

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **041079**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.09.09**

(21) Номер заявки  
**202091202**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.11.14**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61Q 7/00* (2006.01)  
*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 31/085* (2006.01)  
*A61K 31/14* (2006.01)  
*A61K 31/192* (2006.01)  
*A61K 31/196* (2006.01)  
*A61K 31/4174* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01)  
*A61K 31/665* (2006.01)  
*A61K 31/7056* (2006.01)  
*A61K 31/4706* (2006.01)

(54) **ЭМУЛЬСИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ  
ОБОЛОЧЕК**

(31) 17201651.1; 17201650.3

(32) 2017.11.14

(33) EP

(43) 2020.08.03

(86) PCT/EP2018/081264

(87) WO 2019/096863 2019.05.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ПРОФЕМ ГМБХ (AT)**

(72) Изобретатель:  
**Ное Мэрион, Ное Кристиан (AT)**

(74) Представитель:  
**Фелицына С.Б. (RU)**

(56) US-A1-2007292355  
AT-U1-11910  
DE-A1-102008034944  
WO-A1-2011060083  
WO-A2-02078648  
WO-A2-2007131253  
US-A-5686089  
EP-A2-0923937

(57) Настоящее изобретение относится к эмульсии для местного лечения инфекций кожи и инфекций слизистой оболочки, в частности урогенитальных инфекционных заболеваний, где антимикробный агент и антиадгезивный агент, предпочтительно НПВС, используют в комбинации.

**B1****041079****041079****B1**

Изобретение относится к эмульсиям для местного лечения инфекций кожи и слизистых оболочек, в частности урогенитальных инфекций.

Человек живет в симбиозе с гигантским количеством микроорганизмов, которые в основном колонизируют его кишечник и поверхность кожи как комменсалы. Совокупность этих микроорганизмов называется микробиомом человека. Микробиом женского влагалища, в котором преобладают молочнокислые бактерии, имеет особый состав. При нормальных физиологических условиях эти бактерии создают слабокислую среду во влагалище, которая оказывает защитное действие против бактериальных инфекций. Тем не менее вагинальные инфекции часто возникают по разным причинам, вызванным, с одной стороны, почти повсеместно присутствующими грибами вида *Candida*, которые легко переходят от комменсалов к патогенам, а с другой стороны, такими бактериями, как *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* или *Prevotella* spp. и стрептококками или стафилококками или, например, типичными кишечными микробами, такими как *Enterobacter*, *E.coli* и/или, например, *Klebsiella pneumoniae*, которые могут легко проникать во влагалище при инфекции в результате распространения из-за близости отверстий организма. Вначале это приводит к бессимптомному нарушению колонизации. Если определенные пороговые значения чужеродных микроорганизмов превышены и добавлены факторы, поддерживающие инфекцию, то в конечном итоге возникает вирулентная инфекция. Если её вовремя не лечить, инфекция может стать хронической, обычно с образованием биопленки. Даже бессимптомное нарушение колонизации все чаще признается фактором риска бесплодия, невынашивания и преждевременных родов, а также цистита и некоторых форм недержания.

US 2007/292355 A1 относится к антиинфекционным вспениваемым композициям, содержащим антиинфекционный и кератолитический агент. Композиции используются при лечении грибковых, бактериальных или вирусных инфекций.

AT 11910 U1 относится к композиции, содержащей хлоргексидин, бисфосфонат, нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) и иммуномодулятор (тетрациклин) для лечения или профилактики, среди прочего, инфекций или воспаления полости рта, слизистой оболочки или кожи.

DE 102008034944 A1 относится к микроэмульсиям на основе меда, которые вместе с другими активными веществами, в том числе НПВС, могут быть введены в организм путем местного нанесения на кожу или перорально, назально или чрескожно.

WO 2011/060083 A1 относится к способам профилактики или лечения воспаления наружного уха с помощью композиций, содержащих антибиотики, противогрибковые средства, противопаразитарные средства, активные противовирусные вещества, НПВС, анальгетики, анестетики и/или стероиды.

WO 02/078648 A2 относится к фармацевтическим композициям для местного применения, содержащим противогрибковое средство, например тербинафин, и дополнительное лекарственное средство, например диклофенак или индометацин.

Настоящее изобретение относится к лекарственным средствам для местного лечения бактериальных дисбиозов и проявлений инфекционных заболеваний, включая смешанные инфекции с грибковыми и другими микроорганизмами. Соответственно настоящее изобретение относится к эмульсии для местного лечения инфекций кожи и слизистой оболочки, в частности урогенитальных инфекционных заболеваний, в частности, для применения при местном лечении урогенитальных бактериальных инфекций, которая отличается тем, что антимикробное активное вещество и антиадгезивное активное вещество, предпочтительно НПВС, используют в комбинации.

Нарушение бактериальной колонизации влагалища и даже симптоматические вагинальные инфекции являются частыми. Переход от бессимптомного, еще не воспалительного нарушения колонизации к симптоматической болезни более точно определяется терминами вагиноз и вагинит. Термины аэробный вагиноз/вагинит и анаэробный вагиноз/вагинит (синоним: бактериальный вагиноз) представляют собой более точное определение возбудителей. Проблема, общая для всех вагинальных инфекций, независимо от патогенного организма, заключается в формировании так называемых биопленок. Поверхности слизистой оболочки пораженных органов (влагалища, мочеиспускательного канала, мочевого пузыря, полового члена) покрыты этими биопленками. В этих биопленках микроорганизмы окружены слоем слизистых веществ. Отдельные микробные компоненты биопленки выполняют различные задачи в клеточной системе, а также обмениваются механизмами устойчивости. Микробы, наиболее часто встречающиеся при бактериальном дисвагинозе, являются выраженными формователями биопленки. Это делает терапевтический доступ в случае явной инфекции значительно более сложным, и в результате развивается хронизация или частые рецидивы в ходе инфекции. Недавние исследования подтверждают, что повторное заражение часто вызывается партнером. Поэтому всегда назначается лечение партнера. У мужчин резервуары инфекции чаще всего встречаются в складках крайней плоти и/или в первой трети уретры.

Бактериальные дисбиозы и инфекции можно эффективно лечить комбинацией медикаментов, состоящей из антимикробного препарата с антиадгезивным активным веществом. При ингибировании адгезии биопленка разрушается и отрывается от эпителия хозяина. Это одновременно высвобождает все содержащиеся в ней микробы и делает их вновь доступными для прямого противомикробного лечения. Класс антиадгезивных активных веществ, которые особенно полезны, состоит из нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В дополнение к антиадгезионному эффекту они обладают

противовоспалительным эффектом и немедленным подавлением боли, что является дополнительным особым преимуществом с точки зрения вагинальных инфекций, которые часто связаны с болью. Поскольку хронические инфекции также сопровождаются хроническим воспалением, противовоспалительный эффект также имеет особое значение, особенно в случае хронических инфекций. Присутствие НПВС в описанных концентрациях и условиях в эмульсии в описанной композиции и в описанных пропорциях является решающим для разрушения биопленки. НПВС, которые особенно подходят для настоящего изобретения, представляют собой диклофенак, буфексак, ибупрофен, дексипрофен, флурбипрофен, кетопрофен, пироксикам, мелоксикам, лорноксикам, флуфенамовую кислоту, мефенамовую кислоту, индометацин или напроксен.

Стандартная концентрация, при которой диклофенак местно наносят на кожу, находится в диапазоне от 1 до 2% (10 или 20 мг/г). В контексте настоящего изобретения диклофенак предпочтительно используют в количестве от 0,1 до 0,5% (1-5 мг/г крема), предпочтительно от 0,2 до 0,4%. Обычная концентрация, при которой ибупрофен используют для местного применения, составляет 5% (50 мг/г крема/геля). В контексте изобретения ибупрофен используют в предпочтительном количестве от 0,5 до 2,5% (5-25 мг/г крема), предпочтительно от 1 до 2%. Дополнительные примеры предпочтительных НПВС и их предпочтительных количеств ("Концентрация в соответствии с изобретением") можно найти в табл. А.

Таблица А

Примеры стандартных и предпочтительных концентраций в соответствии с настоящим изобретением

| Активное вещество | Отдельная доза          | Максимальная суточная доза | Пример                                                   | Отдельная доза | Максимальная суточная доза | Пример                            | Концентрация в соответствии с изобретением |
|-------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|
|                   | Перорально/ внутривенно |                            |                                                          | Местно         |                            |                                   |                                            |
| Диклофенак натрия | 25-75 мг                | 150-225 мг                 | Вольтарен 50 мг таблетки<br>75 мг ампулы                 | 40-80 мг       | 240 мг                     | Вольтадол анальгезирующий гель    | 0,2-0,5 мас.%                              |
|                   |                         |                            |                                                          |                |                            | 1%, 10 мг/г<br>2% 20 мг/г         |                                            |
| Индометацин       | 25-75 мг                | 50-150 мг                  | Индомид 25 мг-75 мг                                      | 20-40 мг       | 40-80 мг                   | Индомет Гель 1%, 10 мг/г          | 0,1-0,4 мас.%                              |
| Напроксен         | 250-500 мг              | 1000 мг                    | Напроксен FT 250/500 мг,<br>Напроксен суспензия 50 мг/мл |                |                            |                                   | 0,5-2,5 мас.%                              |
| Ибупрофен         | 200-800 мг              | 2400 мг                    | Ибупрофен FT 200/400/<br>800 мг                          | 100-250 мг     | 1000 мг                    | Ибутроп крем/гель 5%, 5 г / 100 г | 0,5-2,5 мас.%                              |

Следующие НПВС являются особо предпочтительными в объеме настоящего изобретения.

| НПВС                | Предпочтительная концентрация (мас.%) | Предпочтительная индивидуальная доза (мг) |
|---------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|
| Диклофенак          | 0,1-0,5<br>(предпочтительно 0,2-0,4)  | 4-8 мг                                    |
| Индометацин         | 0,1-0,4                               | 2-8 мг                                    |
| Напроксен           | 1-5                                   | 20-100 мг                                 |
| Ибупрофен           | 0,5-2,5                               | 10-50 мг                                  |
| Дексипрофен         | 0,25-1,25                             | 5-25 мг                                   |
| Кетопрофен          | 0,25-1,25                             | 5-25 мг                                   |
| Мефенамовая кислота | 0,5-4                                 | 10-40 мг                                  |
| Лорноксикам         | 0,02-0,04                             | 0,4-0,8 мг                                |

Ограничение концентрации согласно таблице выше распространяется на нанесение на открытые раны (возможно в случае кожных грибковых инфекций) и на слизистые оболочки. Для применения на менее воспаленной коже возможна максимальная концентрация НПВС до стандартного количества при местном применении.

В предпочтительном варианте осуществления эмульсия доступна в форме мази или крема. Предпочтительно это эмульсия с водной фазой и масляной фазой, содержащая противомикробное активное вещество и НПВС, характеризующаяся тем, что

(a) НПВС в водной фазе находится в диапазоне концентраций, который соответствует 1/2-1/10 от стандартной концентрации, используемой для этих активных веществ в утвержденных составах для кожи;

(b) массовое отношение водной фазы к масляной фазе в этой эмульсии составляет от 2,0 до 2,7; и

(c) значение pH эмульсии составляет не менее 6,5 и не более 8,5, предпочтительно находится в

диапазоне от 7,0 до 8,0, предпочтительно для лечения инфекционных заболеваний мочеполовой системы, в частности для применения при местном лечении вагинальных инфекций и цистита у женщин, а также для местного лечения партнера (для головки полового члена, начальной трети уретры).

В частности, препараты по изобретению демонстрируют не только оптимизированную фармакокинетику при воздействии непосредственно в месте инфекции, но также оптимальную фармакодинамику. Это не только обеспечивает особенно хорошую эффективность противомикробного активного вещества, но также значительно улучшает взаимодействие с НПВС, обеспечивая достаточную эффективность при низкой концентрации НПВС без проявления побочных эффектов (раздражения, жжения и т.д.), которые могут развиваться. На практике это приводит к тому, что комбинации противомикробных препаратов и НПВС, которые ранее не использовались по этим причинам, связанным с побочными эффектами, могут быть доступны для пациентов с учениями из настоящего изобретения и теперь этим пациентам может быть обеспечена успешная терапия. Однако согласно изобретению было показано, что концентрация НПВС в водной фазе имеет решающее значение для оптимального фармакодинамического эффекта. Доступность введенного НПВС достигается за счет взаимодействия процесса приготовления, соотношения вода/масло и значения pH, которое обеспечивает преимущественное присутствие НПВС в форме его соли.

Полутвердые эмульсии (масло в воде или вода в масле) предпочтительно в форме крема особенно хорошо подходят для эффективного и концентрированного нанесения активных веществ на поверхности с биопленками. Вязкость эмульсий в значительной степени определяется отношением воды к маслу. Неожиданно было обнаружено, что отношение воды к маслу имеет особое значение при приготовлении эмульсии. Большая доля жировых компонентов препятствует развитию эффективности. Напротив, более низкая доля жира приводит к более сильному раздражающему эффекту.

Известно, что поиск лекарственной формы для местного применения во влагалище затруднен тем фактом, что лекарственное средство может легко вытекать при нанесении, что затрудняет надежное дозирование. Ввиду относительно узкого терапевтического окна лекарственные средства в соответствии с настоящим изобретением предполагают, что для достижения необходимого терапевтического эффекта активное вещество, прежде всего НПВС компонент, надежно остается в месте действия. По этой причине отношение масляной фазы, содержащей противогрибковое средство, к водной фазе, содержащей НПВС в лекарственном средстве, находится в относительно узком диапазоне. Таким образом, если вязкость дополнительно снижается в большей степени за счет увеличения доли водной фазы, можно ожидать неконтролируемой потери в результате утечки из влагалища. Жидкие эмульсии или гели с высоким содержанием воды или с низкой вязкостью должны быть исключены в качестве лекарственных форм для вагинального применения согласно настоящему изобретению.

Поскольку хронические инфекции влагалища в то же время связаны с хроническим воспалением вагинального эпителия, в таких случаях излечение может быть достигнуто только при условии, если гарантируется, что НПВС остается во влагалище.

Для достижения оптимального терапевтического эффекта отношение воды к маслу не должно превышать 2,7. Выше этого уровня активное вещество вымывается слишком быстро с вагинальной секрецией, что означает, что нет достаточного времени для обеспечения антиадгезивного действия на внешнем слое вагинального эпителия, к которому прилипает патоген. Активное вещество, которое вымывается очень быстро, когда отношение воды к маслу слишком велико, может дополнительно вызывать раздражающее действие в качестве побочного эффекта.

Точно так же, как и в случае слишком большого количества воды в эмульсии, оказывающего отрицательное влияние, следует избегать слишком большого количества жира. Ввиду низкой концентрации, в которой используют НПВС, для достижения терапевтического эффекта особенно важно, чтобы высвобождение активного вещества в месте действия было быстрым и не затяжным. Медленное высвобождение, например, из масляной фазы не гарантирует достижения необходимой терапевтической концентрации в месте действия. По этой причине массовое отношение вода-масло в эмульсии не должно падать ниже 2,0. Следовательно, значение массового отношения воды к маслу эмульсий в соответствии с изобретением также имеет интервал между 2,0 и 2,7, предпочтительно между 2,1 и 2,6, еще более предпочтительно между 2,2 и 2,55.

Важно, чтобы НПВС были в форме соли (или в ионной форме) в соответствии с изобретением как во время введения, так и во время использования. Поэтому их включение в состав является важным. Когда НПВС включено в его свободной форме или когда оно включено в виде соли в масляную фазу, терапевтический эффект значительно ухудшается. В то время как противогрибковое средство предпочтительно вводят в масляную фазу и оно присутствует в ней, способ согласно изобретению обычно включает введение НПВС в водную фазу до приготовления эмульсии. Альтернативно твердая соль НПВС может быть включена в готовую (в основном) эмульсию в тонкоизмельченной кристаллической или микронизированной форме или в виде гидрогеля.

Быстрое высвобождение обеспечивается, если активное вещество присутствует в водной фазе эмульсии, что предполагает присутствие НПВС в виде соли. Большинство НПВС представляют собой слабые кислоты со значением pKa 4-5 (диклофенак 4,15; ибупрофен 4,91; мефенамовая кислота 4,2; индометацин 4,5; напроксен 4,2). Соответственно они уже присутствуют в слабокислой среде, частично в

свободной форме, и таким образом экстрагируются в масляную фазу, что может привести к снижению эффекта или потере эффекта. Поскольку при уменьшении значения pH доля действующего вещества в НПВС, присутствующем в виде свободной кислоты, увеличивается в масляной фазе, значение pH, равное по меньшей мере 6, является подходящим для того, чтобы оказывать терапевтическое воздействие в лекарственных средствах при концентрациях активного вещества в соответствии с изобретением. В случае НПВС, однако, может иметь место снижение химической стабильности в щелочной среде (в случае диклофенака от pH 8,00-8,5). Следует также отметить, что значение pH эмульсии влияет на фундаментальную физиологическую совместимость. По этой причине относительно узкие пределы также установлены в отношении значения pH композиции. Согласно изобретению (водная фаза эмульсии) имеет значение pH в диапазоне от 6,5 до 8,5, предпочтительно 7-8.

В рамках изобретения антибиотики или антисептики предпочтительно используют в качестве противомикробных агентов.

Среди бактериальных микроорганизмов, обнаруженных во влажных биопленках, типичные кишечные микробы, такие как *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococci*, но также уреоплазмы и микоплазмы, а также *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp. и *Mobiluncus* играют особую роль. Предпочтительными антибиотиками в рамках настоящего изобретения, которые также особенно подходят для лечения этих микроорганизмов, являются фосфомицин, клиндамицин, метронидазол, нитрофурантоин, нитрофуразон, нифурател, нифуроксацин, нитроксолин, триметоприм, сульфадiazин и котримоксазол.

Антисептики могут действовать как на небактериальные микроорганизмы, такие как трихомонады, так и на бактерии. В более высоких концентрациях антисептики оказывают антибактериальное действие и подходят отдельно или вместе с антибиотиком для комбинации с антиадгезивным активным веществом по изобретению. Антимикробный эффект антисептиков в основном основан на нарушении целостности плазматической мембраны. Из-за принципиально идентичной структуры мембран эндотелиальных клеток эти активные вещества обладают свойственным потенциалом к индукции воспаления. Поскольку этот потенциал подавляется НПВС, комбинированные препараты по изобретению с антисептиками обеспечивают особое терапевтическое преимущество.

Предпочтительными антисептиками являются четвертичные аммонийные соли, такие как бензалкония хлорид и деквалиния хлорид, а также феноксиэтанол. Предпочтительные концентрации составляют по меньшей мере 0,2 мас.% для бензалкония хлорида, по меньшей мере 0,2 мас.% для деквалиния хлорида и по меньшей мере 2 мас.% для феноксиэтанола. В контексте настоящего изобретения под терминами "антимикробное активное вещество", "антибактериальное активное вещество", "антибиотики", "антисептики" и т.д. следует понимать вещества, которые рассматриваются в качестве таких активных веществ при обычном фармацевтическом применении. Вещества, считающиеся такими активными веществами, можно взять, например, из Rote Liste ("Red Data Book") (Rote Liste Service GmbH (редактор и издатель), Rote Liste 2014 - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland ("Red Data Book 2014") - "Drug Compendium for Germany") (включая разрешения ЕС и некоторые медицинские устройства), 2047 страниц, ISBN 978-3-939192-80-0), содержание которых включено в настоящую заявку. Бензиловый спирт, этанол или пропанол не являются антибактериальными активными веществами в контексте изобретения.

В описанных комбинациях композиция из лекарственных комбинаций согласно изобретению особенно подходит для лечения даже сложных хронических воспалений влагалища.

В особых случаях целесообразно добавлять пахучее вещество в эмульсию. Таким образом, добавление терпена к эмульсии, предпочтительно фарнезола, который дополнительно оказывает ингибирующее действие на биопленку, является предпочтительным предметом изобретения.

Эмульсии в соответствии с изобретением пригодны для применения на слизистых оболочках, в частности, при урогенитальных инфекциях. Непригодны для вагинального применения, например, композиции, которые имеют высокое содержание веществ, повреждающих слизистую оболочку, например этанола или изопропанола. Поэтому эмульсия по изобретению предпочтительно содержит не более 10% этанола. Также предпочтительно эмульсия по изобретению содержит не более 20% изопропанола. Поскольку кератинизированные слои не встречаются в слизистых оболочках, например в урогенитальной области, кератолитический эффект нежелателен. По этой причине сильноокислая кератинолитическая салициловая кислота не является НПВС согласно изобретению.

Эмульсии согласно настоящему изобретению также пригодны для лечения заболеваний слизистой оболочки мочепополовой системы у мужчин, полового члена и уретры.

Цистит широко распространен. Обычно он вызван бактериальной инфекцией. Мочевой пузырь труднодоступен для местного лечения. Однако, поскольку уретра женщины находится в переднем входе во влагалище, наиболее распространенный путь заражения проходит из влагалища в уретру. Кроме того, в урологической и гинекологической практике часто наблюдаются симптомы, которые можно отнести к изолированному воспалению уретры. Таким образом, влагалище становится основным резервуаром микробов при уретрите и цистите. Даже если лечение острого цистита антибиотиками может быть поддержано пероральным введением антиадгезивных растительных экстрактов, которые прилипают к стенке мочевого пузыря, тем не менее восстановление влагалищной флоры, на которую также обычно

влияет инфекция, является основной предпосылкой для длительного излечения. Это может быть достигнуто с помощью лекарственных средств согласно изобретению. По этой причине в соответствии с настоящим изобретением лекарственные средства представляют собой терапевтические агенты, эффективные против цистита либо по отдельности, либо в сочетании с лекарственными средствами, действующими только в мочевом пузыре.

Помимо чисто бактериальных инфекций, распространены смешанные инфекции с грибковыми инфекциями (в основном дрожжами рода *Candida*). В WO 2007/131253 A2 заявлены комбинации лекарственных средств для местного лечения грибковых инфекций, особый эффект которых основан на том факте, что в дополнение к противогрибковому активному веществу добавляется еще одно активное вещество, которое предотвращает адгезию грибов к эпителию. Некоторые из упомянутых смешанных инфекций можно лечить с помощью комбинаций, заявленных в WO 2007/131253 A2. Однако в тяжелых случаях смешанных инфекций целесообразно или необходимо не ограничиваться лечением грибковой инфекции, а дополнять лекарственное средство антибактериальным активным веществом в тройной комбинации.

Противогрибковое активное вещество предпочтительно представляет собой препарат из группы нистатина, циклопирокса или циклопироксоламина либо препарат из группы азолов (имидазолы, триазолы, тетразолы), такой как клотримазол, флуконазол, миконазол, итраконазол, тиоконазол, вориконазол, бифоназол, эконазол, изоконазол, фентиконазол, сертаконазол, кетоконазол, позаконазол, квилсеконазол, отесеконазол (VT-1161) или ибрексафунгерп (SCY-078).

Лекарственные средства в соответствии с настоящим изобретением были разработаны главным образом для лечения вагиноза и цистита. Следовательно, изобретение относится к применению эмульсий по изобретению при местном лечении инфекционных заболеваний, в частности при местном лечении урогенитальных инфекций. Предпочтительно инфекционное заболевание представляет собой микробную (особенно бактериальную) урогенитальную инфекцию, особенно микробную (особенно бактериальную) урогенитальную инфекцию у женщин. В особо предпочтительном варианте осуществления инфекционное заболевание представляет собой смешанную вагинальную инфекцию, вызываемую *Candida albicans* и бактериями, такими как *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis* или *Prevotella* spp. В другом предпочтительном варианте осуществления инфекционное заболевание представляет собой бессимптомный или симптоматический бактериальный вагиноз или бессимптомный или симптоматический дисбиоз головки полового члена и/или уретры у мужчин.

Как угревая сыпь, так и генетическое выпадение волос связаны с мужским половым гормоном тестостероном. Фактически, вклад этого гормона в патогенетический процесс заключается, прежде всего, в активации сальных желез в коже и волосяных фолликулах. Накопленное кожное сало впоследствии является идеальным субстратом для бактериальной инфекции, особенно с пропионибактериями или грибами *Candida* и *Malassezia*. В то время как *Malassezia*, главным образом, связаны с отрубевидным лишаем, пропионибактерии являются основной причиной угревой сыпи. Оба вида бактерий вовлечены при выпадении волос. Большое количество кожного сала, которое накапливается в волосяных фолликулах, является идеальным субстратом для формирования биопленки. В принципе к этой биопленке применяются те же критерии, что и к биопленкам, которые образуются во влагалище. В этом случае также биопленка сначала должна быть разрушена и ее адгезия к эпителию должна быть устранена, чтобы антиинфекционный агент впоследствии мог оказывать свое действие. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением эмульсии также очень хорошо подходят для лечения кожных заболеваний, особенно отрубевидного лишая, угревой сыпи и выпадения волос. Поскольку кожные инфекции могут поражать значительно большую и гораздо менее определенную область, чем вагинальные инфекции, в этих случаях могут быть предпочтительными специальные эмульсии. В частности, шампуни подходят для лечения выпадения волос, а кремы, карандаши или растворы против угревой сыпи подходят для лечения угревой сыпи.

Далее изобретение будет объяснено более подробно с помощью следующих примеров, которыми оно, однако, не ограничивается.

### Примеры

Приготовление базовой композиции А, общие инструкции по приготовлению 1.

Компоненты сорбитан моностеарат, полисорбат 60, цетилпальмитат, 2-октилдодеканол и цетостеариловый спирт плавят при температуре 70-75°C. Клиндамицин (и, возможно, клотримазол), а затем феноксиэтанол добавляют к прозрачному расплаву при перемешивании при температуре 60-70°C. В то же время диклофенак натрия растворяют в очищенной воде при нагревании. Водный раствор добавляют к масляной фазе при перемешивании и гомогенизируют. При медленном охлаждении с дальнейшей гомогенизацией образовавшейся эмульсии вода в масле происходит инверсия фазы, что приводит к гидрофильному гомогенному крему.

Таблица 1

| Компоненты эмульсии       |       |       |
|---------------------------|-------|-------|
| Клиндамицин               | 2,00  | 2,00  |
| Диклофенак натрия         | 0,20  | 0,30  |
| Сорбитан моностеарат      | 2,00  | 2,00  |
| Полисорбат 60             | 1,50  | 1,50  |
| Цетилпальмитат            | 3,00  | 3,00  |
| 2-октилдеканол            | 13,50 | 13,50 |
| Цетостеариловый спирт     | 10,00 | 10,00 |
| Феноксизтанол             | 1,00  | 1,00  |
| Очищенная вода Евр. Фарм. | 66,80 | 66,70 |
|                           | 100,0 | 100,0 |

Эмульсии, содержащие феноксизтанол в качестве антибактериального агента.

Таблица

## F1 - феноксизтанол в качестве антибактериального агента

| Состав эмульсии            | Мас. % |
|----------------------------|--------|
| Клотримазол                | 1      |
| Диклофенак натрия          | 0,4    |
| Сорбитан моностеарат       | 2      |
| Полисорбат 60              | 1,5    |
| Цетилпальмитат             | 3      |
| 2-октилдодеканол           | 13,5   |
| Цетилстеариловый спирт     | 10     |
| Феноксизтанол              | 4      |
| Очищенная вода, Евр. Фарм. | 64,6   |
| Всего                      | 100    |

Пример из практики: 24-летняя пациентка (ЕН), почти постоянные жалобы из-за грибковых инфекций в течение 3 лет, половые контакты едва ли возможны в течение многих лет. За 1 неделю жалобы на обострение состояния. Жжение и зуд во влагалище.

Гинекологический осмотр (Gyn.E.): слизистая оболочка вульвы и влагалища массивно покраснела, сплошное кремовое зеленоватое содержимое влагалища; нативный мазок выделений: массы лейкоцитов, прилипшие к эпителиальным клеткам и к массам грибковых гиф, смешанная флора, немного лактобацилл, грязный фон - литические клетки, промежуточная флора.

Терапия: F1 в течение 2 недель, 0-0-1 Нб, применяемый вагинально, затем F1, если необходимо.

Обследование через 3 года: без жалоб с момента последней терапии;

Гинекологический осмотр: слизистая оболочка не раздражена, нормальная микрофлора влагалища, лактобациллы.

Пример: эмульсии, содержащие деквалиния хлорид.

Таблица

## F2 - Деквалиния хлорид в качестве антибактериального агента

| Состав эмульсии            | Мас. % |
|----------------------------|--------|
| Клотримазол                | 1      |
| Диклофенак натрия          | 0,3    |
| Сорбитан моностеарат       | 2      |
| Полисорбат 60              | 1,5    |
| Цетилпальмитат             | 3      |
| 2-октилдодеканол           | 13,5   |
| Цетилстеариловый спирт     | 10     |
| Феноксизтанол              | 1      |
| Деквалиния хлорид          | 0,4    |
| Очищенная вода, Евр. Фарм. | 67,3   |
| Всего                      | 100    |

Пример из практики: пациентка 40-летнего возраста (AKS), почти ежемесячные жалобы из-за грибковых инфекций в течение многих лет, в каждом случае от 1 недели до 10 дней, половые контакты едва ли возможны в течение многих лет. В течение 1 недели дополнительно жидкие выделения из влагалища с неприятным запахом. Жжение и зуд во влагалище.

Гинекологический осмотр: слизистая сильно покраснела, выделения незначительные, слегка зеленоватые; нативный мазок выделений: обильные биопленочные бляшки на толстых грибных гифах, лейкоциты +++, практически нет лактобацилл, промежуточная флора.

Терапия: F2 в течение 1 недели, 0-0-1 Нб, применяемый вагинально.

Обследование через 2 года: без симптомов в течение 2 лет, только изредка очень незначительная грибковая инфекция, лечится остаточным F2.

Гинекологический осмотр: слизистая оболочка не раздражена, лактобациллы.

Таблица  
F3 - Деквалиния хлорид в качестве антибактериального агента

| Состав эмульсии            | Мас. % |
|----------------------------|--------|
| Клотримазол                | 1,00   |
| Диклофенак натрия          | 0,30   |
| Сорбитан моностеарат       | 2,00   |
| Полисорбат 60              | 1,50   |
| Цетилпальмитат             | 3,00   |
| 2-октилдодеканол           | 13,50  |
| Цетилстеариловый спирт     | 10,00  |
| Пропиленгликоль            | 7,00   |
| Деквалиния хлорид          | 0,40   |
| Очищенная вода, Евр. Фарм. | 61,40  |
| Всего                      | 100,00 |

Пример: 31-летняя пациентка (FJ), почти ежемесячные предменструальные жалобы в течение примерно 3 лет, в каждом случае в течение примерно от 1 недели до 10 дней, из-за периодических грибковых инфекций. В течение 1 недели дополнительно жидкие выделения из влагалища с неприятным запахом. Жжение и зуд во влагалище.

Гинекологический осмотр: слизистая оболочка слегка покраснела, выделения жидкие, с неприятным запахом; нативный мазок выделений: бактериальный вагиноз (RG III), дополнительно грибковые гифы, обильные лейкоциты.

Терапия: F3 в течение 1 недели, 0-0-1 Нв, вагинально.

Обследование через 4 месяца: субъективно жалоб больше нет с момента терапии. Гинекологический осмотр: слизистая оболочка не раздражена; нативный мазок выделений: нормальная микрофлора влагалища (RGI).

Пример: эмульсии, содержащие клиндамицин.

Таблица

F4

| Состав эмульсии            | Мас. % |
|----------------------------|--------|
| Клиндамицин                | 2      |
| Диклофенак натрия          | 0,3    |
| Сорбитан моностеарат       | 2      |
| Полисорбат 60              | 1,5    |
| Цетилпальмитат             | 3      |
| 2-октилдодеканол           | 13,5   |
| Цетостеариловый спирт      | 10     |
| Пропиленгликоль            | 7      |
| Феноксизтанол              | 1      |
| Очищенная вода, Евр. Фарм. | 59,70  |
| Всего                      | 100    |

Пример из практики: пациентка 31 года (ЕК), бактериальный вагиноз, устойчивый к терапии в течение нескольких месяцев, выделения с неприятным запахом, особенно в постменструальном периоде; в результате микробного мазка появляется много Gardnerella и Prevotella.

Гинекологический осмотр: слизистая сильно покраснела, вагинальный секрет жидкий и с неприятным запахом; нативный мазок выделений: множество ключевых клеток, лейкоциты +++, бактериальный вагиноз (RGIII).

Терапия: F4 в течение 1 недели, 0-0-1 вагинально, затем Hylaktiv Vagilact.

Обследование через 2 года: после вышеупомянутой терапии без жалоб, однажды очень легкая грибковая инфекция; гинекологический осмотр: слизистая оболочка без раздражения, нормальная флора из лактобацилл (RGI).

Пример: эмульсии, содержащие фосфомицин-триметамол.

Таблица

F5

| Состав эмульсии            | Мас. % |
|----------------------------|--------|
| Фосфомицин триметамол      | 2      |
| Диклофенак натрия          | 0,4    |
| Сорбитан моностеарат       | 2      |
| Полисорбат 60              | 1,5    |
| Цетилпальмитат             | 3      |
| 2-октилдодеканол           | 13,5   |
| Цетилстеариловый спирт     | 10     |
| Пропиленгликоль            | 7      |
| Феноксизтанол              | 1      |
| Очищенная вода, Евр. Фарм. | 66,6   |
| Всего                      | 100    |

Пример из практики: пациентка 69 лет (ЕТ), рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей в

течение примерно 2 лет, неоднократно получала лечение ципроксином. В течение 2 недель усилились позывы к мочеиспусканию и жжение во влагалище; гинекологический осмотр: боль от давления над мочевым пузырем; слизистая оболочка атрофическая, кровотечение при контакте, шейка атрофическая, спаянная, открыта урогенитальным зондом "Cervix brush"; выделения: характерные для атрофии, аэробная смешанная флора (RGIII), обильные лейкоциты.

Терапия: F5 в течение 1 недели, вагинально применяли 0-0-1 Нб, дополнительно овестин.

Контрольное обследование через 2 недели: субъективно жалоб больше нет с момента терапии.

Гинекологический осмотр: слизистая оболочка без атрофии, нет боли от давления над мочевым пузырем и уретрой; нативный мазок выделений: начало нормальной вагинальной флоры (RGI), лейкоцитов нет.

Таблица

F6

| Состав эмульсии            | Мас. % |
|----------------------------|--------|
| Фосфомицин трометамол      | 2      |
| Клотримазол                | 1      |
| Диклофенак натрия          | 0,3    |
| Сорбитан моностеарат       | 2      |
| Полисорбат 60              | 1,5    |
| Цетилпальмитат             | 3      |
| 2-октилдодеканол           | 13,5   |
| Цетилстеариловый спирт     | 10     |
| Пропиленгликоль            | 7      |
| Феноксизтанол              | 1      |
| Очищенная вода, Евр. Фарм. | 58,7   |
| Всего                      | 100    |

Пример из практики: пациентка 36 лет (CS), 2 года назад первая ИМП после отпуска в Таиланде с макрогематурией и длительным ощущением жжения, в течение 2 месяцев снова боль в нижней части живота и ИМП (снова после отпуска в Таиланде), повторяющееся ощущение жжения, особенно после мочеиспускания, в течение 2 недель участились позывы к мочеиспусканию, после лечения антибиотиками (1 неделя) нет улучшения проблем с мочевым пузырем, но теперь дополнительно ощущаются зуд и жжение во влагалище.

Гинекологическое обследование: боль под давлением над мочевым пузырем; слизистая влагалища скорее без изменений, выраженный цервицит с кровавой эрозией вокруг шейки матки размером около 1 см; нативный мазок выделений: бактериальный вагиноз, массы лейкоцитов, покрытые бактериями, единичные лактобациллы, гифы ++; микробиологическая культура мазка: массы E.coli.

Терапия: F6 в течение 10 дней, 0-0-1 вагинально, дополнительно 2 пакета-саше монурала с интервалом в 3 дня.

Обследование через 4 недели: субъективно жалоб больше нет с момента терапии.

Гинекологический осмотр: слизистая оболочка без раздражения, нет боли от давления над мочевым пузырем и уретрой; нативный мазок выделений: нормальная микрофлора влагалища (RGI), лейкоцитов нет.

Таблица

F7

| Состав эмульсии            | Мас. % |
|----------------------------|--------|
| Фосфомицин трометамол      | 2      |
| Диклофенак натрия          | 0,3    |
| Сорбитан моностеарат       | 2      |
| Полисорбат 60              | 1,5    |
| Цетилпальмитат             | 3      |
| 2-октилдодеканол           | 13,5   |
| Цетилстеариловый спирт     | 10     |
| Пропиленгликоль            | 7      |
| Феноксизтанол              | 1      |
| Очищенная вода, Евр. Фарм. | 59,7   |
| Всего                      | 100    |

Пример: влияние массового отношения водной фазы/масла на клиническую эффективность НПВС.

Удивительно, но изменения в вязкости явно влияют на клиническую эффективность даже при небольшом диапазоне вариаций. Указанные примеры были приготовлены в соответствии с общими инструкциями по приготовлению 1 путем изменения содержания масляных компонентов и содержания воды.

Увеличение содержания воды и, следовательно, снижение вязкости приводит к местному раздражению и снижению клинической эффективности за счет увеличения высвобождения и повышенного смачивания слизистых оболочек.

Таблица 2

Влияние массового отношения водной фазы/масла на клиническую эффективность

| Фаза                           | Жировой компонент/<br>вязкость снижены |             | Основные композиции |               | Жировой компонент/<br>вязкость повышены |         |
|--------------------------------|----------------------------------------|-------------|---------------------|---------------|-----------------------------------------|---------|
|                                |                                        |             |                     |               |                                         |         |
| Клотримазол (масло)            | 1,0                                    | 1,0         | 1,0                 | 1,0           | 1,0                                     | 1,0     |
| Диклофенак натрия (вода)       | 0,3                                    | 0,3         | 0,3                 | 0,3           | 0,3                                     | 0,3     |
| Сорбитан моностеарат (-)       | 2,0                                    | 2,0         | 2,0                 | 2,0           | 2,0                                     | 2,0     |
| Полисорбат 60 (-)              | 1,5                                    | 1,5         | 1,5                 | 1,5           | 1,5                                     | 1,5     |
| Цетилпальмитат (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    |
| Цетилстеариловый спирт (масло) | 7,5                                    | 5           | 10                  | 10            | 14                                      | 16      |
| Бензиловый спирт (масло)       | 1,0                                    | 1,0         | 1,0                 |               | 1,0                                     | 1,0     |
| Феноксизтанол (масло)          |                                        |             |                     | 1,0           |                                         |         |
| Пропиленгликоль (вода)         |                                        |             |                     | 7             |                                         |         |
| Вода (вода)                    | 70,2                                   | 72,7        | 67,75               | 60,7          | 63,7                                    | 60,7    |
| Всего                          | 100                                    | 100         | 100                 | 100           | 100                                     | 100     |
| Клиническая эффективность      | Раздражение                            | Раздражение | Соответствует       | Соответствует | Снижена                                 | Снижена |
| Всего водной фазы              | 70,5                                   | 73,0        | 68,0                | 68,0          | 64,0                                    | 61,0    |
| Всего масляной фазы            | 26                                     | 23,5        | 28,5                | 28,5          | 32,5                                    | 35,5    |
| Водная фаза/масляная фаза      | 2,7                                    | 3,1         | 2,4                 | 2,4           | 2,0                                     | 1,7     |

Чтобы рассчитать массовое отношение водной фазы к масляной фазе, отдельные пропорции водной и масляной фаз суммированы, как показано в табл. 2. Поскольку эмульгаторы, например сорбитан моностеарат и полисорбат 60, расположены на границах раздела между двумя фазами, они не относятся ни к водной, ни к масляной фазе.

Если рассчитать отношение водной фазы к масляной фазе концентрированной эмульсии (т.е. промежуточного продукта компонентов А, В, J, С, Е, G, Н и половины К) примера 2 из WO 02/0768648 А2, получают отношение 3,1 (масляная фаза: тербинафин, бутилгидрокситолуол, бензиловый спирт, изопропилмиристат, всего 11,52 г/100 г; водная фаза: диклофенак натрия и вода, всего 35,94 г/100 г; отношение 3,1). Таким образом, такая эмульсия имеет отношение воды к маслу вне рамок изобретения и поэтому не подходит в контексте настоящего изобретения.

Альтернативно массовое отношение водной фазы к масляной фазе может быть рассчитано без учета веществ, растворенных в фазах (клотримазола, диклофенака натрия, бензинового спирта, цетилстеарилового спирта). При таком методе расчета только вода и пропиленгликоль будут отнесены к водной фазе в табл. 3, а цетилпальмитат, 2-октилдодеканол и цетилстеариловый спирт - к масляной фазе. Соотношения вода-масло 2,7; 3,1; 2,4; 2,4; 2,0; 1,7, приведенные в табл. 3, будут соответствовать значениям 2,9; 3,4; 2,6; 2,6; 2,1; 1,8 согласно этому методу расчета. Диапазон в соответствии с изобретением от 2,0 до 2,7 будет соответствовать диапазону от 2,1 до 2,9 в соответствии с этим методом расчета.

Однако в контексте настоящего изобретения расчет массового отношения водной фазы к масляной фазе следует выполнять, как показано в табл. 3, т.е. с учетом веществ, растворенных в фазах.

Таблица 3

Дополнительные примеры влияния массового отношения водной фазы/масла на клиническую эффективность

|                               |       | Масляный компонент/<br>вязкость<br>снижены |             | Основные композиции |               |               | Масляный компонент/<br>вязкость<br>повышены |         |
|-------------------------------|-------|--------------------------------------------|-------------|---------------------|---------------|---------------|---------------------------------------------|---------|
| Клотримазол                   | масло | 1,00                                       | 1,00        | 1                   | 1             | 1             | 1,00                                        | 1,00    |
| Диклофенак натрия             | вода  | 0,30                                       | 0,30        | 0,25                | 0,3           | 0,4           | 0,30                                        | 0,30    |
| Сорбитан моностеарат          |       | 2,00                                       | 2,00        | 2                   | 2             | 2             | 2,00                                        | 2,00    |
| Полисорбат 60                 |       | 1,50                                       | 1,50        | 1,5                 | 1,5           | 1,5           | 1,50                                        | 1,50    |
| Цетилпальмитат                | масло | 3,00                                       | 3,00        | 3                   | 3             | 3             | 3,00                                        | 3,00    |
| 2-октилдодеканол              | масло | 13,50                                      | 13,50       | 13,5                | 13,5          | 13,5          | 13,50                                       | 14,50   |
| Цетилстеариловый спирт        | масло | 7,50                                       | 5,00        | 10                  | 10            | 10            | 14,00                                       | 16,00   |
| Бензиловый спирт              | масло | 1,00                                       | 1,00        | 1                   |               |               | 1,00                                        | 1,00    |
| Феноксизтанол                 | масло |                                            |             |                     | 1             | 4             |                                             |         |
| Пропиленгликоль               | вода  |                                            |             |                     | 7             |               |                                             |         |
| Очищенная вода, Евр. Фарм.    | вода  | 70,20                                      | 72,70       | 67,75               | 60,7          | 64,6          | 63,70                                       | 60,70   |
| Всего                         |       | 100,00                                     | 100,00      | 100,00              | 100,00        | 100,00        | 100,00                                      | 100,00  |
| Клиническая эффективность     |       | Раздражение                                | Раздражение | Соответствует       | Соответствует | Соответствует | Снижена                                     | Снижена |
| Водная фаза/<br>масляная фаза |       | 2,7                                        | 3,1         | 2,4                 | 2,4           | 2,1           | 2,0                                         | 1,7     |
| Водная фаза                   |       | 70,50                                      | 73,00       | 68,00               | 68,00         | 65,00         | 64,00                                       | 61,00   |
| Масляная фаза                 |       | 26,00                                      | 23,50       | 28,50               | 28,50         | 31,50         | 32,50                                       | 35,50   |

Пример: влияние значения pH на клиническую эффективность НПВС.

Используя эмульсии с клотримазолом и НПВС, исследовали влияние значения pH на клиническую эффективность НПВС. Эмульсии с различными концентрациями диклофенака натрия были приготовлены и исследованы на предмет их клинической эффективности.

Таблица 4

Зависимость клинической эффективности от концентрации НПВС

|                            | Концентр.,<br>мас. % | Концентр.,<br>мас. %      | Концентр.,<br>мас. %                                      | Концентр.,<br>мас. %                    |
|----------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Клотримазол                | 1                    | 1                         | 1                                                         | 1                                       |
| Диклофенак натрия          | 0,1                  | 0,25                      | 0,5                                                       | 0,75                                    |
| Сорбитан моностеарат       | 2                    | 2                         | 2                                                         | 2                                       |
| Полисорбат 60              | 1,5                  | 1,5                       | 1,5                                                       | 1,5                                     |
| Цетилпальмитат             | 3                    | 3                         | 3                                                         | 3                                       |
| 2-октилдодеканол           | 13,5                 | 13,5                      | 13,5                                                      | 13,5                                    |
| Цетилстеариловый спирт     | 10                   | 10                        | 10                                                        | 10                                      |
| Бензиловый спирт           | 1                    | 1                         | 1                                                         | 1                                       |
| Очищенная вода, Евр. Фарм. | 67,9                 | 67,75                     | 67,5                                                      | 67,25                                   |
| Всего                      | 100                  | 100                       | 100                                                       | 100                                     |
| pH                         | 7,6                  | 7,8                       | 8,1                                                       | 8,1                                     |
| Клиническая эффективность  | Слегка снижена       | Соответствует требованиям | Соответствует требованиям, вызывает небольшое раздражение | Вызывает раздражение слизистой оболочки |

Совместное использование клотримазола и НПВС изменяет как микробиологическую, так и химическую стабильность [Лит. Фармакопей] по сравнению с сопоставимым составом клотримазола из-за сдвигов pH в эмульсионной системе.

Таблица 5

## Варианты с различными консервантами

| Состав                          | мас. %        | мас. %        | мас. %        | мас. %        | мас. %        |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Клотримазол                     | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             |
| Диклофенак натрия               | 0,4           | 0,3           | 0,3           | 0,25          | 0,25          |
| Сорбитан моностеарат            | 2             | 2             | 2             | 2             | 2             |
| Полисорбат 60                   | 1,5           | 1,5           | 1,5           | 1,5           | 1,5           |
| Цетилпальмитат                  | 3             | 3             | 3             | 3             | 3             |
| 2-октилдодеканол                | 13,5          | 13,5          | 13,5          | 13,5          | 13,5          |
| Цетилстеариловый спирт          | 10            | 10            | 10            | 10            | 10            |
| Пропиленгликоль                 |               | 7             | 5             |               |               |
| Феноксизтанол                   | 4             | 1             | 1             | 1             |               |
| Бронопол                        |               |               |               | 0,1           |               |
| Сорбиновая кислота              |               |               |               |               | 0,2           |
| Буферный раствор                |               |               |               | 0,2201        | 0,0874        |
| Очищенная вода, Евр. Фарм.      | 64,6          | 60,7          | 62,7          | 67,4299       | 68,4626       |
| Всего                           | 100           | 100           | 100           | 100           | 100           |
| pH                              | 7,9           | 7,6           | 7,9           | 7,5           | 5,6           |
| Клиническая эффективность       | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Снижена       |
| Микробиологическая стабильность | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |

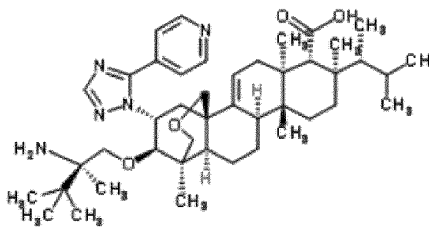
Пример: противогрибковый шампунь для лечения выпадения волос.

Таблица

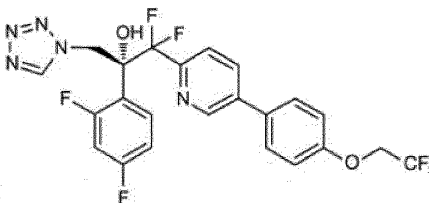
F8

| Состав эмульсии            | Мас. % |
|----------------------------|--------|
| Кетоконазол                | 2      |
| Диклофенак натрия          | 0,3    |
| Аммония лаурилсульфат      | 15,00  |
| Лаурамид                   | 4,00   |
| Натрия хлорид              | 1,00   |
| Фарнезол                   | 1      |
| Динатрия ЭДТА              | 0,2    |
| Метилпарабен               | 0,08   |
| Пропилпарабен              | 0,05   |
| Очищенная вода, Евр. Фарм. | 76,37  |
|                            | 100    |

Структурная формула ибрексафунгерпа (SCY-078)



Структурная формула отесеконазола (VT-1161)



Соответственно изобретение относится к следующим предпочтительным вариантам осуществления.

1. Эмульсия для местного лечения кожных инфекций и инфекций слизистой оболочки, в частности урогенитальных инфекционных заболеваний, где противомикробное активное вещество и антиадгезивное активное вещество, предпочтительно НПВС, используют в комбинации.
2. Эмульсия в соответствии с вариантом осуществления 1, которая дополнительно содержит противогрибковое активное вещество.
3. Эмульсия в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2 предпочтительно в форме мази или крема с водной фазой и масляной фазой, содержащая противомикробное активное вещество и НПВС, где (а) НПВС в водной фазе находится в интервале концентраций, который соответствует 1/2-1/10 от стандартной концентрации, используемой для этих активных веществ в утвержденных дермальных составах;

(b) массовое отношение водной фазы к масляной фазе в этой эмульсии находится между значениями 2,0 и 2,7;

(с) значение рН эмульсии составляет не менее 6,5 и не более 8,5, предпочтительно в диапазоне от 7,0 до 8, предпочтительно для лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, в частности для использования с целью местного лечения вагинальных инфекций и цистита у женщин, а также для местного лечения партнера (головки полового члена, начальной трети мочеиспускательного канала).

4. Эмульсия в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, предпочтительно в форме крема, крема, шампуня, раствора или карандаша, с водной фазой и масляной фазой, содержащая противомикробное активное вещество и НПВС, где

(а) НПВС в водной фазе находится в диапазоне концентраций, который в случае кожного применения соответствует самое большее стандартной концентрации, а в случае нанесения на слизистые оболочки соответствует 1/2-1/10 от стандартной концентрации для этих активных веществ; и

(b) значение рН эмульсии составляет не менее 5,5 и не более 8,5 предпочтительно для местного лечения кожных инфекций, в частности для использования при местном лечении угревой сыпи, выпадения волос, отрубевидного лишая и атопического дерматита.

5. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-4, где НПВС представляет собой диклофенак, буфексамак, ибупрофен, дексипрофен, флурбипрофен, кетопрофен, пироксикам, мелоксикам, лорноксикам, флуфенамовую кислоту, мефенамовую кислоту, индометацин или напроксен.

6. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-5, где антимикробное активное вещество представляет собой антибиотик.

7. Эмульсия согласно варианту осуществления 6, где антибиотик представляет собой фосфомицин, клиндамицин, метронидазол, нитрофурантоин, нитрофуразон, нифурател, нифуроксацин, нитроксолин, триметоприм, сульфадiazин или котримоксазол.

8. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-7, где антимикробное активное вещество представляет собой антисептик.

9. Эмульсия в соответствии с вариантом осуществления 8, где антисептик выбран из группы, состоящей из бензалкония хлорида предпочтительно в концентрации по меньшей мере 0,2 мас.%; деквалиния хлорида предпочтительно в концентрации по меньшей мере 0,2 мас.%; и феноксиэтанола предпочтительно в концентрации по меньшей мере 2 мас.%.

10. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 2-9, где противогрибковым активным веществом является нистатин, циклопирокс или циклопироксоламин либо противогрибковое средство из группы азолов, предпочтительно клотримазол, флуконазол, миконазол, итраконазол, тиокконазол, вориконазол, бифоназол, эконазол, изоконазол, фентиконазол, сертаконазол, кетоконазол, позаконазол, квилсеконазол, отесеконазол (VT-1161) или ибрексафунгерп (SCY-078).

11. Эмульсия в соответствии с одним из вариантов осуществления 1-10, где НПВС представляет собой диклофенак и он содержится в диапазоне концентраций 0,2-0,4 мас.% от эмульсии.

12. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-11, дополнительно содержащая пахучее вещество, предпочтительно терпен, в частности фарнезол.

13. Эмульсия в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-12 для применения при местном лечении инфекционных заболеваний, в частности для применения при местном лечении кожных и урогенитальных инфекционных заболеваний.

14. Эмульсия для применения в соответствии с вариантом осуществления 13, где инфекционное заболевание представляет собой инфекцию слизистой оболочки, в частности урогенитальную инфекцию.

15. Эмульсия для применения согласно варианту осуществления 13 или 14, где инфекционное заболевание представляет собой микробную урогенитальную инфекцию, в частности микробную урогенитальную инфекцию у женщин.

16. Эмульсия для применения согласно варианту осуществления 15, где микробная урогенитальная инфекция представляет собой бактериальную урогенитальную инфекцию.

17. Эмульсия для применения по любому из вариантов осуществления 13-16, где инфекционное заболевание представляет собой смешанную вагинальную инфекцию, вызванную *Candida albicans* и бактериями, такими как *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis* или *Prevotella spp*.

18. Эмульсия для применения по любому из вариантов осуществления 13-17, где инфекционное заболевание представляет собой бессимптомный или симптоматический бактериальный вагиноз или бессимптомный или симптоматический дисбиоз головки полового члена и/или уретры у мужчин.

19. Эмульсия для применения по любому из вариантов осуществления 13-18, где инфекционное заболевание представляет собой хроническое инфекционное заболевание.

20. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-12 для применения при лечении угревой сыпи.

21. Эмульсия в соответствии с вариантом осуществления 20, выпускаемая в виде карандаша или раствора для лечения угревой сыпи.

22. Эмульсия в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-12 для применения при лечении кожных грибковых инфекций, предпочтительно кандидамикозов и малассезиозов.

23. Эмульсия, предпочтительно шампуня, согласно любому из вариантов осуществления 1-12 для

применения при лечении выпадения волос.

24. Способ приготовления эмульсии в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-12, где при приготовлении эмульсии НПВС вводят через водную фазу.

25. Способ приготовления эмульсии по любому из вариантов осуществления 1-12, где НПВС вводят в виде мелкокристаллической или микронизированной соли в эмульсию, содержащую противогрибковое средство.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Эмульсия для местного лечения кожных инфекций и инфекций слизистой оболочки, где противомикробное активное вещество, выбранное из антибиотика и антисептика, и нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) используют в комбинации, где

(а) НПВС представляет собой диклофенак в концентрации от 0,1 до 0,5 мас.%, индометацин в концентрации от 0,1 до 0,4 мас.%, напроксен в концентрации от 1 до 5 мас.%, ибупрофен в концентрации от 0,5 до 2,5 мас.%, дексипрофен в концентрации от 0,25 до 1,25 мас.%, кетопрофен в концентрации от 0,25 до 1,25 мас.%, мефенамовую кислоту в концентрации от 0,5 до 4 мас.% или лорноксикам в концентрации от 0,02 до 0,04 мас.%, где НПВС присутствует в форме соли;

(б) массовое отношение водной фазы к масляной фазе в этой эмульсии составляет от 2,0 до 2,7 с учетом веществ, растворенных в фазах; и

(с) значение pH эмульсии составляет не менее 6,5 и не более 8,5.

2. Эмульсия по п.1, предназначенная для местного лечения урогенитальных инфекционных заболеваний.

3. Эмульсия по п.1 или 2, в которой значение pH эмульсии составляет в диапазоне от 7,0 до 8,0.

4. Эмульсия по любому из пп.1-3, которая дополнительно содержит противогрибковое активное вещество.

5. Эмульсия по любому из пп.1-4 в форме мази или крема, шампуня, раствора или карандаша для местного лечения инфекций кожи.

6. Эмульсия по любому из пп.1-5, где противомикробное активное вещество представляет собой антибиотик.

7. Эмульсия по п.6, где антибиотик представляет собой фосфомицин, клиндамицин, метронидазол, нитрофурантоин, нитрофуразон, нифурател, нифуроксацин, нитроксилин, триметоприм, сульфадиазин или котримоксазол.

8. Эмульсия по любому из пп.1-7, где противомикробное активное вещество представляет собой антисептик.

9. Эмульсия по п.8, где антисептик выбран из группы, состоящей из бензалкония хлорида предпочтительно в концентрации по меньшей мере 0,2 мас.%; деквалиния хлорида предпочтительно в концентрации по меньшей мере 0,2 мас.%; и феноксиэтанола предпочтительно в концентрации по меньшей мере 2 мас.%.

10. Эмульсия по любому из пп.4-9, где противогрибковым активным веществом является нистатин, циклопирокс или циклопироксоламин либо противогрибковое средство из группы азолов, предпочтительно клотримазол, флуконазол, миконазол, итраконазол, тиокконазол, вориконазол, бифоназол, эконазол, изоконазол, фентиконазол, сертаконазол, кетоконазол, позаконазол, квилсеконазол, отесеконазол (VT-1161) или ибрексафунгерп (SCY-078).

11. Эмульсия по любому из пп.1-10, где НПВС представляет собой диклофенак и он содержится в диапазоне концентраций 0,2-0,4 мас.% от эмульсии.

12. Эмульсия по любому из пп.1-11, дополнительно содержащая пахучее вещество, предпочтительно терпен, в частности фарнезол.

13. Применение эмульсии по любому из пп.1-12 при местном лечении инфекционных заболеваний, таких как кожные и урогенитальные инфекционные заболевания.

14. Применение по п.13, где инфекционное заболевание представляет собой инфекцию слизистой оболочки, такую как урогенитальная инфекция.

15. Применение по п.13 или 14, где инфекционное заболевание представляет собой микробную урогенитальную инфекцию, такую как микробная урогенитальная инфекция у женщин.

16. Применение по п.15, где микробная урогенитальная инфекция представляет собой бактериальную урогенитальную инфекцию.

17. Применение по любому из пп.13-16, где инфекционное заболевание представляет собой смешанную вагинальную инфекцию, вызванную *Candida albicans* и бактериями, такими как *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis* или *Prevotella spp.*

18. Применение по п.16 или 17, где инфекционное заболевание представляет собой бессимптомный или симптоматический бактериальный вагиноз или бессимптомный или симптоматический дисбиоз головки полового члена и/или уретры у мужчин.

19. Применение по любому из пп.13-18, где инфекционное заболевание представляет собой хроническое инфекционное заболевание.

20. Применение по любому из пп.13-19, где инфекционное заболевание представляет собой грибковую инфекцию кожи, предпочтительно кандидамикоз или малассезиоз.
21. Применение по п.13, где инфекционное заболевание представляет собой угревую сыпь.
22. Применение по п.21, где эмульсия произведена в виде карандаша для лечения угревой сыпи.
23. Применение эмульсии по любому из пп.1-12 при местном лечении цистита у женщин и для местного лечения партнера (головки полового члена, начальной трети уретры).
24. Применение эмульсии по любому из пп.1-12 при лечении выпадения волос.
25. Применение по п.24, где эмульсия представлена в виде шампуня для волос.
26. Применение эмульсии по любому из пп.1-12 при местном лечении atopического дерматита.
27. Способ приготовления эмульсии по любому из пп.1-26, где при приготовлении эмульсии НПВС вводят в водную фазу.
28. Способ приготовления эмульсии по любому из пп.4-24, где НПВС вводят в виде мелкокристаллической или микронизированной соли в эмульсию, содержащую противогрибковое средство.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---