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

(21) BR 112020009458-7 A2

(22) Data do Depósito: 14/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 27/10/2020

(54) Título: EMULSÕES PARA O TRATAMENTO TÓPICO DE INFECÇÕES CUTÂNEAS E INFECÇÕES DAS MUCOSAS

(51) Int. Cl.: A61K 9/00; A61Q 7/00; A61K 45/06; A61K 47/10; A61K 47/18; (...).

(30) Prioridade Unionista: 14/11/2017 EP 17201650.3; 14/11/2017 EP 17201651.1.

(71) Depositante(es): PROFEM GMBH.

(72) Inventor(es): MARION NOE; CHRISTIAN R. NOE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018081264 de 14/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/096863 de 23/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 13/05/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a uma emulsão para o trata-mento tópico de infecções cutâneas e infecções das mucosas, em par-ticular, de doenças infecciosas urogenitais, que é caracterizada pelo fato de que uma substância ativa antimicrobiana e uma substância ati-va antiadesiva, preferivelmente um NSAID, são usadas de forma com-binada.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"EMULSÕES PARA O TRATAMENTO TÓPICO DE INFECÇÕES CUTÂNEAS E INFECÇÕES DAS MUCOSAS".**

[0001] A presente invenção refere-se a emulsões para o tratamento tópico de infecções cutâneas e infecções das mucosas, em particular, de infecções urogenitais.

[0002] O homem vive em simbiose com um número gigantesco de microrganismos, que colonizam principalmente seu intestino e a superfície da pele como comensais. A totalidade desses microrganismos é designada como microbioma humano. Uma composição muito especial possui o microbioma da vagina da mulher, na qual predominam bactérias de ácido lático. Essas produzem na vagina, em condições fisiológicas normais, um meio fracamente ácido, que age de forma protetora contra infecções bacterianas. No entanto, por várias razões ocorrem muitas vezes infecções vaginais, provocadas, por um lado, por exemplo, por fungos quase onipresentes da espécie Candida, que se transformam facilmente pelos comensais em patógenos, por outro lado, por bactérias, tais como Gardnerella vaginalis, Mobiluncus ou Prevotella spp., assim como por estreptococos ou estafilococos ou, por exemplo, por germes intestinais típicos, tais como Enterobacter, E. coli e/ou por exemplo, Klebsiella pneumoniae, que por si só, já devido à proximidade espacial das aberturas corporais, podem chegar facilmente na vagina através de infecção por contato. Inicialmente, a consequência são colonizações assintomáticas inadequadas. Quando certos limiares de germes estranhos são ultrapassados e acrescem fatores de suporte à infecção, manifesta-se, afinal, uma ocorrência infecciosa. Quando essa não é tratada a tempo, pode ocorrer, na sequência, na maioria das vezes a cronificação da infecção através da formação de biofilme. Já as colonizações assintomáticas falhas são reconhecidas cada vez mais também como fatores de risco para infertilidade, abortos e partos

prematuros, mas também nas cistites e certas formas de incontinência.

[0003] O documento de patente norte-americana US 2007/292355 A1 refere-se a composições anti-infecciosas espumáveis, que contêm um anti-infeccioso e um agente queratolítico. As composições são aplicadas no tratamento de infecções por fungos, bactérias ou vírus.

[0004] O documento AT 11 910 U1 refere-se à composição, que compreende clorhexidina, bisfosfonato, um fármaco anti-inflamatório não esteroide (NSAID) e um imunomodulador (tetraciclina), dentre outros, para o tratamento ou prevenção de infecções ou inflamações orais, das mucosas ou cutâneas.

[0005] O documento DE 10 2008 034944 A1 refere-se a microemulsões à base de mel, que juntamente com outras substâncias ativas, dentre outras, também NSAIDs, através de aplicação tópica na pele ou por via oral, nasal ou percutânea, podem ser introduzidas no corpo.

[0006] O documento WO 2011/060083 A1 refere-se a processos para a prevenção ou tratamento de inflamações do ouvido externo com composições, que contêm antibióticos, antimicóticos, antiparasitários, substâncias ativas antivirais, NSAIDs, analgésicos, anestésicos e/ou esteroides.

[0007] O documento WO 02/078648 A2 refere-se a composições farmacêuticas tópicas, que contêm um antimicótico, por exemplo, terbinafina e um outro fármaco, por exemplo, diclofenaco ou indometacina.

[0008] O objetivo da presente invenção são medicamentos para o tratamento tópico de disbioses bacterianas e doenças infecciosas manifestadas, inclusive de infecções mistas com fungos e outros microrganismos. Consequentemente, a presente invenção refere-se a uma emulsão para o tratamento tópico de infecções cutâneas e infecções das mucosas, em particular, de doenças infecciosas urogenitais, em

particular, para a aplicação no tratamento tópico de infecções bacterianas urogenitais, caracterizada pelo fato de que uma substância ativa antimicrobiana e uma substância ativa antiadesiva, preferivelmente um SAID, são usadas de forma combinada.

[0009] Colonizações bacterianas inadequadas da vagina até infecções vaginais sintomáticas são frequentes. A transição da colonização inadequada assintomática ainda não inflamatória para a doença sintomática, é determinada em detalhes pelos termos vaginose e vaginite. As designações vaginose/vaginite aeróbica e vaginose/vaginite anaeróbica (sinônimo: vaginose bacteriana) representam a determinação mais exata do patógeno causador. Um problema, que é comum a todas as infecções vaginais, independentemente do organismo patogênico, é representado pela formação dos chamados biofilmes. As superfícies das mucosas dos respectivos órgãos (vagina, uretra, bexiga, pênis) são revestidos por esses biofilmes. Nesses, os microrganismos são envolvidos por uma camada de substâncias mucosas. Os componentes microbianos individuais do biofilme assumem diferentes tarefas na rede celular e também trocam mecanismos de resistência. Os germes a serem encontrados com maior frequência nas disvaginoses bacterianas são formadores de biofilmes fortes acima da média. Com isso, a abordagem terapêutica em uma infecção manifesta torna-se excessivamente difícil e a consequência são a cronificação ou recaídas frequentes no processo de infecção. Investigações recentes confirmam, que uma reinfecção ocorre frequentemente pelo parceiro. Um tratamento pelo parceiro, por conseguinte, é sempre indicado. Nos homens, os reservatórios de germes encontram-se na maioria das vezes na pele da dobra do prepúcio e/ou no primeiro terço da uretra.

[0010] As disbioses bacterianas e infecções podem ser tratadas com eficácia através de uma combinação de medicamentos, que consistem em um fármaco antimicrobiano com uma substância ativa anti-

adesiva. Através da inibição da adesão, o biofilme é rompido e separado pelo epitélio do hospedeiro. Com isso, ao mesmo tempo, todos os germes contidos nesse são liberados e tornados outra vez acessíveis ao tratamento antimicrobiano direto. Uma classe de fármacos particularmente reivindicada entre as substâncias ativas antiadesivas são os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs). Esses apresentam adicionalmente ao efeito antiadesivo um efeito inibidor de inflamação e uma imediata inibição da dor, o que é uma outra vantagem particular, tendo em conta as infecções vaginais frequentemente associadas com dores. Visto que as infecções crônicas ocorrem, ao mesmo tempo, com uma inflamação crônica, o efeito inibidor de inflamação também é de particular importância, principalmente em infecções crônicas. Para a ruptura do biofilme é decisiva a presença do NSAID nas concentrações e condições descritas em uma emulsão na composição descrita e nas relações quantitativa descritas. NSAIDs particularmente adequados no sentido da invenção são o diclofenaco, bufexamac, ibuprofeno, dexibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, piroxicam, meloxicam, lornoxicam, ácido flufenamínico, ácido mefenamínico, indometacina ou naproxeno.

[0011] A concentração usual, na qual o diclofenaco é usado de forma topicamente cutânea, está na faixa de 1 a 2% (10 mg/ou 20 mg/g). No esboço da presente invenção, é preferível que o diclofenaco seja usado em uma quantidade de 0,1% a 0,5% (1 – 5 mg por g de creme), preferivelmente de 0,2% a 0,4%. A concentração usual, na qual o ibuprofeno é usado topicamente, é de 5% (50 mg/g de creme/gel). No contexto da invenção, o ibuprofeno é usado em uma quantidade preferida de 0,5 a 2,5% (5 – 25 mg por g de creme), preferivelmente de 1 a 2%. Outros exemplos de NSAIDs preferidos e suas quantidades preferidas (“concentração de acordo com a invenção”) podem ser vistos na tabela A.

substância ativa	dose individual	dose máxima diária	exemplo	dose individual	dose máxima diária	exemplo	concentração de acordo com a invenção
	oral/intravenosa			tópica			
diclofenaco sódico	50–75 mg	150–225 mg	voltaren 50 mg comprimidos 75 mg ampola	40–80 mg	240 mg	Voltadol gel analgésico 1%, 10 mg/g 2%, 20 mg/g	**0,2–0,5% em peso**
indometacina	25–75 mg	50–150 mg	Indocid 25 mg 75 mg ret.	20–40 mg	40-80 mg	IndometGel 1%, 10 mg/g	**0,1–0,4% em peso**
naproxeno	250–500 mg	1000 mg	NaproxenFT 250/500 mg Naproxen suspensão 50 mg/ml				**0,5–2,5% em peso**
ibuprofeno	200–800 mg	2400 mg	Ibuprofen FT 200/400/800 mg	100-250 mg	1000 mg	Ibutop creme/gel 5%, 5g/100 g	**0,5– 2,5% em peso**

Tabela A – Exemplos de concentrações usuais e preferidas de acordo com a invenção

[0012] No esboço da invenção, os seguintes NSAIDs são particularmente preferidos:

NSAID	**concentração preferida (% em peso)**	**dose individual preferida (mg)**
diclofenaco	0,1-0,5 (preferivelmente 0,2-0,4)	4 a 8 mg
indometacina	0,1-0,4	2 – 8 mg
naproxeno	1 – 5	20 a 100 mg
ibuprofeno	0,5 – 2,5	10 a 50 mg
dexibuprofeno	0,25 – 1,25	5 a 25 mg
cetoprofeno	0,25 – 1,25	5 a 25 mg
ácido mefenamínico	0,5 – 4	10 – 40 mg
lornixocam	0,02 – 0,04	0,4 a 0,8 mg

[0013] A limitação da concentração conforme a tabela, vale para a aplicação em feridas abertas (possivelmente no caso de infecções cutâneas por fungos) e nas mucosas. Para a aplicação em pele menos inflamada é possível uma concentração de NSAID até o máximo da quantidade tópica usual.

[0014] Em uma forma de concretização preferida, a emulsão está presente em forma de uma pomada ou de um creme. Preferivelmente, trata-se de uma emulsão com uma fase aquosa e uma fase oleosa, que contém uma substância ativa antimicrobiana e um NSAID, caracterizada pelo fato de que (a) o NSAID está presente na fase aquosa em uma faixa de concentração, que corresponde à metade até um décimo da concentração usual para essas substâncias ativas em formulações aprovadas a serem aplicadas por via cutânea, que (b) a relação de peso da fase aquosa para a oleosa nessa emulsão está entre os valores de 2,0 e 2,7 e que (c) o valor de pH da emulsão não está abaixo do valor de 6,5 e não acima de 8,5, preferivelmente na faixa de 7,0 a 8,0, preferivelmente para o tratamento de doenças infecciosas urogenitais, em particular, para a aplicação no tratamento tópico de infecções vaginais e de cistites da mulher, assim como para o tratamento local do parceiro (glande do pênis, primeiro terço da uretra).

[0015] Em particular, as preparações de acordo com a invenção mostram, além da farmacocinética ideal através do ataque diretamente no local da infecção, também uma ótima farmacodinâmica. Com isso, é possível não apenas uma eficácia particularmente boa do fármaco antimicrobiano, mas sim, também a interação com o NSAID melhora de forma significativa, em que através de uma baixa concentração de NSAID, é garantida apesar disso, uma eficácia suficiente, sem ter que aceitar, neste caso, os efeitos colaterais que ocorrem (irritações, ardência e assim por diante). Na prática isso leva a que as combinações de antimicótico e NSAID antes não utilizáveis devido a esses motivos

de efeitos colaterais, com o estudo da presente invenção, essas podem tornar-se acessíveis às pacientes e essas pacientes podem ser levadas, agora, a uma terapia bem-sucedida. Mas de acordo com a invenção, verificou-se, que para um efeito farmacodinâmico ideal, a concentração do NSAID na fase aquosa é de importância decisiva. A disponibilização do NSAID introduzido é obtida através da interação do processo de produção, da relação água/óleo e do valor de pH, através do qual é garantida a presença predominante do NSAID em sua forma de sal.

[0016] Sabe-se, que encontrar uma forma farmacêutica para a aplicação tópica na vagina é difícil, pelo fato de que na aplicação pode ocorrer facilmente um corrimento do fármaco, o que dificulta uma dosagem confiável. Tendo em conta a janela terapêutica relativamente estreita, os medicamentos de acordo com a presente invenção preveem a permanência segura da substância ativa para obter o efeito terapêutico desejado, principalmente do componente NSAID no local do efeito. Por isso, no fármaco, a relação da fase oleosa, que contém o antimicótico, para a fase aquosa, na qual se encontra o NSAID, move-se em uma faixa relativamente estreita. Quando a viscosidade ainda é mais reduzida, portanto, em maior extensão através do aumento da proporção da fase aquosa, deve ser esperada uma perda descontrolada através do corrimento a partir da vagina. Emulsões ou géis líquidos com alto teor de água ou com baixa viscosidade devem ser excluídos como formas medicamentosas para a aplicação vaginal de acordo com a presente invenção.

[0017] Visto que as infecções crônicas da vagina são associadas ao mesmo tempo com uma inflamação crônica do epitélio vaginal, uma cura, neste caso, pode ser obtida apenas se a presença do NSAID na vagina for garantida.

[0018] Para obter um efeito terapêutico ideal, a relação de água :

óleo não deve ultrapassar o valor de 2,7. Acima dessa faixa, a substância ativa é lavada de forma muito rápida com a secreção vaginal, com o que não é dado um tempo suficiente para desenvolver o efeito que contribui para a prevenção da adesão sobre a camada externa do epitélio vaginal, no qual adere o fungo. A substância ativa lavada de forma muito rápida no caso de uma relação de água : óleo muito alta pode provocar, no máximo, como efeito colateral, adicionalmente também um efeito irritante.

[0019] Da mesma maneira, tal como uma proporção de água muito alta na emulsão exerce um efeito negativo, deve-se evitar também uma proporção de gordura muito alta. Tendo em conta a baixa concentração, na qual é usado o NSAID, para obter o efeito terapêutico é particularmente importante, que a liberação da substância ativa no local do efeito ocorra de forma rápida e não protraída. Em uma liberação lenta, tal como ocorre da fase oleosa, não pode ser garantido, que a concentração terapêutica necessária seja obtida no local do efeito. Por esse motivo, a relação de água : óleo na emulsão não deve cair abaixo do valor de 2,0. Assim, para o valor da relação de peso água-óleo das emulsões de acordo com a invenção, resulta uma janela entre 2,0 e 2,7, preferivelmente entre 2,1 e 2,6, de modo ainda mais preferido entre 2,2 e 2,5.

[0020] É essencial, que os NSAIDs de acordo com a invenção, estejam presentes em forma de sal (ou forma iônica) e, de fato, tanto na incorporação, como também na aplicação. Por isso sua introdução na formulação é importante. No caso de uma incorporação do NSAID em sua forma livre ou da incorporação como sal na fase oleosa, o efeito terapêutico é massivamente prejudicado. Enquanto o antimicótico é preferivelmente incorporado na fase oleosa e está presente nessa, por conseguinte, pelo processo de acordo com a invenção, o NSAID é introduzido, via de regra, na fase aquosa antes da preparação da emul-

são. Alternativamente, o sal sólido do NSAID pode ser incorporado em forma finamente cristalina ou micronizada ou como hidrogel, na emulsão (amplamente) pronta.

[0021] Uma liberação rápida é garantida, quando na emulsão a substância ativa está presente na fase aquosa, o que pressupõe, que o NSAID está presente como sal. A maioria dos NSAID são ácidos fracos com um valor pKa de 4 – 5 (diclofenaco 4,15, ibuprofeno 4,91, ácido mefenamínico 4,2, indometacina 4,5, naproxeno 4,2). Consequentemente, já em meio fracamente ácido esses estão presentes, em parte, em forma livre e assim são extraídos para a fase oleosa, o que pode levar a um efeito reduzido ou à perda de efeito. Visto que com valor de pH em queda, a proporção de substância ativa do NSAID presente como ácido livre aumenta na fase oleosa, é conveniente um valor de pH de pelo menos pH = 6, a fim de obter um efeito terapêutico dos medicamentos nas concentrações de substâncias ativas de acordo com a invenção. Nos NSAIDs pode ocorrer uma diminuição da estabilidade química em meio básico (no caso do diclofenaco, a partir de pH 8,00 – 8,5). Do mesmo modo, deve ser observado, que o valor de pH de uma emulsão influencia a compatibilidade fisiológica básica. Por isso em relação ao valor de pH da formulação, também são estabelecidos limites relativamente estreitos. De acordo com a invenção, a (fase aquosa da emulsão) tem um valor de pH na faixa de 6,5 a 8,5, preferivelmente de 7 – 8.

[0022] No escopo da invenção, os antibióticos ou antissépticos são preferivelmente usados como substâncias ativas antimicrobianas.

[0023] Dentre os microrganismos bacterianos, que se encontram nos biofilmes vaginais, os germes intestinais anaeróbicos típicos, na maioria das vezes facultativos, tais como Enterobacter, E. coli, Klebsiella pneumoniae e enterococos, mas também ureaplasmas e micoplasmas, assim como Gardnerella vaginalis, Prevotella spp e Mobilun-

cus, têm um papel importante. Antibióticos preferidos no escopo da presente invenção, que também são particularmente adequados para o tratamento desses germes, são a fosfomicina, clindamicina, metronidazol, nitrofurantoína, nitrofurazona, nitrofurantoína, nifuratel, nifuroxacina, nitroxolina, trimetoprim, sulfadiazina, cotrimoxazol.

[0024] Os antissépticos podem agir tanto sobre microrganismos não bacterianos, tais como tricomonas, como também sobre bactérias. Em concentrações mais alta, os antissépticos exercem um efeito antibacteriano e individualmente ou juntos com um antibiótico, são adequados para a combinação com uma substância ativa antiadesiva de acordo com a invenção. O efeito antimicrobiano dos antissépticos é baseado principalmente na perturbação da integridade da membrana plasmática. Devido à formação, em princípio, igual, da membrana das células endoteliais, essas substâncias ativas têm um potencial inerente para provocar uma inflamação. Visto que esse potencial é impedido pelo NSAID, as preparações de combinações de antissépticos de acordo com a invenção oferecem uma vantagem terapêutica muito particular.

[0025] Antissépticos preferidos são sais de amônio quaternário, tais como cloreto de benzalcônio e cloreto de dequalínio, assim como fenoxietanol. Concentrações preferidas são pelo menos 0,2% em peso, para cloreto de benzalcônio, pelo menos 0,2% em peso, para cloreto de dequalínio e pelo menos 2% em peso, para fenoxietanol. Em conexão com a presente invenção, pelos termos “substância ativa antimicrobiana”, “substância ativa antibacteriana”, “antibiótico”, “antisséptico” e assim por diante, devem ser entendidas substâncias, que são consideradas no uso farmacêutico usual, como essas substâncias ativas. Quais substâncias são consideradas como essas substâncias ativas, pode ser encontrado, por exemplo, do Arzneimittelverzeichnis Rote Liste (Rote Liste Service GmbH (editado e editora), Rote Liste 2014

– lista de medicamentos para a Alemanha (inclusive aprovações da União Europeia e certos produtos medicinais), 2047 páginas, ISBN 978-3-939192-80-0), cujo conteúdo é incorporado nesse pedido. Nenhuma das substâncias ativas antibacterianas no sentido da invenção são álcool benzílico, etanol ou propanol.

[0026] A composição das combinações de fármacos de acordo com a invenção nas combinações descritas para o tratamento é particularmente bem adequada para o tratamento também de inflamações vaginais crônicas complexas.

[0027] Em aplicações especiais é conveniente, acrescentar uma substância aromática à emulsão. A adição de um terpeno à emulsão, preferivelmente de farnesol, que tem adicionalmente um efeito inibidor de biofilme, representa, por conseguinte, um objetivo preferido da invenção.

[0028] As emulsões de acordo com a invenção são adequadas para aplicação em mucosas, em particular, de infecções urogenitais. Inadequadas para a aplicação vaginal são, por exemplo, as composições, que apresentam um alto teor de substâncias nocivas à mucosa, por exemplo, etanol ou isopropanol. Por conseguinte, é preferível, que a emulsão de acordo com a invenção não contenha mais de 10% de etanol. Além disso, é preferível, que a emulsão de acordo com a invenção não contenha mais de 20% de isopropanol. Visto que as camadas córneas nas mucosas, por exemplo, não ocorrem na região urogenital, não se deseja um efeito queratolítico. Por esse motivo, o ácido salicílico queratolítico, de efeito fortemente ácido, não é um NSAID de acordo com a invenção.

[0029] As emulsões de acordo com a presente invenção, também são adequadas para o tratamento de doenças das mucosas urogenitais do homem na glande do pênis e na uretra.

[0030] As cistites são amplamente disseminadas. Na maioria das

vezes essas são causadas por uma infecção bacteriana. A bexiga é de difícil acesso para um tratamento tópico. Visto que, no entanto, os canais uretrais da mulher se localizam na entrada anterior da vagina, a via de infecção mais frequente vai da vagina para os tubos uretrais. Além disso, na prática urológica e ginecológica são vistos frequentemente também sintomas de queixas, que podem ser atribuídos a uma inflamação isolada dos tubos uretrais. A vagina torna-se, assim, o reservatório primário para inflamações dos tubos uretrais e bexiga. Quando também é possível obter um suporte do tratamento antibiótico de cistites agudas através da administração oral de extratos de plantas inibidores de adesão, que se fixam na parede da bexiga, então, no entanto, a recuperação da flora vaginal atingida, é do mesmo modo, na maioria das vezes pela infecção, a condição básica para uma cura duradoura. Essa pode ser obtida com os medicamentos de acordo com a invenção. Por esse motivo, os fármacos de acordo com a presente invenção são terapêuticos eficientes contra a cistite, tanto de forma individual, como também em combinação com fármacos que agem apenas na bexiga.

[0031] Apesar de infecções puramente bacterianas, frequentemente ocorrem também infecções mistas com fungos (principalmente leveduras do gênero Candida). No documento WO 2007/131253 A2 são reivindicadas combinações de fármacos para o tratamento tópico de infecções por fungos, cujo efeito particular baseia-se no fato de que adicionalmente à substância ativa antimicótica é acrescentada uma outra substância ativa, que impede a adesão do fungo ao epitélio. Algumas das infecções mistas mencionadas podem ser tratadas através das combinações reivindicadas no documento WO 2007/131253 A2. Em casos graves de infecções mistas, no entanto, é conveniente ou necessário não se limitar ao tratamento da infecção fúngica, mas sim, substituir o fármaco por uma substância ativa antibacteriana em uma

combinação tripla.

[0032] A substância ativa antimicótica é preferivelmente um princípio ativo a partir do grupo da nistatina, ciclopirox ou ciclopiroxolamina ou uma a partir do grupo dos azóis (imidazóis, triazóis, tetraazóis), tais como clotrimazol, fluconazol, miconazol, itraconazol, tioconazol, voriconazol, bifonazol, econazol, isoconazol, fenticonazol, sertaconazol, cetoconazol, posaconazol, quilseconazol, oteseconazol (VT-1161) ou ibrexafungerp (SCY-078).

[0033] Fármacos de acordo com a presente invenção foram desenvolvidos principalmente para a terapia de vaginoses e cistites. A invenção refere-se, por conseguinte, à aplicação das emulsões de acordo com a invenção no tratamento tópico de doenças infecciosas, em particular, para a aplicação no tratamento tópico de infecções urogenitais. Preferivelmente, a doença infecciosa é uma infecção urogenital microbiana (em particular, uma bacteriana), em particular, uma infecção urogenital microbiana (em particular, uma bacteriana) da mulher. Em uma forma de concretização particularmente preferida, a doença infecciosa é uma infecção vaginal mista por Candida albicans e bactérias, tais como Enterobacter, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Gardnerella vaginalis, Prevotella sp. Em uma outra forma de concretização preferida, a doença infecciosa é uma vaginose bacteriana assintomática ou sintomática ou uma disbiose assintomática ou sintomática da glande do pênis e/ou da uretra masculina.

[0034] Tanto a acne como também a queda de cabelos geneticamente condicionadas são associadas com o hormônio sexual masculino testosterona. De fato, a contribuição desse hormônio em ocorrências patogenéticas existe primariamente na ativação de glândulas sebáceas na pele e nos folículos pilosos. O sebo acumulado, na sequência, é um substrato ideal tanto para uma infecção bacteriana, principalmente com propionibacterium ou com os fungos Candida e Malas-

sezia. Enquanto a Malassezia é relacionada principalmente com a Pityriasis versicolor, na acne o Propionbacterium acnis está em primeiro plano. Na queda de cabelos há a participação de ambos. A grande quantidade de sebo, que se acumula nos folículos pilosos, é um substrato ideal para a formação de um biofilme. Basicamente, para esse biofilme aplicam-se os mesmos critérios como para biofilmes, que se formam na vagina. Também neste caso, o biofilme deve ser inicialmente rompido e sua aderência ser separada no epitélio, para que, na sequência, o anti-infeccioso possa exercer seu efeito. Consequentemente, as emulsões de acordo com a presente invenção também são muito bem adequadas para o tratamento de doenças cutâneas, principalmente de Pityriasis versicolor, acne e queda de cabelo. Visto que as aplicações cutâneas podem se referir a uma área essencialmente maior e significativamente menos definida, como infecções vaginais, nestes casos podem ser aplicadas preferivelmente emulsões especiais. Em particular, para o tratamento da queda de cabelo são adequados xampus e para o tratamento da acne, cremes para acne, bastões para acne ou soluções para acne.

[0035] A invenção é esclarecida em detalhes com base nos seguintes exemplos, aos quais, contudo, essa não é limitada.

Exemplos:

Preparação da receita básica A, instrução de preparação geral 1:

[0036] Os componentes monoestearato de sorbitano, polissorbato 60, palmitato de cetila, 2-octildodecanol e álcool cetoestearílico são fundidos a uma temperatura de 70-75ºC. Na massa fundida límpida, com agitação a uma temperatura de 60ºC – 70ºC, são acrescentados clindamicina (e opcionalmente clotrimazol) e, em seguida, fenoxietanol. Paralelamente, o diclofenaco sódico é dissolvido em água purificada com aquecimento. A solução aquosa é acrescentada com agitação à fase oleosa e homogeneizada. Com resfriamento lento com ulte-

rior homogeneização da emulsão água/óleo resultante, é realizada uma inversão de fase, na qual resulta um creme hidrofílico homogêneo.

componentes da emulsão		
clindamicina	2,00	2,00
diclofenaco sódico	0,20	0,30
monoestearato de sorbitano	2,00	2,00
polissorbato 60	1,50	1,50
palmitato de cetila	3,00	3,00
2-octildodecanol	13,50	13,50
álcool cetoestearílico	10,00	10,00
fenoxietanol	1,00	1,00
água purificada farmacopeia europeia	66,80	67,70
	100,00	100,00

Emulsões que contêm fenoxietanol como agente antibacteriano

composição da emulsão	% em peso
clortrimazol	1
diclofenaco sódico	0,4
monoestearato de sorbitano	2
polissorbato 60	1,5
palmitato de cetila	3
2-octildodecanol	13,5
álcool cetilestearílico	10
fenoxietanol	4
água purificada farmacopeia europeia	64,6
total	100

Tabela: F1 – Fenoxietanol como agente antibacteriano

[0037] **Exemplo de caso:** Uma paciente de 24 anos (EH), há 3 anos com queixas quase constantes devido a infecções por fungos,

GV dificilmente possível por anos. Há 1 semana queixas extremas. Ardência e prurido na entrada vaginal.

Exame ginecológico (ex. gin.): Vulva e mucosa vaginal excessivamente avermelhadas, conteúdo vaginal excessivamente esverdeado, cremoso, esfregaço da secreção nativa: leucócitos em grande quantidade aderentes às células epiteliais e em grande quantidade nas hifas de fungos, flora mista, poucos lactobacilos, fundo sujo – células líticas, flora intermediária.

Terapia: F1 durante 2 semanas, 0-0-1 Hb aplicado por via vaginal, em seguida, F1 em caso de necessidade. Controle depois de 3 anos: sem queixas desde a última terapia;

exame ginecológico: mucosa branda, flora vaginal normal, flora de lactobacilos.

Exemplo: Emulsões, que contêm cloreto de dequalínio

composição da emulsão	% em peso
clotrimazol	1
diclofenaco sódico	0,3
monoestearato de sorbitano	2
polissorbato 60	1,5
palmitato de cetila	3
2-octildodecanol	13,5
álcool cetoestearílico	10
fenoxietanol	1
cloreto de dequalínio	0,4
água purificada farm. eur.	67,3
total	100

Tabela: F2 – Cloreto de dequalínio como agente antibacteriano

[0038] **Exemplo de caso:** Uma paciente de 40 anos (AKS), por anos quase mensalmente com queixas devido a infecções por fungos, em cada caso durante cerca de 1 semana até 10 dias, GV dificilmente

possível há anos. Há 1 semana, há adicionalmente uma secreção vaginal líquida e fétida. Ardência e prurido na entrada vaginal.
Exame ginecológico: Mucosa muito avermelhada, secreção líquida, levemente esverdeada. Esfregaço da secreção nativa: abundantes placas de biofilme nas hifas espessas do fungo, leucócitos +++, poucos lactobacilos, flora intermediária.

Terapia: F2 durante 1 semana, 0-0-1 aplicado Hb por via vaginal.

Ko. depois de 2 anos: há 2 anos sem queixas, apenas ocasionalmente uma infecção por fungos muito leve, tratada com F2 restante;

exame ginecológico: mucosa branda, flora de lactobacilos.

composição da emulsão	% em peso
clotrimazol	1,00
diclofenaco sódico	0,20
monoestearato de sorbitano	2,00
polissorbato 60	1,50
palmitato de cetila	3,00
2-octildodecanol	13,50
álcool cetoestearílico	10,00
propilenoglicol	7,00
cloreto de dequalínio	0,40
água purificada farm. eur.	61,40
total	100,00

Tabela: F3 – Cloreto de dequalínio como agente antibacteriano

[0039] **Exemplo de caso:** Uma paciente de 31 anos (FJ), há cerca de 3 anos com queixas pré-menstruais quase mensalmente, em cada caso durante cerca de 1 semana a 10 dias, devido a infecções recorrentes por fungos. Há 1 semana, adicionalmente uma secreção vaginal líquida e fétida. Ardência e prurido na entrada vaginal.

Exame ginecológico: Mucosa levemente avermelhada, secreção líquida, odor. Esfregaço da secreção nativa: vaginose bacteriana (RG III), adicionalmente hifas de fungos, abundantes leucócitos.

Terapia: F3 durante 1 semana, 0-0-1 Hb aplicado por via vaginal.

Exame de controle depois de 4 meses: subjetivo desde a terapia não há mais queixas. Exame ginecológico: mucosa branda, esfregaço da secreção nativa: flora vaginal normal (RG I).

Exemplo: Emulsões, que contêm clindamicina

composição da emulsão	% em peso
clindamicina	**2**
diclofenaco sódico	**0,3**
monoestearato de sorbitano	2
polissorbato 60	1,5
palmitato de cetila	3
2-octildodecanol	13,5
álcool cetoestearílico	10
propilenoglicol	7
fenoxietanol	1
água purificada farm. eur.	59,7
total	100

Tabela: F4

[0040] **Exemplo de caso:** Uma paciente de 31 anos (EK), há meses resistente à terapia, vaginose bacteriana, corrimento fétido, V.a. pós-menstrual. No resultado do esfregaço microbiológico, há abundantes Gardnerella e Prevotella.

Exame ginecológico: mucosa muito avermelhada, secreção vaginal líquida e fétida. Esfregaço de secreção nativa: abundantes Clue cells, leucócitos +++, vaginose bacteriana (RG III).

Terapia: F4 durante uma semana, 0-0-1 aplicado por via vaginal, em seguida, Hylactiv Vagilact.

Controle depois de 2 anos: desde a terapia acima mencionada, não há queixas, uma vez uma infecção muito leve por fungos; exame ginecológico: mucosa branda, flora de lactobacilos normal (RG I).

Exemplo: Emulsões, que contêm fosfomicina-trometamol

composição da emulsão	% em peso
fosfomicina-trometamol	2
diclofenaco sódico	0,4
monoestearato de sorbitano	2
polissorbato 60	1,5
palmitato de cetila	3
2-octildodecanol	13,5
álcool cetoestearílico	10
fenoxietanol	1
água purificada farm. eur.	66,6
total	100

Tabela: F5

[0041] **Exemplo de caso:** Uma paciente de 69 anos (ET), há cerca de 2 anos com infecção recorrente nas vias urinárias, tratada repetidamente com Ciproxin. Há 2 semanas tem aumento de vontade de urinar e ardência na entrada vaginal.

Exame ginecológico: Dor de pressão sobre a bexiga; mucosa atrófica, sangra quando entra em contato, colo do útero atrófico, lacrado, aberto com escova cervical, secreção: atrofia, flora mista aeróbica (RGIII), abundantes leucócitos.

Terapia: F5 durante 1 semana, 0-0-1 Hb aplicado por via vaginal, adicionalmente Ovestin.

Exame de controle depois de 2 semanas: desde a terapia subjetiva não há mais queixas.

Exame ginecológico: mucosa branda, não há dor de pressão sobre a bexiga e uretra; esfregaço da secreção nativa: flora vagi-

nal começando a normalizar (RG I), não há leucócitos.

composição da emulsão	% em peso
fosfomicina-trometamol	2
clotrimazol	1
diclofenaco sódico	0,3
monoestearato de sorbitano	2
polissorbato 60	1,5
palmitato de cetila	3
2-octildodecanol	13,5
álcool cetoestearílico	10
propilenoglicol	7
fenoxietanol	1
água purificada farm. eur.	58,7
total	100

Tabela: F6

[0042] **Exemplo de caso:** Uma paciente de 36 anos (CS), pela primeira vez HWI depois de férias na Tailândia com macrohematúria e ardência prolongado, há 2 meses novamente com dores UB e HWI (novamente depois de férias na Tailândia), ardência repetida v.a. depois de urinar, há 2 semanas outra vez aumento da vontade de urinar, depois do tratamento AB (1 semana) não há melhora das queixas da bexiga, mas, agora, há adicionalmente prurido e ardência na entrada da vagina.

Exame ginecológico: Dor de pressão sobre a bexiga; mucosa vaginal com aspecto bastante discreto, acentuada cervicite com erosão sanguinolenta medindo cerca de 1 cm em torno do colo do útero, secreção/preparação nativa: vaginose bacteriana, leucócitos em grande quantidade, esses são cobertos com bactérias, lactobacilos isolados, hifas ++. Esfregaço microbiológico – cultura da secreção: E. coli em grande quantidade.

Terapia: F6 durante 10 dias, 0-0-1 aplicado por via vaginal, adicional-

mente 2 Btl de Monuril no intervalo de 3 dias.

Exame de controle depois de 4 semanas: subjetivamente desde a terapia não há mais queixas.

Exame ginecológico: mucosa branda, não há dor de pressão sobre a bexiga e uretra; esfregaço da secreção nativa: flora vaginal normal (RG I), não há leucócitos.

composição da emulsão	% em peso
fosfomicina-trometamol	**2**
diclofenaco sódico	**0,3**
monoestearato de sorbitano	2
polissorbato 60	1,5
palmitato de cetila	3
2-octildodecanol	13,5
álcool cetoestearílico	10
propilenoglicol	**7**
fenoxietanol	1
água purificada farm. eur.	59,7
total	100

Tabela: F7

Exemplo: Influência da relação de peso da fase aquosa/oleosa sobre a eficácia clínica do NSAIDs

[0043] Mudanças na viscosidade mostram, de maneira surpreendente, já com baixa faixa de variação influências significativas sobre a eficácia clínica. A preparação dos exemplos mencionados ocorre de acordo com a instrução de trabalho geral 1, através de variações no teor dos componentes graxos e do teor de água.

[0044] Um aumento da proporção de água e, com isso, diminuição da viscosidade leva através do aumento de liberação e maior umidificação das mucosas, a manifestações de irritação local e eficácia clínica reduzida.

	fase	proporção de gordura / viscosidade reduzida		formulações básicas		proporção de gordura / viscosidade aumentada	
cotrimazol	óleo	1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
diclofenaco sódico	água	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
monoestearato de sorbitano	-	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
polissorbato 60	-	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
palmitato de cetila	óleo	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
2-octildodecanol	Óleo	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5	14,5
álcool cetilestearílico	Óleo	7,5	5	10	10	14	16
álcool benzílico	Óleo	1,0	1,0	1,0		1,0	1,0
fenoxietanol	Óleo				1,0		
propilenglicol	água				7		
água	água	70,2	72,7	67,75	60,7	63,7	60,7
total		100	100	100	100	100	100
eficácia clínica		**irritante**	**Irritante**	**corresponde**	**corresponde**	**baixa**	**baixa**
fase aquosa total		70,5	73,0	68,0	68,0	64,0	61,0
fase gordurosa total		26	23,5	28,5	28,5	32,5	35,5
fase aquosa / gordurosa		**2,7**	**3,1**	**2,4**	**2,4**	**2,0**	**1,7**

Tabela: Influência da relação de peso da fase aquosa/oleosa sobre a eficácia clínica

[0045] Para o cálculo da relação de peso da fase aquosa para a oleosa, as proporções individuais da fase aquosa e da oleosa são somadas, tal como mostrado na tabela. Visto que os emulsificantes, por exemplo, monoestearato de sorbitano e polissorbato 60 estão nas interfaces entre as duas fases, esses não são atribuídos nem à fase aquosa, nem à oleosa.

[0046] Calculando a relação da fase aquosa para a fase oleosa da emulsão concentrada (isto é, ao produto intermediário dos componentes A, B, J, C, E, G, H e a metade de K) do exemplo 2 do documento WO 02/0768648 A2, obtém-se uma relação de 3,1 (fase oleosa: terbinafin, butil-hidroxitolueno, álcool benzílico, miristato de isopropila, total de 11,52 g / 100 g; fase aquosa: diclofenaco sódico e água, total de 35,94 g / 100 g; relação 3,1). Uma tal emulsão tem, por conseguinte, uma relação de água:óleo fora da faixa preferida de acordo com a invenção e, por conseguinte, não seria adequada em conexão com a presente invenção.

[0047] Alternativamente, a relação de peso da fase aquosa para a oleosa poderia ser calculada sem incluir as substâncias dissolvidas nas fases (clotrimazol, diclofenaco sódico, álcool benzílico, álcool cetilestearílico). Nesse modo de cálculo, na tabela 3, meramente a água e o propilenoglicol seriam adicionados à fase aquosa e o palmitato de cetila, 2-octildodecanol e álcool cetilestearílico à fase oleosa. As relações de água-óleo 2,7, 3,1, 2,4, 2,4, 2,0, 1,7 indicadas na tabela 3 corresponderiam, de acordo com o modo de cálculo, aos valores 2,9, 3,4, 2,6, 2,6, 2,1, 1,8. A faixa de 2,0 a 2,7 de acordo com a invenção, corresponderia nesse modo de cálculo a uma faixa de 2,1 a 2,9.

[0048] No contexto da presente invenção, o cálculo da relação de peso da fase aquosa para a oleosa deve ocorrer, no entanto, tal como mostrado na tabela 3, isto é, incluindo as substâncias dissolvidas nas fases.

[0049] Outros exemplos da influência da relação de peso da fase aquosa/oleosa sobre a eficácia clínica:

		proporção de gordura/ viscosidade reduzida		formulações básicas			proporção de gordura/viscosidade aumentada	
clotrimazol	óleo	1,00	1,00	1	1	1	1,00	1,00
diclofenaco sódico	água	0,30	0,30	0,25	0,3	0,4	0,30	0,30
monoestearato de sorbitano		2,00	2,00	2	2	2	2,00	2,00
polissorbato 60		1,50	1,50	1,5	1,5	1,5	1,50	1,50
palmitato de cetila	óleo	3,00	3,00	3	3	3	3,00	3,00
2-octildodecanol	óleo	13,50	13,50	13,5	13,5	13,5	13,50	13,50
álcool cetilestearílico	óleo	7,50	5,00	10	10	10	14,00	16,00
álcool benzílico	óleo	1,00	1,00	1			1,00	1,00
fenoxietanol	óleo				1	4		
propilenoglicol	água				7			
água purificada farm. eur.	água	70,20	72,7	67,75	60,7	64,6	63,70	60,70
total		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
eficácia clínica		irritante	irritante	corresponde	corresponde	corresponde	baixa	baixa
fase aquosa/gordurosa		**2,7**	**3,1**	**2,4**	**2,4**	**2,1**	**2,0**	**1,7**
fase aquosa		70,50	73,00	68,00	68,00	65,00	64,00	61,00
fase gordurosa		26,00	23,50	28,50	28,50	31,50	32,50	35,50

Exemplo: Influência do valor de pH sobre a eficácia clínica do NSAIDs

[0050] Com base nas emulsões com clotrimazol e NSAIDs, testou-se a influência do valor de pH sobre a eficácia clínica do NSAIDs. Foram preparadas emulsões com várias concentrações de diclofenaco sódico e testadas para sua eficácia clínica.

	% em peso, de concentração	% em peso, de concentração	% em peso, de concentração	% em peso, de concentração
clotrimazol	1	1	1	1
diclofenaco sódico	0,1	0,25	0,5	0,75
monoestearato de sorbitano	2	2	2	2
polissorbato 60	1,5	1,5	1,5	1,5
palmitato de cetila	3	3	3	3
2-octildodecanol	13,5	13,5	13,5	13,5
álcool cetilestearílico	10	10	10	10
álcool benzílico	1	1	1	1
água purificada farm. europeia	67,9	67,75	67,5	67,25
total	100	100	100	100
pH	**7,6**	**7,8**	**8,1**	**8,1**
eficácia clínica	ligeiramente reduzida	corresponde	corresponde, ligeiramente irritante	irritante da mucosa

Tabela: Dependência da eficácia clínica da concentração do NSAIDs

[0051] Através do uso comum de clotrimazol e NSAIDs, tanto a estabilidade microbiológica como também a química se alteram através dos deslocamentos de pH no sistema da emulsão [literatura Pharmakopöe] em comparação com uma formulação de clotrimazol comparável.

composição	**% em peso**	**% em peso**	**% em peso**	**% em peso**	**% em peso**
clotrimazol	1	1	1	1	1
diclofenaco sódico	0,4	0,3	0,3	0,25	0,25
monoestearato de sorbitano	2	2	2	2	2
polissorbato 60	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
palmitato de cetila	3	3	3	3	3
2-octildodecanol	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5
álcool cetilestearílico	10	10	10	10	10
propilenoglicol		7	5		
fenoxietanol	4	1	1	1	
bronopol				0,1	
ácido sórbico					0,2
solução tampão				0,2201	0,0874
água purificada farm. eur.	64,6	60,7	62,7	67,4299	68,4626
total	100	100	100	100	100
pH	**7,9**	**7,6**	**7,9**	**7,5**	**5,6**
eficácia clínica	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde	reduzida
estabilidade microbiológica	Corresponde	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde

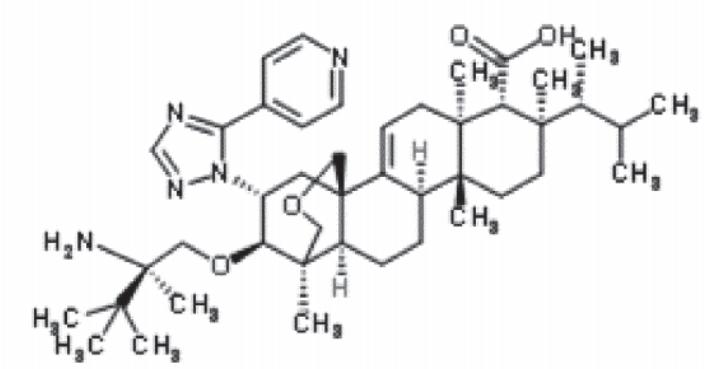
Tabela: Variantes com diferentes conservantes

Exemplo: Xampu para o tratamento da queda de cabelo condicionada por fungos:

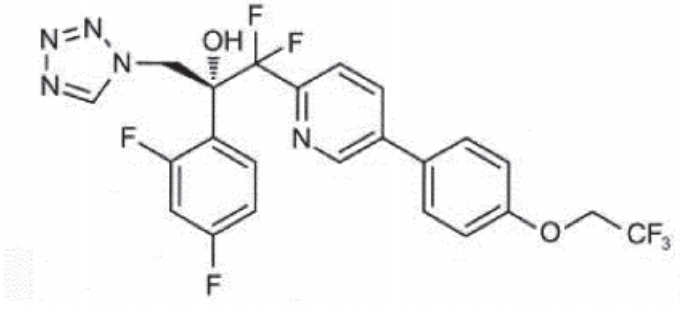
composição da emulsão	% em peso
cetoconazol	2
diclofenaco sódico	0,3
laurilsulfato de amônio	15,00
lauramida	4,00
cloreto de sódio	1,00
farnesol	1
EDTA dissódico	0,2
metilparabeno	0,08
propilparabeno	0,05
água purificada farm. eur.	76,37
	100

Tabela: F8

[0052] Fórmula estrutural de ibrexafungerp (SCY-78)



[0053] Fórmula estrutura de oteseconazol (VT-1161)



[0054] Consequentemente, a invenção refere-se às seguintes formas de concretização preferidas:

1. Uma emulsão para o tratamento tópico de infecções cutâneas e infecções das mucosas, em particular, de doenças infecciosas urogenitais, caracterizada pelo fato de que uma substância ativa antimicrobiana e uma substância ativa antiadesiva, preferivelmente um NSAID, são usadas de forma combinada.

2. Uma emulsão, de acordo com a forma de concretização 1, a qual contém adicionalmente uma substância ativa antimicótica.

3. Uma emulsão, de acordo com a forma de concretização 1 ou 2, preferivelmente em forma de uma pomada ou de um creme, com uma fase aquosa e uma fase oleosa, que contém uma substância ativa antimicrobiana e um NSAID, caracterizada pelo fato de que (a) o NSAID está presente na fase aquosa em uma faixa de concentração, que corresponde à metade até um décimo da concentração usual para essas substâncias ativas em formulações aprovadas a serem aplicadas por via cutânea, que (b) a relação de peso da fase aquosa para a oleosa nessa emulsão está entre os valores de 2,0 e 2,7 e que (c) o valor de pH da emulsão não está abaixo do valor de 6,5 e não acima de 8,5, preferivelmente na faixa de 7,0 a 8,0, preferivelmente para o tratamento de doenças infecciosas urogenais, em particular, para a aplicação no tratamento tópico de infecções vaginais e de cistites da mulher, assim como para o tratamento local do parceiro (glande do pênis, primeiro terço da uretra).

4. Uma emulsão, de acordo com a forma de concretização 1 ou 2, preferivelmente em forma de uma pomada, um creme, um xampu, uma solução ou um bastão, com uma fase aquosa e uma fase oleosa, que contém uma substância ativa antimicrobiana e um NSAID, caracterizada pelo fato de que (a) o NSAID está presente na fase aquosa em uma faixa de concentração, que na aplicação cutânea corresponde no máximo à concentração usual, na aplicação em mucosas à metade até um décimo da concentração usual para essas substân-

cias ativas e que (b) o valor de pH da emulsão não está abaixo do valor de 5,5 e não acima de 8,5, preferivelmente para o tratamento tópico de infecções cutâneas, em particular, para a aplicação no tratamento tópico da acne, queda de cabelo, Pytiríasis versicolor e dermatite atópica.

5. Uma emulsão, de acordo com uma das formas de concretização 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o NSAID é diclofenaco, bufexamac, ibuprofeno, dexibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, piroxicam, meloxicam, lornoxicam, ácido flufenamínico, ácido mefenamínico, indometacina ou naproxeno.

6. Uma emulsão, de acordo com uma das formas de concretização 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a substância ativa antimicrobiana é um antibiótico.

7. Uma emulsão, de acordo com a forma de concretização 6, caracterizada pelo fato de que o antibiótico é fosfomicina, clindamicina, metronidazol, nitrofurantoína, nitrofurazona, nitrofurantoína, nifuratel, nifuroxacina, nitroxolina, trimetoprim, sulfadiazina ou cotrimoxazol.

8. Uma emulsão, de acordo com uma das formas de concretização 1 a 7, caracterizada pelo fato de que a substância ativa antimicrobiana é um antisséptico.

9. Uma emulsão, de acordo com a forma de concretização 8, caracterizada pelo fato de que o antisséptico é selecionado a partir do grupo, que consiste em: cloreto de benzalcônio, preferivelmente em uma concentração de pelo menos 0,2% em peso, cloreto de dequalínio, preferivelmente em uma concentração de pelo menos 0,2% em peso, e fenoxietanol, preferivelmente em uma concentração de pelo menos 2% em peso.

10. Uma emulsão, de acordo com uma das formas de concretização 2 a 9, caracterizada pelo fato de que a substância ativa an-

timicótica é nistatina, ciclopirox ou ciclopiroxolamina ou um antimicótico a partir do grupo dos azóis, preferivelmente clotrimazol, fluconazol, miconazol, itraconazol, tioconazol, voriconazol, bifonazol, econazol, isoconazol, fenticonazol, sertaconazol, cetoconazol, posaconazol, quilseconazol, oteseconazol (VT-1161) ou ibrexafungerp (SCY-078).

11. Uma emulsão, de acordo com uma das formas de concretização 1 a 10, caracterizada pelo fato de que o NSAID é diclofenaco e esse está contido em uma faixa de concentração de 0,2 – 0,4% em peso, da emulsão.

12. Uma emulsão, de acordo com uma das formas de concretização 1 a 11, caracterizada pelo fato de que essa contem, além disso, uma substância aromática, preferivelmente um terpeno, em particular, farnesol.

13. Uma emulsão, de acordo com uma das formas de concretização 1 a 12, para a aplicação no tratamento tópico de doenças infecciosas, em particular, para a aplicação no tratamento tópico de doenças infecciosas cutâneas e urogenitais.

14. Emulsão para aplicação de acordo com a forma de concretização 13, caracterizada pelo fato de que a doença infecciosa é uma infecção das mucosas, em particular, uma infecção urogenital.

15. Emulsão para aplicação de acordo com a forma de concretização 13 ou 14, caracterizada pelo fato de que a doença infecciosa é uma infecção urogenital microbiana, em particular, uma infecção urogenital microbiana da mulher.

16. Emulsão para aplicação de acordo com a forma de concretização 15, caracterizada pelo fato de que a infecção urogenital microbiana é uma infecção urogenital bacteriana.

17. Emulsão para aplicação de acordo com uma das formas de concretização 13 a 16, caracterizada pelo fato de que a doença infecciosa é uma infecção vaginal mista por Candida albicans e bacté-

rias, tais como Enterobacter, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Gardnerella vaginalis, Prevotella spp.

18. Emulsão para aplicação de acordo com uma das formas de concretização 13 a 17, caracterizada pelo fato de que a doença infecciosa é uma vaginose bacteriana assintomática ou sintomática ou uma disbiose assintomática ou sintomática da glande do pênis a e/ou da uretra masculina.

19. Emulsão para aplicação de acordo com uma das formas de concretização 13 a 18, caracterizada pelo fato de que a doença infecciosa é uma doença infecciosa crônica.

20. Emulsão, de acordo com uma das formas de concretização 1 a 12, para aplicação no tratamento da acne.

21. Emulsão, de acordo com a forma de concretização 20, caracterizada pelo fato de que a emulsão é processada para um bastão de acne ou uma solução de acne.

22. Emulsão, de acordo com uma das formas de concretização 1 a 12, para aplicação no tratamento de infecções fúngicas cutâneas, preferivelmente de micose por Candida e micose por Malassezia.

23. Emulsão, preferivelmente xampus, de acordo com uma das formas de concretização 1 a 12, para o tratamento da queda de cabelo.

24. Um processo para a preparação de uma emulsão, de acordo com uma das formas de concretização 1 a 12, caracterizado pelo fato de que na preparação da emulsão o NSAID é introduzido através da fase aquosa.

25. Um processo para a preparação de uma emulsão, de acordo com uma das formas de concretização 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o NSAID é introduzido como sal finamente cristalino ou micronizado na emulsão contendo o antimicótico.

REIVINDICAÇÕES

1. Emulsão para o tratamento tópico de infecções cutâneas e infecções das mucosas, em particular, de doenças infecciosas urogenitais, caracterizada pelo fato de que uma substância ativa antimicrobiana, selecionada a partir de um antibiótico e de um antisséptico e um NSAID são usados de forma combinada, sendo que (a) o NSAID é diclofenaco em uma concentração de 0,1 a 0,5% em peso, indometacina em uma concentração de 0,1 a 0,4% em peso, naproxeno em uma concentração de 1 a 5% em peso, ibuprofeno em uma concentração de 0,5 a 2,5% em peso, dexibuprofeno em uma concentração de 0,25 a 1,25% em peso, cetoprofeno em uma concentração de 0,25 a 1,25% em peso, ácido mefanamínico em uma concentração de 0,5 a 4% em peso ou lornixocam em uma concentração de 0,02 a 0,04% em peso, sendo que o NSAID está presente em forma de sal; (b) .a relação de peso da fase aquosa para a fase oleosa nessa emulsão está entre os valores de 2,0 e 2,7 e (c) o valor de pH da emulsão não está abaixo do valor de 6,5 e não acima de 8,5, preferivelmente na faixa de 7,0 a 8; preferivelmente para o tratamento de doenças infecciosas urogenitais, em particular, para aplicação no tratamento tópico de infecções vaginais e de cistites da mulher, assim como para o tratamento local do parceiro (glande do pênis, terço inicial da uretra).

2. Emulsão, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que de que contém adicionamente uma substância ativa antimicótica.

3. Emulsão, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que está em forma de uma pomada, de um creme, de um xampu ou de um bastão, preferivelmente para o tratamento tópico de infecções cutâneas, em particular, para aplicação no tratamento tópico da acne, queda de cabelo, Pytiriasis versicolor e dermatite atópica.

4. Emulsão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a substância ativa antimicrobiana é um antibiótico.

5. Emulsão, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o antibiótico é fosfomicina, clindamicina, metronidazol, nitrofurantoína, nitrofurazona, nitrofurantoína, nifuratel, nifuroxacina, nitroxolina, trimetoprim, sulfadiazina, cotrimoxazol.

6. Emulsão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a substância ativa antimicrobiana é um antisséptico.

7. Emulsão, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o antisséptico é selecionado a partir do grupo, que consiste em: cloreto de benzalcônio, preferivelmente em uma concentração de pelo menos 0,2% em peso, cloreto de dequalínio, preferivelmente em uma concentração de pelo menos 0,2% em peso, e fenoxietanol, preferivelmente em uma concentração de pelo menos 2% em peso.

8. Emulsão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 7, caracterizada pelo fato de que a substância ativa antimicótica é nistatina, ciclopirox ou ciclopiroxolamina ou um antimicótico a partir do grupo dos azóis, preferivelmente clotrimazol, fluconazol, miconazol, itraconazol, tioconazol, voriconazol, bifonazol, econazol, isoconazol, fenticonazol, sertaconazol, cetoconazol, posaconazol, quilseconazol, oteseconazol (VT-1161) ou ibrexafungerp (SCY-078).

9. Emulsão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o NSAID é diclofenaco e esse está contido em uma faixa de concentração de 0,2 – 0,4% em peso, da emulsão.

10. Emulsão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que contém, além disso, uma

substância aromática, preferivelmente um terpeno, em particular, farnesol.

11. Emulsão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que é para aplicação no tratamento tópico de doenças infecciosas, em particular, para aplicação no tratamento tópico de doenças infecciosas cutâneas e urogenitais.

12. Emulsão para aplicação, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a doença infecciosa é uma infecção das mucosas, em particular, uma infecção urogenital.

13. Emulsão para aplicação, de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizada pelo fato de que a doença infecciosa é uma infecção urogenital microbiana, em particular, uma infecção urogenital microbiana da mulher.

14. Emulsão para aplicação, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a infecção urogenital microbiana é uma infecção urogenital bacteriana.

15. Emulsão para aplicação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 14, caracterizada pelo fato de que a doença infecciosa é uma infecção vaginal mista por Candida albicans e bactérias, tais como Enterobacter, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Gardnerella vaginalis, Prevotella spp.

16. Emulsão para aplicação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 15, caracterizada pelo fato de que a doença infecciosa é uma vaginose assintomática ou sintomática ou uma disbiose assintomática ou sintomática da glande do pênis e/ou da uretra masculina.

17. Emulsão para aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 16, caracterizada pelo fato de que a doença infecciosa é uma doença infecciosa crônica.

18. Emulsão para aplicação, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 11 a 17, caracterizada pelo fato de que de que a doença infecciosa é uma infecção fúngica cutânea, preferivelmente de micoses por Candida e micoses por Malassezia.

19. Emulsão para aplicação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 18, caracterizada pelo fato de que a doença infecciosa é acne.

20. Emulsão para aplicação, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que a emulsão é processada para um bastão para acne.

21. Emulsão, preferivelmente xampus, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que é para o tratamento da queda de cabelo.

22. Processo para a preparação de uma emulsão, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que na preparação da emulsão, o NSAID é introduzido através da fase aquosa.

23. Processo para a preparação de uma emulsão, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o NSAID é introduzido como sal finamente cristalino ou micronizado na emulsão contendo o antimicótico.

RESUMO

Patente de Invenção: **"EMULSÕES PARA O TRATAMENTO TÓPICO DE INFECÇÕES CUTÂNEAS E INFECÇÕES DAS MUCOSAS".**

A presente invenção refere-se a uma emulsão para o tratamento tópico de infecções cutâneas e infecções das mucosas, em particular, de doenças infecciosas urogenitais, que é caracterizada pelo fato de que uma substância ativa antimicrobiana e uma substância ativa antiadesiva, preferivelmente um NSAID, são usadas de forma combinada.