

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037435**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.26

(21) Номер заявки
201990160

(22) Дата подачи заявки
2017.07.03

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 9/10 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ БЕНЗИДАМИН**

(31) **16178742.9**

(32) **2016.07.08**

(33) **EP**

(43) **2019.06.28**

(86) **PCT/EP2017/066438**

(87) **WO 2018/007288 2018.01.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АЦЪЕНДЕ КИМИКЕ РЬЮНИТЕ
АНДЖЕЛИНИ ФРАНЧЕСКО
А.К.Р.А.Ф. С.П.А. (IT)**

(72) Изобретатель:
**Фацио Антонелло, Тонджани Серена,
Донати Лука, Миланесе Клаудио (IT)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2006131262
WO-A1-2016113194
CN-A-101219139
US-A1-2004180965
CA-A1-2009402
CN-A-101214218
US-A1-2007031479

(57) Данное изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения, содержащей сложный эфир глицерина с C₈-C₁₀ насыщеннй жирной кислотой, сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C₁₂-C₁₄ насыщеннй жирной кислотой, сложный эфир полиэтиленгликоля с C₁₆-C₁₈ насыщеннй жирной кислотой и бензидамин, причем, если бензидамин присутствует в виде гидрохлорида бензамидина, указанная композиция не содержит нитрат эконазола.

B1

037435

**037435
B1**

Область техники

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей бензидамин. Более конкретно, данное изобретение относится к фармацевтической кремовой, кремово-гелевой или гелевой композиции, содержащей бензидамин, имеющей улучшенную переносимость и эффективность, для профилактики и лечения воспалительных и/или инфекционных состояний, в основном локализованных в области гениталий, в частности, вагиноза, вагинита и вульвовагинита.

Уровень техники

Инфекции женских половых органов, вагиноз, вагинит и вульвовагинит, являются наиболее распространенными гинекологическими проблемами, количество случаев которых возрастает.

Даже если причины разные и многочисленные, и не всегда инфекционного происхождения, основная часть диагнозов идентифицирует (i) бактериальный вагиноз, т.е. полимикробные синдромы, отличающиеся радикальной модификацией вагинальной экосистемы, состоящей, в частности, в замещении нормальной лактобактериальной флоры патогенами (в основном, анаэробами), очень часто вызванной или осложненной инфекциями *Gardnerella*; (ii) вагинит и вульвовагинит, вызванный *Candida*; (iii) вагинит, вызванный *Trichomonas vaginalis*.

Бактериальный вагиноз является наиболее частой вагинальной и/или вульвовагинальной инфекцией у женщин детородного возраста. Существует множество провоцирующих факторов для таких изменений бактериальной флоры, например: неправильная гигиена, внутриматочные диафрагмы, иммунодефициты, диабет, половая жизнь с множеством партнеров. Наиболее типичным симптомом бактериального вагиноза являются обильные, пахнущие и зеленоватые вагинальные выделения; зуд, вагинальное жжение и боль во время полового акта могут редко проявляться. Патогенные бактерии, в основном, *Gardnerella vaginalis*, которые практически полностью заменяют нормальную лактобактериальную флору, являются одной из наиболее частых причин вагиноза.

Вагинит является воспалением вагины, которое может возникать у женщин любого возраста; его называют вульвовагинит, если он также поражает вульву, т.е. внешние гениталии. При вульвовагините грибы рода *Candida* часто играют ключевую роль в качестве инфицирующих агентов.

Эти воспаления могут быть эпизодическими (т.е. они возникают снова после лечения) и, в некоторых случаях, даже хроническими.

Ссылочные и консолидированные терапии (местные или системные) для лечения указанных выше состояний основаны на противогрибковых, антибактериальных агентах, кортикостероидах, не стероидных противовоспалительных агентах или ксилокаине и его производных (если преобладает зуд) или антигистаминовых агентах (только перорально). При эпизодических инфекциях нет необходимости менять терапию, так как преимущества перевешивают потенциальные риски (побочные эффекты, нежелательные местные токсические реакции, сенсibilизацию); наоборот, при рецидивах профилактика несомненно будет иметь успех.

В нескольких заявках на патент описаны сочетания активных ингредиентов, применяемых для лечения вагиноза, вагинита и вульвовагинита.

EP2014295 относится к местным композициям, содержащим экстракт *Zanthoxylum bungeanum*, 18-бетаглицирретовую кислоту, эфирное масло *Matricaria chamomilla*, эфирное масло *Melaleuca alternifolia*, экстракт *Curcuma longa* или куркумина и молочную или пропионовую кислоту.

WO2007085020 относится к фармацевтической композиции для вагинального введения, содержащей соединение эстрогена, соединение прогестерона и фармацевтически приемлемый носитель для вагинального введения, где композицию применяют для лечения урогенитальных симптомов, связанных с атрофическим вагинитом.

EP0389924 относится к местной лекарственной форме для лечения вагинальных инфекций, содержащей пурпурамицин.

EP0910377 относится к фармацевтической композиции для местного введения для лечения вагинита, содержащей одно или более анти-вагинитных лекарственных средств, таких как метронидазол и миконазол, и один или более местных анестетиков, таких как лидокаин или бензокаин.

EP2034984 относится к фармацевтической композиции, такой как вагинальные суппозитории или крем, для лечения симптомов, связанных с атрофическим вагинитом, содержащей производное трифенилэтилена.

В WO2016/113194 описана композиция гидрохлорида бензидамина в форме крема для местного введения, содержащая гидрохлорид бензидамина в количестве 0,12 мас./мас.%, Miglyol 812 (каприловый/каприновый триглицерид) в количестве 3 мас./мас.%, Tefose 63 (ПЭГ-6 и ПЭГ-32 пальмитостеарат) в количестве 18 мас./мас.%, и Labrafil M2130CS (лауроилмакрогль-6-глицериды) в количестве 3 мас./мас.%, вместе с нитратом эконазола в количестве 1 мас./мас.%

Заявитель производит и распространяет вагинальный крем-гель для лечения неспецифического вагинита, содержащий бензидамин в количестве 0,5 мас./мас.%, к общей массе крема-геля.

Сущность изобретения

Заявитель столкнулся с проблемой получения фармацевтической композиции, содержащей бензидамин, имеющей улучшенную переносимость и эффективность для профилактики и лечения воспали-

тельных и/или инфекционных заболеваний, в основном локализованных в области гениталий, в частности, вагиноза, вагинита и вульвовагинита.

Заявитель обнаружил, что фармацевтическая композиция, содержащая (i) по крайней мере один сложный эфир глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой, (ii) по крайней мере один сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой, и (iii) по крайней мере один сложный эфир полиэтиленгликоля с C_{16} - C_{18} насыщенной жирной кислотой, и (iv) бензидамин в количестве, равном или ниже 0,5 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции, обладает улучшенной переносимостью.

Таким образом, в первом аспекте, данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (i) по крайней мере один сложный эфир глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой, (ii) по крайней мере, один сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой, и, (iii) по крайней мере, один сложный эфир полиэтиленгликоля с C_{16} - C_{18} насыщенной жирной кислотой, и (iv) бензидамин в количестве, равном или ниже 0,5% масс. /масс. по отношению к общей массе фармацевтической композиции, при условии что, если бензидамин присутствует в виде гидрохлорида бензидамина в количестве 0,12 мас./мас.%, вместе с Miglyol 812 в количестве 3 мас./мас.%, Tefose 63 в количестве 18 мас./мас.%, и Labrafil M2130CS в количестве 3 мас./мас.%, композиция не содержит нитрат эконазола.

Подробное описание изобретения

Согласно первому аспекту, данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (i) по крайней мере один сложный эфир глицерина C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой, (ii) по крайней мере, один сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой, и (iii) по крайней мере один сложный эфир полиэтиленгликоля с C_{16} - C_{18} насыщенной жирной кислотой, и (iv) бензидамин в количестве, равном или ниже 0,5 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции, при условии что, если бензидамин присутствует в виде гидрохлорида бензидамина в количестве 0,12 мас./мас.%, вместе с Miglyol 812 в количестве 3 мас./мас.%, Tefose 63 в количестве 18 мас./мас.%, и Labrafil M2130CS в количестве 3 мас./мас.%, композиция не содержит нитрат эконазола.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предпочтительно содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой в количестве ниже 10 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой в количестве ниже 7 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Даже более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой в количестве ниже 5 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой в количестве выше 0,5 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой в количестве выше 1 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Даже более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой в количестве выше 2 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Согласно предпочтительному варианту данного изобретения, фармацевтическая композиция содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой в количестве от 1,5% до 6 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Согласно более предпочтительному варианту данного изобретения, фармацевтическая композиция содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой в количестве от 2,5% до 4 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Применяемыми сложными эфирами глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой являются моно-, ди- или триглицериды каприновой кислоты и/или каприловой кислоты и их смеси.

Сложные эфиры глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой коммерчески доступны от нескольких поставщиков под разными коммерческими наименованиями, такими как, например, Captex® 300 и Captex® 355 (Abitec Corporation), Myritol® 312 и Myritol® 318 (BASF), Miglyol® 810 и Miglyol® 812 (Sasol), Tegosoft® CT (Evonik), Crodamol™ GTCC (Croda), BergaBest™ MCT-Oil (Berg & Schmidt) и Dermarol™ CCT (CISME Italy).

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предпочтительно содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой в количестве ниже 10 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой в количестве ниже 7 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Даже более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой в количестве ниже 5 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой в количестве выше 0,5 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой в количестве выше 1 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Даже более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой в количестве выше 2 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Согласно предпочтительному варианту данного изобретения, фармацевтическая композиция содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой в количестве от 1,5% до 6 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Согласно более предпочтительному варианту данного изобретения, фармацевтическая композиция содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой в количестве от 2,5% до 4 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Применяемые сложные эфиры глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой включают моно- или диглицериды полиэтиленгликоля с лауриновой кислотой и/или миристиновой кислотой и их смеси. Полиэтиленгликолевая цепь, связанная с глицеридом, может иметь от 4 до 10 оксиэтиленовых мономерных единиц, предпочтительно, от 6 до 8 мономерных оксиэтиленовых единиц.

Сложные эфиры глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой коммерчески доступны от нескольких поставщиков под разными коммерческими наименованиями, такими как, например, Acconon® C-44 (Abitec Corporation), Labrafil® M2130CS и Gelucire® 44/14 (Gattefossé).

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предпочтительно содержит, по крайней мере, один сложный эфир полиэтиленгликоля с C_{16} - C_{18} насыщенной жирной кислотой в количестве ниже 30 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит, по крайней мере, один сложный эфир полиэтиленгликоля с C_{16} - C_{18} насыщенной жирной кислотой в количестве ниже 25 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит, по крайней мере, один сложный эфир полиэтиленгликоля с C_{16} - C_{18} насыщенной жирной кислотой в количестве выше 1 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит, по крайней мере, один сложный эфир полиэтиленгликоля с C_{16} - C_{18} насыщенной жирной кислотой в количестве выше 2 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Согласно предпочтительному варианту данного изобретения, фармацевтическая композиция содержит, по крайней мере, один сложный эфир полиэтиленгликоля с C_{16} - C_{18} насыщенной жирной кислотой в количестве от 5% до 20 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Применяемые сложные эфиры полиэтиленгликоля с C_{16} - C_{18} насыщенной жирной кислотой являются сложными эфирами полиэтиленгликолей, имеющих от 6 до 32 оксиэтиленовых мономерных единиц с пальмитиновой кислотой и/или стеариновой кислотой, и их смеси.

Сложные эфиры полиэтиленгликоля с C_{16} - C_{18} насыщенной жирной кислотой коммерчески доступны от нескольких поставщиков под различными коммерческими наименованиями, такими как, например, Mirj™ S8, S25, S40 и S100 (Croda), Gelucire® 48/16, Tefose® 1500 CG и Tefose 63 (Gattefossé), Simulsol™ M45PNA и M52PNA (Seppic).

Предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением не содержит нитрат эконазола, если бензидамин присутствует вместе с Miglyol 812, Tefose 63 и Labrafil M2130CS. Более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением не содержит нитрат эконазола.

Данное изобретение описывает фармацевтические композиции, содержащей (i) по крайней мере

один неионный водорастворимый простой эфир гидроксиэтилцеллюлозы, имеющий средневесовую молекулярную массу один миллион дальтонов или более, (ii) по крайней мере один многоатомный спирт и (iii) бензидамин в количестве ниже 0,5 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции, где указанная композиция не содержит простые эфиры полиэтиленгликоля цетеарилового или стеарилового спирта.

Применяемые неионные водорастворимые простые эфиры гидроксиэтилцеллюлозы (i) имеют среднюю степень замещения от 1 до 2, и имеет среднее количество заместителей от 2 до 3. Степенью замещения является среднее количество замещенных гидроксильных групп в целлюлозной цепи. Количеством заместителей является среднее количество единиц этиленоксида, связанных с каждой единицей глюкозы целлюлозной цепи. Неионные водорастворимые простые эфиры гидроксиэтилцеллюлозы предпочтительно имеют средневесовую молекулярную массу от 1,0 до $1,5 \times 10^6$ Да.

Неионные водорастворимые простые эфиры гидроксиэтилцеллюлозы коммерчески доступны от нескольких поставщиков под разными коммерческими наименованиями, такими как, например, Natrosol®250NHR, Natrosol®250N4R и Natrosol®250HR (Hercules Inc.).

Фармацевтическая композиция раскрытая выше предпочтительно содержит, по крайней мере, один неионный водорастворимый простой эфир гидроксиэтилцеллюлозы в количестве ниже 3 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция раскрытая выше содержит, по крайней мере, один неионный водорастворимый простой эфир гидроксиэтилцеллюлозы в количестве ниже 2,5 мас./мас.% по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Даже более предпочтительно, фармацевтическая композиция раскрытая выше содержит, по крайней мере, один неионный водорастворимый простой эфир гидроксиэтилцеллюлозы в количестве ниже 2 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция раскрытая выше содержит, по крайней мере, один неионный водорастворимый простой эфир гидроксиэтилцеллюлозы в количестве выше 0,5 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция раскрытая выше содержит, по крайней мере, один неионный водорастворимый простой эфир гидроксиэтилцеллюлозы в количестве выше 1 мас./мас.% по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Даже более предпочтительно, фармацевтическая композиция раскрытая выше содержит, по крайней мере, один неионный водорастворимый простой эфир гидроксиэтилцеллюлозы в количестве выше 1,5 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Многоатомные спирты (ii) включают многоатомные спирты, имеющие две или более гидроксильные группы, связанные с углеродной цепью, содержащей от 3 до 6 атомов углерода, такие как, например, глицерин, эритрит, арабит, ксилит, рибит, маннит, сорбит, галактит и инозит. Глицерин является особенно предпочтительным многоатомным спиртом, применяемым раскрытая выше.

Фармацевтические композиции могут содержать, по крайней мере, один многоатомный спирт в количестве ниже 20 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Применяемые примеры сложных эфиров глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой те же, которые описаны выше, такие как Captex® 300 и Captex® 355 (Abitec Corporation), Myritol® 312 и Myritol® 318 (BASF), Miglyol® 810 и Miglyol® 812 (Sasol), Tegosoft® CT (Evonik), Crodamol™ GTCC (Croda), BergaBest™ MCT-Oil (Berg & Schmidt) и Dermarol™ CCT (CISME Italy).

Применяемые примеры сложного эфира полиэтиленгликоля с C_{16} - C_{18} насыщенной жирной кислотой такие, как описаны выше, такие как Mirj™ S8, S25, S40 и S100 (Croda), Gelucire® 48/16, Tefose® 1500 CG и Tefose 63 (Gattefossé), Simulsol™ M45PHA и M52PHA (Seppic).

Предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит бензидамин в количестве ниже 0,5 мас./мас.% по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит бензидамин в количестве ниже 0,4 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Даже более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит бензидамин в количестве ниже 0,3 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит бензидамин в количестве выше 0,01 мас./мас.% по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит бензидамин в количестве выше 0,05 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Даже более предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением

ем содержит бензидамин в количестве выше 0,1 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте данного изобретения, фармацевтическая композиция содержит бензидамин в количестве от 0,03% до 0,3 мас./мас.% по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

В более предпочтительном варианте данного изобретения, фармацевтическая композиция содержит бензидамин в количестве от 0,1% до 0,25 масс./масс. по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предпочтительно содержит водную дисперсию, (i) по крайней мере, одного сложного эфира глицерина с C₈-C₁₀ насыщенной жирной кислотой, (ii) по крайней мере, одного сложного эфира глицеридов полиэтиленгликоля с C₁₂-C₁₄ насыщенной жирной кислотой, (iii) по крайней мере, одного сложного эфира полиэтиленгликоля с C₁₆-C₁₈ насыщенной жирной кислотой и (iv) бензидамин в количестве, равном или ниже 0,5% масс./масс, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Указанная композиция не содержит простые эфиры полиэтиленгликоля цетеарилового и стеарилового спирта, и содержит, по крайней мере, один сложный эфир глицерина с C₈-C₁₀ насыщенной жирной кислотой, по крайней мере, один сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C₁₂-C₁₄ насыщенной жирной кислотой и/или, по крайней мере, один сложный эфир полиэтиленгликоля с C₁₆-C₁₈ насыщенной жирной кислотой.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением в виде водной дисперсии содержит воду в количестве выше 40 мас./мас.%, предпочтительно, выше 50 мас./мас.%, и более предпочтительно, выше 60 мас./мас.%, по отношению к общей массе композиции. Наиболее предпочтительно, вода содержится в количестве выше 70 мас./мас.%, по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для местного применения.

Предпочтительно, фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением получают в подходящих лекарственных формах, таких как кремы, мази, лосьоны, крем-гели, гели, пены, спринцевания или растворы для внешнего применения.

Более предпочтительно, указанной лекарственной формой является крем, крем-гель, гель, спринцевание или раствор для внешнего применения.

Даже более предпочтительно, указанной лекарственной формой является крем, крем-гель или гель.

Наиболее предпочтительно, фармацевтическая композиция по первому аспекту данного изобретения имеет форму крема, и фармацевтическая композиция по второму аспекту данного изобретения имеет форму геля или крем-геля.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением может содержать другие фармацевтически приемлемые наполнители.

Применяемые фармацевтически приемлемые наполнители могут быть выбраны из группы, включающей смягчители, загустители, консерванты, стабилизаторы, буферы и подобные.

Преимущественно, фармацевтическая композиция содержит по крайней мере один консервант, такой как, например, бензойная кислота, аскорбиновая кислота и/или пропилгаллат.

Преимущественно, фармацевтическая композиция содержит по крайней мере один стабилизатор, такой как, например, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), N-(гидроксиэтил)этилендиаминтетрауксусная кислота (ГЭДТК), нитрилотриуксусная кислота (НТК) и/или диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПК).

Представленные ниже примеры даны для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничения его.

Примеры

Тест на переносимость 1.

In vitro тест на клетках слизистой вагины проводят с применением крем-гелей и водных растворов бензидамина в различных концентрациях. Также тестируют плацебо крем-гель, не содержащий гидрохлорид бензидамина. Основной крем-гель имеет композицию, описанную в следующей табл. 1. Исследуемые образцы имеют концентрацию гидрохлорид бензидамина как указано в следующей табл. 2.

Таблица 1

ИНГРЕДИЕНТ	% МАСС./МАСС.
Цитрат натрия	0,45
Лимонная кислота	0,07
Цетеарет 20	2,0
Нейтральное масло	2,5
ГЭЦ	1,8
Пропиленгликоль	8,0
Бензойная кислота	0,2
Вода д.к.	100

Цетеарет-20 является простым эфиром полиэтиленгликоля цетеарилового или стеарилового спирта, где 20 означает среднее количество этиленоксидных остатков в полиоксиэтиленовой цепи.

ГЭЦ является неионным водорастворимым простым эфиром гидроксиэтилцеллюлозы, имеющим средневесовую молекулярную массу около $1,3 \times 10^6$ Да.

Нейтральное масло является смесью сложных эфиров глицерина с каприловой и каприновой жирной кислотой.

Таблица 2

ОБРАЗЕЦ	КОМПОЗИЦИЯ	% МАСС./МАСС.
1	Водный раствор	0,06
2	Водный раствор	0,12
3	Водный раствор	0,25
4	Водный раствор	0,50
5	Крем-гель	0,12
6	Крем-гель	0,25
7	Крем-гель	0,50
PL	Крем-гель	-

Жизнеспособность клеток измеряют через 1 ч и через 24 ч после нанесения образца на слизистую вагины, и результаты нормализуют к необработанному образцу слизистой вагины (КОНТРОЛЬ).

Результаты представлены в следующей табл. 3.

Таблица 3

ОБРАЗЕЦ	ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ЧЕРЕЗ	ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ
	1 ЧАС	ЧЕРЕЗ 24 ЧАСА
КОНТРОЛЬ	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

Данные четко показывают, что водный раствор бензидамина вплоть до 0,25 мас./мас.%, хорошо переносится слизистой вагины, в то время как концентрация 0,50 мас./мас.% начинает демонстрировать низкую переносимость.

С другой стороны, крем-гелевые композиции бензидамина не переносятся ни в какой концентрации, но это происходит скорее из-за композиции крем-геля, чем из-за бензидамина, что демонстрируется образцом плацебо.

Тест на переносимость 2.

Различные композиции готовят и тестируют на переносимость, как показано в тесте на переносимость 1.

Композиции основных составов показаны в следующей табл. 4. Все количества даны в массовых процентах по отношению к массе всей композиции.

Таблица 4

Композиция	21	22	23	24	25	26	27	28
Вензойная кислота	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Цитрат натрия	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
Лимонная кислота	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
ГЭЦ	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Цетеарет 20	2,0	1,0	1,0	2,0	--	2,0	--	--
Нейтральное масло	2,5	1,25	2,5	2,5	--	2,5	2,5	1,25
Эмульгатор	--	--	--	--	--	--	5,0	2,5
Поверхностно-активное вещество	--	--	--	--	--	--	2,5	1,25
Пропиленгликоль	--	--	--	--	--	8	--	--
Глицерин	10	10	10	--	10	--	10	10
Вода д.к.	100	100	100	100	100	100	100	100

Цетеарет-20 является простым эфиром полиэтиленгликоля цетеарилового или стеарилового спирта, где 20 означает среднее количество этиленоксидных остатков в полиоксиэтиленовой цепи.

ГЭЦ является неионным водорастворимым простым эфиром гидроксиэтилцеллюлозы, имеющим средневесовую молекулярную массу около одного миллиона Дальтонов.

Нейтральное масло является смесью сложных эфиров глицерина с каприловой и каприновой жирной кислотой.

Эмульгатор является смесью стеарата ПЭГ-6 и стеарата ПЭГ-32.

Поверхностно-активное вещество является смесью глицеридов лауроилмакроголя-6.

Результаты тестирования, нормализованные к необработанному образцу слизистой вагины (КОНТРОЛЬ), представлены в следующей табл. 5.

Таблица 5

ОБРАЗЕЦ	ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ	
	ЧЕРЕЗ 1 ЧАС	ЧЕРЕЗ 24 ЧАСА
КОНТРОЛЬ	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	075
27	98,40	90,43
28	94,96	95,49

Результаты неожиданно показали, что удаление Цетеарет-20 значительно улучшает переносимость композиции 25 (имеющей консистенцию геля) на клетках слизистой вагины, которая затем еще улучшается при применении смеси эмульгатора и поверхностно-активного вещества в образцах 27 и 28 (имеющих консистенцию крем-геля).

Тест на переносимость 3.

Композицию 25 и композицию 54, имеющие состав, сходный с составом композиции 27, содержащие разные концентрации гидрохлорида бензамидина, готовят и тестируют на переносимость как показано в тесте на переносимость 1.

Составы композиций показаны в следующей табл. 6. Все количества даны в массовых процентах по отношению к массе всей композиции.

Таблица 6

	Гелевые композиции					Кремовые композиции				
	25	50	51	52	53	54	55	56	57	58
Глицерин	10	10	10	10	10	--	--	--	--	--
Бензойная кислота	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Цитрат натрия	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
Лимонная кислота	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
ГЭЦ	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	--	--	--	--	--
Нейтральное масло	--	--	--	--	--	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Эмульгатор	--	--	--	--	--	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Поверхностно-активное вещество	--	--	--	--	--	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Гидрохлорид бензамида	--	0,50	0,25	0,12	0,06	--	0,50	0,35	0,25	0,12

Результаты тестирования, нормализованные к необработанному образцу слизистой вагины (КОНТРОЛЬ), представлены в следующей табл. 7.

Таблица 7

ОБРАЗЕЦ	ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ЧЕРЕЗ 24 ЧАСА
КОНТРОЛЬ	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

Результаты четко показывают, что композиции в форме крема переносятся при любой тестируемой концентрации бензидамина, с оптимальными результатами для образца 58, имеющего концентрацию бензамидамина 0,12 мас./мас.%

Далее, результаты также показывают, что композиции в форме гелей, имеющие более высокую скорость выделения, переносятся вплоть до концентрации гидрохлорида бензамидамина 0,12 мас./мас.%

Тестирование стабильности.

Различные кремовые композиции состава 58 тестируют на стабильность при хранении при температуре 40°C в течение двух месяцев. После хранения эмульсию визуально проверяют для определения разделения фаз или образования гранул, химически анализируют для определения присутствия N-оксида бензидамина, и тестируют на переносимость как показано в тесте на переносимость 1.

Состав тестируемых композиций показан в следующих табл. 8А и 8В. Все количества даны в массовых процентах по отношению к массе всей композиции.

Таблица 8а

Композиция	60	61	62	63	64	65	66	67
Гидрохлорид бензамидина	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
Нейтральное масло	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Эмульгатор	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Поверхностно-активное вещество	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Бензойная кислота	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Цитрат натрия	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
Лимонная кислота	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
ВГК	0,05	-	-	-	0,01	-	0,01	
Пировиноградная кислота	-	0,085	0,128	-	-	-	-	-
Витамин Е	-	-	-	0,05	0,05	0,05	0,05	
Аскорбилпальмитат	-	-	-	-	-	0,05	0,05	0,05
Пропилгаллат	-	-	-	-	-	-	-	-
ЭДТК	-	-	-	-	-	-	-	-
Вода д.к.	100	100	100	100	100	100	100	100

Таблица 8в

Композиция	68	69	70	71	72	73	74
Гидрохлорид бензамидина	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
Нейтральное масло	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Эмульгатор	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Поверхностно-активное вещество	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Бензойная кислота	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Цитрат натрия	0,4	0,4	-	-	-	-	-
Лимонная кислота	0,2	0,2	-	-	-	-	-
ВГК	-	-	-	-	-	-	-
Пировиноградная кислота	-	-	-	-	-	-	-
Витамин Е	-	-	-	-	-	-	-
Аскорбилпальмитат	-	-	-	-	-	-	-
Пропилгаллат	0,05	0,1	0,05	0,1	0,1	0,1	0,1
ЭДТК	-	-	-	-	0,025	0,05	0,1
Вода д.к.	100	100	100	100	100	100	100

Результаты тестирования показаны в следующей табл. 9. Стабильность и переносимость оценивают с применением следующих значений:

- 1 - Плохая.
- 2 - Удовлетворительная.
- 3 - Хорошая.
- 4 - Очень хорошая.

Таблица 9

ОБРАЗЕЦ	СТАБИЛЬНОСТЬ ЭМУЛЬСИИ	ХИМИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ	ПЕРЕНОСИМОСТЬ
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

Композиции 60-62, содержащие БГК или пировиноградную кислоту, были достаточно стабильны, но демонстрируют очень плохую переносимость.

Композиции 63-67, содержащие Витамин Е и/или аскорбилпальмитат, также в сочетании с БГК, оказались не стабильны химически, и образовывали N-оксидбензидамина (для этих композиций даже не проводили тест на переносимость).

Композиции 68-69 стабильны, но в них образуются черные точки, и они принимают желтоватый цвет после хранения. Удаление буферной системы (цитрат натрия/лимонная кислота), так же, как и в композициях 70 и 71, улучшает этот дефект, но ухудшает стабильность эмульсии.

Композиции 72-74, где буферная система удалена и добавлен стабилизатор ЭДТК, неожиданно показали наилучшие результаты.

In vivo предклинический тест.

Самок новозеландских белых кроликов обрабатывают один раз в сутки внутривагинальным путем 1 мл вагинального крема плацебо или вагинального крема с гидрохлоридом бензамидина (6 животных/группу обработки+2 для восстановления) в течение 4 недель, и промежуточно умерщвляют в 2 недели.

Композиция вагинального крема плацебо или вагинального крема с гидрохлоридом бензамидина показана в следующей табл. 10. Все количества даны в массовых процентах по отношению к массе всей композиции.

Таблица 10

Композиция	Вагинальный крем плацебо	Вагинальный крем с гидрохлоридом бензамидина
Гидрохлорид бензамидина	-	0,12
Нейтральное масло	3,0	3,0
Эмульгатор	18,0	18,0
Поверхностно-активное вещество	3,0	3,0
Бензойная кислота	0,2	0,2
Пропилгаллат	0,1	0,1
ЭДТК	0,1	0,1
Вода д.к.	100	100

В конце периода обработки всех животных умерщвляют, за исключением животных для восстановления, которых выдерживают в течение 2 недель без обработки.

Результаты тестирования суммированы ниже.

Интравагинальное введение ВНУ крема один раз в сутки самкам новозеландских белых кроликов в течение 2 или 4 недель дает очень ограниченное системное воздействие. Не было смертности, нежелательных клинических признаков или местных реакций, и не было обнаружено макроскопических изменений в исследуемых параметрах, которые могли бы быть отнесены за счет ВНУ крема.

Гистологически, язвенные изменения с воспалением, продукты распада клеток/воспалительные клетки в полости и пониженное количество слизи наблюдали в обеих группах животных, обработанных плацебо и ВНУ кремом. После 2-недельного периода без обработки только незначительные изменения были видны в вагине, что показывает на ясный процесс восстановления.

В заключение, ВНУ крем считается хорошо переносимым продуктом для лечения воспалительных и/или инфекционных состояний, в основном локализованных в области гениталий, в частности вагиноза, вагинита и вульвовагинита.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) по крайней мере один сложный эфир глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой в количестве состоящем из от 0,5 до 10 мас./мас.%, (ii) по меньшей мере один сложный эфир глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой в количестве состоящем из от 0,5 до 10 мас./мас.%, и (iii) по меньшей мере один сложный эфир полиэтиленгликоля с C_{16} - C_{18} насыщенной жирной кислотой в количестве состоящем из от 1 до 30 мас./мас.%, и (iv) бензидамин в количестве, равном или ниже 0,5 мас./мас.% по отношению к общей массе фармацевтической композиции, при условии, что если бензидамин присутствует в виде гидрохлорида бензамидина в количестве 0,12 мас./мас.% вместе с Miglyol 812 в количестве 3 мас./мас.%, Tefose 63 в количестве 18 мас./мас.% и Labrafil M2130CS в количестве 3 мас./мас.%, указанная композиция не содержит нитрат эканола.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная композиция содержит бензидамин в количестве выше 0,01 мас./мас.% по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

3. Фармацевтическая композиция по любому из представленных выше пунктов, где указанная композиция содержит водную дисперсию (i) по меньшей мере одного сложного эфира глицерина с C_8 - C_{10} насыщенной жирной кислотой, (ii) по меньшей мере одного сложного эфира глицеридов полиэтиленгликоля с C_{12} - C_{14} насыщенной жирной кислотой, (iii) по меньшей мере одного сложного эфира полиэтиленгликоля с C_{16} - C_{18} насыщенной жирной кислотой и (iv) бензидамина в количестве, равном или ниже 0,5 мас./мас.% по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где указанная композиция содержит воду в количестве выше 40 мас./мас.% по отношению к общей массе фармацевтической композиции.

5. Фармацевтическая композиция по любому из представленных выше пунктов, где указанная композиция предназначена для местного применения.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, где указанную композицию готовят в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из кремов, мазей, лосьонов, крем-гелей, гелей, пены, спринцеваний или растворов для наружного применения.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где указанной лекарственной формой является крем, крем-гель или гель.

8. Фармацевтическая композиция по любому из представленных выше пунктов, где указанная композиция содержит по меньшей мере один консервант, выбранный из группы, состоящей из бензойной кислоты, аскорбиновой кислоты, пропиленгликоля и их смеси.

9. Фармацевтическая композиция по любому из представленных выше пунктов, где указанная композиция содержит по меньшей мере один стабилизатор, выбранный из группы, состоящей из следующих: этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТК), N-(гидроксиэтил)этилендиаминтетрауксусной кислоты (ГЭДТК), нитрилтриуксусной кислоты (НТК) и/или диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПК) и их смеси.

