

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192716 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.17

(22) Дата подачи заявки
2020.04.03

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)

(54) СОСТАВ ВАГИНАЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК

(31) 19167495.1

(32) 2019.04.05

(33) EP

(86) PCT/EP2020/059582

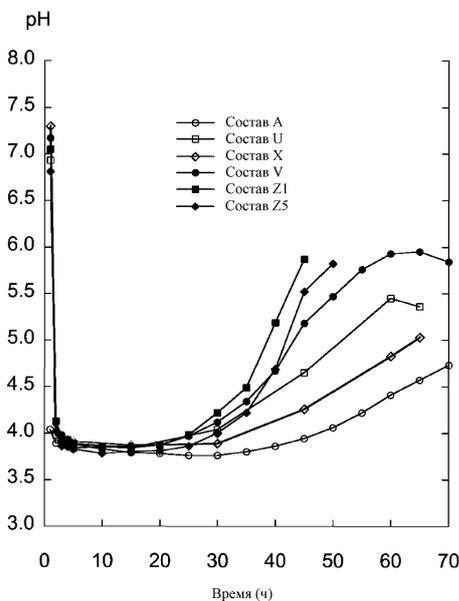
(87) WO 2020/201515 2020.10.08

(71) Заявитель:
ГЕДЕА БАЙОТЕК АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Эллервик Ульф, Маннер Софи,
Стернер Олов, Стревенс Хелена,
Линдберг Нильс-Олоф, Сафхольм
Аннетт (SE)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Строкова О.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова
М.Ю., Парамонова К.В., Прищепный
С.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей глюконо-δ-лактон, которая является подходящей для применения при лечении вагинальных микробных инфекций.



202192716 A1

202192716

A1

СОСТАВ ВАГИНАЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, подходящей для применения в лечении вагинальных микробных инфекций.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Вагинальный микробиом представляет собой динамическую систему со сложной смесью различных микроорганизмов в различных соотношениях и количествах, которая зависит от бактерий, продуцирующих молочную кислоту, для поддержания слабокислой среды (обычно рН от 3,5 до 4,5). Любое внезапное изменение микрофлоры влагалища будет приводить к повышению значения рН влагалища и, следовательно, создавать более благоприятную среду для появления вагинальных патогенов, которые оптимально растут при значении рН выше 5. Таким образом, нарушение баланса микрофлоры во влагалище может приводить к вагинальным инфекциям, состоянию, от которого ежегодно страдает большой процент женщин репродуктивного возраста.

Лекарственные средства для лечения вагинальных инфекций включают вагинальные капсулы, таблетки и кремы, такие как эконазол, клотримазол, миконазол, тиоконазол, бутконазол и флуконазол. Однако многие лекарственные средства, представленные в настоящее время на рынке, сопровождаются частыми рецидивами инфекции и, кроме того, имеют различные побочные эффекты, включая расстройство желудка, головную боль и высыпания. Некоторые лекарственные средства нельзя применять во время беременности в связи с потенциальным риском причинения вреда плоду. Кроме того, может развиться устойчивость к лекарственному средству, поскольку инфекционные организмы, для уничтожения которых разрабатывается противомикробное средство, адаптируются к ним. Кроме того, многие лекарственные средства представляют собой pessaries на основе фармацевтического жира, которые нестабильны при повышенных температурах.

Одной из мишеней для противомикробных средств являются биопленки, которые образуются микробными клетками, прилипшими друг к другу и окруженными самопроизведенным внеклеточным полимерным матриксом. Было показано, что глюконовая кислота (CAS 526-95-4) снижает присутствие биопленок различных видов *Candida*, а также нескольких штаммов бактерий [WO 2017/174731, WO 2019/068862]. Глюконовую кислоту сложно получить в виде твердого кристаллического продукта, и она

обычно поставляется в виде 50% водного раствора. В то время как такой водный раствор можно применять для получения жидкого фармацевтического состава для вагинального введения, такого как вагинальный крем, вагинальный гель, водный раствор менее подходит для применения при получении твердого фармацевтического состава для вагинального введения, такого как вагинальная таблетка, вагинальный суппозиторий или вагинальное кольцо.

Потребность в лечении вагинальной инфекции может возникнуть дома, во время работы или в поездке, поэтому должна быть возможность встряхивать, зажимать продукт, подвергать его умеренным ударам и он должен быть нечувствительным к изменениям температуры. Предпочтительно срок хранения продукта составляет не менее 6 месяцев или более предпочтительно не менее 1 года. Продукт должен легко наноситься с помощью аппликатора или без него. Если продукт наносится без аппликатора, он должен устойчиво удерживаться, он не должен быть скользким или блестящим. Контакт с пальцами не должен изменять характеристики продукта. Кроме того, изделие должно набухать до необходимой формы и оставаться на своем месте, не нанося царапин. Продукт не должен соскальзывать. Кроме того, продукт должен иметь оптимальное время высвобождения для лечения инфекции. Во время лечения продукт не должен восприниматься липким или остатки продукта не должны соскальзывать. Изделие не должно обесцвечивать ткань или оставлять жирные пятна. Желательно, чтобы лекарственное средство не имело запаха и не мешало потребителю заниматься повседневными делами, такими как работа, занятия спортом и т.п.

Таким образом, существующие схемы лечения и стратегии профилактики инфекций в области гениталий имеют множество ограничений, и существует потребность в новых альтернативах лечения и профилактики, которые безопасны во время беременности и имеют низкий риск развития резистентности.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Известно, что глюконовая кислота способствует уменьшению присутствия биопленки. В то же время глюкониновую кислоту сложно получать в виде твердого кристаллического продукта, и поэтому она менее подходит для применения при получении твердого фармацевтического состава для вагинального введения, такого как вагинальная таблетка, вагинальный суппозиторий или вагинальное кольцо. В водном растворе глюконовая кислота находится в равновесии с глюконо- γ -лактоном и глюконо- δ -лактоном (GDL; CAS 90-8-2). Авторы настоящего изобретения обнаружили, что GDL как таковой оказывает влияние на образование биопленок различных видов *Candida*, а также

бактерий, в предположении, что GDL сам по себе действует в качестве активного соединения. GDL представляет собой твердое вещество при комнатной температуре и температуре тела и поэтому подходит для применения в качестве активного ингредиента, например, в вагинальной таблетке, пессарии, вагинальном диске или суппозитории или вагитории. Авторы настоящего изобретения разработали твердый фармацевтический состав, содержащий GDL, который подходит для применения при лечении вагинальных микробных инфекций.

В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей глюконо- δ -лактон (GDL) и гипромеллозу (HPMC). В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, подходящей для вагинального введения, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит от 5 до 30 мас.% глюконо- δ -лактона (GDL); и от 10 до 40 мас. % гипромеллозы (HPMC).

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, определенной в данном документе, в качестве лекарственного средства, например, при лечении микробных инфекций. В соответствии с одним вариантом осуществления указанные микробные инфекции представляют собой вагинальные микробные инфекции.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение относится к способу изготовления фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

Описание чертежей

Фиг. 1. Жидкостная модель растворения пессария в физиологических условиях. Вагинально-жидкостная модель состоит из резервуара с дистиллированной водой, перистальтического насоса, стеклянной колонки и фракционного коллектора. Вода закачивается в стеклянную колонку со скоростью 0,1 мл в минуту. Пессарий оборачивают искусственной губкой для имитации слизистой оболочки влагалища. Стеклянная колонка нагревается до внутренней температуры 35 °С. Жидкость собирается с помощью фракционного коллектора с настройкой 60 мин. на фракцию. Значение pH каждой фракции измеряли с помощью pH-электрода.

Фиг. 2. Результаты измерений с использованием вагинально-жидкостной модели (изображенной на Фиг. 1), описанной в Примере 10. Незаштрихованные кружки: состав А; незаштрихованные квадратики: состав U; незаштрихованные ромбики: состав X; заштрихованные кружки: состав V; заштрихованные квадратики: состав Z1; и заштрихованные ромбики: состав Z5.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим глюконо- δ -лактон (GDL) в качестве активного фармацевтического ингредиента и вспомогательные вещества. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит глюконатную соль. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит связующее вещество/средство с модифицированным высвобождением, такое как НРМС; наполнитель, такой как целлюлоза и/или крахмал; скользящее вещество, такое как диоксид кремния; и смазывающее вещество, такое как стеарат магния.

В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей: глюконо- δ -лактон (GDL); и гипромеллозу (НРМС).

В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей: глюконо- δ -лактон (GDL); глюконатную соль; и гипромеллозу (НРМС).

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей: глюконо- δ -лактон (GDL); глюконат натрия (NaG); и гипромеллозу (НРМС).

В соответствии с одним вариантом осуществления указанная фармацевтическая композиция представляет собой твердую композицию.

Термин «фармацевтическая композиция» используется в данном документе как синоним термина «фармацевтический состав». В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция находится в форме фармацевтической лекарственной формы. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой таблетку. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция является подходящей для интравагинального введения, т.е. фармацевтическая композиция применяется внутри влагалища, например, в форме вагинальной таблетки или фармацевтического pessaria.

Скорость высвобождения

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой состав с замедленным высвобождением, и фармацевтическая композиция должна

высвобождать GDL в течение длительного периода времени. Важно, чтобы фармацевтическая композиция имела определенный профиль высвобождения для того, чтобы GDL высвобождался *in vivo* в течение длительного периода времени, такого как 24 часа или 48 часов. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическую композицию следует вводить многократно. В этом случае активный фармацевтический ингредиент предпочтительно полностью высвобождается перед введением следующей дозы. Например, при ежедневном введении активный фармацевтический ингредиент полностью высвобождается *in vivo* в течение 24 ч после введения. При введении через день активный фармацевтический ингредиент полностью высвобождается *in vivo* в течение 48 ч после введения. Следовательно, фармацевтический состав по настоящему изобретению разработан так, чтобы иметь оптимальное время высвобождения для лечения инфекции.

Для получения подходящего профиля высвобождения для GDL, тщательно выбираются вспомогательные вещества, такие как связующее вещество, средство с модифицированным высвобождением, наполнитель, скользящее вещество и смазывающее вещество. В этом отношении важно, чтобы фармацевтическая композиция содержала НРМС.

В соответствии с одним вариантом осуществления GDL высвобождается в течение по меньшей мере 6 ч *in vivo*, например, по меньшей мере 12 ч, например, по меньшей мере 18 ч, например, по меньшей мере 24 ч, например, по меньшей мере 36 ч, например, по меньшей мере 42 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления GDL высвобождается в течение по меньшей мере 24 ч, например, по меньшей мере 36 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления GDL высвобождается в течение по меньшей мере 72 ч, например, в течение по меньшей мере 48 ч, например, в течение по меньшей мере 36 ч, например, в течение по меньшей мере 24 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления GDL высвобождается в течение приблизительно 18-27 ч *in vivo*. В соответствии с одним вариантом осуществления GDL высвобождается в течение приблизительно 48 ч *in vivo*. В соответствии с одним вариантом осуществления количество высвобождаемого GDL измеряется с помощью жидкостной модели, описанной в Примере 10 в данном документе.

Во время разработки настоящей фармацевтической композиции скорость растворения измеряли с помощью способа с использованием аппарата для растворения 2 – лопастной мешалки – согласно Фармакопеи США (USP) ($37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) для прогнозирования профилей высвобождения лекарственного средства *in vivo*, см. Пример 1 касательно дополнительных деталей.

Например, было обнаружено, что для получения подходящего профиля высвобождения GDL *in vivo* не более 60% фармацевтической композиции растворяется в течение двух часов с помощью способа с использованием аппарата для растворения 2 – лопастной мешалки – согласно Фармакопеи США (USP).

В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей от 5 до 30 мас. % глюконо-δ-лактона (GDL); и от 10 до 40 мас. % гипромеллозы (HPMC), при этом не более 60% фармацевтической композиции растворяется в течение двух часов с помощью способа с использованием аппарата для растворения 2 – лопастной мешалки – согласно Фармакопеи США (USP).

В соответствии с одним вариантом осуществления не более 40% фармацевтической композиции растворяется в течение первого часа с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP, описанного выше. В соответствии с одним вариантом осуществления не более 60% фармацевтической композиции, например, не более 50%, например, не более 40%, растворяется в течение первых двух часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP. В соответствии с одним вариантом осуществления не более 80 % фармацевтической композиции, например, не более 75 %, например, не более 50 %, растворяется в течение первых четырех часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP. В соответствии с одним вариантом осуществления не более 90 % фармацевтической композиции, например, не более 85 %, например, не более 65 %, растворяется в течение первых шести часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP.

В соответствии с одним вариантом осуществления по меньшей мере 40% фармацевтической композиции, например, по меньшей мере 50%, например, по меньшей мере 60%, растворяется в течение первых четырех часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP, описанного выше. В соответствии с одним вариантом осуществления по меньшей мере 50 % фармацевтической композиции, например, по меньшей мере 70 %, например, по меньшей мере 75 %, растворяется в течение первых шести часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP. В соответствии с одним вариантом осуществления по меньшей мере 60 % фармацевтической композиции, например, по меньшей мере 80 %, например, по меньшей мере 90 %, растворяется в течение первых шести часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP.

В соответствии с одним вариантом осуществления от 30 до 50% фармацевтической композиции, например, от 30 до 40%, растворяется в течение первых двух часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP. В соответствии с

одним вариантом осуществления от 40 до 60 % фармацевтической композиции, например, от 40 до 50 %, растворяется в течение первых четырех часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP. В соответствии с одним вариантом осуществления от 50 до 70 % фармацевтической композиции, например, от 55 до 65 %, растворяется в течение первых шести часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP. В соответствии с одним вариантом осуществления от 60 до 80 % фармацевтической композиции, например, от 65 до 75 %, растворяется в течение первых восьми часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP. В соответствии с одним вариантом осуществления от 30 до 50% фармацевтической композиции растворяется с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP в течение первых двух часов; от 40 до 60% фармацевтической композиции растворяется в течение первых четырех часов; от 50 до 70% фармацевтической композиции растворяется в течение первых шести часов; и от 60 до 80% фармацевтической композиции растворяется в течение первых восьми часов. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция, имеющая такой профиль скорости растворения, является подходящей для введения через день.

В соответствии с одним вариантом осуществления от 30 до 50% фармацевтической композиции, например, от 35 до 45 %, растворяется в течение первых двух часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP. В соответствии с одним вариантом осуществления от 50 до 70 % фармацевтической композиции, например, от 55 до 65 %, растворяется в течение первых четырех часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP. В соответствии с одним вариантом осуществления от 70 до 90 % фармацевтической композиции, например, от 75 до 85 %, растворяется в течение первых шести часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP. В соответствии с одним вариантом осуществления от 80 до 95 % фармацевтической композиции, например, от 85 до 95 %, растворяется в течение первых восьми часов с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP. В соответствии с одним вариантом осуществления от 35 до 45 % фармацевтической композиции растворяется с помощью способа с использованием лопастной мешалки согласно USP в течение первых двух часов; от 50 до 70 % фармацевтической композиции растворяется в течение первых четырех часов; от 70 до 90 % фармацевтической композиции растворяется в течение первых шести часов; и от 80 до 95 % фармацевтической композиции растворяется в течение первых восьми часов. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция, имеющая такой профиль скорости растворения, является подходящей для введения один раз в день.

Глюконо-δ-лактон (GDL)

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит глюконо-δ-лактон (GDL), номер CAS 90-8-2. Глюконо-δ-лактон является твердым при комнатной температуре и температуре тела и поэтому подходит для применения в качестве активного ингредиента, например, в вагинальной таблетке. В соответствии с одним вариантом осуществления единственным активным фармацевтическим ингредиентом фармацевтической композиции является GDL.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 5 мас. % GDL, например, по меньшей мере 10 мас. %, например, по меньшей мере 15 мас. %, например, по меньшей мере 20 мас.% GDL. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит не более 50 мас. % GDL, например, не более 40 мас. %, например, не более 35 мас. %, например, не более 30 мас. %, например, не более 25 мас. %, например, не более 20 мас. % GDL. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 10 до 30 мас. % GDL, например, от 10 до 25 мас. %, например, от 15 до 25 мас. % GDL, например, приблизительно 20 мас. % GDL, например, приблизительно 15 мас. %.

Глюконатная соль

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит глюконатную соль, которая имеет буферный эффект, предпочтительно обеспечивая значение pH приблизительно 4, например, в диапазоне от 3,6 до 4,2, более конкретно, приблизительно 3,86. В соответствии с одним вариантом осуществления значение pH измеряется при настройке, как описано в Примере 8. Соотношение между GDL и глюконатной солью может быть выбрано для получения подходящего значения pH, например, от 3,5 до 4,5. В соответствии с одним вариантом осуществления молярное соотношение GDL и глюконатной соли в фармацевтической композиции составляет от 2:1 до 1:2, например, от 3:2 до 2:3, например приблизительно 1:1.

В соответствии с одним вариантом осуществления глюконатная соль выбрана из группы, состоящей из глюконата натрия, глюконата калия, глюконата кальция, глюконата магния, глюконата железа (II), глюконата меди (II) и глюконата цинка. В соответствии с одним вариантом осуществления глюконатная соль представляет собой глюконат натрия (NaG). Таким образом, в соответствии с одним вариантом осуществления NaG в

фармацевтической композиции заменяется эквимолярным количеством другой глюконатной соли, такой как глюконат калия, глюконат кальция, глюконат магния, глюконат железа (II), глюконат меди (II) и глюконат цинка.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит глюконатную соль по меньшей мере в концентрации, которая соответствует эквимолярной концентрации 10 мас. % NaG, например, по меньшей мере 15 мас. % NaG, например, по меньшей мере 15 мас. %, например, по меньшей мере 20 мас. % NaG. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит концентрацию глюконатной соли, которая соответствует эквимолярной концентрации не более 30 мас. % NaG, например, не более 25 мас. %, например, не более 20 мас. % NaG. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит концентрацию глюконатной соли, которая соответствует эквимолярной концентрации от 10 до 30 мас. % NaG, например, от 15 до 25 мас. %, например, от 20 до 25 мас. %, например, от 24 до 25 мас. % NaG, например, от 18 до 19 мас. %.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 10 мас. % NaG, например, по меньшей мере 15 мас. % NaG, например, по меньшей мере 15 мас. %, например, по меньшей мере 20 мас. % NaG. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит не более 30 мас. % NaG, например, не более 25 мас. %, например, не более 20 мас. % NaG. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 10 до 30 мас. % NaG, например, от 15 до 25 мас. %, например, от 20 до 25 мас. %, например, от 24 до 25 мас. % NaG, например, от 18 до 19 мас. %.

Гипромеллоза (HPMC)

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один компонент гипромеллозы (HPMC). Компонент HPMC выступает в качестве средства, модифицирующего высвобождение, в фармацевтической композиции. Термин «гипромеллоза», используемый в данном документе, относится к гидроксипропилметилцеллюлозе, номер CAS 9004-65-3, E-номер E464. HPMC представляет собой частично O-метилированную и O-(2-гидроксипропилированную) целлюлозу и доступна в нескольких степенях чистоты, которые различаются по молекулярной массе, а также по степени замещения и, следовательно, также различаются по вязкости. Типы HPMC можно классифицировать в зависимости от степени замещения, и, таким образом, им присваивается четырехзначный номер. Первые две цифры относятся к процентному содержанию (мас./мас.) метокси-, а вторые две цифры относятся к

процентному содержанию гидроксипропоксигрупп в высушенном веществе. В соответствии с одним вариантом осуществления компонент НРМС по настоящему изобретению выбран из группы, состоящей из типов замещения НРМС 2208 (также известного как «К»), 2910 (также известного как «Е»), 1828 и 2906 (также известного как «F»). В соответствии с одним вариантом осуществления компонент НРМС относится к типу замещения 2208 или 2910.

Структура НРМС, включая размер и степень замещения, обуславливает вязкоэластичные свойства. Помимо паттерна замещения, различные степени чистоты НРМС можно отличить по кажущейся вязкости (мПа·с) 2% (мас./мас.) водного раствора. В соответствии с одним вариантом осуществления компонент НРМС имеет вязкость по меньшей мере 10 мПа·с, например, по меньшей мере 15 мПа·с, например, по меньшей мере 20 мПа·с, например, по меньшей мере 25 мПа·с, например, по меньшей мере 30 мПа·с, например, по меньшей мере 35 мПа·с, например, по меньшей мере, 40 мПа·с, например, по меньшей мере, 45 мПа·с, например, по меньшей мере, 50 мПа·с, например, по меньшей мере, 55 мПа·с, например, по меньшей мере, 60 мПа·с, например, по меньшей мере, 65 мПа·с, например, по меньшей мере, 70 мПа, например, не менее 75 мПа·с. В соответствии с одним вариантом осуществления компонент НРМС имеет вязкость по меньшей мере 50 мПа·с. В соответствии с одним вариантом осуществления компонент НРМС имеет вязкость не более 400,000 мПа·с, например, не более 300,000 мПа·с, например, не более 200,000 мПа·с, например, не более 150,000 мПа·с, например, не более 100,000 мПа·с, например, не более 50,000 мПа·с, например, не более 10,000 мПа·с, например, не более 1,000 мПа·с, например, не более 500 мПа·с, например, не более 250 мПа·с. В соответствии с одним вариантом осуществления компонент НРМС имеет вязкость в диапазоне от 80 до 280,000 мПа·с, например, в диапазоне от 80 до 120 мПа·с, например, в диапазоне от 2,600 до 5,000 мПа·с или, например, в диапазоне от 150,000 до 280,000 мПа·с. В соответствии с одним вариантом осуществления компонент НРМС имеет вязкость приблизительно 100,000 мПа·с. В соответствии с одним вариантом осуществления компонент НРМС имеет вязкость приблизительно 200,000 мПа·с. В соответствии с одним вариантом осуществления компонент НРМС имеет вязкость приблизительно 4000 мПа·с. В соответствии с одним вариантом осуществления компонент НРМС имеет вязкость приблизительно 100 мПа·с. В соответствии с одним вариантом осуществления компонент НРМС имеет вязкость приблизительно 15 мПа·с.

Указанный компонент НРМС может быть выбран из группы, состоящей из Methocel K100, Methocel K4M и Methocel K200M.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 5 мас. % НРМС, например, по меньшей мере 10 мас. %, например, по меньшей мере 10 мас. %, например, по меньшей мере 15 мас. %, например, по меньшей мере 20 мас. %, например, по меньшей мере 25 мас. %, например, по меньшей мере 30 мас. %, например, по меньшей мере 35 мас. %, например, по меньшей мере 40 мас. %, например, по меньшей мере 45 мас. %, например, по меньшей мере 50 мас. % НРМС. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит не более 60 мас. % НРМС, например, не более 55 мас. %, например, не более 50 мас. %, например, не более 45 мас. %, например, не более 45 мас. %, например, не более 40 мас. %, например, не более 35 мас. %, например, не более 30 мас. %, например, не более 25 мас. %, например, не более 20 мас. %, например, не более 15 мас. %, например, не более 10 мас. % НРМС. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 5 до 60 мас. % НРМС, например, от 15 до 40 мас. %, например, от 5 до 25 мас. %, например, от 10 до 20 мас. %, например, от 10 до 40 мас. %, например, от 20 до 35 мас. %, например, от 30 до 40 мас. % НРМС. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 5 до 30 мас. % НРМС, например, от 10 до 20 мас. %, например, приблизительно 15 мас. % НРМС. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 25 до 45 мас. % НРМС, например, от 30 до 30 мас. %, например, приблизительно 35,5 мас. %.

Диоксид кремния

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит диоксид кремния. Указанный диоксид кремния может быть выбран из группы, состоящей из коллоидного безводного диоксида кремния, коллоидного диоксида кремния, коллоидного гидратированного диоксида кремния и гидрофобного коллоидного диоксида кремния. В соответствии с одним вариантом осуществления указанный диоксид кремния представляет собой коллоидный диоксид кремния. В соответствии с одним вариантом осуществления указанный диоксид кремния имеет удельную площадь поверхности от 175 до 225 м²/г, например, приблизительно 200 м²/г, и/или средний размер первичных частиц 12 нм. В соответствии с одним вариантом осуществления диоксид кремния имеет значение рН от 3,7 до 4,5 в 4% дисперсии. В соответствии с одним вариантом осуществления указанный диоксид кремния представляет собой Aerosil 200.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 5 мас. % диоксида кремния, например, от 0,1 до 2 мас. %, например, от 0,3 до 0,6 мас. %, например, приблизительно 0,5 мас. %, например, приблизительно 0,38 мас. % диоксида кремния.

Смазывающее вещество

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит смазывающее вещество. Указанное смазывающее вещество может быть выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, бегената глицерина, моноолеата глицерина, моностеарата глицерина, пальмитостеарата глицерина, пальмитата сахарозы и стеарата сахарозы. В соответствии с одним вариантом осуществления указанное смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 5 мас. % смазывающего вещества, например, от 0,1 до 2 мас. %, например, от 0,70 до 1,3 мас. %, например, приблизительно 1 мас. %, например, приблизительно 0,75 мас. %, например, приблизительно 0,38 мас. % смазывающего вещества.

Крахмал

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит крахмал. В соответствии с одним вариантом осуществления указанный крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал. В соответствии с одним вариантом осуществления указанный крахмал представляет собой частично прежелатинизированный кукурузный крахмал. В соответствии с одним вариантом осуществления указанный крахмал представляет собой амилопектин и амилозу, например, в соотношении 3:1. Уровень желатинизации указанного крахмала может составлять приблизительно 20%. Размер частиц указанного крахмала может составлять приблизительно 65 микрон. В соответствии с одним вариантом осуществления указанный крахмал представляет собой Starch 1500®.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 10 мас. % крахмала, например, по меньшей мере 15 мас. %, например, по меньшей мере 20 мас. %, например, по меньшей мере 30 мас. %, например, по меньшей мере 40 мас. %. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит не более 45 мас. % крахмала, например, не более

40 мас. %, например, не более 35 мас. %, например, не более 30 мас. %, например, не более 25 мас. %, например, не более 20 мас. %. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 10 до 50 мас. % крахмала, например, от 10 до 30 мас. %, например, от 10 до 25 мас. %, например, от 10 до 20 мас. %, например, приблизительно 19 мас. %, например, приблизительно 14,25 мас. % крахмала.

Целлюлоза

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит целлюлозу. Указанная целлюлоза может быть выбрана из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы (МСС), силикатизированной микрокристаллической целлюлозы и порошковой целлюлозы. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная целлюлоза представляет собой МСС. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная МСС имеет номинальный размер частиц по меньшей мере 20 мкм, например, по меньшей мере 50 мкм, например, по меньшей мере 75 мкм, например, по меньшей мере 100 мкм, например, по меньшей мере 125 мкм, например, по меньшей мере 140 мкм, например, по меньшей мере 150 мкм, например, по меньшей мере 160 мкм. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная МСС имеет номинальный размер частиц не более 200 мкм, например, не более 190 мкм, например, не более 180 мкм, например, не более 170 мкм, например, не более 160 мкм. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная МСС имеет номинальный размер частиц в диапазоне от 140 до 200 мкм, например, от приблизительно 150 до приблизительно 180 мкм.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 20 мас. % целлюлозы, например, по меньшей мере 30 мас. %, например, по меньшей мере 40 мас. %, например, по меньшей мере 50 мас. % целлюлозы. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит не более 60 мас. % целлюлозы, например, не более 50 мас. %, например, не более 40 мас. %, например, не более 30 мас. % целлюлозы. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 20 до 60 мас. % целлюлозы, например, от 20 до 30 мас. %, например, от 40 до 60 мас. %, например, от 50 до 60 мас. %, например, от 30 до 40 мас. %, например, от 35 до 40 мас. %, например, приблизительно 36 мас. % целлюлозы.

Лактоза и сахарный спирт

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит лактозу или сахарный спирт. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная лактоза или сахарный спирт находится в форме моногидрата. В соответствии с одним вариантом осуществления указанный сахарный спирт представляет собой маннит. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная лактоза представляет собой α -лактозу.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 40 до 70 мас. % лактозы или сахарного спирта, например, от 50 до 60 мас. % лактозы или сахарного спирта.

Фармацевтические композиции

Количество различных компонентов фармацевтической композиции иногда указывается в настоящем описании в мас. %. В таких случаях сумма мас. % компонентов не превышает 100 мас. %. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит GDL, глюконатную соль, НРМС, крахмал, диоксид кремния и стеарат магния или состоит из них. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 10 до 25 мас. % GDL; от 15 до 30 мас. % NaG; от 10 до 40 мас. % НРМС; от 10 до 25 мас. % крахмала; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 10 до 25 мас. % GDL; от 15 до 30 мас. % NaG; от 30 до 40 мас. % НРМС; от 15 до 45 мас. % крахмала; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 15 до 25 мас. % GDL; от 20 до 30 мас. % NaG; от 30 до 40 мас. % НРМС; от 15 до 25 мас. % крахмала; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,5 мас. % NaG; 35,5 мас. % НРМС; 19 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная НРМС имеет тип вязкости 100,000 мПа·с и/или имеет степень замещения 2208.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,1 мас. % NaG; 30 мас. % НРМС; 24,4 мас. %

крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них. В соответствии с другим вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно: 20 мас. % GDL; 24,1 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 19,4 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них. В соответствии с другим вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,5 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 19 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них. В соответствии с другим вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,5 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 19,25 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 0,75 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них. В соответствии с другим вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,5 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 18,75 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1,25 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них. В соответствии с другим вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,5 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 19 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них. В соответствии с другим вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мас. % GDL; 12,25 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 41,5 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1,25 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них. В соответствии с другим вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мас. % GDL; 12,25 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 41,5 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 0,75 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них. В соответствии с другим вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 15 мас. % GDL; 18,375 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 30,125 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит GDL, глюконатную соль, НРМС, диоксид кремния и стеарат магния или состоит из них. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 15 до 25 мас. % GDL; от 20 до 30 мас. % NaG; от 45 до 65 мас. % НРМС; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них. В соответствии с одним вариантом

осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,1 мас. % NaG; 54,4 мас. % НРМС; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит GDL, глюконатную соль, НРМС, МСС, диоксид кремния и стеарат магния или состоит из них. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 15 до 25 мас. % GDL; от 20 до 30 мас. % NaG; от 25 до 40 мас. % НРМС; от 10 до 30 мас. % МСС; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,1 мас. % NaG; 30 мас. % НРМС; 24,4 мас. % МСС; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит GDL, глюконатную соль, НРМС, МСС, крахмал, диоксид кремния и стеарат магния или состоит из них. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 10 до 25 мас. % GDL; от 10 до 30 мас. % NaG; от 5 до 40 мас. % НРМС; от 10 до 45 мас. % МСС; от 10 до 20 мас. % крахмала; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 10 до 20 мас. % GDL; от 10 до 25 мас. % NaG; от 5 до 25 мас. % НРМС; от 15 до 45 мас. % МСС; от 10 до 20 мас. % крахмала; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 15 мас. % GDL; 18,4 мас. % NaG; 15 мас. % НРМС; 36 мас. % МСС; 14,25 мас. % крахмала; 0,38 мас. % диоксида кремния; и 1,0 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 15 мас. % GDL; 18,4 мас. % NaG; 20 мас. % НРМС; 31,25 мас. % МСС; 14,25 мас. % крахмала; 0,38 мас. % диоксида кремния; и 0,75 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 15 мас. % GDL; 18,4 мас. % NaG; 10 мас. % НРМС; 41,25 мас. % МСС; 14,25 мас. % крахмала; 0,38 мас. % диоксида кремния; и 0,75 мас. % стеарата магния или по сути

состоит приблизительно из них. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная НРМС имеет тип вязкости 100 мПа·с.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция не содержит дополнительного противогрибкового средства, такого как противогрибковое средство, выбранный из группы, состоящей из миконазола, терконазола, изоконазола, фентиконазола, флуконазола, нистатина, кетоконазола, клотримазола, бутконазола, эконазола, тиокконазола, итраконазола, 5-фторурацила и метронидазола.

Физические свойства лекарственной формы

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция находится в форме лекарственной формы, такой как твердая лекарственная форма, например, таблетка. В соответствии с одним вариантом осуществления масса лекарственной формы составляет по меньшей мере 0,5 г, например, по меньшей мере 0,7 г, например, по меньшей мере 0,85 г, например, по меньшей мере 1,0 г, например, по меньшей мере 1,25 г, например, по меньшей мере 1,4 г. В соответствии с одним вариантом осуществления масса лекарственной формы составляет не более 2,0 г, например, не более 1,75 г, например, не более 1,5 г, например, не более 1,0 г, например, не более 0,9 г. В соответствии с одним вариантом осуществления масса лекарственной формы находится в диапазоне от 0,5 до 2,0 г, например, в диапазоне от 0,7 до 1,75 г, например, в диапазоне от 1,4 до 1,6 г. В соответствии с одним вариантом осуществления масса лекарственной формы составляет приблизительно 1,5 г. В соответствии с одним вариантом осуществления масса лекарственной формы находится в диапазоне от 0,5 до 2,0 г, например, в диапазоне от 0,5 до 1,25 г, например, в диапазоне от 0,7 до 1,0 г. В соответствии с одним вариантом осуществления масса лекарственной формы составляет приблизительно 0,85 г. В соответствии с одним вариантом осуществления масса лекарственной формы составляет приблизительно 1,0 г.

В соответствии с одним вариантом осуществления лекарственная форма является пулевидной.

В соответствии с одним вариантом осуществления лекарственная форма имеет ширину по меньшей мере 5 мм, например, по меньшей мере 7 мм, например, по меньшей мере 9 мм, например, по меньшей мере 10 мм. В соответствии с одним вариантом осуществления лекарственная форма имеет ширину не более 15 мм, например, не более 12 мм, например, не более 11 мм, например, не более 10 мм. В соответствии с одним вариантом осуществления лекарственная форма имеет ширину в диапазоне от 8 до 12 мм, например, в диапазоне от 8,5 до 11 мм, например, от 10 до 10,5 мм. В соответствии с

одним вариантом осуществления лекарственная форма имеет ширину в диапазоне от 7,0 до 12 мм, например, в диапазоне от 8,0 до 10 мм, например, от 8,5 до 9,5 мм. В соответствии с одним вариантом осуществления лекарственная форма имеет ширину в диапазоне от 10 до 10,5 мм или от 8,5 до 9,5 мм.

В соответствии с одним вариантом осуществления лекарственная форма имеет длину по меньшей мере 10 мм, например, по меньшей мере 15 мм, например, по меньшей мере 20 мм. В соответствии с одним вариантом осуществления лекарственная форма имеет длину не более 30 мм, например не более 25 мм, например, не более 20 мм. В соответствии с одним вариантом осуществления лекарственная форма имеет длину от 10 до 30 мм, например, от 15 до 20 мм, например, от 16 до 18 мм. В соответствии с одним вариантом осуществления лекарственная форма имеет длину в диапазоне от 10 до 30 мм, например, в диапазоне от 22 до 27 мм, например, в диапазоне от 24 до 25 мм. В соответствии с одним вариантом осуществления лекарственная форма имеет длину в диапазоне от 16 до 18 мм или от 24 до 25 мм.

В соответствии с одним вариантом осуществления лекарственная форма имеет ширину в диапазоне от 10 до 10,5 мм и длину от 24 до 25 мм. В соответствии с другим вариантом осуществления лекарственная форма имеет ширину в диапазоне от 8,5 до 9,5 мм и длину от 16 до 18 мм. В соответствии с другим вариантом осуществления лекарственная форма имеет ширину в диапазоне от 10,0 до 10,5 мм и длину от 16 до 18 мм.

В соответствии с одним вариантом осуществления количество GDL в лекарственной форме составляет от 50 до 500 мг, например, от 100 до 400 мг, например, от 250 до 350 мг, например, приблизительно 300 мг или приблизительно 150 мг.

В соответствии с одним вариантом осуществления прочность на раздавливание фармацевтической композиции находится в диапазоне от 5 до 25 кгс, например, от 5 до 15 кгс или от 15 до 25 кгс.

В соответствии с одним вариантом осуществления истираемость фармацевтической композиции находится в диапазоне от 0,01 до 1%, например, от 0,01 до 0,5%, например, от 0,2 до 0,5%.

Как показано в Примере 11 в данном документе, фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, стабильна в течение по меньшей мере 6 месяцев при 25 °С, а также при 40 °С. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция стабильна в течение по меньшей мере 6 месяцев при 25 °С, например, в течение по меньшей мере 6 месяцев при 40 °С.

Составной комплект

В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к составному комплекту, содержащему фармацевтическую композицию, как раскрыто в данном документе, и аппликатор. В соответствии с одним вариантом осуществления составной комплект дополнительно содержит инструкции.

Медицинское применение

В соответствии с одним аспектом фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предназначена для применения в качестве лекарственного средства. В соответствии с дополнительным аспектом фармацевтическая композиция предназначена для лечения микробных инфекций. Термин «лечение», используемый в данном документе, относится к лечению, предупреждению и/или облегчению одного или нескольких показаний.

Как продемонстрировано в Примерах 13 и 14, фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, не вызывает раздражающего действия на слизистую оболочку влагалища и не вызывает реакций, идентифицированных как сенсibilизация. Фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, являются подходящими для медицинского применения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления микробная инфекция представляет собой вагинальную урогенитальную инфекцию. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления указанная микробная инфекция представляет собой вагинальную инфекцию. В соответствии с одним вариантом осуществления указанную инфекцию, вызываемую микроорганизмами, выбирают из группы, состоящей из грибковых инфекций, бактериальных инфекций и смешанных грибковых и бактериальных инфекций. В соответствии с одним вариантом осуществления указанной микробной инфекцией является вагинальный кандидоз, такой как классифицированный в B37.3 10-й редакции Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (ICD-10) Всемирной организации здравоохранения. Вагинальный кандидоз характеризуется наличием видов *Candida*, из которых *Candida albicans* встречается наиболее часто. Доклинические исследования показали, что GDL приводит к значительному снижению количества *Candida albicans*, присутствующих в гифальной, т.е. патогенной, форме [WO 2017/174731]. Гифальная форма обладает способностью проникать в ткань и вызывать воспаление, опосредованное кандидализином, цитотоксическим пептидным токсином, который разрушает эпителиальные клетки влагалища, и образовывать биопленку, т.е.

сложную трехмерную структуру патогена, связанного с клеточными стенками, а также с другими патогенными клетками. Было показано, что образование биопленок необходимо для вульвовагинальных инфекций *Candida*, и что образование биопленок у *Candida albicans* и других видов *Candida* может быть значительно уменьшено с помощью GDL.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления указанная микробная инфекция представляет собой грибковую инфекцию. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная грибковая инфекция представляет собой микоз, таким микозом является кандидоз. В соответствии с одним вариантом осуществления указанный кандидоз представляет собой кандидоз вульвы и влагалища или кандидоз урогенитальных органов. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная грибковая инфекция вызвана *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Malassezia* и/или *Aspergillus*.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления указанная микробная инфекция представляет собой бактериальную инфекцию. В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что GDL пригоден при лечении бактериальных инфекций [WO 2019/068862]. В соответствии с одним вариантом осуществления бактериальная инфекция представляет собой бактериальный вагиноз. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная бактериальная инфекция вызвана *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum (syphilis)*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp*, *Mobiluncus spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Poryphyromonas spp*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus spp*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococci*, *Staphylococcus spp*, *Propionibacterium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acetivobacter baumannii*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Beta-Hemolytic Streptococci Groups C u G* и/или *Porphyromonas gingivalis*.

В соответствии с одним вариантом осуществления указанная инфекция представляет собой инфекцию у млекопитающего. В соответствии с одним вариантом осуществления указанное млекопитающее представляет собой человека. Предпочтительно указанным млекопитающим является женщина. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная женщина является беременной. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления указанная беременность имеет низкий риск; в соответствии с некоторыми вариантами осуществления указанная беременность представляет имеет высокий риск. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная беременность с высоким риском подвержена риску преждевременных родов, определяемому

предшествующими преждевременными родами, короткой длиной шейки матки, наличием биомаркеров или другими указаниями на это.

При применении для лечения вагинальной микробной инфекции фармацевтическая композиция обладает эффектом снижения pH и ингибирования биопленки.

Способ изготовления

В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к способу изготовления фармацевтической композиции, как определено в данном документе, при этом указанный способ включает стадии:

- a. просеивания GDL, глюконатной соли (такой как NaG), НРМС;
- b. смешивания просеянных компонентов, полученных в a.; и
- c. прессования порошковой смеси, полученной в b., в таблетки.

В соответствии с одним вариантом осуществления указанный способ дополнительно включает стадии смешивания просеянного диоксида кремния с просеянными компонентами стадии a., и добавления смазывающего вещества, которое предварительно смешивается с частью смеси, полученной на стадии b., т.е. способ включает стадии:

- a. просеивания GDL, глюконатной соли (такой как NaG), НРМС;
- b. смешивания просеянного диоксида кремния с просеянными компонентами, полученными в a.;
- c. смешивания смазывающего вещества с частью смеси, полученной в b.;
- d. добавления смеси, полученной в c., к оставшейся смеси, полученной в b., и смешивания; и
- e. прессования порошковой смеси, полученной в d., в таблетки.

Важно отметить, что смазывающее вещество, например, стеарат магния, добавляется на более поздней стадии, чем другие компоненты, поскольку продолжительное время смешивания отрицательно влияет на свойства таблетки.

В соответствии с одним вариантом осуществления прочность на раздавливание формованных таблеток составляет по меньшей мере 10 кгс.

В соответствии с одним вариантом осуществления таблетки получают с помощью прямого прессования в наборе матрица/пуансон $10,3 \times 24,45$ мм.

В соответствии с одним вариантом осуществления формованная таблетка имеет пулевидную форму с шириной в диапазоне от 8 до 12 мм, например, в диапазоне от 9 до 11 мм, например, от 10 до 10,5 мм, и длиной в диапазоне от 15 до 30 мм, например, в диапазоне от 20 до 30 мм, например, в диапазоне от 22 до 27 мм, например, в диапазоне от

24 до 25 мм. В соответствии с одним вариантом осуществления формованная таблетка имеет массу приблизительно 1,5 г. В одном варианте осуществления формованная таблетка имеет пулевидную форму с шириной в диапазоне от 9 до 13 мм, длиной в диапазоне от 17 до 19 мм и массой приблизительно 1,0 г.

Пункты

1. Фармацевтическая композиция, содержащая
 - a. глюконо- δ -лактон (GDL); и
 - b. гипромеллозу (HPMC).
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция содержит
 - a. глюконо- δ -лактон (GDL);
 - b. глюконатную соль; и
 - c. гипромеллозу (HPMC).
3. Фармацевтическая композиция по п. 0, где глюконатная соль выбрана из группы, состоящей из глюконата натрия, глюконата калия, глюконата кальция, глюконата магния, глюконата железа (II), глюконата меди (II) и глюконата цинка.
4. Фармацевтическая композиция по п. 0, в которой соль глюконата представляет собой глюконат натрия (NaG).
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0 и 0, где фармацевтическая композиция содержит
 - a. глюконо- δ -лактон (GDL);
 - b. глюконат натрия (NaG); и
 - c. гипромеллозу (HPMC).
6. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция представляет собой твердую композицию.
7. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция предназначена для вагинального введения.
8. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где GDL высвобождается в течение по меньшей мере 6 ч *in vivo*, например, в течение по меньшей мере 12 ч, например, в течение по меньшей мере 18 ч, например, в течение по меньшей мере 24 ч, например, в течение по меньшей мере 36 ч, например, в течение по меньшей мере 42 ч *in vivo*.

9. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где GDL высвобождается в течение по меньшей мере 24 ч, например, в течение по меньшей мере 36 ч *in vivo*.

10. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где GDL высвобождается в течение не более 72 часов, например, в течение не более 48 часов *in vivo*.

11. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция находится в форме фармацевтической лекарственной формы.

12. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

13. Фармацевтическая композиция по п. 0, где масса таблетки составляет по меньшей мере 0,5 г, например, по меньшей мере 0,7 г, например, по меньшей мере 0,85 г, например, по меньшей мере 1,0 г, например, по меньшей мере 1,25 г, например по меньшей мере 1,4 г.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 0-0, где масса таблетки составляет не более 2,0 г, например, не более 1,75 г, например, не более 1,5 г, например, не более 1,0 г, например, не более 0,9 г.

15. Фармацевтическая композиция по п. 0, где масса таблетки находится в диапазоне от 0,5 до 2,0 г, например, в диапазоне от 0,7 до 1,75 г, например, в диапазоне от 1,4 до 1,6 г, например, составляет приблизительно 1,5 г.

16. Фармацевтическая композиция по п. 0, где масса таблетки находится в диапазоне от 0,5 до 2,0 г, например, в диапазоне от 0,5 до 1,25 г, например, в диапазоне от 0,7 до 1,0 г, например, составляет приблизительно 0,85 г.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где таблетка является пулевидной.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где таблетка имеет ширину, по меньшей мере 5 мм, например, по меньшей мере 7 мм, например, по меньшей мере 9 мм, например, по меньшей мере 10 мм.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где таблетка имеет ширину не более 15 мм, например, не более 12 мм, например, не более 11 мм, например, не более 10 мм.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где таблетка имеет ширину в диапазоне от 8 до 12 мм, например, в диапазоне от 8,5 до 11 мм, например, от 10 до 10,5 мм.

21. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где таблетка имеет ширину в диапазоне от 7,0 до 12 мм, например, в диапазоне от 8,0 до 10 мм, например, от 8,5 до 9,5 мм.

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где таблетка имеет длину по меньшей мере 10 мм, например, по меньшей мере 15 мм, например, по меньшей мере 20 мм.

23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где таблетка имеет длину не более 30 мм, например, не более 25 мм, например, не более 20 мм.

24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где таблетка имеет длину в диапазоне от 10 до 30 мм, например, в диапазоне от 15 до 20 мм, например, в диапазоне от 16 до 18 мм.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где таблетка имеет длину в диапазоне от 10 до 30 мм, например, в диапазоне от 22 до 27 мм, например, в диапазоне от 24 до 25 мм.

26. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где количество GDL составляет от 50 до 500 мг, например, от 100 до 400 мг, например, от 250 до 350 мг, например, приблизительно 300 мг.

27. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит по меньшей мере 5 мас. % GDL, например, по меньшей мере 10 мас. %, например, по меньшей мере 15 мас. %, например, по меньшей мере 20 мас. % GDL.

28. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит не более 50 мас. % GDL, например, не более 40 мас. %, например, не более 35 мас. %, например, не более 30 мас. %, например, не более 25 мас. %, например, не более 20 мас. % GDL.

29. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит от 10 до 30 мас. % GDL, например, от 15 до 25 мас. % GDL, например, приблизительно 20 мас. % GDL.

30. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит глюконатную соль по меньшей мере в концентрации, которая соответствует эквимолярной концентрации 10 мас. % NaG, например, по меньшей мере 15 мас. % NaG, например, по меньшей мере 20 мас. % NaG.

31. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит по меньшей мере 10 мас. % NaG, например, по меньшей мере 15 мас. % NaG, например, по меньшей мере 20 мас. % NaG.

32. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит не более 30 мас. % NaG, например, не более 25 мас. %, например не более 20 мас. % NaG.

33. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит от 10 до 30 мас. % NaG, например, от 15 до 25 мас. %, например, от 20 до 25 мас. %, например, от 24 до 25 мас. % NaG.

34. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение GDL и глюконатной соли составляет от 2:1 до 1:2, например, от 3:2 до 2:3, например, приблизительно 1:1.

35. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение GDL и NaG составляет от 2:1 до 1:2, например, от 3:2 до 2:3, например, приблизительно 1:1.

36. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где НРМС выбран из группы, состоящей из типов замещения НРМС 2208, 2910, 1828 и 2906.

37. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где НРМС относится к типу замещения 2208 или 2910.

38. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где НРМС имеет вязкость по меньшей мере 10 мПа·с, например, по меньшей мере 15 мПа·с, например, по меньшей мере 20 мПа·с, например, по меньшей мере 25 мПа·с, например, по меньшей мере 30 мПа·с, например, по меньшей мере 35 мПа·с, например, по меньшей мере, 40 мПа·с, например, по меньшей мере, 45 мПа·с, например, по меньшей мере, 50 мПа·с, например, по меньшей мере, 55 мПа·с, например, по меньшей мере, 60 мПа·с, например, по меньшей мере, 65 мПа·с, например, по меньшей мере, 70 мПа, например, не менее 75 мПа·с.

39. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где НРМС имеет вязкость не более 400,000 мПа·с, например, не более 300,000 мПа·с, например, не более 200,000 мПа·с, например, не более 150,000 мПа·с, например, не более 100,000 мПа·с, например, не более 50,000 мПа·с, например, не более 10,000 мПа·с, например, не более 1,000 мПа·с, например, не более 500 мПа·с, например, не более 250 мПа·с.

40. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где НРМС имеет вязкость в диапазоне от 50 до 200 мПа·с, например, приблизительно 100 мПа·с.

41. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где НРМС имеет вязкость в диапазоне от 50,000 мПа·с до 200,000 мПа·с, например, приблизительно 100,000 мПа·с.

42. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит по меньшей мере 5 мас. % НРМС, например, по меньшей мере 10 мас. %, например, по меньшей мере 10 мас. %, например, по меньшей мере 15 мас. %, например, по меньшей мере 20 мас. %, например, по меньшей мере 25 мас. %, например, по меньшей мере 30 мас. %, например, по меньшей мере 35 мас. %, например, по меньшей мере 40 мас. %, например, по меньшей мере 45 мас. %, например, по меньшей мере 50 мас. % НРМС.

43. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит не более 60 мас. % НРМС, например, не более 55 мас. %, например, не более 50 мас. %, например, не более 45 мас. %, например, не более 45 мас. %, например, не более 40 мас. %, например, не более 35 мас. %, например, не более 30 мас. %, например, не более 25 мас. %, например, не более 20 мас. %, например, не более 15 мас. %, например, не более 10 мас. % НРМС.

44. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит от 5 до 60 мас. % НРМС, например, от 15 до 40 мас. %, например, от 20 до 35 мас. % НРМС.

45. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция дополнительно содержит диоксид кремния.

46. Фармацевтическая композиция по п. 0, где диоксид кремния выбран из группы, состоящей из коллоидного безводного диоксида кремния, коллоидного диоксида кремния, коллоидного гидратированного диоксида кремния и гидрофобного коллоидного диоксида кремния.

47. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где композиция содержит от 0,1 до 5 мас. % диоксида кремния, например, от 0,1 до 2 мас. %, например, приблизительно 0,5 мас. % диоксида кремния.

48. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция дополнительно содержит смазывающее вещество.

49. Фармацевтическая композиция по п. 0, где смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, бегената глицерина, моноолеата глицерина, моностеарата глицерина, пальмитостеарата глицерина, пальмитата сахарозы и стеарата сахарозы.

50. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

51. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где композиция содержит от 0,1 до 5 мас. % смазывающего вещества, например, от 0,1 до 2 мас. %, например, от 0,70 до 1,3 мас. %, например, приблизительно 1 мас. % смазывающего вещества.

52. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция дополнительно содержит крахмал.

53. Фармацевтическая композиция по п. 0, где крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал.

54. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит по меньшей мере 10 мас. % крахмала, например, по меньшей мере 15 мас. %, например, по меньшей мере 20 мас. %, например, по меньшей мере 30 мас. %, например, по меньшей мере 40% мас. %.

55. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит не более 45 мас. % крахмала, например, не более 40 мас. %, например, не более 35 мас. %, например, не более 30 мас. %, например, не более 25 мас. %, например, не более 20 мас. % крахмала.

56. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит от 10 до 50 мас. % крахмала, например, от 10 до 30 мас. %, например, от 15 до 25 мас. %, например, от 10 до 20 мас. % крахмала.

57. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция дополнительно содержит целлюлозу.

58. Фармацевтическая композиция по п. 0, где целлюлоза выбрана из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы (МСС), силикатизированной микрокристаллической целлюлозы и порошковой целлюлозы.

59. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где целлюлоза представляет собой МСС.

60. Фармацевтическая композиция по п. 0, где МСС имеет номинальный размер частиц по меньшей мере 20 мкм, например, по меньшей мере 50 мкм, например, по меньшей мере 75 мкм, например, по меньшей мере 100 мкм, например, по меньшей мере 125 мкм, например, по меньшей мере 140 мкм, например, по меньшей мере, 150 мкм, например, по меньшей мере, 160 мкм.

61. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где МСС имеет номинальный размер частиц не более 200 мкм, например, не более 190 мкм, например, не более 180 мкм, например, не более 170 мкм, например, не более 160 мкм.

62. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где МСС имеет номинальный размер частиц в диапазоне от 140 до 200 мкм, например, от приблизительно 150 до приблизительно 180 мкм.

63. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где композиция содержит по меньшей мере 20 мас. % целлюлозы, например, по меньшей мере 30 мас. %, например, по меньшей мере 40 мас. % целлюлозы, например, по меньшей мере 50 мас. % целлюлозы.

64. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где композиция содержит не более 60 мас. % целлюлозы, например, не более 50 мас. %, например, не более 40 мас. %, например, не более 30 мас. % целлюлозы.

65. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где композиция содержит от 20 до 60 мас. % целлюлозы, например, от 20 до 30 мас. %, например, от 30 до 40 мас. % или, например, от 50 до 60 мас. % целлюлозы.

66. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция дополнительно содержит лактозу или сахарный спирт.

67. Фармацевтическая композиция по п. 0, где лактозу представляет собой α -лактозу.

68. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где лактоза находится в форме моногидрата.

69. Фармацевтическая композиция по п. 0, где сахарный спирт представляет собой маннит.

70. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где композиция содержит от 40 до 70 мас. % лактозы или сахарного спирта, например, от 50 до 60 мас. % лактозы или сахарного спирта.

71. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит GDL, глюконатную соль, НРМС, крахмал, диоксид кремния и стеарат магния или состоит из них.

72. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит от 10 до 25 мас. % GDL; от 15 до 30 мас. % NaG; от 30 до 40 мас. % НРМС; от 15 до 45 мас. % крахмала; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них.

73. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит от 15 до 25 мас. % GDL; от 20 до 30 мас. % NaG; от 30 до 40 мас. % НРМС; от 15 до 25 мас. % крахмала; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них.

74. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,5 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 19 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

75. Фармацевтическая композиция по п. 0, где НРМС имеет тип вязкости 100000 мПа·с.

76. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 0-0, где НРМС имеет степень замещения 2208.

77. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,1 мас. % NaG; 30 мас. % НРМС; 24,4 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

78. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,1 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 19,4 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

79. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,5 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 19 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

80. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,5 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 19,25 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 0,75 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

81. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,5 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 18,75 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1,25 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

82. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,5 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 19 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

83. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит приблизительно 10 мас. % GDL; 12,25 мас. % NaG; 35 мас. %

НРМС; 41,5 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1,25 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

84. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит приблизительно 10 мас. % GDL; 12,25 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 41,5 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 0,75 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

85. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит приблизительно 15 мас. % GDL; 18,375 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 30,125 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

86. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит от 15 до 25 мас. % GDL; от 20 до 30 мас. % NaG; от 45 до 65 мас. % НРМС; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них.

87. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,1 мас. % NaG; 54,4 мас. % НРМС; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

88. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит от 15 до 25 мас. % GDL; от 20 до 30 мас. % NaG; от 25 до 40 мас. % НРМС; от 10 до 30 мас. % МСС; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них.

89. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит приблизительно 20 мас. % GDL; 24,1 мас. % NaG; 30 мас. % НРМС; 24,4 мас. % МСС; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит приблизительно из них.

90. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов при условии, что сумма компонентов не превышает 100 мас. %.

91. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция является стабильной в течение по меньшей мере 6 месяцев при 25 °С или в течение по меньшей мере 6 месяцев при 40 °С.

92. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция не содержит дополнительно противогрибковое средство.

93. Фармацевтическая композиция по п. 0, где противогрибковое средство выбрано из группы, состоящей из миконазола, терконазола, изоконазола, фентиконазола,

флуконазола, нистатина, кетоконазола, клотримазола, буптоконазола, эконазола, тиоконазола, итраконазола, 5-фторурацила и метронидазола.

94. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов для применения в качестве лекарственного средства.

95. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов для применения при лечении микробных инфекций.

96. Фармацевтическая композиция для применения по п. 0, где микробная инфекция представляет собой урогенитальную инфекцию.

97. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 0-0, где микробная инфекция представляет собой вагинальную инфекцию.

98. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 0-0, где микробная инфекция выбрана из группы, состоящей из грибковых инфекций, бактериальных инфекций и смешанных грибковых и бактериальных инфекций.

99. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 0-0, где грибковая инфекция представляет собой микоз.

100. Фармацевтическая композиция для применения по п. 0, где микоз представляет собой кандидоз.

101. Фармацевтическая композиция для применения по п. 0, где кандидоз представляет собой кандидоз вульвы и влагалища или кандидоз мочеполовых органов.

102. Фармацевтическая композиция для применения по п. 0, где бактериальная инфекция представляет собой бактериальный вагиноз.

103. Фармацевтическая композиция для применения по п. 0, где грибковая инфекция вызвана патогеном, выбранным из группы, состоящей из *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Malassezia* и *Aspergillus*.

104. Фармацевтическая композиция для применения по п. 0, где бактериальная инфекция вызвана патогеном, выбранным из группы, состоящей из *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* (syphilis), *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp*, *Mobiluncus spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Poryphyromonas spp*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus spp*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococci*, *Staphylococcus spp*, *Propionibacterium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acetivobacter baumannii*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Beta-Hemolytic Streptococci Groups C и G* и *Porphyromonas gingivalis*.

105. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 0-0, где инфекция представляет собой инфекцию у млекопитающего.

106. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 0-0, где млекопитающее представляет собой человека.

107. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 0-0, где млекопитающее представляет собой женщину.

108. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 0-0, где женщина является беременной.

109. Способ изготовления фармацевтической композиции по любому из пп. 1-0, включающий стадии:

- a. просеивания GDL, глюконатной соли, НРМС;
- b. смешивания просеянных компонентов, полученных в 0.; и
- c. прессования порошковой смеси, полученной в 0., в таблетки.

110. Способ по п. 0, при этом способ включает стадии:

- a. просеивания GDL, глюконатной соли, НРМС;
- b. смешивания просеянного диоксида кремния с просеянными компонентами, полученными в 0.;
- c. смешивания смазывающего вещества с частью смеси, полученной в 0.;
- d. добавления смеси, полученной в 0., к оставшейся смеси, полученной в 0., и смешивания; и
- e. прессования порошковой смеси, полученной в 0., в таблетки.

111. Способ по любому из пп. 0-0, где прочность на раздавливание формованных таблеток составляет по меньшей мере 10 кгс.

112. Способ по любому из пп. 0-0, где таблетка имеет пулевидную форму с шириной в диапазоне от 8 до 12 мм, например, в диапазоне от 9 до 11 мм, например, от 10 до 10,5 мм, и длиной в диапазон от 15 до 30 мм, например, от 17 до 19 мм или, например, от 20 до 30 мм, например, в диапазоне от 22 до 27 мм, например, в диапазоне от 24 до 25 мм.

113. Способ по любому из пп. 0-0, где стадию формования таблетки проводят путем прессования в наборе матрица/пуансон 10,3 × 24,45 мм.

114. Способ лечения микробных инфекций, при этом указанный способ включает введение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-0 субъекту, нуждающемуся в этом.

115. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-0 при изготовлении лекарственного средства для лечения микробных инфекций.

Примеры

Пример 1: Составы, основанные на крайних точках разработки

Состав составов представлен в Табл. 1. Поскольку масса получаемой таблетки неизвестна, состав указан только в процентах. Целевая масса таблетки составляла примерно 0,85 г и масса таблеток должна была быть одинаковой для всех серий.

Таблица 1. Составы, основанные на крайних точках разработки. Размеры серии составляли 20-100 г.

Компонент (%)	Компонент, сокращение	Состав				
		D	E	F	G	H
Глюконолактон	GDL	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Глюконат натрия	NaG	-	24,1	-	24,1	24,1
Гипромеллоза (Methocel K100)	HPMC	20,0	-	20,0	-	-
Гипромеллоза (Methocel K4M)	HPMC	-	30,0	-	30,0	-
Гипромеллоза (Methocel K200M)	HPMC	-	-	-	-	30,0
Лактоза	Lact	58,5	-	-	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (MCC PH-102)	MCC	-	24,4	-	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (MCC PH-200)	MCC	-	-	58,5	24,4	24,4
Aerosil 200	Диоксид кремния	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Стеарат магния	MgSt	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
<i>Суммарно</i>		<i>100,0</i>	<i>100,0</i>	<i>100,0</i>	<i>100,0</i>	<i>100,0</i>
<i>Размер серии, г</i>		<i>100</i>	<i>20</i>	<i>20</i>	<i>50</i>	<i>60</i>

Смешивание проводили в Turbula T2F (барабанный смеситель) в стеклянных сосудах подходящего объема. Сначала перед смешиванием GDL, NaG, HPMC, Lact и MCC просеивали через сито 1,00 мм. После этого диоксид кремния предварительно смешивали

с аналогичным объемом НРМС путем встряхивания в пластмассовом пакете и просеивания через сито 1,00 мм и добавляли к другим порошкам, за исключением MgSt, в сосуде смесителя. Смешивание осуществляли в течение 8 мин. при 32 об./мин. Смазывающее вещество (MgSt) предварительно смешивали с аналогичным объемом смешанной в течение 8 мин. порошковой смеси и просеивали через сито 1,00 мм, добавляли к остальной части смешанной в течение 8 мин. порошковой смеси и смешивали в течение 2 мин. при 22 об./мин. Состав D был исключением, который смешивали в ступке с помощью пестика.

Порошковые смеси прессовали в таблетки на роторном таблеточном прессе (Fette 52i) матрица/пуансон 9 × 17 мм с тем же объемом заполнения. Поскольку плотность составов различалась, массу 0,75-0,97 г получали при силах сжатия 12-13 кН (что соответствует примерно 100-110 МПа).

Данные о растворении представлены в Табл. 2. Тестирование растворения выполняли при 50 об./мин. в 500 мл 50 мМ ацетатного буфера (pH 4,0) при 37 °С с использованием лопастной мешалки (аппарат 2, Европейская Фармакопея). Содержание GDL и NaG определяли с помощью HPLC и выражали в виде GDL. Проводили нормализацию, т.е. предполагалось, что 100% растворялось через 24 или 48 ч (когда уровень был достигнут), и рассчитывали процент растворения в предыдущие моменты времени на основе фактического 24-часового или 48-часового значения.

Таблица 2. Данные о растворении, нормализованные по отношению к 48 ч.

Состав	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч	48 ч
D	53	72	85	92	95	100
G	33	53	66	77	98	100
F	53	71	81	88	98	100
H	34	52	64	75	97	100

Тестирование растворения показало, что растворение состава D и состава F с 20% GDL и 20% НРМС с низкой вязкостью было быстрым по сравнению с составами G и H (с 20% GDL и 24,1% NaG, 30% НРМС К4М или К200М и МСС в качестве наполнителя). Следует отметить, что композиция D содержала водорастворимый наполнитель (Lact), а композиция F содержала нерастворимый в воде наполнитель. Составы G и H с большими различиями в вязкости НРМС демонстрировали аналогичные профили растворения.

Поскольку высокая вязкость НРМС обычно снижает скорость растворения твердых лекарственных форм для перорального применения, НРМС с высоким типом вязкости

выбирали для дальнейших исследований состава, направленных на высвобождение *in vivo* в течение приблизительно 48 часов. Состав Н представлял собой прототип для Примера 2.

Пример 2: Составы на основе различных пропорций НРМС и крахмала

Размер серии составлял 500 г для составов в Табл. 3 на основе состава Н.

Таблица 3. Полный состав трех составов на основе различных соотношений гипромеллозы и крахмала в г или % (в скобках).

Компонент	Компонент, сокращение	Состав			
		Н	І	Ј	К
Глюконо-δ-лактон	GDL	(20,0%)	100 (20,0%)	100 (20,0%)	100 (20,0%)
Глюконат натрия	NaG	(24,1%)	120,5 (24,1%)	120,5 (24,1%)	120,5 (24,1%)
Гипромеллоза (Methocel К200М)	НРМС	(30,0%)	150 (30,0%)	175 (35,0%)	272 (54,4%)
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 200)	МСС	(24,4%)	-	-	-
Прежелатинизированный	крахмал	-	122 (24,4%)	97(19,4%)	-
Коллоидный безводный диоксид кремния (Aerosil 200)	Диоксид кремния	(0,5%)	2,5 (0,5%)	2,5 (0,5%)	2,5 (0,5%)
Стеарат магния	MgSt	(1,0%)	5 (1,0%)	5 (1,0%)	5 (1,0%)
<i>Суммарно</i>			500 (100%)	500 (100,0%)	500 (100,0%)

Смешивание проводили в стеклянном сосуде Turbula T2F объемом 2 л. Сначала перед смешиванием GDL, NaG, НРМС и крахмал просеивали через сито 1,00 мм. После этого диоксид кремния предварительно смешивали с аналогичным объемом НРМС путем встряхивания в пластмассовом пакете и просеивания через сито 1,00 мм и добавляли к другим четырем порошкам в сосуде смесителя. Смешивание осуществляли в течение 8 мин. при 32 об./мин. Смазывающее вещество (MgSt) предварительно смешивали с аналогичным объемом смешанной в течение 8 мин. порошковой смеси и просеивали через

сито 1,00 мм, добавляли к остальной части смешанной в течение 8 мин. порошковой смеси и смешивали в течение 2 мин. при 22 об./мин. Порошковую смесь прессовали в таблетки в Fette 52i с помощью 2 наборов матрица/пуансон 9 × 17 мм. Масса таблеток должна была быть одинаковой для серий, примерно 0,85 г.

Технические свойства таблеток представлены в Табл. 4. Истираемость тестировали в соответствии с разделом 2.9.7 Европейской фармакопеи. *Истираемость таблеток без оболочки*. На среднюю массу влияла объемная плотность композиции, однако технические свойства таблеток, спрессованных при фактических силах сжатия, были приемлемыми.

Таблица 4. Технические свойства таблеток при фактических силах сжатия.

Тест	I	J	K
Основная сила сжатия, кН	14-16	12-14	9-11
Средняя масса таблетки, г	0,93	0,89	0,76
Прочность на раздавливание, кгс	8,2-8,8	5,2-8,1	8,1-9,6
Истираемость, %	0,40	0,46	0,03

Данные о растворении представлены в Табл. 5. Тестирование растворения осуществляли так же, как в Примере 1.

Таблица 5. Данные о растворении, нормализованные по отношению к 24 ч.

Состав	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
I	31	48	60	71	100
J	31	48	61	71	100
K	32	51	64	75	100

Состав I, который основан на составе H (Табл. 3), но с заменой МСС на крахмал, продемонстрировал незначительное снижение скорости растворения по сравнению с составом K (без какого-либо крахмала), Табл. 5. Состав K продемонстрировал более слабую текучесть, чем два других состава.

Пример 3: Составы, основанные на влиянии НРМС с низкой вязкостью

Влияние НРМС с низкой вязкостью в составе изучали в двух составах. Размер серии составлял 600 г порошковой смеси.

Таблица 6. Составы в г и процентах (в скобках).

Компонент	Компонент, сокращение	Состав L	Состав M
Глюконо-δ-лактон, порошок F2500	GDL	120,0 (20,0)	120,0 (20,0)
Глюконат натрия	NaG	147,0 (24,5)	147,0 (24,5)
Гипромеллоза, Pharmacoat 615	HPMC	210,0 (35,0)	-
Гипромеллоза, Methocel K100	HPMC	-	210,0 (35,0)
Starch 1500	Крахмал	114,0 (19,0)	114,0 (19,0)
Aerosil	Диоксид кремния	3,0 (0,5)	3,0 (0,5)
Стеарат магния	MgSt	6,0 (1,0)	6,0 (1,0)
<i>Суммарно</i>		<i>600,0 (100,0)</i>	<i>600,0 (100,0)</i>

Смешивание проводили в стеклянном сосуде Turbula T2F объемом 2 л. Сначала перед смешиванием GDL, NaG, HPMC и крахмал просеивали через сито 1,00 мм. После этого диоксид кремния предварительно смешивали с аналогичным объемом HPMC путем встряхивания в пластмассовом пакете и просеивания через сито 1,00 мм и добавляли к другим четырем порошкам в сосуде смесителя. Смешивание осуществляли в течение 8 мин. при 32 об./мин.

Смазывающее вещество (MgSt) предварительно смешивали с аналогичным объемом смешанной в течение 8 мин. порошковой смеси и просеивали через сито 1,00 мм, добавляли к остальной части смешанной в течение 8 мин. порошковой смеси и смешивали в течение 2 мин. при 22 об./мин.

Порошковую смесь прессовали в таблетки в Fette 52i с помощью 2 наборов матрица/пуансон 9 × 17 мм. Масса таблеток должна была быть одинаковой для обеих серий, примерно 0,85 г. Установленное значение основной силы сжатия составляло 18 кН.

Тестирование растворения осуществляли так же, как в Примере 1. Технические свойства определяли, как описано в Примере 2.

Таблица 7. Нормализованные данные о растворении.

Состав	Сила сжатия (кН)	Растворение (%)				
		2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч

L	32	45	74	96	99	100
M	19	39	60	77	91	100
J	12-14	31	48	61	72	100

Таблица 8. Технические свойства.

Состав	Сила сжатия, кН	Прочность на раздавливание, кгс	Истираемость, %
L	32	Примерно 8	0,44
M	19	Примерно 13	0,25

Состав L (НРМС с вязкостью 15 мПа·с) должен был быть спрессован при очень высоком давлении (32 кН) для получения таблеток с приемлемыми техническими характеристиками (прочность на раздавливание и истираемость), однако растворение было быстрым, Табл. 7. Растворение состава M (НРМС типа 100 мПа·с) было медленнее, чем состава L, но быстрее, чем состава J с НРМС типа 200000 мПа·с. Технические свойства (прочность на раздавливание и истираемость) состава M были приемлемыми, Табл. 8. Таким образом, если в состав должна быть включена НРМС с низкой вязкостью, выбирают тип K100.

Пример 4: Составы, основанные на влиянии концентрации лекарственной субстанции

Влияние концентрации лекарственной субстанции (т.е. суммы GDL и NaG), пропорции НРМС с низкой и высокой вязкостью, концентрации прежелатинизированного крахмала и концентрации смазывающего вещества на вагинальную таблетку изучали с использованием дробного факторного плана. Используемые составы представлены в Табл. 9. Использовали гипромеллозу типа K100 (100 мПа·с) и K100M (100000 мПа·с). НРМС с высокой вязкостью K200M (200000 мПа·с) заменяли на K100M. Размер серии составлял 500 г.

Таблица 9. Состав составов N-T (%).

Компонент (%)	Компонент, сокращение	Состав				
		N	O	P	Q	R, S, T
Глюконо-дельта-лактон,	GDL	10,0	10,0	20,0	20,0	15,0

порошок F2500						
Глюконат натрия	NaG	12,25	12,25	24,5	24,5	18,375
Гипромеллоза, К100	HPMC	0	17,5	0	17,5	8,75
Гипромеллоза, К100М	HPMC	35,0	17,5	35,0	17,5	26,25
Starch 1500	Крахмал	41,5	41,5	19,25	18,75	30,125
Aerosil	Диоксид кремния	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Стеарат магния	MgSt	1,25	0,75	0,75	1,25	1,0

Смешивание осуществляли аналогично тому, как представлено в Примере 3. Таблетки прессовали на роторном прессе с помощью овальных пуансонов 9×17 мм при давлении 18 кН (что соответствует примерно 150 МПа) с предполагаемой массой примерно 0,8 г.

Для всех составов получали таблетки с приемлемыми техническими характеристиками, а именно прочностью на раздавливание 8,2-12,2 кПа, истираемостью 0,28-0,44%, однородностью дозированных единиц, выраженной в RSD 0,8-1,8%.

Для тестирования растворения применяли ту же процедуру, что и в Примере 1, но содержание GDL и NaG определяли с помощью UPLC и выражали в виде GDL.

Результаты растворения были аналогичными, хотя состав N с низким уровнем лекарственной субстанции, высоким уровнем HPMC с высокой вязкостью, высоким уровнем крахмала и высоким уровнем смазывающего вещества растворялся несколько медленнее, чем ожидалось, Табл. 10.

Таблица 10. Нормализованные результаты растворения по отношению к 2-24 ч.

Состав	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	24 ч
N	35	49	60	68	75	81	100
O	36	51	-	73	80	-	100
P	35	50	64	75	83	-	100
Q	36	53	67	78	87	93	100
R	36	49	61	74	82	-	100
S	34	50	62	74	83	88	100
T	35	49	61	74	80	-	100

Учитывая профиль растворения и технические свойства, для уточнения выбирали состав Р. Незначительную модификацию концентраций смазочного материала и крахмала в составе Р выбирали в качестве состава С, Табл. 11.

Пример 5: Влияние силы сжатия на скорость растворения

Состав С получали на основе серии из 700 г. В остальном смешивание было похоже на серии разработки. Сжатие таблеток осуществляли при 18-24 кН.

Таблица 11. Состав, %.

Компонент	Компонент, сокращение	Состав Р	Состав С
Глюконо- δ -лактон, порошок F2500	GDL	20,0	20,0
Глюконат натрия	NaG	24,5	24,5
Гипромеллоза, Methocel K200M	HPMC	35,0	-
Гипромеллоза, Benecel K100M Pharma XR	HPMC	-	35,0
Starch 1500	Крахмал	19,25	19,0
Aerosil	Диоксид кремния	0,5	0,5
Стеарат магния	MgSt	0,75	1,0
<i>Суммарно</i>	-	<i>100,00</i>	<i>100,0</i>

На технические свойства таблеток в основном влияет сила сжатия, которая была установлена на уровне 18 кН в дробном факторном плане. Влияние силы сжатия было отдельно испытывали для составов Р и С.

Влияние силы сжатия на скорость растворения испытывали для составов С и Р. Тестирование растворения проводили таким же образом, как описано в Примере 1.

Таблица 12. Данные о растворении, нормализованные по отношению к 2-24 ч.

Состав	Сила сжатия (кН)	Растворение (%)					
		2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	10 ч	24 ч

С	18	34	51	64	75	83	100
С	24	35	52	65	76	85	100
Р	19	35	50	64	75	83	100

Данные из Табл. 12 показывают, что растворение было аналогичным для таблеток составов С и Р, сжатых при 18-19 кН, и для состава С, сжатого при 24 кН. Технические свойства таблеток были приемлемыми. Таким образом, на растворение не влияли обычные силы сжатия, что приводило к получению приемлемых технических свойств таблеток.

Пример 6: Пуансон 10,3 × 24,5 мм для таблеточного станка с одним пуансоном

Желательно, чтобы таблетки имели массу приблизительно 1,5 г, что требовало набор матрица/пуансон с размерами, которые нельзя было использовать в доступном роторном таблеточном прессе. Для таблеточной машины с одним пуансоном приобретали набор матрица/пуансон 10,3 × 24,5 мм. Это оборудование использовали для производства таблеток для клинических исследований и исследований стабильности. В то же время размер серии увеличивали до 1,8 кг (состав А). Серию порошковой смеси размером 700 г состава А изготавливали с использованием инструмента 10,3 × 24,5 мм перед изготовлением состава А. Данные о растворении в Табл. 13 указывают на то, что профили растворения пулевидных таблеток 10,3 × 24,5 мм были аналогичны профилям овальных таблеток 9 × 17 мм.

Таблица 13. Нормализованные данные о растворении

Состав	Растворение 2 ч, %	Растворение 4 ч, %	Растворение 6 ч, %	Растворение 8 ч, %	Растворение 24 ч, %
А (серия 700 г)	31	46	61	71	100
А (серия 1,8 кг)	33	48	62	72	100
Р (инструмент 9 × 17 мм,	35	50	64	75	100

роторный пресс)					
--------------------	--	--	--	--	--

Пример 7: Состав для исследований биосовместимости и стабильности

Размер серии состава А составлял 1800 г порошковой смеси. Формула и состав серии приведены в Табл. 14.

Таблица 14. Формула и состав серии для состава А (исследование биосовместимости и стабильности).

Компонент	Компонент, сокращение	Содержание в серии (г)	Состав (%)	Содержание в таблетке (мг)
Глюконо- δ -лактон	GDL	360	20,0	300,0
Глюконат натрия	NaG	441	24,5	367,5
Гипромеллоза (тип вязкости 100,000 мПа·с, степень замещения 2208) <i>Метолоза 90SH- 100,000SR</i>	HPMC	630	35,0	525,0
Прежелатинизированный крахмал <i>Starch 1500</i>	Крахмал	342	19,0	285
Коллоидный безводный диоксид кремния <i>Aerosil 200</i>	Диоксид кремния	9	0,5	7,5
Стеарат магния	MgSt	18	1,0	15,0
<i>Всего</i>	-	<i>1800</i>	<i>100,0</i>	<i>1500,0</i>

Смешивание производили в Turbula T10B (барабанный смеситель), который представлял собой 6-литровый сосуд из нержавеющей стали. GDL, NaG, HPMC и крахмал просеивали через сито 1,00 мм. Диоксид кремния предварительно смешивали с аналогичным объемом HPMC путем встряхивания в пластмассовом пакете и просеивания через сито 1,00 мм, а затем добавляли к другим четырем порошкам в сосуде смесителя. Смешивание осуществляли в течение 8 мин. при 32 об./мин. MgSt предварительно смешивали с аналогичным объемом смешанной в течение 8 мин. порошковой смеси и

просеивали через сито 1,00 мм, добавляли к остальной части смешанной в течение 8 мин. порошковой смеси и смешивали в течение 2 мин. при 23 об./мин.

Порошковую смесь прессовали в таблетки пулевидной формы 10,3 × 24,5 мм в Korsch EK-0 (таблеточный пресс с одним пуансоном). Получали таблетки массой 1,5 г с приемлемой истираемостью (0,3%) и прочностью на раздавливание (17-18 кПа).

Тестирование растворения осуществляли так же, как в Примере 2. Результаты растворения представлены в Табл. 15.

Таблица 15. Нормализованные данные о растворении, процент растворения.

Серия/состав	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
А	33	48	62	72	100
В (пример 7)	31	46	61	72	100
С (пример 6, 18 кН, роторный пресс)	34	51	64	75	100

Этот пример демонстрирует получение стабильной и биосовместимой таблетки, содержащей GDL, NaG и HPMC.

Пример 8: Составы на основе разных наполнителей.

Влияние вязкости HPMC и типа наполнителя изучали в дробном факторном плане. Используемые составы представлены в Табл. 16.

Таблица 16. Состав в процентах.

Компонент	Компонент, сокращение	Состав U	Состав V	Состав W	Состав X	Состав Y
Глюконо-δ-лактон	GDL	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Глюконат натрия	NaG	18,4	18,4	18,4	18,4	18,4
Гипромеллоза (100 мПа·с)	HPMC	20,0	10,0	20,0	-	-
Гипромеллоза (4000 мПа·с)	HPMC	-	-	-	35,0	35,0
Прежелатинизированный крахмал	Крахмал	14,25	14,25	14,25	14,25	14,25
Микрокристаллическая	МСС	31,25	41,25	-	16,25	-

целлюлоза						
Маннит, Pearlitol 100 SD	Маннит	-	-	31,25	-	16,25
Коллоидный безводный диоксид кремния	Диоксид кремния	0,38	0,38	0,38	0,38	0,38
Стеарат магния	MgSt	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
<i>Всего</i>		<i>100,03</i>	<i>100,03</i>	<i>100,03</i>	<i>100,03</i>	<i>100,03</i>

Технические свойства таблеток представлены в Табл. 17. Истираемость тестировали в соответствии с разделом 2.9.7 Европейской фармакопеи. *Истираемость таблеток без оболочки.*

Таблица 17. Технические свойства.

Состав	Прочность на раздавливание (кгс)	Истираемость (%)	Нормализованная толщина (мм/г)
U	16,6	0,39	6,52
V	16,8	0,24	6,36/6,37
W	15,8	0,31	6,30
X	16,4	0,24	6,65
Y	15,7	0,29	6,53

Составы от U до Y приводили к получению таблеток с соответствующими техническими свойствами.

Данные о растворении представлены в Табл. 18. Тестирование растворения осуществляли так же, как в Примере 1.

Таблица 18. Данные о растворении, нормализованные по отношению к 24 ч.

Состав	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	10 ч	24 ч
U	33	50	71	89	96	98	100
V	54	70	85	93	97	98	100
W	28	47	81	97	99	99	100
X	25	38	54	68	81	88	100
Y	23	35	52	68	81	90	100

Композиции, содержащие маннит, были менее адгезивными, чем соответствующие композиции, содержащие МСС. Кроме того, было замечено, что МСС обладает лучшими связывающими свойствами, чем маннит.

Композиции, содержащие НРМС 100 мПа·с, растворялись быстрее, чем соответствующие композиции, содержащие НРМС 4000 мПа·с.

Из протестированных составов в Примере 8 составы U и V являются наиболее подходящими для введения один раз в день.

Пример 9: Составы на основе составов U и V.

Изучали влияние концентраций НМРС, МСС и смазывающего вещества. Используемые составы представлены в Табл. 19.

Таблица 19. Состав в процентах.

Компонент	Композиция, сокращение	Состав Z1	Состав Z2	Состав Z3	Состав Z4	Состав Z5
Глюконо- δ -лактон	GDL	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Глюконат натрия	NaG	18,4	18,4	18,4	18,4	18,4
Гипромеллоза (100 мПа·с)	НРМС	10,0	20,0	10,0	20,0	15,0
Прежелатинизированный крахмал	Крахмал	14,25	14,25	14,25	14,25	14,25
Микрокристаллическая целлюлоза	МСС	41,25	31,25	40,75	30,75	36,0
Коллоидный безводный диоксид кремния	Диоксид кремния	0,38	0,38	0,38	0,38	0,38
Стеарат магния	MgSt	0,75	0,75	1,25	1,25	1,0
<i>Всего</i>		<i>100,03</i>	<i>100,03</i>	<i>100,03</i>	<i>100,03</i>	<i>100,03</i>

Технические свойства таблеток представлены в Табл. 20. Истираемость тестировали в соответствии с разделом 2.9.7 Европейской фармакопеи. *Истираемость таблеток без оболочки.*

Таблица 20. Технические свойства.

Состав	Прочность на раздавливание	Истираемость (%)	Нормализованная толщина (мм/г)
--------	----------------------------	------------------	--------------------------------

	(кгс)		
Z1	21,3	0,3	5,68
Z2	21,3	0,23	5,78
Z3	22,1	0,23	5,56
Z4	21,6	0,2	5,7
Z5	20,8-21,7	0,19-0,23	5,66-5,71

Составы от U до Y приводили к получению таблеток с соответствующими техническими свойствами.

Данные о растворении представлены в Табл. 21. Тестирование растворения осуществляли так же, как в Примере 1.

Таблица 21. Данные о растворении, нормализованные по отношению к 24 ч.

Состав	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
Z1	38	55	78	92	95	100
Z2	26	38	60	89	89	100
Z3	33	47	69	83	92	100
Z4	30	39	59	81	90	100
Z5	28-29	41-42	62-65	80-84	90-92	100

Пример 10: Жидкостная модель растворения вагинальных таблеток состава А.

Модель вагинальной жидкости (Фиг. 1) состояла из резервуара с дистиллированной водой (примерно 1 л), перистальтического насоса, стеклянной колонки (внутр. диам. 30 мм, выс. 130 мм) и фракционного коллектора. Воду закачивали в стеклянную колонку со скоростью 0,1 мл в минуту при нормальном давлении. Расчетный объем цервиковагинального секрета составлял 0,51 мл [Mitchell, C.; Paul, K.; Agnew, K.; Gaussman, R.; Coombs, R. W.; Hitti, J. *Journal of clinical microbiology* **2011**, *49*, 735]. Вагинальную таблетку оборачивали искусственной губкой (Wettex[®], изготовленной из регенерированной целлюлозы, высотой 50 мм) для имитации слизистой оболочки влагалища. Стеклянную колонку нагревали инфракрасным обогревателем (220 В, 60 Вт) на расстоянии 60 мм для получения внутренней температуры 35 °С. Жидкость собирали с помощью фракционного коллектора с настройкой 60 мин. на фракцию. Вагинальные таблетки составов А, U, X, V, Z1 и Z5 испытывали в независимых экспериментах (Фиг. 2).

Значение рН каждой фракции измеряли с помощью рН-электрода. Результаты показывают, что активные субстанции высвобождаются с получением эффективных доз, на что указывает сниженное значение рН.

Пример 11: Тест на стабильность

Таблетки состава А упаковывали в блистер, состоящий из Teknilid® 1250 в качестве закрывающей фольги (алюминий) и Tekniflex® VPOA 10300 (PVC/EVOH/ACLAR). Стабильность состава А в блистерах оценивали в исследовании технической стабильности в условиях 25 °С/60% отн. влажн. и 40 °С/75% отн. влажн. Стабильность состава наблюдали в течение 1, 3, 6 и 12 месяцев, см. Табл 22 и 23. Три серии таблеток состава А также получали в условиях GMP, и стабильность подтверждали для всех трех серий в течение по меньшей мере 12 месяцев (данные не показаны).

Таблица 22. Анализ (% от предполагаемого содержания)

Временная точка	25 °С/ отн.вл. 60 %	40 °С/ отн.вл. 75 %
Исходная	98,1	98,1
1 месяц	99,0	99,1
3 месяца	99,5	98,9
6 месяцев	98,6	100,6
12 месяцев	98,9	Не исследовано

Таблица 23. Прибавление массы (% от исходного значения).

Временная точка	25 °С/ отн.вл. 60 %	40 °С/ отн.вл. 75 %
Исходная	100,0	100,0
1 месяц	99,9	100,4
3 месяца	101,2	101,3
6 месяцев	100,5	102,0
12 месяцев	100,5	Не исследовано

Для всех анализов обнаружили, что состав А находится в приемлемом диапазоне, т.е. 90-110%.

Пример 12: Тест на цитотоксичность состава А

Глюконо-дельта-лактон является нормальным промежуточным продуктом в метаболизме глюкозы посредством пентозофосфатного цикла у млекопитающих. Проводили несколько исследований у человека с использованием пероральных доз от 3 до 50 г GDL без признаков токсичности. Исследования, в которых проводили такое изучение, не продемонстрировали никаких доказательств канцерогенности, тератогенности или генотоксичности GDL, D-глюконовой кислоты или их солей магния, калия, кальция или натрия. Кроме того, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Международная программа химической безопасности Всемирной организации здравоохранения (ICPS) признают GDL в качестве безопасной пищевой добавки. [International Programme on Chemical Safety (IPCS). *Glucono-Delta-Lactone and the Calcium, Magnesium, Potassium, and Sodium Salts of Gluconic Acid*. 1999; доступно на: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je12.htm>; U.S. Food and Drug Administration, 21CFR184.1318]

Тест на цитотоксичность

Цитотоксические эффекты состава А анализировали путем инкубации исследуемого образца при непрямом контакте в течение по меньшей мере 24 ч с клетками L929, покрытыми агарозой и окрашенными нейтральным красным. Индекс обесцвечивания и индекс лизиса определяли под микроскопом в соответствии с размером обесцвеченной области и количеством лизированных клеток вокруг и под исследуемым образцом соответственно. Реакцию клеток регистрировали в качестве индекса обесцвечивания/индекса лизиса и оценивали по шкале от 0 до 3.

Перед испытанием исследуемый образец мелко измельчали. В качестве отрицательного и положительного контролей использовали полиэтилен высокой плотности и 0,1% цинк-диэтилдитиокарбаматную (ZDEC) полиуретановую пленку соответственно. Каждый планшет для культивирования ткани обрабатывали двумя образцами исследуемого образца, одним отрицательным и одним положительным контролем. Параллельно обрабатывали три планшета с культурой. После инкубационного периода клетки вокруг и под образцами анализировали с помощью инвертированного микроскопа.

Результаты

Результаты тестов на цитотоксичность представлены в таблицах ниже:

Таблица 24. Индекс обесцвечивания.

Исследуемая группа	Индекс обесцвечивания						Медиана
	2	2	2	2	2	2	
Исследуемый образец	2	2	2	2	2	2	2
Отрицательный контроль	0	0	0	0	0	0	0
Положительный контроль	3	3	3	3	3	3	3

Таблица 25. Индекс лизиса.

Исследуемая группа	Индекс лизиса						Медиана
	1	1	1	1	1	1	
Исследуемый образец	1	1	1	1	1	1	1
Отрицательный контроль	0	0	0	0	0	0	0
Положительный контроль	5	5	5	5	5	5	5

Таблица 26. Интерпретация цитотоксичности.

Исследуемая группа	Масштаб	Клеточная реакция	Интерпретация цитотоксичности
Исследуемый образец	1-2	2/1	От легкой до умеренной
Отрицательный контроль	0	0/0	Отсутствует
Положительный контроль	2-3	3/5	От умеренной до выраженной

Выводы

Исследуемый образец (состав А) классифицировали как цитотоксический от легкой до умеренной степени. Контроли подтверждали достоверность исследования.

Пример 13: Тест на сенсибилизацию

Анализ локальных лимфатических узлов (LLNA) представляет собой способ выявления сенсибилизирующих кожу исследуемых образцов и измерения пролиферации

лимфоцитов, выделенных из лимфатических узлов (предсердных лимфатических узлов), дренирующих участков воздействия (дорсальную сторону ушей) у мышей. Пролиферацию лимфоцитов измеряли путем определения включения ^3H -метилтимидина. Состав А экстрагировали с использованием двух разных сред: физиологического раствора 0,9% NaCl (полярная экстракционная среда) и смеси ацетон/оливковое масло 4:1 (об./об.) (неполярная экстракционная среда) в соответствии с ISO 10993-12. [ISO 10993-12: 2012 "Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials"].

Местное применение экстракта выполняли один раз в день в течение трех последовательных дней, и на каждую исследуемую группу использовали по 5 мышей. Через пять дней после первого местного применения всем мышам внутривенно вводили ^3H -метилтимидин и через 5 часов умерщвляли. Клетки лимфатических узлов из дренирующих «лимфатических узлов предсердия» объединяли от каждого животного (2 лимфатических узла на животное). После этого измеряли включение ^3H -метилтимидина и выражали в виде количества распадов в минуту на лимфатический узел (DPM/узел) и в виде отношения включения ^3H -метилтимидина в клетки лимфатических узлов животных исследуемой группы по сравнению с зафиксированным для животных контрольной группы (индекс стимуляции). Фоновые значения вычитали. Вещество считается «сенсibilизатором» в LLNA, если экстракт исследуемого образца приводит к 3-кратному или большему увеличению включения ^3H -метилтимидина в клетки лимфатических узлов животных исследуемой группы по сравнению с зафиксированному для лимфатических узлов животного контрольной группы (индекс стимуляции равен или более 3,0).

Результаты

Соотношение включения ^3H -метилтимидина в клетки лимфатических узлов животных исследуемой группы по сравнению с зафиксированным для животных контрольной группы (индекс стимуляции) для экстракта полярного исследуемого образца составляло 1,2. Соотношение включения ^3H -метилтимидина в клетки лимфатических узлов животных исследуемой группы по сравнению с зафиксированным для животных контрольной группы (индекс стимуляции) для экстракта неполярного исследуемого образца составляло 1,3. Все животные продемонстрировали ожидаемое изменение массы тела, которое включает потерю массы тела до 2 г на протяжении всего исследования. Все животные выживали в течение всего исследуемого периода без каких-либо клинических признаков. Полярное, а также неполярное вещество положительного контроля превышало индекс стимуляции, равный 3, что подтверждает надежность тест-системы.

Вывод

В условиях настоящего исследования состав А не вызывал реакций, идентифицированных как сенсibilизация, поскольку индексы стимуляции как полярных, так и неполярных экстрактов исследуемых образцов были ниже индекса стимуляции, равного 3.

Пример 14: Тест на раздражение

Способность состава А вызывать раздражение вагинальной ткани исследовали на кроликах-альбиносах. Состав А экстрагировали в физиологическом растворе 0,9% NaCl в соответствии с ISO 10993-12. [ISO 10993-12: 2012 "Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials"]. На животных наносили супернатант экстракта исследуемого объекта. Среду для экстракции использовали в качестве контроля у трех животных. Экстракт исследуемого образца наносили на трех животных с помощью гибкой пластмассовой канюли с тупым концом и шприца, который вводили непосредственно во влагалище. Процедуру повторяли с интервалом 24 ± 2 часа в течение пяти дней подряд.

Клиническое наблюдение

Через 24 ± 2 часа после первоначального применения и непосредственно перед каждой обработкой наблюдали и фиксировали внешний вид влагалищного отверстия и промежности для выявления признаков выделений (степень оценки 0-3), эритемы (степень оценки 0-4) и отека (степень оценки 0-4). Кроме того, животных наблюдали в отношении клинических признаков токсичности.

Макроскопическая оценка

Через 24 ± 2 часа после последнего применения все влагалище иссекали, открывали в продольном направлении и исследовали макроскопически в отношении признаков раздражения, повреждения эпителиального слоя ткани и некроза. Эритему и отек фиксировали по системе оценки от 0 до 4 баллов. После этого все части влагалища, а также окружающие ткани фиксировали 4% нейтральным забуференным формальдегидом для дальнейших гистопатологических обследований.

Гистопатологическая оценка

Раздражающее действие на ткань оценивали по системе оценки от 0 до 4 баллов в отношении эпителия, инфильтрации лейкоцитов, сосудистого застоя и отека.

Степени оценки для микроскопической оценки для всех животных в исследуемой группе складывали и сумму делили на количество наблюдений для получения среднего значения в исследуемой группе. Такую же процедуру проделывали для контрольной группы. Среднее значение контрольной группы вычитали из среднего значения исследуемой группы для получения индекса раздражения, Табл. 25.

Таблица 27. Индекс раздражения.

Средняя оценка	Описание ответов
0	Отсутствует
От 1 до 4	Минимальный
От 5 до 8	Слабый
От 9 до 11	Умеренный
От 12 до 16	Выраженный

Результаты

Клиническое наблюдение

Через 24 часа после первоначального применения и перед каждой обработкой наблюдали и фиксировали внешний вид влагалищного отверстия и промежности для выявления признаков выделений, эритемы и отека. Ни у одного из животных не наблюдали чрезмерных выделений, эритемы, струпа и/или отека. Признаков раздражения не обнаружили. Признаков токсичности зафиксировано не отмечали.

Макроскопическое обследование

При макроскопическом обследовании перивагинальной области признаков раздражения или некроза не обнаружили.

Гистопатологическая оценка

После ежедневного интравагинального применения состава А (исследуемый образец) или среды для экстракции (контрольный образец) новозеландским белым кроликам в течение пяти дней подряд признаки заметной раздражающей реакции во влагалище или перивагинальной ткани отсутствовали. Полученные данные не были связаны с лечением и отражали изменение физиологического фона.

Таблица 28. Индивидуальные и средние баллы по результатам микроскопических исследований.

Группа	Контрольная группа			Исследуемая группа		
	1	2	3	4	5	6
Идентификация образца						
Эпителий	0	1	0	0	0	0
Инфильтрация лейкоцитов	0	1	0	0	0	1
Сосудистый застой	0	0	0	0	2	0
Отек	0	0	0	0	0	0
Общая оценка на животное	0	2	0	0	2	1
Средняя оценка на группу	0,67			1,0		
Индекс раздражения	0,33					

Вывод

В условиях этого эксперимента индекс раздражения составлял 0,33. Раздражение *in vivo* не продемонстрировало никаких признаков раздражения или некроза при макроскопической оценке. Кроме того, при гистопатологической оценке признаки раздражения слизистой оболочки влагалища отсутствовали. Таким образом, можно сделать вывод, что состав А исследуемого образца не проявлял раздражающего действия на слизистую оболочку влагалища. При гистопатологической оценке результатов, связанных с местным действием исследуемых образцов, не обнаружили.

Пример 15: Клиническая эффективность при лечении бактериального вагиноза

Клинические характеристики, переносимость и безопасность состава А при лечении бактериального вагиноза у пациентов-людей изучали в открытом исследовании. Пациентов с подтвержденным диагнозом бактериального вагиноза, определяли как имеющих по меньшей мере три из четырех следующих критериев:

1. Разреженные, белые, желтые, однородные выделения
2. Ключевые клетки при микроскопии (более 20 процентов эпителиальных клеток)
3. Значение рН вагинальной жидкости выше 4,5

4. Выделение рыбного запаха, т.е. положительный тест на запах при добавлении щелочи (10% раствор гидроксида калия [KOH]).

В день 0 в исследование включали пациентов с подтвержденным диагнозом бактериального вагиноза. Пациенты самостоятельно вводили состав А с интервалом 2 дня (дни 0, 2, 4 и 6) и их обследовали в отношении степени клинического излечения в день 7, определяемого как отсутствие всех критериев 1, 2 и 4, указанных выше. Количество и распределение пациентов показано в Табл. 29.

Таблица 29. Количество пациентов (запланированное и проанализированное).

	<u>Всего</u>
Запланированных:	24
Прошедших скрининг:	28
Включенные в исследование и получавших лечение:	24
Мужчины/женщины:	0/24
Средний возраст (диапазон):	33,1 года (от 18 до 49 лет)
Проанализированные в отношении эффективности:	
FAS:	24
Клиническое излечение согласно PPAS:	22
Рецидив согласно PPAS:	13
Проанализированные в отношении безопасности:	24

Таблица 30. Статистический анализ частоты клинического излечения в день 7. Клиническое излечение согласно PPAS.

	Всего (N=22)
День 7	
Количество пациентов, включенных в анализ	22
Количество пациентов, клинически излеченных	18
Частота клинического излечения (односторонний 95% CI)	81,8% (63,1%, -)

CI = доверительный интервал.

Результаты основаны на точном биномиальном распределении (Клоппер-Пирсон).

Таблица 31. Статистический анализ частоты рецидивов в день 14 и 35. Полный набор анализов.

	Всего (N=18)
День 14	
Количество пациентов, включенных в анализ ^a	18
Количество пациентов с рецидивом ^b	1
Частота рецидивов (двусторонний 95% CI)	5,6% (0,1%, 27,3%)
День 35	
Количество пациентов, включенных в анализ ^a	16
Количество пациентов с рецидивом ^b	0
Частота рецидивов (двусторонний 95% CI)	0 (0,0%, 20,6%)

^a Клинически излеченные в день 7.

^b Рецидив определяется в виде ответа «да» на вопрос «да/нет» в анкете пациента о том, рецидивировал ли симптом.

К дню 35 у 1 из 18 пациентов (5,6%) возник рецидив.

CI = доверительный интервал.

Обобщение результатов эффективности

Первичная конечная точка клинической эффективности (FAS):

- Уровень клинического излечения для состава А, определенный как отсутствие всех 3 критериев Амсея, составил 81,8% (односторонний 95% CI: 63,1% -) в день 7, т.е. основная цель исследования была достигнута, см. Табл. 30.

Вторичные конечные точки клинической эффективности (FAS):

- 85,7% были отрицательными по критерию 1 Амсея (разреженные, белые, желтые, однородные выделения), 90,0% – по критерию 2 Амсея (ключевые клетки при микроскопии [более 20% эпителиальных клеток]) и 86,4% – по критерию 3 Амсея (выделение рыбного запаха «т.е. положительный результат теста на запах» при добавлении щелочи [10% раствора КОН]) в день 7 по сравнению с днем 0.

- У 69,6% наблюдали уменьшение суммы 3 симптомов BV (рыбный запах, жжение и раздражение) в день 4 по сравнению с днем 0. В 7 день доля составила 77,3%.

- Анализ применимости, измеренный в анкете пациента в день 7, продемонстрировал, что 87,5% пациентов согласились, что вагинальная таблетка была проста в применении, 75,0% сочли применение вагинальной таблетки щадящим, 79,2% согласились, что при лечении отсутствовал запах и 62,5% пациентов считали, что лечение должно проводиться без мазка и капельницы. Кроме того, ответ на вопрос «Как вы в целом оцениваете лечение?» продемонстрировал результаты в верхнем диапазоне шкалы (медиана: 8,0; среднее значение: 7,1; по шкале от 1 [«Не удовлетворен»] до 10 [«Очень доволен»]).

- Частота рецидивов составила 5,6% в день 14, т.е. 1 из 18 пациентов, которые были клинически излечены в день 7, сообщил о рецидиве симптомов в день 14. Ни один дополнительный пациент не сообщил о рецидивах до дня 35, что означает, что частота рецидивов в день 35 была такой же, 5,6%, см. Табл. 31.

Обобщение оценки безопасности

Степень воздействия

Всего в исследовании принимали участие 24 пациента (100%). На основании информации, предоставленной пациентом на вопрос о введении, более 95% пациентов заявили, что они вводили препарат во все запланированные временные точки (дни 0, 2, 4 и 6) в исследовании.

На исходном уровне (день 0) среднее значение (SD) pH составляло 5,32 (0,50), а в день 7 среднее значение (SD) pH составляло 4,84 (1,03). Более низкий уровень pH влагалища при оценке при последующем исследовании является показателем соответствующего высвобождения.

Обобщение нежелательных явлений

В общей сложности 18 пациентов (75%) в исследовании сообщили о 34 АЕ. В исследовании летальные исходы или SAE отсутствовали.

Наиболее частыми АЕ (предпочтительные термины) были *головная боль* (13 явлений у 10 пациентов, 41,7%) и *дисменорея* (3 явления у 3 пациентов, 12,5%).

Из 34 АЕ, которые произошли в исследовании, 6 АЕ расценивали как связанные или возможно связанные с процедурой исследования, а 5 АЕ расценивали как связанные или возможно связанные с исследуемым устройством.

Большинство АЕ характеризовались легкой или умеренной интенсивностью. У 2 пациентов (8,3%) имели место 2 тяжелых АЕ; *тирексия* и *перитонзиллярный абсцесс*.

Общие выводы

- Основная цель исследования была достигнута, и, таким образом, исследование предоставило доказательства как клинической эффективности, так и высокого профиля безопасности/переносимости состава А.

- Показатель клинического излечения был высоким, и не было выявлено никаких проблем с безопасностью. Состав А хорошо переносился при наличии очень немногочисленных зарегистрированных АЕ, которые оценивали как возможно связанные

с исследуемым устройством/составом А или с процедурой исследования. Во время исследования не сообщалось о SAE или недостатках устройства.

Пример 16: Клиническая эффективность при лечении вагинального кандидоза

Клинические характеристики, переносимость и безопасность состава А при лечении вагинального кандидоза у людей изучали в открытом исследовании. У пациентов с вагинальным кандидозом наблюдали белые или кремовые выделения из влагалища, а также следующие признаки:

- По меньшей мере два из следующих признаков и симптомов VVC, которые характеризуются как *по меньшей мере* умеренные: зуд, жжение, раздражение, отек, покраснение или эксфолиация.
- Гидроксид калия (КОН) или физиологический раствор из воспаленной слизистой оболочки влагалища или выделений, приводил к обнаружению дрожжевых форм (гифов или псевдогифов) или почкующихся дрожжей.

В день 0 в исследование включали пациентов с подтвержденным вагинальным кандидозом. Пациенты самостоятельно вводили состав А с интервалом в 2 дня (дни 0, 2, 4 и 6) и их обследовали в отношении степени клинического излечения в день 7, определяемой как отсутствие признаков и симптомов ВВК с точки зрения наличия оценки комбинированных вульвовагинальных признаков и симптомов (CVVS), равной или ниже 3.

Каждый из следующих шести вульвовагинальных признаков и симптомов оценивали индивидуально с использованием приведенной ниже шкалы, а затем складывали для определения оценки CVVS.

Вульвовагинальные признаки: эритема, отек или эксфолиация.

Вульвовагинальные симптомы: зуд, жжение или раздражение.

Шкала оценки: каждая оценка должна быть объективно определена.

0 = нет (отсутствует); 1 = легкая (слабая); 2 = умеренная (определенно присутствует); 3 = тяжелая (выраженная, интенсивная)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция для вагинального введения, где фармацевтическая композиция содержит

a. от 5 до 30 мас. % глюконо- δ -лактона (GDL); и

b. от 10 до 40 мас. % гипромеллозы (HPMC).

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

3. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где не более 60% фармацевтической композиции растворяется в течение двух часов с помощью способа с использованием аппарата для растворения 2 – лопастной мешалки – согласно Фармакопеи США (USP) при 50 об./мин. в 500 мл 50 мМ ацетатного буфера (pH 4,0) при 37 °C.

4. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где GDL высвобождается в течение по меньшей мере 6 ч *in vivo*, например, в течение по меньшей мере 12 ч, например, в течение по меньшей мере 18 ч, например, в течение по меньшей мере 24 ч, например, в течение по меньшей мере 36 ч, например, в течение по меньшей мере 42 ч.

5. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где количество GDL составляет от 50 до 500 мг, например, от 100 до 400 мг, например, приблизительно 150 мг или приблизительно 300 мг.

6. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит от 10 до 25 мас. % GDL, например, приблизительно 20 мас. % или, например, приблизительно 15 мас. % GDL.

7. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит глюконатную соль, такую как глюконат натрия (NaG).

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, где композиция содержит в диапазоне от 10 до 30 мас. % NaG, например, от 15 до 25 мас. %, например, от 18 до 19 мас. % или, например, от 24 до 25 мас. % NaG.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 7-8, где молярное соотношение GDL и глюконатной соли составляет от 2:1 до 1:2, например, от 3:2 до 2:3, например, приблизительно 1:1.

10. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит от 10 до 20 мас. % HPMC, или от 15 до 40 мас. %, например, от 20 до 35 мас. % HPMC.

11. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где вязкость НРМС находится в диапазоне от 50 до 200 мПа·с, например, составляет 100 мПа·с.

12. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где вязкость НРМС находится в диапазоне от 50,000 до 200,000 мПа·с, например, составляет 100,000 мПа·с.

13. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция дополнительно содержит крахмал, диоксид кремния и/или смазывающее вещество.

14. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция дополнительно содержит целлюлозу, такую как микрокристаллическая целлюлоза (МСС).

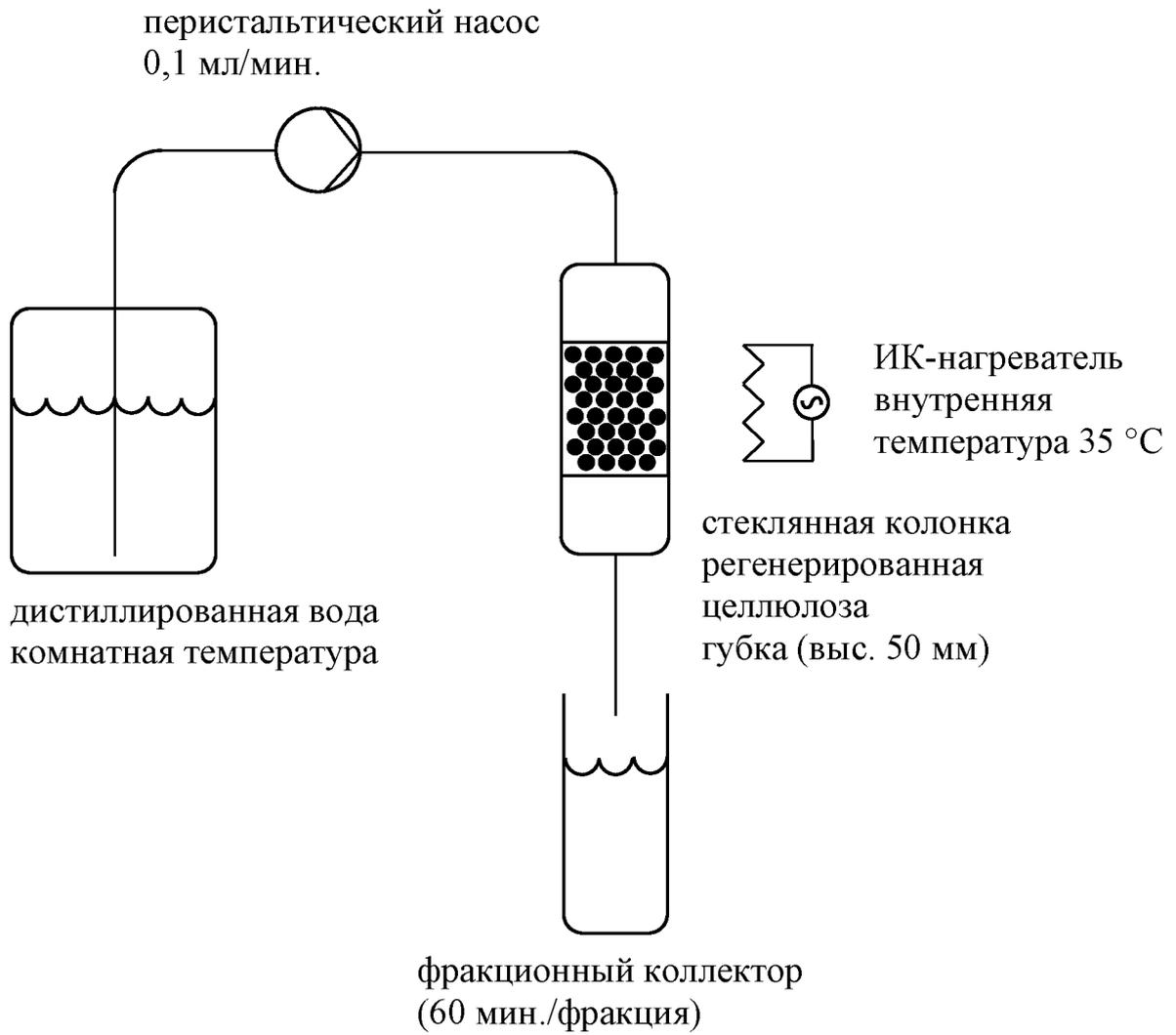
15. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция содержит: от 10 до 25 мас. % GDL; от 15 до 30 мас. % NaG; от 10 до 40 мас. % НРМС; от 10 до 25 мас. % крахмала; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них, при условии, что сумма компонентов не превышает 100 мас. %.

16. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция содержит: от 10 до 25 мас. % GDL; от 10 до 30 мас. % NaG; от 5 до 40 мас. % НРМС; от 10 до 45 мас. % МСС; от 10 до 20 мас. % крахмала; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них, например, композиция содержит 15 мас. % GDL; 18,4 мас. % NaG; 15 мас. % НРМС; 36 мас. % МСС; 14,25 мас. % крахмала; 0,38 мас. % диоксида кремния; и 1,0 мас. % стеарата магния или по сути состоит из них, при условии, что сумма компонентов не превышает 100 мас. %.

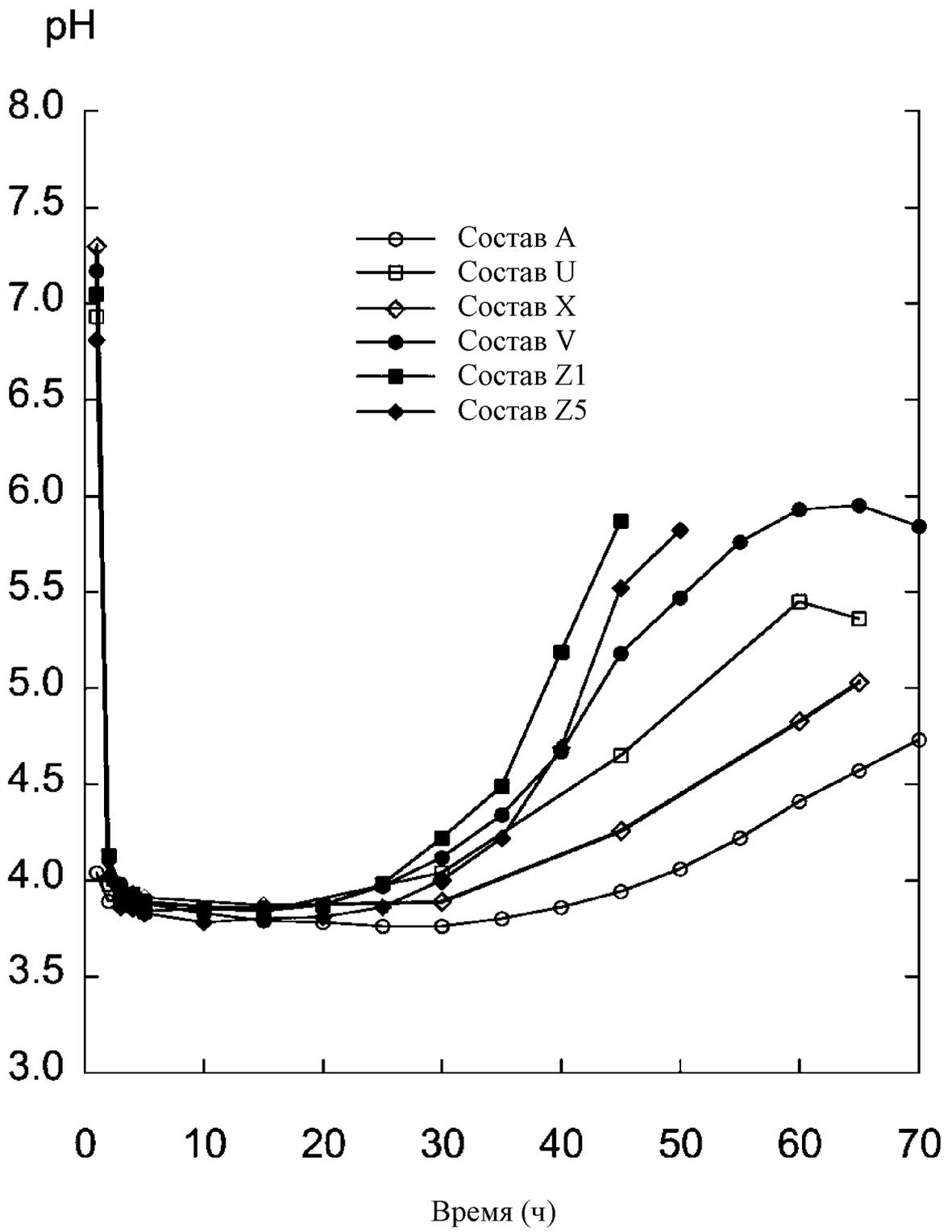
17. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция содержит: от 10 до 25 мас. % GDL; от 15 до 30 мас. % NaG; от 30 до 40 мас. % НРМС; от 15 до 45 мас. % крахмала; от 0,25 до 1,25 мас. % диоксида кремния; и от 0,5 до 1,5 мас. % стеарата магния или состоит из них, например, композиция содержит 20 мас. % GDL; 24,5 мас. % NaG; 35 мас. % НРМС; 19 мас. % крахмала; 0,5 мас. % диоксида кремния; и 1 мас. % стеарата магния или по сути состоит из них, при условии, что сумма компонентов не превышает 100 мас. %.

18. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов для применения в качестве лекарственного средства.

19. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов для применения при лечении микробных инфекций, таких как вагинальные микробные инфекции.



Фиг. 1



Фиг. 2