



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 30 725 T2** 2007.04.12

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 051 162 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 30 725.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/27091**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 963 905.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/030626**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.11.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **02.06.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.11.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **05.04.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.04.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/4174** (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
197019 **20.11.1998** **US**

(73) Patentinhaber:
McNeil-PPC, Inc., Skillman, N.J., US

(74) Vertreter:
BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, ES, FR, GB, IT

(72) Erfinder:
UPMALIS, H., David, Newtown, PA 18940, US

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN UND KITS ZUR BEHANDLUNG VON VULVOVAGINALEN CANDIDOSEN MIT MIKONAZOLNITRAT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Miconazolnitrat zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer vulvovaginalen Candidosis und noch spezifischer für die Behandlung einer vulvovaginalen Candidosis, die eine Einzeldosis Miconazolnitrat verwendet, die intravaginal angewendet wird und zusätzliche Dosen von Miconazolnitrat, die topisch auf die Vulva aufgetragen werden.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die vulvovaginale Candidosis ist eine relativ häufige Form einer Hefepilzinfektion (Levurose). Die Behandlung einer vulvovaginalen Candidosis mit der antifungalen Zusammensetzung Miconazolnitrat ist sehr gut bekannt. Die meist übliche Regime der Behandlung einer vulvovaginalen Candidosis mit Miconazolnitrat umfaßt die intravaginale Auftragung einer Creme oder eines anderen pharmazeutisch verträglichen Trägers, welcher Miconazolnitrat enthält, einmal am Tag für 1, 3 oder 7 Tage, in Abhängigkeit von der Konzentration des Miconazolnitrats in der Creme. Somit umfassen handelsübliche Kits für die Behandlung einer vulvovaginalen Candidosis mit Miconazolnitrat einen Vorrat an vaginalen Zäpfchen oder einer Creme, welche Miconazolnitrat enthält, und einen geeigneten Applikator für die intravaginale Verabreichung des Miconazolnitrats.

[0003] Während diese Methoden zur Behandlung einer vulvovaginalen Candidosis hoch effektiv sind, gibt es eine gewisse Menge an Unannehmlichkeiten und Unbequemlichkeiten für die Patientin, die wiederholt das Miconazolnitrat intravaginal applizieren muß. Beide dieser Nachteile können die Compliance der Patientin beeinflussen und daher die Wirksamkeit der Behandlung. Darüber hinaus kann es 4–5 Tage oder mehr dauern, bis eine Erleichterung der Symptome eintritt.

[0004] A. Yo Le Sian et al. (Mykosen 23(7), 1980, S. 373–377) beschreiben eine Studie zur Behandlung von 67 präklimakterischen Frauen, welche Anzeichen und Symptome einer Vaginitis und eine positive Kultur für eine vaginale Candida zeigten, mit einem einzigen Ovulum, welches 1200 mg Miconazol enthält. Eine Woche nach der Behandlung waren 89,2% der Patientinnen mykologisch geheilt und nach nur einem Monat hatten nur 10,7% einen Rückfall.

[0005] M. Gummerus et al. (Mykosen 31(3), 1988, S. 159–162) beschreibt eine Studie zur vaginalen Behandlung von 252 Patientinnen, welche Symptome einer vaginalen Candidose hatten und eine positive Kultur für *Candida albicans*, mit 100 mg Miconazol einmal täglich 7 Tage oder 400 mg Miconazol für 3 Tage oder mit einer Kapsel welche 1200 mg Miconazol enthält. Es ist weiterhin offenbart, daß 1200 mg Miconazol üblicherweise ausreichend sind. Es kann als Einzeldosis gegeben werden oder an drei Tagen, insbesondere in einer akuten vaginalen Candidose.

[0006] Demgemäß besteht ein Bedürfnis für verbesserte Verfahren zur Behandlung einer vulvovaginalen Candidosis mit Miconazolnitrat, das angenehmer und komfortabler ist, als bekannte Verfahren und das eine schnellere Abhilfe der vulvovaginalen Candidosis liefert.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung einer vulvovaginalen Candidosis, im Wesentlichen aus den folgenden Schritten bestehend: (a) intravaginale Verabreichung einer einzelnen Dosis einer wirksamen Menge Miconazolnitrats in einem pharmazeutisch wirksamen Träger; und (b) Auftragung des Miconazolnitrats in einem pharmazeutisch verträglichen Träger auf die Vulva.

[0008] Die vorliegende Erfindung ist auch auf ein Kit zur Behandlung einer vulvovaginalen Candidosis gerichtet, umfassend: (a) eine einzelne Dosis einer wirksamen Menge Miconazolnitrats in einem pharmazeutisch wirksamen Träger und in einer Form, die geeignet ist, um intravaginal verabreicht zu werden; und (b) einer Menge Miconazolnitrats in einem pharmazeutisch verträglichen Träger, der geeignet ist, um topisch auf die Vulva aufgebracht zu werden.

Genauere Beschreibung der bevorzugten Ausführungsform(en)

[0009] Es ist entdeckt worden, daß die intravaginale Verabreichung einer Einzeldosis Miconazolnitrats in Kombination mit der topischen Verabreichung einer Miconazolnitratcreme auf die Vulva zumindest genauso ef-

ektiv ist wie zuvor bekannte Behandlungsregimes, welche eine 3–7 tägige intravaginale Dosis Miconazolnitrats umfassen, und eine schnellere Abhilfe der Symptome der vulvovaginalen Candidosis zur Folge haben. Insbesondere haben Studien, welche die Effektivität eines 7-tägigen intravaginalen Standard Behandlungsregimes mit Miconazolnitrats in Kombination mit einem Miconazolnitratscreme verwenden, die topisch auf die Vulva aufgetragen wird, gefunden, daß die intravaginale Behandlung mit der einzelnen Dosis Miconazolnitrats in Kombination mit einer topischen Miconazolnitratscreme schnellere therapeutische Heilungsraten zur Folge haben und äquivalente mikrobiologische und klinische Heilungsraten. Ähnliche Vergleiche von 3-tägigen bis 7-tägigen Therapien haben nicht solch einen Effekt gezeigt.

[0010] Die Verwendung von Miconazolnitrats zur Behandlung einer vulvovaginalen Candidosis gemäß der vorliegenden Erfindung umfaßt die Schritte von: (a) der intravaginalen Verabreichung einer einzelnen Dosis einer wirksamen Menge Miconazolnitrats in einem pharmazeutisch verträglichen Träger; und (b) der Auftragung von Miconazolnitrats in einem pharmazeutisch verträglichen Träger auf die Vulva, wie erforderlich.

[0011] Die Dosis des intravaginal verabreichten Miconazolnitrats in einem pharmazeutisch verträglichen Träger kann in der Form einer Gelatine kapsel sein, einer Creme oder jedes anderen intravaginalen Zuführungssystems. Die intravaginale Dosis des Miconazolnitrats umfaßt bevorzugt 400–2000 mg des Miconazolnitrats, noch bevorzugter 600–1200 mg Miconazolnitrats. Zuführungssysteme und therapeutisch wirksame Träger für intravaginal zugeführte Miconazolnitrats sind dem Durchschnittsfachmann bekannt.

[0012] Die Dosis des Miconazolnitrats, welches topisch auf die Vulva aufgetragen wird, kann in einer Creme sein oder einem anderen pharmazeutisch verträglichen Träger, der 1 bis 4% mg Miconazolnitrats in einer Form umfaßt, die geeignet ist, um topisch aufgetragen zu werden.

[0013] Eine bevorzugte topische Creme, welche 2% Miconazolnitrats umfaßt, wird von der Advanced Care Products, Personal Products Co. als MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM verkauft. Es wird davon ausgegangen, daß zusätzlich zu dem synergistischen Effekt der Kombination der einzelnen intravaginalen Miconazolnitrats Dosis mit der topischen Dosis, welche auf die Vulva aufgetragen wird, die topische Dosis eine sofortige temporäre Abhilfe der vulvovaginalen Candidosis-Symptome liefert. Demgemäß wird die Dosis des Miconazolnitrats, welches auf die Vulva aufgetragen wird, bevorzugt 1 bis 2 mal täglich, wie erforderlich, bis zu 7 Tage für die sofortige temporäre Abhilfe der vulvovaginalen Candidosis Symptome aufgetragen.

[0014] Die Erfindung wird klarer in Anbetracht der folgenden Beispiele, welche als rein veranschaulichend vorgesehen sind.

Beispiele

[0015] Wie hierin verwendet, bedeutet „klinische Heilung“, daß keine Symptome der vulvovaginalen Candidosis auf die ärztliche Untersuchung hin detektiert worden sind. „Mikrobiologische Heilung“ bedeutet, daß eine Kultur negativ für die Candidosis war. „Therapeutische Heilung“ bedeutet, daß keine zusätzliche Behandlung für die vulvovaginale Candidosis angezeigt war.

Beispiel 1

[0016] Eine Studie ist durchgeführt worden, welche die Ergebnisse der Behandlung einer vulvovaginalen Candidosis vergleicht mit: (1) Einer einzelnen Dosis von 1200 mg Miconazolnitrats in einer Gelatine kapsel in einer Basissalbe, welche intravaginal in Kombination mit MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM verabreicht wird (mit der Anleitung für die symptomatische Abhilfe wie erforderlich aufzutragen, bis zu zweimal täglich); (2) Vergleich zu MONISTAT® Vaginal Cream.

[0017] Die Studienpopulation war wie folgt. 278 Patientinnen mit einer vulvovaginalen Candidosis werden eingeschlossen. 266 (96%) der Patientinnen sind zuverlässig im Bezug auf Sicherheit gewesen. 213 (77%) der Patientinnen sind zuverlässig im Hinblick auf den weiteren Besuch 1 (return visit 1) gewesen. 196 (71%) der Patientinnen sind im Hinblick auf die Gesamtwirksamkeit zuverlässig gewesen. Ungefähr 60% der Patientinnen waren weiß, die meisten der verbleibenden Patientinnen waren entweder lateinamerikanisch oder schwarz. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen war 33–34 Jahre. Nur über ein Drittel der Patientinnen zeigte die Verwendung von oralen Kontrazeptiva an. Die Ernsthaftigkeit der Erkrankung war in über 90% der Patientinnen mild oder moderat. 4–7% der Patientinnen meldeten eine schlimmere Erkrankung. Die zwei Behandlungsgruppen erschienen an der Basislinie vergleichbar.

Tabelle 1

	GRUPPE 1: Miconazolnitrat (1200 mg) Vaginal Ovule & MONISTAT® External Vulvar Cream (N = 99)		GRUPPE 2: MONISTAT® 7 Vaginal Cream (N = 97)	
Allgemeine Heilungsraten	n	%	n	%
Klinisch	81	81,8	79	81,4
Mikrobiologisch	75	75,8	71	73,2
Therapeutisch	71	71,7	68	70,1

Tabelle 2

	GRUPPE 1: Miconazolnitrat (1200 mg) Vaginal Ovule & MONISTAT® External Vulvar Cream		GRUPPE 2: MONISTAT® 7 Vaginal Cream	
Abhilfe nach 3 Tagen	29/94	(30,9%)	15/92	(16,3%)
Abhilfe nach 7 Tagen	66/94	(70,2%)	64/92	(69,6%)

[0018] Die klinischen, mikrobiologischen und therapeutischen Gesamtheilungsraten waren in den beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in den therapeutischen Gesamtheilungsraten ($p = 0,96$). Das 95%ige Konfidenzintervall der Unterschiede in den Gesamtheilungsraten, den klinischen Heilungsraten (-10,5%, 11,2%), den mikrobiologischen Heilungsraten (-9,7%, 14,8%) und den therapeutischen Heilungsraten (-11,1%, 14,3%) zeigte an, daß die zwei Formulierungen therapeutisch äquivalent sind. Jedoch war die Abhilfe des Juckreizes und des Brennens/Reizung in der Gruppe 1 am Tag 3 ($p = 0,025$) signifikant höher. Die mittlere Dauer der Symptomabhilfe war in Gruppe 1 vier Tage und fünf Tage in Gruppe 2.

Beispiel 2

[0019] Eine Studie, die in der Ausgestaltung identisch zu der in Beispiel 1 berichteten war, ist in einer zweiten Population durchgeführt worden. Im Beispiel 2 war die Studienpopulation wie folgt. 280 Patientinnen mit einer vulvovaginalen Candidosis sind eingeschlossen worden. 271 (97%) der Patientinnen sind zuverlässig im Bezug auf Sicherheit gewesen. 205 (73%) der Patientinnen waren zuverlässig hinsichtlich der Wirksamkeit beim weiteren Besuch 1 (return visit 1). 194 (69%) der Patientinnen sind im Hinblick auf die Gesamtwirksamkeit zuverlässig gewesen. Ein paar weniger Patientinnen der Gruppe 2 waren sowohl beim Gegenbesuch 1 als auch in der Gesamtheit aufgrund von Untersuchungsfehlern in dieser Gruppe auswertbar. Ungefähr 70% der Patientinnen waren weiß, die meisten der verbleibenden Patientinnen waren entweder schwarz oder lateinamerikanisch. Das mittlere Alter der Patientinnen war 36,3 Jahre. Ungefähr 20–25% der Patientinnen zeigten die Verwendung von oralen Kontrazeptiva an. Die Ernsthaftigkeit der Erkrankung war in über 95% der Patientinnen mild oder moderat. 2% der Patientinnen meldeten eine schlimmere Erkrankung. Die beiden Behandlungsgruppen schienen an der Grundlinie vergleichbar.

[0020] Die Ergebnisse der Behandlung des Beispiels 2 sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 3

	GRUPPE 1: Miconazolnitrat (1200 mg) Vaginal Ovule & MONISTAT® External Vulvar Cream (N = 104)		GRUPPE 2: MONISTAT® 7 Vaginal Cream (N = 90)	
Allgemeine Heilungsraten	n	%	n	%
Klinisch	72	69,2	63	70,0
Mikrobiologisch	72	69,2	62	68,9
Therapeutisch	64	61,5	55	61,1

Tabelle 4

	GRUPPE 1: Miconazolnitrat (1200 mg) Vaginal Ovule & MONISTAT® External Vulvar Cream		GRUPPE 2: MONISTAT® 7 Vaginal Cream	
Abhilfe nach 3 Tagen	41/100	(41,0%)	19/85	(22,4%)
Abhilfe nach 7 Tagen	66/100	(66,0%)	59/85	(69,4%)

[0021] Die klinischen, mikrobiologischen und therapeutischen Gesamtheilungsraten waren nahezu identisch in den beiden Behandlungsgruppen. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in den therapeutischen Gesamtheilungsraten ($p = 0,775$). Der 95%ige Konfidenzintervall der Unterschiede in den Gesamtheilungsraten, klinischen Heilungsraten (-13,7, 12,2), mikrobiologischen Heilungsraten (-12,7, 13,4) und therapeutischen Heilungsraten (-13,3, 14,2) zeigt an, daß die beiden Formulierungen therapeutisch äquivalent sind. Jedoch war die Abhilfe des Juckreizes und des Brennens/Reizung in der Gruppe 1 am Tag 3 ($p = 0,008$) signifikant höher. Die mittlere Dauer der Symptomabhilfe war in Gruppe 1 drei Tage und vier Tage in Gruppe 2.

Beispiel 3

[0022] Eine Dosis-Messungsstudie ist durchgeführt worden, die vergleicht: (1) Verschiedene Dosen von Miconazolnitrat in einer Einzeldosis-Cremeformulierung in Kombination mit MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM (mit der Anleitung, wie erforderlich aufzutragen, bis zu zweimal täglich, für die symptomatische Abhilfe); mit (2) MONISTAT® 7 Vaginal Creme.

[0023] Die Patientinnen wurden willkürlich ausgewählt, gleichmäßig auf eine der folgenden fünf Regimes:
 Gruppe 1: Eine einzelne intravaginale Dosis von 2,5 g einer 16% Miconazolnitrat Vaginalcreme, welche 400 mg Miconazolnitrat umfaßt, in Kombination mit MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM (mit der Anleitung für die symptomatische Abhilfe wie erforderlich aufzutragen, bis zu zweimal täglich);
 Gruppe 2: eine einzelne intravaginale Dosis von 5 g einer 8% Miconazolnitrat Vaginalcreme, welche 400 mg Miconazolnitrat umfaßt, in Kombination mit MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM (mit der Anleitung für die symptomatische Abhilfe wie erforderlich aufzutragen, bis zu zweimal täglich);
 Gruppe 3: eine einzelne intravaginale Dosis von 5 g einer 12% Miconazolnitrat Vaginalcreme, welche 600 mg von Miconazolnitrat umfaßt, in Kombination mit MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM (mit der Anleitung für die symptomatische Abhilfe wie erforderlich aufzutragen, bis zu zweimal täglich);
 Gruppe 4: eine einzelne intravaginale Dosis von 5 g einer 16% Miconazolnitrat Vaginalcreme, welche 800 mg von Miconazolnitrat umfaßt, in Kombination mit MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM (mit der Anleitung für die symptomatische Abhilfe wie erforderlich aufzutragen, bis zu zweimal täglich); und
 Gruppe 5: 7 tägliche Dosen von MONISTAT® 7 (2% Miconazolnitrat) Vaginalcreme, jede umfasst 100 mg pro Dosis Miconazolnitrat.

[0024] Die Studienpopulation war wie folgt. 230 Patientinnen mit einer vulvovaginalen Candidosis sind eingeschlossen worden. 228 (99%) der Patientinnen waren zuverlässig hinsichtlich der Sicherheit. 186 (81%) der Patientinnen waren zuverlässig hinsichtlich der Wirksamkeit. Das mittlere Alter der Patientinnen der Behandlungsgruppen war 34,5 Jahre bis 38,3 Jahre. 59,1% bis 72,9% der Patientinnen waren weiß, bei den restlichen Patientinnen wurde als schwarz oder lateinamerikanisch eingeordnet. Die Verwendung oraler Kontrazeptiva durch die Behandlungsgruppe reichte von 15,9% bis 34,1%. Die Ernsthaftigkeit der Erkrankung war mild oder moderat bei über 90% der Patientinnen, mit einer schwerwiegenden Erkrankung wurde in 2,3% bis 9,1% der Patienten der Behandlungsgruppen gemeldet. Trotz einiger Unterschiede waren die fünf Behandlungsgruppen an der Basislinie einigermaßen vergleichbar.

[0025] Die Ergebnisse der Behandlung aus Beispiel 3 sind in den Tabellen 5 und 6 dargestellt.

Tabelle 5

Studiengruppe	Klinische Heilungsrate		Mikrobiologische Heilungsrate		Therapeutische Heilungsrate	
	n	%	n	%	n	%
Gruppe 1	32/36	88/9	27/36	75,0	25/36	69,4
Gruppe 2	36/37	97,3	27/37	73,0	27/37	73,0
Gruppe 3	39/42	92/9	36/42	85,7	34/42	81,0
Gruppe 4	35/38	92,1	35/38	92,1	32/38	84,2
Gruppe 5	29/33	87,9	27/33	81,8	26/33	78,8

Tabelle 6

Studiengruppe	Symptomatische Abhilfe nach 3 Tagen		Symptomatische Abhilfe nach 7 Tagen	
	n	%	n	%
Gruppe 1	7/34	21	22/34	65
Gruppe 2	16/31	52	25/31	81
Gruppe 3	13/39	33	31/39	79
Gruppe 4	10/38	26	33/38	87
Gruppe 5	4/29	14	20/29	69

[0026] Die klinischen, mikrobiologischen und therapeutischen Heilungsraten waren in allen fünf Behandlungsregimen akzeptabel. Die mikrobiologischen und therapeutischen Heilungsraten waren in den Gruppen 3 und 4 am höchsten. Die Anteile der Patienten, die eine symptomatische Abhilfe nach 3 und 7 Tagen erlangten, variierten breit, mit den höchsten Anteilen bei beiden Zeitintervallen in den Gruppen 2 bis 4. Die mittlere Dauer der Abhilfe der Symptome war auch recht unterschiedlich: 3 Tage in Gruppe 2; 4 Tage in den Gruppen 1 und 3; und 5 Tage in den Gruppen 4 und 5. Während eine statistische Analyse der Heilungsrate am Tag 3 aufgrund der Geringe der Probengröße nicht durchgeführt worden ist, scheint es, daß die Heilungsraten am Tag 3 höher für die Gruppen 1 bis 4 (einzelne intravaginale Dosis plus topische Creme Regime) als Gruppe 5 (7 Tage/Dosis intravaginale Regime) sind.

Beispiel 4 (Vergleichsbeispiel)

[0027] Eine Studie ist durchgeführt worden, die vergleicht: (1) Ein Regime von MONISTAT® Zäpfchen (200 mg Miconazolnitrat) plus MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM (mit der Anleitung für die symptomatische Abhilfe wie erforderlich aufzutragen, bis zu zweimal täglich); mit (2) einem Regime einer MONISTAT® 7 Vaginalcreme (5 Gramm, 100 mg Miconazolnitrat) plus MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM (mit der Anleitung für die symptomatische Abhilfe wie erforderlich aufzutragen, bis zu zweimal täglich).

[0028] Die Studienpopulation war wie folgt. 263 Patientinnen sind verpflichtet worden. 257 (98%) der Patientinnen waren zuverlässig hinsichtlich der Sicherheit. 195 (74%) der Patientinnen waren zuverlässig hinsichtlich der Wirksamkeit beim weiteren Besuch 1 (return visit 1). 183 (70%) der Patientinnen waren zuverlässig hinsichtlich der Gesamtwirksamkeit. Über 60% der Patientinnen waren Weiße, und ungefähr annähernd 29% der Patientinnen waren Schwarze. Frauen der MONISTAT® 3 sind ungefähr zwei Jahre älter gewesen als Frauen der MONISTAT® 7 (36,3 vs. 34,7 Jahre). Die Verwendung oraler Kontrazeptiva war weniger häufig in der MONISTAT® 3 (23% vs. 34%). Mehrere Patientinnen der MONISTAT® 7 haben zwischen der Aufnahme und dem Gegenbesuch 1, auch zwischen den Gegenbesuchen 1 und 2, sexuellen Verkehr zugelassen und haben nicht immer ein Kondom verwendet. Die Erkrankungsernsthaftigkeit war mild oder moderat in über 90% der Patientinnen an der Grundlinie. Die zwei Gruppen schienen allgemein ziemlich vergleichbar.

[0029] Die Ergebnisse der Behandlung aus dem Beispiel 4 sind in der Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7

	Tage der Abhilfe in Patienten im Hinblick auf die Gesamtwirksamkeit	
	GRUPPE 1: MONISTAT® 3 Vaginal Suppositories & MONISTAT® External Vulvar Cream	GRUPPE 2: MONISTAT® 7 Vaginal Cream & MONISTAT® External Vulvar Cream
Tag 3	32/91 (35%)	20/90 (22%)
Tag 7	63/91 (69%)	58/90 (64%)

[0030] Die klinischen, mikrobiologischen und therapeutischen Gesamtheilungsraten sind in den zwei Behandlungsgruppen vergleichbar gewesen. Die Heilungsraten waren auch bei den Patientinnen, welche hinsichtlich der Wirksamkeit des Gegenbesuches 1 zuverlässig waren, vergleichbar. Der Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 in der symptomatischen Abhilfe am Tag 3 war statistisch nicht signifikant.

Patentansprüche

1. Verwendung von Miconazolnitrat zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer Patientin, die ein vulvovaginale Candidosis aufweist, durch ein Verfahren, das im wesentlichen die Schritte aufweist von: (a) eine Einzeldosis einer effektiven Menge von Miconazolnitrat in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, die intra-vaginal verabreicht werden soll, in Kombination mit (b) Miconazolnitrat in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, das auf die Vulva aufgetragen verabreicht werden soll, wobei die Einzeldosis des intra-vaginal verabreichten Miconazolnitrats 400 bis 2000 mg Miconazolnitrat umfasst.

2. Verwendung von Miconazolnitrat nach Anspruch 1, wobei die Einzeldosis des intra-vaginal verabreichten Miconazolnitrats 600 bis 1200 mg Miconazolnitrat umfasst.

3. Verwendung von Miconazolnitrat nach Anspruch 1, wobei die Einzeldosis des intra-vaginal verabreichten Miconazolnitrats 2,5 g von 16% Miconazolnitratcreme, 5 g von 8% Miconazolnitratcreme, 5 g 12% Miconazolnitratcreme oder 5 g 16% Miconazolnitratcreme umfasst.

4. Verwendung von Miconazolnitrat nach Anspruch 1, wobei Schritt (b) 1–2 Mal pro Tag durchgeführt wird.

5. Verwendung von Miconazolnitrat nach Anspruch 1, wobei Schritt (b) 1–2 Mal pro Tag für ungefähr 7 Tage durchgeführt wird.

6. Verwendung von Miconazolnitrat nach Anspruch 2, wobei Schritt (b) 1–2 Mal pro Tag für ungefähr 7 Tage durchgeführt wird.

7. Kit zur Behandlung von vulvovaginaler Candidosis, umfassend: (a) eine Einzeldosis einer effektiven Menge von Miconazolnitrat in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger und in einer Form die dazu angepasst ist, um intra-vaginal verabreicht zu werden; und (b) eine Menge von Miconazolnitrat in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, der so angepasst ist, um topisch auf die Vulva aufgetragen zu werden, wobei die Einzeldosis des intra-vaginal verabreichten Miconazolnitrats 400 bis 2000 mg Miconazolnitrat umfasst.

8. Kit nach Anspruch 7, wobei die Einzeldosis von Miconazolnitrat, das so angepasst ist, um intra-vaginal verabreicht zu werden 600 bis 1200 mg Miconazolnitrat umfasst.

9. Kit nach Anspruch 7, wobei die Einzeldosis des Miconazolnitrats, das zur intra-vaginalen Verabreichung angepasst ist, 2,5 g von 16% Miconazolnitratcreme, 5 g von 8% Miconazolnitratcreme, 5 g 12% Miconazolnitratcreme oder 5 g 16% Miconazolnitratcreme umfasst.

10. Kit nach Anspruch 7, wobei die Menge an Miconazolnitrat in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, die dazu angepasst ist, topisch auf die Vulva aufgetragen zu werden, eine ausreichende Menge ist, um 1–2 mal pro tag für ungefähr 7 Tage aufgetragen zu werden.

11. Kit nach Anspruch 9, wobei die Menge an Miconazolnitrat in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, die dazu angepasst ist, topisch auf die Vulva aufgetragen zu werden, eine ausreichende Menge ist, um 1–2 mal pro tag für ungefähr 7 Tage aufgetragen zu werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen