



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103349755 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 16

(21) 申请号 201310286452. 6

(22) 申请日 2013. 07. 08

(71) 申请人 林凡友

地址 276023 山东省临沂市临沂经济开发区
北京路 30 号山东翔宇健康制药有限公司

(72) 发明人 林凡儒 林凡友

(51) Int. Cl.

A61K 36/9066 (2006. 01)

A61K 9/02 (2006. 01)

A61P 15/02 (2006. 01)

A61P 31/10 (2006. 01)

A61P 31/00 (2006. 01)

A61P 33/02 (2006. 01)

A61K 31/4174 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

一种硝酸芬替康唑及其合成工艺

(57) 摘要

本发明涉及一种硝酸芬替康唑及其合成工艺,为中西医复方制剂,由下述重量配比原料制备而得,硝酸芬替康唑 20 份、两面针 50 份、百部 50 份、茯苓 40 份、木瓜 40 份、蒲公英 40 份、陈皮 35 份、半夏 30 份、桑椹 30 份、红花 25 份、山楂 25 份、凌霄花 20 份、郁金 20 份、白芷 15 份、石榴皮 15 份。本发明的复方药物对阴道炎标本兼治、对人体无毒无害、无副作用、价格低廉,制作简便,具有广阔的应用前景。

1. 一种硝酸芬替康唑,其特征在于其由下述重量份的原料制备而得,

硝酸芬替康唑 20 份、两面针 50 份、百部 50 份、茯苓 40 份、木瓜 40 份、蒲公英 40 份、陈皮 35 份、半夏 30 份、桑椹 30 份、红花 25 份、山楂 25 份、凌霄花 20 份、郁金 20 份、白芷 15 份、石榴皮 15 份。

2. 权利要求 1 所述硝酸芬替康唑的合成工艺,其特征在于包括如下步骤:

(1) 中草药浓缩膏的制备:按照重量份称取两面针、百部、茯苓、木瓜、蒲公英、陈皮、半夏、桑椹、红花、山楂、凌霄花、郁金、白芷以及石榴皮,用 70%乙醇加热回流 3 小时,温度控制在 80℃,滤过,滤液回收乙醇,然后浓缩获得中草药浓缩膏,浓缩过程控制温度为 60℃,控制中草药浓缩膏密度为 1.2g/ml;

(2) 按照重量份称取硝酸芬替康唑,粉碎过 100 目筛,然后与步骤(1)制备的中草药浓缩膏进行搅拌充分混合均匀,制备栓剂,即得。

3. 权利要求 1 所述硝酸芬替康唑用于阴道炎的治疗。

一种硝酸芬替康唑及其合成工艺

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及治疗阴道炎的中西药制剂硝酸芬替康唑及其合成工艺,特别是以西药硝酸芬替康唑为主及中草药制成的药物在阴道炎中的应用。

背景技术

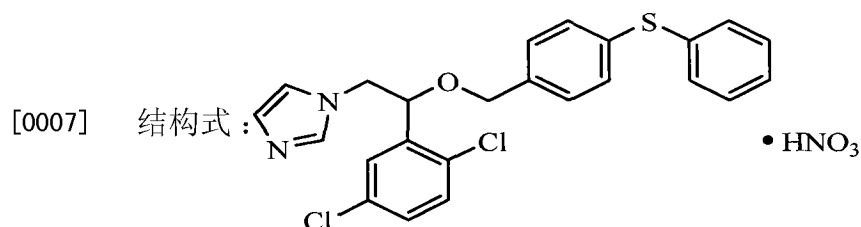
[0002] 阴道炎是一种以白带性状改变、外阴瘙痒、外阴灼痛、性交痛为主要临床表现,女性常见的炎症性疾病,可伴有膀胱刺激征尿频、尿急、尿痛,严重者可出现阴道少量出血,病程长者可伴发贫血,出现头痛、头晕、体乏无力、失眠易醒等症状,是困扰女性健康的一种妇科常见疾病。从解剖上来讲,女性的外阴处于一个自然闭合的状态,阴道壁在平时前后壁也是闭合的状态,间接接触传染是霉菌性阴道炎的一条传播途径。接触被霉菌患者感染的共厕所的坐便器、浴盆、浴池坐椅、毛巾,使用不洁卫生纸,都可以造成传播,当被感染者外阴阴道的念珠菌达到一定数量时,即可发生霉菌性外阴阴道炎。

[0003] 目前,西医对于阴道炎的治疗多采用局部和或全身应用抗生素和或唑类抗真菌药,硝酸芬替康唑为常用药物,

[0004] 硝酸芬替康唑

[0005] 英文化学名:1-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-[[4-(phenylthio)phenyl]methoxy]ethyl]-1H-imidazole mononitrate

[0006] 中文化学名:1-[2-(2,4-二氯苯基)-2-[[4-(苯硫代)苯基]甲氧基]乙基]-1H-咪唑硝酸盐。



[0008] 分子式: C₂₄H₂₀Cl₂N₂O₃ • HNO₃

[0009] 硝酸芬替康唑为咪唑类广谱抗真菌药,用于治疗浅部真菌和阴道念珠菌感染。该药于1986年在意大利被批准上市,剂型有乳膏剂、喷雾剂和阴道栓剂。其作用机理是通过抑制真菌细胞的细胞色素P-450的羟基化作用使其细胞壁的磷脂质呈现不稳定状态,进而使真菌细胞破裂和坏死,然而,该药物容易打破阴道的自然生态平衡,改变了阴道的微环境,停药容易反复,同时由于打破菌群平衡容易导致其它阴道疾病的产生,治疗和康复的时间比较长。就其所取得的近期、远期疗效而言,结果也难以令人满意。并且会引起一定的毒副作用,如肾毒性、肝毒性等,还会诱发产生耐药性。

[0010] 祖国医学认为阴道炎属中医妇科杂病阴痒和带下范畴,两者常相互伴见。阴痒和带下的发生有两方面原因:一方面与内因:肝、肾、脾功能失常关,肝脉绕阴器,又主藏血,为风木之脏;肾主藏精,主生殖,开窍于二阴;脾主运化水湿。如若肝经湿热或肝郁脾虚化火生湿,湿热之邪随经下注,蕴结阴器故而阴痒;或肝肾不足,精血亏虚,生风化燥,阴部肌

肤失养,不荣而痒;另外一方面与外因感染湿邪病虫有关,因摄身不慎,致湿邪病虫侵入,虫扰阴部,发为阴痒。《医宗金鉴·妇科心法要诀》所说“妇人阴痒,多因湿热生虫”即是此意。

[0011] 由于感染湿邪病虫所致之阴痒、带下者多表现为肝经湿热,因而治疗应以清热除湿、杀虫止痒为原则。本病主要是因湿热蕴结,虫蚀阴中所致湿热之邪有内外之分。如久居湿地等致湿邪外侵,郁而化热,或经期、产后,湿热邪毒乘虚而入,此为外感湿热。若素体脾气虚弱,或肝气郁结,木克脾土,脾失健运,水湿内留,停注下焦,蕴而化热,则为内生湿热。湿热蕴结,韧带不固,则带下增多,色黄。下焦湿热,膀胱失约则并发淋证;湿邪浸淫日久成毒,或感染热毒邪气,热盛迫血妄行,或湿毒腐蚀肌肤,则可见带下脓血,或见“阴蚀”、“阴疮”。湿腐生虫,或摄生不慎,虫邪直犯阴器,虫蚀阴中则阴痒,阴中灼痛本病虽病在阴器,但每与肝脾等脏腑有关。

[0012] 祖国医学治疗阴道炎已经有悠久的历史,且近年来大量研究发现,某些中药及其有效成分对阴道炎有显著的治疗作用,取得了一些可喜的成果,临床报道均取得良好的疗效,因此寻求一种高效低毒、标本兼治的中西药复方新药是摆在医学界面前的一项技术难题。

发明内容

[0013] 本发明的目的是提供一种标本兼治、无副作用、安全方便、价格低廉的复方硝酸芬替康唑的合成工艺。其目的是为了解决治疗阴道炎等病症,克服单一硝酸芬替康唑起效慢,停药容易反复等明显不足,达到标本兼治的目的。

[0014] 本申请发明人根据前人经验及自己多年的医疗实践,通过对传统中药的研究,并结合辩证论证,多方收集众家之长,寻求最佳治疗方案,从祖国医学宝库中,筛选出清热除湿、祛风止痒的天然中药,按中医理论组方,结合传统中医技术精心配制成本发明的治疗阴道炎的复方药物,对阴道炎有治标治本的功效。

[0015] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案如下:

[0016] 一种硝酸芬替康唑,其特征在于其由下述重量配比原料制备而得,

[0017] 硝酸芬替康唑 20 份、两面针 50 份、百部 50 份、茯苓 40 份、木瓜 40 份、蒲公英 40 份、陈皮 35 份、半夏 30 份、桑椹 30 份、红花 25 份、山楂 25 份、凌霄花 20 份、郁金 20 份、白芷 15 份、石榴皮 15 份。

[0018] 其中所述硝酸芬替康唑可以市售购买,优选制备方法为:

[0019] 1、中间体 I:4- 苯巯基苯甲醛的合成

[0020] 按照对溴苯甲醛:苯硫酚:碘化亚铜摩尔比=1:1.15:0.025 投料,在 DMF 中搅拌升温至回流,薄层检测(正己烷:乙酸乙酯=10:1)约 8 小时反应完,过滤,滤液减压(压力 1720Pa,温度 85℃)浓缩至干,得粘稠状残留物,加入一定量的二氯甲烷,水洗三次,无水硫酸镁干燥,过滤,滤液常压浓缩至干,剩余物用正己烷:乙酸乙酯=1:1 混合溶剂溶解,冷冻(0℃)析晶,过滤,滤饼在 25℃常压下干燥后得微黄色结晶性粉末。

[0021] 对溴苯甲醛/苯硫酚投料比、催化剂用量和反应温度的影响

[0022]

批号	投料摩尔比 ¹	反应温度 (°C) ²	反应时间 (小时)	收率(%) ³	产品性状	产品纯度 HPLC (%)
XFI070901	1: 1.00: 0.02	回流	8.0	63.55	微黄色粉末	71.3
XFI070902	1: 1.10: 0.02	回流	8.0	65.62	微黄色粉末	93.7
XFI070903	1: 1.15: 0.02	回流	6.5	72.33	微黄色粉末	92.8
XFI070904	1: 1.20: 0.02	回流	6.5	72.12	微黄色粉末	93.4
XFI070905	1: 1.15: 0.025	回流	4.5	74.39	白色粉末	94.7
XFI070906	1: 1.15: 0.030	回流	4.5	74.27	白色粉末	94.6
XFI070907	1: 1.15: 0.035	回流	4.5	73.59	白色粉末	93.8
XFI070908	1: 1.15: 0.025	135±2	4.5	76.93	白色粉末	95.0
XFI070909	1: 1.15: 0.025	130±2	4.5	78.27	白色粉末	95.7
XFI070910	1: 1.15: 0.025	125±2	5.0	84.22	白色粉末	98.7
XFI070911	1: 1.15: 0.025	120±2	6.5	79.05	微黄色粉末	96.5
XFI070912	1: 1.15: 0.025	125±2	5.0	85.27	白色粉末	98.9
XFI070913	1: 1.15: 0.025	125±2	5.5	87.24	白色粉末	98.4
XFI070914	1: 1.15: 0.025	125±2	5.5	86.49	白色粉末	99.8
XFI071001	1: 1.15: 0.025	125±2	5.5	74.6	白色粉末	98.8
XFI071002	1: 1.15: 0.025	125±2	5.5	75.3	白色粉末	99.8

[0023] 注:1、投料摩尔比为对溴苯甲醛:苯硫酚: CuI;2、回流温度为:143℃;3、按对溴苯甲醛计

[0024] 实验证实,对溴苯甲醛:苯硫酚: CuI 摩尔比为 1:1.15:0.025,温度控制在 125℃±2℃时产品收率最高,纯度最高,在该条件下得到的中间体纯度均在 96%以上,符合内控标准。

[0025] 2、中间体 II:4-苯巯基苯甲醇的合成

[0026] 将 4-苯巯基苯甲醛、甲醇投入到反应瓶中,搅拌下分次加入硼氢化钠,剧烈放热,自然升温至 55℃,薄层检测(正己烷:乙酸乙酯=10:1)至反应终点,反应约 1 小时。滴加盐酸调节 pH=6,过滤,滤液减压(压力 1330Pa,温度 45℃)浓缩至干,回收甲醇,得粘稠状残留物,加入适量二氯甲烷,水洗至中性,无水硫酸镁干燥,过滤,滤液减压(压力 1720Pa,温度 25℃)浓缩,回收二氯甲烷,冷至室温得微黄色固体。

[0027] 3、中间体 III:4-苯巯基氯苄的合成

[0028] 室温(25℃)下将 4-苯巯基苯甲醇、吡啶、二氯甲烷投入到反应瓶中,冰水冷却控温 20~24℃滴加氯化亚砷,25℃搅拌 2 小时,薄层检测(正己烷:乙酸乙酯=10:1)至反应终点,水洗至中性,二氯甲烷层用无水硫酸镁干燥,过滤,滤液减压(压力 1720Pa,温度 25℃)浓缩至干,回收二氯甲烷,得棕红色油状物(冷冻到-10℃左右可固化)。

[0029] 4、硝酸芬替康唑粗品的合成:

[0030] 室温(25℃)下将氢氧化钠、1-(2,4-二氯苯基)-2-咪唑乙醇、水、甲苯、四丁基溴化铵投入到反应瓶中,搅拌升温至 58℃左右,滴加 4-苯巯基氯苄的甲苯溶液,1.5h 滴加完毕。保温反应 12h,分层,弃去水层,有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,水洗,甲苯层用无水硫

酸镁干燥,过滤,滤液减压(压力 1330Pa,温度 55℃)浓缩至干,回收甲苯,得油状物,加入混合溶剂(乙酸乙酯:甲苯=1:1),再加入 20%的硝酸乙酸乙酯溶液,室温(25℃)搅拌 3h 析晶,过滤,水洗,收集滤饼,常压 40℃下干燥,得淡黄色固体,熔点 135.0~136.0℃。

[0031] 5、硝酸芬替康唑的精制:

[0032] 向 5000ml 反应瓶中投入无水乙醇 2800ml,水 340ml 与硝酸芬替康唑粗品 738g,升温至全溶,过滤,滤液自然冷却析晶 12h,过滤,滤饼用少许乙酸乙酯洗涤,常压 45℃下干燥,得白色固体,熔点:135.5~136.8℃,HPLC:99.8%。

[0033] 本发明复方硝酸芬替康唑的制备方法为:

[0034] (1) 取硝酸芬替康唑 20 克、两面针 50 克、百部 50 克、茯苓 40 克、木瓜 40 克、蒲公英 40 克、陈皮 35 克、半夏 30 克、桑椹 30 克、红花 25 克、山楂 25 克、凌霄花 20 克、郁金 20 克、白芷 15 克、石榴皮 15 克。

[0035] (2) 中草药浓缩膏的制备,取两面针 50 克、百部 50 克、茯苓 40 克、木瓜 40 克、蒲公英 40 克、陈皮 35 克、半夏 30 克、桑椹 30 克、红花 25 克、山楂 25 克、凌霄花 20 克、郁金 20 克、白芷 15 克、石榴皮 15 克,用 70%乙醇加热回流 3 小时,温度控制在 80℃,滤过,滤液回收乙醇,然后浓缩获得浓缩膏,浓缩过程控制温度为 60℃,控制浓缩膏密度为 1.2g/ml;

[0036] (3) 将硝酸芬替康唑 20 克粉碎过 100 目筛,与步骤(2)制备的中草药浓缩膏进行搅拌充分混合均匀,制备栓剂;每粒含硝酸芬替康唑 0.01g,

[0037] 优选栓剂制备方法为:将硝酸芬替康唑 20 克粉碎过 100 目筛,与步骤(2)制备的中草药浓缩膏进行搅拌充分混合均匀,添加熔化的栓剂基质,所述栓剂基质优选为:羊毛脂 360 克,半合成脂肪酸甘油酯 3kg,充分混合达到均匀,得到混合物 A;将混合物 A 注入已经涂过润滑剂的栓模,出模即得。

[0038] 经检测:

[0039] 重量差异、融溶时限均符合 1995 年版《中国药典》(二部)附录中栓剂检查的有关规定。

[0040] pH 值:取本品 1 枚,加蒸馏水 150ml 置水浴中不断搅拌使之溶解,放置室温,过滤,溶液依 1995 年版《中国药典》(二部)附录 VIH 法测定,pH 值应为 6.5~7.5。

[0041] 微生物限度:按 1995 年版《中国药典》(二部)附录规定的标准和检验方法检查,各项指标均符合外用制剂规定。

[0042] 本发明所述的技术方案是在中医治疗阴道炎的临床经验基础上,结合现代药学成果研制开发的以中西药结合的复方制剂。将中药和西药有效地结合,可以迅速改善症状、有效控制炎症,阻止病程发展,对阴道炎有治愈的功效,克服现有技术药物起效慢及停药容易反复等副作用,达到标本兼治的目的,推荐给药方法:阴道给药,于月经干净 2-3 天后开始用药,每次 1 枚,(月经期禁止用药)7 天为一疗程。

[0043] 本发明的复方硝酸芬替康唑取得如下效果:

[0044] 1 本发明采用改进方法制备硝酸芬替康唑,其得率高,不使用甲醛,降低毒性和腐蚀性,有利于劳动保护,和设备维护,周期短、操作简单。

[0045] 2 全方位切合阴道炎病机,复方成分大大降低抗生素用量,组方有理有序,药效深入持久,药简而力专;

[0046] 3 本发明通过对药物组份、配比的合理选择,取得了理想的治疗效果,既符合国家

药典对有关药物剂量的要求,又能保证良好的治疗效果,无明显副作用。

具体实施方式

[0047] 实施例 1

[0048] 一种硝酸芬替康唑,其特征在于其由下述重量配比原料制备而得,

[0049] 硝酸芬替康唑 20 份、两面针 50 份、百部 50 份、茯苓 40 份、木瓜 40 份、蒲公英 40 份、陈皮 35 份、半夏 30 份、桑椹 30 份、红花 25 份、山楂 25 份、凌霄花 20 份、郁金 20 份、白芷 15 份、石榴皮 15 份。

[0050] 本发明复方硝酸芬替康唑的合成工艺为:

[0051] (1) 取硝酸芬替康唑 20 克、两面针 50 克、百部 50 克、茯苓 40 克、木瓜 40 克、蒲公英 40 克、陈皮 35 克、半夏 30 克、桑椹 30 克、红花 25 克、山楂 25 克、凌霄花 20 克、郁金 20 克、白芷 15 克、石榴皮 15 克。

[0052] (2) 中草药浓缩膏的制备,取两面针 50 克、百部 50 克、茯苓 40 克、木瓜 40 克、蒲公英 40 克、陈皮 35 克、半夏 30 克、桑椹 30 克、红花 25 克、山楂 25 克、凌霄花 20 克、郁金 20 克、白芷 15 克、石榴皮 15 克,用 70%乙醇加热回流 3 小时,温度控制在 80℃,滤过,滤液回收乙醇,然后浓缩获得浓缩膏,浓缩过程控制温度为 60℃,控制浓缩膏密度为 1.2g/ml;

[0053] (3) 将硝酸芬替康唑 20 克粉碎过 100 目筛,与步骤 (2) 制备的中草药浓缩膏进行搅拌充分混合均匀,制备栓剂;每粒含硝酸芬替康唑 0.01g,

[0054] 优选栓剂制备方法为:将硝酸芬替康唑 20 克粉碎过 100 目筛,与步骤 (2) 制备的中草药浓缩膏进行搅拌充分混合均匀,添加熔化的栓剂基质,所述栓剂基质优选为:羊毛脂 360 克,半合成脂肪酸甘油酯 3kg,充分混合达到均匀,得到混合物 A;将混合物 A 注入已经涂过润滑剂的栓模,出模即得。

[0055] 实施例 2

[0056] 毒理研究

[0057] 1 急性毒性试验:

[0058] 将 30 只家兔随机分为 3 组,每组 10 只,雌雄各半,用 10%硫化钠给家兔背部脱毛,去毛面积约 150cm²。破损皮肤的制作采用消毒铁铤划破(以渗血为度),去毛后分别涂敷本发明栓剂 0.2、0.4 和 0.8ml 于脱毛区并用无刺激性胶布加以固定,每只动物分笼饲养,给药 24 小时后 1、24、48、72 小时至第七日,每日观察并记录动物的体重、皮毛、光泽、饮食、眼和粘膜的变化,呼吸中枢、神经系统、四肢活动和死亡情况,并于七日后处死家兔,解剖观察其心、肝、脾、肺、肾等脏器的变化。

[0059] 结果:本发明制备栓剂对破损皮肤家兔的行为、活动、饮食、皮毛光泽、呼吸中枢、神经系统和体重无任何不良影响,无一家兔死亡。七日后处死家兔,解剖观察其心、肝、脾、肺、肾等主要脏器未见异常。因此本发明的复方药物在破损皮肤上对家兔均未引起急性毒性反应。

[0060] 2 长期毒性对大鼠和狗口服给药进行为期 6 个月的慢性毒性试验,总体试验结果表明耐受性良好。

[0061] 3 刺激性试验研究结果显示:本品对家兔正常和破损皮肤均未见刺激性;本品皮肤局部给药未见对豚鼠有致敏作用。

[0062] 4 生殖毒性试验不会干扰男性和女性的性腺功能,不会改变第一阶段的生殖功能。生殖毒理学研究显示,和其他咪唑类衍生物一样,在高剂量组有胚胎学效应 ($> 20\text{mg/kg}$),无致敏作用、光毒性和光变态反应。

[0063] 小鼠模型研究

[0064] 本发明药物对白念珠性阴道炎模型小鼠阴道的影响

[0065] 实验动物:ICR 小鼠,全部雌性,体重 18g-22g。

[0066] 试验药物:实施例 1 制备栓剂;对比组:洁尔阴洗液,市售。

[0067] 造模:取健康小鼠 40 只,雌性,体重 18-22g,其中 10 只小鼠做为正常对照组,其余 30 只均皮下注射苯甲酸雌二醇 5mg/kg ,隔天一次,共 3 次,第 6 天小鼠阴道接种白色念珠菌,接种的菌液密度为 9×10^8 个 /ml,每只 $20 \mu\text{L}$,每天一次,共三次,造模 10 天后,第 11 天观察造模结果,方法是用无菌的 PBS(磷酸缓冲液)冲洗小鼠阴道,收集灌洗液,涂片,染色,镜检,主要在显微镜下找白色念珠菌的假菌丝,因为白色念珠菌的假菌丝才有定居阴道粘膜的能力,从而造成阴道炎症。在 30 只造模小鼠中挑选 20 只假菌丝较多的小鼠进行试验。

[0068] 分组给药:第一组正常对照组,灌胃去离子水;

[0069] 取 20 只造模成功的小鼠随机分为 2 组,每组 10 只,

[0070] 第二组阴道炎模型对照组,每日妇炎洁洗液冲洗小鼠阴道 22.5mg/kg ,

[0071] 第三组本发明药物组,分别每天塞入小鼠阴道 3.0g/kg 实施例 1 药物,连续给药 7 天。

[0072] 检测:末次给药 8 小时后,开始用无菌的 PBS 液冲洗小鼠阴道,每只 $20 \mu\text{L}$,收集灌洗液,其中 $10 \mu\text{L}$ 涂片、染色、镜检,观察孢子、假菌丝、假菌丝团形成情况并对其量进行分级,以判断感染严重程度。划分标准为:整张涂片未见假菌丝记为 0,假菌丝量 < 10 记为 1,在 10-30 之间记为 2,有一个假菌丝团记为 3,假菌丝团 > 1 记为 4;剩余 $10 \mu\text{L}$ 加入 1ml 无菌 PBS 液中稀释,再在稀释液中取 $50 \mu\text{L}$,接种于沙堡培养基内, 30°C 培养 48 小时,进行 CFU 计数(即菌落形成单位,以菌落个数/L)。每只小鼠阴道灌洗液取后,处死,取小鼠念珠菌感染阴道组织,经 10%福尔马林固定,取材,常规石蜡包埋,连续切片,厚度 $5 \mu\text{m}$,HE 染色,用 LEICA 生物显微镜进行观察。与模型组比较,实施例 1 药物及阳性药洁尔阴组,可使小鼠阴道灌洗液中的假菌丝显著减少 ($P < 0.01, P < 0.05$),同时,实施例 1 药物组的假菌丝数量低于阳性药洁尔阴组,具备统计学意义。

[0073] 实施例 3

[0074] 临床资料

[0075] 临床资料:选自具有完整病例的门诊病人共 150 例。按照《新药(中药)临床研究指导原则·阴道炎诊疗标准》经阴道分泌物检查确诊,其中滴虫性阴道炎 58 例,霉菌性阴道炎 72 例,细菌性阴道炎 11 例,滴虫霉菌合并感染 9 例。

[0076] 试验方法:实施例 1 制备复方药物,阴道给药,于月经干净 2-3 天后开始用药,每次 1 枚,(月经期禁止用药)7 天为一疗程,每个月经期后各复查 1 次,其他阴道炎除行经外,均可用药,治疗期间禁房事。

[0077] 疗效评定标准:参照执行《新药(中药)临床研究指导原则·阴道炎诊疗标准》。

[0078] 滴虫性、霉菌性阴道炎按以上规定的疗程用药后,需观察 3 个月经周期,症状全部消失,经后三次阴道涂片检查滴虫均为阴性。其他阴道炎症状消失,阴道分泌物检查转阴。

疗效标准治愈：临床症状、体征完全或明显消失，分泌物涂片检查滴虫阴性、清洁度为 1 度。有效：症状、体征减轻，分泌物涂片检查滴虫阴性，清洁度为好转。无效：症状、体征无改变、分泌物涂片检查滴虫阳性，清洁度无改变。

[0079] 通过以上的临床研究结果显示

[0080]

例数	治愈	有效	无效	治愈率
150	142	7	1	94.7%

[0081] 实施例 3

[0082] 典型实施例

[0083] 赵某，48 岁，自述时常经前三天开始及经期小腹疼痛，阵发下腹绞痛，腹部灼热，腰胀痛，时有恶心呕吐，出冷汗、手足发凉，经色黯红，质稠有块，平时带下稠粘而黄，有恶臭。妇科检查症状：阴道分泌物增多，呈黄绿色泡沫状，有臭味而质稀。外阴瘙痒、灼热，阴道黏膜及宫颈呈“草莓样”外观，后穹隆有大量的黄绿色泡沫状分泌物。诊断滴虫性阴道炎，给予实施例 1 制备栓剂，1 个疗程结束后，症状消失，白带正常，异味消失，瘙痒停止。巩固后继续使用 1 个疗程，随访 1 年无复发。

[0084] 钱某，29 岁，主诉外阴瘙痒，皮肤红肿，流黄水痒痛相兼不能眠，使用西药抗生素治疗反复发作，深感烦恼。经诊断：症见外阴大阴唇处皮肤红肿，并有渗溢，并有淋巴疼痛，腹股沟处两侧可触及，舌尖红，苔中腻，脉滑。诊为妇人阴痒（湿毒熏肤，湿热下注于阴部），给予实施例 1 制备的硝酸芬替康唑，一周后，检查外阴瘙痒、皮肤红肿、流黄水明显缓解，再用 1 周，用药完后已愈，随访半年无复发。

[0085] 蒋某，35 岁，半年来白带异常，颜色发黄，气味难闻，近期，外阴不时一阵发痒，白带黄稠，尿频、尿急，下身坠胀，经医生确诊为霉菌性阴道炎，用过西药周而复始，给予实施例 1 制备的硝酸芬替康唑，3 天后瘙痒不在，继续使用至一个疗程，瘙痒、异味等症状消失，白带正常，随访半年无复发。

[0086] 本发明采用的上述各中西药互作配伍，能发挥其协同治病作用，所用中药原料各成分之间具有药效相互交织相互促进和协调效能，不仅大大降低了抗生素带来的副作用，且药效持久，经临床验证，对阴道炎有很好的治疗效果，本申请人多年的医疗实践中，治愈的病例数目众多，均取得良好的效果，而且成本低廉，减轻患者的负担。