

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 877 133**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2017 PCT/EP2017/066438**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.01.2018 WO18007288**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2017 E 17733862 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.03.2021 EP 3481370**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende bencidamina**

30 Prioridad:

08.07.2016 EP 16178742

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

16.11.2021

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)**

Viale Amelia, 70

00181 Roma, IT

72 Inventor/es:

FAZIO, ANTONELLO;

TONGIANI, SERENA;

DONATI, LUCA y

MILANESE, CLAUDIO

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 877 133 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende bencidamina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende bencidamina. Más en particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en crema, crema-gel o gel que comprende bencidamina que tiene una tolerabilidad y eficacia mejoradas para la prevención y el tratamiento de afecciones inflamatorias y/o infecciosas localizadas principalmente en el área genital, en particular vaginosis, vaginitis y vulvovaginitis.

Antecedentes de la invención

15 Las infecciones del aparato genital femenino, vaginosis, vaginitis y vulvovaginitis, son uno de los problemas ginecológicos más extendidos, cuya incidencia parece ir en aumento.

Si bien las causas son diferentes y numerosas, y no siempre de origen infeccioso, la mayoría de los diagnósticos identifican (i) vaginosis bacteriana, es decir, síndromes polimicrobianos caracterizados por una modificación radical del ecosistema vaginal consistente, en particular, en la sustitución de la flora lactobacilar normal por patógenos (principalmente anaerobios), muy a menudo causada o complicada por infecciones por Gardnerella; (ii) vaginitis y vulvovaginitis por Candida; (iii) vaginitis por Trichomonas vaginalis.

La vaginosis bacteriana es la infección vaginal y/o vulvovaginal más común entre las mujeres en edad fértil. Existen muchos factores predisponentes para estas alteraciones de la flora vaginal bacteriana, por ejemplo: higiene incorrecta, diafragmas intrauterinos, inmunodeficiencias, diabetes, actividad sexual con más parejas. El síntoma más típico de la vaginosis bacteriana es la pérdida vaginal abundante, maloliente y grisácea; rara vez se puede experimentar picazón, ardor vaginal y dolor durante las relaciones sexuales. Las bacterias patógenas, generalmente Gardnerella vaginalis, que reemplazan casi por completo la flora lactobacilar normal, son una de las causas más comunes de vaginosis.

La vaginitis es una inflamación de la vagina que puede afectar a mujeres de cualquier edad; se denomina vulvovaginitis cuando afecta también a la vulva, es decir, a los genitales externos. En la vulvovaginitis, los hongos del género Candida a menudo desempeñan un papel clave como agentes infecciosos.

Estas inflamaciones pueden ser episódicas, recurrentes (es decir, reaparecen después del tratamiento) y, en algunos casos, incluso crónicas.

Las terapias de referencia y consolidadas (ya sean locales o sistémicas) para el tratamiento de las afecciones anteriores se basan en antimicóticos, antibacterianos, corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos o xilocaína y derivados de la misma (cuando prevalece el prurito), o antihistamínicos (solo por vía oral). En infecciones episódicas no es necesario un cambio en la terapia, debido a que las ventajas superan los riesgos potenciales (efectos secundarios, reacciones tóxicas locales no deseadas, sensibilización); en cambio, en los episodios recurrentes, la prevención sería sin duda un enfoque exitoso.

Varias solicitudes de patente divulgan combinaciones de ingredientes activos útiles en el tratamiento de vaginosis, vaginitis y vulvovaginitis.

El documento EP2014295 se refiere a composiciones tópicas que contienen extracto de Zanthoxylum bungeanum, ácido 18-beta glicirrético, aceite esencial de Matricaria chamomilla, aceite esencial de Melaleuca alternifolia, extracto de Curcuma longa o curcumina, y ácido láctico o propiónico.

El documento WO2007085020 se refiere a una composición farmacéutica para administración vaginal, que comprende un compuesto de estrógeno, un compuesto de progesterona, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para administración vaginal, siendo útil la composición en el tratamiento de síntomas urogenitales asociados con vaginitis atrófica.

El documento EP0389924 se refiere a una forma de dosificación tópica para el tratamiento de infecciones vaginales que contienen purpuromicina.

El documento EP0910377 se refiere a una composición farmacéutica para administración tópica en el tratamiento de la vaginitis, que comprende uno o más medicamentos antivaginitis, tal como metronidazol y miconazol, y uno o más anestésicos locales, tal como lidocaína o benzocaína.

El documento EP2034984 se refiere a una composición farmacéutica, tal como un supositorio o crema vaginal, para el tratamiento de los síntomas asociados con la vaginitis atrófica, que comprende: un compuesto derivado de

trifeniletileno.

5 El documento WO2016/113194 divulga la formulación de hidrocloreto de bencidamina en forma de una crema para administración tópica, que comprende hidrocloreto de bencidamina en una cantidad de 0.12% p/p, Miglyol® 812 (triglicérido caprílico/cáprico) en una cantidad de 3% p/p, Tefose® 63 (palmitoestearato de PEG-6 y PEG-32/estearato de glicol) en una cantidad de 18% p/p, y Labrafil® M2130CS (lauroil macrogol-6-glicéridos) en una cantidad de 3% p/p, junto con nitrato de econazol en una cantidad de 1% p/p.

10 El documento CN 101219139 divulga un supositorio que comprende bencidamina junto con glicéridos de ácidos grasos o estearato de polioxietileno como excipientes.

15 El documento US 2004/180965 divulga una composición farmacéutica en forma de gel que comprende bencidamina y que incluye un copolímero de bloques de polioxialquileno, tal como un polímero de poloxámero como agente gelificante y polietilenglicol.

El documento CA 2009402 divulga una composición de crema que comprende bencidamina, etilenglicol y palmitoestearato de polietilenglicol, glicéridos saturados etoxilados y glicéridos neutros saturados, para aliviar el dolor asociado con infecciones por herpes zóster, así como con el tratamiento con láser de condilomas vulvares.

20 El Solicitante fabricó y distribuyó una crema-gel vaginal para el tratamiento de vaginitis inespecífica que contenía bencidamina en una cantidad de 0.5% p/p basado en el peso total de la crema-gel.

Sumario de la invención

25 El Solicitante se enfrentó al problema de proporcionar una composición farmacéutica que comprende bencidamina que tiene una tolerabilidad y eficacia mejoradas para la prevención y el tratamiento de afecciones inflamatorias y/o infecciosas localizadas principalmente en el área genital, en particular vaginosis, vaginitis y vulvovaginitis.

30 El Solicitante ha descubierto que una composición farmacéutica que comprende (i) por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀, (ii) por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄, y (iii) por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈, y (iv) bencidamina en una cantidad igual o menor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica mostró una tolerabilidad mejorada.

35 El Solicitante también ha descubierto que se proporciona una tolerabilidad mejorada similar mediante una composición farmacéutica que comprende (i) por lo menos un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua que tiene un peso molecular medio ponderal de un millón de Dalton o más, (ii) por lo menos un poliol, y (iii) bencidamina en una cantidad menor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica, en la que dicha composición está libre de éteres de polietilenglicol de alcohol cetearílico y estearílico, y en la que dicha composición comprende opcionalmente (iv) por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀, (v) por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄, y/o (vi) por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈.

45 De este modo, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀, (ii) por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄, y (iii) por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈, y (iv) bencidamina en una cantidad igual o menor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica, siempre que, cuando la bencidamina esté presente como hidrocloreto de bencidamina en una cantidad de 0.12% p/p, junto con Miglyol® 812 en una cantidad de 3% p/p, Tefose® 63 en una cantidad de 18% p/p, y Labrafil® M2130CS en una cantidad de 3% p/p, la composición no comprenda nitrato de econazol.

55 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) por lo menos un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua que tiene un peso molecular medio ponderal de un millón de Dalton o más, (ii) por lo menos un poliol, y (iii) bencidamina en una cantidad menor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica, en la que dicha composición está libre de éteres de polietilenglicol de alcohol cetearílico y estearílico, y en la que dicha composición comprende opcionalmente (iv) por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀, (v) por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄, y/o (vi) por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento se refiere a los productos (compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos) de la presente invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia o diagnóstico. Cualquier "forma de realización" o "ejemplo" que se divulgue en la descripción pero que no esté cubierto por las reivindicaciones debe considerarse como presentado solo con fines ilustrativos.

65

Descripción detallada de la invención

Según un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀, (ii) por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄, y (iii) por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈, y (iv) bencidamina en una cantidad igual o menor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica, siempre que, cuando la bencidamina esté presente como hidrocloreto de bencidamina en una cantidad de 0.12% p/p, junto con Miglyol® 812 en una cantidad de 3% p/p, Tefose® 63 en una cantidad de 18% p/p, y Labrafil® M2130CS en una cantidad de 3% p/p, la composición no comprenda nitrato de econazol.

La composición farmacéutica según la presente invención comprende preferentemente por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀ en una cantidad menor que 10% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀ en una cantidad menor que 7% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Incluso más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀ en una cantidad menor que 5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀ en una cantidad mayor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀ en una cantidad mayor que 1% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Incluso más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀ en una cantidad mayor que 2% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀ en una cantidad que oscila entre 1.5% y 6% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Según una forma de realización más preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀ en una cantidad que oscila entre 2.5% y 4% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Ésteres útiles de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀ son mono-, di- o tri-glicéridos de ácido cáprico y/o ácido caprílico, y mezclas de los mismos.

Ésteres de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀ están disponibles comercialmente de varios proveedores con diferentes nombres comerciales, tales como, por ejemplo, Captex® 300 and Captex® 355 (Abitec Corporation), Myritol® 312 and Myritol® 318 (BASF), Miglyol® 810 and Miglyol® 812 (Sasol), Tegosoft® CT (Evonik), Crodamol™ GTCC (Croda), BergaBest™ MCT-Oil (Berg & Schmidt), y Dermarol™ CCT (CISME Italy).

La composición farmacéutica según la presente invención comprende preferentemente por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄ en una cantidad menor que 10% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄ en una cantidad menor que 7% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Incluso más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄ en una cantidad menor que 5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄ en una cantidad mayor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄ en una cantidad mayor que 1% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

5

Incluso más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄ en una cantidad mayor que 2% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄ en una cantidad que oscila entre 1.5% y 6% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Según una forma de realización más preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄ en una cantidad que oscila entre 2.5% y 4% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Ésteres útiles de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄ son mono- o diglicéridos de polietilenglicol con ácido láurico y/o ácido mirístico, y mezclas de los mismos. La cadena de polietilenglicol unida al glicérido puede tener entre 4 y 10 unidades monoméricas de oxietileno, preferentemente entre 6 y 8 unidades monoméricas de oxietileno.

Ésteres de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄ están disponibles comercialmente de varios proveedores con diferentes nombres comerciales, tales como, por ejemplo, Acconon® C-44 (Abitec Corporation), Labrafil® M2130CS y Gelucire® 44/14 (Gattefossé).

La composición farmacéutica según la presente invención comprende preferentemente por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈ en una cantidad menor que 30% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

30

Más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈ en una cantidad menor que 25% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈ en una cantidad mayor que 1% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈ en una cantidad mayor que 2% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈ en una cantidad que oscila entre 5% y 20% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Ésteres útiles de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈ son ésteres de polietilenglicoles que tienen entre 6 y 32 unidades monoméricas de oxietileno con ácido palmítico y/o ácido esteárico, y mezclas de los mismos.

Ésteres de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈ están disponibles comercialmente de varios proveedores con diferentes nombres comerciales, tales como, por ejemplo, Mirj™ S8, S25, S40 and S100 (Croda), Gelucire® 48/16, Tefose® 1500 CG, and Tefose 63 (Gattefossé), Simulsol™ M45PHA y M52PHA (Seppic).

Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención no comprende nitrato de econazol cuando está presente bencidamina junto con Miglyol® 812, Tefose® 63 y Labrafil® M2130CS. Más preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención no comprende nitrato de econazol.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) por lo menos un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua que tiene un peso molecular medio ponderal de un millón de Dalton o más, (ii) por lo menos un poliol, y (iii) bencidamina en una cantidad menor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica, en la que dicha composición está libre de éteres de polietilenglicol de alcohol cetearílico y estearílico.

Los éteres de hidroxietilcelulosa no iónicos solubles en agua útiles (i) tienen un grado medio de sustitución entre 1 y 2, y un grado medio de sustituyentes entre 2 y 3. El grado de sustitución es el número medio de hidroxilo sustituido en la cadena de celulosa. El grado de sustituyentes es el número medio de unidades de óxido de etileno unidas a

65

cada unidad de glucosa de la cadena de celulosa. Los éteres de hidroxietilcelulosa no iónicos solubles en agua tienen preferentemente un peso molecular medio ponderal de entre 1.0 y 1.5×10^6 Dalton.

5 Los éteres de hidroxietilcelulosa no iónicos solubles en agua están disponibles comercialmente de varios proveedores con diferentes nombres comerciales, tales como, por ejemplo, Natrosol®250HHR, Natrosol®250H4R, y Natrosol®250HR (Hercules Inc.).

10 La composición farmacéutica según la presente invención comprende preferentemente por lo menos un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua en una cantidad menor que 3% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

15 Más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua en una cantidad menor que 2.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Incluso más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua en una cantidad menor que 2% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

20 Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua en una cantidad mayor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

25 Más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua en una cantidad mayor que 1% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

30 Incluso más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua en una cantidad mayor que 1.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

35 Según una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende por lo menos un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua en una cantidad que oscila entre 0.8% y 2.7% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Según una forma de realización más preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende por lo menos un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua en una cantidad que oscila entre 1.3% y 2.3% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

40 Los polioles útiles (ii) son polialcoholes que tienen dos o más grupos hidroxilo unidos a una cadena de carbono que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, glicerol, eritritol, arabitol, xilitol, ribitol, manitol, sorbitol, galactitol, e inositol. El glicerol es un poliol particularmente preferido útil en la presente invención.

45 La composición farmacéutica según la presente invención comprende preferentemente por lo menos un poliol en una cantidad menor que 20% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un poliol en una cantidad menor que 18% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

50 Incluso más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un poliol en una cantidad menor que 15% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

55 Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un poliol en una cantidad mayor que 1% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un poliol en una cantidad mayor que 3% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

60 Incluso más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende por lo menos un poliol en una cantidad mayor que 5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

65 Según una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende por lo menos un poliol en una cantidad que oscila entre 6% y 14% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Según una forma de realización más preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende

por lo menos un poliol en una cantidad que oscila entre 8% y 12% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

5 Opcionalmente, la composición según el segundo aspecto de la presente invención puede comprender adicionalmente (iv) por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀, (v) por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄, y/o (vi) por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈, en las mismas cantidades descritas anteriormente.

10 Ejemplos útiles de ésteres de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀ son los mismos descritos anteriormente, tales como Captex® 300 y Captex® 355 (Abitec Corporation), Myritol® 312 y Myritol® 318 (BASF), Miglyol® 810 y Miglyol® 812 (Sasol), Tegosoft® CT (Evonik), Crodamol™ GTCC (Croda), BergaBest™ MCT-Oil (Berg & Schmidt), y Dermarol™ CCT (CISME Italy).

15 Ejemplos útiles de éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈ son los mismos descritos anteriormente, tales como Mirj™ S8, S25, S40 y S100 (Croda), Gelucire® 48/16, Tefose® 1500 CG, y Tefose 63 (Gattefossé), Simulsol™ M45PHA y M52PHA (Seppic).

20 Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende bencidamina en una cantidad menor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende bencidamina en una cantidad menor que 0.4% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

25 Incluso más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende bencidamina en una cantidad menor que 0.3% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende bencidamina en una cantidad mayor que 0.01% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

30 Más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende bencidamina en una cantidad mayor que 0.05% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Incluso más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende bencidamina en una cantidad mayor que 0.1% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

35 Según una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende bencidamina en una cantidad que oscila entre 0.03% y 0.3% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

40 Según una forma de realización más preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende bencidamina en una cantidad que oscila entre 0.1% y 0.25 p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

45 La composición farmacéutica según la presente invención comprende preferentemente una dispersión acuosa de (i) por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀, (ii) por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄, (iii) por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈, y (iv) bencidamina en una cantidad igual o menor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

50 La composición farmacéutica según la presente invención comprende preferentemente una dispersión acuosa de (i) por lo menos un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua que tiene un peso molecular medio ponderal de un millón de Dalton o más, (ii) por lo menos un poliol, y (iii) bencidamina en una cantidad menor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica, en la que dicha composición está libre de éteres de polietilenglicol de alcohol cetearílico y estearílico, y en la que dicha composición comprende opcionalmente (iv) por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀, (v) por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄, y/o (vi) por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈.

60 La composición farmacéutica de la presente invención en forma de dispersión acuosa comprende agua en una cantidad mayor que 40% p/p, preferentemente mayor que 50% p/p, y más preferentemente mayor que 60% p/p con respecto al peso total de la composición. Muy preferentemente, el agua está comprendida en una cantidad mayor que 70% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

65 Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención es para uso tópico.

Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención se prepara en formas de dosificación

adecuadas, tales como cremas, pomadas, lociones, cremas-geles, geles, espumas, duchas vaginales, o disoluciones para uso externo.

5 Más preferentemente, dicha forma de dosificación es crema, crema-gel, gel, ducha vaginal, o disolución para uso externo.

Incluso más preferentemente, dicha forma de dosificación es crema, crema-gel, o gel.

10 Muy preferentemente, la composición farmacéutica según el primer aspecto de la presente invención tiene forma de una crema, y la composición farmacéutica según el segundo aspecto de la presente invención tiene forma de un gel o de una crema-gel.

15 La composición farmacéutica según la presente invención puede comprender otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los excipientes útiles farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar de entre el grupo que comprende emolientes, espesantes, conservantes, estabilizadores, amortiguadores, y similares.

20 Ventajosamente, la composición farmacéutica comprende por lo menos un conservante, tal como, por ejemplo, ácido benzoico, ácido ascórbico, y/o galato de propilo.

25 Ventajosamente, la composición farmacéutica comprende por lo menos un estabilizador, tal como, por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido N-(hidroxietil)-etilendiaminotriacético (HEDTA), ácido nitrilotriacético (NTA), y/o ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA).

Los ejemplos que siguen están destinados a ilustrar adicionalmente la presente invención, aunque sin limitarla.

Ejemplos

30 Ensayo 1 de tolerabilidad

35 Se realizó un ensayo in vitro en células de la mucosa vaginal utilizando cremas-geles y disoluciones acuosas de bencidamina a diferentes concentraciones. También se ensayó una crema-gel de placebo sin hidrocloreuro de bencidamina. La crema-gel base tuvo la composición indicada en la siguiente tabla 1. Las muestras bajo investigación tenían la concentración de hidrocloreuro de bencidamina como se indica en la siguiente tabla 2.

Tabla 1

INGREDIENTE	% P/P
Citrato de sodio	0.45
Ácido cítrico	0.07
Cetareth 20	2.0
Aceite neutro	2.5
HEC	1.8
Propilenglicol	8.0
Ácido benzoico	0.2
Agua c.s.	100

40 Cetareth-20 es el éter de polietilenglicol de alcohol cetearílico y estearílico, en el que 20 indica el número medio de restos de óxido de etileno en la cadena de polioxietileno.

45 HEC es un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua que tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 1.3×10^6 Dalton.

El aceite neutro es una mezcla de ésteres de glicerina con un ácido graso caprílico y cáprico.

Tabla 2

MUESTRA	COMPOSICIÓN	% P/P
1	Disolución acuosa	0.06
2	Disolución acuosa	0.12
3	Disolución acuosa	0.25
4	Disolución acuosa	0.50
5	Crema-gel	0.12

ES 2 877 133 T3

MUESTRA	COMPOSICIÓN	% P/P
6	Crema-gel	0.25
7	Crema-gel	0.50
PL	Crema-gel	-

La viabilidad celular se midió después de 1 hora y después de 24 horas desde la aplicación de la muestra a la mucosa vaginal, y los resultados se normalizaron a una muestra de mucosa vaginal sin tratar (CONTROL).

5 Los resultados se dan en la siguiente tabla 3.

Tabla 3

MUESTRA	VIABILIDAD DESPUÉS DE 1 HORA	VIABILIDAD DESPUÉS DE 24 HORAS
CONTROL	100.00	100.00
1	106.59	101.61
2	106.20	93.03
3	110.87	78.23
4	60.46	21.24
5	0.84	0.53
6	1.16	0.59
7	0.78	0.65
PL	0.81	0.60

10 Los datos mostraron claramente que la disolución acuosa de bencidamina hasta 0.25% p/p es muy bien tolerada por la mucosa vaginal, mientras que una concentración de 0.50% p/p comenzó a mostrar una menor tolerabilidad.

Por otro lado, las formulaciones de crema-gel de bencidamina no se toleraron a ninguna concentración, pero esto se debió a la composición de la crema-gel más que a la bencidamina, tal como lo demostró la muestra de placebo.

15 Ensayo 2 de tolerabilidad

Se prepararon y ensayaron diferentes formulaciones para determinar su tolerabilidad, tal como se ilustra en el ensayo 1 de tolerabilidad.

20 Las composiciones de las formulaciones base se ilustran en la siguiente tabla 4. Todas las cantidades se expresan en porcentaje en peso basado en el peso de la composición total.

Tabla 4

25

Composición	21	22	23	24	25	26	27	28
Ácido benzoico	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Citrato de sodio	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45
Ácido cítrico	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
HEC	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
Ceteareth 20	2.0	1.0	1.0	2.0	--	2.0	--	--
Aceite neutro	2.5	1.25	2.5	2.5	--	2.5	2.5	1.25
Emulsionante	--	--	--	--	--	--	5.0	2.5
Tensioactivo	--	--	--	--	--	--	2.5	1.25
Propilenglicol	--	--	--	--	--	8	--	--
Glicerol	10	10	10	--	10	--	10	10
Agua c.s.	100	100	100	100	100	100	100	100

Ceteareth-20 es el éter de polietilenglicol de alcohol cetearílico y estearílico, en el que 20 indica el número medio de restos de óxido de etileno en la cadena de polioxietileno.

30 HEC es un éter de hidroxietilcelulosa no iónico soluble en agua que tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de un millón de Dalton.

El aceite neutro es una mezcla de ésteres de glicerina con un ácido graso caprílico y cáprico.

35 El emulsionante es una mezcla de estearato de PEG-6 y estearato de PEG-32.

El tensioactivo es una mezcla de glicéridos de lauroil macrogol-6.

Los resultados del ensayo, normalizados a una muestra no tratada de mucosa vaginal (CONTROL), se dan en la siguiente tabla 5.

Tabla 5

5

MUESTRA	VIABILIDAD DESPUÉS DE 1 HORA	VIABILIDAD DESPUÉS DE 24 HORAS
CONTROL	100.00	100.00
21	0.78	0.74
22	3.82	0.75
23	3.19	0.69
24	0.83	0.72
25	86.75	84.28
26	1.08	0.75
27	98.40	90.43
28	94.96	95.49

10

Los resultados mostraron sorprendentemente que la eliminación de Cetearth-20 mejoró fuertemente la tolerabilidad de la formulación 25 (que tiene la consistencia de un gel) en las células vaginales de la mucosa, que fue mejorada aún más por el uso de la mezcla de emulsionante y tensioactivo de muestras 27 y 28 (con la consistencia de una crema-gel).

Ensayo 3 de tolerabilidad

15

La formulación 25 y una formulación 54 que tienen una composición similar a la de la formulación 27, que contienen diferentes concentraciones de hidrocloreto de bencidamina, se prepararon y ensayaron para determinar su tolerabilidad como se ilustra en el ensayo 1 de tolerabilidad.

20

Las composiciones de las formulaciones se ilustran en la siguiente tabla 6. Todas las cantidades se expresan en porcentaje en peso basado en el peso de la composición total.

Tabla 6

	Formulaciones en gel					Formulaciones en crema				
	25	50	51	52	53	54	55	56	57	58
Glicerol	10	10	10	10	10	--	--	--	--	--
Ácido benzoico	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Citrato de sodio	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
Ácido cítrico	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
HEC	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	--	--	--	--	--
Aceite neutro	--	--	--	--	--	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Emulsionante	--	--	--	--	--	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
Tensioactivo	--	--	--	--	--	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Hidrocloreto de bencidamina	--	0.50	0.25	0.12	0.06	--	0.50	0.35	0.25	0.12

25

Los resultados del ensayo, normalizados a una muestra no tratada de mucosa vaginal (CONTROL), se dan en la siguiente tabla 7.

Tabla 7

MUESTRA	VIABILIDAD DESPUÉS DE 24 HORAS
CONTROL	100.00
25	79.20
50	0.80
51	22.90
52	81.70
53	92.30
54	42.40
55	55.63
56	59.90
57	50.30
58	69.20

Los resultados mostraron claramente que las formulaciones en forma de crema se toleraron a cualquier concentración ensayada de bencidamina, con resultados óptimos para la muestra 58 que tiene una concentración de hidrocloreuro de bencidamina de 0.12% p/p.

- 5 Además, los resultados también mostraron que las formulaciones en forma de geles, que tienen una mayor velocidad de liberación, se toleraron hasta una concentración de hidrocloreuro de bencidamina de 0.12% p/p.

Ensayo de estabilidad

- 10 Se ensayó la estabilidad de diferentes formulaciones de crema basadas en la formulación 58 almacenándolas a una temperatura de 40°C durante dos meses. Después del almacenamiento, la emulsión se inspeccionó visualmente para detectar cualquier separación de fases o formación de gránulos, se analizó químicamente para detectar la presencia de N-óxido de bencidamina, y se ensayó su tolerabilidad como se ilustra en el ensayo 1 de tolerabilidad.

- 15 La composición de las formulaciones ensayadas se ilustra en las siguientes tablas 8A y 8B. Todas las cantidades se expresan en porcentaje en peso basado en el peso de la composición total.

Tabla 8A

20

Composición	60	61	62	63	64	65	66	67
Hidrocloreuro de bencidamina	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
Aceite neutro	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Emulsionante	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
Tensioactivo	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Ácido benzoico	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Citrato de sodio	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
Ácido cítrico	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
BHA	0.05	-	-	-	0.01	-	0.01	-
Ácido pirúvico	-	0.085	0.128	-	-	-	-	-
Vitamina E	-	-	-	0.05	0.05	0.05	0.05	-
Palmitato de ascorbilo	-	-	-	-	-	0.05	0.05	0.05
Galato de propilo	-	-	-	-	-	-	-	-
EDTA	-	-	-	-	-	-	-	-
Agua c.s.	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabla 8B

Composición	68	69	70	71	72	73	74
Hidrocloreuro de bencidamina	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
Aceite neutro	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Emulsionante	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
Tensioactivo	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Ácido benzoico	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Citrato de sodio	0.4	0.4	-	-	-	-	-
Ácido cítrico	0.2	0.2	-	-	-	-	-
BHA	-	-	-	-	-	-	-
Ácido pirúvico	-	-	-	-	-	-	-
Vitamina E	-	-	-	-	-	-	-
Palmitato de ascorbilo	-	-	-	-	-	-	-
Galato de propilo	0.05	0.1	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
EDTA	-	-	-	-	0.025	0.05	0.1
Agua c.s.	100	100	100	100	100	100	100

- 25 Los resultados del ensayo se dan en la siguiente tabla 9. La estabilidad y tolerabilidad se evaluaron utilizando la siguiente puntuación:

- 30
- 1 Mala
 - 2 Suficiente
 - 3 Buena
 - 4 Muy buena

Tabla 9

MUESTRA	ESTABILIDAD DE LA EMULSIÓN	ESTABILIDAD QUÍMICA	TOLERABILIDAD
60	3	3	1
61	3	3	1
62	3	3	1
63	3	1	-
64	3	1	-
65	3	1	-
66	3	1	-
67	3	1	-
68	3	2	2
69	3	2	2
70	2	3	2
71	2	3	3
72	3	3	4
73	4	3	4
74	4	4	4

5 Las formulaciones 60 a 62 que contienen BHA o ácido pirúvico fueron suficientemente estables, pero mostraron una tolerabilidad muy mala.

10 Se encontró que las formulaciones 63 a 67 que contenían vitamina E y/o palmitato de ascorbilo, también en combinación con BHA, no fueron químicamente estables, con formación de N-óxido de bencidamina (ni siquiera se realizó el ensayo de tolerabilidad para estas composiciones).

Las formulaciones 68 y 69 fueron estables, pero con formación de puntos negros y un color amarillento después del almacenamiento. La eliminación del sistema amortiguador (citrato de sodio/ácido cítrico), como en las formulaciones 70 y 71, mejoró este defecto, pero empeoró la estabilidad de la emulsión.

15 Las formulaciones 72 a 74, en las que se eliminó el sistema amortiguador y se añadió un estabilizador EDTA, proporcionaron sorprendentemente los mejores resultados.

Ensayo preclínico in vivo

20 Se trataron conejos blancos de Nueva Zelanda hembras una vez al día por vía intravaginal con 1 ml de Crema Vaginal de Placebo o Crema Vaginal de Hidrocloruro de Bencidamina (6 animales/grupo de tratamiento + 2 para recuperación) durante 4 semanas con un sacrificio intermedio a las 2 semanas.

25 La composición de la Crema Vaginal de Placebo o de la Crema Vaginal de Hidrocloruro de Bencidamina se ilustra en la siguiente tabla 10. Todas las cantidades se expresan en porcentaje en peso basado en el peso de la composición total.

Tabla 10

Composición	Crema Vaginal de Placebo	Crema Vaginal de Hidrocloruro de Bencidamina
Hidrocloruro de bencidamina	-	0.12
Aceite neutro	3.0	3.0
Emulsionante	18.0	18.0
Tensioactivo	3.0	3.0
Ácido benzoico	0.2	0.2
Galato de propilo	0.1	0.1
EDTA	0.1	0.1
Agua c.s.	100	100

30 Al final del período de tratamiento, se sacrificaron todos los animales, excepto los animales de recuperación, que se mantuvieron durante un período libre de tratamiento de 2 semanas.

Los resultados del ensayo se resumen a continuación.

35 La administración intravaginal una vez al día de Crema BHV a conejos blancos de Nueva Zelanda hembras, durante 2 o 4 semanas, dio como resultado una exposición sistémica muy limitada. No hubo mortalidad, signos

clínicos adversos o reacciones locales, y no se consideró que los cambios macroscópicos entre los parámetros examinados estuvieran relacionados con la Crema BHV.

5 Histológicamente, se observaron cambios ulcerativos junto con inflamación, detritos celulares/células inflamatorias en el lumen, y una menor cantidad de moco en ambos grupos de animales tratados con el placebo o la crema BHV. Después del período sin tratamiento de 2 semanas, solo se observaron cambios menores en la vagina, lo que indica un claro proceso de recuperación.

10 En conclusión, la Crema BHV se considera un producto bien tolerado para el tratamiento de afecciones inflamatorias y/o infecciosas localizadas principalmente en el área genital, en particular vaginosis, vaginitis y vulvovaginitis.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende (i) por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀, (ii) por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄, y (iii) por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈, y (iv) bencidamina en una cantidad igual o menor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica,
- 10 con la condición de que, cuando la bencidamina esté presente como hidrocloreuro de bencidamina en una cantidad de 0.12% p/p, junto con triglicérido caprílico/cáprico (Miglyol® 812) en una cantidad de 3% p/p, palmitoestearato de PEG-6 y PEG-32/estearato de glicol (Tefose® 63) en una cantidad de 18% p/p, y lauroil macrogol-6-glicéridos (Labrafil® M2130CS) en una cantidad de 3% p/p, dicha composición no comprenda nitrato de econazol.
- 15 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende bencidamina en una cantidad mayor que 0.01% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
- 20 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀ en una cantidad menor que 10% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
- 25 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀ en una cantidad mayor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
- 30 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄ en una cantidad menor que 10% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
- 35 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄ en una cantidad mayor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
- 40 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈ en una cantidad menor que 30% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
- 45 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈ en una cantidad mayor que 1% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
- 50 9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición comprende una dispersión acuosa de (i) por lo menos un éster de glicerina con un ácido graso saturado de C₈-C₁₀, (ii) por lo menos un éster de glicéridos de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₂-C₁₄, (iii) por lo menos un éster de polietilenglicol con un ácido graso saturado de C₁₆-C₁₈, y (iv) bencidamina en una cantidad igual o menor que 0.5% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
- 55 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que dicha composición comprende agua en una cantidad mayor que 40% p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
- 60 11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición es para uso tópico.
- 65 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que dicha composición se prepara en una forma de dosificación seleccionada de entre el grupo que comprende cremas, pomadas, lociones, cremas-geles, geles, espumas, duchas vaginales, o disoluciones para uso externo.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que dicha forma de dosificación es crema, cremagel, o gel.
14. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición comprende por lo menos un conservante seleccionado de entre el grupo que comprende ácido benzoico, ácido ascórbico, galato de propilo, y mezclas de los mismos.
15. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición comprende por lo menos un estabilizador seleccionado de entre el grupo que comprende ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido N-(hidroxietil)-etilendiaminotriacético (HEDTA), ácido nitrilotriacético (NTA), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), y mezclas de los mismos.