



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126691** (13) **C2**  
(51) МПК (2022.01)

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

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2020 03534</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>14.11.2018</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>12.01.2023</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>17201650.3, 17201651.1</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>14.11.2017, 14.11.2017</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP, EP</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>10.09.2020, Бюл.№ 17</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>11.01.2023, Бюл.№ 2</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/EP2018/081253, 14.11.2018</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Ное Меріон (АТ), Ное Крістіан (АТ)</b></p> <p>(73) Володілець (володільці): <b>ПРОФЕМ ГМБХ, Riglergasse 4, 1180 Wien, Austria (АТ)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2007/131253 A2, 22.11.2007 WO 02/078648 A2, 10.10.2002 US 5 686 089 A, 11.11.1997 US 2010/256238 A1, 07.10.2010 EP 0 923 937 A2, 23.06.1999 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, vol. 293, no. 3, doi:10.1007/S00404-015-3914-8, ISSN 0932-0067, (20151027), pages 469 - 484, (20151027), XP035879005</b></p>
---	--

**(54) ЕМУЛЬСІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується емульсії для місцевого лікування шкірних інфекцій і інфекцій слизової оболонки, що складається з водної фази і масляної фази, яка містить протигрибковий засіб і нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), в якій: (а) НПЗЗ являє собою диклофенак в концентрації від 0,1 до 0,5 % мас., індометацин в концентрації від 0,1 до 0,4 % мас., напроксен

UA 126691 C2

в концентрації від 1 до 5 % мас., ібупрофен в концентрації від 0,5 до 2,5 % мас., дексібупрофен в концентрації від 0,25 до 1,25 % мас., кетопрофен в концентрації від 0,25 до 1,25 % мас., мефенамінову кислоту в концентрації від 0,5 до 4 % мас. або лорноксикам в концентрації від 0,02 до 0,04 % мас., при цьому НПЗЗ присутній у формі солі; (b) масове відношення водної фази до масляної фази в цій емульсії становить від 2,0 до 2,7 з урахуванням речовин, розчинених у фазах; і (c) значення рН емульсії становить не менше 6,5 і не більше 8,5.

Винахід відноситься до емульсій для лікування інфекцій слизової оболонки, зокрема запальних вагінальних інфекцій.

WO 2007/131253 A2 відноситься до застосування протигрибкової активної речовини і інгібітору адгезії епітеліальних або ендотеліальних клітин для одержання комбінованого лікарського засобу для місцевого лікування кандидамікозів, обраних з вульвовагінального кандидозу, кандидозу ротоглотки (оральної молочниці), кандидозної попрілості (кандидозної піттиці) і інтритригинозної екземи.

WO 02/0768648 A2 відноситься до фармацевтичних композицій для місцевого застосування, які містять протигрибковий засіб, наприклад, тербінафін, і другу активну речовину, наприклад, диклофенак або індометацин. Композиції можуть бути використані для профілактики або лікування грибкових інфекцій, особливо спричинених дерматофітами.

US 5686089 A відноситься до фармацевтичних композицій для місцевого застосування, які містять антимікробну активну речовину і зволожувальний компонент. Композиції можуть бути використані, наприклад, для вагінальних грибкових інфекцій.

Mending et al. (Mending, 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) описує можливості лікування вагінальних інфекцій деквалінію хлоридом.

Завданням цього винаходу є створення удосконалених препаратів НПЗЗ, які особливо придатні для лікування інфекцій і запалення слизової оболонки. Зокрема, метою винаходу є створення комбінованих препаратів протигрибкового засобу і НПЗЗ, оскільки вони дуже добре придатні для місцевого лікування вагінальних і шкірних грибкових інфекцій. Такі емульсії також повинні бути ефективними при стійких грибкових інфекціях, які виникають, зокрема, у вагінальній області, і повинні бути мікробіологічно і хімічно стабільними.

Відповідно, цей винахід відноситься до емульсії, переважно в формі мазі або крему, яка включає водну фазу і масляну фазу (жирову фазу), яка містить НПЗЗ, і яка відрізняється тим, що (а) НПЗЗ у водній фазі знаходиться в діапазоні концентрацій, який відповідає 1/2-1/10 від стандартної концентрації для цих активних речовин в інших складах по відношенню до одиничної дози; (b) масове відношення водної фази до масляної фази в зазначеній емульсії становить від 2,0 до 2,7; і (c) значення рН емульсії становить не менше 6,5 і не більше 8,5, переважно в діапазоні від 7,0 до 8,0; переважно для лікування інфекцій слизової оболонки і запалення слизової оболонки, зокрема для використання при місцевому лікуванні інфекцій слизової оболонки і запалення слизової оболонки.

Крім того, цей винахід відноситься до емульсії, переважно в формі мазі або крему, яка включає водну фазу і масляну фазу (жирову фазу), яка містить протигрибковий засіб і НПЗЗ, і яка відрізняється тим, що (а) НПЗЗ присутній у водній фазі в діапазоні концентрацій, який відповідає 1/2-1/10 від стандартної концентрації цих активних речовин в інших складах по відношенню до одиничної дози; (b) масове відношення водної фази до масляної фази в цій емульсії становить від 2,0 до 2,7; і (c) значення рН емульсії становить не менше 6,5 і не більше 8,5, переважно в діапазоні від 7,0 до 8,0; переважно для лікування шкірних і вагінальних грибкових інфекцій, зокрема для використання при місцевому лікуванні вагінальних грибкових інфекцій.

Цей винахід пропонує вдосконалені препарати типу, описаних у вступі. Зокрема, препарати винаходу демонструють не тільки оптимізовану фармакокінетику при впливі безпосередньо в місці інфекції, але також оптимальну фармакодинаміку. Препарати відповідні винаходу забезпечують достатню ефективність НПЗЗ при використанні в низьких концентраціях, тобто, з невеликими побічними ефектами. У разі комбінованих препаратів відповідних винаходу, це не тільки забезпечує особливо хорошу ефективність протигрибкового засобу, але також значно покращує взаємодію з НПЗЗ шляхом забезпечення достатньої ефективності через низьку концентрацію НПЗЗ без прояву побічних ефектів (подразнення, печіння тощо), які можуть розвиватися. На практиці це призводить до того, що комбінації протигрибкових засобів і НПЗЗ, які раніше не використовувалися через ці причини, пов'язані з побічними ефектами, можуть бути доступні для пацієнтів з навчаннями з цим винаходом, і тепер цим пацієнтам може бути забезпечена успішна терапія. Однак відповідно з винаходом було показано, що концентрація НПЗЗ у водній фазі має вирішальне значення для оптимального фармакодинамічного ефекту. Доступність введеного НПЗЗ досягається за рахунок взаємодії способу приготування, відношення вода/масло і значення рН, яке забезпечує переважну присутність НПЗЗ в формі його солі.

Перевага НПЗЗ, які використовуювані відповідно з винаходом, обрані з групи, яка складається з диклофенаку, бупрофену, ібупрофену, дексипрофену, кетопрофену, флурбипрофену, піроксикаму, мелоксикаму, лорноксикаму, флуфенамової кислоти, мекфенамінової кислоти,

напроксену і індометацину. Стандартна концентрація диклофенаку, використовуваного у лікарських препаратах, схвалених для місцевого лікування, знаходиться в діапазоні від 1 до 2 % (10 мг/г або 20 мг/г). Згідно винаходу диклофенак використовують у концентрації від 0,1 % до 0,5 % (1-5 мг на 1 г крему), переважно від 0,2 % до 0,35 %. Звичайна концентрація у медикаментах, схвалених для місцевого лікування, в яких використовується ібупрофен, становить 5 % (50 мг/1 г крему/гелю). Згідно з винаходом ібупрофен використовують в переважній кількості від 0,5 до 2,5 % (5-25 мг на 1 г крему), переважно від 1 до 2 %. Додаткові приклади переважних НПЗЗ і їх переважних кількостей ("концентрація відповідно з винаходом") по відношенню до "стандартних" доз можна знайти в Таблиці А.

Таблиця А

Активна речовина	Окрема доза	Максимальна добова доза	Приклад	Окрема доза	Максимальна добова доза	Приклад	Концентрація відповідно з винаходом
	Перорально/внутрішньовенно			Місцево			
Диклофенак натрію	25-75 мг	150-225 мг	Вольтарен 50 мг таблетки 75 мг ампули	40-80 мг	240 мг	Вольтадол анальгезуючий гель 1 %, 10 мг/г 2 % 20 мг/г	0,2-0,5 мас. %
Індометацин	25-75 мг	50-150 мг	Індоцид 25 мг-75 мг	20-40 мг	40-80 мг	Індомет Гель 1 %, 10 мг/г	0,1-0,4 мас. %
Напроксен	250-500 мг	1000 мг	Напроксен FT 250/500 мг, напроксен суспензія 50 мг/мл				0,5-2,5 мас. %
Ібупрофен	200-800 мг	2400 мг	Ібупрофен FT 200/400/800 мг	100-250 мг	1000 мг	Ібутроп крем/гель 5 %, 5 г/100 г	0,5-2,5 мас. %

В контексті цього винаходу наступні НПЗЗ є особливо переважними

НПЗЗ	Бажана концентрація (мас. %)	Бажана індивідуальна доза (мг)
Диклофенак	0,1-0,5 (переважно 0,2-0,4)	4-8 мг
Індометацин	0,1-0,4	2-8 мг
Напроксен	1-5	20-100 мг
Ібупрофен	0,5-2,5	10-50 мг
Дексипрофен	0,25-1,25	5-25 мг
Кетопрофен	0,25-1,25	5-25 мг
Мефенамінова кислота	0,5-4	10-40 мг
Лорноксикам	0,02-0,04	0,4-0,8 мг

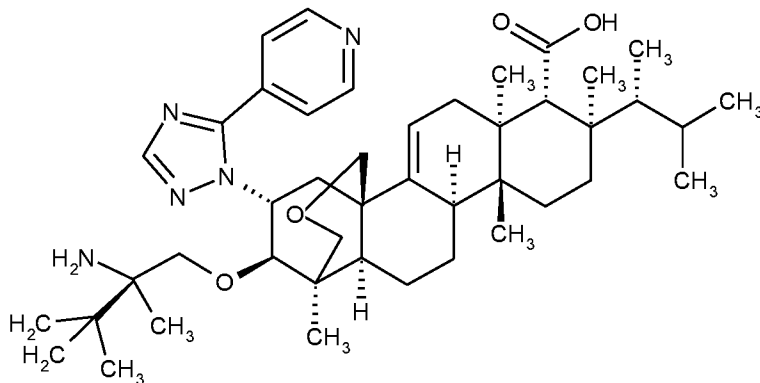
Згідно винаходу, було показано, що лікування грибкових захворювань, зокрема кандидамікозом, може бути особливо ефективно здійснено з допомогою комбінованого препарату з протигрибкового засобу і лікарського засобу, який в той же час впливає на адгезію мікроорганізмів. Лікарські засоби переважно застосовують місцево, тому що таким чином досягається безпосереднє місце дії, і одночасно виникає мінімальне системне навантаження. Такі комбінації активних речовин захищені патентами, зазначеними в WO 2007/131253 A2.

Предмет винаходу належить до лікарських комбінацій, особливо придатних для вагінального застосування, а також до їх приготування і застосування. Зважаючи на особливі фізіологічні і патофізіологічні умови у піхві, особливий склад і спеціальний спосіб приготування виявилися особливо корисними. Додержання певних параметрів призводить до особливо хорошого терапевтичного ефекту при лікуванні вагінальних інфекцій.

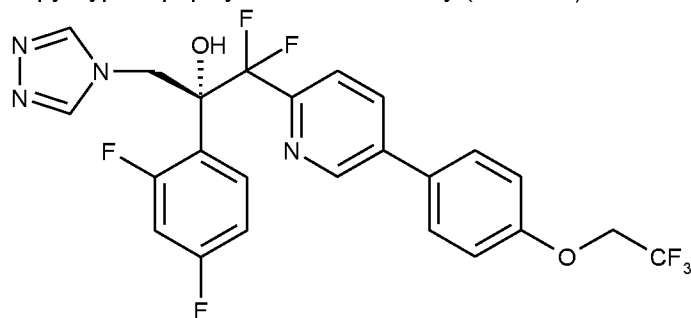
Стосовно компонента, який інгібує адгезію, це з'єднання відноситься тільки до групи НПЗЗ (нестероїдних протизапальних засобів), оскільки препарати цієї групи мають анальгетичну і протизапальну дію на додаток до антиадгезивного ефекту, який запобігає адгезії. Ці обидва ефекти, зокрема протизапальний ефект, особливо переважні при рецидивних формах кандидамікозу, оскільки вони пов'язані з хронічним запаленням і сильним болем.

Переважними НПЗЗ є диклофенак, ібупрофен, дексібупрофен, кетопрофен, флурбипрофен, мефенамінова кислота, напроксен, лорноксикам і індометацин. Переважними протигрибковими засобами є ністатин, циклопірокс або циклопіроксоламін, або протигрибкові засоби з групи азолів (імідазоли, триазоли, тетразоли), такі як-от клотримазол, флуконазол, міконазол, ітраконазол, тіконазол, вориконазол, біфоназол, еконазол, ізоконазол, фентіконазол, сертаконазол, кетоконазол, позаконазол, квілсеконазол, отесеконазол (VT-1161), і ібрексафунгерп (SCY-078).

Структурна формула ібрексафунгерпу (SCY-078).



Структурна формула отесеконазолу (VT-1161).



Несподівано, під час застосування було показано, що для досягнення оптимального ефекту співвідношення пропорцій протигрибкового засобу і НПЗЗ має особливе значення. У комбінаціях протигрибкового засобу з НПЗЗ протигрибковий засіб можна використовувати при стандартному дозуванні (клотримазол 1-10 %, кетоконазол 1-5 %, переважно 2 %, ністатин 100 000 МО/мл або г). Оскільки НПЗП надає однаковий вплив на збудник, як у піхві, так і у вагінальному епітелії, з одного боку, місцеве застосування лікарського засобу, коли його наносять безпосередньо на місце дії, явно перевершує системне застосування, а з іншого боку, НПЗЗ слід використовувати у набагато більш низьких дозах, ніж в стандартних системних застосуваннях як анальгетик. При вагінальному застосуванні терапевтичний ефект вже досягається при кількості від 1/10, переважно 1/5 від концентрації активної речовини, яку використовують в стандартних дермальних складах НПЗЗ (у разі диклофенаку від 200 до 500 мг/100 г мазі). Отже, низька концентрація активної речовини також особливо корисна, оскільки системне поглинання НПЗЗ незначно і відсутній ризик системних побічних ефектів. У той самий час необхідно враховувати, що місцеве застосування на слизових оболонках може легко привести до передозування НПЗЗ (наприклад, крем з диклофенаком з концентрацією від 0,5 % є болючим, і швидкий ефект знеболення більше не проявляється). Про небажаність застосування комерційних кремів, які містять НПЗЗ (1-2 % диклофенаку, 5 % ібупрофену) на слизових оболонках попереджають різні інструкції з застосування (наприклад, інструкції з застосування для вольтарен-емульгелю, ібутоп-гелю), оскільки вони можуть призвести до подразнення слизової оболонки, що протидіє протизапальному ефекту. Отже, відповідно до винаходу НПЗЗ не слід використовувати у кількості, що перевищує 50 % від стандартного мінімального складу для дермального застосування. Подразнення може виникнути вже при такій концентрації. Тобто, концентрація активної речовини НПЗЗ, яку передбачається

застосовувати, переважно знаходиться в межах відносно невеликого терапевтичного вікна, яке становить 10-60 %, переважно 20-40 % від значення, яке зазвичай використовують у складах для місцевого застосування. Відповідно, особливо переважна емульсія у відповідності до цього винаходу містить диклофенак як НПЗЗ, причому диклофенак міститься в діапазоні концентрацій від 0,2 до 0,4 % від маси емульсії. Ще більш переважно, диклофенак присутній в діапазоні концентрацій від 0,2 до 0,35 % мас. від маси емульсії. Найбільш доцільним є діапазон концентрацій 0,25-0,35 % мас. Більш високі пропорції нижчих спиртів, таких як-от етанол або ізопропанол (> 10 %), підсилюють подразнювальну дію і, отже, протидіють знеболювальному і протизапальному ефекту.

Відомо, що пошук лікарської форми для місцевого застосування у піхву утруднений тим фактом, що лікарський засіб може легко витікати при нанесенні, що ускладнює надійне дозування і не забезпечує достатньої тривалості дії. Зважаючи на відносно вузьке терапевтичне вікно, для лікарських засобів відповідно до цього винаходу необхідно, щоб для досягнення потрібного терапевтичного ефекту активна речовина, перш за все НПЗЗ-компонент, безпечно залишається в місці дії. З цієї причини відношення масляної фази, яка містить протигрибковий засіб, до водної фази, яка містить НПЗЗ в лікарському засобі, знаходиться у відносно вузькому діапазоні. Розчини, емульсії або гелі з високим вмістом води і/або спирту повинні бути виключені як лікарські форми відповідні цьому винаходу, оскільки слід очікувати неконтрольованої втрати при витіканні з піхви.

Напівтверді емульсії (масло-у-воді або вода-у-маслі), переважно у формі крему, особливо добре придатні для ефективного і концентрованого нанесення активних речовин на поверхні з біоплівками. В'язкість емульсій в значній мірі визначається відношенням води до масла. Несподівано було виявлено, що відношення води до масла має особливе значення при приготуванні емульсії. Велика частка жирових компонентів перешкоджає розвитку ефективності. Навпаки, більш низька частка жиру призводить до сильнішого подразнювального ефекту. Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту відношення води до масла не повинне перевищувати 2,7. Вище цього рівня активна речовина вимивається занадто швидко з виділенням з піхви, що означає, що не вистачає часу для прояву антиадгезивної дії на зовнішньому шарі вагінального епітелію, до якого прилипає грибок. (Активна речовина, яка вимивається дуже швидко, коли відношення води до масла надто велике, може додатково викликати подразнювальну дію в якості побічного ефекту).

Несподівано було виявлено, що хронічні грибкові захворювання піхви часто викликані не сильнішою стійкістю патогенних мікроорганізмів, а скоріше одночасним хронічним запаленням вагінального епітелію, яке спочатку викликається інфекцією. У таких хронічних випадках лікування може бути досягнуто тільки при гарантії, що НПЗЗ залишається у піхві.

Точно так само, як і у випадку надто великої кількості води в емульсії, що надає негативний вплив, слід уникати надто великої кількості жиру. Зважаючи на низьку концентрацію, в якій використовують нестероїдні протизапальні засоби, для досягнення терапевтичного ефекту особливо важливо, щоб вивільнення активної речовини в місці дії було швидким і не затяжним. Повільне вивільнення, наприклад, з масляної фази, не гарантує досягнення необхідної терапевтичної концентрації в місці дії. З цієї причини масове відношення вода-масло в емульсії не має падати нижче 2,0. Отже, значення масового відношення води до масла емульсій відповідно з винаходом також має інтервал між 2,0 і 2,7, переважно між 2,1 і 2,6, ще більш переважно між 2,2 і 2,55.

Важливо, щоб НПЗЗ були у формі солі (або в іонній формі) відповідно до винаходу, як під час введення, так і під час використання. Тому їх включення до складу є важливим. Коли НПЗЗ включений в його вільній формі, або коли він був включений у вигляді солі в масляну фазу, терапевтичний ефект значно погіршується. У той час як протигрибковий засіб переважно вводять в масляну фазу і він присутній в ній, спосіб, відповідний винаходу, зазвичай включає введення НПЗЗ у водну фазу до приготування емульсії. Альтернативно, тверда сіль НПЗЗ може бути включена в готову (в основному) емульсію в тонкомеленій кристалічній або мікронізованій формі або у вигляді гідрогелю.

Швидке вивільнення забезпечується, якщо активна речовина присутня у водній фазі емульсії, що передбачає присутність НПЗЗ у вигляді солі. Більшість НПЗЗ є слабкими кислотами зі значенням рКа 4-5 (диклофенак 4,15; ібупрофен 4,91; мефенамінова кислота 4,2; індометацин 4,5; напроксен 4,2). Відповідно, вони вже присутні у слабо кислому середовищі, частково у вільній формі, і, в такий спосіб, екстрагуються у масляну фазу, що може призвести до зниження ефекту або втрати ефекту. Оскільки при зменшенні значення рН частка діючої речовини в НПЗЗ, присутньому у вигляді вільної кислоти, збільшується у масляній фазі,

значення рН, рівне щонайменше 6, є придатним для того, щоб надавати терапевтичний вплив лікарських засобів у концентраціях активної речовини відповідних винаходу.

5 Переважно емульсія винаходу придатна для вагінального застосування. Непридатними для вагінального застосування є, наприклад, композиції, які мають високий вміст речовин, що ушкоджують слизову оболонку, наприклад, етанолу або ізопропанолу. Тому переважно емульсія винаходу містить не більше 10 % мас., зокрема не більше 5 % мас. етанолу. Також переважно емульсія винаходу містить не більше 15 % мас., зокрема не більше 7,5 % мас. ізопропанолу.

10 Комбінація ліпофільного протигрибкового засобу структурного типу клотримазолу зі слабкими кислотами НПЗЗ також означає, що комбінація стабільна тільки в межах відносно вузького діапазону рН. За рН нижче 6 клотримазол стає нестабільним, тоді як при застосуванні НПЗЗ може спостерігатися зниження хімічної стабільності в лужному середовищі (у разі диклофенаку при рН 8,00-8,5). На хімічну стабільність додатково впливають, в свою чергу, співвідношення води і масла і частка алкогольних речовин. У комбінованих лікарських препаратах азолів і кислих НПЗЗ несприятливі умови для стабільності виникають через пряму 15 реактивність активних речовин. Слід також зазначити, що значення рН емульсії впливає на фундаментальну фізіологічну сумісність. З цієї причини відносно вузькі межі також прописані у відношенні значення рН композиції. Згідно винаходу (водна фаза емульсії) має значення рН в діапазоні від 6,5 до 8,5, переважно 7-8.

20 Оскільки введення солі НПЗЗ у протигрибковий лікарський засіб робить значення рН більше лужним, консервант, який зазвичай використовується в порівнянних емульсіях, які містять лише клотримазол, не завжди є достатньо ефективним. Тобто, напівтверді протигрибкові препарати відповідно до цього винаходу переважно захищені від мікробного впливу такими консервантами і антисептиками, які ефективні в діапазоні рН емульсії. У препаратах відповідних винаходу, які використовуються для лікування виключно грибової інфекції, вміст антисептика підтримують на 25 низькому рівні відповідним чином, щоб не порушувати нормальну мікрофлору піхви. Біоплівки, що утворюються в результаті росту грибів, часто містять не лише гриби, а й інші патогенні мікроорганізми.

Просто збільшивши концентрацію антисептика відповідним чином, навіть такі змішані інфекції можна виявити терапевтично. Отже, додавання більшої кількості антисептика, достатньої для гострого антимікробного ефекту, до заявлених лікарських засобів є додатковим 30 об'єктом винаходу. Переважними антисептиками є четвертинні амонійні солі, такі як-от бензалконію хлорид і деквалінію хлорид, а також феноксиетанол. Переважні концентрації становлять щонайменше 0,2 % мас. для бензалконію хлориду, щонайменше 0,2 % мас. для деквалінію хлориду і щонайменше 2 % мас. для феноксиетанолу.

35 Серед бактеріальних мікроорганізмів, виявлених у вагінальних біоплівках, типові кишкові мікроби, такі як-от *Enterobacter*, *E.coli* і/або, наприклад, *Klebsiella pneumoniae*, а також анаероби, такі як-от *Gardnerella vaginalis* і *Prevotella* spp., відіграють особливу роль. Вони також охоплюються заявленими антисептиками, але в доведених випадках такої інфекції доцільно використовувати антибіотики, активний проти анаеробів, як заміни або на додаток до 40 антисептика. Таким чином, додавання антибіотика, який є ефективним проти анаеробних мікроорганізмів, становить ще один предмет винаходу. Переважними антибіотиками є фосфоміцин, кліндаміцин, метронідазол, нітрофурантоїн, нітрофуразон, ніфурател, ніфуроксацин, нітроксолин, триметоприм, сульфадіазин і кокотримаоксазол.

45 Вирішальним для руйнування біоплівки є присутність НПЗЗ в описаних концентраціях і умовах в емульсії в описаній композиції і в описаних пропорціях.

Поверхні слизової оболонки створюють ідеальні умови для формування біоплівок, які особливо стійкі до терапії. Впливаючи на вологе фізіологічно кисле середовище піхви, мікробіом піхви надає вирішальний вклад в ефективність лікарських форм місцевого застосування, оскільки доступність ліків залежить від рН. Ці стани є однією з причин того, що зараз комерційні 50 протигрибкові препарати місцевої дії мають дуже обмежений успіх в лікуванні хронічного вульвовагініту, особливо у разі змішаних інфекцій з бактеріями. Композиція лікарських комбінацій відповідно до винаходу в описаних комбінаціях особливо придатна для лікування також складного хронічного вагінального запалення.

Оскільки утворення біоплівок також відбувається при багатьох шкірних грибових інфекціях, емульсії відповідно до цього винаходу також дуже добре придатні для лікування мікозів, особливо кандидамікозів, а також малассезіозів.

Тобто, емульсії відповідні винаходу переважно призначені для використання при лікуванні шкірних і вагінальних грибових інфекцій, зокрема, для застосування при місцевому лікуванні вагінальних грибових інфекцій. У загальному випадку емульсії відповідні винаходу можна 60 використовувати для лікування інфекційних захворювань, зокрема вагінальних інфекцій,

викликаних *Candida albicans*, або змішаних вагінальних інфекцій, викликаних *Candida albicans* і бактеріями, такими як-от *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis* або *Prevotella spp.* Конкретний варіант здійснення цього винаходу стосується його застосування у лікуванні бактеріального вагінозу. Ще один конкретний варіант здійснення цього винаходу

5 стосується його застосування для лікування грибкових і змішаних інфекцій шкіри і слизової оболонки, переважно кандидамікозів, зокрема, кандидозу, кандидозу ротоглотки (оральної молочниці), кандидозної попрілості (кандидозної піттиці), анальної екземи, інтертригинозної екземи, і малассезіозів (висівкоподібного лишаю).

Оскільки у разі хронічних інфекцій запалення епітелію може зберігатися, цей винахід також відноситься до емульсій, які не містять протигрибкову або протимікробну активну речовину. Завдяки надійному вивільненню НПЗЗ, забезпеченому в результаті застосування спеціальної композиції, ці емульсії дуже добре придатні для подальшого лікування інфекцій слизової оболонки, особливо при запаленні піхви. Такі напівтверді емульсії також дуже добре придатні для лікування хронічного запалення, викликаного іншими причинами, особливо запалення

15 слизових оболонок і безпосередньо прилеглих тканин. Прикладами цього можуть служити подальше лікування хронічного циститу, атрофічного вагініту або запалення анальної слизової оболонки. Таким чином, емульсії відповідні винаходу особливо придатні для застосування при лікуванні запалення слизової оболонки і інфекцій слизової оболонки, особливо вагінальних інфекцій і вагінального запалення, особливо хронічного запалення і інфекцій.

20 Далі винахід буде пояснений більш детально з допомогою наступних креслень і прикладів, якими він не обмежується.

Опис доданих креслень

Фіг. 1: Клінічні випробування II фази. Щоденники оцінки болю у пацієток з рецидивним вульвовагінальним кандидозом (RVVC), яких лікували емульсіями винаходу, які містять різні

25 концентрації диклофенаку натрію (CP1: 0,2 % мас., CP2: 0,3 % мас., CP3: 0,4 % мас.), або контрольною композицією без диклофенаку натрію ("препаратом порівняння") за винаходом. Інтенсивність болю реєструвалася пацієтками під час запису за шкалою болю від 0 до 10. Діаграма показує середні значення груп лікування протягом курсу лікування. При CP1 спостерігається швидке зниження інтенсивності болю, але крива загоєння вирівнюється, як

30 тільки денну дозу зменшують вдвічі (з 4-го дня). CP2 показує оптимальний процес загоєння. Вже на 2-й день рівень болю знизився до 50 % від початкового значення.

Приклади

Попередні зауваження

35 Зміни в способі приготування і в процентному складі суміші масло-у-воді, відповідної базовому складу А, показали несподівані зміни в клінічній ефективності у порівнянні зі звичайними відношеннями доза-ефект. Значно покращена або, можливо, також знижена ефективність може бути зумовлена особливо швидким початком дії (місцеве полегшення болю) або затримкою початку дії, або посиленням існуючого болю.

Приклад 1 – Базовий склад

40

Таблиця 1

Базовий склад А.

Склад емульсії	
Клотримазол	1,00
Диклофенак натрію	0,20
Сорбітан моностеарат	2,00
Полісорбат 60	1,50
Цетилпальмітат	3,00
2-октилдодеканол	13,50
Цетостеариловий спирт	10,00
Бензиловий спирт	1,00
Очищена вода, Євр. Фарм.	67,80
Всього	100,00
pH	7,8

Якщо концентрація НПЗЗ змінюється, в кожному разі його замінюють на очищену воду; вміст ліпідних компонентів залишається незмінним, якщо не вказано інше. Клінічна ефективність таких препаратів пов'язана з клінічно ефективним базовим складом А.

## Залежність клінічної ефективності від рН.

Склад	Концентрація, % мас.	Концентрація, % мас.
Клотримазол	1	1
Диклофенак натрію	0,25	0,25
Сорбітан моностеарат	2	2
Полісорбат 60	1,5	1,5
Цетилпальмітат	3	3
2-октилдодеканол	13,5	13,5
Цетилстеариловий спирт	10	10
Феноксіетанол	1	0
Бронопол	0,1	0
Сорбінова кислота	0	0,2
Буферний розчин	0,2201	0,0874
Очищена вода, Євр. Фарм.	67,4299	68,4626
Всього	100	100
рН	7,5	5,6
Клінічна ефективність	Відповідає	Знижена
Мікробіологічна стабільність	Відповідає	Відповідає

Приклад 2. Варіації діапазону рН і клінічна ефективність.

5 Зміни щодо консервантів пов'язані зі змінами значення рН. Наведені приклади були виконані відповідно до загальних правил з приготування 1. Регуляцію значення рН для досягнення оптимального ефекту розглянутого консерванту здійснювали шляхом додавання відповідних буферних розчинів, якими заміняли відповідну кількість очищеної води.

10 Значення рН має суттєвий вплив на локально біодоступну кількість активної речовини, зрушуючи частку вільної активної речовини у порівнянні з пропорцією, яка присутня у вигляді солі. Залежно від значень рКа використовуваної нестероїдної протизапальної системи, це призводить відповідно до цього винаходу до оптимуму рН комбінованих препаратів відповідно до винаходу.

Приклад 3. Вплив відношення водної фази/масло.

15 Дивно, але зміни в в'язкості явно впливають на клінічну ефективність навіть при невеликому діапазоні варіацій. Зазначені приклади були виконані відповідно до загальних правил приготування 1 шляхом зміни вмісту жирних компонентів і вмісту води.

Збільшення вмісту води і, отже, зниження в'язкості призводить до місцевого подразнення і зниження клінічної ефективності за рахунок збільшення вивільнення і підвищеного змочування слизових оболонок.

20

## Вплив масового відношення водної фази/масла на клінічну ефективність

Фаза	Жировий компонент/ в'язкість знижені		Основні композиції		Жировий компонент/ в'язкість підвищені	
	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Клотримазол (масло)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Диклофенак натрію (вода)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Сорбітан моностеарат (-)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Полісорбат 60 (-)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Цетилпальмітат (масло)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
2-октилдодеканол (масло)	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5	14,5
Цетилстеариловий спирт (масло)	7,5	5	10	10	14	16
Бензиловий спирт (масло)	1,0	1,0	1,0		1,0	1,0
Феноксіетанол (масло)				1,0		
Пропіленгліколь (вода)				7		

Вода (вода)	70,2	72,7	67,75	60,7	63,7	60,7
Всього	100	100	100	100	100	100
Клінічна ефективність	Подразнення	Подразнення	Відповідає	Відповідає	Знижена	Знижена
Всього водної фази	70,5	73,0	68,0	68,0	64,0	61,0
Всього масляної фази	26	23,5	28,5	28,5	32,5	35,5
Водна фаза/масляна фаза	2,7	3,1	2,4	2,4	2,0	1,7

5 Щоб розрахувати масове відношення водної фази до масляної фази, окремі пропорції водної і масляної фаз підсумовані, як показано в таблиці. Оскільки емульгатори, наприклад, сорбітан моностеарат і полісорбат 60, розташовані на межах поділу між двома фазами, вони не відносяться ані до водної, ані до масляної фази.

10 Якщо розрахувати відношення водної фази до масляної фази концентрованої емульсії (тобто проміжного продукту компонентів А, В, J, С, Е, G, Н і половини К) прикладу 2 з WO 02/0768648 А2, одержують відношення 3,1 (масляна фаза: тербінафін, бутилгідрокситолуол, бензиловий спирт, ізопропілмірістат, всього 11,52 г/100 г; водна фаза: диклофенак натрію і вода, всього 35,94 г/100 г; відношення 3,1). Отже, така емульсія має відношення води до масла поза рамками винаходу і тому не придатна в контексті цього винаходу.

15 Альтернативно, масове відношення водної фази до масляної фази може бути розраховане без урахування речовин, розчинених у фазах (клотримазолу, диклофенаку натрію, бензилового спирту, цетилстеарилового спирту). При такому методі розрахунку тільки вода і пропіленгліколь будуть віднесені до водної фази в Таблиці 3, а цетилпальмітат, 2 октилдодеканол і цетилстеариловий спирт – до масляної фази. Відношення вода-масло 2,7; 3,1; 2,4; 2,4; 2,0; 1,7, наведені в Таблиці 3, будуть відповідати значенням 2,9; 3,4; 2,6; 2,6; 2,1; 1,8 відповідно до цього методу розрахунку. Діапазон відповідний винаходу від 2,0 до 2,7 відповідатиме діапазону від 2,1 до 2,9 в відповідно до цього методу розрахунку.

20 Однак в контексті цього винаходу розрахунок масового відношення водної фази до масляної фази слід виконувати, як показано в Таблиці 3, тобто з урахуванням речовин, розчинених в фазах.

Приклад 4. Варіація нестероїдного протизапального засобу.

25 Замість диклофенаку різні інші нестероїдні протизапальні засоби додавали до базового складу А, і досліджували їх клінічну ефективність.

Таблиця 4

Варіації нестероїдних протизапальних засобів.

№ складу	Нестероїдний протизапальний засіб	Препарат	Варіант препарату	Ефективність
1,1	мефенамінова кислота	1 г/100 г	Основний склад А + мікронізована мефенамінова кислота	Відповідає
1,2	Індометацин	0,15 г/100 г	Основний склад А + мікронізований індометацин	Відповідає
1,3	Ібупрофен	1 г/100 г	Основний склад А + ібупрофен гідрогель	Відповідає
1,4	Ібупрофен	0,5 г/100 г	Основний склад А + ібупрофен гідрогель	Відповідає
1,5	Напроксен	1 г/100 г	Основний склад А + напроксен мікронізований	Відповідає

Приклад 5. Оптимальна концентрація.

30 Згідно з базовим складом А, готували емульсії з різними концентраціями диклофенаку натрію і тестували їх клінічну ефективність.

Таблиця 5

Залежність клінічної ефективності від концентрації НПЗЗ.

	Концентр., мас, %	Концентр., мас., %	Концентр., мас., %	Концентр., мас., %
Клотримазол	1	1	1	1
Диклофенак натрію	0,1	0,25	0,5	0,75
Сорбітан моностеарат	2	2	2	2
Полісорбат 60	1,5	1,5	1,5	1,5
Цетилпальмітат	3	3	3	3
2-октилдодеканол	13,5	13,5	13,5	13,5
Цетилстеариловий спирт	10	10	10	10
Бензиловий спирт	1	1	1	1
Очищена вода, Євр. Фарм.	67,9	67,75	67,5	67,25
Всього	100	100	100	100
pH	7,6	7,8	8,1	8,1
Клінічна ефективність	Дещо знижена	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам, викликає невелике подразнення	Викликає подразнення слизової оболонки

Приклад 6: Варіація консервантів і мікробіологічна стабільність.

- 5 Спільне використання клотримазолу і НПЗП змінює як мікробіологічну, так і хімічну стабільність [Літ. Факмакопея] у порівнянні із порівнюваним складом клотримазолу через зсуви pH в емульсійній системі.

Таблиця 6

Варіанти з різними консервантами.

Склад	% мас.	% мас.	% мас.	% мас.	% мас.
Клотримазол	1	1	1	1	1
Диклофенак натрію	0,4	0,3	0,3	0,25	0,25
Сорбітан моностеарат	2	2	2	2	2
Полісорбат 60	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Цетилпальмітат	3	3	3	3	3
2-октилдодеканол	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5
Цетилстеариловий спирт	10	10	10	10	10
Пропіленгліколь		7	5		
Феноксіетанол	4	1	1	1	
Бронопол				0,1	
Сорбінова кислота					0,2
Буферний розчин				0,2201	0,0874
Очищена вода, Євр. Фарм	64,6	60,7	62,7	67,4299	68,4626
Всього	100	100	100	100	100
pH	7,9	7,6	7,9	7,5	5,6
Клінічна ефективність	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Знижена
Мікробіологічна стабільність	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Приклад 7: Приготування базового складу А, загальні інструкції з приготування 1.

- 10 Компоненти сорбітан моностеарат, полісорбат 60, цетилпальмітат, 2 октилдодеканол і цетостеариловий спирт плавлять при температурі 70-75 °С. Клотримазол, а потім бензиловий

- спирт додають до прозорого розплаву при перемішуванні при температурі 60-70 °С. Одночасно диклофенак натрію розчиняють в очищеній воді при нагріванні. Водний розчин додають до масляної фази при перемішуванні і гомогенізують. При повільному охолодженні з подальшою гомогенізацією утвореної емульсії вода-у-маслі відбувається інверсія фази, що призводить до гідрофільного гомогенного крему.

Таблиця 8

Композиції на основі складу А, інструкції з приготування 1.

Компоненти емульсії		
Клотримазол	1,00	1,00
Диклофенак натрію	0,20	0,30
Сорбітан моностеарат	2,00	2,00
Полісорбат 60	1,50	1,50
Цетилпальмітат	3,00	3,00
2-октилдодеканол	13,50	13,50
Цетостеариловий спирт	10,00	10,00
Бензиловий спирт	1,00	1,00
Очищена вода, Євр. Фарм.	67,80	67,70
Всього:	100,0	100,0

Клінічна ефективність композицій в Таблиці 8 є ідентичною.

Загальні інструкції з приготування 2.

- 10 Компоненти сорбітан моностеарат, полісорбат 60, цетилпальмітат, 2 октилдодеканол і цетостеариловий спирт плавлять при температурі 70-75 °С. Клотримазол додають до прозорого розплаву при перемішуванні при температурі 60-70 °С. У той же час диклофенак натрію розчиняють в очищеній воді при нагріванні. Після додавання феноксиетанолу, і за необхідності, пропіленгліколю, водний розчин додають до масляної фази при температурі 60-70 °С при перемішуванні і гомогенізують. При повільному охолодженні з подальшою гомогенізацією утвореної емульсії вода-у-маслі відбувається інверсія фази, що призводить до гідрофільного гомогенного крему. (Клінічні результати див. в Таблиці 6).

- 15 Замість розчинення НПЗЗ у воді його також можна вводити шляхом перемішування НПЗЗ, розчиненого в гідрогелі, або шляхом перемішування (мікронізованого) НПЗЗ у вигляді твердої речовини під час приготування емульсії.

20 Приклад 9: Приготування базового складу А шляхом включення НПЗЗ в масляну фазу.

- Креми з різними концентраціями диклофенаку натрію готували відповідно до базового складу А відповідно до загальних правил з приготування 2, і перевіряли їх клінічну ефективність. Очищену воду замінювали на диклофенак натрію; вміст ліпідних компонентів, відношення емульгатора масло/вода полісорбату 60 і консерванту бензилового спирту було однаковим в композиціях.

Загальні інструкції з приготування 3

- 30 Компоненти сорбітан моностеарат, полісорбат 60, цетилпальмітат, 2 октилдодеканол і цетостеариловий спирт плавлять. Бензиловий спирт додають до прозорого розплаву при перемішуванні (ліпідна фаза). Очищену воду нагрівають до температури кипіння, і 70 % необхідної маси відповідно до складу додають у ліпідну фазу при перемішуванні (з досягненням інверсії фаз і утворення попередньої емульсії масло-у-воді). Близько 30 % попередньої емульсії видаляють з резервуара, і в ній диспергують клотримазол і диклофенак натрію. Попередню емульсію, яка містить активну речовину, додають до попередньої емульсії без активної речовини в резервуарі, і заповнюють до кінцевої маси очищеною водою (залишені 30 %). Крем перемішують до досягнення кімнатної температури і, наприкінці, для гомогенізації його двічі пропускають через тривалковий млин (рН 6,99).

Композиції на основі складу А, інструкції з приготування 3.

Склад		
Клотримазол	2,00	2,00
Диклофенак натрію	0,10	0,20
Сорбітан моностеарат	2,00	2,00
Полісорбат 60	1,50	1,50
Цетилпальмітат	3,00	3,00
2-октилдеканол	13,50	13,50
Цетостеариловий спирт	10,00	10,00
Бензиловий спирт	1,00	1,00
Очищена вода, Євр. Фарм.	66,90	66,80
	100,0	100,0
Клінічна ефективність	Знижена	Знижена

3 прикладів відповідно до інструкцій з приготування 3 показаний значний вплив процесу приготування, який повинний бути спроектований так, щоб нестероїдні протизапальні засоби були введені через водну фазу і були присутні переважно у водній фазі.

Приклад 10. Приготування базового складу А.

Приготування базового складу А з включенням нестероїдних протизапальних засобів (диклофенаку натрію) відповідно до загальних правил з приготування 4:

Компоненти сорбітан моностеарат, полісорбат 60, цетилпальмітат, 2 октилдодеканол і цетостеариловий спирт плавлять. Бензиловий спирт додають до прозорого розплаву при перемішуванні (ліпідна фаза). Очищену воду нагрівають до температури кипіння, і 70 % необхідної маси відповідно до складу додають у ліпідну фазу при перемішуванні (з досягненням інверсії фаз і утворення попередньої емульсії масло-у-воді). Близько 30 % попередньої емульсії видаляють з резервуара, і диспергують в ній клотримазол. Попередню емульсію, яка містить активну речовину, додають до попередньої емульсії без активної речовини в резервуарі, і заповнюють до кінцевої маси очищеною водою (залишені 30 %). Крем перемішують з додаванням мікронізованого диклофенаку натрію декількома порціями до досягнення кімнатної температури і, наприкінці, для гомогенізації його двічі пропускають через тривалковий млин.

Приклад 11: Фаза II клінічного випробування.

Клінічну ефективність емульсій відповідної винаходу для лікування хронічних вагінальних інфекцій досліджували в клінічних випробуваннях II фази.

Відповідно до загальних правил приготування 1 готували три емульсії відповідні винаходу з різними концентраціями диклофенаку натрію. Емульсія без НПЗЗ була використана в якості контролю.

- Емульсія СР1: 0,2 % мас. диклофенаку натрію
- Емульсія СР2: 0,3 % мас. диклофенаку натрію
- Емульсія СР3: 0,4 % мас. диклофенаку натрію
- Емульсійний препарат порівняння: 0 % мас. диклофенаку натрію

У дослідженні лікували 31 пацієнтку з хронічними рецидивними вагінальними інфекціями (хронічним рецидивним вульвовагінальним кандидозом, RVVC). Пацієнтки з клінічними симптомами як мінімум середнього ступеня тяжкості були включені в дослідження після позитивного виявлення грибкової інфекції. У перші 3 дні 2,5 мл крему вводили вагінально два рази на день з допомогою аплікатора, а в наступні 3 дні 2,5 мл крему наносили один раз на день. Через 7-10 днів був проведений контрольний огляд.

Кожна з трьох емульсій цього винаходу приводила до кращого загоєння у порівнянні з контролем, який не містив НПЗЗ. Емульсія 2, яка містить 0,3 % мас. диклофенаку натрію, виявилася особливо ефективною. Повне клінічне одужання (повна свобода від симптомів при контрольному огляді лікарем) було досягнуто у всіх пацієнток цієї групи. У контрольній групі лише 40 % пацієнток були вилікувані.

В якості додаткового клінічного параметра, на додаток до лікувального ефекту, був використаний розвиток болю у хронічних пацієнток (щоденник реєстрації болю). Інтенсивність болю вказувалася пацієнтками при реєстрації за шкалою болю від 0 до 10. Середні значення груп лікування в ході курсу лікування показані на Фіг. 1. При постійній концентрації протигрибкового засобу було виявлено, що при найвищій концентрації НПЗЗ (емульсія 3) курс

загоєння був кращим у порівнянні з контролем, але зниження інтенсивності болю не показало значних відмінностей у порівнянні з контрольною групою. Оптимальна концентрація (емульсія 2), при якій всі пацієнтки були вилікувані, швидко призвела до повного зменшення болю.

Чітка залежність від дози була також очевидна у пацієток з найнижчою концентрацією (емульсія 1), де біль значно зменшувався доки дозування не було змінено з дози два рази на день до дози один раз на день, після чого процес загоєння сповільнився відповідно (див. Фіг. 1).

Мікробіологічні аналізи, проведені паралельно, показали, що жодна з пацієток була інфікована резистентними штамми *Candida*, але більшість пацієток з RVVC не реагували на протигрибкову терапію.

Відповідно, винахід відноситься до наступних переважних варіантів здійснення:

1. Емульсія з водною фазою і масляною фазою, яка містить НПЗЗ, і яка відрізняється тим, що (а) НПЗЗ в водній фазі знаходиться в діапазоні концентрацій, який відповідає 1/2-1/10 від стандартної концентрації для цих активних речовин; (b) масове відношення водної фази до масляної фази в цій емульсії становить від 2,0 до 2,7; і (c) значення рН емульсії становить не менше 6,5 і не більше 8,5, переважно в діапазоні від 7,0 до 8,0.

2. Емульсія з водною фазою і масляною фазою, яка містить протигрибковий засіб і НПЗЗ, і яка відрізняється тим, що (а) НПЗЗ в водній фазі знаходиться в діапазоні концентрацій, який відповідає 1/2-1/10 від стандартної концентрації для цих активних речовин; (b) масове відношення водної фази до масляної фази в цій емульсії становить від 2,0 до 2,7; (c) значення рН емульсії становить не менше 6,5 і не більше 8,5, переважно в діапазоні від 7,0 до 8,0.

3. Емульсія відповідно до варіанта здійснення 1 або 2, в якій масове відношення водної фази до масляної фази становить від 2,1 до 2,6, переважно від 2,2 до 2,55.

4. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-3, в якій значення рН емульсії знаходиться в діапазоні від 7,0 до 8,5, переважно в діапазоні від 7,5 до 8,0.

5. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-4, яка має форму мазі або крему.

6. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-5, яка є напівтвердою.

7. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-6, в якій протигрибковим засобом є ністатин, циклопірокс або циклопіроксоламін, або протигрибковий засіб з групи азолів, переважно клотримазол, флуконазол, міконазол, ітраконазол, тіконазол, вориконазол, біфоназол, еконазол, ізоконазол, фентиконазол, сертаконазол, кетоконазол, позаконазол, квілсеконазол, отесеконазол (VT-1161) або ібрексафунгерп (SCY-078).

8. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-7, в якій протигрибковим засобом є клотримазол.

9. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-8, в якій НПЗЗ являє собою диклофенак, переважно в концентрації від 0,2 до 0,5 % мас., ібупрофен, переважно в концентрації від 0,5 до 2,5 % мас., буфексамак, дексibuпрофен, флурбипрофен, кетопрофен, піроксикам, мелоксикам, лорноксикам, флуфенамову кислоту, мефенамінову кислоту, індометацин, переважно в концентрації від 0,1 до 0,4 % мас., або напроксен, переважно в концентрації від 0,5 до 2,5 % мас.

10. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-9, в якій НПЗЗ являє собою диклофенак, і він міститься в діапазоні концентрацій 0,2-0,4 % мас. від емульсії.

11. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-10, яка містить консервант, активний в діапазоні рН емульсії.

12. Емульсія відповідно до варіанту здійснення 11, в якій консервант являє собою феноксиетанол або пропіленгліколь, або їх комбінації.

13. Емульсія відповідно до варіанту здійснення 11, в якій консервант являє собою деквалінію хлорид.

14. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-13, яка додатково містить антибіотик, який діє проти бактеріальних мікроорганізмів.

15. Емульсія відповідно до варіанту здійснення 14, в якій антибіотик являє собою фосфоміцин, кліндаміцин, метронідазол, нітрофурантоїн, нітрофуразон, ніфурател, ніфуроксацин, нітроксолин, триметоприм, сульфадіазин або кокотримаоксазол.

16. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-15, яка відрізняється тим, що вона додатково містить антисептик, переважно у кількості, достатній для гострого антимікробного ефекту.

17. Емульсія відповідно до варіанту здійснення 16, в якій антисептик являє собою четвертинну амонійну сіль.

18. Емульсія відповідно до варіанта здійснення 16 або 17, в якій антисептик вибраний з групи, яка складається з бензалконію хлориду, переважно в концентрації щонайменше 0,2 %

мас.; деквалінію хлориду, переважно в концентрації щонайменше 0,2 % мас.; і феноксиетанолу, переважно в концентрації щонайменше 2 % мас.

19. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-18 для застосування при лікуванні шкірних і вагінальних грибкових інфекцій.

5 20. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-19 для застосування при місцевому лікуванні вагінальних грибкових інфекцій.

21. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-20 для застосування при лікуванні хронічних інфекцій сечостатевої системи.

10 22. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-21 для застосування при лікуванні хронічних вагінальних грибкових інфекцій.

23. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-22 для застосування при лікуванні інфекційних захворювань, зокрема вагінальних інфекцій, викликаних *Candida albicans*.

15 24. Емульсія відповідно до варіантів здійснення 1-23 для застосування при лікуванні інфекційних захворювань, зокрема змішаних вагінальних інфекцій, викликаних *Candida albicans* і бактеріями, такими як-от *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis* і *Prevotella spp.*

25. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-24 для застосування при лікуванні бактеріального вагінозу.

20 26. Емульсія відповідно до варіантів здійснення 1-25 для застосування при лікуванні грибкових інфекцій шкіри або слизової оболонки, переважно кандидамікозів, зокрема, кандидозу, кандидозу ротоглотки (оральної молочниці), кандидозної попрілості (кандидозної пітниці), анальної екземи, інтритригінозної екземи, і малассезіозів.

27. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-26 для застосування при лікуванні запалення слизової оболонки, зокрема хронічного запалення слизової оболонки.

25 28. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-27 для застосування при лікуванні інфекцій слизової оболонки, зокрема хронічних інфекцій слизової оболонки.

29. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-28 для застосування при подальшому лікуванні інфекцій слизової оболонки, зокрема вагінального запалення.

30 30. Емульсія для застосування відповідно до варіанта здійснення 29, коли вагінальне запалення є хронічним.

31. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-30 для застосування при лікуванні запалення слизової оболонки і безпосередньо прилеглих тканин.

32. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-31 для застосування в подальшому лікуванні хронічного циститу.

35 33. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-32 для застосування при лікуванні атрофічного вагініту.

34. Емульсія за будь-яким з варіантів здійснення 1-33 для застосування при лікуванні запалення анальної слизової оболонки.

40 35. Спосіб приготування емульсії за будь-яким з варіантів здійснення 1-34, в якому під час приготування емульсії НПЗЗ вводять через водну фазу.

36. Спосіб приготування емульсії за будь-яким з варіантів здійснення 1-35, в якому НПЗЗ вводять у вигляді дрібної кристалічної або мікронізованої солі в емульсію, яка містить протигрибковий засіб.

45 37. Спосіб приготування емульсії за будь-яким з варіантів здійснення 1-36, в якому НПЗЗ вводять через гідрогель в емульсію, яка містить протигрибковий засіб.

38. Спосіб приготування емульсії за будь-яким з варіантів здійснення 1-37, в якому речовини додають так, що досягається терапевтично значимий антибактеріальний ефект.

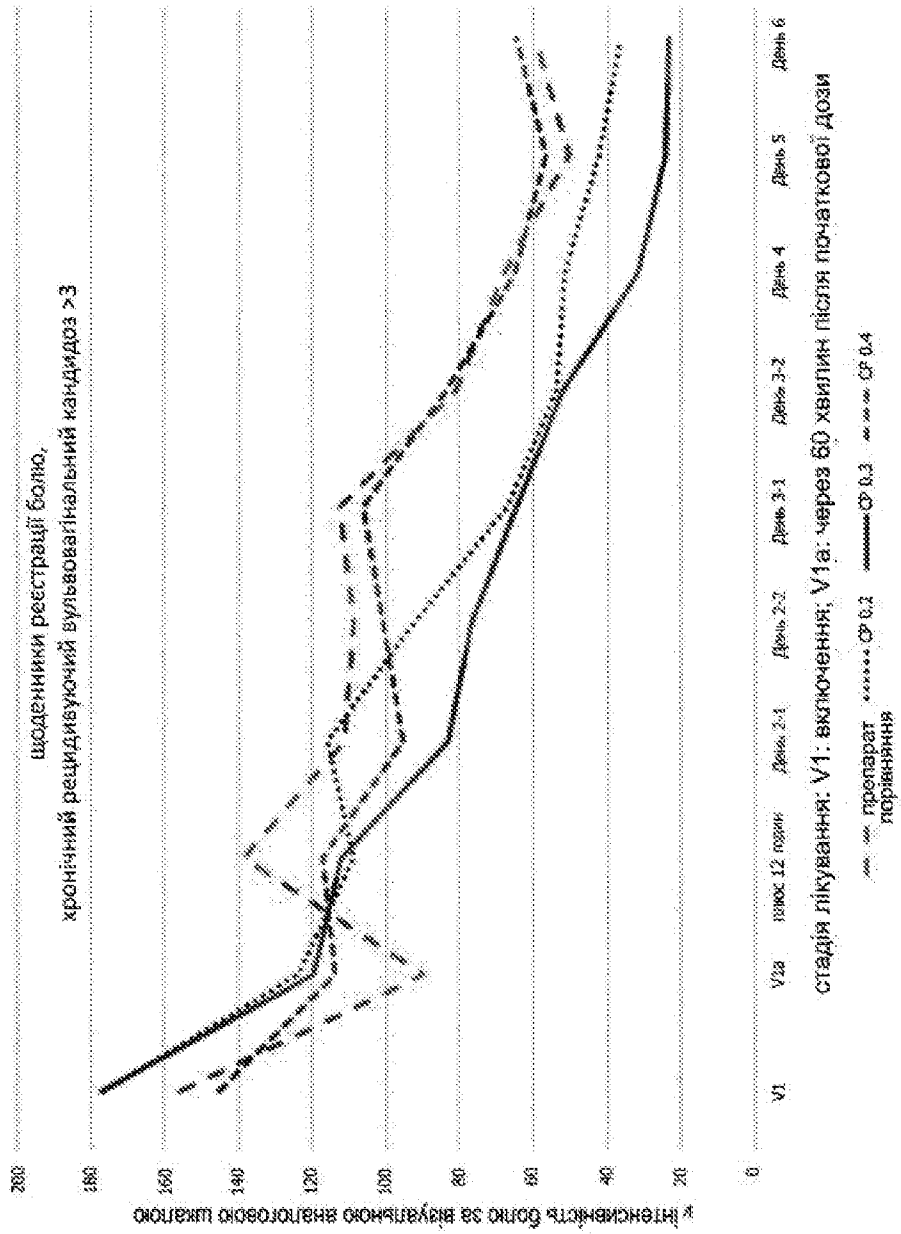
#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

50

1. Емульсія для місцевого лікування шкірних інфекцій і інфекцій слизової оболонки, що складається з водної фази і масляної фази, яка містить протигрибковий засіб і нестероїдний протизапальний засіб НПЗЗ, в якій: (а) НПЗЗ являє собою диклофенак в концентрації від 0,1 до 0,5 % мас., індометацин в концентрації від 0,1 до 0,4 % мас., напроксен в концентрації від 1 до 5 % мас., ібупрофен в концентрації від 0,5 до 2,5 % мас., дексібупрофен в концентрації від 0,25 до 1,25 % мас., кетопрофен в концентрації від 0,25 до 1,25 % мас., мефенамінову кислоту в концентрації від 0,5 до 4 % мас. або лорноксикам в концентрації від 0,02 до 0,04 % мас., при цьому НПЗЗ присутній у формі солі; (б) масове відношення водної фази до масляної фази в цій емульсії становить від 2,0 до 2,7 з урахуванням речовин, розчинених у фазах; і (с) значення рН емульсії становить не менше 6,5 і не більше 8,5.

60

2. Емульсія за п. 1, в якій значення рН емульсії складає в діапазоні від 7,0 до 8,0.
3. Емульсія за п. 1, яка є маззю або кремом.
4. Емульсія за будь-яким з пп. 1-3, яка є напівтвердою.
5. Емульсія за будь-яким з пп. 1-4, в якій протигрибковим засобом є ністатин, циклопірокс або циклопіроксоламін, або протигрибковий засіб з групи азолів, переважно клотримазол, флуконазол, міконазол, ітраконазол, тіоконазол, вориконазол, біфоназол, еконазол, ізоконазол, фентиконазол, сертаконазол, кетоконазол, позаконазол, квілсеконазол, отесеконазол (VT-1161) або ібрексафунгерп (SCY-078).
6. Емульсія за будь-яким з пп. 1-5, в якій протигрибковим засобом є клотримазол.
- 10 7. Емульсія за будь-яким з пп. 1-6, в якій НПЗЗ являє собою диклофенак, що міститься в діапазоні концентрацій 0,2-0,4 % мас. від емульсії.
8. Емульсія за будь-яким з пп. 1-7, в якій міститься консервант, активний в діапазоні рН емульсії.
9. Емульсія за п. 8, в якій консервант являє собою феноксіетанол або пропіленгліколь, або їх комбінації.
- 15 10. Емульсія за п. 8, в якій консервантом є деквалінію хлорид.
11. Емульсія за будь-яким з пп. 1-10, яка додатково містить антибіотик, який діє проти бактеріальних мікроорганізмів, причому антибіотиком переважно є фосфоміцин, кліндаміцин, метронідазол, нітрофурантоїн, нітрофуразон, ніфурател, ніфуроксацин, нітроксолін, триметоприм, сульфадіазин або котримоксазол.
- 20 12. Емульсія за будь-яким з пп. 1-11, яка додатково містить антисептик, переважно в кількості, достатній для гострого антимікробного ефекту, в якій антисептик переважно являє собою четвертинну амонію сіль.
13. Емульсія за п. 12, в якій антисептик вибраний з групи, яка складається з бензалконію хлориду, переважно в концентрації щонайменше 0,2 % мас.; деквалінію хлориду, переважно в концентрації щонайменше 0,2 % мас.; і феноксіетанолу, переважно в концентрації щонайменше 2 % мас.
- 25 14. Застосування емульсії за будь-яким з пп. 1-13 для місцевого лікування вагінальних грибкових інфекцій, таких як хронічні вагінальні грибкові інфекції.
15. Застосування за п. 14, в якому вагінальна грибкова інфекція являє собою змішану вагінальну інфекцію, викликану *Candida albicans* і бактеріями, такими як-от *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis* і *Prevotella* spp.
16. Застосування за будь-яким з пп. 14 або 15, в якому вагінальна грибкова інфекція являє собою кандидоз, зокрема вульвовагінальний кандидоз.
- 35 17. Спосіб приготування емульсії за будь-яким з пп. 1-13, в якому під час приготування емульсії НПЗЗ вводять в водну фазу.
18. Спосіб приготування емульсії за будь-яким з пп. 1-13, в якому НПЗЗ вводять у вигляді дрібної кристалічної або мікронізованої солі в емульсію, яка містить протигрибковий засіб.
19. Спосіб приготування емульсії за будь-яким з пп. 1-13, в якому НПЗЗ вводять у вигляді гідрогелю в емульсію, яка містить протигрибковий засіб.
- 40 20. Спосіб приготування емульсії за будь-яким з пп. 11-13, в якому речовини додають так, що досягається терапевтично значимий антибактеріальний ефект.



Фіг. 1