

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Mai 2019 (23.05.2019)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2019/096857 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/196 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) A61P 31/10 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61P 15/02 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2018/081253

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. November 2018 (14.11.2018)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
17201650.3 14. November 2017 (14.11.2017) EP
17201651.1 14. November 2017 (14.11.2017) EP

(71) Anmelder: **PROFEM GMBH** [AT/AT]; Riglgasse,
1180 Wien (AT).

(72) Erfinder: **NOE, Marion**; c/o ProFem GmbH, Riglgasse
4, 1180 Wien (AT). **NOE, Christian**; c/o ProFem GmbH,
Riglgasse 4, 1180 Wien (AT).

(74) Anwalt: **SONN & PARTNER PATENTANWÄLTE**;
Riemergasse 14, 1010 Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: EMULSIONS FOR TREATING MUCOUS MEMBRANE INFECTIONS

(54) Bezeichnung: EMULSIONEN ZUR BEHANDLUNG VON SCHLEIMHAUTINFEKTIONEN

(57) Abstract: The invention relates to an emulsion, e.g. in the form of a salve or a cream, with an aqueous phase and an oil phase, containing an NSAID, characterised in that: (a) the NSAID in the aqueous phase is in a concentration range that corresponds to half to a tenth of the standard concentration for these active substances; (b) the weight ratio of the water-to-oil phase in said emulsion is between the values 2.0 and 2.7; and (c) the pH value of the emulsion is not below the value 6.5 and not above 8.5, preferably in the region of between 7.0 and 8.0, particularly for application in the topical treatment of vaginal fungal infections.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Emulsion, zB in Form eines Salbe oder einer Creme, mit einer wässrigen Phase und einer Ölphase, enthaltend ein NSAID, dadurch gekennzeichnet, dass (a) das NSAID in der wässrigen Phase in einem Konzentrationsbereich vorliegt, welcher der Hälfte bis einem Zehntel der für diese Wirkstoffe üblichen Konzentration entspricht, dass (b) das Gewichtsverhältnis der Wasser- zur Ölphase in dieser Emulsion zwischen den Werten 2,0 und 2,7 liegt, und dass (c) der pH Wert der Emulsion nicht unter dem Wert 6,5 und nicht über 8,5 vorzugsweise im Bereich 7,0 bis 8,0 liegt, insbesondere zur Anwendung in der topischen Behandlung von vaginalen Pilzinfektionen.



WO 2019/096857 A1

Emulsionen zur Behandlung von Schleimhautinfektionen

Die Erfindung betrifft Emulsionen zur Behandlung von Schleimhautinfektionen, insbesondere von entzündlichen Scheideninfektionen.

Die WO 2007/131253 A2 betrifft die Verwendung von einem antimykotischen Wirkstoff und einem Epithelzellen- oder Endothelzellen-Adhäsionsinhibitor zur Herstellung eines Kombinationsarzneimittels zur topischen Behandlung von Candidamykosen ausgewählt aus vulvovaginaler Candidiasis, oropharyngealer Candidiasis (Mundsoor), Windeldermatitis (Windelsoor) und intertriginösem Ekzem.

Die WO 02/0768648 A2 betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur topischen Anwendung, enthaltend ein Antimykotikum, z.B. Terbinafin, und einen zweiten Wirkstoff, z.B. Diclofenac oder Indomethacin. Die Zusammensetzungen können zur Vorbeugung oder Behandlung von Pilzinfektionen, vor allem durch Dermatophyten, eingesetzt werden.

Die US 5 686 089 A betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur topischen Anwendung, die einen antimikrobiellen Wirkstoff und eine feuchtigkeitsspendende Komponente enthalten. Die Zusammensetzungen können z.B. bei vaginalen Pilzinfektionen zum Einsatz kommen.

Mendling et al. (Mendling, Werner, et al. "Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review." *Archives of gynecology and obstetrics* 293.3 (2016): 469-484) beschreibt Behandlungsmöglichkeiten von vaginalen Infektionen mit Dequaliniumchlorid.

Die vorliegende Erfindung stellt sich zur Aufgabe, verbesserte NSAID Präparate zur Verfügung zu stellen, die besonders gut zur Behandlung von Schleimhautinfektionen und -entzündungen geeignet sind. Insbesondere, ist es eine Aufgabe der Erfindung, Kombinationspräparate aus einem Antimykotikum und einem NSAID zur Verfügung zu stellen, die besonders gut geeignet zur topischen Behandlung von vaginalen und dermalen Pilzinfektionen sind. Derartige Emulsionen sollen auch bei hartnäckigen Pilzinfektionen, welche besonders im Vaginalbereich auftreten, wirksam sein, sowie mikrobiologisch und chemisch stabil sein.

Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung eine Emulsion, vorzugsweise in Form einer Salbe oder einer Creme, welche eine wässrige Phase und eine Ölphase (Fettphase) umfasst, enthaltend ein NSAID, dadurch gekennzeichnet, dass (a) das NSAID in der wässrigen Phase in einem Konzentrationsbereich vorliegt, welcher der Hälfte bis einem Zehntel der für diese Wirkstoffe in anderen Formulierungen üblichen Konzentration in Bezug auf die Einzeldosis entspricht, dass (b) das Gewichtsverhältnis der wässrigen Phase zur Ölphase in dieser Emulsion zwischen 2,0 bis 2,7 liegt, und dass (c) der pH Wert der Emulsion nicht unter dem Wert 6,5 und nicht über 8,5 vorzugsweise im Bereich 7,0 bis 8,0 liegt, vorzugsweise zur Behandlung von Schleimhautinfektionen und Schleimhautentzündungen, insbesondere zur Anwendung in der topischen Behandlung von Schleimhautinfektionen und Schleimhautentzündungen.

Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung eine Emulsion, vorzugsweise in Form einer Salbe oder einer Creme, welche eine wässrige Phase und eine Ölphase (Fettphase) umfasst, enthaltend ein Antimykotikum und ein NSAID, dadurch gekennzeichnet, dass (a) das NSAID in der wässrigen Phase in einem Konzentrationsbereich vorliegt, welcher der Hälfte bis einem Zehntel der für diese Wirkstoffe in anderen Formulierungen üblichen Konzentration in Bezug auf die Einzeldosis entspricht, dass (b) das Gewichtsverhältnis der wässrigen Phase zur Ölphase in dieser Emulsion zwischen 2,0 bis 2,7 liegt, und dass (c) der pH Wert der Emulsion nicht unter dem Wert 6,5 und nicht über 8,5 vorzugsweise im Bereich 7,0 bis 8,0 liegt, vorzugsweise zur Behandlung von dermalen und vaginalen Pilzinfektionen, insbesondere zur Anwendung in der topischen Behandlung von vaginalen Pilzinfektionen.

Die vorliegende Erfindung stellt verbesserte Präparate der eingangs beschriebenen Art zur Verfügung. Insbesondere zeigen die erfindungsgemäßen Präparate neben der optimierten Pharmakokinetik durch den Angriff unmittelbar am Infektionsort auch eine optimale Pharmakodynamik. Die erfindungsgemäßen Präparate ermöglichen eine ausreichende Wirksamkeit der NSAIDs bei Einsatz niedriger – und damit nebenwirkungsarmer – Konzentrationen. Im Fall der erfindungsgemäßen Kombinationspräparate wird damit nicht nur eine besonders gute Wirksamkeit des Antimykotikums ermöglicht, sondern auch das Zusammenwirken mit dem NSAID signifikant verbessert, indem durch eine niedrige Konzentration an NSAID trotzdem eine ausreichende Wirksamkeit gesichert wird, ohne die dabei auftretenden Nebenwirkungen (Reizungen, Brennen, etc.) in Kauf nehmen zu müssen. In der Praxis führt dies dazu, dass zuvor aus diesen Nebenwirkungsgründen nicht einsetzbare Kombinationen aus Antimykotikum und NSAID mit der Lehre der vorliegenden Erfindung den Patientinnen zugänglich gemacht werden können und diese Patientinnen nunmehr einer erfolgreichen Therapie zugeführt werden können. Erfindungsgemäß hat sich aber gezeigt, dass für eine optimale pharmakodynamische Wirkung die Konzentration des NSAID in der wässrigen Phase von entscheidender Bedeutung ist. Die Verfügbarmachung des eingebrachten NSAIDs wird durch das Zusammenwirken des Herstellungsprozesses, des Wasser/Öl-Verhältnisses und des pH-Wertes, durch welchen das überwiegende Vorliegen des NSAIDs in seiner Salzform gewährleistet wird, erreicht.

Die bevorzugten NSAIDs, die erfindungsgemäß zum Einsatz kommen, sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Diclofenac, Bufexamac, Ibuprofen, Dexibuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Piroxicam, Meloxicam, Lornoxicam, Flufenaminsäure, Mefenaminsäure, Naproxen und Indometacin. Die in für die topische Therapie zugelassenen Medikamenten übliche Konzentration, in der Diclofenac eingesetzt wird, liegt im Bereich von 1 bis 2% (10 mg/bzw. 20 mg/g). Erfindungsgemäß wird Diclofenac in einer Konzentration von 0,1% bis 0,5 % (1 – 5 mg pro g Creme) eingesetzt, vorzugsweise von 0,2% bis 0,35%. Die in zur topischen Therapie zugelassenen Medikamenten übliche Konzentration, in der Ibuprofen eingesetzt wird, liegt bei 5% (50 mg/g Creme/Gel). Erfindungsgemäß wird Ibuprofen eingesetzt in einer bevorzugten Menge von 0,5 bis 2,5% (5 – 25 mg pro g Creme), vorzugsweise von 1 bis 2%. Weitere Beispiele für bevorzugte NSAIDs und deren bevorzugte Mengen („Erfindungsgemäße Konzentration“) in Relation zu den ‘üblichen’ Dosen können aus Tabelle A ersehen werden.

Tabelle A:

Wirkstoff	Einzeldosis	Tageshöchstosis	Beispiel	Einzeldosis	Tageshöchstosis	Beispiel	Erfindungsgemäße Konzentration
	oral/i.v.			topisch			
Diclofenac Natrium	50 - 75 mg	150 - 225 mg	Voltaren 50 mg Tabletten 75 mg Amp.	40 - 80 mg	240 mg	Voltadol Schmerzgel 1%, 10 mg/g 2%, 20 mg/g	0,2 - 0,5 Gew%
Indometacin	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 Gew. %
Naproxen	250 - 500 mg	1000 mg	Naproxen FT 250/500 mg Naproxen Susp. 50 mg/ml				0,5 - 2,5 Gew%
Ibuprofen	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 Gew. %

Im Rahmen der Erfindung besonders bevorzugt sind die folgenden NSAIDs:

NSAID	Bevorzugte Konzentration (Gew. %)	Bevorzugte Einzeldosis (mg)
Diclofenac	0,1 – 0,5 (vorzugsweise 0,2 – 0,4)	4 bis 8 mg
Indometacin	0,1 – 0,4	2 – 8 mg
Naproxen	1 – 5	20 bis 100 mg
Ibuprofen	0,5 – 2,5	10 bis 50 mg
Dexibuprofen	0,25-1,25	5 bis 25 mg
Ketoprofen	0,25-1,25	5 bis 25 mg
Mefenaminsäure	0,5 - 4	10 – 40 mg
Lornixocam	0,02 – 0,04	0,4 bis 0,8 mg

Es hat sich erfindungsgemäß gezeigt, dass die Behandlung von Pilzerkrankungen, insbesondere von Candidamykosen, besonders effektiv mit Hilfe eines Kombinationspräparates aus einem Antimykotikum mit einem Arzneistoff erfolgen kann, welcher zugleich auf die Adhäsion der Mikroorganismen Einfluss nimmt. Die Arzneimittel werden vorteilhaft topisch appliziert, weil dadurch der Wirkort unmittelbar erreicht wird und zugleich eine minimale systemische Belastung erfolgt. Solche Wirkstoffkombinationen sind in den Patenten, die aus der WO 2007/131253 A2 abgeleitet sind, geschützt.

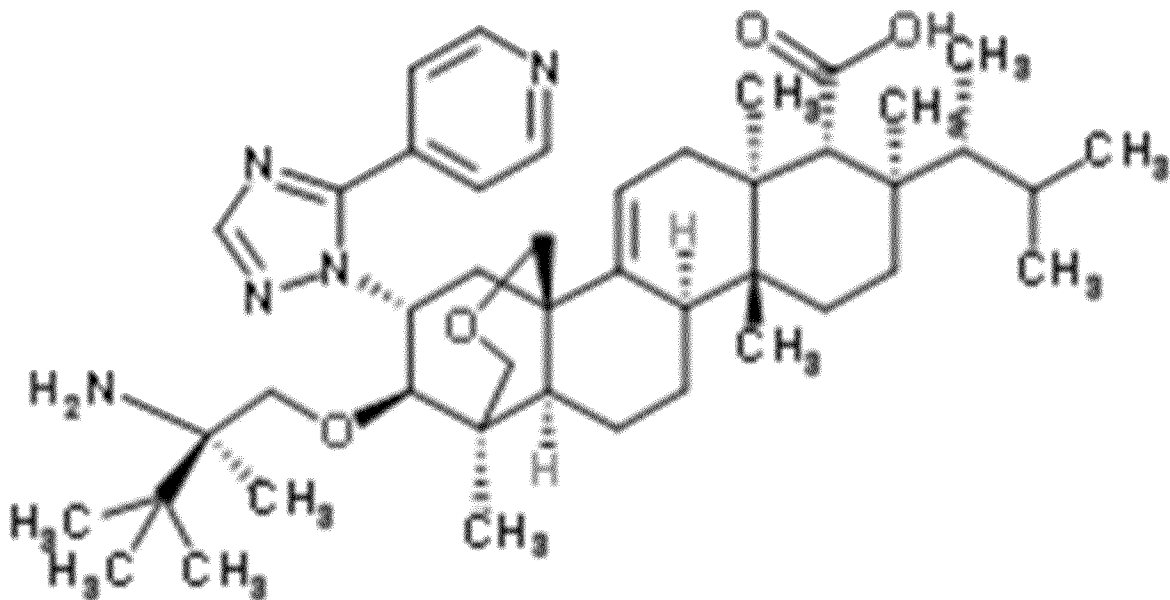
Gegenstand der Erfindung sind speziell für die vaginale Applikation besonders geeignete Medikamentenkombinationen, sowie ihre Herstellung und Verwendung. Durch Beachtung der besonderen physiologischen und pathophysiologischen Gegebenheiten in der Scheide erweisen sich sowohl eine spezielle Zusammensetzung als auch ein spezieller

Herstellungsprozess als besonders vorteilhaft. Die Beachtung spezifischer Parameter führt dazu, dass bei der Therapie von vaginalen Scheideninfektionen ein besonders guter therapeutischer Effekt erreicht wird.

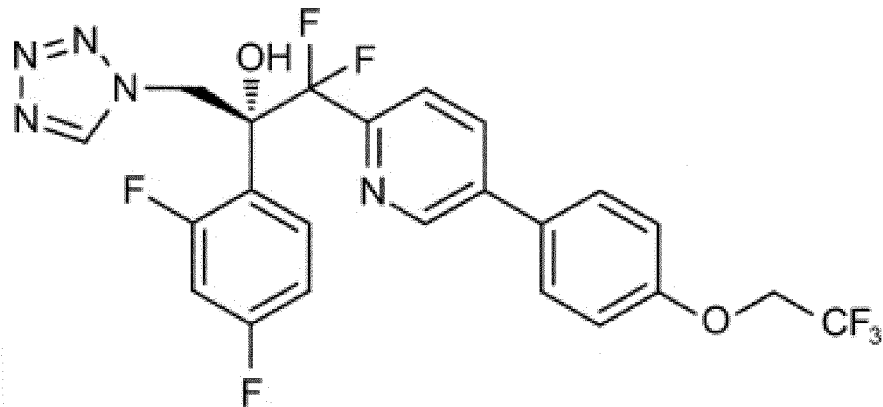
Bezüglich der adhäsionshemmenden Komponente betrifft die vorliegende Verbindung nur die Gruppe der NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs), weil Arzneistoffe dieser Gruppe neben der antiadhäsiven Wirkung, welche die Anhaftung verhindern, auch eine schmerzlindernde und entzündungshemmende Wirkung haben. Beide Effekte, vor allem der entzündungshemmende Effekt, sind vor allem bei rezidivierenden Formen von Candidamykosen sehr willkommen, weil diese mit chronischer Entzündung und starken Schmerzen verbunden sind.

Bevorzugte NSAIDs sind dabei Diclofenac, Ibuprofen, Dexibuprofen Ketoprofen, Flubiprofen, Mefenaminsäure, Naproxen, Lornoxicam und Indometacin. Bevorzugte Antimykotika sind Nystatin, Ciclopirox oder Ciclopiroxolamin, oder Antimykotika aus der Gruppe der Azole (Imidazole, Triazole, Tetraazole) wie Clotrimazol, Fluconazol, Miconazol, Itraconazol, Tioconazol, Voriconazol, Bifonazol, Econazol, Isoconazol, Fenticonazol, Sertaconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Quilseconazol, Oteseconazol (VT-1161), von Ibrexafungerp (SCY-078)..

Strukturformel von Ibrexafungerp (SCY-078)



Strukturformel von Oteseconazol (VT-1161)



Überraschender Weise hat sich bei der Anwendung gezeigt, dass zur Erzielung einer optimalen Wirkung dem Verhältnis der Anteile des Antimykotikums und des NSAIDs eine besondere Bedeutung zukommt. In den Kombinationen eines Antimykotikums mit einem NSAID kann das Antimykotikum in üblichen

Dosierungen eingesetzt werden (Clotrimazol 1-10%, Ketokonazol 1-5%, bevorzugt 2%, Nystatin 100.000 IE/ml bzw g). Da das NSAID seine Wirkung in gleicher Weise am Erreger in der Scheide und am Scheidenepithel ausübt, ist zum einen die topische Applikation des Arzneimittels, bei welcher es ja direkt am Wirkort aufgebracht wird, deutlich einer systemischen Anwendung überlegen, zum anderen sollte deshalb das NSAID in weit niedrigeren Dosen zum Einsatz kommen, als bei den üblichen systemischen Anwendungen als Schmerzmittel. Bei der vaginalen Anwendung wird ein therapeutischer Effekt bereits ab einem Zehntel, vorzugsweise einem Fünftel einer Wirkstoffkonzentration erreicht, welche bei üblichen dermalen Formulierungen von NSAID zur Anwendung kommen (im Falle von Diclofenac 200 bis 500 mg/100g Salbe). Die niedrige Wirkstoffkonzentration ist auch deshalb besonders vorteilhaft, weil die systemische Aufnahme des NSAID vernachlässigbar wird und keinerlei Gefahr systemischer Nebenwirkungen besteht. Zugleich muss beachtet werden, dass es bei der topischen Applikation auf Schleimhäuten leicht zur Überdosierung des NSAID kommen kann (z.B. ist eine Creme mit Diclofenac: ab 0,5 % schmerzhaft und der rasche Schmerzlinderungseffekt tritt nicht mehr auf). Vor der Anwendung am Markt befindlicher NSAID-hältiger Cremes (1-2% Diclofenac, 5% Ibuprofen) auf Schleimhäuten wird in den jeweiligen Gebrauchsinformationen gewarnt (z.B. Gebrauchsinformationen Voltaren Emulgel, Ibutop-Gel), weil es zur Reizung der Schleimhäute kommt, welche dem antiinflammatorischen Effekt entgegenwirkt. Es sollte daher erfindungsgemäß das NSAID in keiner größeren Menge als 50% der üblichen niedrigsten Formulierung für dermale Anwendungen eingesetzt werden. Bei dieser Konzentration können bereits Reizungen auftreten. Damit bewegt sich die einzusetzende Wirkstoffkonzentration der NSAID vorzugsweise in einem relativ kleinen

therapeutischen Fenster von 10 – 60, vorzugsweise von 20 – 40% des für topische Formulierungen üblichen Wertes. Demgemäß enthält eine besonders bevorzugte Emulsion gemäß der vorliegenden Erfindung Diclofenac als NSAID, wobei Diclofenac in einem Konzentrationsbereich von 0,2 – 0,4 Gewichtsprozent der Emulsion enthalten ist. Noch mehr bevorzugt ist es, wenn Diclofenac in einem Konzentrationsbereich von 0,2 – 0,35 Gewichtsprozent der Emulsion vorliegt. Am meisten bevorzugt ist ein Konzentrationsbereich von 0,25 – 0,35 Gewichtsprozent. Höhere Anteile an niederen Alkoholen, wie Ethanol oder Isopropanol, (>10%) verstärken den Reizeffekt und laufen daher den schmerz- und entzündungslindernden Effekten entgegen.

Es ist bekannt, dass die Findung einer Arzneiform zur topischen Applikation in der Scheide dadurch erschwert ist, dass es bei der Anwendung leicht zu einem Auslaufen des Arzneimittels kommen kann, was eine zuverlässige Dosierung erschwert und eine ausreichende Einwirkungsdauer verhindert. In Anbetracht des relativ engen therapeutischen Fensters setzen Medikamente gemäß der vorliegenden Erfindung zur Erzielung des gewünschten therapeutischen Effektes den sicheren Verbleib des Wirkstoffes, vor allem der NSAID-Komponente am Wirkort voraus. Deshalb bewegt sich im Arzneimittel das Verhältnis der Ölphase, welche das Antimykotikum enthält, zur Wasserphase, in welcher sich das NSAID befindet, in einem relativ engen Bereich. Lösungen, Emulsionen oder Gele mit hohem Wasser- und/oder Alkoholgehalt sind als Arzneiformen gemäß der vorliegenden Erfindung auszuschließen, weil ein unkontrollierter Verlust durch Auslaufen aus der Scheide zu erwarten ist.

Halbfeste Emulsionen (Öl in Wasser oder Wasser in Öl), vorzugsweise in Form einer Creme, sind besonders gut geeignet, um die Wirkstoffe effizient und konzentriert an die mit Biofilmen behafteten Oberflächen heranzubringen. Die Viskosität der Emulsionen wird stark durch das Wasser zu Öl Verhältnis bestimmt. Überraschender Weise zeigte sich, dass bei der Formulierung der Emulsion dem Verhältnis Wasser: Öl eine besondere Bedeutung zukommt. Bei höherem Anteil der Fettbestandteile wird die Entfaltung der Wirksamkeit behindert. Hingegen kommt es bei einem niedrigeren Fettanteil zu einer stärkeren Reizwirkung. Zur Erzielung eines optimalen therapeutischen Effektes soll das Wasser: Öl Verhältnis den Wert von 2,7 nicht übersteigen. Über diesem Bereich wird der Wirkstoff zu schnell mit dem Scheidensekret ausgeschwemmt, wodurch keine ausreichende Zeit gegeben ist, um die zur Adhäsionsunterbindung beitragende Wirkung auf die äußere Schicht des Vaginalepithels, an welchem der Pilz haftet, zu entfalten. (Der bei zu hohem Wasser: Öl Verhältnis sehr schnell ausgeschwemmte Wirkstoff kann allenfalls als Nebenwirkung zusätzlich auch einen reizenden Effekt verursachen.)

Es hat sich überraschender Weise gezeigt, dass chronische Pilzerkrankungen der Scheide häufig nicht durch eine stärkere Resistenz der Erreger bedingt sind, sondern vielmehr durch eine zugleich verlaufende zunächst durch die Infektion verursachte chronischen Entzündung des Scheidenepithels. In solchen chronischen Fällen kann eine Heilung nur erzielt werden, wenn der Verbleib des NSAID in der Scheide sichergestellt ist.

In gleicher Weise, wie ein zu hoher Wasseranteil in der Emulsion einen negativen Effekt ausübt, ist auch ein zu hoher Fettanteil zu vermeiden. In Anbetracht der niedrigen Konzentration, in welcher das NSAID eingesetzt wird, ist es zur Erzielung des therapeutischen Effektes von besonderer Wichtigkeit, dass die Freisetzung des Wirkstoffes am Wirkort rasch und nicht protrahiert erfolgt. Bei einer langsamen Freisetzung, wie sie aus der öligen Phase erfolgt, ist nicht gewährleistet, dass die erforderliche therapeutische Konzentration am Wirkort erreicht wird. Aus diesem Grund soll das Wasser: Öl Gewichtsverhältnis in der Emulsion den Wert von 2,0 nicht unterschreiten. Somit ergibt sich auch für den Wert des Wasser-Öl Gewichtsverhältnisses der erfindungsgemäßen Emulsionen ein Fenster zwischen 2,0 und 2,7, vorzugsweise zwischen 2,1 und 2,6, noch mehr bevorzugt zwischen 2,2 und 2,55.

Es ist wesentlich, dass die NSAIDs gemäß der Erfindung in Salzform (bzw. ionischer Form) vorliegen und zwar sowohl bei der Einarbeitung als auch bei der Anwendung. Deshalb ist deren Einbringung in die Formulierung von Bedeutung. Bei einer Einarbeitung des NSAID in seiner freien Form oder bei der Einarbeitung als Salz in die ölige Phase wird der therapeutische Effekt massiv beeinträchtigt. Während das Antimykotikum vorzugsweise in die ölige Phase eingearbeitet wird und in dieser vorliegt, wird daher nach dem Verfahren gemäß der Erfindung das NSAID vor Herstellung der Emulsion in der Regel in die wässrige Phase eingebracht. Alternativ dazu kann das feste Salz des NSAID in feinkristalliner oder mikronisierter Form, bzw. als Hydrogel in die (weitgehend) fertige Emulsion eingearbeitet werden.

Eine zügige Freisetzung ist dann gewährleistet, wenn in der Emulsion der Wirkstoff in der wässrigen Phase vorliegt, was voraussetzt, dass das NSAID als Salz vorliegt. Die meisten NSAIDs sind schwache Säuren mit einem pKa-Wert von 4 - 5 (Diclofenac 4,15, Ibuprofen 4,91, Mefenaminsäure 4,2, Indometacin 4,5, Naproxen 4,2). Demgemäß liegen sie bereits im schwach sauren Milieu zum Teil in freier Form vor und werden so in die Ölphase extrahiert, was zu einer reduzierten Wirkung oder zum Wirkungsverlust führen kann. Da mit sinkendem pH-Wert der Wirkstoffanteil des als freie Säure vorliegenden NSAID in der Ölphase zunimmt, ist ein pH-Wert von mindestens pH = 6 zweckmäßig, um bei den Medikamenten in den Wirkstoffkonzentrationen gemäß der Erfindung einen therapeutischen Effekt zu haben.

Vorzugsweise ist die erfindungsgemäße Emulsion geeignet für die vaginale Applikation. Ungeeignet für die vaginale Applikation sind beispielsweise Zusammensetzungen, die einen hohen Gehalt an schleimhautschädigenden Stoffen, beispielsweise Ethanol oder Isopropanol, aufweisen. Es ist daher bevorzugt, dass die erfindungsgemäße Emulsion nicht mehr als 10 Gew.%, insbesondere nicht mehr als 5 Gew.%, Ethanol enthält. Es ist außerdem bevorzugt, dass die erfindungsgemäße Emulsion nicht mehr als 15 Gew.%, insbesondere nicht mehr als 7,5 Gew.%, Isopropanol enthält.

Die Kombination eines lipophilen Antimykotikums, vom Strukturtyp des Clotrimazol, mit den schwachen Säuren der NSAIDs führt auch dazu, dass die Kombination nur in einem relativ engen pH-Fenster stabil ist. Unter einem pH von 6 wird Clotrimazol instabil, während es bei NSAIDs zu einer Abnahme der chemischen Stabilität im basischen Milieu kommen kann (im Fall von Diclofenac ab pH 8,00 - 8,5). Die chemische Stabilität wird zusätzlich wiederum vom

Wasser:Öl-Verhältnis und vom Anteil an alkoholischen Substanzen beeinflusst. In Kombinationsmedikamenten aus Azolen und den sauren NSAIDs entstehen ungünstige Stabilitätsvoraussetzungen aus der direkten Reaktivität der Wirkstoffe. Ebenso muss beachtet werden, dass der pH-Wert einer Emulsion die grundsätzliche physiologische Verträglichkeit beeinflusst. Deshalb sind auch bezüglich des pH-Wertes der Formulierung relativ enge Grenzen gesetzt. Gemäß der Erfindung hat die (wässrige Phase der Emulsion) einen pH-Wert im Bereich von 6,5 bis 8,5, vorzugsweise von 7 – 8.

Da durch die Einbringung des NSAID-Salzes in ein antimykotisches Medikament der pH-Wert alkalischer wird, ist das in vergleichbaren Emulsionen, welche nur Clotrimazol enthalten, üblicherweise verwendete Konservierungsmittel nicht immer ausreichend wirksam. Die halbfesten antimykotischen Medikamente gemäß der vorliegenden Erfindung werden daher vorzugsweise mit solchen Konservierungsmitteln und Antiseptika gegen mikrobiellen Befall geschützt, welche im pH-Bereich der Emulsion wirksam sind. In erfindungsgemäßen Medikamenten, welche zur Behandlung einer reinen Pilzinfektion eingesetzt werden, wird der Gehalt des Antiseptikums zweckmäßiger Weise niedrig gehalten, um die normale Scheidenflora nicht zu beeinträchtigen. In den Biofilmen, welche sich durch das Wachstum der Pilze bilden, sind häufig nicht nur Pilze, sondern auch andere pathogene Mikroorganismen enthalten. Alleine schon durch eine entsprechende Erhöhung der Konzentration des Antiseptikums können auch solche Mischinfektionen therapeutisch erfasst werden. Deshalb ist die Zugabe von einer höheren, für eine akute antimikrobielle Wirkung ausreichenden Menge eines Antiseptikums zu den beanspruchten Medikamenten ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Bevorzugte Antiseptika sind quartäre Ammoniumsalze, wie Benzalkoniumchlorid, und Dequaliniumchlorid, sowie Phenoxyethanol. Bevorzugte Konzentration sind mindestens 0,2 Gewichtsprozent für Benzalkoniumchlorid, mindestens 0,2 Gewichtsprozent für Dequaliniumchlorid, und mindestens 2 Gewichtsprozent für Phenoxyethanol.

Unter den bakteriellen Mikroorganismen, welche sich in den vaginalen Biofilmen finden, spielen typische Darmkeime, wie *Enterobacter*, *E. coli* und/oder etwa *Klebsiella pneumoniae* sowie Anaerobier wie *Gardnerella vaginalis* und *Prevotella* spp. eine besondere Rolle. Diese werden von den beanspruchten Antiseptika wohl ebenfalls erfasst, es ist jedoch zweckmäßig, in nachgewiesenen Fällen einer derartigen Infektion, an Stelle des Antiseptikums oder ergänzend zu diesem ein gegen Anaerobier aktives Antibiotikum einzusetzen. Deshalb ist die Zugabe eines Antibiotikums, welches gegen anaerobe Keime wirkt, ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Bevorzugte Antibiotika sind Phosphomycin, Clindamycin, Metronidazol, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Nitrofurantoin, Nifuratel, Nifuroxacin, Nitroxolin, Trimethoprim, Sulfadiazin und Cotrimoxazol.

Entscheidend für das Aufbrechen des Biofilms ist die Anwesenheit eines NSAID in den beschriebenen Konzentrationen und Bedingungen in einer Emulsion in der beschriebenen Zusammensetzung und in den beschriebenen Mengenverhältnissen.

Schleimhautoberflächen bieten ideale Voraussetzungen für die Ausbildung von Biofilmen, welche besonders therapieresistent sind. Das vaginale Mikrobiom trägt durch die

Beeinflussung des feuchten, physiologisch sauren Milieus der Scheide entscheidend zur Wirksamkeit topisch applizierter Arzneiformen bei, da die Verfügbarkeit der Arzneistoffe pH-abhängig ist. Diese Bedingungen sind eine der Mitursachen, dass die derzeit vermarkteten topischen Antimykotika nur einen sehr eingeschränkten Erfolg bei der Therapie chronischen Vulvovaginitis, vor allem bei Vorliegen von Mischinfektionen mit Bakterien, haben. Die Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Arzneistoffkombinationen ist in den beschriebenen Kombinationen für die Behandlung auch komplexer chronischer Scheidenentzündungen ganz besonders geeignet.

Da es auch bei sehr vielen dermalen Pilzinfektionen zur Ausbildung von Biofilmen kommt, sind Emulsionen gemäß dieser Erfindung auch sehr gut zur Behandlung von Mykosen, insbesondere Candidamykosen, aber auch Infektionen mit *Malassezia* geeignet.

Demgemäß dienen die erfindungsgemäßen Emulsionen vorzugsweise zur Anwendung in der Behandlung von dermalen und vaginalen Pilzinfektionen, insbesondere zur Anwendung in der topischen Behandlung von vaginalen Pilzinfektionen. Generell können die erfindungsgemäßen Emulsionen zur Anwendung in der Behandlung von Infektionskrankheiten herangezogen werden, insbesondere von vaginalen Infektionen durch *Candida albicans* oder von vaginalen Mischinfektionen durch *Candida albicans* und Bakterien, wie *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp. Eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt in der Anwendung in der Behandlung bakterieller Vaginosen. Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt in der Anwendung in der Behandlung dermalen und mukosalen Pilz- und Mischinfektionen vorzugsweise von Candidamykosen, insbesondere vulvovaginale Candidiasis, oropharyngeale Candidiasis (Mundsoor), Windeldermatitis (Windelsoor), Analekzem, intertriginöses Ekzem, und Malasseziamykosen (Pityriasis versicolor).

Da im Falle von chronischen Infektionen die Entzündungen des Epithels weiterbestehen kann, sind auch solche Emulsionen Gegenstand der vorliegenden Erfindung, welche keinen antifungalen oder antimikrobiellen Wirkstoff enthalten. Wegen ihrer verlässlichen Freisetzung des NSAID, welche sich aus der speziellen Zusammensetzung ergibt sind diese sehr gut geeignet, um in der Nachbehandlung von Schleimhautinfektionen, insbesondere von vaginalen Entzündungen eingesetzt zu werden. Solche halbfesten Emulsionen sind auch sehr gut geeignet, um chronische Entzündungen anderer Ursache, besonders Entzündungen von Schleimhäuten und der unmittelbar angrenzenden Gewebe, zu behandeln. Beispiele hierfür ergeben sich in der Nachbehandlung von chronischen Blasenentzündungen, bei atropher Vaginitis oder bei Entzündungen der Analschleimhaut. Die erfindungsgemäßen Emulsionen dienen daher insbesondere zur Anwendung in der Behandlung von Schleimhautentzündungen und Schleimhautinfektionen, insbesondere von vaginalen Infektionen und vaginalen Entzündungen, vor allem chronischen Entzündungen und Infektionen.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Figuren und Beispiele näher erläutert, auf die sie jedoch nicht eingeschränkt ist.

Figuren:

Figur 1: Klinische Phase II Studie. Schmerztagebücher von Patientinnen mit rezidivierender vulvovaginaler Candidiasis (RVVC), die mit erfindungsgemäßen Emulsionen enthaltend unterschiedliche Diclofenac-Na Konzentrationen (CP1: 0,2 Gew%, CP2: 0,3 Gew%, CP3: 0,4 Gew%) oder mit einer Kontrollzusammensetzung ohne Diclofenac-Na („Comparator“) behandelt wurden. Die Schmerzintensität wurde von den Patientinnen zu den Erfassungszeitpunkten in einer Schmerzskala von 0 bis 10 eingetragen. Das Diagramm zeigt die Mittelwerte der Behandlungsgruppen im Verlauf der Behandlung. Bei CP 1 ist eine rasche Abnahme der Schmerzintensität gegeben, Die Heilungskurve flacht allerdings ab, sobald die Tagesdosis halbiert wird (ab Tag 4). CP 2 zeigt einen optimalen Heilungsverlauf. Bereits am 2.Tag ist das Schmerzniveau auf 50% des Ausgangswertes gesunken.

Beispiele:**Vorbemerkung**

Veränderungen im Herstellungsverfahren und in der prozentuellen Zusammensetzung eines Öl-Wassergemisches entsprechend Basisrezeptur A zeigten überraschende Veränderungen der klinischen Wirksamkeit abseits von üblichen Dosis-Wirkungsbeziehungen. Ableitbar ist die deutlich verbesserte oder ggf. auch verringerte Wirksamkeit aus einem besonders raschen Wirkungseintritt (lokale Schmerzstillung) bzw. einer Verzögerung des Wirkungseintrittes oder der Verstärkung vorbestehender Schmerzen.

Beispiel 1 – Basisrezeptur

Zusammensetzung der Emulsion		
Clotrimazol		1,00
Diclofenac Na		0,20
Sorbitanmonostearat		2,00
Polysorbat 60		1,50
Cetylpalmitat		3,00
2-Octyldodecanol		13,50
Cetostearylalkohol		10,00
Benzylaalkohol		1,00
Gereinigtes Wasser Ph.Eu.		67,80
Gesamt		100,00
Ph		7,8

Tab.1: Basisrezeptur A

Bei Konzentrationsänderungen des NSAIDs es wird dieses jeweils gegen gereinigtes Wasser ausgetauscht, der Gehalt der Lipidbestandteile bleibt, wenn nicht anders angeführt, gleich. Die

klinische Wirksamkeit in den folgenden angeführten Präparationen wird in Bezug zu einer klinisch gut wirksamen Basisrezeptur A gesetzt.

Beispiel 2: Variationen des pH-Bereiches und klinische Wirksamkeit

Veränderungen in Bezug auf die Konservierungsmittel sind mit Veränderungen des pH-Wertes verbunden. Die Herstellung der genannten Beispiele erfolgt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 1. Die Einstellung des pH-Wertes zur Erreichung des Wirkungsoptimums des jeweiligen Konservierungsmittels erfolgt durch Zugabe geeigneter Pufferlösungen, durch welche die jeweilige Menge an gereinigtem Wasser ersetzt wurde.

Der pH-Wert hat über die Verschiebung des freien Wirkstoffanteils gegenüber dem als Salz vorliegenden Anteil einen wesentlichen Einfluss auf die lokal bioverfügbare Wirkstoffmenge. In Abhängigkeit von den pKa-Werten der eingesetzten nicht-steroidalen Antiphlogistika ergibt sich daraus ein pH-Optimum der erfindungsgemäßen Kombinationspräparate gemäß der vorliegenden Erfindung.

Zusammensetzung	Konz. Gew%	Konz. Gew%
Clotrimazol	1	1
Diclofenac-Na	0,25	0,25
Sorbitanmonostearat	2	2
Polysorbat 60	1,5	1,5
Cetylpalmitat	3	3
2-Octyldodecanol	13,5	13,5
Cetystearylalkohol	10	10
Phenoxyethanol	1	0
Bronopol	0,1	0
Sorbinsäure	0	0,2
Pufferlösung	0,2201	0,0874
Gereinigtes Wasser Ph.Eur.	67,4299	68,4626
Total	100	100
Ph	7,5	5,6
Klin. Wirksamkeit	entspricht	erniedrigt
Mikrobiol Stabilität	entspricht	entspricht

Tab.2: pH-Abhängigkeit der klinischen Wirksamkeit

Beispiel 3: Einfluss des Gewichtsverhältnisses wässrige Phase/Öl

Veränderungen der Viskosität zeigen überraschenderweise schon bei geringer Variationsbreite deutliche Einflüsse auf die klinische Wirksamkeit. Die Herstellung der genannten Beispiele erfolgt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 durch Variationen im Gehalt der fettigen Bestandteile und des Wassergehaltes.

Eine Erhöhung des Wasseranteils und damit Erniedrigung der Viskosität führt über eine verstärkte Freisetzung und stärkere Benetzung der Schleimhäute zu lokalen Reizerscheinungen und verminderter klinischer Wirksamkeit.

Phase		Fettanteil / Viskosität erniedrigt		Basisformulierungen		Fettanteil / Viskosität erhöht	
Clotrimazol	Öl	1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Diclofenac-Na	Wasser	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Sorbitanmonostearat	-	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Polysorbat 60	-	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Cetylpalmitat	Öl	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
2-Octyldodecanol	Öl	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5	14,5
Cetystearylalkohol	Öl	7,5	5	10	10	14	16
Benzylalkohol	Öl	1,0	1,0	1,0		1,0	1,0
Phenoxyethanol	Öl				1,0		
Propylenglykol	Wasser				7		
Wasser	Wasser	70,2	72,7	67,75	60,7	63,7	60,7
Total		100	100	100	100	100	100
Klinische Wirksamkeit		reizend	reizend	entspricht	entspricht	erniedrigt	erniedrigt
Wasserphase gesamt		70,5	73,0	68,0	68,0	64,0	61,0
Fettphase gesamt		26	23,5	28,5	28,5	32,5	35,5
wässrige Phase / Fett		2,7	3,1	2,4	2,4	2,0	1,7

Tab.3: Einfluss des Gewichtsverhältnisses wässrige Phase/Öl auf die klinische Wirksamkeit

Zur Berechnung des Gewichtsverhältnisses der Wasser- zur Ölphase werden die einzelnen Anteile der Wasser- und der Ölphase wie in der Tabelle gezeigt aufsummiert. Da Emulgatoren, z.B. Sorbitanmonostearat und Polysorbat 60, an den Grenzflächen zwischen den zwei Phasen liegen, sind sie weder der Wasser- noch der Ölphase zuzurechnen.

Berechnet man das Verhältnis der wässrigen Phase zur Ölphase der konzentrierten Emulsion (d.h. dem Zwischenprodukt aus Komponenten A, B, J, C, E, G, H und der Hälfte von K) von Beispiel 2 der WO 02/0768648 A2, erhält man ein Verhältnis von 3,1 (Ölphase: Terbinafin, Butylhydroxytoluol, Benzylalkohol, Isopropylmyristat, gesamt 11,52 g / 100 g; Wasserphase: Diclofenac-Natrium und Wassers, gesamt 35,94 g / 100 g; Verhältnis 3,1). Eine derartige Emulsion hat daher ein Wasser:Öl Verhältnis außerhalb des erfindungsgemäßen Bereichs und wäre daher im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung nicht geeignet.

Alternativ könnte das Gewichtsverhältnis der Wasser- zur Ölphase ohne Einbeziehen der in den Phasen gelösten Stoffen (Clotrimazol, Diclofenac-Na, Benzylalkohol, Cetystearylalkohol) berechnet werden. Bei dieser Berechnungsweise würde in Tab. 3 lediglich Wasser und

Propylenglykol der Wasserphase, und Cetylpalmitat, 2-Octyldodecanol und Cetystearylalkohol der Ölphase zugerechnet werden. Die in Tab. 3 angegebenen Wasser-Öl Verhältnisse 2,7, 3,1, 2,4, 2,4, 2,0, 1,7 würden gemäß dieser Berechnungsweise den Werten 2,9, 3,4, 2,6, 2,6, 2,1, 1,8 entsprechen. Der erfindungsgemäße Bereich von 2,0 bis 2,7 würde bei dieser Berechnungsweise einem Bereich von 2,1 bis 2,9 entsprechen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung soll die Berechnung des Gewichtsverhältnisses der Wasser- zur Ölphase aber wie in Tab. 3 gezeigt erfolgen, d.h. unter Einbeziehen der in den Phasen gelösten Stoffen.

Beispiel 4: Variation des nicht-steroidalen Antiphlogistikums

Zu Basisrezeptur A wurden anstelle von Diclofenac verschiedene andere nicht-steroidale Antiphlogistika beigemischt und auf ihre klinische Wirksamkeit untersucht.

Formu- lierung Nr.	Nicht-steroidales Antiphlogistikum	Präparation	Herstellungsverfahren	Wirksamkeit
1.1	Mefenaminsäure	1 g/100 g	Basisrezeptur A + Mefenaminsäure mikronisiert	entspricht
1.2	Indometacin	0,15 g/100 g	Basisrezeptur A + Indometacin mikronisiert	entspricht
1.3	Ibuprofen	1 g/100 g	Basisrezeptur A + Ibuprofen in Hydrogel	entspricht
1.4	Ibuprofen	0,5 g/100 g	Basisrezeptur A + Ibuprofen in Hydrogel	entspricht
1.5.	Naproxen	1 g/100 g	Basisrezeptur A + Naproxen mikronisiert	entspricht

Tab.4: Variationen von nicht-steroidalen Antiphlogistika

Beispiel 5: Konzentrationsoptimum

Gemäß Basisrezeptur A wurden Emulsionen mit verschiedenen Konzentrationen von Diclofenac Na hergestellt und auf ihre klinische Wirksamkeit untersucht.

	Konz. Gew%	Konz. Gew%	Konz. Gew%	Konz. Gew%
Clotrimazol	1	1	1	1
Diclofenac-Na	0,1	0,25	0,5	0,75
Sorbitanmonostearat	2	2	2	2
Polysorbat 60	1,5	1,5	1,5	1,5
Cetylpalmitat	3	3	3	3
2-Octyldodecanol	13,5	13,5	13,5	13,5
Cetystearylalkohol	10	10	10	10
Benzylalkohol	1	1	1	1
Gereinigtes Wasser Ph.Eur.	67,9	67,75	67,5	67,25
Total	100	100	100	100
Ph	7,6	7,8	8,1	8,1
Klin. Wirksamkeit	leicht erniedrigt	entspricht	entspricht, leicht reizend	schleimhaut-reizend

Tab.5: Abhängigkeit der klinischen Wirksamkeit von der Konzentration des NSAIDs

Beispiel 6: Variation von Konservierungsmitteln und mikrobiologische Stabilität

Durch den gemeinsamen Einsatz von Clotrimazol und NSAIDs verändern sich durch die pH-Verschiebungen im System der Emulsion sowohl mikrobiologische als auch die chemische Stabilität [Lit. Pharmakopöe] gegenüber einer vergleichbaren Clotrimazolformulierung.

Zusammensetzung	Gew%	Gew%	Gew%	Gew%	Gew%
Clotrimazol	1	1	1	1	1
Diclofenac-Na	0,4	0,3	0,3	0,25	0,25
Sorbitanmonostearat	2	2	2	2	2
Polysorbat 60	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Cetylpalmitat	3	3	3	3	3
2-Octyldodecanol	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5
Cetystearylalkohol	10	10	10	10	10
Propylenglykol		7	5		
Phenoxyethanol	4	1	1	1	
Bronopol				0,1	
Sorbinsäure					0,2
Pufferlösung				0,2201	0,0874
Gereinigtes Wasser Ph.E	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
Klin. Wirksamkeit	entspricht	entspricht	entspricht	entspricht	erniedrigt
Mikrobiol. Stabilität	entspricht	entspricht	entspricht	entspricht	entspricht

Tab.6: Varianten mit unterschiedlichen Konservierungsmitteln

Beispiel 7:**Herstellung von Basisrezeptur A,****Allgemeine Herstellungsvorschrift 1:**

Die Komponenten Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylpalmitat, 2-Octyldodecanol und Cetostearylalkohol werden bei einer Temperatur von 70-75°C aufgeschmolzen. In die Klarschmelze werden unter Rühren bei einer Temperatur von 60 °C – 70 °C Clotrimazol und anschließend Benzylalkohol zugegeben. Parallel hierzu wird Diclofenac Natrium in gereinigtem Wasser unter Erwärmung aufgelöst. Die wässrige Lösung wird unter Rühren zur Ölphase zugegeben und homogenisiert. Unter langsamem Abkühlen unter weiterer Homogenisierung der entstehenden w/o-Emulsion findet eine Phasenumkehr statt, bei welcher eine hydrophile, homogene Creme entsteht.

Bestandteile der Emulsion			
Clotrimazol		1,00	1,00
Diclofenac Na		0,20	0,30
Sorbitanmonostearat		2,00	2,00
Polysorbat 60		1,50	1,50
Cetylpalmitat		3,00	3,00
2-Octyldodecanol		13,50	13,50
Cetostearylalkohol		10,00	10,00
Benzylalkohol		1,00	1,00
Gereinigtes Wasser Ph.Eu.		67,80	67,70
		100,00	100,00

Tab. 8: Formulierungen nach Basis Rezeptur A, Herstellungsvorschrift 1

Die klinische Wirksamkeit der Rezepturen in Tabelle 8 ist ident.

Allgemeine Herstellungsvorschrift 2

Die Komponenten Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylpalmitat, 2-Octyldodecanol und Cetostearylalkohol werden bei einer Temperatur von 70-75°C aufgeschmolzen. In die Klarschmelze wird unter Rühren bei einer Temperatur von 60 °C – 70 °C Clotrimazol zugegeben und aufgeschmolzen. Parallel hierzu wird Diclofenac Natrium in gereinigtem Wasser unter Erwärmung aufgelöst. Nach Zugabe von Phenoxyethanol und gegebenenfalls Propylenglykol wird die wässrige Lösung bei einer Temperatur von 60°C - 70°C C unter Rühren zur Ölphase zugegeben und homogenisiert. Unter langsamem Abkühlen unter weiterer Homogenisierung der anfangs entstehenden w/o-Emulsion findet eine Phasenumkehr zu einer o/w-Emulsion statt, bei welcher eine hydrophile, homogene Creme entsteht. (Klin. Ergebnisse siehe Tab.6)

Die Einarbeitung des NSAIDs kann anstelle des Auflöses in Wasser auch durch Einrühren eines in einem Hydrogel aufgelösten NSAID oder durch Einrühren des (mikronisierten) NSAIDs als Feststoff während der Emulsionsbereitung erfolgen.

Beispiel 9: Herstellung von Basisrezeptur A durch Einarbeitung des NSAID in die Ölphase

Cremes mit verschiedenen Konzentrationen von Diclofenac Na wurden nach Basisrezeptur A nach allgemeiner Herstellungsvorschrift 2 hergestellt und auf ihre klinische Wirksamkeit untersucht. Gereinigtes Wasser wurde gegen Diclofenac Na ausgetauscht, der Gehalt der Lipidbestandteile, des O/W-Emulgators Polysorbat 60 und des Konservierungsmittels Benzylalkohol war in den Rezepturen identisch.

Allgemeine Herstellungsvorschrift 3

Die Komponenten Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylpalmitat, 2-Octyldodecanol und Cetostearylalkohol werden aufgeschmolzen. In die Klarschmelze wird unter Rühren Benzylalkohol gegeben (Lipidphase). Gereinigtes Wasser wird zum Sieden erhitzt und 70% der erforderlichen Masse entsprechend Rezeptur unter Rühren in die Lipidphase gegeben (Phasenumkehr und Bildung einer O/W-Präemulsion). Etwa 30% der Präemulsion werden aus dem Kessel genommen und darin Clotrimazol und Diclofenac-Natrium dispergiert. Die wirkstoffhaltige Präemulsion wird in den Kessel zur wirkstofffreien Präemulsion gegeben und mit gereinigtem Wasser (restliche 30%) auf die Endmasse aufgefüllt. Die Creme wird bis zum Erreichen von Raumtemperatur gerührt und abschließend zur Homogenisierung zweimal über den Dreiwalzenstuhl gegeben (pH 6,99).

Zusammensetzung			
Clotrimazol		2,00	2,00
Diclofenac Na		0,10	0,20
Sorbitanmonostearat		2,00	2,00
Polysorbat 60		1,50	1,50
Cetylpalmitat		3,00	3,00
2-Octyldodecanol		13,50	13,50
Cetostearylalkohol		10,00	10,00
Benzylalkohol		1,00	1,00
Gereinigtes Wasser Ph.Eu.		66,90	66,80
		100,00	100,00
Klin. Wirksamkeit		erniedrigt	erniedrigt

Tab. 9: Formulierungen nach Basis Rezeptur A, Herstellungsvorschrift 3.

Aus den Beispielen nach Herstellungsvorschrift 3 ergibt sich ein wesentlicher Einfluss des Herstellungsprozesses, der so gestaltet sein muss, dass das nicht-steroidale Antiphlogistikum über die wässrige Phase eingearbeitet wird und vorwiegend in der wässrigen Phase vorliegt.

Beispiel 10: Herstellung von Basisrezeptur A

Herstellung von Basisrezeptur A mit Einarbeitung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums (Diclofenac Na) nach allgemeiner Herstellungsvorschrift 4:

Die Komponenten Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylpalmitat, 2-Octyldodecanol und

Cetostearylalkohol werden aufgeschmolzen. In die Klarschmelze wird unter Rühren Benzylalkohol gegeben (Lipidphase). Gereinigtes Wasser wird zum Sieden erhitzt und 70% der erforderlichen Masse entsprechend Rezeptur unter Rühren in die Lipidphase gegeben (Phasenumkehr und Bildung einer O/W-Präemulsion). Etwa 30% der Präemulsion werden aus dem Kessel genommen und darin Clotrimazol dispergiert. Die wirkstoffhaltige Präemulsion wird in den Kessel zur wirkstofffreien Präemulsion gegeben und mit gereinigtem Wasser (restliche 30%) auf die Endmasse aufgefüllt. Die Creme wird unter Zugabe von mikronisiertem Diclofenac Natrium in mehreren Portionen bis zum Erreichen der Raumtemperatur gerührt und abschließend zur Homogenisierung zweimal über den Dreiwalzenstuhl gegeben.

Beispiel 11: Klinische Phase II Studie

Die klinische Wirksamkeit von erfindungsgemäßen Emulsionen zur Behandlung von chronischen Vaginalinfektionen wurde in einer klinischen Phase II Studie untersucht.

Gemäß Allgemeiner Herstellungsvorschrift 1 wurden drei erfindungsgemäße Emulsionen mit verschiedenen Konzentrationen von Diclofenac Na hergestellt. Als Kontrolle wurde eine Emulsion ohne NSAID verwendet:

- Emulsion CP1: 0,2 Gew.% Diclofenac Na
- Emulsion CP2: 0,3 Gew.% Diclofenac Na
- Emulsion CP3: 0,4 Gew.% Diclofenac Na
- Emulsion Comparator: 0 Gew.% Diclofenac Na

Behandelt wurden 31 Patientinnen mit chronisch-rezidivierenden Vaginalinfektionen (chronisch-rezidivierende vulvovaginale Candidiasis, RVVC). Bei Vorliegen einer entsprechenden klinischen Symptomatik mit mindestens mittelgradigen Beschwerden wurden die Patientinnen nach positivem Pilznachweis in die Studie eingeschlossen. In den ersten 3 Tagen wurden zweimal täglich 2,5 ml Creme mittels Applikator intravaginal verabreicht, in den folgenden 3 Tagen wurde einmal täglich 2,5 ml Creme appliziert. Nach 7 – 10 Tagen erfolgte eine Kontrolluntersuchung.

Jede der drei erfindungsgemäßen Emulsionen führte zu einem besseren Heilerfolg als die Kontrolle, die kein NSAID enthielt. Als besonders vorteilhaft erwies sich Emulsion 2, enthaltend 0,3 Gew% Diclofenac-Na. Eine komplette klinische Heilung (komplette Beschwerdefreiheit bei Kontrolluntersuchung durch den behandelnden Arzt) wurde bei allen Patientinnen dieser Gruppe erzielt. In der Kontrollgruppe wurde lediglich eine Heilung bei 40% der Patientinnen erreicht.

Als weiterer klinischer Parameter – zusätzlich zum Heileffekt – wurde die Entwicklung der Schmerzen bei den chronischen Patientinnen (Schmerztagebuch) herangezogen. Die Schmerzintensität wurde von den Patientinnen zu den Erfassungszeitpunkten in einer Schmerzskala von 0 bis 10 eingetragen. Die Mittelwerte der Behandlungsgruppen im Verlauf

der Behandlung sind in Figur 1 dargestellt. Bei gleichbleibender Konzentration des Antimykotikums ergab sich, dass in der höchsten Konzentration des NSAIDs (Emulsion 3) der Heilverlauf zwar einen besseren Verlauf im Vergleich zur Kontrolle ergab, die Abnahme der Schmerzintensität jedoch keinen wesentlichen Unterschied zur Kontrollgruppe zeigte. Die optimale Konzentration (Emulsion 2), bei welcher alle Patientinnen geheilt waren, führte rasch zur vollständigen Reduktion der Schmerzen. Die deutliche Dosisabhängigkeit zeigte sich auch bei den Patientinnen mit der niedrigsten Konzentration (Emulsion 1), bei welchen die Schmerzen deutlich abnahmen, bis von einer zweimaltägigen auf eine einmal tägige Dosierung umgestellt wurde, worauf sich der Heilungsprozess entsprechend verlangsamte (siehe Figur 1).

In parallel durchgeführten mikrobiologischen Tests konnte gezeigt werden, dass keine der Patientinnen mit resistenten Candida-Stämmen infiziert war, dennoch sprach der überwiegende Teil der RVVC-Patientinnen nicht auf die antifungale Therapie an.

Demgemäß betrifft die Erfindung die nachfolgenden, bevorzugten Ausführungsformen:

1. Eine Emulsion mit einer wässrigen Phase und einer Ölphase, enthaltend ein NSAID, dadurch gekennzeichnet, dass (a) das NSAID in der wässrigen Phase in einem Konzentrationsbereich vorliegt, welcher der Hälfte bis einem Zehntel der für diese Wirkstoffe üblichen Konzentration entspricht, dass (b) das Gewichtsverhältnis der Wasser- zur Ölphase in dieser Emulsion zwischen den Werten 2,0 und 2,7 liegt, und dass (c) der pH Wert der Emulsion nicht unter dem Wert 6,5 und nicht über 8,5 vorzugsweise im Bereich 7,0 bis 8,0 liegt.
2. Eine Emulsion mit einer wässrigen Phase und einer Ölphase, enthaltend ein Antimykotikum und ein NSAID, dadurch gekennzeichnet, dass (a) das NSAID in der wässrigen Phase in einem Konzentrationsbereich vorliegt, welcher der Hälfte bis einem Zehntel der für diese Wirkstoffe üblichen Konzentration entspricht, dass (b) das Gewichtsverhältnis der Wasser- zur Ölphase in dieser Emulsion zwischen den Werten 2,0 und 2,7 liegt, und dass (c) der pH Wert der Emulsion nicht unter dem Wert 6,5 und nicht über 8,5 vorzugsweise im Bereich 7,0 bis 8,0 liegt.
3. Eine Emulsion gemäß Ausführungsform 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis der Wasser- zur Ölphase in dieser Emulsion zwischen den Werten 2,1 und 2,6, vorzugsweise zwischen den Werten 2,2 und 2,55, liegt.
4. Eine Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der pH Wert der Emulsion im Bereich 7,0 bis 8,5, vorzugsweise im Bereich 7,5 bis 8,0 liegt.
5. Eine Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Salbe oder einer Creme vorliegt.
6. Eine Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Emulsion halbfest ist.
7. Eine Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Antimykotikum Nystatin, Ciclopirox oder Ciclopiroxolamin, oder ein Antimykotikum aus

der Gruppe der Azole, vorzugsweise Clotrimazol, Fluconazol, Miconazol, Itraconazol, Tioconazol, Voriconazol, Bifonazol, Econazol, Isoconazol, Fenticonazol, Sertaconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Quilseconazol, Oteseconazol (VT-1161) oder Ibrexafungerp (SCY-078), ist.

8. Eine Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Antimykotikum Clotrimazol ist.
9. Eine Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das NSAID Diclofenac, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,2 bis 0,5 Gewichtsprozent, Ibuprofen, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,5 bis 2,5 Gewichtsprozent, Bufexamac, Dexibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Piroxicam, Meloxicam, Lornoxicam, Flufenaminsäure, Mefenaminsäure, Indometacin, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,1 bis 0,4 Gewichtsprozent, oder Naproxen, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,5 bis 2,5 Gewichtsprozent, ist.
10. Eine Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das NSAID Diclofenac ist und dieses in einem Konzentrationsbereich von 0,2 – 0,4 Gewichtsprozent der Emulsion enthalten ist.
11. Eine Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 10, in welcher ein im pH-Bereich der Emulsion aktives Konservierungsmittel enthalten ist.
12. Eine Emulsion gemäß Ausführungsform 11, in welcher das Konservierungsmittel Phenoxyethanol oder Propylenglykol oder eine Kombination dieser beiden ist.
13. Eine Emulsion gemäß Ausführungsform 11, in welcher das Konservierungsmittel Dequaliniumchlorid ist.
14. Eine Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass weiters ein gegen bakterielle Keime wirkendes Antibiotikum enthalten ist.
15. Eine Emulsion gemäß Ausführungsform 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Antibiotikum Phosphomycin, Clindamycin, Metronidazol, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Nitrofurantoin, Nifuratel, Nifuroxacin, Nitroxolin, Trimethoprim, Sulfadiazin, oder Cotrimoxazol ist.
16. Eine Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass weiters ein Antiseptikum enthalten ist, vorzugsweise in einer für eine akute antimikrobielle Wirkung ausreichenden Menge.
17. Eine Emulsion gemäß Ausführungsform 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Antiseptikum ein quartäres Ammoniumsalz ist.
18. Eine Emulsion gemäß Ausführungsform 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Antiseptikum ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: Benzalkoniumchlorid, vorzugsweise in einer Konzentration von mindestens 0,2 Gewichtsprozent; Dequaliniumchlorid, vorzugsweise in einer Konzentration von mindestens 0,2 Gewichtsprozent; und Phenoxyethanol, vorzugsweise in einer Konzentration von mindestens 2 Gewichtsprozent.
19. Eine Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 18 zur Anwendung in der Behandlung von dermalen und vaginalen Pilzinfektionen.
20. Eine Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 19 zur Anwendung in der topischen Behandlung von vaginalen Pilzinfektionen.
21. Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 20 zur Anwendung in der Behandlung von chronischen Infektionen des Urogenitaltraktes.

22. Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 21 zur Anwendung in der Behandlung von chronischen vaginalen Pilzinfektionen.
23. Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 22 zur Anwendung in der Behandlung von Infektionskrankheiten, insbesondere von vaginalen Infektionen durch *Candida albicans*.
24. Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 23 zur Anwendung in der Behandlung von Infektionskrankheiten, insbesondere von vaginalen Mischinfektionen durch *Candida albicans* und Bakterien, wie *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp.
25. Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 24 zur Anwendung in der Behandlung bakterieller Vaginosen.
26. Emulsion gemäß den Ausführungsformen 1 bis 25 zur Anwendung in der Behandlung dermalen oder mukosaler Pilzinfektionen vorzugsweise von Candidamykosen, insbesondere vulvovaginale Candidiasis, oropharyngeale Candidiasis (Mundsoor), Windeldermatitis (Windelsoor), Analekzem, intertriginöses Ekzem, und Malasseziamykosen.
27. Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 26 zur Anwendung in der Behandlung von Schleimhautentzündungen, insbesondere chronischen Schleimhautentzündungen.
28. Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 27 zur Anwendung in der Behandlung von Schleimhautinfektionen, insbesondere chronischen Schleimhautinfektionen.
29. Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 28 zur Anwendung in der Nachbehandlung von Schleimhautinfektionen, insbesondere von vaginalen Entzündungen.
30. Emulsion zur Anwendung gemäß Ausführungsformen 29, dadurch gekennzeichnet, dass die vaginalen Entzündungen chronisch sind.
31. Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 30 zur Anwendung in der Behandlung von Entzündungen von Schleimhäuten und der unmittelbar angrenzenden Gewebe.
32. Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 31 zur Anwendung in der Nachbehandlung von chronischen Blasenentzündungen.
33. Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 32 zur Anwendung in der Behandlung von atropher Vaginitis.
34. Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 33 zur Anwendung in der Behandlung von Entzündungen der Analschleimhaut.
35. Ein Verfahren zur Herstellung einer Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Herstellung der Emulsion das NSAID über die wässrige Phase eingebracht wird,
36. Ein Verfahren zur Herstellung einer Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 35, dadurch gekennzeichnet, dass das NSAID als feinkristallines oder mikronisiertes Salz in die das Antimykotikum enthaltene Emulsion eingebracht wird.
37. Ein Verfahren zur Herstellung einer Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 36, dadurch gekennzeichnet, dass das NSAID über ein Hydrogel in die das Antimykotikum enthaltene Emulsion eingebracht wird.
38. Ein Verfahren zur Herstellung einer Emulsion gemäß einer der Ausführungsformen 1 bis 37, bei welchem die Zugabe der Stoffe so erfolgt, dass eine therapeutisch wirksame antibakterielle Wirkung erzielt wird.

Patentansprüche:

1. Eine Emulsion mit einer wässrigen Phase und einer Ölphase, enthaltend ein NSAID, dadurch gekennzeichnet, dass (a) das NSAID in der wässrigen Phase in einem Konzentrationsbereich vorliegt, welcher der Hälfte bis einem Zehntel der für diese Wirkstoffe üblichen Konzentration entspricht, dass (b) das Gewichtsverhältnis der Wasser- zur Ölphase in dieser Emulsion zwischen den Werten 2,0 und 2,7 liegt, und dass (c) der pH Wert der Emulsion nicht unter dem Wert 6,5 und nicht über 8,5 vorzugsweise im Bereich 7,0 bis 8,0 liegt.
2. Eine Emulsion mit einer wässrigen Phase und einer Ölphase, enthaltend ein Antimykotikum und ein NSAID, dadurch gekennzeichnet, dass (a) das NSAID in der wässrigen Phase in einem Konzentrationsbereich vorliegt, welcher der Hälfte bis einem Zehntel der für diese Wirkstoffe üblichen Konzentration entspricht, dass (b) das Gewichtsverhältnis der Wasser- zur Ölphase in dieser Emulsion zwischen den Werten 2,0 und 2,7 liegt, und dass (c) der pH Wert der Emulsion nicht unter dem Wert 6,5 und nicht über 8,5 vorzugsweise im Bereich 7,0 bis 8,0 liegt.
3. Eine Emulsion gemäß Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Salbe oder einer Creme vorliegt.
4. Eine Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Emulsion halbfest ist.
5. Eine Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Antimykotikum Nystatin, Ciclopirox oder Ciclopiroxolamin, oder ein Antimykotikum aus der Gruppe der Azole, vorzugsweise Clotrimazol, Fluconazol, Miconazol, Itraconazol, Tioconazol, Voriconazol, Bifonazol, Econazol, Isoconazol, Fenticonazol, Sertaconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Quilseconazol, Oteseconazol (VT-1161) oder Ibrexafungerp (SCY-078), ist; und/oder dass das NSAID Diclofenac, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,2 bis 0,5 Gewichtsprozent, Ibuprofen, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,5 bis 2,5 Gewichtsprozent, Bufexamac, Dexibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Piroxicam, Meloxicam, Lornoxicam, Flufenaminsäure, Mefenaminsäure, Indometacin, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,1 bis 0,4 Gewichtsprozent, oder Naproxen, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,5 bis 2,5 Gewichtsprozent, ist.
6. Eine Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Antimykotikum Clotrimazol ist.
7. Eine Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das NSAID Diclofenac ist und dieses in einem Konzentrationsbereich von 0,2 – 0,4 Gewichtsprozent der Emulsion enthalten ist.
8. Eine Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, in welcher ein im pH-Bereich der Emulsion aktives Konservierungsmittel enthalten ist.
9. Eine Emulsion gemäß Anspruch 8, in welcher das Konservierungsmittel Phenoxyethanol oder Propylenglykol oder eine Kombination dieser beiden ist.
10. Eine Emulsion gemäß Anspruch 8, in welcher das Konservierungsmittel Dequaliniumchlorid ist.

11. Eine Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass weiters ein gegen bakterielle Keime wirkendes Antibiotikum enthalten ist, wobei das Antibiotikum vorzugsweise Phosphomycin, Clindamycin, Metronidazol, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Nitrofurantoin, Nifuratel, Nifuroxacin, Nitroxolin, Trimethoprim, Sulfadiazin, oder Cotrimoxazol ist.
12. Eine Emulsion gemäß einer der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass weiters ein Antiseptikum enthalten ist, vorzugsweise in einer für eine akute antimikrobielle Wirkung ausreichenden Menge, wobei das Antiseptikum vorzugsweise ein quartäres Ammoniumsalz ist.
13. Eine Emulsion gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Antiseptikum ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: Benzalkoniumchlorid, vorzugsweise in einer Konzentration von mindestens 0,2 Gewichtsprozent; Dequaliniumchlorid, vorzugsweise in einer Konzentration von mindestens 0,2 Gewichtsprozent; und Phenoxyethanol, vorzugsweise in einer Konzentration von mindestens 2 Gewichtsprozent.
14. Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Anwendung in der Behandlung von Infektionskrankheiten, insbesondere von vaginalen Infektionen durch *Candida albicans*.
15. Emulsion zur Anwendung gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Infektionskrankheit eine Schleimhautinfektion ist, insbesondere eine chronische Schleimhautinfektion.
16. Emulsion zur Anwendung gemäß Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Infektionskrankheit eine dermale oder vaginale Pilzinfektion ist, insbesondere eine chronische vaginale Pilzinfektion.
17. Emulsion zur Anwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung eine topische Behandlung ist.
18. Emulsion zur Anwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Infektionskrankheit eine vaginale Mischinfektion durch *Candida albicans* und Bakterien, wie *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp. ist.
19. Emulsion zur Anwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Infektionskrankheit eine bakterielle Vaginose ist.
20. Emulsion zur Anwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Infektionskrankheit eine dermale oder mukosale Pilzinfektion ist, vorzugsweise ausgewählt aus Candidamykosen, insbesondere vulvovaginale Candidiasis, oropharyngeale Candidiasis (Mundsoor), Windeldermatitis (Windelsoor), Analekzem, intertriginöses Ekzem, und Malasseziamykosen, ist.
21. Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Anwendung in der Nachbehandlung von Schleimhautinfektionen, insbesondere chronischen Schleimhautinfektionen.
22. Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Anwendung in der Behandlung von Schleimhautentzündungen, insbesondere chronischen Schleimhautentzündungen.
23. Emulsionen gemäß einer der Ansprüche 1 bis 13 zur Anwendung in der Nachbehandlung von Schleimhautinfektionen, insbesondere von vaginalen Entzündungen.
24. Emulsion zur Anwendung gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass die vaginalen Entzündungen chronisch sind.
25. Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Anwendung in der Behandlung von Entzündungen von Schleimhäuten und der unmittelbar angrenzenden Gewebe.

26. Emulsion gemäß einer der Ansprüche 1 bis 13 zur Anwendung in der Nachbehandlung von chronischen Blasenentzündungen.
27. Emulsion gemäß einer der Ansprüche 1 bis 13 zur Anwendung in der Behandlung von atropher Vaginitis.
28. Emulsion gemäß einer der Ansprüche 1 bis 13 zur Anwendung in der Behandlung von Entzündungen der Analschleimhaut.
29. Ein Verfahren zur Herstellung einer Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Herstellung der Emulsion das NSAID über die wässrige Phase eingebracht wird,
30. Ein Verfahren zur Herstellung einer Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass das NSAID als feinkristallines oder mikronisiertes Salz in die das Antimykotikum enthaltene Emulsion eingebracht wird.
31. Ein Verfahren zur Herstellung einer Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass das NSAID über ein Hydrogel in die das Antimykotikum enthaltene Emulsion eingebracht wird.
32. Ein Verfahren zur Herstellung einer Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28, bei welchem die Zugabe der Stoffe so erfolgt, dass eine therapeutisch wirksame antibakterielle Wirkung erzielt wird.

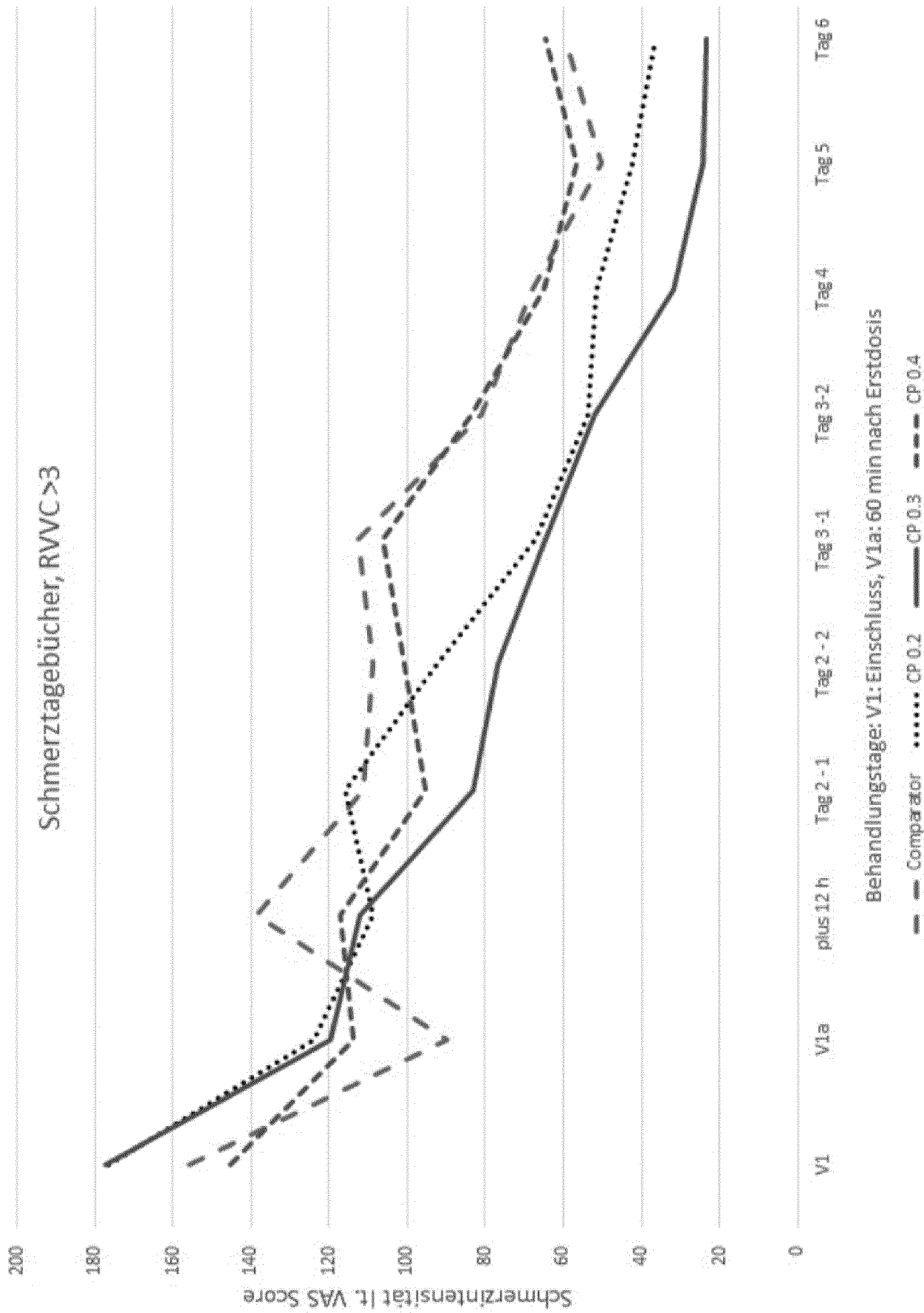


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2018/081253

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/00(2006.01)i; **A61K 45/06**(2006.01)i; **A61K 47/10**(2017.01)i; **A61K 47/18**(2017.01)i; **A61K 9/06**(2006.01)i;
A61K 9/107(2006.01)i; **A61K 31/192**(2006.01)i; **A61K 31/196**(2006.01)i; **A61K 31/4174**(2006.01)i; **A61P 31/04**(2006.01)i;
A61P 31/10(2006.01)i; **A61P 29/00**(2006.01)i; **A61P 15/02**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007131253 A2 (PHARMACON FORSCHUNG & BERATUNG GMBH [AT]; NOE CHRISTIAN [AT]; NOE MARI) 22 November 2007 (2007-11-22) cited in the application page 3, last line - page 4, line 6 page 8, line 12 - page 9, line 16 page 11, line 20 - page 12, line 23 page 18, line 25 - page 19, line 6 examples 1-6 claims 1-6	1-32
X	WO 02078648 A2 (NOVARTIS CONSUMER HEALTH SA [CH]; LARNIER CATHERINE [CH]; STEIGER MICH) 10 October 2002 (2002-10-10) page 1, line 1 - page 4, line 13 page 5, line 22 - page 6, line 2 page 7, line 16 - line 25 page 8, line 8 - line 9 examples 2-7 claims 1-19	1-14,16,17,20,29-32



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 January 2019

Date of mailing of the international search report

12 February 2019

Name and mailing address of the ISA/EP

**European Patent Office
 p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk
 Netherlands**

Telephone No. (+31-70)340-2040

Facsimile No. (+31-70)340-3016

Authorized officer

Marchand, Petra

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2018/081253

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5686089 A (MITRA SEKHAR [US] ET AL) 11 November 1997 (1997-11-11) column 1, line 8 - line 14 column 2, line 25 - line 42 column 3, line 1 - line 49 example 3 claims column 7, line 30 - column 8, line 18	1-32
A	MENDLING WERNER ET AL. "Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review" <i>ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE</i> , Vol. 293, No. 3, 27 October 2015 (2015-10-27), pages 469-484, [retrieved on 2015-10-27] DOI: 10.1007/S00404-015-3914-8 ISSN: 0932-0067, XP035879005 the whole document page 475, left column, line 22 - right column, line 28	1-32
X	US 2010256238 A1 (TANOUE YASUHISA [JP] ET AL) 07 October 2010 (2010-10-07) examples 1-9 comparative examples 1-2	1,3,4,7-10,12,13,29
X	EP 0923937 A2 (COUNCIL SCIENT IND RES [IN]) 23 June 1999 (1999-06-23) paragraph [0001] paragraph [0102] example 6 example 11	1-5,7-14,16,17,20,29,32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2018/081253

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
WO	2007131253	A2	22 November 2007	AU	2007250502	A1 22 November 2007
				CA	2651726	A1 22 November 2007
				CN	101484162	A 15 July 2009
				CY	1119094	T1 10 January 2018
				DK	2018164	T3 12 June 2017
				EP	2018164	A2 28 January 2009
				EP	3192507	A1 19 July 2017
				ES	2627268	T3 27 July 2017
				HR	P20170793	T1 06 October 2017
				HU	E033499	T2 28 December 2017
				JP	2009536926	A 22 October 2009
				LT	2018164	T 10 July 2017
				PL	2018164	T3 31 August 2017
				PT	2018164	T 12 June 2017
				RU	2008148977	A 20 June 2010
				US	2009208558	A1 20 August 2009
				US	2014030312	A1 30 January 2014
				WO	2007131253	A2 22 November 2007
WO	02078648	A2	10 October 2002	AR	033023	A1 03 December 2003
				AT	288752	T 15 February 2005
				AU	2002246119	B2 07 April 2005
				CA	2437789	A1 10 October 2002
				CN	1531430	A 22 September 2004
				CZ	20032599	A3 15 September 2004
				DE	60202946	T2 07 July 2005
				EP	1390031	A2 25 February 2004
				ES	2236495	T3 16 July 2005
				HK	1063282	A1 09 September 2005
				HU	0303961	A2 29 March 2004
				JP	2004528317	A 16 September 2004
				NZ	528407	A 28 April 2006
				PL	362858	A1 02 November 2004
				PT	1390031	E 31 May 2005
				US	2004101538	A1 27 May 2004
				WO	02078648	A2 10 October 2002
				ZA	200306434	B 29 April 2004
US	5686089	A	11 November 1997	CA	2177683	A1 29 June 1995
				EP	0735861	A1 09 October 1996
				JP	H09510185	A 14 October 1997
				US	5686089	A 11 November 1997
				WO	9517165	A2 29 June 1995
US	2010256238	A1	07 October 2010	JP	4526598	B2 18 August 2010
				JP	WO2009028650	A1 02 December 2010
				US	2010256238	A1 07 October 2010
				WO	2009028650	A1 05 March 2009
EP	0923937	A2	23 June 1999	NONE		

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	A61K9/00 A61K9/107 A61P31/10	A61K45/06 A61K31/192 A61P29/00
	A61K47/10 A61K31/196 A61P15/02	A61K47/18 A61K31/4174 A61P31/04
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2007/131253 A2 (PHARMACON FORSCHUNG & BERATUNG GMBH [AT]; NOE CHRISTIAN [AT]; NOE MARI) 22. November 2007 (2007-11-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, letzter Zeile - Seite 4, Zeile 6 Seite 8, Zeile 12 - Seite 9, Zeile 16 Seite 11, Zeile 20 - Seite 12, Zeile 23 Seite 18, Zeile 25 - Seite 19, Zeile 6 Beispiele 1-6 Ansprüche 1-6 ----- -/--	1-32
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 28. Januar 2019		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 12/02/2019
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Marchand, Petra

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/078648 A2 (NOVARTIS CONSUMER HEALTH SA [CH]; LARNIER CATHERINE [CH]; STEIGER MICH) 10. Oktober 2002 (2002-10-10) Seite 1, Zeile 1 - Seite 4, Zeile 13 Seite 5, Zeile 22 - Seite 6, Zeile 2 Seite 7, Zeile 16 - Zeile 25 Seite 8, Zeile 8 - Zeile 9 Beispiele 2-7 Ansprüche 1-19 -----	1-14,16, 17,20, 29-32
A	US 5 686 089 A (MITRA SEKHAR [US] ET AL) 11. November 1997 (1997-11-11) Spalte 1, Zeile 8 - Zeile 14 Spalte 2, Zeile 25 - Zeile 42 Spalte 3, Zeile 1 - Zeile 49 Beispiel 3 Ansprüche Spalte 7, Zeile 30 - Spalte 8, Zeile 18 -----	1-32
A	MENDLING WERNER ET AL: "Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review", ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, Bd. 293, Nr. 3, 27. Oktober 2015 (2015-10-27), Seiten 469-484, XP035879005, ISSN: 0932-0067, DOI: 10.1007/S00404-015-3914-8 [gefunden am 2015-10-27] das ganze Dokument Seite 475, linke Spalte, Zeile 22 - rechte Spalte, Zeile 28 -----	1-32
X	US 2010/256238 A1 (TANOUE YASUHISA [JP] ET AL) 7. Oktober 2010 (2010-10-07) Beispiele 1-9 Vergleichsbeispiele 1-2 -----	1,3,4, 7-10,12, 13,29
X	EP 0 923 937 A2 (COUNCIL SCIENT IND RES [IN]) 23. Juni 1999 (1999-06-23) Absatz [0001] Absatz [0102] Beispiel 6 Beispiel 11 -----	1-5, 7-14,16, 17,20, 29,32

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2018/081253

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2007131253	A2	22-11-2007	AU	2007250502 A1	22-11-2007
			CA	2651726 A1	22-11-2007
			CN	101484162 A	15-07-2009
			CY	1119094 T1	10-01-2018
			DK	2018164 T3	12-06-2017
			EP	2018164 A2	28-01-2009
			EP	3192507 A1	19-07-2017
			ES	2627268 T3	27-07-2017
			HR	P20170793 T1	06-10-2017
			HU	E033499 T2	28-12-2017
			JP	2009536926 A	22-10-2009
			LT	2018164 T	10-07-2017
			PL	2018164 T3	31-08-2017
			PT	2018164 T	12-06-2017
			RU	2008148977 A	20-06-2010
			US	2009208558 A1	20-08-2009
			US	2014030312 A1	30-01-2014
			WO	2007131253 A2	22-11-2007
WO 02078648	A2	10-10-2002	AR	033023 A1	03-12-2003
			AT	288752 T	15-02-2005
			AU	2002246119 B2	07-04-2005
			CA	2437789 A1	10-10-2002
			CN	1531430 A	22-09-2004
			CZ	20032599 A3	15-09-2004
			DE	60202946 T2	07-07-2005
			EP	1390031 A2	25-02-2004
			ES	2236495 T3	16-07-2005
			HK	1063282 A1	09-09-2005
			HU	0303961 A2	29-03-2004
			JP	2004528317 A	16-09-2004
			NZ	528407 A	28-04-2006
			PL	362858 A1	02-11-2004
			PT	1390031 E	31-05-2005
			US	2004101538 A1	27-05-2004
			WO	02078648 A2	10-10-2002
			ZA	200306434 B	29-04-2004
US 5686089	A	11-11-1997	CA	2177683 A1	29-06-1995
			EP	0735861 A1	09-10-1996
			JP	H09510185 A	14-10-1997
			US	5686089 A	11-11-1997
			WO	9517165 A2	29-06-1995
US 2010256238	A1	07-10-2010	JP	4526598 B2	18-08-2010
			JP	W02009028650 A1	02-12-2010
			US	2010256238 A1	07-10-2010
			WO	2009028650 A1	05-03-2009
EP 0923937	A2	23-06-1999	KEINE		