

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042713**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.17

(21) Номер заявки
202091200

(22) Дата подачи заявки
2018.11.14

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

(54) ЭМУЛЬСИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

(31) 17201650.3; 17201651.1

(32) 2017.11.14

(33) EP

(43) 2020.08.03

(86) PCT/EP2018/081253

(87) WO 2019/096857 2019.05.23

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

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

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

(56) WO-A2-2007131253

WO-A2-02078648

US-A-5686089

MENDLING WERNER ET AL. "Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review", ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, Vol. 293, No. 3, 27 October 2015 (2015-10-27), pages 469-484 [retrieved on 2015-10-27], DOI: 10.1007/S00404-015-3914-8, ISSN: 0932-0067, XP035879005, the whole document, page 475, left column, line 22 - right column, line 28

US-A1-2010256238

EP-A2-0923937

(57) Изобретение относится к эмульсии, например, в форме мази или крема, с водной фазой и масляной фазой, содержащей НПВС, где (a) НПВС в водной фазе находится в диапазоне концентраций, который соответствует 1/2-1/10 от стандартной концентрации для этих активных веществ; (b) массовое отношение водной фазы к масляной фазе в этой эмульсии составляет от 2,0 до 2,7 и (c) значение pH эмульсии составляет не менее 6,5 и не более 8,5, предпочтительно в диапазоне от 7,0 до 8,0; в частности, для применения при местном лечении вагинальных грибковых инфекций.

B1**042713****042713 B1**

Изобретение относится к эмульсиям для лечения инфекций слизистой оболочки, в частности воспалительных вагинальных инфекций.

WO 2007/131253 A2 относится к применению противогрибкового активного вещества и ингибитора адгезии эпителиальных или эндотелиальных клеток для получения комбинированного лекарственного средства для местного лечения кандидамикозов, выбранных из вульвовагинального кандидоза, кандидоза ротоглотки (оральной молочницы), кандидозной опрелости (кандидозной потницы) и интертригинозной экземы.

WO 02/0768648 A2 относится к фармацевтическим композициям для местного применения, содержащим противогрибковое средство, например тербинафин, и второе активное вещество, например диклофенак или индометацин. Композиции могут быть использованы для профилактики или лечения грибковых инфекций, особенно вызванных дерматофитами.

US 5686089 A относится к фармацевтическим композициям для местного применения, содержащим антимикробное активное вещество и увлажняющий компонент. Композиции могут быть использованы, например, для вагинальных грибковых инфекций.

Mendling et al. (Mendling, Werner, et al. "Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review", Archives of gynecology and obstetrics, 293.3 (2016): 469-484) описывает возможности лечения вагинальных инфекций деквалиния хлоридом.

Задачей настоящего изобретения является создание усовершенствованных препаратов НПВС, которые особенно подходят для лечения инфекций и воспаления слизистой оболочки. В частности, целью изобретения является создание комбинированных препаратов противогрибкового средства и НПВС, которые особенно хорошо подходят для местного лечения вагинальных и кожных грибковых инфекций. Такие эмульсии также должны быть эффективными при устойчивых грибковых инфекциях, которые возникают, в частности, во влагалищной области, и должны быть микробиологически и химически стабильными.

Соответственно, настоящее изобретение относится к эмульсии, предпочтительно в форме мази или крема, включающей водную фазу и масляную фазу (жирную фазу), содержащей НПВС, отличающейся тем, что (a) НПВС в водной фазе находится в диапазоне концентраций, который соответствует 1/2-1/10 от стандартной концентрации для этих активных веществ в других составах по отношению к единичной дозе; (b) массовое отношение водной фазы к масляной фазе в указанной эмульсии составляет от 2,0 до 2,7 и (c) значение pH эмульсии составляет не менее 6,5 и не более 8,5, предпочтительно в диапазоне от 7,0 до 8,0; предпочтительно для лечения инфекций слизистой оболочки и воспаления слизистой оболочки, в частности для использования при местном лечении инфекций слизистой оболочки и воспаления слизистой оболочки.

Кроме того, настоящее изобретение относится к эмульсии, предпочтительно в форме мази или крема, включающей водную фазу и масляную фазу (жировую фазу), содержащую противогрибковое средство и НПВС, отличающейся тем, что (a) НПВС присутствует в водной фазе в диапазоне концентраций, который соответствует 1/2-1/10 от стандартной концентрации этих активных веществ в других составах по отношению к единичной дозе; (b) массовое отношение водной фазы к масляной фазе в этой эмульсии составляет от 2,0 до 2,7 и (c) значение pH эмульсии составляет не менее 6,5 и не более 8,5, предпочтительно в диапазоне от 7,0 до 8,0; предпочтительно для лечения кожных и вагинальных грибковых инфекций, в частности для использования при местном лечении вагинальных грибковых инфекций.

Настоящее изобретение предлагает усовершенствованные препараты типа, описанного во введении. В частности, препараты по изобретению демонстрируют не только оптимизированную фармакокинетику при воздействии непосредственно в месте инфекции, но также оптимальную фармакодинамику. Препараты в соответствии с изобретением обеспечивают достаточную эффективность НПВС при использовании в низких концентрациях и, таким образом, с небольшими побочными эффектами. В случае комбинированных препаратов согласно изобретению это не только обеспечивает особенно хорошую эффективность противогрибкового средства, но также значительно улучшает взаимодействие с НПВС путем обеспечения достаточной эффективности посредством низкой концентрации НПВС без проявления побочных эффектов (раздражения, жжения и т.д.), которые могут развиваться. На практике это приводит к тому, что комбинации противогрибковых средств и НПВС, которые ранее не использовались по этим причинам, связанным с побочными эффектами, могут быть доступны для пациентов с заболеваниями из настоящего изобретения, и теперь этим пациентам может быть обеспечена успешная терапия. Однако в соответствии с изобретением было показано, что концентрация НПВС в водной фазе имеет решающее значение для оптимального фармакодинамического эффекта. Доступность введенного НПВС достигается за счет взаимодействия способа приготовления, отношения вода/масло и значения pH, которое обеспечивает преимущественное присутствие НПВС в форме его соли.

Предпочтительные НПВС, используемые в соответствии с изобретением, выбраны из группы, состоящей из диклофенака, буфексамака, ибупрофена, дексипрофена, кетопрофена, флурбипрофена, пироксикама, мелоксикама, лорноксикама, флуфенамовой кислоты, мефенамовой кислоты, напроксена и индометацина. Стандартная концентрация диклофенака, используемого в лекарственных препаратах, одобренных для местного лечения, находится в диапазоне от 1 до 2% (10 или 20 мг/г). Согласно изобре-

тению диклофенак используют в концентрации от 0,1 до 0,5% (1-5 мг на 1 г крема), предпочтительно от 0,2 до 0,35%. Обычная концентрация в медикаментах, одобренных для местного лечения, где используется ибупрофен, составляет 5% (50 мг/г крема/геля). В соответствии с изобретением ибупрофен используют в предпочтительном количестве от 0,5 до 2,5% (5-25 мг на 1 г крема), предпочтительно от 1 до 2%. Дополнительные примеры предпочтительных НПВС и их предпочтительных количеств ("концентрация в соответствии с изобретением") по отношению к "стандартным" дозам можно найти в табл. А.

Таблица А

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

В контексте изобретения следующие НПВС являются особенно предпочтительными.

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

Согласно изобретению было показано, что лечение грибковых заболеваний, в частности кандидозов, может быть особенно эффективно осуществлено с помощью комбинированного препарата из противогрибкового средства с лекарственным средством, которое в то же время влияет на адгезию микроорганизмов. Лекарственные средства преимущественно применяют местно, потому что таким образом достигается непосредственное место действия и в то же время возникает минимальная системная нагрузка. Такие комбинации активных веществ защищены патентами, указанными в WO 2007/131253 A2.

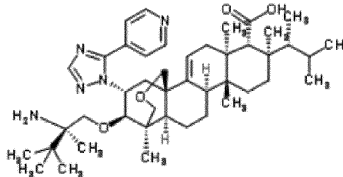
Предмет изобретения относится к лекарственным комбинациям, особенно пригодным для вагинального применения, а также к их приготовлению и применению. Принимая во внимание особые физиологические и патофизиологические условия во влагалище, как особый состав, так и специальный способ приготовления оказались особенно полезными. Соблюдение определенных параметров приводит к особенно хорошему терапевтическому эффекту при лечении вагинальных инфекций.

Что касается компонента, ингибирующего адгезию, настоящее соединение относится только к группе НПВС (нестероидных противовоспалительных средств), поскольку препараты этой группы обладают анальгетическим и противовоспалительным эффектом в дополнение к антиадгезивному эффекту, который предотвращает адгезию. Оба эффекта, особенно противовоспалительный эффект, особо предпочтительны при рецидивирующих формах кандидоза, поскольку они связаны с хроническим воспалением и сильной болью.

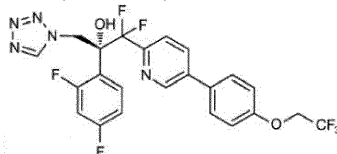
Предпочтительными НПВС являются диклофенак, ибупрофен, дексипрофен, кетопрофен, флурбипрофен, мефенамовая кислота, напроксен, лорноксикам и индометацин. Предпочтительными противогрибковыми средствами являются нистатин, циклопирокс или циклопироксоламин или противогрибковые средства из группы азолов (имидазолы, триазолы, тетразолы), такие как клотримазол, флуконазол,

миконазол, итраконазол, тиоконазол, вориконазол, бифоназол, эконазол, изоконазол, фентиконазол, сертаконазол, кетоконазол, позаконазол, квилсеконазол, отесеконазол (VT-1161) и ибрексафунгерп (SCY-078).

Структурная формула ибрексафунгерпа (SCY-078):



Структурная формула отесеконазола (VT-1161):



Неожиданно, во время применения было показано, что для достижения оптимального эффекта отношение пропорций противогрибкового средства и НПВС имеет особое значение. В комбинациях противогрибкового средства с НПВС противогрибковое средство можно использовать в стандартных дозировках (клотримазол 1-10%, кетоконазол 1-5%, предпочтительно 2%, нистатин 100 000 МЕ/мл или г). Поскольку НПВС оказывает одинаковое влияние на возбудителя во влагалище и в вагинальном эпителии, с одной стороны, местное применение лекарственного средства, когда его наносят непосредственно на место действия, явно превосходит системное применение, а с другой стороны, НПВС следует использовать в гораздо более низких дозах, чем в стандартных системных приложениях в качестве анальгетика. При вагинальном применении терапевтический эффект уже достигается при количестве от 1/10, предпочтительно 1/5 от концентрации активного вещества, которую используют в стандартных дермальных составах НПВС (в случае диклофенака от 200 до 500 мг/100 г мази). Таким образом, низкая концентрация активного вещества также особенно полезна, поскольку системное поглощение НПВС незначительно и отсутствует риск системных побочных эффектов. В то же время необходимо учитывать, что местное применение на слизистых оболочках может легко привести к передозировке НПВС (например, крем с диклофенаком с концентрацией от 0,5% является болезненным, и быстрый эффект обезболивания больше не проявляется). О нежелательности применения коммерческих НПВС-содержащих кремов (1-2% диклофенака, 5% ибупрофена) на слизистых оболочках предупреждают различные инструкции по применению (например, инструкции по применению для вольтарен-эмульгеля, ибутоп-геля), поскольку они могут привести к раздражению слизистой оболочки, что противодействует противовоспалительному эффекту. Следовательно, согласно изобретению НПВС не следует использовать в количестве, превышающем 50% от стандартного минимального состава для дермального применения. Раздражение может возникнуть уже при такой концентрации. Таким образом, концентрация активного вещества НПВС, которое предполагается применять, предпочтительно находится в пределах относительно небольшого терапевтического окна, составляющего 10-60%, предпочтительно 20-40% от значения, которое обычно используют для составов для местного применения. Соответственно, особо предпочтительная эмульсия в соответствии с настоящим изобретением содержит диклофенак в качестве НПВС, причем диклофенак содержится в диапазоне концентраций от 0,2 до 0,4% по массе эмульсии. Еще более предпочтительно диклофенак присутствует в диапазоне концентраций от 0,2 до 0,35 мас.% по массе эмульсии. Наиболее предпочтительным является диапазон концентраций 0,25-0,35 мас.%. Более высокие пропорции низших спиртов, таких как этанол или изопропанол (>10%), усиливают раздражающее действие и, следовательно, противодействуют обезболивающему и противовоспалительному эффекту.

Известно, что поиск лекарственной формы для местного применения во влагалище затруднен тем фактом, что лекарственное средство может легко вытекать при нанесении, что затрудняет надежное дозирование и не обеспечивает достаточной продолжительности воздействия. Ввиду относительно узкого терапевтического окна для лекарственных средств в соответствии с настоящим изобретением необходимо, чтобы для достижения нужного терапевтического эффекта активное вещество, прежде всего НПВС-компонент, безопасно оставалось в месте действия. По этой причине отношение масляной фазы, содержащей противогрибковое средство, к водной фазе, содержащей НПВС в лекарственном средстве, находится в относительно узком диапазоне. Растворы, эмульсии или гели с высоким содержанием воды и/или спирта должны быть исключены в качестве лекарственных форм согласно настоящему изобретению, потому что следует ожидать неконтролируемой потери при утечке из влагалища.

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

низкая доля жира приводит к более сильному раздражающему эффекту. Для достижения оптимального терапевтического эффекта отношение воды к маслу не должно превышать 2,7. Выше этого уровня активное вещество вымывается слишком быстро с выделением из влагалища, что означает, что не хватает времени для проявления антиадгезивного действия на внешнем слое вагинального эпителия, к которому прилипает грибок. (Активное вещество, которое вымывается очень быстро, когда отношение воды к маслу слишком велико, может дополнительно вызывать раздражающее действие в качестве побочного эффекта).

Неожиданно было обнаружено, что хронические грибковые заболевания влагалища часто вызваны не более сильной устойчивостью патогенных микроорганизмов, а скорее одновременным хроническим воспалением вагинального эпителия, которое первоначально вызывается инфекцией. В таких хронических случаях излечение может быть достигнуто только при гарантии, что НПВС остается во влагалище.

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

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

Быстрое высвобождение обеспечивается, если активное вещество присутствует в водной фазе эмульсии, что предполагает присутствие НПВС в виде соли. Большинство НПВС представляют собой слабые кислоты со значением pK_a 4-5 (диклофенак 4,15; ибупрофен 4,91; мефенамовая кислота 4,2; индометацин 4,5; напроксен 4,2). Соответственно, они уже присутствуют в слабокислой среде, частично в свободной форме, и, таким образом, экстрагируются в масляную фазу, что может привести к снижению эффекта или потере эффекта. Поскольку при уменьшении значения pH доля действующего вещества в НПВС, присутствующем в виде свободной кислоты, увеличивается в масляной фазе, значение pH , равное по меньшей мере 6, является подходящим для того, чтобы оказывать терапевтическое воздействие в лекарственных средствах при концентрациях активного вещества в соответствии с изобретением.

Предпочтительно эмульсия по изобретению пригодна для вагинального применения. Непригодными для вагинального применения являются, например, композиции, которые имеют высокое содержание веществ, повреждающих слизистую оболочку, например этанола или изопропанола. Поэтому предпочтительно эмульсия по изобретению содержит не более 10 мас.%, в частности не более 5 мас.%, этанола. Также предпочтительно эмульсия по изобретению содержит не более 15 мас.%, в частности не более 7,5 мас.%, изопропанола.

Комбинация липофильного противогрибкового средства структурного типа клотримазола со слабыми кислотами НПВС также означает, что комбинация стабильна только в пределах относительно узкого диапазона pH . При pH ниже 6 клотримазол становится нестабильным, тогда как при применении НПВС может наблюдаться снижение химической стабильности в щелочной среде (в случае диклофенака при pH 8,00-8,5). На химическую стабильность дополнительно влияют, в свою очередь, соотношение воды и масла и доля алкогольных веществ. В комбинированных лекарственных препаратах азолов и кислот НПВС неблагоприятные условия для стабильности возникают из-за прямой реактивности активных веществ. Следует также отметить, что значение pH эмульсии влияет на фундаментальную физиологическую совместимость. По этой причине относительно узкие пределы также установлены в отношении значения pH композиции. Согласно изобретению (водная фаза эмульсии) имеет значение pH в диапазоне от 6,5 до 8,5, предпочтительно 7-8.

Поскольку введение соли НПВС в противогрибковое лекарственное средство делает значение pH более щелочным, консервант, обычно используемый в сопоставимых эмульсиях, содержащих только клотримазол, не всегда достаточно эффективен. Таким образом, полутвердые противогрибковые препараты согласно настоящему изобретению предпочтительно защищены от микробного воздействия такими консервантами и антисептиками, которые эффективны в диапазоне pH эмульсии. В препаратах согласно изобретению, которые используются для лечения исключительно грибковой инфекции, содержание антисептика поддерживают на низком подходящем образом, чтобы не нарушать нормальную микрофлору влагалища. Биопленки, образующиеся в результате роста грибов, часто содержат не только гри-

бы, но и другие патогенные микроорганизмы.

Просто увеличив концентрацию антисептика соответствующим образом, даже такие смешанные инфекции можно обнаружить терапевтически. Следовательно, добавление более высокого количества антисептика, достаточного для острого антимикробного эффекта, к заявленным лекарственным средствам является дополнительным объектом изобретения. Предпочтительными антисептиками являются четвертичные аммонийные соли, такие как бензалкония хлорид и деквалиния хлорид, а также феноксиэтанол. Предпочтительные концентрации составляют по меньшей мере 0,2 мас.% для бензалкония хлорида, по меньшей мере 0,2 мас.% для деквалиния хлорида и по меньшей мере 2 мас.% для феноксиэтанола.

Среди бактериальных микроорганизмов, обнаруженных в вагинальных биопленках, типичные кишечные микробы, такие как *Enterobacter*, *E.coli* и/или, например, *Klebsiella pneumoniae*, а также анаэробы, такие как *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella* spp., играют особую роль. Они также охватываются заявленными антисептиками, но в доказанных случаях такой инфекции целесообразно использовать антибиотик, активный против анаэробов, в качестве замены или в дополнение к антисептику. Таким образом, добавление антибиотика, который эффективен против анаэробных микроорганизмов, составляет еще один предмет изобретения. Предпочтительными антибиотиками являются фосфомицин, клиндамицин, метронидазол, нитрофурантоин, нитрофуразон, нифурател, нифуроксацин, нитроксолин, триметоприм, сульфадиазин и котримоксазол.

Решающим для разрушения биопленки является присутствие НПВС в описанных концентрациях и условиях в эмульсии в описанной композиции и в описанных пропорциях.

Поверхности слизистой оболочки создают идеальные условия для формирования биопленок, которые особенно устойчивы к терапии. Воздействуя на влажную физиологически кислую среду влагалища, микробиом влагалища вносит решающий вклад в эффективность лекарственных форм местного применения, поскольку доступность лекарств зависит от pH. Эти состояния являются одной из причин того, что в настоящее время коммерческие противогрибковые препараты местного действия имеют очень ограниченный успех в лечении хронического вульвовагинита, особенно в случае смешанных инфекций с бактериями. Композиция лекарственных комбинаций согласно изобретению в описанных комбинациях особенно подходит для лечения также сложного хронического вагинального воспаления.

Поскольку образование биопленок также происходит при многих кожных грибковых инфекциях, эмульсии согласно данному изобретению также очень хорошо подходят для лечения микозов, особенно кандидамикозов, а также малассеозиозов.

Соответственно, эмульсии согласно изобретению предпочтительно предназначены для использования при лечении кожных и вагинальных грибковых инфекций, в частности, для применения при местном лечении вагинальных грибковых инфекций. В общем случае эмульсии согласно изобретению можно использовать для лечения инфекционных заболеваний, в частности вагинальных инфекций, вызванных *Candida albicans*, или смешанных вагинальных инфекций, вызванных *Candida albicans* и бактериями, такими как *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis* или *Prevotella* spp. Конкретный вариант осуществления настоящего изобретения относится к его применению при лечении бактериального вагиноза. Еще один конкретный вариант осуществления настоящего изобретения относится к его применению для лечения грибковых и смешанных инфекций кожи и слизистой оболочки, предпочтительно кандидамикозов, в частности вульвовагинального кандидоза, кандидоза ротоглотки (оральной молочницы), кандидозной опрелости (кандидозной потницы), анальной экземы, интертригинозной экземы, и малассеозиозов (отрубевидного лишая).

Поскольку в случае хронических инфекций воспаление эпителия может сохраняться, настоящее изобретение также относится к эмульсиям, которые не содержат противогрибковое или противомикробное активное вещество. Благодаря надежному высвобождению НПВС, обеспеченному в результате применения специальной композиции, эти эмульсии очень хорошо подходят для последующего лечения инфекций слизистой оболочки, особенно при воспалении влагалища. Такие полутвердые эмульсии также очень хорошо подходят для лечения хронического воспаления, вызванного другими причинами, особенно воспаления слизистых оболочек и непосредственно прилегающих тканей. Примерами этого могут служить последующее лечение хронического цистита, атрофического вагинита или воспаления анальной слизистой оболочки. Таким образом, эмульсии согласно изобретению особенно подходят для применения при лечении воспаления слизистой оболочки и инфекций слизистой оболочки, особенно вагинальных инфекций и вагинального воспаления, особенно хронического воспаления и инфекций.

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

Описание прилагаемых чертежей

Фигура. Клинические испытания II фазы. Дневники оценки боли у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (RVVC), которых лечили эмульсиями по изобретению, содержащими различные концентрации диклофенака натрия (CP1: 0,2 мас.%, CP2: 0,3 мас.%, CP3: 0,4 мас.%), или контрольной композицией без диклофенака натрия ("препаратом сравнения") по изобретению. Интенсивность боли регистрировалась пациентками во время записи по шкале боли от 0 до 10. Диаграмма показы-

вает средние значения групп лечения в течение курса лечения. При СР1 наблюдается быстрое снижение интенсивности боли, но кривая заживления выравнивается, как только дневную дозу уменьшают вдвое (с 4 дня). СР2 показывает оптимальный процесс заживления. Уже на 2-й день уровень боли снизился до 50% от исходного значения.

Примеры

Предварительное замечание.

Изменения в способе приготовления и в процентном составе смеси масло-в-воде, соответствующей базовому составу А, показали неожиданные изменения в клинической эффективности по сравнению с обычными отношениями доза-эффект. Значительно улучшенная или, возможно, также сниженная эффективность может быть обусловлена особенно быстрым началом действия (местное облегчение боли) или задержкой начала действия, или усилением существующей боли.

Пример 1. Базовый состав.

Таблица 1

Базовый состав А

Состав эмульсии	
Клотримазол	1,00
Диклофенак натрия	0,20
Сорбитан моностеарат	2,00
Полисорбат 60	1,50
Цетилпальмитат	3,00
2-октилдодеканол	13,50
Цетостеариловый спирт	10,00
Бензиловый спирт	1,00
Очищенная вода, Евр. Фарм.	67,80
Всего	100,00
pH	7,8

Если концентрация НПВС изменяется, в каждом случае его заменяют на очищенную воду; содержание липидных компонентов остается неизменным, если не указано иное. Клиническая эффективность следующих препаратов связана с клинически эффективным базовым составом А.

Пример 2. Вариации диапазона pH и клиническая эффективность.

Изменения в отношении консервантов связаны с изменениями значения pH. Приведенные примеры были выполнены в соответствии с общими инструкциями по приготовлению 1. Регуляцию значения pH для достижения оптимального эффекта рассматриваемого консерванта осуществляли путем добавления подходящих буферных растворов, которыми заменяли соответствующее количество очищенной воды.

Значение pH оказывает существенное влияние на локально биодоступное количество активного вещества, сдвигая долю свободного активного вещества по сравнению с пропорцией, присутствующей в виде соли. В зависимости от значений pKa используемой нестероидной противовоспалительной системы, это приводит в соответствии с настоящим изобретением к оптимуму pH комбинированных препаратов согласно изобретению.

Таблица 2

Зависимость клинической эффективности от pH

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

Пример 3. Влияние отношения водной фазы/масла.

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

Увеличение содержания воды и, следовательно, снижение вязкости приводят к местному раздраже-

нию и снижению клинической эффективности за счет увеличения высвобождения и повышенного смазывания слизистых оболочек.

Таблица 3

Влияние массового отношения водной фазы/масла
на клиническую эффективность

Фаза	Жировой компонент/ вязкость снижены		Основные композиции		Жировой компонент/ вязкость повышены	
Клотримазол (масло)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Диклофенак натрия (вода)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Сорбитан моностеарат (-)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Полисорбат 60 (-)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Цетилпальмитат (масло)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
2-октилдодеканол (масло)	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5	14,5
Цетилстеариловый спирт (масло)	7,5	5	10	10	14	16
Бензиловый спирт (масло)	1,0	1,0	1,0		1,0	1,0
Феноксизтанол (масло)				1,0		
Пропиленгликоль (вода)				7		
Вода (вода)	70,2	72,7	67,75	60,7	63,7	60,7
Всего	100	100	100	100	100	100
Клиническая эффективность	Раздражение	Раздражение	Соответствует	Соответствует	Снижена	Снижена
Всего водной фазы	70,5	73,0	68,0	68,0	64,0	61,0
Всего масляной фазы	26	23,5	28,5	28,5	32,5	35,5
Водная фаза/масляная фаза	2,7	3,1	2,4	2,4	2,0	1,7

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

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

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

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

Пример 4. Вариация нестероидного противовоспалительного средства.

Вместо диклофенака различные другие нестероидные противовоспалительные средства добавляли к базовому составу А и исследовали их клиническую эффективность.

Таблица 4

Вариации нестероидных противовоспалительных средств

№ состава	Нестероидное противовоспалительное средство	Препарат	Вариант препарата	Эффективность
1.1	Мефенамовая кислота	1 г/100 г	Основной состав А + микронизированная мефенамовая кислота	Соответствует
1.2	Индометацин	0,15 г/100 г	Основной состав А + микронизированный индометацин	Соответствует
1.3	Ибупрофен	1 г/100 г	Основной состав А + ибупрофен гидрогель	Соответствует
1.4	Ибупрофен	0,5 г/100 г	Основной состав А + ибупрофен гидрогель	Соответствует
1.5	Напроксен	1 г/100 г	Основной состав А + напроксен микронизированный	Соответствует

Пример 5. Оптимальная концентрация.

Согласно базовому составу А готовили эмульсии с различными концентрациями диклофенака натрия и тестировали их клиническую эффективность.

Таблица 5

Зависимость клинической эффективности от концентрации НПВС

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

Пример 6. Вариация консервантов и микробиологическая стабильность.

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

Таблица 6

Варианты с различными консервантами

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

Пример 7. Приготовление базового состава А, общие инструкции по приготовлению 1.

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

Таблица 7

Композиции на основе Составы А, инструкции по приготовлению 1

Компоненты эмульсии		
Клотримазол	1,00	1,00
Диклофенак натрия	0,20	0,30
Сорбитан моностеарат	2,00	2,00
Полисорбат 60	1,50	1,50
Цетилпальмитат	3,00	3,00
2-октилдодеканол	13,50	13,50
Цетостеариловый спирт	10,00	10,00
Бензиловый спирт	1,00	1,00
Очищенная вода Евр. Фарм.	67,80	67,70
	100,0	100,0

Клиническая эффективность композиций в табл. 8 является идентичной.

Общие инструкции по приготовлению 2.

Компоненты сорбитан моностеарат, полисорбат 60, цетилпальмитат, 2-октилдодеканол и цетостеариловый спирт плавят при температуре 70-75°C. Клотримазол добавляют к прозрачному расплаву при перемешивании при температуре 60-70°C. В то же время диклофенак натрия растворяют в очищенной воде при нагревании. После добавления феноксизтанола и, если необходимо, пропиленгликоля водный раствор добавляют к масляной фазе при температуре 60-70°C при перемешивании и гомогенизируют. При медленном охлаждении с дальнейшей гомогенизацией образовавшейся эмульсии вода-в-масле происходит инверсия фазы, что приводит к гидрофильному гомогенному крему. (Клинические результаты см. в табл. 7).

Вместо растворения НПВС в воде его также можно вводить путем перемешивания НПВС, растворенного в гидрогеле, или путем перемешивания (микрометризованного) НПВС в виде твердого вещества во время приготовления эмульсии.

Пример 8. Приготовление базового состава А путем включения НПВС в масляную фазу.

Кремы с различными концентрациями диклофенака натрия готовили в соответствии с базовым составом А в соответствии с общими инструкциями по приготовлению 2 и проверяли их клиническую эффективность. Очищенную воду заменяли на диклофенак натрия; содержание липидных компонентов,

отношение эмульгатора масло/вода полисорбата 60 и консерванта бензилового спирта было одинаковым в композициях.

Общие инструкции по приготовлению 3.

Компоненты сорбитан моностеарат, полисорбат 60, цетилпальмитат, 2-октилдодеканол и цетостеариловый спирт плавят. Бензиловый спирт добавляют к прозрачному расплаву при перемешивании (липидная фаза). Очищенную воду нагревают до температуры кипения и 70% необходимой массы в соответствии с составом добавляют в липидную фазу при перемешивании (с достижением инверсии фаз и образования предварительной эмульсии масло-в-воде). Около 30% предварительной эмульсии удаляют из резервуара и в ней диспергируют клотримазол и диклофенак натрия. Предварительную эмульсию, содержащую активное вещество, добавляют к предварительной эмульсии без активного вещества в резервуаре и заполняют до конечной массы очищенной водой (оставшиеся 30%). Крем перемешивают до достижения комнатной температуры и, наконец, для гомогенизации его дважды пропускают через трехвалковую мельницу (pH 6,99).

Таблица 8

Композиции на основе Состав А, инструкции по приготовлению 3

Состав		
Клотримазол	2,00	2,00
Диклофенак натрия	0,10	0,20
Сорбитан моностеарат	2,00	2,00
Полисорбат 60	1,50	1,50
Цетилпальмитат	3,00	3,00
2-октилдодеканол	13,50	13,50
Цетостеариловый спирт	10,00	10,00
Бензиловый спирт	1,00	1,00
Очищенная вода Евр. Фарм.	66,90	66,80
	100,0	100,0
Клиническая эффективность	Снижена	Снижена

Из примеров в соответствии с инструкциями по приготовлению 3 показано значительное влияние процесса приготовления, которое должно быть спроектировано таким образом, чтобы нестероидное противовоспалительное средство было введено через водную фазу и присутствовало преимущественно в водной фазе.

Пример 9. Приготовление базового состава А.

Приготовление базового состава А с включением нестероидного противовоспалительного средства (диклофенака натрия) в соответствии с общими инструкциями по приготовлению 4.

Компоненты сорбитан моностеарат, полисорбат 60, цетилпальмитат, 2-октилдодеканол и цетостеариловый спирт плавят. Бензиловый спирт добавляют к прозрачному расплаву при перемешивании (липидная фаза). Очищенную воду нагревают до температуры кипения и 70% необходимой массы в соответствии с составом добавляют в липидную фазу при перемешивании (с достижением инверсии фаз и образования предварительной эмульсии масло-в-воде). Около 30% предварительной эмульсии удаляют из резервуара и диспергируют в ней клотримазол. Предварительную эмульсию, содержащую активное вещество, добавляют к предварительной эмульсии без активного вещества в резервуаре и заполняют до конечной массы очищенной водой (оставшиеся 30%). Крем перемешивают с добавлением микронизированного диклофенака натрия несколькими порциями до достижения комнатной температуры и, наконец, для гомогенизации его дважды пропускают через трехвалковую мельницу.

Пример 10. Фаза II клинического испытания.

Клиническую эффективность эмульсий в соответствии с изобретением для лечения хронических вагинальных инфекций исследовали в клинических испытаниях II фазы.

В соответствии с общими инструкциями по приготовлению 1 готовили три эмульсии согласно изобретению с различными концентрациями диклофенака натрия. Эмульсия без НПВС была использована в качестве контроля.

Эмульсия CP1: 0,2 мас.% диклофенака натрия.

Эмульсия CP2: 0,3 мас.% диклофенака натрия.

Эмульсия CP3: 0,4 мас.% диклофенака натрия.

Эмульсионный препарат сравнения: 0 мас.% диклофенака натрия.

В исследовании лечили 31 пациентку с хроническими рецидивирующими вагинальными инфекциями (хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, RVVC). Пациентки с клиническими симптомами как минимум средней степени тяжести были включены в исследование после полового воздержания от выявления грибковой инфекции. В первые 3 дня 2,5 мл крема вводили интравагинально два раза в день с помощью аппликатора, а в последующие 3 дня 2,5 мл крема наносили один раз в день. Через 7-10 дней был проведен контрольный осмотр.

Каждая из трех эмульсий по изобретению приводила к лучшему успеху заживления по сравнению с контролем, который не содержал НПВС. Эмульсия 2, содержащая 0,3 мас.% диклофенака натрия, оказалась особенно эффективной. Полное клиническое излечение (полная свобода от симптомов при кон-

трольном осмотре лечащим врачом) было достигнуто у всех пациенток этой группы. В контрольной группе только 40% пациенток были вылечены.

В качестве дополнительного клинического параметра - в дополнение к лечебному эффекту - было использовано развитие боли у хронических пациенток (дневник регистрации боли). Интенсивность боли указывалась пациентками при регистрации по шкале боли от 0 до 10. Средние значения групп лечения в ходе курса лечения показаны на фигуре. При постоянной концентрации противогрибкового средства было обнаружено, что при самой высокой концентрации НПВС (эмульсия 3) курс заживления был лучше по сравнению с контролем, но снижение интенсивности боли не показало значительных различий по сравнению с контрольной группой. Оптимальная концентрация (эмульсия 2), при которой все пациентки были вылечены, быстро привела к полному уменьшению боли.

Четкая зависимость от дозы была также очевидна у пациенток с самой низкой концентрацией (эмульсия 1), где боль значительно уменьшалась до тех пор, пока дозировка не была изменена с дозы два раза в день до дозы один раз в день, после чего процесс заживления замедлился соответственно (см. фигуру).

Микробиологические анализы, проведенные параллельно, показали, что ни одна из пациенток не была инфицирована резистентными штаммами *Candida*, но большинство пациенток с RVVC не реагировали на противогрибковую терапию.

Соответственно, изобретение относится к следующим предпочтительным вариантам осуществления:

1. Эмульсия с водной фазой и масляной фазой, содержащая НПВС, отличающаяся тем, что (a) НПВС в водной фазе находится в диапазоне концентраций, который соответствует 1/2-1/10 от стандартной концентрации для этих активных веществ; (b) массовое отношение водной фазы к масляной фазе в этой эмульсии составляет от 2,0 до 2,7 и (c) значение pH эмульсии составляет не менее 6,5 и не более 8,5, предпочтительно в диапазоне от 7,0 до 8,0.

2. Эмульсия с водной фазой и масляной фазой, содержащая противогрибковое средство и НПВС, отличающаяся тем, что (a) НПВС в водной фазе находится в диапазоне концентраций, который соответствует 1/2-1/10 от стандартной концентрации для этих активных веществ; (b) массовое отношение водной фазы к масляной фазе в этой эмульсии составляет от 2,0 до 2,7; (c) значение pH эмульсии составляет не менее 6,5 и не более 8,5, предпочтительно в диапазоне от 7,0 до 8,0.

3. Эмульсия в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, где массовое отношение водной фазы к масляной фазе в этой эмульсии составляет от 2,1 до 2,6, предпочтительно от 2,2 до 2,55.

4. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-3, где значение pH эмульсии находится в диапазоне от 7,0 до 8,5, предпочтительно в диапазоне от 7,5 до 8,0.

5. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-4, находящаяся в форме мази или крема.

6. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-5, являющаяся полутвердой.

7. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-6, где противогрибковым средством является нистатин, циклопирокс или циклопироксоламин, или противогрибковое средство из группы азолов, предпочтительно клотримазол, флуконазол, миконазол, итраконазол, вориконазол, бифоназол, эконазол, изоконазол, фентиконазол, сертаконазол, кетоконазол, позаконазол, квилсеконазол, отесеконазол (VT-1161) или ибрексафунгерп (SCY-078).

8. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-7, где противогрибковым средством является клотримазол.

9. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-8, где НПВС представляет собой диклофенак, предпочтительно в концентрации от 0,2 до 0,5 мас.%, ибупрофен, предпочтительно в концентрации от 0,5 до 2,5 мас.%, буфексамак, дексипрофен, флурбипрофен, кетопрофен, пироксикам, мелоксикам, лорноксикам, флуфенамовую кислоту, мефенамовую кислоту, индометацин, предпочтительно в концентрации от 0,1 до 0,4 мас.%, или напроксен, предпочтительно в концентрации от 0,5 до 2,5 мас.%.

10. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-9, где НПВС представляет собой диклофенак, и он содержится в диапазоне концентраций 0,2-0,4 мас.% от эмульсии.

11. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-10, содержащая консервант, активный в диапазоне pH эмульсии.

12. Эмульсия согласно варианту осуществления 11, где консервант представляет собой феноксиэтанол или пропиленгликоль или их комбинацию.

13. Эмульсия согласно варианту осуществления 11, где консервант представляет собой деквалиния хлорид.

14. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-13, дополнительно содержащая антибиотик, который действует против бактериальных микроорганизмов.

15. Эмульсия согласно варианту осуществления 14, где антибиотик представляет собой фосфомицин, клиндамицин, метронидазол, нитрофурантоин, нитрофуразон, нифурател, нифуроксацин, нитроксолин, триметоприм, сульфадiazин или котримоксазол.

16. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-15, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит антисептик, предпочтительно в количестве, достаточном для острого антимикробного

эффекта.

17. Эмульсия согласно варианту осуществления 16, где антисептик представляет собой четвертичную аммонийную соль.

18. Эмульсия в соответствии с вариантом осуществления 16 или 17, где антисептик выбран из группы, состоящей из бензалкония хлорида, предпочтительно в концентрации по меньшей мере 0,2 мас.%; деквалиния хлорида, предпочтительно в концентрации по меньшей мере 0,2 мас.% и феноксиэтанола, предпочтительно в концентрации по меньшей мере 2 мас.%.

19. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-18 для применения при лечении кожных и вагинальных грибковых инфекций.

20. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-19 для применения при местном лечении вагинальных грибковых инфекций.

21. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-20 для применения при лечении хронических инфекций мочеполовой системы.

22. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-21 для применения при лечении хронических вагинальных грибковых инфекций.

23. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-22 для применения при лечении инфекционных заболеваний, в частности вагинальных инфекций, вызванных *Candida albicans*.

24. Эмульсия в соответствии с вариантами осуществления 1-23 для применения при лечении инфекционных заболеваний, в частности смешанных вагинальных инфекций, вызванных *Candida albicans* и бактериями, такими как *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella spp*.

25. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-24 для применения при лечении бактериального вагиноза.

26. Эмульсия в соответствии с вариантами осуществления 1-25 для применения при лечении грибковых инфекций кожи или слизистой оболочки, предпочтительно кандидамикозов, в частности вульвовагинального кандидоза, кандидоза ротоглотки (оральной молочницы), кандидозной опрелости (кандидозной потницы), анальной экземы, интертригинозной экземы, и малассеозиозов.

27. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-26 для применения при лечении воспаления слизистой оболочки, в частности хронического воспаления слизистой оболочки.

28. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-27 для применения при лечении инфекций слизистой оболочки, в частности хронических инфекций слизистой оболочки.

29. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-28 для применения при последующем лечении инфекций слизистой оболочки, в частности вагинального воспаления.

30. Эмульсия для применения в соответствии с вариантом осуществления 29, где вагинальное воспаление является хроническим.

31. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-30 для применения при лечении воспаления слизистой оболочки и непосредственно прилегающих тканей.

32. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-31 для применения в последующем лечении хронического цистита.

33. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-32 для применения при лечении атрофического вагинита.

34. Эмульсия по любому из вариантов осуществления 1-33 для применения при лечении воспаления анальной слизистой оболочки.

35. Способ приготовления эмульсии по любому из вариантов осуществления 1-34, где во время приготовления эмульсии НПВС вводят через водную фазу.

36. Способ приготовления эмульсии по любому из вариантов осуществления 1-35, где НПВС вводят в виде мелкокристаллической или микронизированной соли в эмульсию, содержащую противогрибковое средство.

37. Способ приготовления эмульсии по любому из вариантов осуществления 1-36, где НПВС вводят через гидрогель в эмульсию, содержащую противогрибковое средство.

38. Способ приготовления эмульсии по любому из вариантов осуществления 1-37, где вещества добавляют таким образом, что достигается терапевтически значимый антибактериальный эффект.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Эмульсия для местного лечения кожных инфекций и инфекций слизистой оболочки, состоящая из водной фазы и масляной фазы, содержащая противогрибковое средство и нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), где (а) НПВС представляет собой диклофенак в концентрации от 0,1 до 0,5 мас.%, индометацин в концентрации от 0,1 до 0,4 мас.%, напроксен в концентрации от 1 до 5 мас.%, ибупрофен в концентрации от 0,5 до 2,5 мас.%, дексипрофен в концентрации от 0,25 до 1,25 мас.%, кетопрофен в концентрации от 0,25 до 1,25 мас.%, мефенамовую кислоту в концентрации от 0,5 до 4 мас.% или лорноксикам в концентрации от 0,02 до 0,04 мас.%, при этом НПВС присутствует в форме соли; (b) массовое отношение водной фазы к масляной фазе в этой эмульсии со-

ставляет от 2,0 до 2,7 с учетом веществ, растворенных в фазах; и (с) значение pH эмульсии составляет не менее 6,5 и не более 8,5.

2. Эмульсия по п.1, в которой значение pH эмульсии составляет в диапазоне от 7,0 до 8,0.
3. Эмульсия по п.1, находящаяся в форме мази или крема.
4. Эмульсия по любому из пп.1-3, являющаяся полутвердой.
5. Эмульсия по любому из пп.1-4, где противогрибковым средством является нистатин, циклопирокс или циклопироксоламин или противогрибковое средство из группы азолов, предпочтительно клотримазол, флуконазол, миконазол, итраконазол, тиоконазол, вориконазол, бифоназол, эконазол, изоконазол, фентиконазол, сертаконазол, кетоконазол, позаконазол, квилсеконазол, отесеконазол (VT-1161) или ибрексафунгерп (SCY-078).
6. Эмульсия по любому из пп.1-5, где противогрибковым средством является клотримазол.
7. Эмульсия по любому из пп.1-6, где НПВС представляет собой диклофенак и он содержится в диапазоне концентраций 0,2-0,4 мас.% от эмульсии.
8. Эмульсия по любому из пп.1-7, которая дополнительно содержит консервант, активный в диапазоне pH эмульсии.
9. Эмульсия по п.8, где консервант представляет собой феноксиэтанол, или пропиленгликоль, или их комбинацию.
10. Эмульсия по п.8, где консервантом является деквалиния хлорид.
11. Эмульсия по любому из пп.1-10, дополнительно содержащая антибиотик, который действует против бактериальных микроорганизмов, причем антибиотиком предпочтительно является фосфомицин, клиндамицин, метронидазол, нитрофурантоин, нитрофуразон, нифурател, нифуроксацин, нитроксолин, триметоприм, сульфадiazин или котримоксазол.
12. Эмульсия по любому из пп.1-11, дополнительно содержащая антисептик, предпочтительно в количестве, достаточном для острого антимикробного эффекта, причем антисептик предпочтительно представляет собой четвертичную аммонийную соль.
13. Эмульсия по п.12, где антисептик выбран из группы, состоящей из бензалкония хлорида, предпочтительно в концентрации по меньшей мере 0,2 мас.%; деквалиния хлорида, предпочтительно в концентрации по меньшей мере 0,2 мас.%; и феноксиэтанола, предпочтительно в концентрации по меньшей мере 2 мас.%;
14. Применение эмульсии по любому из пп.1-13 для местного лечения вагинальных грибковых инфекций, таких как хронические вагинальные грибковые инфекции.
15. Применение по п.14, где вагинальная грибковая инфекция представляет собой смешанную вагинальную инфекцию, вызванную *Candida albicans* и бактериями, такими как *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella* spp.
16. Применение по п.14 или 15, где вагинальная грибковая инфекция представляет собой кандидоз, такой как вульвовагинальный кандидоз.
17. Способ приготовления эмульсии по любому из пп.1-13, где во время приготовления эмульсии НПВС вводят в водную фазу.
18. Способ приготовления эмульсии по любому из пп.1-13, где НПВС вводят в виде тонкокристаллической или микронизированной соли в эмульсию, содержащую противогрибковое средство.
19. Способ приготовления эмульсии по любому из пп.1-13, где НПВС вводят в виде гидрогеля в эмульсию, содержащую противогрибковое средство.
20. Способ приготовления эмульсии по любому из пп.1-13, где вещества добавляют таким образом, что достигается терапевтически значимый антибактериальный эффект.

