

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期：西元一九九八年十一月二十日 案號：09/197,019 ，有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明範圍

本發明係關於使用雙氯苯咪唑硝酸鹽治療陰道念珠菌病之方法，更明確的說是於陰道內施用單一劑量雙氯苯咪唑硝酸鹽以治療陰道念珠菌病之方法及在陰戶局部施用之另一雙氯苯咪唑硝酸鹽的劑量。

發明背景

陰道念珠菌病是一種相當常見之酵母菌感染形式。用雙氯苯咪唑硝酸鹽抗真菌組合物治療陰道念珠菌病亦為熟知的方法。使用雙氯苯咪唑硝酸鹽治療陰道念珠菌病最常見之療程包含於陰道內施用乳膏或其他內含雙氯苯咪唑硝酸鹽的醫藥學上可接受載體，每日一次視乳膏中雙氯苯咪唑硝酸鹽之濃度持續 1、3 或 7 天。因此，使用雙氯苯咪唑硝酸鹽治療陰道念珠菌病之市售套組包含內含雙氯苯咪唑硝酸鹽的陰道栓劑或乳膏以及適於陰道內投用之雙氯苯咪唑硝酸鹽。

此類治療陰道念珠菌病之方法雖然具有高效能，但是因病人必須重覆地在陰道內施用雙氯苯咪唑硝酸鹽而產生不適以及不便。此二缺點會影響病人之順從性，因而影響治療的效果。此外，症狀之緩和須時 4-5 天或更長。

據此，有必要改進使用雙氯苯咪唑硝酸鹽治療陰道念珠菌病的方法，使之較已知的方法更方便及舒適以及更快的緩和陰道念珠菌病。

發明摘要

本發明係關於一種治療陰道念珠菌病之方法，基本上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

包括之步驟為：(a)於陰道內投用單一劑量於醫藥學上可接受載體中之有效量雙氯苯咪唑硝酸鹽；及(b)在陰戶施用於醫藥學上可接受載體中之雙氯苯咪唑硝酸鹽。

本發明亦關於治療陰道念珠菌病之套組，其係包括：(a)單一劑量於醫藥學上可接受載體中、且適於陰道內投用之形式的有效量雙氯苯咪唑硝酸鹽；以及(b)一定量之適於陰戶局部施用之於醫藥學上可接受載體中的雙氯苯咪唑硝酸鹽。

較佳具體實施例的詳細描述

據發現在陰道內投用單一劑量雙氯苯咪唑硝酸鹽與在陰戶塗覆投用雙氯苯咪唑硝酸鹽乳膏至少如前述之治療法一般地有效，其係包括每日於陰道內施用雙氯苯咪唑硝酸鹽，其劑量持續3至7天，並可較快緩和陰道念珠菌病之症狀。尤其是在比較標準7天之雙氯苯咪唑硝酸鹽陰道內的治療法與包括陰道內的單一劑量雙氯苯咪唑硝酸鹽與陰戶局部施用雙氯苯咪唑硝酸鹽乳膏治療法之效能後發現，於陰道內投用單一劑量雙氯苯咪唑硝酸鹽與在陰戶局部施用雙氯苯咪唑硝酸鹽乳膏可產生較快的治療治癒率，其微生物治癒率及臨床治癒率則相當。比較3至7天之類似治療則無此效應。

依據本發明使用雙氯苯咪唑硝酸鹽治療陰道念珠菌病之方法係包括步驟：(a)於陰道內投用單一劑量於醫藥學上可接受載體中之有效量雙氯苯咪唑硝酸鹽；及(b)在須要治療之陰戶施用於醫藥學上可接受載體中之雙氯苯咪唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

硝酸鹽。

陰道內投用之於醫藥學上可接受載體中的雙氯苯咪唑硝酸鹽劑可為明膠膠囊、乳膏、或任何其他陰道內的傳遞系統形式。雙氯苯咪唑硝酸鹽在陰道內的劑量較佳者宜包含約 400-2000mg 之雙氯苯咪唑硝酸鹽，更佳者約 600-1200mg 雙氯苯咪唑硝酸鹽。在陰道內傳送雙氯苯咪唑硝酸鹽以及醫藥學上可接受的載體之傳遞系統為一般熟悉此技藝的專業人士所熟知。

在陰戶局部施用的雙氯苯咪唑硝酸鹽劑量可為乳膏或其他醫藥學上可接受的載體，內含約 1%至 4%mg 雙氯苯咪唑硝酸鹽之適於局部施用的形式。較佳的塗覆用乳膏包括 2%雙氯苯咪唑硝酸鹽，市售有 Advanced Care Products, Personal Products Co.之 MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM。據信陰道內單一劑量雙氯苯咪唑硝酸鹽與施用在陰戶的塗覆劑量除了有相乘效應之外，塗覆劑可立即暫時的緩和陰道念珠菌病症狀。因此，施用在陰戶之雙氯苯咪唑硝酸鹽劑量較佳者每日宜施用 1-2 次，多至約 7 天，即可暫時的緩和陰道念珠菌病症狀。

本發明將用以下實施例加以說明，其目的係僅旨於說明。

實施例

本文中"臨床治癒"指在體檢後未偵測到陰道念珠菌病症狀。"微生物的治癒"指陰道念珠菌培養為陰性。"治療治癒"指不須另行治療陰道念珠菌病。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

實施例 1

比較(1)在陰道內投用單一劑量 1200mg 之雙氯苯咪唑硝酸鹽的藥膏底質之明膠膠囊與 MONISTA® EXTERNAL VULVAR CREAM(視須要依指示，多至每日兩次以緩和症)；與(2)MONISTAT® Vaginal Cream 治療陰道念珠菌病之結果。

研究之人數如下。由 278 位患有陰道念珠菌病之病人進行研究。266(96%)位病人安全有效。213(77%)位病人於第一次回診時證實其功效。經證實對 196(71%)位病人具有總功效。約 60%病人為白種人，其餘大多數之病人為西班牙人或黑人。病人平均年齡為 33-34 歲。正好超過三分之一的病人報告有使用口服避孕藥。90%以上的病人其疾病嚴重性為輕度或中度。4-7%的病人報告為嚴重疾病。兩個治療組之基線相若。

實施例 1 之治療結果示於表 1 以及 2。

表 1

	組 1:		組 2:	
	雙氯苯咪唑硝酸鹽(1200 mg) Vaginal Ovule & MONISTAT® External Vulvar Cream (N=99)		MONISTAT®7 Vaginal Cream (N=97)	
總治癒率	n	%	n	%
臨床治癒率	81	81.8	79	81.4
微生物的治癒率	75	75.8	71	73.2
治療治癒率	71	71.7	68	70.1

五、發明說明 (5)
表 2

	組 1:		組 2:	
	雙氯苯咪唑硝酸鹽(1200 mg)		MONISTAT®7 Vaginal Cream	
	Vaginal Ovule & MONISTAT®			
	External Vulvar Cream			
第三天緩和	29/94	(30.9%)	15/92	(16.3%)
第七天緩和	66/94	(70.2%)	64/92	(69.6%)

兩個治療組之總臨床、微生物的以及治療治癒率幾乎相同。總治癒率無統計上地顯著不同($p = 0.96$)。不同總治癒率、臨床治癒率(-10.5%, 11.2%)、微生物的治癒率(-9.7%, 14.8%)以及治療治癒率(-11.1%, 14.3%)95%之信賴區間顯示兩種製劑在治療上相等。但是，第 1 組在第 3 天緩和發癢以及發紅/發痛顯著的較高($p 0.025$)。緩和症狀之平均時間在第 1 組是 4 天以及在第 2 組是 5 天。

實施例 2

使用第二組人，研究之設計與實施例 1 相同。實施例 2 中研究之人數如下。由 280 位患有陰道念珠菌病病人進行研究。經證實對 271(97%)位病人安全有效。205(73%)位病人於第一次回診時證實其功效。經證實對 194(69%)位病人具有總功效。然而組 2 之病人較少第一次回診因此此組篩選失敗之例子較多。約 70%之病人為白人，其餘大多數之病人為黑人或西班牙人。病人之平均年齡為 36.3 歲。約 20-25%之病人據報使用口服的避孕藥。95%病人

五、發明說明 (6)

之疾病嚴重性為輕微的或中等。2%之病人據報有嚴重之疾病。兩治療組之基線相若。

實施例 2 之治療結果示於表 3 以及 4。

表 3

組 1:			組 2:		
雙氯苯咪唑硝酸鹽(1200 mg) Vaginal Ovule & MONISTAT® External Vulvar Cream (N=104)			MONISTAT®7 Vaginal Cream (N=90)		
總治癒率	n	%	n	%	
臨床治癒率	72	69.2	63	70.0	
微生物的治癒率	72	69.2	62	68.9	
治療治癒率	64	61.5	55	61.1	

表 4

組 1:			組 2:		
雙氯苯咪唑硝酸鹽(1200 mg) Vaginal Ovule & MONISTAT® External Vulvar Cream			MONISTAT®7 Vaginal Cream		
第三天緩和	41/100	(41.0%)	19/85	(22.4%)	
第七天緩和	66/100	(66.0%)	59/85	(69.4%)	

兩個治療組之總臨床、微生物的以及治療治癒率幾乎相同。總治癒率無統計上地顯著不同($p = 0.775$)。不同總治癒率、臨床治癒率(-13.7, 12.2)、微生物的治癒率(-12.7,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

13.4)以及治療治癒率(-13.3, 14.2) 95%之信賴區間顯示兩種製劑治療的效能相當。但是，第 1 組在第 3 天緩和發癢以及發紅/發痛顯著的較高($p = 0.008$)。緩和症狀之平均時間在第 1 組是 3 天以及在第 2 組是 4 天。

實施例 3

劑量範圍進行之研究係比較：(1)一種劑量乳膏製劑中各種雙氯苯咪唑硝酸鹽劑與 MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM(視須要依指示，多至每日兩次以緩和症症)；與(2) MONISTAT®7 Vaginal Cream 治療陰道念珠菌病之結果。

隨機挑選等數之病患進行以下之五種療程：

- 組 1: 陰道內單一劑量的 2.5 克之 16%雙氯苯咪唑硝酸鹽陰道乳膏，內含 400 mg 之雙氯苯咪唑硝酸鹽與 MONISTA® EXTERNAL VULVAR CREAM(視須要依指示，多至每日兩次以緩和症症)；
- 組 2: 陰道內單一劑量的 5 克之 8%雙氯苯咪唑硝酸鹽陰道乳膏，內含 400 mg 之雙氯苯咪唑硝酸鹽與 MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM(視須要依指示，多至每日兩次以緩和症症)；
- 組 3: 陰道內單一劑量的 5 克之 12%雙氯苯咪唑硝酸鹽陰道乳膏，內含 600 mg 之雙氯苯咪唑硝酸鹽與 MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM(視須要依指示，多至每日兩次以緩和症症)；

五、發明說明 (8)

- 組 4: 單一陰道內劑量的 5 克之 16% 雙氯苯咪唑硝酸鹽
陰道乳膏，內含 800 mg 之雙氯苯咪唑硝酸鹽與
MONISTAT®9 EXTERNAL VULVAR CREAM(視須
要依指示，多至每日兩次以緩和症症)；以及
- 組 5: 7 日劑量之 MONISTAT®7(2% 雙氯苯咪唑硝酸
鹽)Vaginal Cream 各含 100mg/雙氯苯咪唑硝酸鹽
劑量。

研究之人數如下。由 230 位陰道念珠菌病之病人進行
研究。經證實對 228(99%)位病人安全有效。經證實對
186(81%)位病人具有功效。病人之平均年齡為 34.5 歲。59.1
%至 72.9% 之病人為白人，其餘大多數之病人為黑人或
西班牙人。治療組使用口服避孕藥約 15.9%至 34.1%。治
療組病人中超過 90%之病人其疾病嚴重性為輕度或中度，
2.3%至 9.1%之病人報告有嚴重之疾病。兩治療組之基線
相若。雖然有某些差異，但五治療組之基線相若。

實施例 3 之治療結果示於表 5 以及 6。

表 5

研究組	臨床治癒		微生物的治癒		治療治癒	
	n	%	n	%	n	%
組 1	32/36	88/9	27/36	75.0	25/36	69.4
組 2	36/37	97.3	27/37	73.0	27/37	73.0
組 3	39/42	92/9	36/42	85.7	34/42	81.0
組 4	35/38	92.1	35/38	92.1	32/38	84.2
組 5	29/33	87.9	27/33	81.8	26/33	78.8

五、發明說明 (9)

表 6

研究組	第三天症狀緩和		第七天症狀緩和	
	n	%	n	%
組 1	7/34	21	22/34	65
組 2	16/31	52	25/31	81
組 3	13/39	33	31/39	79
組 4	10/38	26	33/38	87
組 5	4/29	14	20/29	69

所有五種治療法之臨床、微生物的以及治療治癒率均可接受。組 3 以及 4 的微生物以及治療治癒率最高。部分病人於 3 以及 7 天不等病情得到緩和，組 2-4 於此二天區間有最高的比率。緩和症狀之平均時間亦相當多變：組 2 為第 3 天；組 I 以及 3 為第 4 天；以及組 4 以及組 5 為第 5 天。但由於樣品太少，於第 3 天並未進行治癒率的統計分析，顯然的組 1-4 在第 3 天之治癒率較（單一陰道內的劑量加上塗覆的乳膏療程）組 5 高（7-天/劑量陰道內的療程）。

實施例 4

本研究比較：(1)MONISTAT®3 栓劑(200mg 雙氯苯咪唑硝酸鹽)與 MONISTAT® EXTERNAL VULVAR CREAM(視須要附說明，每日多至兩次，緩和症狀)之療程；與(2)MONISTAT®7 Vaginal Cream(5 克，100 mg 雙氯苯咪唑硝酸鹽)與 MONISTAT® EXTERNAL VULVAR

五、發明說明 (10)

CREAM(視須要附說明，每日多至兩次，緩和症狀)之療程。

研究之人數如下。由 2633 位陰道念珠菌病之病人進行研究。經證實對 257(98%)位病人安全有效。195(74%)位病人於第一次回診時具有功效。經證實對 183(70%)位病人具有總功效。正好超過 60%之病人為白人，以及大約 29%之病人為黑人。使用 MONISTAT®3 之婦女比使用 MONISTA®7 之婦女大約大兩歲(36.3 比上 34.7 歲)。MONISTAT®組使用口服避孕藥的人較少(23% vs. 34%)、MONISTAT®7 組的病人較多承認在治療立第一次回診期間以及第一次與第二次的回診期間有性交以及不是每次均用保險套。治療組病人中超過 90%之病人其疾病嚴重性為輕度或中度。兩治療組之基線相若。

表 7

證實病患緩和症狀總功效之天數

組 1:

MONISTAT83 Vaginal 栓劑 & MONISTAT®External External Vulvar Cream	MONISTAT®7 Vaginal Cream & MONISTAT® Vulvar Cream
第三天 32/91(35%)	20/90(22%)
第七天 63/91(69%)	58/90(64%)

比較兩治療組之總臨床、微生物的以及治療治癒率。亦比較病人於第一次回診時治癒率之功效。組 I 以及 2 於第三天對症狀之緩和並無統計上地顯著不同。

五、發明說明(11)

熟悉此技藝的專業人士在詳細描述以及說明解釋本發明之特性後可在成分、步驟、以及成分安排以及步驟上作各種改變，此類熟悉此技藝的專業人士所作之各種改變均不脫離以下本發明申請專利範圍表達之原則以及範圍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

修正 93 年 7 月 30 日
 補充

I229599

申請日期	88.12-9
案號	88120198
類別	A61K 3/00

專利申請案第 88120198 號
 ROC Patent Appln. No. 88420198
 中文說明書修正頁-附件(一)
Amended Page of the Chinese Specification-Encl. (I)
 (民國 93 年 7 月 30 日送呈)
 (Submitted on July 30, 2004)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

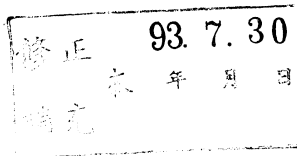
一、發明 新型名稱	中 文	使用雙氯苯咪唑硝酸鹽治療陰道念珠菌病之套組
	英 文	Kits for treating vulvovaginal candidiasis with miconazole nitrate
二、發明 創作人	姓 名	梅利斯 (David H. Upmalis)
	國 籍	加拿大籍
	住、居所	美國賓州紐頓市狄克大道 51 號 51 Declaration Drive, Newtown, Pennsylvania 18940, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商麥內玉潔公司 McNeil-PPC, Inc.
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州史克曼市格瑞路 Grandview Road, Skillman, New Jersey 08558, USA
	代 表 人 姓 名	駱喬爾 (Joel Rothfus)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線



四、中文發明摘要（發明之名稱： 使用雙氯苯咪唑硝酸鹽治療陰道念珠菌病之套組）

一種治療陰道念珠菌病之方法，其包括之步驟為：(a)於陰道內投用單一劑量於醫藥學上可接受載體中之有效量雙氯苯咪唑硝酸鹽；以及(b)在陰戶施用於醫藥學上可接受載體中之雙氯苯咪唑硝酸鹽。及一種供治療陰道念珠菌病之套組，其係包括：(a)單一劑量於醫藥學上可接受載體中、且適於陰道內投用之形式的有效量雙氯苯咪唑硝酸鹽；以及(b)一定量之適於陰戶局部施用之於醫藥學上可接受載體中的雙氯苯咪唑硝酸鹽。

英文發明摘要（發明之名稱： Kits for treating vulvovaginal candidiasis with miconazole nitrate）

A method for treating vulvovaginal candidiasis including the steps of:(a) administering a single dose of an effective amount of miconazole nitrate in a pharmaceutically acceptable carrier intra-vaginally; and (b) applying miconazole nitrate in a pharmaceutically acceptable carrier to the vulva. Also a kit for the treatment of vulvovaginal candidiasis including: (a) a single dose of an effective amount of miconazole nitrate in a pharmaceutically acceptable carrier and in a form adapted to be administered intra-vaginally; and (b) an amount of miconazole nitrate in a pharmaceutically acceptable carrier adapted to be applied topically to the vulva.

六、申請專利範圍

專利申請案第 88120198 號
 ROC Patent Appln. No.88120198
 修正後無劃線之申請專利範圍中文修正本 - 附件(四)
Amended Claims in Chinese - Encl.(IV)
 5 (民國 93 年 7 月 30 日送呈)
 (Submitted on July 30, 2004)

1. 一種供治療陰道念珠菌病之套組，包括：
 - 10 (a) 單一劑量於醫藥學上可接受載體中、且適於陰道內投用之形式的約 400 至約 2000mg 之雙氯苯咪唑硝酸鹽；以及
 - (b) 1%至 4%mg 之適於陰戶局部施用之於醫藥學上可接受載體中的雙氯苯咪唑硝酸鹽。
- 15 2. 如申請專利範圍第 1 項之套組，其中單一劑量適於陰道內投用之雙氯苯咪唑硝酸鹽係包含約 600 至約 1200mg 雙氯苯咪唑硝酸鹽。
3. 如申請專利範圍第 1 項之套組，其中單一劑量適於陰道內投用之雙氯苯咪唑硝酸鹽係包含 2.5 g 16%雙氯苯咪唑硝酸鹽乳膏、5g 8%雙氯苯咪唑硝酸鹽乳膏、5 g
 - 20 12%雙氯苯咪唑硝酸鹽乳膏或 5g 16%雙氯苯咪唑硝酸鹽乳膏。
4. 如申請專利範圍第 1 項之套組，其中適於在陰戶局部施用之於醫藥學上可接受載體中的雙氯苯咪唑硝酸鹽之量係足以每日施用 1-2 次、持續約 7 天。
- 25 5. 如申請專利範圍第 2 項之套組，其中適於在陰戶局部施用之於醫藥學上可接受載體中的雙氯苯咪唑硝酸鹽之量係足以每日施用 1-2 次、持續約 7 天。