y 5 g. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, una dosis adecuada es de desde aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 1 g tal como 600 mg. La dosis completa normalmente está contenida en la composición. La composición de la invención puede restablecer el pH fisiológico normal en la vagina, aunque (tal como se comentó en el presente documento anteriormente) la característica importante es reducir el pH y no es necesario que la composición sea eficaz para restablecer el pH fisiológico normal. La disminución del pH reducirá el número de bacterias anaerobias que producen el mal olor característico desagradable de la vaginosis a través de la producción de trimetilamina.

35 La composición comprende al menos el 5% p/p del ácido láctico oligomérico. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, el contenido de ácido láctico oligomérico está normalmente en el intervalo de desde el 20 hasta el 80% p/p, especialmente desde el 20 hasta el 50% p/p. En algunos ejemplos la concentración en la composición final es de desde el 30 hasta el 45% p/p. En un ejemplo particularmente interesante, la concentración de ácido láctico oligomérico en la composición es del 35-36% p/p (ejemplo 9).

40 El contenido de ácido láctico oligomérico en una composición de la invención corresponde a aproximadamente 200-2000 mg de ácido láctico, especialmente desde 500 hasta 1000 mg de ácido láctico. En un ejemplo particularmente interesante, el contenido de ácido láctico oligomérico corresponde a 700 mg ácido láctico (ejemplo 9).

45 En una realización, 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 expone a agua a temperatura ambiente.

50 En aquellos casos en los que se pretende que la composición sea para uso ginecológico, la composición se diseña para la administración vaginal incluyendo administración intravaginal o transvaginal.

55 La composición puede estar en forma sólida, semisólida o líquida dependiendo de su uso.

60 La forma específica debe elegirse dependiendo de la vía de administración específica. Por tanto, para administración oral (al tubo digestivo), se prefieren composiciones semisólidas o sólidas tales como, por ejemplo, formas de dosificación sólidas (por ejemplo comprimidos, cápsulas, sobres), polvos, gránulos, perlas, microgránulos, etc. Para administración tópica o administración a la cavidad bucal pueden ser adecuados geles, cremas, pomadas, lociones, polvos, parches, pasta de dientes, enjuague bucal, etc. Un experto en la técnica encontrará orientación por ejemplo en Remington's Pharmaceutical Sciences para la preparación de tales formas y para la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados.

65 En un aspecto específico, la composición se diseña para administrarse a la vagina. En tales casos, son adecuadas las siguiente formas de dosificación: 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, pomada vaginal, polvo vaginal, champú vaginal, disolución vaginal, pulverizador vaginal, suspensión vaginal, comprimido vaginal, varilla vaginal, disco vaginal, dispositivo vaginal, acondicionamiento semipermeable y cualquier combinación de los mismos. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento una composición adecuada está en forma de un comprimido vaginal.

5 Un comprimido vaginal de la invención puede comprender agentes tamponantes o de ajuste del pH, aglutinantes, adyuvantes de liofilización y otros excipientes farmacéuticamente aceptables empleados normalmente para la preparación de comprimidos y/o para etapas de procedimiento que implican una etapa de liofilización.

10 Agentes tamponantes o de ajuste del pH adecuados pueden ser agentes tamponantes farmacéuticamente aceptables adecuados para el ajuste del pH a desde aproximadamente 3 a aproximadamente 5.

15 Los agentes adecuados incluyen lactato (por ejemplo lactato de sodio), acetato, citrato, malonato, fosfato, ácido tartárico, maleato, etc. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, se prefiere lactato como agente tamponante o de ajuste del pH; de esta manera, el agente es idéntico a los monómeros de ácido láctico oligomérico, lo que ofrece la ventaja de que el par de tampón es ácido láctico/ácido láctico oligomérico/lactato.

20 El tampón de agente de ajuste de pH proporciona un pH menor de aproximadamente 5, tal como menor de 4 con el fin de obtener un restablecimiento más rápido del medio ácido para optimizar la respuesta terapéutica y el nuevo crecimiento de lactobacilos. El efecto de disminución del pH del tampón depende del valor de pH en el sitio de aplicación, cuando se administra la composición.

25 Tal como se desprende de los ejemplos en el presente documento, la lactosa es un excipiente adecuado. La lactosa es una carga o un adyuvante de liofilización, pero la invención no se limita al uso de lactosa, ya que un experto en la técnica sabrá cómo sustituir lactosa por otros excipientes. Otros excipientes adecuados son por ejemplo maltosa y trehalosa. La concentración de lactosa o una sustancia equivalente normalmente está en un intervalo de desde el 5 hasta el 35% p/p. En particular, la concentración está en un intervalo desde el 5 hasta el 20% p/p o desde el 5 hasta el 15% p/p en una composición de la invención. Tal como se observa a partir de ejemplo 9 en el presente documento, la concentración es de aproximadamente el 9-10% p/p. También pueden ser adecuados otros disacáridos como por ejemplo sacarosa, lactulosa, celobiosa, etc. para su uso en el presente contexto. En una composición de la invención, un disacárido normalmente contribuye a una estructura adecuada de la composición.

35 Puede incorporarse un ácido láctico oligomérico en un dispositivo como sistema de administración de fármaco de liberación controlada.

La composición puede comprender glucógeno o precursores o derivados de los mismos, por ejemplo para servir como fuente de mantenimiento para *Lactobacillus*.

40 La composición puede comprender probióticos en forma de microorganismos vivos tales como *Lactobacillus acidophilus* o especies similares, que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud en el huésped, dando como resultado el restablecimiento de lactobacilos de la flora vaginal con dominio de *Lactobacillus*.

45 El excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser un portador lipófilo o hidrófilo. Ejemplos de portadores lipófilos son ceras, aceites, miristato de isopropilo, triglicéridos sólidos y manteca de cacao. Ejemplos de portadores hidrófilos son glicerol, propilenglicol, polioxietilenglicol.

Agentes antiadhesión de patógenos

50 La composición puede comprender además uno o más agentes antiadhesión de patógenos. Los lactobacilos que confieren las propiedades de acidificación favorables en el medio vaginal no se adhieren a la mucosa vaginal. Sin embargo, los hongos patógenos se adhieren a la mucosa y las bacterias patógenas pueden entrar en contacto con la mucosa y degradar el revestimiento protector de la mucosa vaginal sana normal. Esto puede potenciar el riesgo de recurrencia de la vaginosis en pacientes propensas. Por tanto, una formulación que incluye uno o varios compuestos que impiden tal mucoadhesión por los patógenos puede ser beneficiosa para la profilaxis, prevención y tratamiento de la vaginosis bacteriana. La presente invención puede incluir uno varios materiales de núcleo de portador que impiden la mucoadhesión de microorganismos patógenos, preferiblemente de bacterias anaerobias y hongos. Los agentes antiadhesión pueden ser agentes que sirven o bien como barrera impidiendo la adhesión o bien como agente que hace que los microorganismos ya adheridos se separen. Ejemplos de agentes antiadhesión que producen la separación pueden ser manosa, lactosa, xilitol y otros alcoholes de azúcar.

65 El agente antiadhesión de patógenos puede seleccionarse del grupo que consiste en manosa, lactosa, xilitol y otros alcoholes de azúcar. Tal como se menciona en el presente documento, la lactosa también puede servir para otros fines, pero si está presente sólo como agente antiadhesión, la concentración puede estar en los mismos intervalos que los de otros agentes antiadhesión de patógenos, concretamente en el intervalo del 0,01 al 20% p/p de la

composición final.

Propiedades antimicrobianas

5 Un estudio microbiológico a través de todo el ciclo menstrual ha demostrado que la concentración de especies distintas de LB era mayor en las menstruaciones. Por tanto, hay una posibilidad de crecimiento bacteriano en exceso en ese momento, puesto que hay inestabilidad de la flora vaginal.

10 La idea de añadir o incluir componentes antibacterianos a la composición es porque las bacterias patógenas producen enzimas hidrolíticas que degradan el revestimiento de mucina vaginal. Este efecto de los patógenos daña el revestimiento mucoso vaginal protector normal.

15 La composición también puede incluir uno o más agentes antimicrobianos tales como antibióticos, tales como clindamicina o metronidazol, aceites esenciales, tales como aceite de árbol de 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 H₂O₂ proporcionará un medio desfavorable para las bacterias anaerobias patógenas características de la vaginosis bacteriana. Además, algunos compuestos oxigenantes tales como H₂O₂ también pueden añadir propiedades antibacterianas para los patógenos. Los lactobacilos, que por sí mismos producen H₂O₂, se ven afectados de manera menos adversa de, por ejemplo, H₂O₂.

25 El agente antimicrobiano puede usarse en concentraciones apropiadas reconocidas por un experto en la técnica. La concentración de agente antimicrobiano puede ser de más del 0,01 por ciento en peso tal como en el intervalo del 0,01 al 50 por ciento en peso tal como del 0,01 al 25 por ciento en peso, desde el 0,05 hasta el 25 por ciento en peso, del 0,1 al 10 por ciento en peso, del 0,5 al 5 por ciento en peso de la composición.

30 Una composición de la invención puede comprender además un agente antibacteriano seleccionado del grupo que consiste de clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacin, norfloxacin, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, ceftoxina y cloroquina.

35 Una composición de la invención puede comprender uno o más agentes antibacterianos para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones ginecológicas tal como se define en el presente documento.

El agente antibacteriano puede seleccionarse del grupo que consiste en clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacin, norfloxacin, afloxam, ciproflaxina, azitromicina, ceftoxina

40 La cantidad de agente antibacteriano puede estar en el intervalo de desde 5 mg hasta 1000 mg por dosis.

El agente antibacteriano también puede seleccionarse del grupo que consiste en tetraciclina, doxiciclina, azitromicina o eritromicina, o un agente antibiótico de espectro más amplio.

45 El agente antibiótico de amplio espectro puede seleccionarse 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 gonorrea o infecciones por clamidia. Aún en una realización adicional según la invención, la cantidad de agente antibiótico de amplio espectro está en el intervalo de desde 100 mg hasta 3000 mg por dosis.

50 El agente antibiótico de amplio espectro también puede seleccionarse del grupo que consiste en tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, lumefloxacin, norfloxacin, afloxam, ciproflaxina, azitromicina o ceftoxina para la profilaxis y/o el tratamiento de gonorrea. En una realización adicional según la invención, la cantidad de agente antibiótico de amplio espectro está en el intervalo de desde 400 mg hasta 3000 mg por dosis, o el agente antibiótico de amplio espectro puede seleccionarse del grupo que consiste en tetraciclina, doxiciclina y eritromicina para el tratamiento de infecciones por clamidia. Aún en una realización adicional, la cantidad de agente antibiótico de amplio espectro está en el intervalo de desde 100 mg hasta 2000 mg por dosis. Aún en una realización adicional, la formulación está en forma de un tampón.

60 La composición también puede comprender un agente anticlamidia, seleccionado del grupo que consiste en tetraciclina, doxiciclina y eritromicina.

65 La composición puede comprender 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 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 realización

adicional, uno o más agentes antifúngicos seleccionados del grupo que consiste de ketoconazol, miconazol y metronidazol y, opcionalmente, el agente se incorpora en un tampón.

La composición también puede contener un agente espermicida.

Las composiciones de la invención también pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados dependiendo de la vía de administración y de la forma de dosificación particulares. Un experto en la técnica, con orientación a partir de libros de texto farmacéuticos relevantes, podrá elegir tales excipientes.

Composiciones específicas

Las composiciones específicas de la invención son:

Desde el 20 hasta el 80% p/p de ácido láctico oligomérico
Desde el 2 hasta el 35% p/p de agente de liofilización/carga
Desde el 20 hasta el 60% p/p de agente mucoadhesivo.

Desde el 20 hasta el 80% p/p de ácido láctico oligomérico
Desde el 2 hasta el 20% p/p de agente de liofilización/carga
Desde el 20 hasta el 60% p/p de agente mucoadhesivo.

Desde el 20 hasta el 70% p/p de ácido láctico oligomérico
Desde el 5 hasta el 15% p/p de agente de liofilización/carga
Desde el 20 hasta el 50% p/p de agente mucoadhesivo.

Desde el 30 hasta el 70% p/p de ácido láctico oligomérico
Desde el 5 hasta el 15% p/p de agente de liofilización/carga
Desde el 30 hasta el 50% p/p de agente mucoadhesivo.

Desde el 20 hasta el 60% p/p de ácido láctico oligomérico
Desde el 5 hasta el 15% p/p de agente de liofilización/carga
Desde el 20 hasta el 50% p/p de agente mucoadhesivo.

Desde el 30 hasta el 60% p/p de ácido láctico oligomérico
Desde el 5 hasta el 15% p/p de agente de liofilización/carga
Desde el 30 hasta el 50% p/p de agente mucoadhesivo.

Desde el 30 hasta el 50% p/p de ácido láctico oligomérico
Desde el 7 hasta el 12% p/p de agente de liofilización/carga
Desde el 35 hasta el 50% p/p de agente mucoadhesivo.

Desde el 30 hasta el 40% p/p de ácido láctico oligomérico
Desde el 7 hasta el 12% p/p de agente de liofilización/carga
Desde el 35 hasta el 45% p/p de agente mucoadhesivo.

Aproximadamente el 35-36% p/p de ácido láctico oligomérico
Aproximadamente el 9-10% p/p de agente de liofilización/carga
Aproximadamente el 35-45% p/p de agente mucoadhesivo.

El ácido láctico oligomérico es tal como se describe en el presente documento.

El agente de liofilización/carga puede ser lactosa. El agente mucoadhesivo puede ser HPMC, especialmente HPMC 15 cP. Las composiciones mencionadas anteriormente pueden contener uno o más agentes de ajuste del pH o tamponantes. Si está presente, la concentración de un agente de este tipo es normalmente de desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 20% p/p, desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 20% p/p o desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 15% p/p.

Además, las composiciones mencionada anteriormente pueden contener un tampón tal como lactato de sodio en una concentración de desde el 5 hasta el 20% p/p, especialmente desde el 10-20% p/p tal como el 14-15% p/p.

Se observan ejemplos más específicos en los ejemplos en el presente documento.

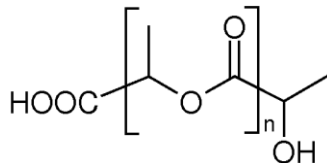
Oligómeros de ácido láctico

La presente invención también se refiere a oligómeros de ácido láctico específicos, que hasta donde saben los inventores, son compuestos novedosos.

Más específicamente, la invención también proporciona:

Un ácido láctico oligomérico con la siguiente fórmula

5



10

en la que n es un número entero de desde 2 hasta 20, desde 2 hasta 19, o desde 2 hasta 18, y en la que desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 20% p/p del peso total del ácido láctico oligomérico es un trímero, HL₃, que tiene n igual a 2. Además, el peso molecular promedio en número debe estar en un intervalo de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500, el grado de polimerización PD_n debe ser como máximo de 4,1 y la distribución de peso molecular no debe ser demasiado estrecha, es decir un ácido oligomérico específico contiene un intervalo de oligómeros con n en un intervalo de desde 1 hasta 13. El índice de polidispersidad debe ser de 1,45 o más.

15

En particular, el peso molecular promedio en número debe estar en un intervalo de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 240, el peso molecular promedio en peso debe estar en un intervalo de desde aproximadamente 290 hasta aproximadamente 500, el índice de polidispersidad debe estar en un intervalo de desde 1,45 hasta 2,5, y el grado de polimerización debe ser de desde 2,5 hasta 3,8.

20

El peso molecular promedio en número también puede estar en un intervalo de desde aproximadamente 255 hasta aproximadamente 425, el peso molecular promedio en peso está entonces en un intervalo de desde aproximadamente 370 hasta 580, el índice de polidispersidad en un intervalo de desde 1,45 hasta 2,5, y el grado de polimerización debe ser de desde 3 hasta 4,1.

25

A continuación se facilitan ácidos lácticos oligoméricos específicos con una constitución que permite que pueda cumplirse cualquiera las especificaciones mencionadas anteriormente.

30

Un ácido láctico oligomérico de la presente invención comprende:

desde el 10 hasta el 20% p/p de HL₂ (es decir n=1)

desde el 10 hasta el 20% p/p de HL₄ (es decir n=3)

35

desde el 10 hasta el 15% p/p de HL₅ (es decir n=4)

desde el 5 hasta el 15% p/p de HL₆ (es decir n=5).

40

Un ácido láctico oligomérico de la invención también puede comprender desde el 1% hasta el 5% p/p de cada uno de HL₁₀, y HL₁₁; HL₁₀, HL₁₁, y HL₁₂; HL₁₀, HL₁₁, HL₁₂, y HL₁₃; HL₁₀, HL₁₁, HL₁₂, HL₁₃, y HL₁₄.

45

Los siguientes más ácidos lácticos oligoméricos más específicos tienen un peso molecular promedio en número en el intervalo de desde aproximadamente 255 hasta aproximadamente 425, tal como se mencionó anteriormente, y cumplen las condiciones mencionadas en relación con ellos:

Un ácido láctico oligomérico, que es OMLA 3, que tiene la siguiente constitución:

desde el 7 hasta el 10% de HL₁,

50

desde el 12 hasta el 15% p/p de HL₂ (es decir n=1)

desde el 14 hasta el 16% p/p de HL₃ (es decir n=2)

55

desde el 11 hasta el 16% p/p de HL₄ (es decir n=3)

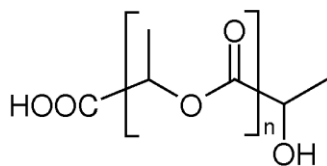
desde el 10 hasta el 15% p/p de HL₅ (es decir n=4)

desde el 7 hasta el 10% p/p de HL₆ (es decir n=5), y

60

porcentajes en peso decrecientes de HL₇-HL₁₈.

Un ácido láctico oligomérico de la presente invención que tiene la siguiente fórmula



5 en la que

desde el 7 hasta el 10% de HL₁ tal como aproximadamente el 7,5

desde el 12 hasta el 15% p/p de HL₂ (es decir n=1) tal como aproximadamente el 14

10

desde el 14 hasta el 16% p/p de HL₃ (es decir n=2) tal como aproximadamente el 15,5

desde el 11 hasta el 16% p/p de HL₄ (es decir n=3) tal como aproximadamente el 14

15

desde el 10 hasta el 15% p/p de HL₅ (es decir n=4) tal como aproximadamente el 13

desde el 7 hasta el 10% p/p de HL₆ (es decir n=5) tal como aproximadamente el 9, y

porcentajes en peso decrecientes de HL₇-HL₁₈.

20

Un ácido láctico oligomérico de la presente invención, que es OMLA 6, que tiene la siguiente constitución:

desde el 3 hasta el 10% de HL₁,

25

desde el 7 hasta el 15% p/p de HL₂ (es decir n=1)

desde el 10 hasta el 15% p/p de HL₃ (es decir n=2)

30

desde el 10 hasta el 15% p/p de HL₄ (es decir n=3)

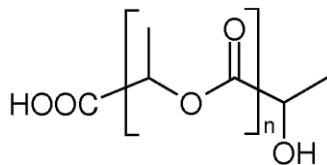
desde el 9 hasta el 15% p/p de HL₅ (es decir n=4)

desde el 7 hasta el 12% p/p de HL₆ (es decir n=5), y

35

porcentajes en peso decrecientes de HL₇-HL₁₈.

Un ácido láctico oligomérico de la presente invención que tiene la siguiente fórmula



40

en la que

desde el 3 hasta el 10% de HL₁ tal como el 5,5,

45

desde el 7 hasta el 15% p/p de HL₂ (es decir n=1) tal como el 9,5

desde el 10 hasta el 15% p/p de HL₃ (es decir n=2) tal como el 12

50

desde el 10 hasta el 15% p/p de HL₄ (es decir n=3) tal como el 12

desde el 9 hasta el 15% p/p de HL₅ (es decir n=4) tal como el 11

desde el 7 hasta el 12% p/p de HL₆ (es decir n=5) tal como el 9, y

55

porcentajes en peso decrecientes de HL₇-HL₁₈.

Otro ácido láctico oligomérico según la invención es OMLA 22 que tiene la siguiente constitución:

desde el 5 hasta el 10% de HL₁ tal como desde el 7 hasta el 9%

5 desde el 12 hasta el 15% p/p de HL₂ (es decir n=1) tal como desde el 13 hasta el 14%

desde el 10 hasta el 20% p/p de HL₃ (es decir n=2) tal como desde el 15 hasta el 16%

10

desde el 10 hasta el 17% p/p de HL₄ (es decir n=3) tal como aproximadamente el 14%

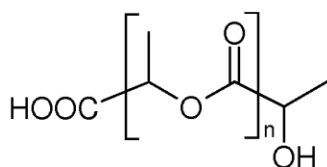
desde el 9 hasta el 15% p/p de HL₅ (es decir n=4) tal como aproximadamente el 12%

desde el 7 hasta el 12% p/p de HL₆ (es decir n=5) tal como aproximadamente el 9%, y

15

porcentajes en peso decrecientes de HL₇-HL₁₈.

Un ácido láctico oligomérico de la presente invención que tiene la siguiente fórmula



20

en la que

desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 8% p/p tiene n=0,

25

desde aproximadamente el 9 hasta aproximadamente el 14% p/p tiene n=1,

desde aproximadamente el 12 hasta aproximadamente el 16% p/p tiene n=2,

30

desde aproximadamente el 12 hasta aproximadamente el 14% p/p tiene n=3,

desde aproximadamente el 11 hasta aproximadamente el 13% p/p tiene n=4,

desde aproximadamente el 8 hasta aproximadamente el 10% p/p tiene n=5,

35

desde aproximadamente el 6,5 hasta aproximadamente el 8,5% p/p tiene n=6,

desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 7% p/p tiene n=7,

desde aproximadamente el 4 hasta aproximadamente el 6% p/p tiene n=8,

40

y hasta el 100% p/p de uno o más oligómeros que tienen n=9, n=10, n=11, n=12, n=13, n=14, n=15, n=16, y/o n=17.

El peso molecular promedio en número M_n del ácido láctico oligomérico, el peso molecular promedio en peso M_w, el índice de polidispersidad y el grado de polimerización son tal como se describió anteriormente en el presente documento.

45

Los ácidos lácticos oligoméricos de la presente invención también se describen en detalle en la figura 3 (OMLA 3 y 6) y en la figura 5 (OMLA 22) en el presente documento, donde se facilitan el peso molecular promedio en número y la polidispersidad (OMLA 3: M_n es 258 y PD_n es 3,33; OMLA 6: M_n es 313 y PD_n es 4,1; OMLA 22: M_n 255 y PD_n 3,29 o M_n 265 y PD_n 3,43).

50

Los ácidos lácticos oligoméricos de la presente invención incluyen todas las combinaciones de isómeros ópticos de los oligómeros de ácido láctico compuestos según la presente invención (por ejemplo, enantiómeros R y S, formas D y L), así como mezclas racémicas, diastereoméricas, meso y otras de tales isómeros.

55

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

60

El ácido láctico oligomérico tiene una solubilidad en agua de al menos el 1 por ciento en peso, tal como del 0,1 al 50, del 1 al 50 por ciento en peso, del 1 al 30 por ciento en peso, o del 5 al 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.

5 *Método para preparar una composición de la invención*

La presente invención también proporciona un método para preparar una composición tal como se define en el presente documento, comprendiendo el método

- 10 i) calentar agua opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables hasta aproximadamente 80°C,
- 15 ii) añadir un agente mucoadhesivo en pequeñas porciones y mezclar lentamente entre cada adición,
- iii) enfriar la mezcla,
- iv) añadir ácido láctico oligomérico con homogenización intermitente,
- 20 v) rellenar el material de iv) dando lugar a formas,
- vi) congelar la forma rellena, y
- 25 vii) liofilizar el material congelado obtenido de vi).

En el procedimiento de fabricación se ha demostrado que la liofilización es una etapa de procedimiento adecuada. Sin embargo, una mezcla de todos los componentes en agua también puede someterse a secado por congelación y el material resultante puede comprimirse dando lugar a comprimidos.

30 El procedimiento de fabricación se describe en detalle en los ejemplos en el presente documento. Pueden usarse otros procedimientos de fabricación.

Definiciones

35 Los términos “ácido láctico oligomérico” y “OMLA” se usan como sinónimos y pretenden significar oligómeros de ácido láctico con fórmula I y tal como se define en el presente documento.

40 El término “antimicrobiano” pretende significar un efecto que destruye o inhibe el crecimiento de microbios, tales como bacterias (por ejemplo, *Streptococcus* del grupo B), hongos, virus o parásitos. El término “antibacteriano” pretende significar un efecto que destruye o inhibe el crecimiento de bacterias. El término “antifúngico” pretende significar un efecto que destruye o inhibe el crecimiento de hongos. El término “antivírico” pretende significar un efecto que destruye o inhibe la capacidad de un virus para replicarse y, por lo tanto, inhibe su capacidad para multiplicarse, reproducirse o crecer.

45 La expresión “peso molecular promedio en peso” o “ M_w ” pretende ser una descripción del peso molecular de un polímero. El peso molecular promedio en peso se calcula como: $M_w = \sum_i(N_i M_i^2) / \sum_i(N_i M_i)$, en la que N_i es el número de moléculas de peso molecular M_i . Intuitivamente, si el peso molecular promedio en peso es w , y se escoge un monómero al azar, entonces el polímero al que pertenece tendrá un peso de w como promedio. El peso molecular promedio en peso puede determinarse, por ejemplo, por espectrometría de masas, espectroscopía de RMN, dispersión de la luz, dispersión de neutrones de ángulo pequeño (SANS), dispersión de rayos X y velocidad de sedimentación.

50 La expresión “peso molecular promedio en número” o “ M_n ” pretende significar una determinación del peso molecular de un polímero. El peso molecular promedio en número 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 entre n : $M_n = \sum_i(N_i M_i) / \sum_i(N_i)$, en la que N_i es el número de moléculas de peso molecular M_i . El peso molecular promedio en número de un polímero puede determinarse, por ejemplo, mediante espectrometría de masas, espectroscopía de RMN, osmometría de presión de vapor, valoración de grupos terminales y propiedades coligativas.

60 La expresión “índice de polidispersidad” pretende significar una medida de la distribución de pesos moleculares en una muestra de polímero, que se determina como la razón del peso molecular promedio en peso con respecto al peso molecular promedio en número de un polímero.

65 La expresión “grado de polimerización”, PD_n , es el peso molecular promedio en número dividido entre el peso molecular de la unidad monomérica. $PD_n = (M_n - 18)/72$

Los términos “formulación” y “composición” se usan de manera intercambiable y significan una composición que comprende uno o más de ácido láctico oligomérico junto con un agente mucoadhesivo y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o aquellos que pueden aceptarse para el uso tópico a la piel o la mucosa.

5 Una composición según la invención puede presentarse de cualquier forma adecuada, especialmente para la administración a la vagina incluyendo administración vaginal.

El término “agente antiadhesión” pretende significar cualquier agente que reduzca las propiedades de adhesión de virus u organismos microbianos patógenos ginecológicos y, en particular, los agentes que provoquen que tal organismo o virus se separe.

10

El término “adhesividad” pretende significar el efecto que proporciona o promueve la adhesión o “pegajosidad” a una superficie, tal como la mucosa. Para la adhesión a la mucosa también puede usarse el término “mucoadhesividad”.

El término “composición para administración vaginal” pretende significar un fármaco, que se introduce en la vagina donde los principios activos se liberan y se absorben y que actuará sobre la mucosa; pueden usarse muchas formas diferentes incluyendo vagitorio y “óvulo vaginal”, que se usa como sinónimo.

15

Método de tratamiento

20

Las composiciones y ácidos lácticos oligoméricos novedosos pueden usarse en el tratamiento de las enfermedades y estados mencionados en el presente documento.

Por tanto, pueden usarse en un método para la profilaxis y/o el tratamiento de una infección ginecológica, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una dosis eficaz de un ácido láctico oligomérico tal como se define en el presente documento, opcionalmente en forma de una composición tal como se define en el presente documento.

25

La invención también proporciona un método para la gestión, la profilaxis y/o el tratamiento del olor procedente de flujo vaginal, comprendiendo el método administrar a un sujeto que no necesita una dosis eficaz de un ácido láctico oligomérico tal como se define en el presente documento, opcionalmente en forma de una composición tal como se define en el presente documento.

30

La presente invención también proporciona un método para la gestión, la profilaxis y/o el tratamiento del olor procedente de flujo vaginal, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una dosis eficaz de un ácido láctico oligomérico tal como se define en el presente documento, opcionalmente en forma de una composición tal como se define en el presente documento, y en el que la composición comprende un dispositivo sanitario.

35

Leyenda de las figuras

40

Figura 1 - Diagrama de flujo del procedimiento de fabricación y controles en proceso.

Figura 2 - Régimen de dosificación del ejemplo 5.

Figura 3 - Distribución de oligómeros junto con el peso molecular promedio M_n y el grado de polimerización PD_n para los lotes usados en las formulaciones (OMLA 3 y 6).

45

Figura 4 - Distribución de oligómeros junto con el peso molecular promedio M_n y el grado de polimerización PD_n para los lotes que no podrían usarse en las formulaciones (OMLA 4, 5 y 7).

50

Figura 5 - Distribución de oligómeros junto con el peso molecular promedio M_n y el grado de polimerización PD_n para los lotes (OMLA 21 y 22).

Figura 6 - Liberación de ácido total, calculado como la cantidad de ácido láctico (mg), del comprimido vaginal Laccure y el gel vaginal Lactal en 900 ml agua a pH de 3,5 a 5,5.

55

Figura 7 - Mediana del valor de pH (MV) incluyendo los valores de p.

Figura 8 – disminución altamente significativa desde el punto de vista estadístico en los valores de pH.

60

Figura 9 – Disminución del pH vaginal desde la visita 1 (valor medio e intervalo de confianza del 95%) durante el tratamiento una vez a la semana (ow) y dos veces a la semana (bw) con el comprimido vaginal Laccure.

Ahora se describirá y se ilustrará adicionalmente la invención haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se han seleccionado cuidadosamente con el fin de englobar la invención. Por consiguiente, no se considerarán como limitativos de la invención en modo alguno.

65

Métodos y procedimientos analíticos

Aspecto

5 El aspecto de los comprimidos vaginales de ácido láctico oligomérico se evalúa mediante inspección visual.

Identificación

10 La identidad de los comprimidos vaginales de ácido láctico oligomérico se verifica por la reacción positiva para lactatos según la Farmacopea Europea 2.3.1.

Ensayo para ácido láctico oligomérico

15 La determinación de ácidos libres se realiza mediante valoración no acuosa con metilato de potasio en metanol a un pH de 8,4.

20 La determinación de ácidos totales se realiza mediante valoración. Se añade un exceso de NaOH para hidrolizar los oligómeros y se valora la disolución con HCl.

La diferencia entre el ácido libre y el ácido total da información sobre la cantidad total de ácido láctico que se une y por tanto no disponible como ácido. El ensayo para el ácido láctico oligomérico se calcula a partir de la base anhidra usando la diferencia entre el ácido libre y el ácido total y el peso molecular para el monómero de lactato y la cantidad de ácidos libres y el peso molecular para el ácido láctico.

Grado de polimerización

30 El grado de polimerización se determina dividiendo el contenido en ácido total entre el contenido en ácido libre. (Ambos determinados por valoración según la descripción anterior.)

Uniformidad de masa

La uniformidad de masa se determina según la Farmacopea Europea 2.9.5.

Contenido en agua

35 El contenido en agua en una formulación se determina por medio de valoración volumétrica de Karl Fischer según la Farmacopea Europea 2.5.12 Método A usando cloroformo como disolvente.

pH

40 La formulación se disuelve en 25 ml de agua. El pH se determina según la Farmacopea Europea 2.2.3.

Disolución

45 La disolución se realiza en 900 ml de NaCl al 0,9% a 37°C usando paletas fijadas a 100 rpm (Farmacopea Europea 2.9.3 Aparato 2). La formulación (un comprimido) se provee con una platina en una tela metálica y se coloca en el recipiente de disolución junto con los indicadores de pH verde de bromocresol, rojo de metilo y azul de bromotimol. A intervalos de tiempo fijados, se añade NaOH 0,5 M para elevar el pH hasta 5,0 - 5,5. Se sigue la disolución durante 50 48 h y se evalúa como la cantidad de base total dividida entre la cantidad teórica necesaria para hidrolizar un comprimido.

Calidad microbiológica

55 Las pruebas para el recuento de microbios aerobios totales (TAMC) y el recuento combinado de levaduras/mohos totales (TYMC) se realiza según la Farmacopea Europea 2.6.12, edición actual y las pruebas para *Pseudomonas Aeruginose*, *Staphilucoccus auveus* y *Candida albicans* según la Farmacopea Europea 2.6.13, edición actual.

Determinación de ácido libre en ácido láctico oligomérico

60 El método describe la determinación de ácido libre en oligómero de ácido L-láctico por medio de valoración no acuosa con metilato de potasio.

Equipos

65 Dispositivo de valoración Metrohm 716 DMS Titrimo

Electrodo Solvotrode Metrohm 6.0229.100. Electrodo de vidrio combinado LL pH, electrolito de referencia, LiCl en etanol

5 Balanza Balanza adecuada con precisión mejor de 0,001 g

Pueden usarse equipos equivalentes.

Evaluaciones

10 Cálculo de ácido libre

Se calcula la cantidad de ácido libre según la ecuación a continuación:

15
$$FA = \frac{V \times C}{m} (\text{mol/g})$$

donde

20 FA = Ensayo para ácidos libres (mol/g)

V = Volumen de metilato de potasio necesario para obtener pH 8,4 (ml)

C = Concentración de metilato de potasio (mol/l)

25 m = Peso de la muestra (mg)

Determinación de ácido total de ácido láctico oligomérico

30 El método describe la determinación de la cantidad total de ácido láctico en el oligómero de ácido L-láctico. Se añade un exceso de NaOH para saponificar los oligómeros y entonces se valora disolución potenciométricamente con HCl.

Equipos

35 Dispositivo de valoración Metrohm 716 DMS Titrimo

Electrodo Metrohm 6.0234.110. Electrodo de vidrio combinado LL Micro pH

40 Balanza Balanza adecuada con una precisión mejor de 0,001 g

Placa de calentamiento

Pueden usarse equipos equivalentes.

45 *Cálculos*

Cálculo de ácido total (mol/g)

Se calcula la cantidad total de ácido en mol/g según ecuación a continuación:

50
$$TA = \frac{V_{NaOH} \times C_{NaOH} - V_{EP1} \times C_{HCl}}{m} (\text{mol/g})$$

donde

55 V_{NaOH} = Volumen total de NaOH añadido a la muestra (ml)

C_{NaOH} = Concentración de NaOH (mol/l)

V_{EP1} = Volumen total de HCl usado en las valoraciones (ml)

60 C_{HCl} = Concentración de HCl (mol/l)

m = Cantidad pesada de muestra (mg)

Cálculo del ensayo, oligómeros de ácido láctico totales en base anhidra (% m/m)

5 Se calcula el ensayo expresado como oligómeros de ácido láctico totales en base anhidra según la ecuación a continuación:

$$\text{Ensayo} = \left(((TA - FA) \times MW_{\text{Lactato}}) + (FA \times MW_{\text{Ác. láctico}}) \right) \times \left(\frac{100}{100 - C_{\text{H}_2\text{O}}} \right) (\% \text{ m/m})$$

10 donde

MW_{Lactato} = Peso molecular de lactato, es decir 72,06 (g/mol)

15 $MW_{\text{Ác. láctico}}$ = Peso molecular de ácido láctico, es decir 90,08 (g/mol)

TA = Ácido total según 7,1 (mol/g)

FA = Ácido libre (mol/g)

20 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ = Contenido en agua (% m/m)

Cálculo de longitud de cadena promedio

25 Se calcula la longitud de cadena promedio (o el grado de polimerización) según la ecuación siguiente:

$$PD = \frac{TA}{FA}$$

donde

30 PD = Grado de polimerización

FA = Ácido libre según el método M186 (mol/g)

35 TA = Ácido total (mol/g) determinado anteriormente

Cálculo de peso molecular promedio de oligómero de ácido L-láctico

Se calcula el peso molecular promedio del oligómero de ácido L-láctico según la ecuación a continuación:

$$Mw = (PD \times MW_{\text{Lactato}}) + MW_{\text{H}_2\text{O}}$$

donde

45 Mw = Peso molecular promedio de oligómero de ácido L-láctico (g/mol)

PD = Grado de polimerización según lo anterior

MW_{Lactato} = Peso molecular de lactato, es decir 72,06 (g/mol)

50 $MW_{\text{H}_2\text{O}}$ = Peso molecular del agua, es decir 18,02 (g/mol)

Ejemplos

55 Ejemplo 1

Composición que contiene ácido láctico oligomérico

Se preparó un comprimido vaginal que tiene la siguiente composición:

Nombre del componente	Cantidad (mg/unidad)	Función	Patrón
Ácido láctico oligomérico	700*	Agente de regulación del pH, principio activo	Interno
(S)-Lactato de sodio	240	Agente tamponante	Farmacopea Europea
Lactosa	160	Adyuvante de liofilización	Farmacopea Europea
Hipromelosa	680	Agente espesante y adyuvante mucoadhesivo	Farmacopea Europea
Objetivo	Aproximadamente 1680**		

*Cantidad correspondiente a ácido láctico. La cantidad real de ácido láctico oligomérico depende del grado de polimerización del ácido láctico oligomérico

**Peso objetivo calculado con un grado de polimerización de 3,5 para el ácido láctico oligomérico empleado

Ácido láctico oligomérico

El ácido láctico oligomérico se usa en el dispositivo médico para disminuir el pH tras su administración. Tras el contacto con agua, el ácido láctico oligomérico se hidroliza lentamente para dar el principio activo ácido láctico. El ácido láctico oligomérico se obtiene esencialmente tal como se describe en el documento WO 2008/119518, pero en condiciones y con procedimientos de purificación que favorecen una mayor polidispersidad del producto final. El grado de polimerización debe ser de desde aproximadamente 3,0 hasta aproximadamente 4,1 determinado por valoración tal como se especifica en el presente documento.

(S)-Lactato de sodio

Se usa (S)-lactato de sodio como agente tamponante, impidiendo que la formulación se vuelva demasiado ácida cuando se hidrata tras la administración. El (S)-lactato de sodio se añade a la formulación como disolución acuosa al 50%. La disolución de (S)-lactato de sodio la suministra Merck Chemicals.

Lactosa monohidratada

La lactosa se usa como adyuvante de liofilización con el fin de facilitar la liofilización, así como la rigidez dada y una mejor textura para la formulación. DMV-Fonterra es el proveedor de la lactosa monohidratada.

Hipromelosa

La hipromelosa se usa como agente espesante y como adyuvante mucoadhesivo. Junto con el oligómero de ácido láctico, crea un gel cuando el comprimido se hidrata tras la administración. La calidad de la hipromelosa usada es Pharmacoat 615, suministrada por Shin-Etsu Chemical Co., Japón. La hipromelosa es hidroxipropilmetilcelulosa.

Fabricación del comprimido vaginal

A continuación se describe un procedimiento adecuado para fabricar una formulación de gel líquida altamente viscosa, el relleno con el gel de moldes adecuados y la liofilización del material. En el ejemplo 2 se facilita una descripción más detallada.

La formulación contiene una cantidad relativamente alta de hipromelosa, que junto con la cantidad relativamente alta de ácido láctico oligomérico hace que el gel sea altamente concentrado y viscoso. Con el fin de poder disolver la gran cantidad de hipromelosa, se añade a una disolución acuosa que contiene lactosa y lactato de sodio a temperatura elevada donde la hipromelosa no se disuelve. Tras el enfriamiento, la hipromelosa comienza a hincharse y a disolverse, haciendo que la disolución sea cada vez más viscosa. Se añade el ácido láctico oligomérico y se continúa con el enfriamiento hasta temperatura ambiente con homogeneización intermitente con el fin de obtener un producto homogéneo. El proceso de enfriamiento se realiza en condiciones de vacío con el fin de evitar la introducción de aire en el gel.

Se llenan con el gel vainas de plástico preformadas con forma de óvulo y se congelan usando hielo seco. Entonces se retiran las vainas de plástico antes de la liofilización con el fin de tener una gran zona disponible para la sublimación durante el proceso de secado por congelación.

Cuando finaliza el secado por congelación primario (liofilización), se realiza un secado secundario a temperatura ambiente durante al menos 24 horas con el fin de reducir el contenido en humedad del producto terminado antes del acondicionamiento.

Acondicionamiento

5 Se coloca un comprimido en una bolsa de aluminio, dimensión exterior 15x15 cm, suministrada por Oliver-Tolas Healthcare Packaging, y se sella la bolsa con calor.

Ejemplo 2

10 Procedimiento de fabricación para preparar una formulación en comprimido de ácido láctico oligomérico

Fórmula de lote para comprimido vaginal de ácido láctico oligomérico

Componentes	Cantidad (g)
Ácido láctico oligomérico, Purasorb OL	1400*
(S)-Lactato de sodio al 50%	320
Lactosa	1360
Hipromelosa, Pharmacoat 615	960
Agua purificada	hasta 8000
Objetivo	8000

15 *Como ácido láctico. La cantidad real de ácido láctico oligomérico se calcula basándose en el grado de polimerización del material de partida.

Descripción del procedimiento de fabricación

20 En la figura 1 se facilita un diagrama de flujo del procedimiento de fabricación.

Ejemplo 3

Caracterización de un comprimido vaginal que contiene ácido láctico oligomérico

25 *Disolución*

Los comprimidos preparados tal como se describe en los ejemplos 1 y 2 se sometieron a una prueba de disolución tal como se describe en el presente documento.

30 Se midió la liberación de oligómero de ácido láctico y de ácido láctico mediante valoración tal como se describe en el presente documento. Por tanto, el porcentaje disuelto es la suma de oligómeros liberados y el ácido láctico formado a partir de los oligómeros liberados

35 Los resultados son tal como sigue:

Comienzo de la prueba a t=0

A t = 6 horas, se libera el 20% ± el 10%

40 A t = 24 horas, se libera el 35% ± el 10%, es decir se libera aproximadamente el 55% acumulado

A las 48 horas, se libera al menos el 30%, es decir se libera al menos el 85% acumulado

Ejemplo 4

45 Estabilidad de una composición que contiene ácido láctico oligomérico

50 Se ha iniciado una investigación técnica de la estabilidad sobre la formulación para proporcionar datos de apoyo sobre la especialidad farmacéutica. La investigación de estabilidad es un estudio de 6 meses con posibilidad de prolongar el estudio hasta 36 meses.

La sinopsis del estudio de estabilidad puede observarse en la tabla 1 y la tabla 2.

55 Tabla 1. Condiciones de prueba de almacenamiento y puntos de tiempo de prueba del estudio de estabilidad del comprimido vaginal de ácido láctico oligomérico en bolsas de aluminio.

ES 2 652 251 T3

Condiciones de almacenamiento	Toma de muestras (meses)								
	0	3	6	9	12	18	24	30	36
25°C/HR del 60%	x, y,	x,y,w	x,y,w	x,y,w	x,y,z,w	x,y,w	x,y,z,w	(x,y,w)	(x,y,z,w)
40°C/HR del 75%	z, w*	x,y,w	x,y,w						

Las pruebas entre paréntesis son opcionales.

5 *Se sigue el cambio de peso de las tres mismas bolsas durante el estudio de estabilidad en cada condición de almacenamiento.

Tabla 2. Parámetros de prueba y métodos de prueba en el estudio de estabilidad TS-1009-09

Notación en la tabla 1	Parámetro de prueba	Método de prueba
	Aspecto	Inspección visual
x	Ensayo (mg de ácido láctico oligomérico/unidad)	Valoración
	Grado de polimerización	
	Contenido en agua	Valoración
	Cambio de peso	Gravimetría Se sigue el peso de las 3 mismas bolsas a lo largo de todo el estudio de estabilidad
y	Disolución	Valoración

10 Resultados

15 En el estudio de estabilidad se investiga la estabilidad de los comprimidos vaginales de ácido láctico oligomérico que se han usado en un ensayo clínico. Se han evaluado datos de los primeros 24 meses y se notifican aquí. La formulación es estable y no muestra degradación durante el periodo de tiempo sometido a prueba de hasta 24 meses a 25°C/HR del 60% y 6 meses a 40°C/HR del 75%. Basándose en estos resultados, se sugiere que el término de caducidad propuesto para los productos sea de 36 meses cuando se almacenan a una temperatura no mayor de 25°C.

Tabla 3 Resultados para el material almacenado a 25°C/HR del 60%

Atributos	Método	Límites (término de caducidad)	Unidades	Tiempo (meses)						
				0	3	6	9	12	18	24
Fecha analizada	N/D	N/D	N/D	17-11-2010	22-02-2011	18-05-2011	29-08-2011	22-11-2011	21-05-2012	29-11-2012
Aspecto	Inspección visual	Comprimido con forma de huevo de blanco a blanquecino	N/D	Comprimido con forma de huevo de blanco	Comprimido con forma de huevo de blanco	Comprimido con forma de huevo de blanco	Comprimido con forma de huevo de blanco	Comprimido con forma de huevo de blanco	Comprimido con forma de huevo de blanco	Comprimido con forma de huevo de blanco
Ensayo	M189, M190	630-770	mg de ácido láctico/ unidad	730	723	717	728	725	715	726
Grado de polimerización		Para información	mg de OMLA/ unidad	627	619	615	624	622	611	618
Peso molecular promedio		3,0-5,0	N/D	3,4	3,6	3,5	3,5	3,5	3,7	3,9
Contenido en agua	M188	≤ 3,0	%	0,3	0,3	0,6	0,3	0,3	0,4	0,4
pH	M192	3,0-4,0	N/D	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Cambio de peso	M116 modificado	Para información	%	0	-0,80	+0,18	+0,19	+0,12	+0,24	+0,14
Peso de 3 bolsas de Al con 1 unidad en cada una		N/D	g	21,4640	21,4212	21,4734	21,4741	21,4706	21,4767	21,4715
Peso de 3 bolsas de Al vacías		N/D	g	16,1408						
Calidad microbiológica										
TAMC	Farm. Eur. 2.6.12	No más de 10 ²	UFC/G	<100				<100		<100
TYMC		No más de 10 ¹	UFC/G	<100*				<100*		<100*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Farm. Eur. 2.6.13	Ausente en 1 g	N/D	Ausente				Ausente		Ausente
<i>Staphylococcus</i>		Ausente en	N/D	Ausente				Ausente		Ausente

<i>aureus</i>	1 g	Ausente en 1 g	N/D	Ausente						Ausente
										Ausente
<i>Candida albicans</i>	1 g	Ausente en 1 g	N/D	Ausente						Ausente
										Ausente

Tabla 4. Resultados para el material almacenado a 40°C/75% RH

Atributos	Método	Límite (término de caducidad)	Unidades	Tiempo (meses)		
				0	3	6
Fecha analizada	N/D	N/D	N/D			
Aspecto	Inspección visual	Comprimido con forma de huevo de blanco a blanquecino	N/D	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo	M189, M190	630-770	mg de ácido láctico/unidad	730	720	722
		Para información	mg de OMLA/unidad	627	617	620
Grado de polimerización		3,0-5,0	N/D	3,4	3,5	3,4
Peso molecular promedio		Para información	g/mol	264	269	262
Contenido en agua	M188	≤ 3,0	%	0,3	0,2	0,4
pH	M192	3,0-4,0	N/D	3,5	3,5	3,5
Cambio de peso	M166 modificado	Para información	%	0	-0,89	+0,20
Peso de 3 bolsas de Al con 1 unidad en cada una		N/D	g	21,4640	21,3470	21,4045
Peso de 3 bolsas de Al vacías		N/D	g	16,1408		

La disolución del material cumplió con los límites en ambos estudios de estabilidad.

5

Aspecto

El aspecto del comprimido permanece sin cambios en ambas condiciones de almacenamiento sometidas a prueba.

10

Ensayo

Puede observarse una pequeña disminución en el ensayo entre las pruebas iniciales y las pruebas a los 3 y 6 meses en ambas condiciones de almacenamiento. A 25°C/HR del 60%, los resultados del ensayo aumentan de nuevo para los últimos dos puntos de tiempo analizados. Por tanto, es razonable creer que los resultados inferiores en los puntos de tiempo intermedios reflejan el intervalo en precisión del método analítico. Todos los valores están completamente dentro de los límites de especificación fijados.

15

Grado de polimerización - Peso molecular promedio

No pudo detectarse ninguna disminución en el grado de polimerización ni en el peso molecular promedio en ninguna de las condiciones de almacenamiento durante el periodo.

20

Contenido en agua

Todos los valores están muy por debajo de los límites fijados, lo que implica que el acondicionamiento primario es impermeable a la humedad.

25

pH

No se observa cambio en el pH durante el periodo sometido a prueba.

30

Ejemplo 5

Estudio de viabilidad en mujeres sanas con OMLA comprimido vaginal 400 mg y OMLA óvulo vaginal 500 mg en comparación con Lactal y Vivag

5 El fin con el estudio fue comparar dos composiciones diferentes que contenían oligómeros de ácido láctico con dos productos de lactato disponibles comercialmente.

Productos de prueba

10 El comprimido vaginal de 400 mg se preparó usando una técnica de liofilización tal como se describe en el presente documento.

La composición era:

Sustancia	Gel antes de la liofilización		Producto final	
	mg/unidad	%	mg/unidad	%
Ácido láctico oligomérico (OMLA 30)	400	20	400	40
Lactosa	200	10	200	20
HPMC	400	20	400	40
Agua	1000	50	-	-
	masa total = 2 g		masa total = 1 g	

15 Óvulo vaginal 500 mg

El óvulo vaginal usado en el estudio se preparó en el Departamento de Tecnología Farmacéutica, Academia Medical Gdansk. Se mezcló OMLA 30 con Macrogol 6000 y se moldeó para dar una forma de supositorio de 3 g. La composición era:

20 Óvulo vaginal moldeado [mg]

Ácido láctico oligomérico (OMLA 30)	500
Macrogol 6000	2000

25 Se obtuvo OMLA 30 calentando ácido láctico racémico (al 85%) a 120°C durante 30 h (Universidad de Lund).

Productos de referencia

30 Lactal gel vaginal 5 ml (Kullgren Pharma AB, Suecia) es un dispositivo médico usado para restablecer el equilibrio de pH fisiológico en la vagina. Contiene ácido láctico, glucógeno, propilenglicol, hidroxipropilcelulosa de metilo, lactato de sodio y agua.

35 Vivag VG (cápsulas vaginales, Ferrosan AB) es un producto farmacéutico natural usado tradicionalmente cuando la flora bacteriana vaginal está en desequilibrio. Contiene *Lactobacillus acidophilus* secado por congelación junto con lactosa y estearato de magnesio.

Tanto Lactal como Vivag usados en el estudio eran preparaciones comerciales.

Diseño del estudio

40 El diseño del estudio se muestra en la figura 2.

45 Un sujeto probó OMLA óvulo vaginal 500 mg, OMLA comprimido vaginal 400 mg, Lactal y Vivag en ese orden. El sujeto midió el pH y observó la tolerancia/aceptabilidad durante 4 días tras la administración del óvulo vaginal y el comprimido vaginal, y durante 1 día tras la administración de Lactal y Vivag. Tras la administración, el tiempo para la medición fue de 0, 4 h, 8 h y 12 h cada día durante el periodo de observación. Hubo al menos una semana entre cada prueba.

Mediciones

50 El sujeto evaluó el pH en la mucosa vaginal usando tiras de pH (pH-Fix 3.6-6.1, Macherey-Nagel). El sujeto notificó la tolerancia/aceptabilidad generales y el tipo de incomodidad que experimentó.

Resultados

Tanto el comprimido vaginal como el óvulo vaginal redujeron el pH vaginal durante aproximadamente 3 días. El efecto de reducción del pH fue más pronunciado para el comprimido vaginal. El comprimido vaginal no mostró ninguna incomodidad subjetiva, y la tolerancia/aceptabilidad generales se clasificaron como "muy buenas". El óvulo vaginal se descargó durante los 2 primeros días tras la administración, y la tolerancia/aceptabilidad generales se clasificaron como "incomodidad leve" y "buena pero no óptima".

Lactal redujo el pH vaginal durante 8 horas. Se notificaron quemazón y flujo vaginal leves durante el primer día tras la administración. La tolerancia/aceptabilidad generales se clasificaron como "buenas".

Vivag no tuvo ningún efecto sobre el pH vaginal y no mostró incomodidad.

Ejemplo 6

Estudio de viabilidad con OMLA comprimidos vaginales 600 mg con 2 distribuciones de oligómero diferentes – estudio comparativo

Un oligómero de ácido láctico tiene el potencial de reducir el pH vaginal formando ácido láctico a través de hidrólisis, y mediante la acción directa del grupo terminal de carboxilato del oligómero. Esto fue beneficioso en situaciones de alto pH vaginal no fisiológico. Una formulación de oligómeros de ácido láctico y un polímero mucoadhesivo adecuado podrían tener la posibilidad de reducir el pH vaginal durante varios días.

En un estudio de viabilidad anterior en una mujer sana, un comprimido vaginal que contenía 400 mg de oligómeros de ácido láctico mostró propiedades de reducción del pH prometedoras. Para investigar si puede aumentarse la duración del efecto, se fabricaron 2 nuevas formulaciones que contenían 600 mg de oligómeros de ácido láctico de distribución diferente y se sometieron a prueba en 4 mujeres sanas en el presente estudio de viabilidad.

Principio activo

El principio activo (OMLA) se fabricó en la Universidad de Lund, Suecia. La oligomerización del ácido láctico se logró calentando ácido L(+)-láctico (LA), suministrado por Purac (PURAC PF90, código del producto 20706, n.º de lote 0609002001). Esta calidad contiene el 90% de LA y el 10% de agua.

Se prepararon OMLA 6 y OMLA 3 mediante el procedimiento siguiente: Se añadieron 50 ml de LA a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se calentaron en un baño de aceite durante varios periodos y a diferentes temperaturas. El matraz se introdujo dentro de un baño de aceite caliente. El tiempo para calentar la disolución fue de aproximadamente 10 minutos. El matraz se mantuvo abierto a la atmósfera durante el procedimiento, lo que tuvo lugar en campana, que permite que escape el vapor de agua formado. Una vez terminada la reacción, se extrajo el matraz del baño de aceite, se cerró con un tapón y se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente. El tiempo hasta el enfriamiento fue de aproximadamente 20 minutos. OMLA 3 se mantuvo a 120°C durante 18 horas y OMLA 6 a 120°C durante 24 horas.

Los análisis de la distribución de oligómeros se realizaron en Purac, los Países Bajos. Se separaron ácido láctico, lactida y oligómeros de ácido láctico usando cromatografía de líquidos y se cuantificaron con detección UV. La separación real de los oligómeros se realizó con un sistema de gradiente en el que la concentración del disolvente orgánico se aumentó durante la ejecución. Se midió la respuesta a UV de los oligómeros a una longitud de onda a la que se sabe que las uniones de carbonilo y éster se adsorben. Se realizó la cuantificación usando un método con patrón externo. Los resultados para los lotes que pudieron usarse en las formulaciones se muestran en la figura 3 y los resultados para los lotes que no pudieron usarse, en la figura 4. El peso molecular promedio en número M_n es la media aritmética de los pesos moleculares de las macromoléculas individuales. El grado de polimerización DP_n es el número promedio de unidades de repetición en una cadena polimérica.

Los productos de prueba usados en el estudio se prepararon tal como sigue:

Se disolvieron lactosa y HPMC (Metolose 60SH 4000 cP) en agua formando una disolución viscosa. Se añadieron OMLA 6 u OMLA 3 y se mezclaron entre sí usando una mezcladora de alta cizalladura de pequeño tamaño durante aproximadamente medio minuto. Se aplicó el gel resultante en un molde (15 mm de diámetro y >15 mm de alto) usando una jeringa. Se colocó el molde en un liofilizador (Christ Alpha 2-4) a -40°C a presión normal durante 2 horas para congelación. Entonces se evacuó el liofilizador a una presión de 1 mbar y se aumentó gradualmente la temperatura de manera manual (-25, -10, 0, 10°C) hasta que se alcanzaron 20°C tras aproximadamente 42 horas, y entonces se disminuyó adicionalmente presión hasta 0,1 mbar. Se aumentó la temperatura hasta 30°C durante 2 horas, y se finalizó el procedimiento.

Las composiciones eran:

Lote	Sustancia	Gel antes de la liofilización		Producto final		N.º de unidades*
		mg/unidad	%	mg/unidad	%	
H6/1b	OMLA 6	600	20	600	57	4
	Lactosa	300	10	300	29	
	HPMC**	150	5	150	14	
	Agua	1950	65	---		
		masa total = 3 g		masa total = 1,05 g		
H3/1a	OMLA 6	600	20	600	57	2+3 = 5
	Lactosa	300	10	300	29	
	HPMC**	150	5	150	14	
	Agua	1950	65	---		
		masa total = 3 g		masa total = 1,05 g		

**Metolose 60SH 4000 cP – alta viscosidad (Shin-Etsu Chemicals).

Los comprimidos eran blancos, cilíndricos y esponjosos.

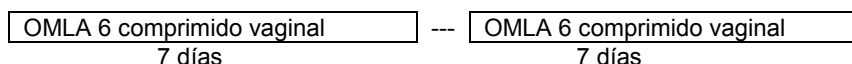
5

Sujetos

Participaron en el estudio cuatro mujeres sanas con edades comprendidas entre los 51 y los 62 años (media 56,5 años).

10

Diseño del estudio



15

Los cuatro sujetos probaron primero OMLA 3 y luego OMLA 6 comprimido vaginal 600 mg. Los sujetos midieron el pH y observaron la tolerabilidad/aceptabilidad durante 7 días. Tras la administración, el tiempo para la medición fue de 0, 4 h, 8 h y 12 h cada día durante el periodo de observación. Hubo al menos una semana entre las administraciones.

20

Mediciones de pH

El pH en la mucosa vaginal lo evaluaron los propios sujetos usando tiras de pH (pH-Fix 3.6-6.1 fabricadas por Macherey-Nagel).

25

Tolerancia/aceptabilidad

Los sujetos notificaron la tolerancia/aceptabilidad generales junto con un comentario sobre el tipo de incomodidad que habían experimentado.

30

Resultados

Mediciones de pH

35

OMLA 3

Los cuatro sujetos tuvieron un pH vaginal disminuido durante el primer día.

Dos sujetos mostraron duración del efecto reductor del pH de aproximadamente 6 y 3 días, respectivamente.

40

OMLA 6

Los cuatro sujetos tuvieron un pH vaginal disminuido durante el primer día.

Dos sujetos mostraron duración del efecto reductor del pH de 7 días o más.

45

Dos sujetos notificaron que el comprimido parecía salirse al nadar y correr.

Ejemplo 7

50

Estudio de viabilidad con OMLA comprimidos vaginales 600 mg con alto contenido de polímero de celulosa: I

En un estudio de viabilidad anterior con una mujer sana, un comprimido vaginal que contenía 400 mg de oligómeros

de ácido láctico mostró propiedades de reducción del pH prometedoras. En un estudio de viabilidad posterior (notificado en el ejemplo 7), se sometieron a prueba dos nuevas formulaciones que contenían 600 mg de oligómeros de ácido láctico de diferente distribución en 4 mujeres sanas. Las formulaciones mostraron duración prolongada en comparación con el primer estudio pero se experimentaron como menos mucoadhesivas y tuvieron tendencia a salirse.

Por tanto, se fabricó una nueva formulación con un contenido mayor de polímero de celulosa para aumentar la mucoadhesividad y se sometió a prueba en el presente estudio de viabilidad. Este informe se refiere a la primera parte del estudio en el que el polímero de celulosa era Metolose 60SH 15cP.

Principio activo

Purac biomaterials, Gorinchem, los Países Bajos, fabricó tres lotes del principio activo (OMLA). Se almacenaron a -15°C durante 7 meses. Se etiquetaron estos lotes como OMLA 21 y OMLA 22. OMLA 22 se usó en el presente estudio, puesto que era el más próximo al OMLA usado en el estudio anterior con respecto al grado de polimerización. La figura 5 muestra la distribución de peso molecular de estos ácidos lácticos oligoméricos así como los datos relevantes.

Los análisis de la distribución de oligómeros los realizó Purac. Se separaron ácido láctico y oligómeros de ácido láctico usando cromatografía de líquidos y se cuantificaron con detección UV. La separación real de los oligómeros se realizó con un sistema de gradiente en el que la concentración del disolvente orgánico se aumentó durante la ejecución. Se midió la respuesta a UV de los oligómeros a una longitud de onda a la que se sabe que las uniones de carbonilo y éster se adsorben. Se realizó la cuantificación usando un método con patrón externo.

Los resultados de los análisis se muestran en la figura 5. Los análisis iniciales y los análisis tras 7 meses a -15°C concuerdan muy bien.

El peso molecular promedio en número M_n es la media aritmética de los pesos moleculares de las macromoléculas individuales. El grado de polimerización DP_n es el número promedio de unidades de repetición en una cadena polimérica.

Formulaciones

Los productos de prueba usados en el presente estudio se prepararon usando el procedimiento siguiente:

Se disolvieron lactosa y HPMC (Metolose 60SH 15cP) en agua formando una disolución viscosa. Se añadió OMLA 22 y se mezclaron entre sí usando una mezcladora de alta cizalladura de pequeño tamaño durante aproximadamente medio minuto. Se aplicó el gel resultante en un molde (un tubo de 16 mm de diámetro con punta redondeada y <20 mm de alto) usando una jeringa. Se colocó el molde en el liofilizador (Christ Alpha 2-4) a -40°C a presión normal durante 2 horas para congelación. Tras eso, se evacuó el liofilizador a una presión de 1 mbar y se aumentó gradualmente la temperatura de manera manual (-25 , -10 , 0 , 10°C) hasta que se alcanzaron 20°C tras aproximadamente 42 horas, y entonces se disminuyó adicionalmente la presión hasta 0,1 mbar. Se aumentó la temperatura hasta 30°C durante 2 horas, y se finalizó el procedimiento.

La composición del producto de prueba fue:

Sustancia	Gel antes de la liofilización		Producto final		N.º de unidades*
	mg/unidad	%	mg/unidad	%	
OMLA 22	600	15	600	41	6
Lactosa	170	4	170	12	
HPMC 15cP**	680	17	680	47	
Agua	2550	64	-	-	
	masa total = 4 g		masa total = 1,05 g		

**Metolose 60SH 15 cP – baja viscosidad (Shin-Etsu Chemicals) – corresponde a hipromelosa 615.

Sujetos

Participaron en el estudio cuatro mujeres sanas con edades comprendidas entre los 52 y los 63 años (media 57,5 años).

Diseño del estudio

Cuatro sujetos probaron OMLA comprimido vaginal 600 mg. Los sujetos midieron el pH y observaron la tolerabilidad/aceptabilidad durante al menos 7 días. Se midió el pH en cuatro puntos de tiempo el día antes de la administración para obtener el pH de nivel inicial.

Mediciones de pH

5 El pH en la mucosa vaginal lo evaluaron los propios sujetos usando tiras de pH (pH-Fix 3.6-6.1 fabricadas por Macherey-Nagel).

Tolerancia/aceptabilidad

10 Los sujetos notificaron la tolerancia/aceptabilidad generales junto con un comentario sobre el tipo de incomodidad que habían experimentado.

Resultados

Mediciones de pH

15 En 3 de los 4 sujetos, la duración del efecto reductor del pH fue de más de una semana. En el cuarto sujeto hubo un efecto reductor del pH durante el primer día.

Tolerancia/aceptabilidad

20 Un sujeto experimentó algo de quemazón tras 2 horas durante el primer día, y dos sujetos tuvieron flujo vaginal y se sintieron manchadas durante los primeros 2-3 días. La tolerancia/aceptabilidad se clasificaron principalmente como “muy buenas”.

25 Los estudios muestran que la HPMC con la calidad 15 cP es muy adecuada para obtener el resultado deseado.

Ejemplo 8

30 Estudio de viabilidad con OMLA comprimidos vaginales 600 mg con alto contenido de polímero de celulosa: II - estudio comparativo

El estudio se realizó según los detalles facilitados anteriormente en el ejemplo 7. Sin embargo, se sometió a prueba otra formulación, concretamente:

Sustancia	Gel antes de la liofilización		Producto final		N.º de unidades*
	mg/unidad	%	mg/unidad	%	
OMLA 22	600	15	600	41	6
Lactosa	170	4	170	12	
HPMC 6cP**	680	17	680	47	
Agua	2550	64	-	-	
	masa total = 4 g		masa total = 1,45 g		

35 **Pharmacoat 606 – baja viscosidad (Shin-Etsu Chemicals).

Sujetos

40 Participaron en el estudio cuatro mujeres con edades comprendidas entre los 52 y los 63 años (media 57,5 años).

Resultados

Mediciones de pH

45 En 2 de los 4 sujetos, la duración del efecto reductor del pH fue de aproximadamente 4-5 días. En los otros dos sujetos fue de aproximadamente 1,5 días.

Ejemplo 9

50 Comparación *in vitro* entre Laccure comprimido vaginal y Lactal gel vaginal

55 Los lactobacilos dominan el ecosistema vaginal normal. Se mantiene un pH vaginal bajo, menor de 4,5, por el ácido láctico producido por esta flora y protege frente a la infección por otras especies. Una alteración en este ecosistema puede dar como resultado un crecimiento en exceso de otras bacterias, por ejemplo *Gardnerella*, lo que va seguido por un aumento del pH por encima de 4,5, normalmente entre 5 y 6. Este estado se denomina vaginosis bacteriana, o BV, y se caracteriza por un fuerte mal olor a pescado combinado a menudo con un flujo vaginal excesivo y pH vaginal elevado.

La terapia actual que reciben las mujeres con BV cuando visitan al ginecólogo está dominada por antibióticos. Sin embargo, la mayoría de las mujeres intentan resolver sus problemas sin la ayuda de especialistas y a menudo usan un producto regulador del pH para restablecer el pH fisiológico por debajo de 4,5. Lactal gel vaginal es un producto sin receta ampliamente usado que se basa en ácido láctico en hipromelosa. Lactal se administra cada día durante 7 días.

Laccure AB ha desarrollado un nuevo producto, Laccure comprimido vaginal. En este producto, se incluye ácido láctico, condensado para dar oligómeros de ácido láctico, junto con lactato de sodio, hipromelosa y lactosa, y se seca por congelación para dar un comprimido vaginal con forma de óvulo sólido. Cuando se pone en contacto con agua en la mucosa vaginal, los oligómeros de ácido láctico, el lactato de sodio y la hipromelosa se liberan lentamente del comprimido, formando un gel mucoadhesivo tamponado a pH 3,5 que se une a la mucosa vaginal. Laccure comprimido vaginal está diseñado para tener un intervalo de dosificación de al menos 3-4 días, de manera óptima de 7 días.

La presente investigación compara un comprimido vaginal según la invención y Lactal gel vaginal con respecto al contenido de ácido láctico, el pH tras la disolución en agua y la liberación de ácido total.

Comprimido vaginal

El lote usado en esta investigación se fabricó como lote de confirmación antes de la fabricación de los lotes para el estudio clínico. También se usó para estudios de estabilidad. La composición se facilita en la tabla siguiente.

Tabla 5. Composición de Laccure comprimido vaginal.

Materiales de partida	Cantidad
Ácido láctico oligomérico <i>Purasorb OL</i>	600 mg*
Lactato de sodio	240 mg
Hipromelosa <i>Pharmacoat 615</i>	680 mg
Lactosa, monohidratada	160 mg
PESO TOTAL	1680 mg

* Corresponde a 700 mg de ácido láctico

Lactal gel vaginal

Se adquirió Lactal gel vaginal (lote n.º 10-029) en una farmacia local en Malmö, Suecia. Una unidad de dosis de Lactal es un tubo con 5 ml de gel que contiene ácido láctico e hipromelosa y está tamponado con lactato de sodio hasta aproximadamente pH 3,5.

Métodos

Los métodos de prueba usados en esta investigación son los mismos que los métodos de especificación del producto usados para la liberación del comprimido vaginal (tabla 2).

Tabla 6. Pruebas y métodos.

Prueba	Método/procedimiento
Peso	-
Ensayo para ácido láctico oligomérico	Véase el párrafo de método y análisis
Grado de polimerización	Véase el párrafo de método y análisis
pH	Farmacopea Europea 2.2.3., edición actual
	Véase el párrafo de método y análisis
Distribución	Valoración/ Véase el párrafo de método y análisis

Resultados

Los resultados de las pruebas, excepto la disolución de ácido total, se muestran en la tabla siguiente. El peso de una unidad de dosis de comprimido vaginal es aproximadamente 3 veces menor que una unidad de dosis de Lactal gel vaginal, pero el contenido total de ácido láctico es aproximadamente 6 veces mayor en el comprimido vaginal que en Lactal. El pH tras la disolución en agua durante 24 horas es aproximadamente igual. El grado de polimerización de ácido láctico en el comprimido vaginal es de 3,5, mientras que Lactal contiene muy pocos oligómeros de ácido láctico.

Tabla 7. Resultados de prueba

Prueba	Comprimido vaginal (lote 83601-1009-14)	Lactal gel vaginal (lote 10-029)
Peso por unidad	1,71 g	4,71 g
Cantidad de ácido láctico por unidad	739 mg	125 mg
Grado de polimerización	3,5	1,2
pH (20 h en 20 ml de agua)	3,6	3,8

5 La figura 6 muestra la disolución de ácido total del comprimido vaginal durante 75 horas, y la liberación calculada de Lactal gel vaginal durante el mismo periodo de tiempo. La liberación de agente de acidificación de Laccure comprimido vaginal fue de aproximadamente 150 mg de equivalentes de ácido láctico tras 6 h, aproximadamente 250 mg tras 24 h, y aproximadamente 310 mg tras 72 h. Esto fue similar a la liberación acumulada de tres dosis de Lactal administrados una vez al día.

10 *Conclusiones*

El contenido total de ácido láctico es aproximadamente 6 veces mayor en Lactal comprimido vaginal que en Lactal gel vaginal, lo que está de acuerdo con la dosificación una vez a la semana para Laccure comprimido vaginal. Cuando se disuelve en agua, el comprimido vaginal logra aproximadamente el mismo pH que Lactal gel vaginal.

15 La cantidad de agente de acidificación liberado *in vitro* de Laccure comprimido vaginal durante las primeras 72 horas fue similar a la liberación acumulada de tres dosis de Lactal administradas una vez al día.

20 Ejemplo 10

Efecto de regulación del pH y seguridad del comprimido vaginal que contiene oligómeros de ácido láctico en pacientes con vaginosis bacteriana. Estudio controlado abierto con grupos paralelos. Estudio A

25 *Objetivos del estudio*

Objetivo primario

30 Evaluar la seguridad de Laccure comprimido vaginal en sujetos con vaginosis bacteriana (BV).

Objetivo secundario

35 Evaluar la tolerancia (aceptabilidad/facilidad de uso) y eficacia de Laccure comprimido vaginal en sujetos con vaginosis bacteriana (BV).

Criterio de valoración primario

40 Acontecimientos adversos notificados de manera espontánea y acontecimientos adversos notificados tras examen vulvovaginal en la visita final.

Criterios de valoración secundarios:

- Normalización del pH vaginal (4,5 o inferior) en una y dos semanas
- 45 • Aceptabilidad/facilidad de uso del comprimido a través de un diario del sujeto
- La eficacia del comprimido también se establece usando los criterios de Amsel.

Esto se evalúa midiendo la proporción de pacientes en una y dos semanas para cada uno de los criterios siguientes:

- 50 1. Flujo vaginal homogéneo, fino, blanco, amarillo
2. Células clave en el examen microscópico
- 55 3. Liberación de olor a pescado al añadir álcali (es decir, disolución de hidróxido de potasio (KOH) al 10%)

Además, el cuarto criterio de Amsel es un pH de fluido vaginal > 4,5, pero no se mencionó anteriormente, ya que el pH se ha abordado en el criterio de valoración secundario anterior

5 Las células clave son células epiteliales de la vagina que adquieren su aspecto punteado distintivo al cubrirse con bacterias. Las células clave constituyen un signo médico de vaginosis bacteriana, particularmente la producida por *Gardnerella vaginalis*, un grupo de bacterias Gram variables. Esta infección bacteriana produce un flujo vaginal fino, con un mal olor a pescado. Además, el pH vaginal aumenta a menudo por encima de 5,5. El pH vaginal normal varía en torno a 4,5.

Se confirmará la proporción de pacientes, que tienen BV, si se cumplen 3 de los 4 criterios de Amsel.

10 *Diseño del estudio*

El diseño del estudio es adaptivo y contiene dos partes, la parte A y la parte B. Parte A

Hubo dos grupos diferentes de sujetos en la parte A;

15 - Grupo 1 (10 pacientes): Sujetos con BV en curso que se trataron con Laccure comprimido vaginal una vez a la semana durante dos semanas.

20 - Grupo 2 (10 pacientes): Sujetos con BV en curso que se trataron con Laccure comprimido vaginal dos veces a la semana durante dos semanas.

Los sujetos con BV en curso se aleatorizaron a los grupos 1 ó 2. Se usaron los criterios de Amsel para diagnosticar BV.

25 Si se cumplieron al menos tres de los criterios siguientes, se diagnosticó que la paciente tenía BV en curso.

1. Flujo vaginal homogéneo, fino, blanco, amarillo

30 2. Células clave en el examen microscópico

3. Liberación de olor a pescado al añadir álcali (es decir, disolución de hidróxido de potasio (KOH) al 10%)

4. pH por encima de 4,5

35 *Criterios de inclusión*

• Mujeres con al menos 18 años de edad

40 • Diagnóstico actual confirmado de vaginosis bacteriana (determinada en la selección del estudio) usando los criterios de Amsel

• Sujetos que están dispuestos a restringir el uso del resto de productos vaginales a lo largo de todo el estudio a excepción del dispositivo intrauterino

45 • Debe abstenerse de mantener relaciones sexuales o usar preservativo a lo largo de toda la duración del estudio

• Las mujeres en edad de procrear deben tener un resultado negativo de prueba de embarazo en orina tras la entrada en el estudio.

50 • El sujeto está dispuesto a responder preguntas relacionadas principalmente con la aceptabilidad del producto, pero algunas relacionadas con la actividad sexual.

• Sujetos que pueden dar un consentimiento informado por escrito y acceder al seguimiento de manera puntual.

55 *Resultados*

Sujetos

60 Dos pacientes en el grupo de una vez a la semana no completaron el estudio, una debido a acontecimiento adverso y una debido a menstruación durante el estudio. Una paciente no completó el estudio en el grupo de dos veces a la semana debido a acontecimiento adverso. Casi todas las pacientes acudieron a cada visita; en el día 10, 3 pacientes no acudieron en el grupo de una vez a la semana y 2 pacientes no acudieron en el grupo de dos veces a la semana.

Tabla 8. Número de sujetos que cumplieron el estudio una vez a la semana

65

	Una vez a la semana		Dos veces a la semana		Todos	
	n	%	n	%	n	%
¿Completó la paciente el estudio?	2	18,2	1	10,0	3	14,3
No	9	81,8	9	90,0	18	85,7
Sí	11	100,0	10	100,0	21	100,0
Total	2	18,2	1	10,0	3	14,3

Características de nivel inicial y datos demográficos

5 La edad media en el grupo de una vez a la semana era de 33 años y de 29 años para el grupo de dos veces a la semana. Todas las pacientes excepto dos (negra, hispana) eran de raza blanca. Todas las pacientes tenían una BV confirmada según los criterios de Amsel en la visita 1.

En el día 1 se obtuvieron los siguientes resultados:

10 Tabla 9. Criterios de Amsel individuales - Flujo vaginal homogéneo, fino, blanco, amarillo en el día 1

	Una vez a la semana		Dos veces a la semana		Todos	
	n	%	n	%	n	%
No	0	0	1	10,0	1	4,8
Sí	11	100,0	9	90,0	20	95,2

Tabla 10. Criterios de Amsel individuales - Células clave en el examen microscópico en el día 1

	Una vez a la semana		Dos veces a la semana		Todos	
	n	%	n	%	n	%
No	0	0	2	20,0	2	9,5
Sí	11	100,0	8	80,0	19	90,5

15 Tabla 11. Criterios de Amsel individuales, pH de fluido vaginal >4,5 en el día 1 según CRF

	Una vez a la semana		Dos veces a la semana		Todos	
	n	%	n	%	n	%
Sí	11	100,0	10	100,0	21	100,0

20 Tabla 12. Criterios de Amsel individuales - Liberación de olor a pescado al añadir álcali (disolución de hidróxido de potasio (KOH) al 10%) en el día 1

	Una vez a la semana		Dos veces a la semana		Todos	
	n	%	n	%	n	%
No	0	0	1	10,0	1	4,8
Sí	11	100,0	9	90,0	20	95,0

Tabla 13. Criterios de Amsel cumplidos en el día 1

	Una vez a la semana		Dos veces a la semana		Todos	
	n	%	n	%	n	%
Sí	11	100,0	10	100,0	21	100,0

25 *Criterio de valoración primario – pH*

Valores de pH en la parte central de la vagina (MV)

30 Se midió el pH con un electrodo de pH. En muchas publicaciones, el pH se mide con papel con Lacmus, que es un método menos sensible.

35 Sólo 5 pacientes alcanzaron un pH por debajo de 4,5 desde la visita 1 hasta la visita 2 en el grupo de una vez a la semana y 4 pacientes en el grupo de dos veces a la semana. Las cifras correspondientes para la clasificación del pH por debajo de 4,7 fueron 6 y 4, respectivamente. Todas las pacientes tuvieron en alguna vez durante el estudio un valor de pH menor en comparación con la visita 1.

40 El nivel de pH medio en la visita 1 fue de 5,6 para el grupo de una vez a la semana y de 5,3 para el grupo de dos veces a la semana. El cambio entre la visita 1 y la visita 2 para el grupo de una vez a la semana fue de -0,99 y -0,66 para el grupo de dos veces a la semana. Esta reducción en el nivel de pH fue la más alta de todas las

comparaciones, aparte de la visita 4, pero en la visita 4, a 3 pacientes les faltaban valores en el grupo de una vez a la semana grupo y 2 en el grupo de dos veces a la semana.

Comparación de los valores de pH (MV) del día 1 y el día 3 ó 4

5 La gráfica a continuación muestra la mediana de valores de pH (MV) en el día 1 y en el día 4. Alternativamente, si el día 4 no era una opción, el pH se midió en el día 3, respectivamente. Los valores de p de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon también se incluyen en la gráfica. Las diferencias entre el día 1 y el día 3 ó 4 son estadísticamente significativas ($p < 0,05$), en ambos grupos de tratamiento, y también cuando se combinan los dos grupos de tratamiento. Esto indica que hay un efecto inicial en los valores de pH (MV) cuando se usa Laccure comprimido vaginal. Se recibió un patrón similar cuando se representaron gráficamente los valores medios.

La disminución en el valor de pH se facilita en la figura 7.

15 *Criterio de valoración de eficacia secundario*

Vaginosis bacteriana

BV confirmada según los criterios de Amsel

20 Ninguna paciente en el grupo de una vez a la semana tenía BV en la visita 3, y 8 pacientes no tenían BV en la visita 5. En el grupo de dos veces a la semana, nueve pacientes no tenían BV en la visita 3 y en la visita 5, respectivamente.

25 Tabla 14. BV según los criterios de Amsel, confirmada en la semana 1 y la semana 2

		Una vez a la semana		Dos veces a la semana		Todos	
		n	%	n	%	n	%
Visita	Vaginosis bacteriana (BV) confirmada						
Visita 3, día 8	No	10	100,0	9	90,0	19	95,0
	Sí	0	0	1	10,0	1	5,0
	Total	10	100,0	10	100,0	20	100,0
Visita 5, día 15	Vaginosis bacteriana (BV) confirmada						
	No	8	80,0	9	100,0	17	89,5
	Sí	2	20,0	0	0	2	10,5
	Total	10	100,0	9	100,0	19	100,0

Tabla 15. Pacientes sin BV en las semanas una y dos, respectivamente (incluyendo el IC del 95% exacto)

Visita	Tratamiento	Número sin BV	%	Intervalo de confianza del 95% exacto
Visita 3, día 8	Una vez a la semana	10	100,0	(69,2-100,0)
	Dos veces a la semana	9	90,0	(55,5-99,7)
Visita 5, día 15	Una vez a la semana	8	80,0	(44,4-97,5)
	Dos veces a la semana	9	100,0	(66,4-100,0)

30 *Criterios de Amsel - flujo vaginal homogéneo, fino, blanco, amarillo*

35 Ninguna paciente en el grupo de una vez a la semana tuvo “flujo vaginal homogéneo, fino, blanco, amarillo” en la visita 3, sin embargo el criterio estuvo presente para 3 pacientes en la visita 5. En el grupo de dos veces a la semana, ocho pacientes no tuvieron “flujo vaginal homogéneo, fino, blanco, amarillo” en la visita 3 y en la visita 5, respectivamente.

Tabla 16. Criterios de Amsel individuales (flujo vaginal homogéneo, fino, blanco, amarillo), por visita

40

		Una vez a la semana		Dos veces a la semana		Todos	
		n	%	n	%	n	%
Visita	Flujo vaginal homogéneo, fino, blanco, amarillo						
Visita 1, día 1	No	0	0	1	10,0	1	4,8
	Sí	11	100,0	9	90,0	20	95,2
	Total	11	100,0	10	100,0	21	100,0
Visita 3, día 8	Flujo vaginal homogéneo, fino, blanco, amarillo						
	No	10	100,0	8	80,0	18	90,0
	Sí	0	0	2	20,0	2	10,0
	Total	10	100,0	10	100,0	20	100,0
Visita 5, día 15	Flujo vaginal homogéneo, fino, blanco, amarillo						
	No	7	70,0	8	88,9	15	78,9
	Sí	3	30,0	1	11,1	4	21,1
	Total	10	100,0	9	100,0	19	100,0

Criterios de Amsel - células clave en el examen microscópico

5 Ninguna paciente en el grupo de una vez a la semana tuvo células clave en la visita 3, sin embargo las células clave estuvieron presentes para 2 pacientes en la visita 5. En el grupo de dos veces a la semana siete pacientes no tuvieron células clave en la visita 3, y 8 pacientes no tuvieron “células clave” en la visita 5.

Tabla 17 Criterios de Amsel individuales (células clave en el examen microscópico), por visita

		Una vez a la semana		Dos veces a la semana		Todos	
		n	%	n	%	n	%
Visita	Células clave en el examen microscópico						
Visita 1, día 1	No	0	0	2	20,0	2	9,5
	Sí	11	100,0	8	80,0	19	90,5
	Total	11	100,0	10	100,0	21	100,0
Visita 3, día 8	Células clave en el examen microscópico						
	No	10	100,0	7	70,0	17	85,0
	Sí	0	0	3	30,0	3	15,0
	Total	10	100,0	10	100,0	20	100,0
Visita 5, día 15	Células clave en el examen microscópico						
	No	8	80,0	8	88,9	16	84,2
	Sí	2	20,0	1	11,1	3	15,8
	Total	10	100,0	9	100,0	19	100,0

10

Criterios de Amsel - liberación de olor a pescado al añadir álcali

15 Nueve pacientes en el grupo de una vez a la semana no tuvieron olor a pescado en la visita 3 ni en la visita 5. En el grupo de dos veces a la semana, ocho pacientes no tuvieron olor a pescado en la visita 3 y 9 pacientes no tuvieron olor a pescado en la visita 5.

Tabla 18 Criterios de Amsel individuales (liberación de olor a pescado al añadir álcali), por visita

		Una vez a la semana		Dos veces a la semana		Todos	
		n	%	n	%	n	%
Visita	Liberación de olor a pescado al añadir álcali						
Visita 1, día 1	No	0	0	1	10,0	1	4,8
	Sí	11	100,0	9	90,0	20	95,2
	Total	11	100,0	10	100,0	21	100,0
Visita 3, día 8	Liberación de olor a pescado al añadir álcali						

	No	9	90,0	8	80,0	17	85,0
	Sí	1	10,0	2	20,0	3	15,0
	Total	10	100,0	10	100,0	20	100,0
Visita 5, día 15	Liberación de olor a pescado al añadir álcali						
	No	9	90,0	9	100,0	18	94,7
	Sí	1	10,0	0	0	1	5,3
	Total	10	100,0	9	100,0	19	100,0

Criterios de Amsel - pH de fluido vaginal >4,5

5 Sólo tres pacientes en el grupo de una vez a la semana tuvieron un pH de 4,5 o menos en la visita 3 y sólo una en la visita 5. En el grupo de dos veces a la semana, sólo hubo pacientes que tuvieron un pH de 4,5 o menos en la visita 3, la cifra correspondiente para la visita 5 fue de 4 pacientes.

Tabla 19. Criterios de Amsel individuales (pH de fluido vaginal >4,5 según CRF), por visita

		Una vez a la semana		Dos veces a la semana		Todos	
		n	%	n	%	n	%
Visita	pH de fluido vaginal más de 4,5						
Visita 1, día 1	Sí	11	100,0	10	100,0	21	100,0
	Total	11	100,0	10	100,0	21	100,0
Visita 3, día 8	pH de fluido vaginal más de 4,5						
	No	3	30,0	3	30,0	6	30,0
	Sí	7	70,0	7	70,0	14	70,0
	Total	10	100,0	10	100,0	20	100,0
Visita 5, día 15	pH de fluido vaginal más de 4,5						
	No	1	10,0	4	44,4	5	26,3
	Sí	9	90,0	5	55,6	14	73,7
	Total	10	100,0	9	100,0	19	100,0

10

Evaluaciones globales

La evaluación global del investigador fue que 7 pacientes en ambos grupos recibieron una mejora importante usando el tratamiento.

15

Tabla 20. Evaluación global de los médicos

	Una vez a la semana		Dos veces a la semana		Todos	
	n	%	n	%	n	%
Evaluación global de los médicos						
Sin mejora	2	20,0	0	0	2	10,5
Ligera mejora	1	10,0	2	22,2	3	15,8
Mejora importante	7	70,0	7	77,8	14	73,7
Total	10	100,0	9	100,0	19	100,0

Diferencia de pH

20

La figura 7 muestra la disminución del pH vaginal desde la visita 1 (valor medio e intervalo de confianza del 95%) durante el tratamiento una vez a la semana (ow) y dos veces a la semana (bw) con Laccure comprimido vaginal. Tal como se observa a partir de la figura, como promedio, todas las pacientes tuvieron una disminución en el pH de 0,5 desde la visita 2 en adelante. Desde la perspectiva global, parece que la disminución en el pH es una medida mucho más valiosa que el propio valor del pH. Por tanto, si el pH disminuye en 0,5 unidades de pH o más y sólo se cumple uno de los otros criterios de Amsel, parece que el tratamiento es eficaz (el tratamiento naturalmente también es eficaz si sólo se cumplen dos o menos de los cuatro criterios de Amsel). Normalmente, la disminución de pH no debe ser menor a un valor de pH de 3,5.

25

Principales conclusiones de efectividad

30

La calidad de los datos del estudio, cuando se consideran los datos faltantes y el número de pacientes que completaron, es buena, sólo 3 pacientes de 21 no completaron el estudio según el protocolo.

Tres pacientes de 10 en el grupo de una vez a la semana y 4 pacientes de 9 en el grupo de dos veces a la semana tuvieron un valor de pH por debajo de 4,5 en la visita 5 (dos semanas). Además, todas las pacientes recibieron un valor de pH inferior en comparación con la visita 1 (día 1), aunque no siempre por debajo de pH 4,5.

5 Hubo una disminución estadística significativa en los valores de pH medios desde la visita 1 hasta la visita 2 (días 3-4) ($p < 0,05$), en ambos grupos de tratamiento, y también cuando se combinaron los dos grupos de tratamiento.

10 Estos resultados muestran que hubo una disminución en el pH medio a lo largo del tiempo cuando se usó Laccure comprimido vaginal. Esta diferencia fue estadísticamente significativa entre el día 1 y los días 3/4 (pH de MV – medido en la parte central de la vagina).

15 La clasificación de BV global según los criterios de Amsel mostraron que 8 de 11 (una vez a la semana) y 9 de 10 (dos veces a la semana) no tenían BV al final del estudio. Los criterios de Amsel individuales, además del nivel de pH, mostraron que el tratamiento (tanto una vez a la semana como dos veces a la semana) a lo largo de un periodo de 2 semanas, disminuye todos los criterios de BV en casi todas las pacientes.

20 La percepción de las pacientes sobre el tratamiento en el diario mostró claramente una coincidencia completa o parcial con las cuestiones específicas, es decir –*Mi experiencia con el tratamiento es que es fácil de usar, - Creo que la duración del comprimido vaginal ha sido suficientemente larga, - He encontrado que el tratamiento en general ha sido bueno, - No he encontrado que el comprimido vaginal sea complicado de usar, -Creo el tratamiento ha disminuido mis problemas, - Consideraría usar este tratamiento cuando esté en el mercado*, en el día 15 independientemente del tratamiento.

25 La evaluación global de los médicos mostró que las pacientes en la mayoría de los casos tuvo una mejora importante usando Laccure comprimidos vaginales independientemente del número de comprimidos (uno o dos) por semana.

Conclusión global

30 El estudio se realizó bien según las BPC de la ICH, completando el estudio un alto número de pacientes sin que faltaran datos.

35 Los niveles de pH se redujeron durante el estudio, lo que fue especialmente pronunciado desde la visita 1 hasta la visita 2. Sin embargo, no hubo ninguna disminución por debajo de 4,5 para la mayoría de las pacientes.

El efecto sobre la BV pudo establecerse usando los criterios de Amsel independientemente del grupo de tratamiento y la BV desapareció en casi todas las pacientes en ambos grupos ya tras una semana.

40 La evaluación global de la paciente del uso de este tratamiento fue muy buena como lo fue la impresión del médico del resultado del tratamiento. Todas las pacientes consideraron usar el tratamiento una vez que estuviera en el mercado.

45 Se consideró que el tratamiento con Laccure comprimido vaginal se toleraba bien dentro de esta población de pacientes.

Los resultados de la parte A del estudio clínico también se usaron para determinar el comienzo y el diseño de la parte B del estudio clínico.

Ejemplo 11

50 Efecto de la regulación del pH y seguridad de Laccure comprimido vaginal en pacientes con vaginosis bacteriana. Un estudio controlado abierto con grupos paralelos y diseño adaptativo. Estudio B

Objetivos del estudio

55 Objetivo primario:

Investigar la eficacia de Laccure comprimido vaginal en sujetos con vaginosis bacteriana (BV).

60 Objetivo secundarios:

Investigar la seguridad, la tolerancia, los niveles de pH y la satisfacción de la paciente de Laccure comprimido vaginal en sujetos con vaginosis bacteriana (BV).

65 Metodología

El estudio fue de diseño abierto con 3 grupos de tratamiento paralelos. Las pacientes se aleatorizaron a cualquiera de los siguientes tratamientos:

- 5 Tratamiento con Laccure comprimido vaginal una vez a la semana durante 1 semana (OW).
 5 Tratamiento con Laccure comprimido vaginal dos veces a la semana durante 1 semana (BW).
 Grupo de control sin tratamiento de BV (C).

10 Las pacientes visitaron la clínica según el programa siguiente:

<u>Visita 1</u>	<u>Visita 2</u>	<u>Visita 3</u>
Día 1	Día 4 ^{*)}	Día 8

^{*)}La visita podría producirse 1 día antes

15 Las pacientes se administraron por sí mismas el dispositivo por la noche del día 1 en el grupo de una vez a la semana y por la noche del día 1 y el día 4 en el grupo de dos veces a la semana. Las pacientes se aleatorizaron en la visita 3 para administrarse por sí mismas el dispositivo por la noche del día 8 en el grupo de una vez a la semana y por la noche del día 8 y del día 11 en el grupo de dos veces a la semana.

20 Número de sujetos

Se usaron el conjunto de análisis completo (FAS) y por protocolo (PP) para presentar los datos. El FAS consistió en todas las pacientes aleatorizadas que recibieron al menos 1 dosis del dispositivo en investigación (esta población también se consideró como la población de seguridad). El PP consistió en todas las pacientes aleatorizadas que recibieron al menos 1 dosis del dispositivo en investigación y que no tuvieron violaciones del protocolo principales, es decir, no tuvieron incumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión, no dejaron de acudir a la visita 3, no usaron antibióticos, no tuvieron menstruación/sangrado, no usaron un número incorrecto de comprimidos vaginales y no tuvieron la visita 3 más tarde del día 13. Con respecto al grupo de control, el FAS consistió en todas las pacientes y el PP en todas las pacientes que no tuvieron violaciones del protocolo principales.

<u>Número de pacientes</u>	<u>FAS</u>	<u>PP</u>
Una vez a la semana	37	30
Dos veces a la semana	35	32
Control	33	28
<hr/>		
Total	105	90

Diagnóstico y criterios para la inclusión

35 Mujeres ≥ 18 años de edad con diagnóstico confirmado de vaginosis bacteriana actual, es decir al menos 3 de los siguientes 4 criterios de Amsel presentes: flujo vaginal homogéneo, fino, de blanco a amarillo, células clave en el examen microscópico, olor a pescado cuando se añade álcali, y pH > 4,5.

Producto de prueba, n.º de lote, dosis y modo de administración

40 Laccure comprimido vaginal, n.º de lote 83601-1010-06 y 83601-1010-10 según las BPC, administrado por la noche una vez a la semana o dos veces a la semana durante 1 semana. En cada administración, se insertó 1 comprimido vaginal de manera profunda en la vagina según instrucciones del investigador.

Duración de tratamiento

45 El periodo de tratamiento fue de 1 semana.

Tratamiento de referencia

50 No hubo tratamiento de referencia. El grupo de control consistió en pacientes no tratadas.

Criterios para la evaluación

55 Criterio de valoración primario:

Comparar la frecuencia de ausencia de BV según los criterios de Amsel en una semana entre el tratamiento una vez a la semana y el grupo de control sin tratar.

Acontecimientos adversos notificados de manera espontánea y acontecimientos adversos tras el examen vulvovaginal en la visita final.

Criterios de valoración secundarios:

- 5
- La frecuencia de ausencia de BV según los criterios de Amsel tras una semana entre los otros grupos del estudio
 - Cambio del pH vaginal a lo largo del tiempo
- 10
- Satisfacción de la paciente (facilidad de uso según el cuestionario en la última visita).
 - Eficacia del comprimido evaluada como la proporción de pacientes a la semana con cada uno de los criterios de Amsel individuales.
- 15
- Proporción de pacientes con un flujo vaginal homogéneo, fino de blanco a amarillo.
 - Células clave en el examen microscópico
 - Olor a pescado cuando se añade álcali.
- 20
- pH >4,5.
 - Variables de seguridad

25 Métodos estadísticos

Se analizaron todas las variables de eficacia usando tanto la población de FAS como la de PP, cuando se presentaron los datos para la visita 1 (día 1) a la visita 3 (día 8). Los análisis primarios compararon la proporción de sujetos sin BV en la visita 3 (día 8) según los criterios de Amsel entre el grupo de tratamiento de una vez a la semana y el grupo de control sin tratar. Se comparó la tasa de respuesta entre los dos grupos usando la prueba de la Chi cuadrado sin corrección de continuidad.

30

El análisis secundario de ausencia de BV en la visita 3 (día 8) según los criterios de Amsel fue comparar el tratamiento dos veces a la semana frente al grupo de control sin tratar y los grupos de tratamiento reunidos frente al grupo de control sin tratar. Estos análisis se realizaron del mismo modo que para el análisis primario.

35

La proporción de sujetos sin BV en la visita 3 (día 8) se presenta usando tablas de frecuencia junto con un intervalo de confianza del 95% para la proporción de sujetos sin BV, por los diferentes grupos de tratamiento (es decir, una vez a la semana, dos veces a la semana y grupo de control, y una para el grupo de tratamiento reunido). Los valores de p a partir de la prueba de la Chi cuadrado se incluirán en las tablas.

40

Se analizó la diferencia entre la visita 1 (día 1) y la visita 2 (día 4)/visita 3 (día 8) en el valor de pH dentro de cada grupo de tratamiento, (es decir para el grupo de una vez a la semana, el grupo de dos veces a la semana, los grupos de tratamientos reunidos y el grupo de control) usando dos pruebas:

45

1. Prueba de la t de una muestra y
2. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

50 Cuestionario de los sujetos

Se comparó la proporción de sujetos que respondió a las diferentes cuestiones de satisfacción de los sujetos entre el grupo de una vez a la semana frente al grupo de dos veces a la semana usando la prueba de la Chi cuadrado sin corrección de continuidad.

55

Criterios de Amsel individuales:

Se analizaron todos los criterios de valoración secundarios según los criterios de Amsel usando la prueba de la Chi cuadrado sin corrección de continuidad.

60

Resultados

Vaginosis bacteriana

65 En la tabla 21 se presenta el número de pacientes sin BV en la visita 3 por conjunto de análisis y grupo de tratamiento. Hubo una diferencia altamente significativa desde el punto de vista estadístico cuando se compararon

las tasas de respuesta para una vez a la semana y dos veces a la semana, respectivamente, con la tasa de respuesta para el grupo de control ($p < 0,0001$ para todas las comparaciones). Esto también fue cierto cuando se comparó el tratamiento reunido con el grupo de control ($p < 0,0001$). Los resultados fueron similares tanto para FAS como para PP. No pudieron observarse diferencias estadísticamente significativas entre la tasa de respuesta para el tratamiento una vez a la semana frente al tratamiento dos veces a la semana (FAS; $p = 0,3644$, PP; $p = 0,3013$)

Tabla 21. Pacientes con vaginosis bacteriana (BV) según los criterios de Amsel.

Grupo de tratamiento		Visita 1 (día 1)		Visita 3 (día 8)	
		FAS	PP	FAS	PP
Una vez a la semana	número total de pacientes	37	30	34	30
	número sin BV	0	0	24	21
	% sin BV	0%	0%	70,6%	70,0%
Dos veces a la semana	número total de pacientes	35	32	35	32
	número sin BV	0	0	28	26
	% sin BV	0%	0%	80,0%	81,3%
Grupos reunidos (OW + BW)	número total de pacientes	72	90	69	62
	número sin BV	0	0	52	47
	% sin BV	0%	0%	75,4%	75,8%
Control	número total de pacientes	33	28	30	28
	número sin BV	0	0	3	3*
	% sin BV	0%	0%	10,0%	10,7%* (corregido 7,4%)

*Tras una consulta a la base de datos, se descubrió que una paciente en el grupo de control se había aleatorizado al tratamiento con Laccure comprimido vaginal ya en la visita 2 (día 4). En consecuencia, esta paciente no se incluyó en el conjunto de análisis de PP y el % de pacientes correcto sin BV en este grupo ha sido del 7,4%.

Criterios de Amsel individuales: flujo vaginal anómalo, células clave y olor a pescado

Las tablas 22-24 muestran el número y la proporción de pacientes con flujo vaginal anómalo (fino, de blanco a amarillo), células clave u olor a pescado en el nivel inicial (visita 1) y en una semana (visita 3). $pH > 4,5$.

El número y la proporción de pacientes con flujo vaginal fino, de amarillo a blanco se presentan en la tabla 22. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta tras una semana cuando se comparó el tratamiento una vez a la semana, dos veces a la semana y reunido con el grupo de control ($p < 0,0001$) tanto para el conjunto de análisis de FAS como de PP. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó una vez a la semana con dos veces a la semana.

Tabla 22. Número y proporción de pacientes con un flujo vaginal homogéneo fino, de blanco a amarillo (criterios de Amsel)

Grupo de tratamiento	Visita 1 (día 1)		Visita 3 (día 8)	
	FAS	PP	FAS	PP
Una vez a la semana	94,6% (35/37)	96,7% (29/30)	41,2% (14/34)	43,3% (13/30)
Dos veces a la semana	100% (35/35)	100% (32/32)	34,3% (12/35)	31,3% (10/32)
Tratamiento reunido (OW + BW)	97,2% (70/72)	98,4% (61/62)	37,7% (26/69)	37,1% (23/62)
Control	100% (33/33)	100% (28/28)	90% (27/30)	92,9% (26/28)

El número y la proporción de pacientes con células clave en el examen microscópico se presentan en la tabla 23. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta tras una semana cuando se comparó el tratamiento una vez a la semana, dos veces a la semana y reunido con el grupo de control ($p < 0,0001$) tanto para el conjunto de análisis de FAS como de PP. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó una vez a la semana con dos veces a la semana.

Tabla 23. Número y proporción de pacientes con células clave en el examen microscópico (criterios de Amsel)

Grupo de tratamiento	Visita 1 (día 1)		Visita 3 (día 8)	
	FAS	PP	FAS	PP
Una vez a la semana	94,6% (35/37)	100% (30/30)	29,4% (10/34)	30,0% (9/30)
Dos veces a la semana	91,4% (32/35)	96,9% (31/32)	14,3% (5/35)	12,5% (4/32)
Tratamiento reunido (OW + BW)	93,1% (67/72)	98,4% (61/62)	21,7% (15/69)	21,0% (13/62)
Control	93,9% (31/33)	96,4% (27/28)	93,3% (28/30)	92,9% (26/28)

5 El número y la proporción de pacientes con flujo vaginal que libera olor a pescado se presentan en la tabla 24. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta tras una semana cuando se comparó el tratamiento una vez a la semana, dos veces a la semana y reunido con el grupo de control ($p < 0,05$) tanto para el conjunto de análisis de FAS como de PP. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó una vez a la semana con dos veces a la semana.

10 Tabla 24. Número y proporción de pacientes con flujo vaginal que libera olor a pescado con la adición de álcali (Criterios de Amsel)

Grupo de tratamiento	Visita 1 (día 1)		Visita 3 (día 8)	
	FAS	PP	FAS	PP
Una vez a la semana	91,9% (34/37)	90,0% (27/30)	29,4% (10/34)	26,7% (8/30)
Dos veces a la semana	94,3% (33/35)	93,8% (30/32)	20,0% (7/35)	18,8% (6/32)
Tratamiento reunido (OW + BW)	93,1% (67/72)	91,9% (57/62)	24,6% (17/69)	22,6% (14/62)
Control	81,8% (27/33)	82,1% (23/28)	73,3% (22/30)	71,4% (20/28)

15 Cambio de pH

Véase la figura 8.

20 Hubo una disminución estadísticamente significativa en el pH medio y en la mediana desde el nivel inicial (visita 1) hasta el día 4 (visita 2) y hasta el día 8 (visita 3) en el grupo de tratamiento de una vez a la semana así como en el grupo de tratamiento de dos veces a la semana tanto en el conjunto de análisis de FAS como de PP. La disminución de la mediana desde el nivel inicial hasta el día 4 usando un Laccure comprimido vaginal fue de 0,9 unidades de pH ($p < 0,0001$), mientras que la disminución de pH fue de 0,2 unidades de pH en el grupo de control ($p < 0,05$). La mediana de la disminución desde el nivel inicial hasta el día 8 usando Laccure comprimido vaginal una o dos veces a la semana (tratamiento reunido) fue de 0,5 unidades de pH ($p < 0,0001$), mientras que la disminución de pH fue de 0,2 unidades de pH en el grupo de control (ns). Los valores de p se calcularon usando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (véase la figura 9).

30 El número y la proporción de pacientes con pH vaginal $> 4,5$ se presentan en la tabla 25. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta tras una semana cuando se comparó el tratamiento una vez a la semana, dos veces a la semana y reunido con el grupo de control ($p < 0,05$) tanto para el conjunto de análisis de FAS como de PP. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó una vez a la semana con dos veces a la semana.

35 Tabla 25. Número y proporción de pacientes con pH vaginal $> 4,5$ (criterios de Amsel)

Grupo de tratamiento	Visita 1 (día 1)		Visita 3 (día 8)	
	FAS	PP	FAS	PP
Una vez a la semana	100% (37/37)	100% (30/30)	67,6% (23/34)	63,3% (19/30)
Dos veces a la semana	100% (35/35)	100% (32/32)	62,9% (22/35)	59,4% (19/32)
Tratamiento reunido (OW + BW)	100% (72/72)	100% (62/62)	65,2% (45/69)	61,3% (38/62)
Control	90,9% (30/33)	92,9% (26/28)	90,0% (27/30)	89,3% (25/28)

Aceptabilidad/facilidad de uso

- 5 Las pacientes tratadas con Laccure comprimido vaginal una vez a la semana o dos veces a la semana durante una semana cumplieron un cuestionario que comprendía 9 preguntas el último día de la visita. La tasa de respuesta y el intervalo de confianza para el conjunto de análisis de FAS se facilita en la tabla 22. Las tasas de respuesta para el análisis de PP fueron similares y, por tanto, no se presentan en este informe.
- 10 Más del 85 % de las pacientes estuvieron completamente de acuerdo en que el tratamiento es fácil de usar.
- Más del 85 % de las pacientes estuvieron completamente de acuerdo en que el comprimido vaginal es fácil de insertar.
- 15 Más del 90 % de las pacientes estuvieron completamente de acuerdo o parcialmente de acuerdo en que el comprimido vaginal no era complicado de usar.
- Más del 90 % de las pacientes estuvieron completamente de acuerdo o parcialmente de acuerdo en que era cómodo no administrarse dosis más frecuentemente.
- 20 Más del 90 % de las pacientes estuvieron completamente de acuerdo o parcialmente de acuerdo en que el tratamiento había sido eficaz y que el problema con el olor disminuía.

Seguridad

- 25 No hubo ningún acontecimiento adverso grave (AAG).

Conclusiones del estudio clínico

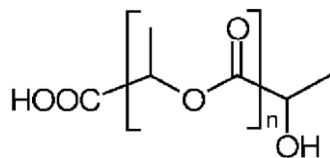
- 30 El estudio se realizó bien según las directrices de BPC de la ICH, completando el estudio un alto número de pacientes sin que faltaran datos. El criterio de valoración de eficacia primario para comparar la proporción de sujetos sin BV según los criterios de Amsel en la visita 3 (día 8) entre el grupo de tratamiento de una vez a la semana frente al grupo de control sin tratar, fue estadísticamente significativo a favor del tratamiento una vez a la semana, tanto en el conjunto de análisis de FAS como de PP. Los resultados para las comparaciones entre el grupo de tratamiento de dos veces a la semana y el grupo de control sin tratar, y el grupo de tratamiento reunido frente al grupo de control sin tratar también fueron estadísticamente significativos, tanto cuando se usa el conjunto de análisis de FAS como el de PP. No pudieron observarse diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de respuesta para el tratamiento una vez a la semana frente al tratamiento dos veces a la semana.
- 35
- 40 La comparación de la tasa de respuesta de manera numérica entre el estudio A y el estudio B, muestra claramente que el efecto de tratar sujetos una vez a la semana o dos veces a la semana es casi idéntico.
- Hubo una disminución media en el valor de pH (MV) desde el nivel inicial hasta la visita 2 en los tres grupos. La disminución fue estadísticamente significativa para todos los grupos. También hubo una disminución en los valores de pH desde el nivel inicial hasta la visita 3, sin embargo esta disminución tampoco fue estadísticamente significativa para el grupo de control, sólo para los dos grupos de tratamiento. La disminución en el pH fue sustancialmente mayor para los dos grupos de tratamiento en comparación con el grupo de control.
- 45
- 50 En resumen, la percepción de los sujetos al usar este tratamiento fue muy buena en lo que se refiere a la eficacia y la facilidad de uso.

Se consideró que el tratamiento con Laccure comprimido se toleraba bien dentro de esta población de pacientes.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende

5 i) ácido láctico oligomérico con la siguiente fórmula



10 en la que n es un número entero de desde 2 hasta 20, desde 2 hasta 19 o desde 2 hasta 18, y en la que desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 20% p/p del peso total del ácido láctico oligomérico es un trímero, HL₃, que tiene n igual a 2, en la que el peso molecular promedio en número M_n del ácido láctico oligomérico es de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500, en la que el grado de polimerización PD_n es de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3,8, y

15 ii) un agente mucoadhesivo, que es hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 20 cP.

20 2. Composición según la reivindicación 1, en la que el peso molecular promedio en número M_n del ácido láctico oligomérico es de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 400.

3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el M_n del ácido láctico oligomérico es de desde aproximadamente 230 hasta aproximadamente 340.

25 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el índice de polidispersidad del ácido láctico oligomérico es de desde aproximadamente 1,45 o más.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el índice de polidispersidad del ácido láctico oligomérico es de desde 1,45 hasta aproximadamente 6 o desde aproximadamente 2 hasta 6.

30 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ácido oligomérico contiene un intervalo de oligómeros con n en un intervalo de desde 1 hasta 13 tal como se refleja en una curva de distribución de peso molecular que muestra en contenido en % en función del número de unidades monoméricas en el ácido láctico oligomérico.

35 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ácido láctico oligomérico tiene un peso molecular promedio en número en un intervalo de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 240, un peso molecular promedio en peso en un intervalo de desde aproximadamente 290 hasta aproximadamente 500, un índice de polidispersidad en un intervalo de desde 1,45 hasta 2,5.

40 8. Composición según la reivindicación 7, en la que el ácido láctico oligomérico tiene un grado de polimerización de desde 2,5 hasta 3,8.

45 9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 - 6, en la que el ácido láctico oligomérico tiene un peso molecular promedio en número en un intervalo de desde aproximadamente 255 hasta aproximadamente 425, un peso molecular promedio en peso en un intervalo de desde aproximadamente 370 hasta 580, un índice de polidispersidad en un intervalo de desde 1,45 hasta 2,5.

50 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ácido láctico oligomérico comprende:

desde el 10 hasta el 20% p/p de HL₂ (es decir n=1)
 desde el 10 hasta el 20% p/p de HL₄ (es decir n=3)
 desde el 10 hasta el 15% p/p de HL₅ (es decir n=4)
 desde el 5 hasta el 15% p/p de HL₆ (es decir n=5).

55 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ácido láctico oligomérico comprende desde el 1% hasta el 5% p/p de cada uno de HL₁₀, HL₁₁, HL₁₂, HL₁₃ y HL₁₄.

60 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4-6, 10-11, en la que el ácido láctico oligomérico tiene un peso molecular promedio en número de desde aproximadamente 225 hasta aproximadamente 275.

13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores diseñada para administración vaginal.
14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de una composición sólida o semisólida.
- 5 15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 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, pomada vaginal, polvo vaginal, champú vaginal, disolución vaginal, pulverizador vaginal, suspensión vaginal, comprimido vaginal, varilla vaginal, disco vaginal, acondicionamiento semipermeable y cualquier combinación de los mismos.
- 10 16. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de un comprimido vaginal.
17. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente tamponante.
- 15 18. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un agente de liofilización.
- 20 19. Método para preparar una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, comprendiendo el método
- 25 i) cargar agua en un recipiente opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y mezclar hasta que los excipientes farmacéuticamente aceptables se disuelvan,
ii) calentar la disolución de i) hasta aproximadamente 80°C,
iii) añadir un agente mucoadhesivo en pequeñas porciones y mezclar lentamente entre cada adición,
iv) enfriar la mezcla hasta aproximadamente 55°C,
30 v) añadir ácido láctico oligomérico al recipiente con homogenización intermitente,
vi) rellenar el material de v) dando lugar a formas,
vii) congelar la forma rellena a aproximadamente - 25°C, y
viii) liofilizar el material congelado obtenido de vii).

Figura 1 - Diagrama de flujo del procedimiento de fabricación y controles en proceso

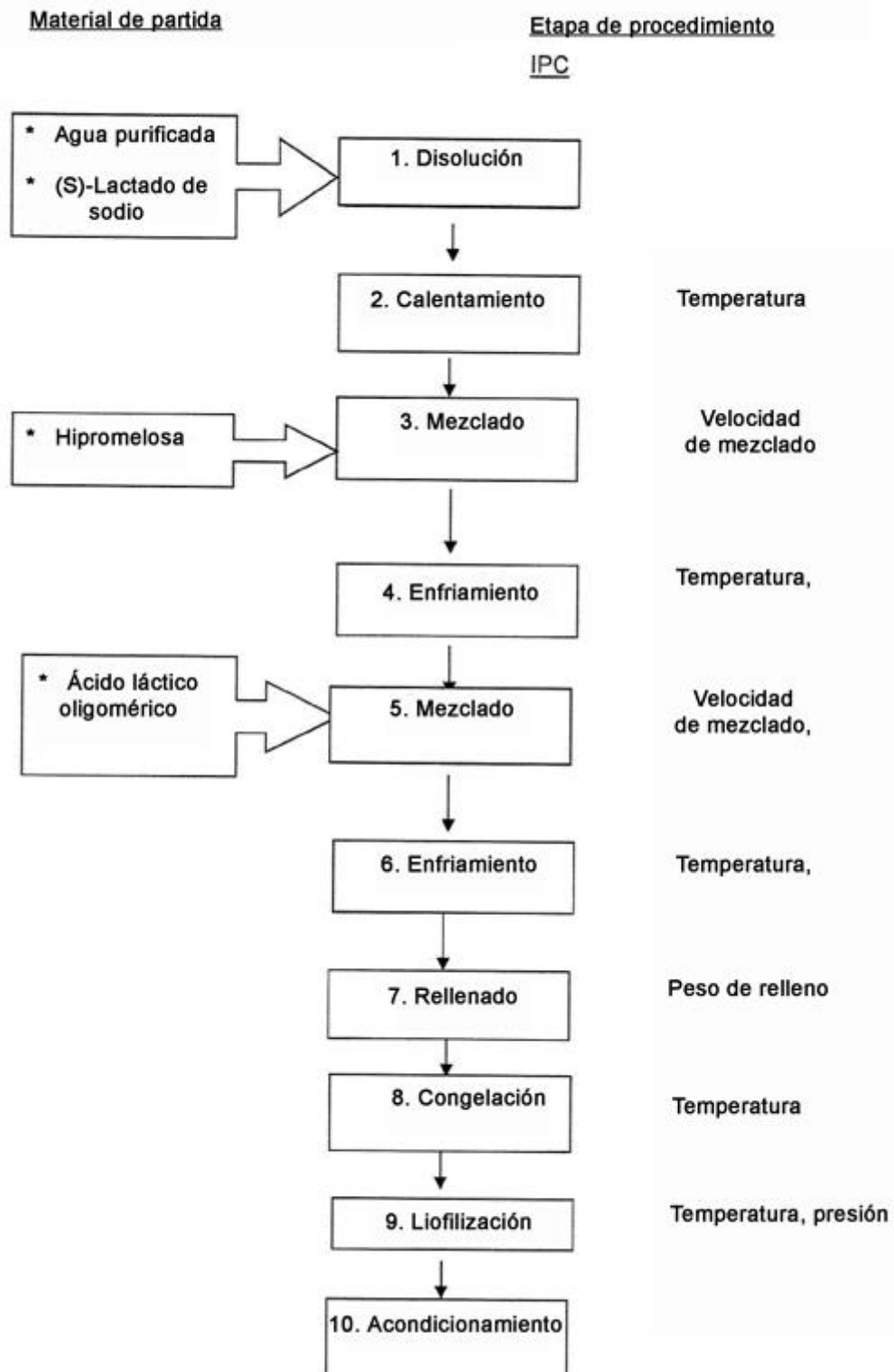


Figura 2 -

El diseño del estudio se muestra en la figura 2

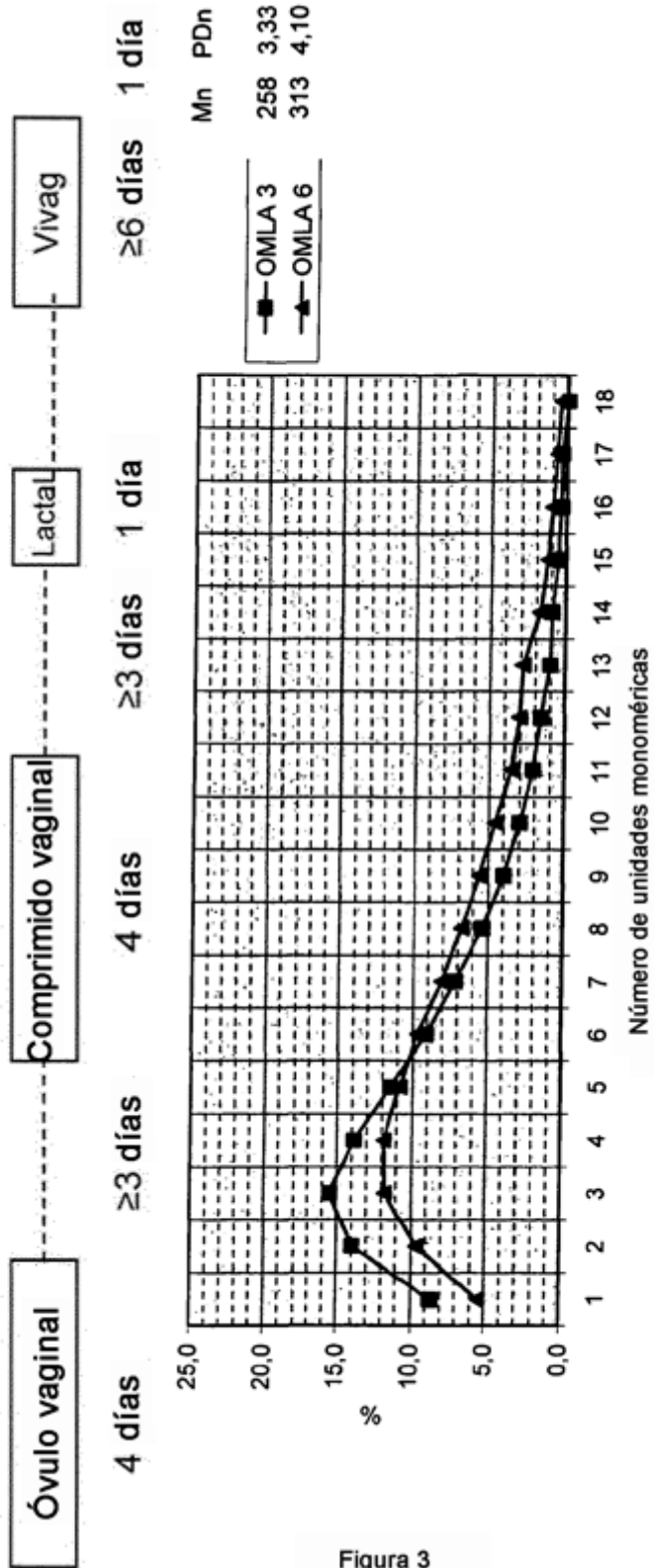


Figura 3

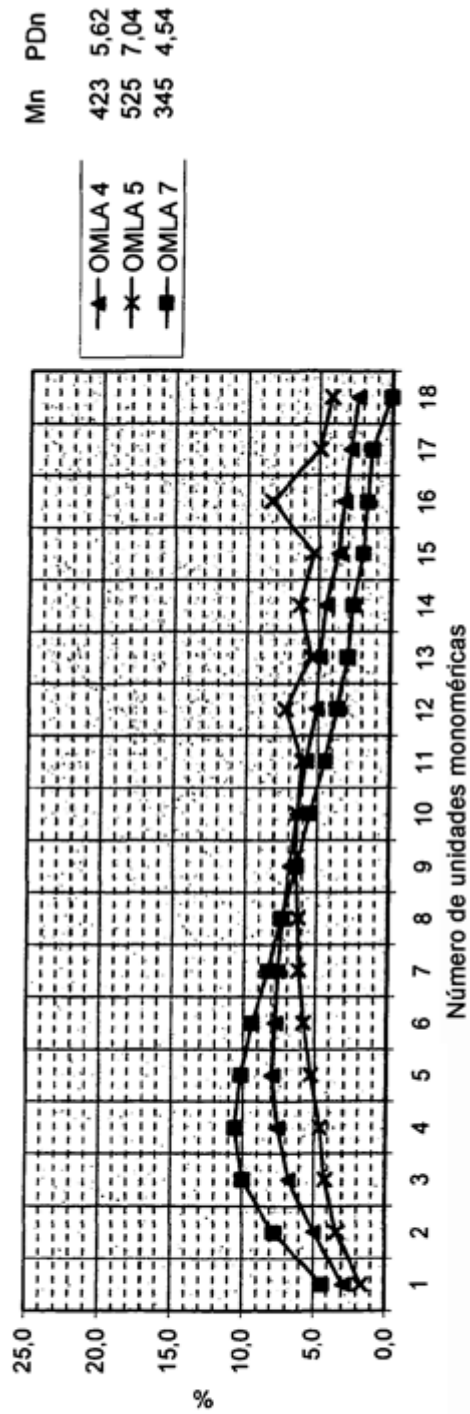


Figura 4

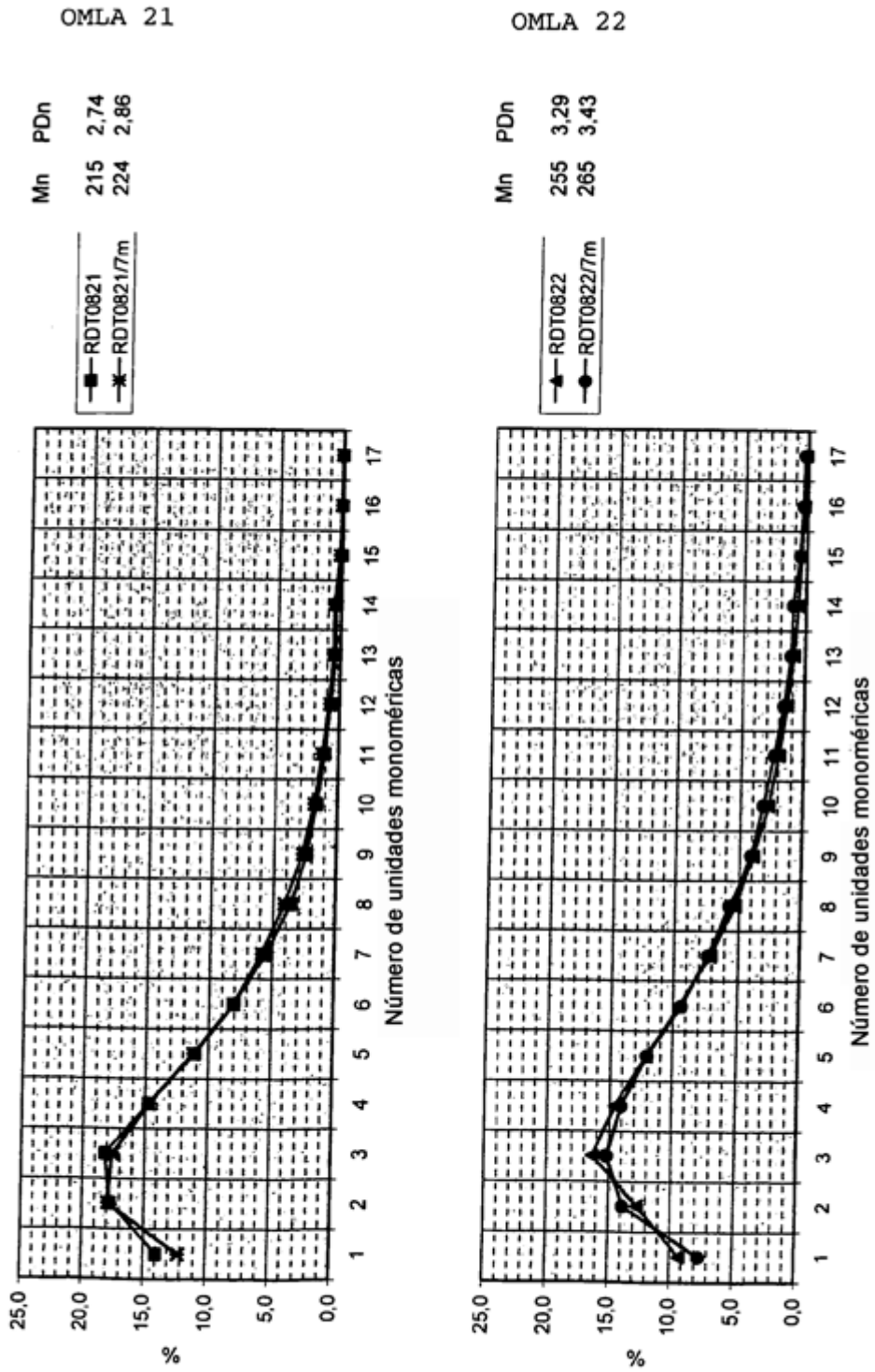


Figura 5

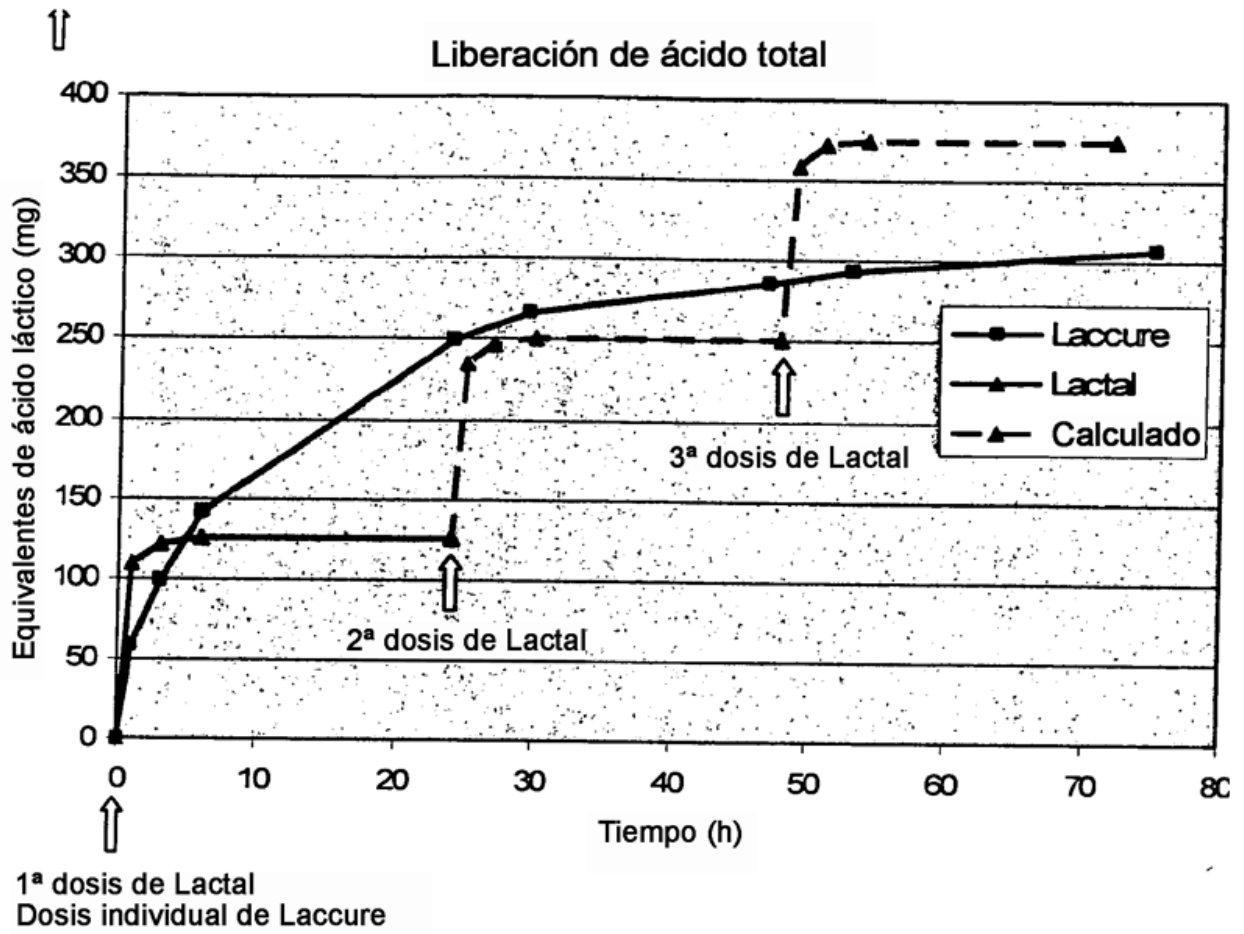


Figura 6

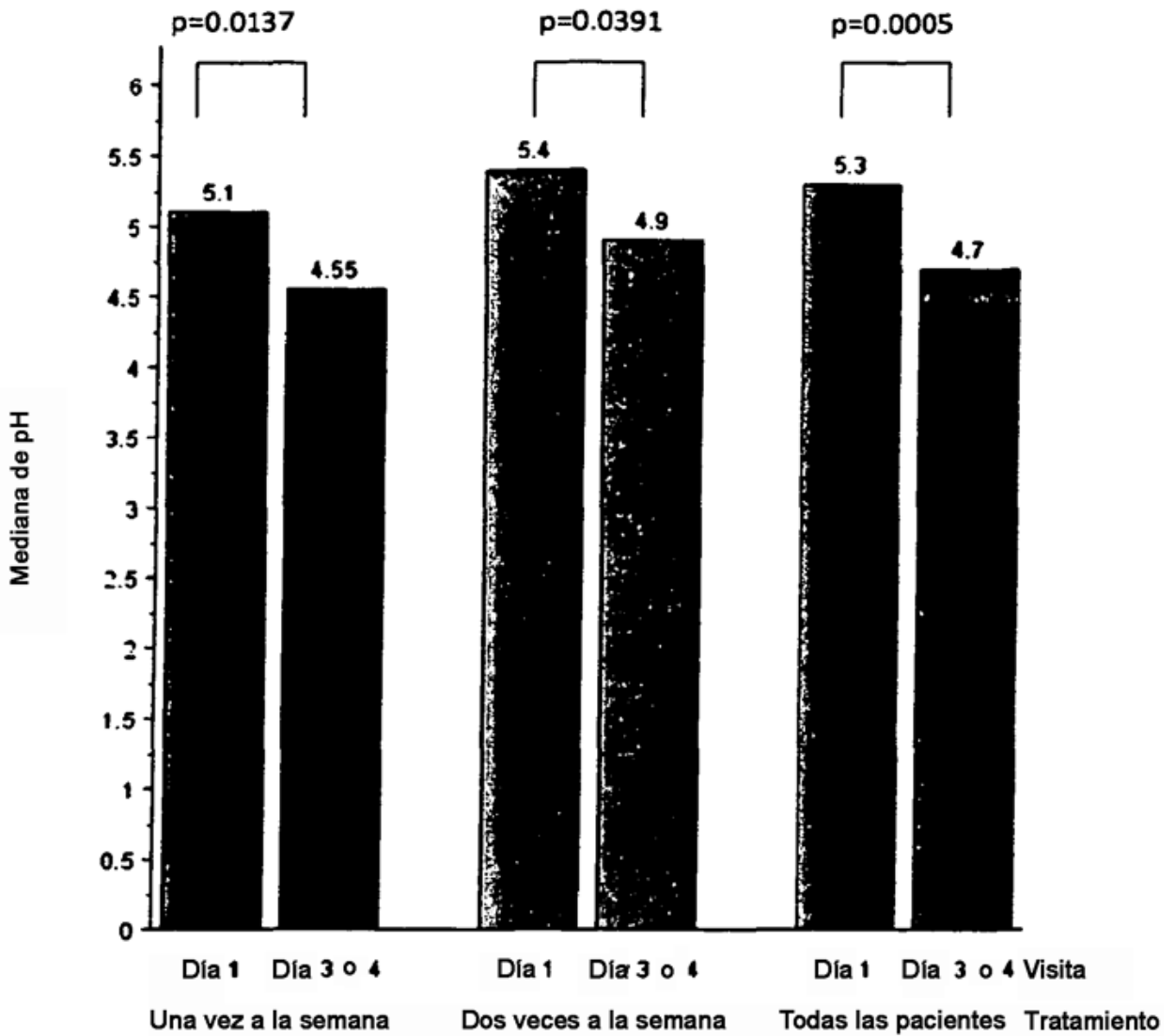


Figura 7

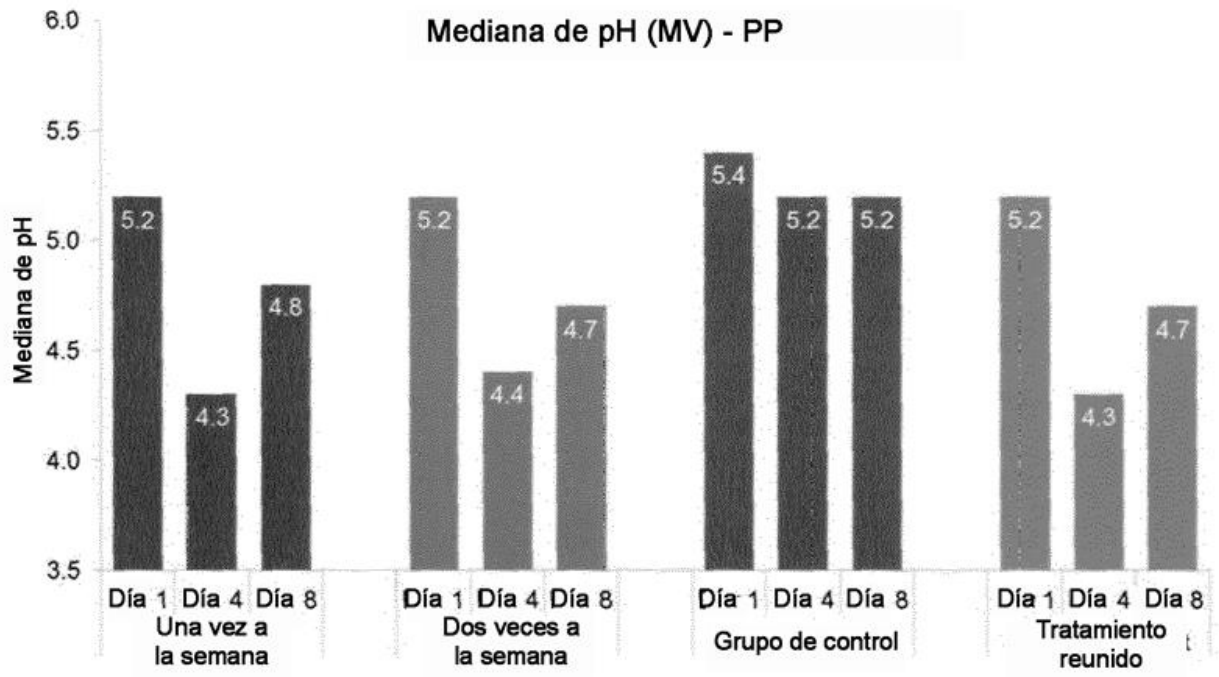


Figura 8

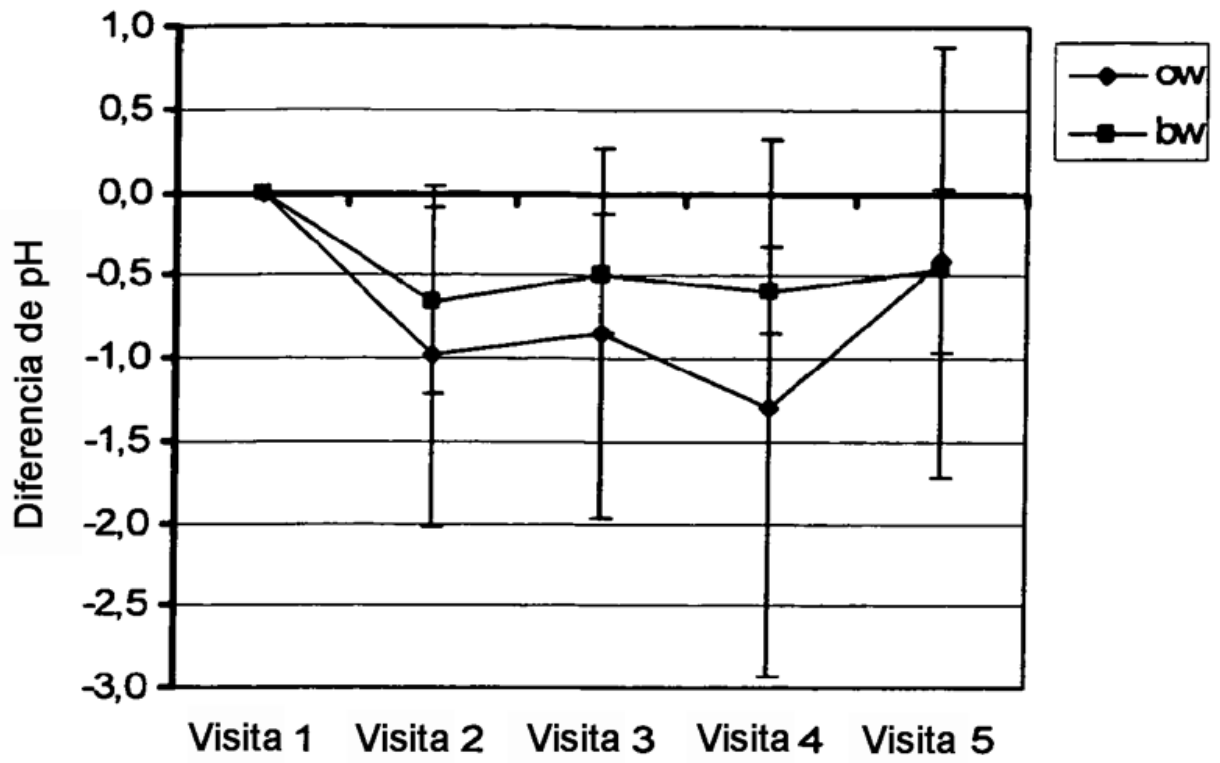


Figura 9