

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :  
**MA 27498 A1**

(51) Cl. internationale :  
**A61K 9/06; A61K 31/4178**

(43) Date de publication :  
**01.08.2005**

---

(21) N° Dépôt :  
**28319**

(22) Date de Dépôt :  
**07.06.2005**

(30) Données de Priorité :  
**18.12.2002 EP PCT/EP02/14488**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2003/014422 17.12.2003**

(71) Demandeur(s) :  
**FERRER INTERNACIONAL, S.A., Gran Via Carlos III, 94 E-08028 Barcelona (ES)**

(72) Inventeur(s) :  
**ROMERO, Alfonso ; RAGA, Manuel, M. ; PALACIN, Celia ; GUERRERO, Marta ; GUGLIETTA, Antonio**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DE SERTACONAZOLE POUR UTILISATION VAGINALE.**

(57) Abrégé : L'invention concerne des compositions vaginales mucoadhésives en monodoses de sertaconazole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé pour le traitement de la candidose vulvo-vaginale.

**ABREGE**

L'invention concerne des compositions vaginales mucoadhésives en monodoses de sertaconazole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé pour le traitement de la candidose vulvo-vaginale.

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DE SERTACONAZOLE POUR  
UTILISATION VAGINALE

5 **Champ de l'invention**

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques de sertaconazole pour utilisation vaginale et plus spécifiquement des compositions de sertaconazole pour utilisation vaginale dans le traitement de la candidose vulvo-vaginale.

**État de la technique relatif à l'invention**

15 La candidose vulvo-vaginale est un procès inflammatoire qui frappe la vulve, le vagin, ou les deux organes, causé par une infection superficielle des cellules épithéliales, spécialement par la levure *Candida albicans* et à une -  
moindre échelle par d'autres espèces de candida, telles que  
20 *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi* et *C. krusei*. La candidose vulvo-vaginale est caractérisée par prurit vulvaire, sécrétion vaginale avec ou sans vraie vaginite, leucorrhée, érythème vulvaire, et macération. Comme il s'agit d'une maladie de prévalence  
25 croissante, on justifie complètement la recherche et développement des nouveaux compositions antifongiques.

Il a aujourd'hui été accepté que les antifongiques par la voie orale ou intra-vaginale sont également efficaces pour  
30 le traitement de la candidose vulvo-vaginale non compliquée. Étant donné qu'il est préférable en règle générale l'administration de médicaments par la voie

topique par rapport à la voie orale, surtout chez la femme enceinte, le traitement local de la candidose vulvo-vaginale est conséquemment recommandé et l'administration orale devrait être évitée dans la mesure du possible.

5

Le Brevet US 4551148 décrit des formes galéniques vaginales comprenant émulsions ou suspensions de nystatine avec des caractéristiques de bioadhérence à la surface vaginale. D'autre part, le Brevet US 5266329 décrit des formes galéniques vaginales comprenant émulsions ou suspensions contentant des antifongiques imidazolés avec des caractéristiques de bioadhérence à la surface vaginale.

10

Le Brevet WO95/31178 décrit des émulsions et solutions aqueuses comprenant l'itraconazole avec la cyclodextrine pour l'utilisation vaginale.

15

Le Brevet US 5514698 décrit des crèmes vaginales antifongiques à une longue durée avec une viscosité stable chez le corps humain.

20

Le Brevet EP 770384 décrit des compositions pharmaceutiques solides et anhydres comprenant des antimycotiques, antiprotozoaires, désinfectants, hormones, antibiotiques et agents chimiothérapeutiques pour l'utilisation vaginale comprenant comme polymère mucoadhésif unique le polycarbophile. Également, le Brevet EP 918510 décrit des gels contentant des complexes polycarbophile-azolés avec une activité antifongique ou antiprotozoaire, et comprenant comme polymère mucoadhésif le polycarbophile.

25

30

Le Brevet WO00/30626 décrit une méthode pour le traitement de la candidose vulvo-vaginal consistant à administrer une dose unique d'un ovule du nitrate de miconazole par la voie

intravaginale ainsi que l'application d'une crème du nitrate de miconazole à la vulve.

5 Le Brevet WO02/03896 décrit une méthode pour le traitement des infections vaginales ou utérines causées par des champignons, bactéries, virus ou parasites consistant à faire contacter le épithélium vaginal avec un dispositif intravaginal qui contient un agent antifongique, un agent antibactérien, un agent antiviral ou un agent trichomonocide, et comprenant un excipient lipophile ou 10 hydrophile, un agent mucoadhésif et un renforçateur de la pénétration du principe actif.

15 Le Brevet DE-A-19737348 décrit des associations synergiques de la clindamycine et le clotrimazole sous la forme de comprimés, pessaires et ovules pour le traitement local des infections bactériennes et fongiques du vagin.

20 Le Brevet WO99/55333 décrit des associations synergiques d'au moins deux dérivés imidazolés pour le traitement local des germes responsables des vulvo-vaginites et vaginoses.

25 Le Brevet WO03/032938 décrit des compositions et méthodes pour appliquer des pommades antibactériennes, antifongiques et antivirales à la cavité orale, nasale et vaginale. Ces compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents bioadhésifs, par exemple, la gomme xanthane et la carboxyméthylcellulose de sodium.

30 Le Brevet WO99/13862 concerne des compositions pharmaceutiques comprenant d'un excipient bioadhésif pharmaceutiquement acceptable pour administration vaginale. Le excipient bioadhésif est une formulation du polymère de

l'acide polycarboxylique réticulaire. Des agents réticulaires appropriés comprennent divinyle glycol, divinylebenzène, N,N-dialkylacrylamide, 3,4-hydroxy-1,5-hexadiène, 2,5-diméthyl-1,5-hexadiène et similaires. Des  
5 acides polycarboxyliques appropriés comprennent l'acide polyacrylique et l'acide polyméthacrylique.

Torres et al (International Journal of Gynecology & Obstetrics 2000: 71, 53-520) ont décrit l'utilisation du  
10 sertaconazole dans gynécologie. Les formulations et doses essayées ont été les suivantes : ovule vaginal à libération prolongée de 300 mg, comprimé vaginal de 500 mg (à dose unique tous les deux) et crème vaginale à 2% sous applications répétées pendant 7 jours.

15

#### **Description détaillée de l'invention**

Le but principal de l'invention est de proposer des  
20 nouveaux compositions de sertaconazole pour l'utilisation vaginale dans le traitement de la candidose vulvo-vaginale. Très spécifiquement, la présente invention concerne des compositions mucoadhésives vaginales du sertaconazole sous présentation unidose pour le traitement de la candidose vulvo-vaginale.

25

Aucune composition du sertaconazole avec les susdites caractéristiques n'a été décrite pas jusqu'à présent.

Le sertaconazole est un antifongique à large spectre avec  
30 une activité excellente vis-à-vis de levures, dermatophytes et champignons opportunistes. En plus de son efficacité antifongique, le sertaconazole possède un bon profil de sécurité, une rétention cutanée soutenue et une faible

absorption systémique. Toutes ces propriétés le font être un produit idéal pour des applications topiques. Comme référence, la Tableau 1 montre l'activité *in vitro* exprimée comme la concentration minimal inhibitrice (CMI) du sertaconazole, bifonazole et econazole vis-à-vis des espèces de candida à large prévalence dans la candidose vulvo-vaginale (Carrillo-Muñoz A.J. et Torres-Rodriguez J.M., J. Antimicrob. Chemother. 1995: 36, 713-716).

10

Tableau 1

Microorganismes	Sertaconazole	Bifonazole	Econazole
<i>C. albicans</i> (73)	1,02	3,6	2,24
<i>C. tropicalis</i> (21)	1,67	9,51	3,14
<i>C. glabrata</i> (16)	0,78	4,09	2,39
<i>C. parapsilosis</i> (22)	0,31	3,76	0,75
<i>C. krusei</i> (13)	0,38	2,20	0,91
<i>C. guilliermondii</i> (5)	0,51	3,87	1,11

15

Le sertaconazole est également supérieur à la plupart des antifongiques imidazolés comme un fongicide vis-à-vis de *C. albicans* (Palacín C., Sacristán A. et Ortiz J.A., *Arzneim. Forschung*, 1992: 42(I), 711-714; Agut J., Palacín C. et Ortiz J.A., *Arzneim. Forschung* 1992, 42(I), 721-724).

20

25

Contrairement aux compositions de l'état de la technique, la présente invention est caractérisée par la présence d'un ou plusieurs excipients mucoadhésifs. Ces excipients mucoadhésifs sont de préférence choisis parmi des polymères de cellulose, tels que la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose et leurs

analogues, ou parmi les polymères dérivés de l'acide polyacrylique, tels que les carbomères, polycarbophiles et leurs analogues. Le déposant a découvert que, d'une façon surprenante, la combinaison d'un polycarbophile et un carbomère renforce l'action mucoadhésive de la préparation, mais non l'absorption du sertaconazole. En conséquence, le principe actif, sertaconazole, reste dans la muqueuse du vagin pendant une période de 3 à 5 jours, et son absorption (pénétration) par la muqueuse vaginale est inférieur à 0,1% de la dose. Par conséquent, les effets secondaires systémiques sont insignifiantes. La préparation intravaginale résultante a besoin de seulement une application de dose unique pour obtenir l'éradication des espèces de candida d'une façon facile, en sécurité et très avantageuse en l'usage.

Les excipients utilisés dans la présente invention sont choisis dans les groupes comprenant les agents lipophiles, les agents mucoadhésifs et les conservateurs. Ces excipients, lesquels ne sont pas limitatifs dans cette invention, sont de préférence les suivants:

a) Excipients lipophiles: stéarates de glycérine et dérivés, par exemple, stéarates de polyéthylène glycol, alcools cétostéaryliques, éthers de polyoxyéthylène glycol de n-alcools (alcool laurique, alcool cétylique, alcool stéarylique et alcool myristylique), paraffine liquide, huile de lécithine, glycérol et leurs analogues. Le déposant a découvert que la combinaison de palmitate stéarate de éthylèneglycol et polyéthylène glycol (Tefose 63), glycérides polyglycolisés saturés (Labrafil M2130CS), isostéarate du glycérol (Pecel isostéarique) et paraffine liquide donne un



5 résultat très approprié pour la exécution pratique de la présente invention. Dans l'ensemble, les excipients lipophiles sont présents dans une proportion totale de 10 à 40%, préférentiellement de 30 à 35%, de la composition.

10 b) Excipients mucoadhésifs: polymères de cellulose choisis parmi carboxyméthylcellulose sodique, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose et leurs analogues, gélatine, silice colloïdale anhydre, ou polymères de l'acide polyacrylique, tels que les carbomères et polycarbophiles. Tous ces excipients mucoadhésifs possèdent un pouvoir formateur des gels. Le déposant a découvert que la

15 combinaison du polymère de l'acide polyacrylique réticulaire avec divinyl glycol (ex. Polycarbophile AA-1) et du polymère de l'acide acrylique réticulaire avec des esters allyliques de sucrose ou pentaérythritol (ex. Carbopol 974P ou Carbopol

20 934P) donne un résultat très approprié pour la exécution pratique de la présente invention. Dans l'ensemble, les excipients mucoadhésifs avec des propriétés gélifiantes sont présents dans une proportion totale de 0,1 à 3%, préférentiellement

25 de 1 à 1,5%, de la composition.

30 c) Conservateurs: *p*-hydroxybenzoates, tels que le *p*-hydroxybenzoate de méthyle, le *p*-hydroxybenzoate de butyle ou le *p*-hydroxybenzoate de propyle, acide benzoïque, acide sorbique, acide borique et leurs analogues. Dans l'ensemble, les conservateurs sont présents dans une proportion totale de 0,01 à 0,3%,

préférentiellement de 0,1 à 0,2%, de la composition.

5 Aussi, les compositions de la présente invention peuvent comprendre à option des agents suspensants et agents mouillants, tels que la povidone ou propylène glycol, et agents neutralisants pour ajuster la viscosité de la composition, tels que l'hydroxyde de sodium, la triéthanolamine (TEA) ou l'acide éthylènediamine-tétracétique (EDTA). La povidone est utilisée usuellement à 10 une concentration allant de 1 à 3% de la composition, préférentiellement 2%. Le propylène glycol est utilisé usuellement à une concentration allant de 5 à 10% de la composition, préférentiellement 7%.

15 Parmi les compositions possibles, l'invention concerne de préférence des crèmes et des gels. Pour la préparation des compositions de la présente invention, le sertaconazole peut être utilisé comme une base libre ou sous forme d'un 20 sel pharmaceutiquement acceptable. Parmi les sels pharmaceutiquement acceptables, le nitrate est préféré. Les compositions peuvent aussi contenir des mélanges de la base libre avec l'un ou plus sels ainsi que des mélanges de deux ou plus sels.

25 Les formulations de crème peuvent être appliquées à deux concentrations différentes du sertaconazole. La concentration de crème plus haute est appliquée dans le vagin et la concentration plus basse est appliquée sur la 30 périphérie de la région infectée, la vulve. Essentiellement, l'invention concerne une crème pour application interne, laquelle est administrée à une dose unique. La concentration du nitrate de sertaconazole dans

cette crème peut aller de 2 à 10%, et son quantité par volume peut aller de 4 à 6 ml, ce dont correspond à une dose de 80 à 600 mg du sertaconazole nitrate. Conformément à l'un des buts de l'invention, la concentration est supérieur à 2%, 3%, 4%, 5% ou 6% et, en particulier, peut aller de 3 à 5%, ou de 4 à 9%. Une concentration de 5 à 8%, et très préférentiellement de 6 à 7% est préférée, et un volume de 5 ml est préféré, ce dont correspond à une dose de 250 à 400 mg et plus préférentiellement de 300 à 350 mg du sertaconazole nitrate. Pour le sertaconazole et les sels du sertaconazole différentes du nitrate on appliquent les mêmes concentrations. Alternativement, la présente invention concerne aussi un gel pour application interne dans le vagin, lequel est administré à une dose unique. La concentration du principe actif dans le gel est similaire à celle de la crème. Néanmoins, les gels contrairement aux crèmes, n'ont besoin de contenir des excipients lipophiles dans leur formulation. Pour la propre administration de ces formulations (crèmes et gels), celles-ci peuvent être convenablement conditionnées dans un applicateur, tel que il est décrit dans le Brevet ES 2,133,090, ce qui comprend l'un des buts de l'invention. La grosseur des cristaux du nitrate de sertaconazole dans la crème ou le gel résultants ne devrait excéder pas 80  $\mu\text{m}$ . De préférence, le nitrate de sertaconazole micronisé avec un grosseur de particule inférieur à 80  $\mu\text{m}$  est utilisée.

D'autre part, la crème conventionnelle pour application vulvaire mentionnée dans le paragraphe précédent a une concentration du nitrate de sertaconazole de 1 à 3%, préférentiellement 2%, et le volume peut aller de 5 to 15 ml, préférentiellement 10 ml. Dans le cas où des formulations d'une crème ou d'un gel pour application

interne, l'application d'une dose unique peut être utilisée, ou l'application d'une dose répétée. Cette formulation de crème peut être utilisée pour alléger la démangeaison et l'irritation en dehors du vagin (dans la vulve) chez des femmes infectées par des espèces de candida dans la vulve et le vagin, laquelle représente une thérapie vaginale supplémentaire avec les formulations de crème ou gel concentrés, tel qu'il est décrit dans le paragraphe précédent.

Par conséquent, un autre but préféré de l'invention est un kit contenant les deux formulations. La formulation qui comprend une crème concentrée ou un gel concentré est convenablement conditionnée dans un applicateur et préparée pour l'application d'une dose unique. La crème conventionnelle pour l'utilisation externe est conditionnée dans un tube conventionnel pour l'application d'une dose unique ou répétée.

La libération du nitrate de sertaconazole des deux formulations, une crème intravaginale concentrée (Exemple 1) et une crème conventionnelle, a été éprouvée. La formulation de l'invention libère le principe actif sous un profil de libération lente en opposition avec la crème conventionnelle, laquelle est aussi utilisée pour le traitement de la région externe (vulve).

Sauf indication contraire, les concentrations et proportions données comme pourcentage (%) concernent le poids, ce dont désigne « % par pois ».

Les exemples suivants illustrent à titre non-limitatif la présente invention.

**EXEMPLE 1:** Préparation de 100 g de crème pour administration intravaginale

5

## Composition

Nitrate de sertaconazole micronisé (grosseur particule inférieur à 80 µm)	6,00 g
Tefose 63 <sup>1</sup>	20,00 g
Labrafil M 2130 CS <sup>2</sup>	5,00 g
Peceol isostéarique <sup>3</sup>	2,00 g
Huile de paraffine	8,00 g
Acide benzoïque	0,10 g
Polycarbophile <sup>4</sup> AA-1	1,00 g
Carbopol 974 P <sup>5</sup>	0,30 g
Eau purifiée q.s.	100,00 g

<sup>1</sup>Tefose 63: Palmitate stéarate d'éthylèneglycol et polyéthylèneglycol

10

<sup>2</sup>Labrafil M 2130 CS: Glycérides polyglycolés saturés

<sup>3</sup>Peceol isostéarique: Isostéarate du glycérol

<sup>4</sup>Polycarbophile AA-1: acide polyacrylique réticulaire avec divinyl glycol

<sup>5</sup>Carbopol 974 P: Carbomère. Polymère de l'acide acrylique réticulaire avec des esters allyliques de sucrose et pentaérythritol.

15

## Propriétés physico-chimiques

Aspect: Crème semi-solide blanche, inodore (ou léger odeur huileux) à consistance fluidisée.

20

Pénétrabilité: 43,5 ± 5% mm.

Viscosité: 347,000 cps  $\pm$  45% (25°C).

**EXEMPLE 2:** Étude *in vitro* de dissolution et pénétration transdermique

5

Une étude *in vitro* de dissolution et pénétration transdermique du nitrate de sertaconazole contenu dans la formulation de crème selon l'Exemple 1 a été effectuée *versus* la formulation de crème conventionnelle du nitrate de sertaconazole à 2%.

10

La composition pour 100 g de la crème conventionnelle est la suivante:

Nitrate de sertaconazole micronisé (grosseur particule inférieur à 80 $\mu$ m)	2,00 g
Tefose 63 <sup>1</sup>	20,00 g
Labrafil MS 2230 <sup>2</sup>	5,00 g
Peceol isostéarique <sup>3</sup>	2,00 g
Huile de paraffine	8,00 g
Nipagin <sup>4</sup>	0,10 g
Acide sorbique	0,10 g
Eau purifiée q.s.	100,00 g

15

<sup>1</sup>Tefose 63: Palmitate stéarate d'éthylèneglycol et polyéthylèneglycol

<sup>2</sup>Labrafil M 2230: Glycérides (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>) polyglycolés et polyoxyéthylénés saturés

<sup>3</sup>Peceol isostéarique: Isostéarate du glycérol

20

<sup>4</sup>Nipagin: *p*-hydroxybenzoate de méthyle.

Les deux essais ont été effectués en utilisant systèmes de diffusion de cellules de type Franz, avec un aire de diffusion de 2,54 cm<sup>2</sup>. On insère 1 ml de crème dans le compartiment donneur et 11 ml d'un milieu récepteur approprié dans le compartiment récepteur. Pour l'essai de dissolution, une membrane Millipore (0,45 µm) d'esters de nylon a été utilisée, et le milieu récepteur est un mélange de éthanol-eau (1:1). Épithélium vaginal a été utilisé comme membrane de pénétration et solution tampon de phosphate à pH 7,4 comme le milieu récepteur.

Les membranes de 4 cm<sup>2</sup> utilisées dans l'essai de pénétration ont été formées par cellules de l'épithélium vaginal reconstitué (culture pendant 5 jours) de cellules transformées de l'épithélium vaginal humaine sur le soutien de polycarbonate. Ces cellules sont obtenues de lignes cellulaires des carcinomes vulvaires épidermoïdes. La température à essai a été de 32°C pour les deux essais.

Conformément aux propriétés physico-chimiques du sertaconazole, on peut supposer que la plus grande quantité pénétrée est environ 1% de la quantité située sur la membrane. Dans cette hypothèse, la plus grande quantité de sertaconazole insérée dans le compartiment récepteur est 6,18 g/ml.

Les courbes de libération du nitrate de sertaconazole des deux formulations de crème sont montrées dans la Figure 1. On peut observer que à partir de 5 ml de la crème de l'Exemple 1, 125 mg du principe actif ont déjà été libérés à 24 heures, et aux jours suivantes à raison de 50-60 mg/jour. Par conséquent, la libération du principe actif est 81% depuis 5 jours.

D'autre part, l'essai de pénétration *in vitro* a montré que le principe actif présent dans la crème vaginale de l'Exemple 1 pénètre moins de 0,1% de la dose.

5

L'étude de toxicité effectuée pour évaluer la tolérance vaginale non-clinique de la crème mucoadhésive a démontré une bonne tolérance après l'application des doses uniques ou répétées chez la rat (méthode selon CMP/SWP/21HS/00).

10

**EXEMPLE 3:** Préparation de 100 g de gel pour administration intravaginale

15

À partir des composants appropriés et conformément aux procédures standards de technologie pharmaceutique, on obtient la composition de gel suivante:

Nitrate de sertaconazole micronisé (grosseur particule inférieur à 80 µm)	6,00 g
Carbopol 974 P <sup>1</sup>	0,70 g
Polycarbophile AA-1 <sup>2</sup>	0,30 g
Propylèneglycol	7,00 g
Nipagin <sup>3</sup>	0,16 g
Nipazol <sup>4</sup>	0,04 g
Povidone	2,00 g
TEA <sup>5</sup>	*
Eau purifiée q.s.	100,00 g



<sup>1</sup>Carbopol 974 P: Carbomère. Polymère de l'acide acrylique réticulaire avec des esters allyliques de sucrose et pentaérythritol.

<sup>2</sup>Polycarbophile AA-1: acide polyacrylique réticulaire avec divinyl glycol

5 <sup>3</sup>Nipagin: *p*-hydroxybenzoate de méthyle

<sup>4</sup>Nipasol: *p*-hydroxybenzoate de propyle

<sup>5</sup>TEA: Triéthanolamine

\* Quantité suffisient pour ajuster la viscosité

## REVENDEICATIONS

- 5 1. Une composition mucoadhésive vaginale pour administration répétée comprenant du sertaconazole ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables dans laquelle la proportion de sertaconazole ou du sel est supérieur à 2% et n'est pas supérieur à 10%.
- 10 2. La composition pharmaceutique de la revendication 1, dans laquelle la proportion de sertaconazole ou du sel est comprise entre 3 et 10%
- 15 3. La composition pharmaceutique de la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la forme galénique est une crème ou un gel.
- 20 4. La composition pharmaceutique des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est le nitrate de sertaconazole.
- 25 5. La composition pharmaceutique de la revendication 4, dans laquelle la proportion du nitrate de sertaconazole est comprise entre 6 et 7%.
- 30 6. La composition pharmaceutique des revendications 3 à 5, dans laquelle la forme galénique de crème comprend comme excipients des agents lipophiles, des agents mucoadhésifs et un ou plusieurs conservateurs, et la forme galénique de gel comprend comme excipients des agents mucoadhésifs et un ou plusieurs conservateurs.
7. La composition pharmaceutique de la revendication 6, dans laquelle les excipients lipophiles sont choisis

parmi stéarates de glycérine et leur dérivés, alcools cétostéaryliques, éthers de polyoxyéthylèneglycol de n-alcools, paraffine liquide, huile de lécithine, glycérol et leurs analogues

5

8. La composition pharmaceutique de la revendication 7, dans laquelle la proportion totale des excipients lipophiles est comprise entre 10 et 40%.

10

9. La composition pharmaceutique de la revendication 8, dans laquelle la proportion totale des excipients lipophiles est comprise entre 30 et 35%.

15

10. La composition pharmaceutique de la revendication 6, dans laquelle les excipients mucoadhésifs sont choisis parmi polymères de cellulose, gélatine, silice colloïdale anhydre et polymères de l'acide polyacrylique.

20

11. La composition pharmaceutique de la revendication 10, dans laquelle les excipients mucoadhésifs sont polymères de l'acide polyacrylique.

25

12. La composition pharmaceutique de la revendication 11, dans laquelle les polymères de l'acide polyacrylique forment un mélange du polymère de l'acide polyacrylique réticulaire avec divinyl glycol et du polymère de l'acide acrylique réticulaire avec des esters allyliques de sucrose ou pentaérythritol.

30

13. La composition pharmaceutique de la revendication 12, dans laquelle la proportion du mélange du polymère de l'acide polyacrylique réticulaire avec divinyl glycol

et du polymère de l'acide acrylique réticulaire avec des esters allylique de sucrose ou pentaérythritol est comprise entre 0,1 et 3%.

- 5           **14.** La composition pharmaceutique de la revendication 13, dans laquelle la proportion du mélange du polymère de l'acide polyacrylique réticulaire avec divinyl glycol et du polymère de l'acide acrylique réticulaire avec des esters allylique de sucrose ou pentaérythritol  
10 est comprise entre 1 to 1,5%.
- 15.** La composition pharmaceutique de la revendication 6, dans laquelle les conservateurs sont choisis parmi p-hydroxybenzoates, acide benzoïque, acide sorbique,  
15 acide borique et leurs analogues.
- 16.** La composition pharmaceutique de la revendication 15, dans laquelle la proportion totale de conservateurs est comprise entre 0,01 et 0,3%.  
20
- 17.** La composition pharmaceutique de la revendication 16, dans laquelle la proportion totale de conservateurs est comprise entre 0,1 to 0,2%.
- 25           **18.** La composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dont la teneur est conditionnée dans un applicateur unidose.
- 19.** La composition pharmaceutique de la revendication 18,  
30 dont le volume est compris entre 4 to 6 ml.
- 20.** La composition pharmaceutique de la revendication 19, dont le volume est 5 ml.

- 5 21. Un kit comprenant la composition pharmaceutique selon les revendications 1-20, et une crème à application vulvaire contenant sertaconazole ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10 22. Le kit de la revendication 21, dans lequel le sel pharmaceutiquement acceptable est le nitrate de sertaconazole.
- 15 23. Le kit de la revendication 22, dans lequel la proportion du nitrate de sertaconazole est comprise entre 1 et 3%.
- 20 24. Le kit de la revendication 23, dans lequel la proportion du nitrate de sertaconazole est 2%.
- 25 25. Utilisation de la composition pharmaceutique selon les revendications 1-20 pour la fabrication d'une forme galénique pour le traitement de la candidose vulvovaginale du vagin.
- 30 26. Une méthode pour le traitement de la candidose vulvovaginale, caractérisée en ce que la composition de la revendication 1 est administrée dans le vagin d'un sujet ayant y besoin de ce traitement à dose unique.
27. La méthode de la revendication 26, caractérisée de plus en ce que la composition contenant sertaconazole ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable est appliquée à la vulve à dose unique ou répétée.

# LIBÉRATION DU NITRATE DE S ERTAC ONAZ OLE

Crème de l'Exemple 1 vs une crème conventionnelle

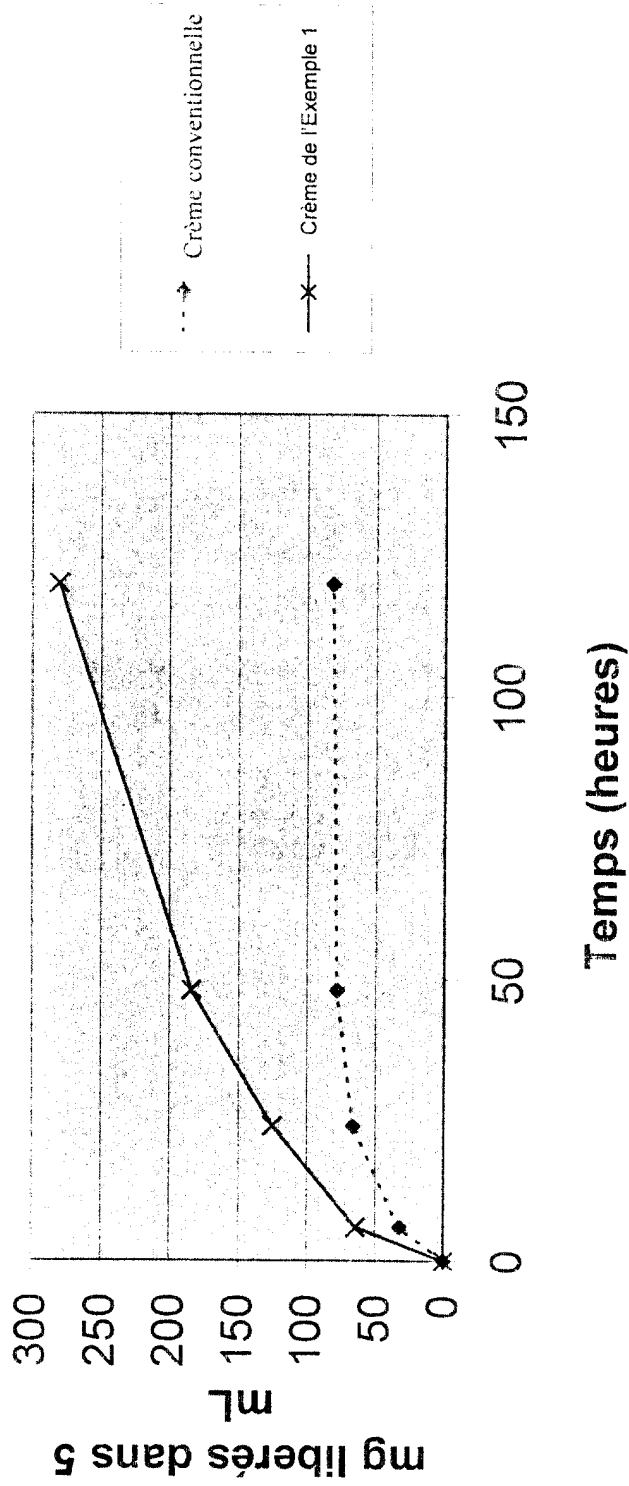


Fig. 1