

一种治疗外阴和/或阴道感染疾病的药物组合物

申请号：[200610072089.8](#)

申请日：2006-04-10

申请(专利权)人 [杨军](#)

地址 100020北京市朝阳区劲松九区903楼1302号

发明(设计)人 [杨军](#)

主分类号 [A61K31/565\(2006.01\)I](#)

分类号 [A61K31/565\(2006.01\)I](#) [A61K9/02\(2006.01\)I](#)
[A61K9/06\(2006.01\)I](#) [A61K9/20\(2006.01\)I](#) [A61K9/48\(2006.01\)I](#)
[A61P15/02\(2006.01\)I](#) [A61P31/04\(2006.01\)I](#)
[A61K31/155\(2006.01\)N](#)

公开(公告)号 1857274A

公开(公告)日 2006-11-08

专利代理机构 [北京集佳知识产权代理有限公司](#)

代理人 [顾晋伟](#) [刘继富](#)

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610072089.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 9/02 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100408041C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

[22] 申请日 2006.4.10

[21] 申请号 200610072089.8

[73] 专利权人 杨 军

地址 100020 北京市朝阳区劲松九区 903
楼 1302 号

[72] 发明人 杨 军

[56] 参考文献

CN1600315A 2005.3.30

复方氯己定洗剂的制备与临床应用. 马慧
芬, 何解生. 海峡药学, 第 17 卷第 2 期. 2005

普罗雌烯治疗萎缩性阴道炎 40 例. 张朝
红, 谢梅青, 张凤丽. 广东医学, 第 26 卷第 6
期. 2005

细菌性阴道炎与抗菌药. 张石革, 龙振
华, 庄为. 中国药房, 第 15 卷第 7 期. 2004

审查员 吕茂平

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

代理人 顾晋伟 刘继富

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

一种治疗外阴和/或阴道感染疾病的药物组合
物

[57] 摘要

本发明涉及一种药物组合物, 具体涉及一种治
疗外阴和/或阴道感染疾病的药物组合物, 其包含日
剂量为 5 ~ 10mg 的普罗雌烯、日剂量为 3 ~ 8mg 醋
酸氯己定和日剂量为 100 ~ 200mg 甲硝唑。其中普
罗雌烯的日剂量优选为 7 ~ 9mg, 最优选为 8mg; 醋
酸氯己定的日剂量优选为 5 ~ 7mg, 最优选为 6mg;
甲硝唑的日剂量优选为 120 ~ 180mg, 最优选为
160mg。本发明的药物组合物优选制备成阴道内给
药的剂型, 例如栓剂、胶囊、片剂、乳膏和洗液
等。

1、一种治疗外阴和/或阴道感染疾病的药物组合物，其包含药学上可接受的载体及由普罗雌烯、醋酸氯己定和甲硝唑组成的活性组分，其中普罗雌烯、醋酸氯己定和甲硝唑的重量配比为 **5~10mg: 5~7mg: 120~180mg**。

2. 权利要求 1 所述的药物组合物，按每 1000 粒软胶囊计含有普罗雌烯 **8g**，醋酸氯己定 **6g**，甲硝唑 **160g**，白凡士林 **150g**，半合成脂肪酸 **100g**，石蜡加至 **2000g**。

3. 前述权利要求中任一项所述的药物组合物，其制备成阴道内给药的剂型。

一种治疗外阴和/或阴道感染疾病的药物组合物

技术领域

本发明涉及一种药物组合物，具体涉及一种治疗外阴和/或阴道感染疾病的外用药物组合物，其以普罗雌烯、醋酸氯己定和甲硝唑为活性成分。

背景技术

妇科外阴和阴道感染疾病是女性的常见病和多发病，其发病率逐年上升。醋酸氯己定/甲硝唑复方制剂是治疗这类疾病的常用药物。这些制剂例如有复方洗必泰、双唑泰栓剂等，其中醋酸氯己定含量为 **8mg/粒**、甲硝唑的含量为 **200mg/粒**，用于治疗各种细菌、厌氧菌、霉菌、滴虫等病原体引起的各种阴道炎。但醋酸氯己定/甲硝唑复方制剂只是在治疗早期的感染疾病时，效果比较明显，而在治疗较重的感染疾病上效果不是很理想，且醋酸氯己定/甲硝唑复方制剂在治疗阴道炎的同时，显示出较大的不良反应，表现为对阴道的局部刺激较大，产生局部红肿的现象。

发明内容

本发明人为了解决上述缺陷，在复方洗必泰制的基础上，经过大量科学性研究发现以普罗雌烯、醋酸氯己定、甲硝唑为活性成分研制的制剂能有效地解决了上述的两个问题，不仅可以减低不良反应，而且在治疗较重的妇科感染上，效果显著，同时还可以缩短治疗疗程，治愈率显著提高，提高了治疗的效果。

因此，本发明的一个目的是提供一种药物组合物，具体是以普罗雌烯、醋酸氯己定、甲硝唑为活性成分的外用药物组合物，用于治疗外阴和/或阴道感染疾病，从而为医患双方提供一种更好的用药选择。

本发明通过提供了下述的一种治疗外阴和/或阴道感染疾病的药物组合物实现了上述目的，所述组合物包含日剂量为 **5~10mg** 的普罗雌烯、日剂量为 **3~8mg** 醋酸氯己定和日剂量为 **100~200mg** 甲硝唑。

本发明的药物组合物中，普罗雌烯的日剂量优选为 **7~9mg**，最优选为 **8mg**；醋

氯己定的日剂量优选为 5~7mg, 最优选为 6mg; 甲硝唑的日剂量优选为 120~180mg, 最优选为 160mg。

本发明的药物组合物可以制备成阴道内给药的剂型, 这些剂型包括但不限于栓剂、胶囊、片剂、乳膏和洗液。

本发明的组合物中所含氯己定主要是对需氧菌抑杀作用很强, 包括痢疾杆菌、伤寒杆菌、金黄色葡萄球菌、淋球菌、链球菌、绿脓杆菌等。它对厌氧菌如脆弱性杆菌、多形拟杆菌及某些非芽孢形厌氧菌也有一定的效果。许多真菌也对它表现了一定的敏感性。**Bernstein** 等人报道, 0.12%浓度的氯己定对单纯性疱疹病毒、巨细胞病毒、流感性病毒、脊髓灰质病毒等具有明显作用。文献报道, 氯己定对滴虫也有抑杀作用。

本发明的药物组合物中所含甲硝唑对导致妇科疾病的厌氧菌如拟杆菌属、脓链球菌属、梭状芽孢杆菌属等有明显的杀菌作用, 是世界卫生组织(WHO)对厌氧菌感染推荐治疗的首选药物。对某些需氧菌如阴道棒状杆菌、消化链球菌、金黄色葡萄球菌也有一定的抑杀作用。甲硝唑是目前公认的治疗阿米巴虫感染、阴道滴虫感染的首选药物。

本发明的药物组合物中所含的普罗雌烯用于皮肤和粘膜时, 具有显著的局部营养和抗脂溢性皮炎的活性, 用于妇科时, 促进女性阴道上皮粘膜细胞的分化和成熟, 促进了机体的成长恢复, 增强了机体的免疫能力, 加强了机体本身的抗菌的能力并且避免了雌激素的不良作用, 普罗雌烯还具有合成及分泌糖原的功效, 并可促进 **Doderlein** 氏杆菌(阴道嗜酸乳杆菌)的再生, 产生乳酸, 刺激改变了阴道内的酸性环境, 破坏菌群赖以生存的条件, 使菌群的繁殖减弱。

采用本发明的药物组合物, 可以达到扩大抗菌谱并有互补作用, 大大增强对各种致病菌的抑杀能力, 普罗雌烯的营养滋补功能使机体自身产生修复功能, 增强了自身的免疫能力, 提高了机体自身的抗菌能力, 同时平衡了局部刺激的不良反应。

本发明的有利之处是在治疗阴道感染方面效果显著, 同时还可以缩短治疗疗程, 显著提高治愈率, 另外还便于携带和使用, 有利于增强患者对治疗方案的依从性。

具体实施方案

以下通过优选实施例具体说明本发明的各个方面和特征。本领域的技术人员应该

理解，这些实施例只是用于说明目的，而不限制本发明的范围。本发明的保护范围只受权利要求书的限制。在不背离权利要求书范围的条件下。本领域的技术人员可以对本发明的各个方面进行各种修改和改进，这些修改和改进也属于本发明的保护范围。举例来说，虽然本发明实施例中将本发明的药物组合物制成软胶囊，但本领域的技术人员在阅读本申请文件后，将易于根据本发明的描述制备栓剂、片剂、乳膏、洗液等其他形式的本发明药物组合物，因此这些剂型位于本发明的保护范围之内。

另外，需要注意的是，除非特别指明，下面实施例中所用的各种材料和试剂都是本领域中常用的材料和试剂，可以通过常规的商业途径获得；所用方法均为本领域技术人员公知的常规方法。

实施例 1：普罗雌烯/醋酸氯己定/甲硝唑复方软胶囊的制备

分别称取白凡士林和 80%角沙烷放在一起加热溶解，保温 60℃左右，备用，为 1 液。称取醋酸氯己定、甲硝唑和剩余量的角沙烷在一起，搅拌，使醋酸氯己定、甲硝唑完全溶解，再加入普罗雌烯使其搅拌均匀后，然后加入已称重的失水山梨醇倍半油酸酯、尼泊金乙酯，搅拌溶解后，与 1 液混合，用高速乳匀机充分混合，即制得内容物。根据确定的配方加入明胶、甘油、水、尼泊金乙酯，于 60℃左右化胶，并对胶液真空脱气处理，供胶丸压制机器上使用。将药液和胶液引入到制备胶囊的机器中，调节该机器使每个软胶囊中注入配方量的药液，制备在明胶壳内含有普罗雌烯、醋酸氯己定、甲硝唑的软胶囊。用乙醇洗去胶丸表面的油脂。

配方 1

组分	含量（g/1000 粒）
普罗雌烯	10
醋酸氯己定	7
甲硝唑	150
凡士林	160
半合成脂肪酸	100
石蜡	加至 2000mg

制成 1000 粒

配方 2

组分	含量 (g/1000 粒)
普罗雌烯	8
醋酸氯己定	6
甲硝唑	120
白凡士林	150
半合成脂肪酸	100
石蜡	加至 2000mg

制成 1000 粒

配方 3

组分	含量 (g/100 粒)
普罗雌烯	10
醋酸氯己定	5
甲硝唑	170
白凡士林	150
白凡士林	150
半合成脂肪酸	100
石蜡	加至 2000mg

制成 1000 粒

配方 4

组分	含量 (mg/粒)
普罗雌烯	5
醋酸氯己定	7
甲硝唑	180
白凡士林	150
半合成脂肪酸	100
石蜡	加至 2000mg

制成 1000 粒

配方 5、临床研究的配方：

组分	含量 (mg/粒)
普罗雌烯	8
醋酸氯己定	6
甲硝唑	160
白凡士林	150
半合成脂肪酸	100
石蜡	加至 2000mg

制成 1000 粒

实施例 2：稳定性实验

将按实施例 1 中配方 5 制备的铝塑包装的 3 批样品放在温度为 $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $60\%\pm 5^{\circ}\text{C}$ (NaNO_2 饱和溶液) 恒温箱内, 分别在第 1、2、3、6 个月末取样, 按有关稳定性考察项目检测。结果见下表 1。

表 1

批号	储存时间(月)	考 察 项 目						
		外观	内容物性状	降解产物	溶变时限(分)	标示含量 (%)		
						普罗雌烯	醋酸氯己定	甲硝唑
040901	0	卵圆形	油状液体	无	12	98.56	110.08	96.11
	1	卵圆形	油状液体	无	11	98.32	109.02	96.37
	2	卵圆形	油状液体	无	13	97.96	108.33	96.27
	3	卵圆形	油状液体	无	12	97.68	107.46	95.69
	6	卵圆形	油状液体	无	11	97.46	107.32	95.68
040902	0	卵圆形	油状液体	无	13	98.79	108.29	96.78
	1	卵圆形	油状液体	无	11	98.67	107.96	96.78
	2	卵圆形	油状液体	无	12	98.56	107.48	96.68
	3	卵圆形	油状液体	无	11	98.46	107.17	96.47

	6	卵圆形	油状液体	无	12	97.69	106.97	95.96
040903	0	卵圆形	油状液体	无	13	97.86	104.56	98.33
	1	卵圆形	油状液体	无	12	97.77	104.27	97.96
	2	卵圆形	油状液体	无	10	97.65	103.87	97.83
	3	卵圆形	油状液体	无	11	97.54	103.75	97.81
	6	卵圆形	油状液体	无	13	97.43	103.6	96.98

以上稳定性试验结果表明，本复方制剂稳定性较好，在铝塑包装、室温、干燥条件下性质很稳定。

实施例 3：局部刺激以及毒性研究

按照实施例 1 中的配方 5 制备实验用软胶囊，其中包含普罗雌烯 8mg、醋酸氯己定 6mg、甲硝唑 160mg。每粒制剂含药物成分 174mg，每粒制剂为 2.000g 左右。采用华西医科大学动物中心试验室提供的雌性家兔（体重 2.20~2.60kg）和雌性大鼠（0.225~0.270kg）为实验动物对复方软胶囊进行局部刺激以及毒性试验。

使用上述制备的复方软胶囊的内容物作为受试药物；使用复方洗必泰作为阳性对照药物，给药及剂量相当于醋酸氯己定 6mg、甲硝唑 160mg；使用不含药物的基质赋形物软胶囊作为阴性对照。

实验中，受试药物分为下述的高、中、低三个剂量：

高剂量：每只家兔每天给药 1.0g，一次给药 0.5g，每日两次，药物成分 87mg，平均 36.25mg/kg，是人用量的 20 倍。每只大白鼠一次给药 0.2g，每日一次（约 0.2g）药物成分 17.4mg，平均 72.5mg/kg，是人用量的 40 倍。

中剂量：每只家兔每天给药 0.5g，一次给药 0.25g，每日两次，药物成分 43.5mg，平均 18.13mg/kg，是人用量的 9.5 倍。每只大白鼠一次给药 0.1g，每日一次（约 0.1g）药物成分 8.7mg，平均 36.25mg/kg，是人用量的 20 倍。

低剂量：每只家兔每天给药 0.2g，一次给药 0.1g，每日两次，药物成分 17.4mg，平均 7.25mg/kg，是人用量的 3.8 倍。每只大白鼠一次给药 0.05g，每日一次（约 0.05g）药物成分 4.35mg，平均 18.13mg/kg，是人用量的 10 倍。

阳性对照药的给药剂量为人用量的 20 倍。

将 20 只雌性家兔和 30 只雌性大鼠随机分为 5 组，每组 4 只家兔和 6 只大白鼠。

受试组和阴性对照组用 1ml 注射器向阴道内注入药物，家兔给药两次/天，观察 7 天。主要指标为动物的活动、进食、排便、毛皮、阴道外观、有无水肿、充血、破溃及分泌物有无异常等。

末次给药后放血处死家兔，颈椎脱臼处死大鼠。①解剖盆腔肉眼观察生殖系统及周围组织器官有无水肿、充血、糜烂等异常现象；② 解剖阴道肉眼观察阴道内壁颜色、水肿、充血、糜烂、溃疡等异常变化；③摘取部分动物阴道进行病理切片，并观察、照相。

结果发现：在给药和观察期间，试验组和对照组动物活动、进食、排便、皮毛等均无异常，体重、呼吸、心率、无明显异常。阴道解剖肉眼观察结果表明试验组无充血、肿胀及周围组织粘连等异常现象，而对照组有轻微的红肿现象。阴道病理组织观察表明无异常病理改变。

从上述结果可以看出，本发明的复方软胶囊和阴性对照未见阴道局部刺激症状，也无毒理现象，而复方洗必泰有轻微的局部刺激症状，说明本发明的复方软胶囊比复方洗必泰更安全。

实施例 4：局部用药的长期毒性研究

受试药物：同上

高剂量：每只大白鼠一次给药 0.2g，每日一次（约 0.2g）药物成分 17.4mg，平均 72.5mg/kg，是人用量的 40。

中剂量：每只大白鼠一次给药 0.1g，每日一次（约 0.1g）药物成分 8.7mg，平均 36.25mg/kg，是人用量的 20 倍。

低剂量：每只大白鼠一次给药 0.05g，每日一次（约 0.05g）药物成分 4.35mg，平均 18.13mg/kg，是人用量的 10 倍。

三个剂量每日给药一次，连续观察 30 天，重复试验三次，其结果表明动物全身及阴道局部均未见毒性反应和局部刺激症状；切片制片并显微镜观察也未见病理变化，表明三个剂量组药物对阴道各层未有致病作用。

实施例 5：临床研究

由于研究显示，复方洗必泰主要治疗滴虫性阴道炎、霉菌性阴道炎、非特异性

阴道炎及老年性阴道炎，因此，按照四种病症，对复方洗必泰以及复方软胶囊设计了对比试验，在四川一家医院对 160 例志愿患者进行了临床研究，其中对照组为一组，试验组一组，每组各 80 例患者，每组又分滴虫性阴道炎组、霉菌性阴道炎组、非特异性阴道炎组及老年性阴道炎组每小组各 20 例，患者都满足临床研究的要求，且，入选患者感染程度都比较重；试验组与对照组对应的各小组在治疗前，症状、体征及实验室检查均无统计学差异，治疗期间以及治疗后均以症状、体征及实验室检查为判定的指标。

疗效判定标准如下：

治愈：症状完全消失，实验室检查阴性。

有效：症状完全消失，但实验室检查阳性或症状明显缓解，实验室检查阴性。

无效：症状无改善，实验室检查阳性。

使用根据实施例 1 中的配方 5 制备的复方软胶囊（含普罗雌烯 8mg+醋酸氯己定 6mg+甲硝唑 160mg）作为受试药物，晚上睡前由受试者用手指将药物软胶囊送入阴道深部，采取措施防止药液外漏，每日一次，连续六天为一疗程。

使用复方洗必泰作为对照药物，每次给药与试验药物给入剂量相当，即醋酸氯己定 6mg 和甲硝唑 160mg，把导管轻轻插入阴道内约 7—8cm，然后慢慢将药液挤入阴道内，保留 3—5 分钟，采取措施防止药液外漏。每日一次，连续六天为一疗程。

统计学分析：试验组和对照组的临床疗效、总疗效用 Ridit 分析进行比较；用 SAS6.12 软件进行统计。

滴虫性阴道炎研究（试验组 20 例、对照组 20 例）效果如下表 2。

表 2

		例数	痊愈		有效		无效		总有效率
			例数	痊愈率	例数	有效率	例数	无效率	
滴虫性 阴道炎	试验组	20	17	85%	2	10%	1	5%	95%
	对照组	20	12	60%	4	20%	4	20%	80%

霉菌性阴道炎研究（试验组 20 例、对照组 20 例）效果如下表 3。

表 3

		例数	痊愈		有效		无效		总有效率
			例数	痊愈率	例数	有效率	例数	无效率	
霉菌性 阴道炎	试验组	20	19	95%	1	5%	0	0%	100%
	对照组	20	11	55%	6	30%	3	15%	85%

非特异性阴道炎研究（试验组 20 例、对照组 20 例）效果如下表 4。

表 4

		例数	痊愈		有效		无效		总有效率
			例数	痊愈率	例数	有效率	例数	无效率	
非特异性 阴道炎	试验组	20	17	85%	2	10	1	5%	95%
	对照组	20	13	65%	4	20	1	5%	95%

老年性阴道炎研究（试验组 20 例、对照组 20 例）效果如下表 5。

表 5

		例数	痊愈		有效		无效		总有效率
			例数	痊愈率	例数	有效率	例数	无效率	
老年性 阴道炎	试验组	20	15	75%	4	20%	1	5%	95%
	对照组	20	14	70%	4	20%	1	5%	95%

从以上实验结果可以看出，试验组痊愈+显效+有效共 37 例，总有效率为 92.5%，

对照组中，痊愈+显效+有效共 31 例，复方洗必泰总有效率为 77.5%，两组之间统计学差异显著（ $p<0.05$ ）。在总痊愈率上试验组为 85%，对照组为 62.5%，在总痊愈率上有显著的统计学差异（ $P<0.05$ ）。

在治疗过程中，试验组与对照组在对患者的治疗疗程上显示出不同的总有效率，见下表 6。

表 6

时间 组项	2 天	4 天	6 天
试验组（N=80）	59.2%	74%	92.5%
对照组（N=80）	46.7%	61.3%	77.5%

以上数据显示，试验组在治疗疗效所需的时间上，显示很好的优势；减短了用药的量和时间，显示出了成本优势。

在实验的过程中，复方洗必泰对照组有 7 例患者显示出轻微的红肿现象，有局部刺激作用，试验组没有红肿刺激现象和其他不良反应。表明普罗雌烯/咪康唑的软胶囊有更好的安全性。

综上所述，普罗雌烯/醋酸氯己定/甲硝唑软胶囊与复方洗必泰比较，在治疗阴道感染上，疗效更显著且更安全可靠，且缩短了治疗疗程，减低了患者的痛苦。