

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/4196



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02825063.X

[43] 公开日 2005 年 4 月 6 日

[11] 公开号 CN 1604779A

[22] 申请日 2002.10.15 [21] 申请号 02825063.X

[30] 优先权

[32] 2001.10.16 [33] US [31] 60/329,669

[32] 2002.6.28 [33] US [31] 60/392,477

[32] 2002.10.1 [33] US [31] 10/262,389

[86] 国际申请 PCT/US2002/032738 2002.10.15

[87] 国际公布 WO2003/032985 英 2003.4.24

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.15

[71] 申请人 麦克内尔 - PPC 股份有限公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·纳瓦斯 E·C·利昂纳多

K·J·帕特尔 S·Y·林

J·N·麦瑟森 L·L·维尔利

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 周承泽

权利要求书 2 页 说明书 21 页

[54] 发明名称 治疗局部真菌和细菌感染的新方法

[57] 摘要

所述发明涉及治疗局部真菌和细菌感染的新组合物、新方法、新疗法和新试剂盒，所述感染对于局部和全身给药的治疗都是敏感的。这项发明的方法涉及缓解这种感染症状的方法，它所用的时间要比用传统的治疗方法出乎意料的短，并且比现在所知的那些方法有更大的可预测性。

-
1. 一种治疗局部真菌或细菌感染的方法,包括口服施用一种有效剂量的抗感染药物并同时局部施用一种包含有效剂量减轻局部症状的局部缓解剂的局部外用组合物。
 2. 一种治疗局部真菌感染的方法,包括口服施用一种抗真菌有效剂量的抗真菌药物并同时局部施用包含抗真菌药物的局部外用组合物。
 3. 一种治疗阴道真菌感染的方法,包括口服施用一种抗真菌有效剂量的抗真菌药物并同时外阴施用包含抗真菌药物的局部外用组合物。
 4. 一种治疗阴道真菌感染的方法,包括口服施用氟康唑并同时外阴施用包含氟康唑的局部外用组合物。
 5. 一种治疗阴道真菌感染的方法,包括以大约 75mg-150mg/天,持续 1-3 天的剂量口服施用氟康唑并同时外阴施用包含抗真菌药物的局部外用组合物,所述抗真菌药物选自硝酸咪康唑、氟康唑特康唑、布康唑、克霉唑以及它们的联合。
 6. 一种治疗阴道真菌感染的方法,包括以大约 75mg-150mg/天的剂量口服施用氟康唑并同时外阴施用包含抗炎药物的局部外用组合物。
 7. 一种治疗阴道真菌感染的方法,包括以大约 125mg-150mg/天的剂量口服施用氟康唑并同时外阴施用包含润肤剂的局部外用组合物。
 8. 一种治疗阴道细菌感染的方法,包括以大约 500 单次口服剂量口服施用甲硝唑并同时外阴施用包含 0.75% 甲硝唑凝胶的局部外用组合物。
 9. 一种治疗局部病毒感染的方法,包括以大约 250mg-2000mg/天的剂量口服施用阿昔洛韦(Zovirax)、法昔洛韦(Famvir)、伐昔洛韦(Valtrex)并同时局部施用包含润肤剂或局部麻醉成分的局部外用组合物。
 10. 一种包括口服剂量形式氟康唑和局部外用组合物的试剂盒。
 11. 一种包含局部外用组合物的涂药器,包括棒、擦拭、卫生巾、裤衬里、冲洗、喷雾和滚球。
 12. 一种治疗局部感染的方法,包括口服施用一种有效剂量的抗感染药物并同时局部施用一种包含有效剂量减轻局部症状的局部缓解剂的局部外用组合物。
 13. 如权利要求 12 所述的方法,其中所述口服施用包括施用包含氟康唑的组合物,所述局部组合物包括硝酸咪康唑。
 14. 一种治疗甲霉菌病的方法,包括口服施用一种有效剂量的抗真菌药物并

同时将一种包含有效剂量减轻局部症状的抗真菌药物的局部外用组合物局部施用于被甲霉菌病感染的指甲。

15. 一种治疗局部细菌感染的方法，包括口服施用一种有效剂量的抗感染药物并同时局部施用一种包含有效剂量减轻局部症状的局部缓解剂的局部外用组合物。

16. 如权利要求 14 所述的方法，此外所述的抗真菌药物是氟康唑。

治疗局部真菌和细菌感染的新方法

5 发明背景

所述发明涉及治疗局部真菌和细菌感染的新方法，所述感染对于局部和全身给药的治疗都是敏感的。这项发明的方法涉及缓解这种感染症状的方法，它所用的时间要比用传统的治疗方法出乎意料的短。

阴道酵母菌感染通常通过阴道应用乳膏、栓剂和软明胶胶囊，阴道片剂以及
10 包含抗真菌药物的软膏进行局部治疗。这些产品应用不是十分方便，并且会产生不想要的和它们相关联的麻烦副作用。近些年来，一种口服抗真菌药物，氟康唑，第一代新型的人工合成三唑类抗真菌药物，被批准为处方药，并且以片剂形式口服给药。

消费者们希望药物应用方便并且不感觉到和局部应用联系在一起的麻烦。
15 氟康唑是一种口服的全身性抗真菌药物。它是抑制真菌的，意思就是它阻止真菌的繁殖，但实际上不杀死它们。因此，口服以后，症状有时候需要几天才能减退。当症状徘徊时，病人不会感觉到缓解。病人在阴道内感染的同时，也会伴随有外部皮肤或外阴的感染。

口服氟康唑也有值得注意的副作用，例如头痛、恶心、肝脏功能障碍、腹部
20 疼痛、皮疹，在一些病例中，有腹泻、眩晕和潜在的出生缺陷。而且，以它现在的处方剂量，口服氟康唑由于药物间的相互作用不能和许多药物联合应用，包括口服降糖药、香豆素-类抗凝剂、环孢菌素、特非那定、茶碱、苯妥英、利福平、阿司咪唑、利福布丁和藤霉素。

为了适应应用口服氟康唑后症状的延迟缓解，一些医生开处方局部应用乳膏，
25 一些包含硝酸咪康唑或其他成分，可使得感染症状缓解。外部治疗选择可从外用氢化可的松乳膏至商业上应用的包含吡咯的阴道制剂，例如布他康唑(butaconazole)、硝酸咪康唑或噻康唑。然而，将口服氟康唑和其他药物包括吡咯联合起来，会增加潜在的药物：药物间的相互作用，这就会产生严重的副作用。而且，这些外阴和阴道外用药物也会增加潜在的外阴刺激和过敏。此外，局部和/或
30 阴道内制剂可以各种形式和浓度应用。如果一个病人购买高浓度的硝酸咪康唑制剂

仅仅是为了应用于阴道内和感染严重的外阴，那么她就会遇到高度刺激和不适。

此外，不是所有的阴道感染都是由酵母菌引起的，事实上，最常见的阴道感染是由细菌引起的，称为“细菌性阴道病”。目前细菌性阴道病有效的局部治疗仅仅是通过处方用药，应用 0.75% 的甲硝唑阴道凝胶每天一次，持续 5 天，或者单单用 5 2g 口服的片剂。细菌性阴道病其他的治疗是应用药物氯洁霉素。同样也可以应用甲硝唑 250mg 片剂每天一次，持续 7 天给药。

局部真菌和/或细菌感染已经通过有各不相同的结果的局部或口服全身治疗方法治疗。例如，甲霉菌病(指甲的真菌感染)用口服抗真菌药例如伊曲康唑治疗。病毒感染，例如单纯疱疹同样可以通过局部或口服施用抗病毒药物治疗。例如，唇疱疹(唇的病毒感染)可以用口服或局部阿昔洛韦治疗。
10

实施了两个独立的临床研究，用于评价口服 150mg 氟康唑治疗体癣和股癣疗法的效果，正如 Lesher J. L 所评论的(J Am Acad Dermtol 1999;40:S31-4)。他们发现通常需要两种剂量超过两周疗程用于控制絮状表皮癣菌和假丝酵母的感染，而对于其他(微)生物体则通常需要三种至四种剂量超过四周疗程。

15 因此，虽然口服氟康唑治疗也许对于各种皮肤真菌感染是有效的，但是必须给药至少 2-4 周，甚至 8 周来治愈疾病。由于大多数皮肤真菌感染伴随着皮疹，有痒、红，它证实了起鳞屑或其他讨厌的症状，就特别想更快速治疗和缓解症状。

Gupta A. K. 和 Shear, N. H. 回顾了过去 10 年内用来治疗甲霉菌病的新型口服抗真菌药物，名为伊曲康唑、特比萘芬和氟康唑。应用这样的口服抗真菌药物治愈甲霉菌病感染需要 4-8 个月。考虑到长时间的治疗时间以及通常伴随着长时间治疗无
20 -生命-威胁疾病(如甲霉菌病)的逐渐变差的顺从性，当然就希望有一种时间较短并且仍有效的口服抗真菌治疗。

此外，现在批准的口服抗真菌药物可引起许多类型的副反应，例如恶心、胃肠道不适、腹泻、腹部疼痛、皮疹和中枢神经系统症状，包括头痛和不适。虽然新型抗真菌药物与通常可预见的药物间相互作用是很好相容的，但仍需要对肝功能进行仔细的监测，这是因为服用这些药物有潜在的严重后果(Physician's Desk Reference®, PDR® Electronic Library™, 2002)。较短时间的口服抗真菌治疗会降低来自有害副作用的潜在风险，例如肝脏毒性和药物间的相互作用。
25

Penlac™ 抗真菌甲漆是美国第一个被批准的治疗趾甲和指甲霉菌病的局部治疗处方。它包含 8% 的环吡司，一种能抑制指甲中皮肤真菌生长的广谱抗真菌药物。Penlac™ 可以仅仅用来治疗轻微至等形式的甲霉菌病，不包括甲床(甲板的根部)
30

中的真菌感染。虽然 Penlac™ 应用安全方便，没有全身副作用，但治疗效果是低的（例如低于 12%）并且治疗期长（例如每天应用持续 48 周）（Physician's Desk Reference®, PDR® Electronic Library™, 2002）。由于延长治疗方法，病人顺从性可能是差的，这将进一步降低治疗的效果。

5 Mikami, Y 等报导了将咪康唑和氟康唑以亚-MIC 水平同时应用于白色念珠菌，可在活体外获得增高的活性水平（Mycoses 35:11-12, 321-7, Nov-Dec, 1992）。他们对咪康唑和氟康唑在体外联合作用于白色念珠菌做了研究。当测定了最小（MIC）和亚最小（sub-MIC）抑制浓度，以及部分抑制浓度（FIC）时，所述联合在正好低于它们各自 MICs（在亚-MIC 水平）的浓度时有效。然而，并没有证明对于克柔假丝酵母
10 10 (*Candida krusei*) 有增强的效果。作者没有讨论任何关于如何应用他们的发现的细节，也没有显示氟康唑和其他咪唑以及三唑对于白色念珠菌 (*Candida albicans*) 或皮肤真菌例如深红色发癣菌 (*Trichophyton rubrum*) 和絮状表皮癣菌 (*Epidermophyton floccosum*) 是否有增强的效果。

15 15 发明概述

因此，本发明的组合物、应用的方法以及疗法和试剂盒提供了一种可预测，
20 刺激最小的方法，它应用全身和局部治疗来治疗局部感染。本发明的组合物、应用的方法以及疗法和试剂盒使得病人的症状更快缓解，完全消除了潜在的药物：药物间的相互作用，明显降低了过敏和刺激的潜在可能性，为病人和医生提供了一种安
全、有效和方便的产品。

因此，本发明的组合物和方法涉及应用提高病人选择和兴趣的新型组合物、
疗法和试剂盒对真菌和细菌感染的新治疗。

通常，本发明的组合物、应用的方法和试剂盒涉及联合治疗患有局部真菌或
25 细菌感染的病人，采用全身药物远离感染部位给药并将一种新型的局部组合物应用
于感染局部位置，它能缓解感染的症状，例如痒、疼痛、炎症等等。

30 远离施用包含抗真菌或抗菌活性成分（或其他药物有效部分）的抗真菌或抗菌药物可以通过工艺中普通技术员所知的任何方法完成，包括，但不局限于口服、胃肠外、经皮、口腔、肌肉内或鼻内给药。所述药物应该被包括在包含处于药学上可接受载体中的药物有效量活性成分的组合物中。如果给药超过一次剂量，药物中活性成分的剂量水平可以是每个剂量都相同，或可以一开始以较高的水平或药丸给药，接着以较低的维持剂量给药。

在本发明的一种实施方案中，将一种口服抗真菌药物和一种局部抗真菌药物联合施用，来治疗真菌感染。

一系列的咪唑在应用于阴道时，已被批准为抗真菌药物。这些抗真菌产品用作非处方药物，例如乳膏、栓剂、阴道片剂、软明胶胶囊和软膏，和用作处方用药的乳膏和栓剂。这些产品根据临床研究证明了其治疗阴道感染的安全性和有效性，这些研究是美国食品和药物管理部门批准上市以及在批准后长期应用所需要的。这些产品不光效果不同，并且顾客的选择和兴趣也不同。

在所述发明组合物、应用的方法以及疗法和试剂盒的一种优选实施方案中，可服用一种口服抗真菌药物，如氟康唑可被用来治疗阴道真菌感染，以现在批准的剂量(大约 150mg 单剂量或更大)，或以较低剂量(优选的从大约 75mg-100mg，但可能少于大约 125mg)。同时或接下来的总共药 7 天，病人将局部外用组合物应用于她的外阴，大约每天 1-3 次。更优选的，局部外用组合物可应用于外阴大约少于 5 天。奇怪的是，我们发现包含氟康唑的局部组合物要比现在应用的许多局部抗真菌组合物刺激小。我们希望同时局部和全身施用氟康唑要比单纯全身给药会导致更快的缓解的速度、更快的治愈的速度，更快更好的完全治愈，并且更持久的治愈而不复发。

本发明的试剂盒优选的包含一种用合适配制的局部组合物包装的口服药物，它能减轻局部感染的症状。更优选的是，所述试剂盒应包含一种口服药物以及一种包含治疗局部感染活性成分的局部组合物，所述活性成分处于一种药学上可接受的载体中，所用的量不会刺激感染的局部。

更优选的，在所述发明试剂盒的一种实施方案中，所述试剂盒应包含口服的氟康唑和硝酸咪康唑乳膏。优选的，所述口服氟康唑以大约 150mg 的量存在，所述乳膏应包含组合物重量大约 2% 的硝酸咪康唑。

最优选的，一个实施方案中，所述试剂盒应包含口服的氟康唑和含有组合物重量大约 1~3% 氟康唑的乳膏。本发明的试剂盒提供了可预测和可控制剂量的口服和局部药物，它们会产生全身和来自局部感染症状的缓解，并且对于受感染组织不产生其他刺激。这就为现在医疗中的病人提供了独特的有利之处，他们接受口服药物，如果在指导下，选择一种局部乳膏用于他或她自己。自己-选择的局部制剂结果是不可预测的，会导致或潜在的有药物：药物间的相互作用或对于已经发光的并可能被侵蚀感染的组织产生不必要的附加刺激。

本发明的局部外用组合物可包括一种抗真菌活性药物、一种抗菌活性药物或

既抗真菌又抗菌的药物，或双重作用的活性成分或药物。可接受的抗真菌药物优选的是氯二甲酚、十一烯酸、硫化硒、托萘酯或氯碘羟喹(lodochlorohydroxyquine)等。某些吡咯抗真菌药物和它们的盐和酯也同样被应用。优选的，咪唑抗真菌药物可应用于本发明的组合物和方法中。更优选的，所述抗真菌药物可选自下面：氟康唑、替硝唑、塞克硝唑、硝酸咪康唑、益康唑、甲硝唑、伊曲康唑、特康唑、posaconazole、ravuconazole、酮康唑、克霉唑、sapiconazole 等，以及它们的盐和酯。

可接受的抗菌药物优选的是甲硝唑、替硝唑、塞克硝唑、氯洁霉素、阴道酸化/缓冲药物等等。这样的抗真菌药物对于局部抗感染有帮助。然而，所述发明局部外用组合物不需要内部应用以便接触感染的内部位置，因此避免了现行疗法产生的渗漏不适副反应和麻烦。

所述发明局部外用组合物也包含一种杀菌药物，例如碘酒、碘伏、葡萄糖酸氯乙定(chlorohexidine)、硫柳汞或过氧化氢等。这样的局部外用组合物可帮助治疗任何外阴继发性皮肤感染。

本发明的局部外用组合物也包含皮肤保护剂。通过保护皮肤，所述组合物不仅缓解了感染部位，它还保持了皮肤的完整性防止其他的损害和疼痛。皮肤保护剂包括尿囊素、可可油、二甲聚硅氧烷、高岭土、鲨鱼肝油、凡士林、植物油、氧化锌和其他为工艺中技术员所知的物质。

局部麻醉剂和抗组胺剂也可以被运用于本发明的局部外用组合物中，这样可以减轻由局部感染引起的疼痛和痒。在本发明的局部外用组合物中有用的局部麻醉剂和抗组胺剂包括苯佐卡因、利多卡因、地布卡因、苯甲醇、樟脑、雷琐辛、薄荷醇和盐酸苯海拉明等等。

抗炎药物如皮质甾类，包括醋酸氢化可的松，也可以运用于本发明的局部外用组合物中。

本发明的局部外用组合物可以是乳剂的形式，例如乳膏、洗剂、软膏、粉末、微乳剂、脂质体或是凝胶和液体。乳剂包括水中油或油中水乳剂。本发明的局部外用组合物也包括阴道内的剂量形式，例如乳膏、软膏、凝胶、明胶胶囊、栓剂等等。

优选的，所述发明乳剂组合物是水中油(O/W)乳剂，其中油相被认为是内部或分散相，而水相被认为是外部或连续相。所述发明组合物的油相优选的包含鲸蜡醇、硬脂醇、异丙基肉豆蔻酸酯。所述水相优选的包含丙二醇、氢氧化钾和水。

当一种活性成分，例如抗真菌化合物，溶解在水中时，所述成分溶解在水相。

例如氟康唑是水溶性的，并溶解在所述组合物的水相中。在其他情况下，所述活性成分不是水溶性的，因此它在乳剂形成之后优选均匀的分散和悬浮于整个乳剂中。例如，硝酸咪康唑是这样分散的。苯甲酸或类似的防腐剂可用作防腐剂保护局部制剂没有细菌的生长。

5 在本发明的乳剂组合物中，一种鲸蜡醇和硬脂醇混合物，作为辅助乳化剂，赋予所述发明组合物的油相大约为 15 的 HLB(亲水亲脂平衡)值，赋予所述乳剂所希望的稠度和坚硬度。优选的，为了实现这些特点，在所述发明组合物中应用的乳化剂 HLB 值和油相是匹配的。

一种用作软化剂和润滑剂的酯包含在所述组合物中。所述酯优选的是脂肪酸酯，选自硬脂酸异丙酯、十四烷酸异丙酯、棕榈酸异丙酯和月桂酸异丙酯。最优选的所述酯是十四烷酸异丙酯。所述酯提供了光滑的乳剂，润滑性使得它可以容易的应用和散布于外阴部分。

10 优选的，丙二醇作为湿润剂包含进来，阻止乳剂的干燥和由于水分丢失而痂形成。所述湿润剂也用来将抗真菌药物完全溶解在水相中，如氟康唑或增加抗真菌药物的溶解性，如硝酸咪康唑。在本发明的组合物中应用的湿润剂浓度也用作抗菌剂。

15 聚山梨醇酯 60 优选的在本发明的组合物中用作表面活性剂，因为由于长时间在阴道组合物中应用，它已经建立了安全史。这种表面活性剂的 HLB 值大约是 15.0，和所述发明组合物乳剂实施方案中的油相 HLB 值(15.2)十分接近，因此它有效的乳化了乳剂。所以聚山梨醇酯 60 在优选的以大约 3%-4% 的浓度应用时，有效的乳化了乳剂并赋予乳剂稳定的粘度。和商业上应用的乳剂不一样，本发明的组合物不需要应用两种独立的表面活性剂。单独一种表面活性剂，HLB 值大约是 15(和所述组合物油相的 HLB 值接近)，已经发现它会赋予乳剂新的粘度特征。

20 在配制本发明的阴道乳剂过程中，优选的应用以下总组合物重量的百分比。

25

鲸蜡醇	1%-7%
硬脂醇	5%-15%
十四烷酸异丙酯	1%-5%
丙二醇	10%-25%
聚山梨醇酯 60	1%-5%
抗真菌化合物	0.4%-10%
氢氧化钠或氢氧化钾	将 pH 充分调整在 3-7 之间
水	加足至 100%

本发明的凝胶组合物优选的是含水凝胶，其中所述抗真菌药物要么完全溶解在凝胶赋形剂中，如氟康唑，要么悬浮在凝胶赋形剂中，如硝酸咪康唑。

所述凝胶剂，优选的是纤维素聚合物，优选的选自羟-或羧-烷基纤维素。更优选的，所述凝胶剂选自羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素，以及它们的联合等等。最优选的，所述凝胶剂是羧甲基纤维素钠。

多元醇被用作湿润剂和增塑剂，选自多元醇，包括丙二醇、甘油或低分子量聚乙二醇，例如聚乙二醇 300 或聚乙二醇 400 或它们的联合等等。更优选的，所述多元醇是丙二醇和甘油或它们的联合。

在所述发明凝胶组合物中应用的多元醇起增塑剂的作用，它用来稳定凝胶和增加它们的粘度。这些多元醇或它们的联合用来溶解抗真菌活性成分，例如氟康唑。

因此，例如氟康唑在本发明的凝胶组合物中是相对完全溶解的状态。多元醇也起湿润剂的作用，以便将水分保留在组合物中，防止水分丢失并且保护凝胶，使其不干燥在表面不形成痂。

纤维素聚合物可用作凝胶剂，它们起悬浮剂、粘度形成剂、增稠剂和膜形成剂的作用。此外，优选的在所述发明组合物中应用的纤维素聚合物是水状胶体。这样的水状胶体保护了阴道粘膜减少了刺激。

乳酸优选的被用来调整凝胶的 pH 值，虽然可以应用任何对于工艺中那些技术人员来说已知的 pH 调节剂。所述优选的 pH 值在大约 3.5-5.5 之间。由于一些抗真菌药物如氟康唑的溶解性是依赖于 pH 值的，所以为了能最大限度的溶解所述活性成分，将活性成分的 pH 值调整至合适的水平是优选的。例如氟康唑的溶解性在这个优选的 pH 值范围内确实是最大的。这也同样是阴道应用的优选 pH 值，因为健康阴道的 pH 值在大约 3.5-5 之间。

在配制本发明的阴道凝胶组合物过程中，优选的应用以下总组合物重量的百分比。

丙二醇	15%-25%
甘油	5%-15%
纤维素胶	1%-4%
抗真菌化合物	0.25%-2%
乳酸	充分将 pH 值调整至 3-7
水	加足至 100%

本发明的洗剂组合物将多元醇例如丙二醇和甘油与生育酚或维生素 E 一起应
用在外阴道局部应用的抗真菌药物。这些应用的洗剂是新的，因为所应用的
抗真菌药物实际上是完全溶解的，包括硝酸咪康唑，已知它很难溶解在工艺中所知
的各种溶剂中。这些可溶的组合物一个独特的优点是只要给予极少量吡咯抗真菌化
5 合物就能获得理想的缓解。这些应用使得它们所用于的组织如外阴部分有润滑和光
滑的感觉。

在配制所述发明外阴洗剂组合物的过程中，优选的应用以下总组合物重量的
百分比。

丙二醇	35%-50%
甘油	45%-55%
醋酸生育酚	0. 25%-1%
抗真菌化合物	0. 25%-2%

滚球的应用运用了理想熔点的聚乙二醇，例如聚乙二醇 1000，它的熔点大约
10 在 37 -40 之间，以及聚乙二醇 1450，它的熔点大约在 43-46之间，来形成一
种滚球制剂，能用它来应用所述抗真菌或其他活性成分，使它们完全溶解在聚乙烯
基质中。一种脂肪酸醇，优选的硬脂醇被加入，来提供硬度和白度，从而改善美观。
维生素 E 可被用来提高滚球制剂的润滑性。本发明的滚球制剂完全是水溶性的，因
此是可洗涤的。所以，这些组合物相对来说是不脏的。

15 在配制所述发明滚球制剂的过程中，优选的应用以下总组合物重量的百分比。

聚乙二醇 1000	90%-95%
聚乙二醇 1450	3%-7%
醋酸生育酚	0. 5%-1%
抗真菌化合物	0. 25%-2%
硬脂醇	0. 25%-1. 5%

所述发明局部外用组合物可通过手动应用输送。然而，为了避免污染输送，
并保持局部产品和感染部位接触，也可以通过棒、拭子、擦拭、卫生垫、裤衬里
(pantyliner)、冲洗、喷雾、滚搽、洗发剂、沉淀清洗剂溶液或膜-形成组合物包
括涂甲漆等应用。

20 在所述发明疗法的一种实施方案中，病人可服用单剂量口服氟康唑，大约是
25-150mg(虽然也可以应用更高的剂量，优选的从大约 150-250mg)并同时应用一种
局部外用乳膏包含大约 0. 5%-5%，优选 3%的氟康唑或一种包含大约 0. 25%-5%，优

选 1.5%的氟康唑凝胶。这种局部外用组合物每天可应用 1-3 次，持续 1-7 天。我们相信将这种局部外用乳膏和全身口服抗感染药联合应用会导致症状缓解出乎意料的快。此外，我们相信口服药物的剂量会基本上低至大约 100mg，因此降低了副反应和药物间相互作用的发生率。

5 在所述发明组合物和方法的另外一种实施方案中，服用一种口服剂量抗菌药，例如甲硝唑可以和包含一种或多种抗菌药物的局部外用组合物同时应用，用来治愈细菌性阴道炎。作为选择，服用一种口服剂量的抗菌药物可以和包含一种抗炎药物和/或皮肤润滑剂或皮肤保护剂的局部外用组合物同时应用。例如，全身治疗的口服给药可以通过每天应用 1-3 次包含吡咯的乳膏、洗剂或凝胶，持续大约 1-7 天来 10 同时进行。

另一方面，服用一种口服剂量的抗菌药物可以和包含一种缓冲剂的阴道内缓冲组合物组合物同时应用，优选的和包含一种抗炎药物和/或皮肤润滑剂或皮肤保护剂的局部外用组合物同时应用。奇怪的是，应用所述阴道内缓冲组合物和全身给药的抗菌药物一起作用完全消除了致病菌，使得恶臭和不正常分泌物的症状减到最小，15 并促使阴道内有益菌的重新定居。优选的，在全身施用抗菌药物后，应用所述发明阴道内缓冲组合物持续大约 3 周，虽然这样的应用可持续更长的时间。

在所述发明另外的一种实施方案中，口服氟康唑可以和包含一种抗炎药物和/或皮肤润滑剂或皮肤保护剂的局部外用组合物一起给药用来治愈外阴阴道炎的发生。

20 在实践中，本发明的组合物优选的可作为同时包含口服剂量药物和局部外用组合物的试剂盒提供在一个管中，以供手工或用涂药器、拭子、卫生巾、裤衬里、棒、擦拭或喷雾应用。

在本发明的另外一种实施方案中，口服药物，例如氟康唑等，可以被服用治疗阴道真菌感染，以现在批准的剂量(大约 150mg 单剂量或更高)或以较低剂量(优选的，大约 75mg-100mg，但更优选的大约少于 125mg)。同时或接着的应用总共 7 天，病人应该阴道内(例如进入她的阴道)每天施用包含一种或多于一种抗感染药物的阴道组合物。更优选的，可以将所述阴道组合物应用于外阴大约 3 天，最优选的是 1 天。和口服氟康唑治疗一起应用的同时，所述阴道内组合物可以和或不和先前描述了外阴组织局部外用组合物一起应用。

30 在本发明的组合物和方法中应用的抗感染药物可选自抗真菌、抗细菌、抗病毒、益生药物或它们的联合。所述抗真菌药物优选的是吡咯，更优选的是咪唑，包

括但不局限于下面的：伊曲康唑、氟康唑、沃利康唑(voriconazole)、特康唑、sapirconazole、芬替康唑、舍他康唑、posaconazole、酮康唑、咪康唑、益康唑、克霉唑、联苯苄唑、butaconazole、噻康唑、奥昔康唑、硫康唑、elubiol、异康唑、氟三唑、以及它们药学上可接受的盐和其他同类物。所述抗真菌药物也可以是
5 一种丙烯胺或来自于其他化学家族的物质，包括但不限于，特比萘芬、萘替芬、阿莫罗芬、布替那芬、环吡司、灰黄霉素、十一烯酸、卤普罗近、托萘酯、制霉菌素、碘、利洛吡司、BAY108888、绛红霉素以及它们药学上可接受的盐。所述抗菌药物优选的包括但不局限于甲硝唑、氯洁霉素(clindamycine)、替硝唑、奥硝唑、塞克硝唑、refaximin、丙大观霉素、绛红霉素和它们药学上可接受的盐等。所述
10 抗病毒药物优选的包括但不局限于免疫调节剂，更优选的咪喹莫特(lmiquimod)，它的衍生物，podoflox、鬼臼树脂、 α -干扰素、reticulos、西多福韦、壬苯醇醚-9 和它们药学上可接受的盐。所述益生药物优选的是益生有机体，包括但不限于，乳杆菌属和双歧杆菌属，优选是鼠李糖乳杆菌(*L. rhamnosus*)、嗜酸乳杆菌(*L. acidophilus*)、发酵乳杆菌(*L. fermentum*)、干酪乳杆菌(*L. casei*)、路氏乳杆
15 菌(*L. reuteri*)、卷曲乳杆菌(*L. crispatus*)、植物乳杆菌(*L. plantarum*)、类干酪乳杆菌(*L. paracasei*)、詹氏乳杆菌(*L. jensenii*)、加氏乳杆菌(*L. gasseri*)、纤维二糖乳杆菌(*L. cellobiosis*)、短乳杆菌(*L. brevis*)、德氏乳杆菌(*L. delbrueckii*)、瑞士乳杆菌(*L. helveticus*)、唾液乳杆菌(*L. salivarius*)、丘状菌落乳杆菌(*L. collinoides*)、布氏乳杆菌(*L. buchneri*)、罗氏乳杆菌(*L. rogosai*)、双歧乳杆
20 菌(*L. bifidum*)、双歧双歧杆菌(*B. bifidum*)、短双歧杆菌(*B. breve*)、青春双歧杆菌(*B. adolescens*)或长双歧杆菌(*B. longum*)等。

在所述发明另外一种实施方案中，服用口服药物如氟康唑可以批准剂量用来治疗皮肤真菌感染，例如大约 150mg 或更低剂量。同时和接下去的应用总共大约 7 天，病人每天将包含一种或多种抗感染药物的局部组合物，例如抗真菌药物应用到
25 他或她的皮肤上。

优选的，治疗皮肤真菌感染的口服剂量每周给予一次，持续 4 周，更优选的持续 2 周，最优选的给予一次作为单剂量治疗。在局部组合物中的抗真菌药物优选的是咪唑，包括咪康唑、益康唑和酮康唑。在一种更优选的实施方案中，口服氟康唑和包含另外一种咪唑抗真菌化合物的局部组合物一起用来治疗局部真菌感染。我们相信在氟康唑和咪唑之间会存在积极的抗感染作用，它们会缩短协同治疗皮肤真菌感染的时间，例如脚癣、体癣、股癣和头癣。优选的，给予一次口服氟康唑剂量
30

以及一种局部抗真菌组合物施用 7 天或更少，优选的为 3 天。

也希望所述发明局部抗真菌组合物能使得不适症状快速缓解，例如痒、皮疹和鳞屑，通过快速消灭附着在表皮的真菌，阻止刺激皮肤毒素的形成，然而口服氟康唑治疗保证了迅速并确实完全消除在表皮粘膜层下面的感染。

5 在所述发明另外一种实施方案中，口服药物，例如氟康唑或其他有效的全身抗真菌化合物可被服用来治疗脚趾甲或手指甲真菌感染(甲霉菌病)。一种有效剂量的氟康唑可以大于，但优选的就是大约 150mg，或更低剂量(优选的，大约 75mg-100mg，但可能少于 125mg)，可给药一至多天总共持续 6-12 个月。病人优选的每天应用，更优选的每周一次或两次，包含一种或多种抗感染药物的局部组合物，例如抗真菌药物，将它们应用于他或她被真菌感染的指甲和周围皮肤。优选的，治疗指甲真菌感染的口服氟康唑剂量每周给予一次，持续大约 12 周，更优选的大约 8 周，最优选的大约 4 周。在局部组合物中抗真菌药物优选的是咪唑，包括咪康唑、益康唑和酮康唑。奇怪的是，氟康唑和咪唑的联合应用使得指甲真菌感染的协同治疗所需时间要比预期的短。来自所述局部组合物的抗真菌药物渗入甲板并进入下面的甲床，而口服氟康唑从血液循环迁移进入指甲基质和甲床，并进入甲板发挥抗真菌作用，基本上完全消灭指甲和周围皮肤组织中的真菌病原体。

20 这种联合治疗应提供比现在应用的局部甲霉菌病产品有更好的效果和更短的治疗时间，所需要的口服氟康唑要比现在口服治疗少，因此减少了任何潜在的药物副作用。在其他实施方案中，其他被批准的抗真菌化合物也可以以相似的方法口服施用和局部抗真菌治疗一起获得较短的治疗持续时间、更低可能的副作用和更好的病人顺从性。

所述发明中用来治疗皮肤和指甲真菌感染的局部抗真菌组合物可以是任何药学上可接受的剂量形式，包括但不限于乳剂、洗剂、溶液、喷雾、气溶胶、粉末、软膏、凝胶、膜形成制剂、沉淀制剂、甲漆、漂洗制剂、洗发剂和调节剂。

25 以下所述发明组合物、疗法和方法的实施例起阐明但不局限所述发明范围的作用。

实施例 1：局部外用乳剂的例子

A: 抗真菌乳剂：所述发明一种抗真菌乳剂可应用下面的成分，通过上面给出的和那些为工艺中普遍技术员所知的步骤制造：

成分	<u>重量/重量%</u>
鲸蜡醇	3.00
硬脂醇	8.50
异丙基肉豆蔻酸酯	1.00
丙二醇	20.00
聚山梨醇酯 60	3.00
咪唑抗真菌药物	0.25–2.00

5 (优选的是氟康唑和硝酸咪康唑)

苯甲酸	0.10–0.50
氢氧化钾或	pH 值调整至
乳酸	3.5–5.5
水	QS 至 100%

B. 抗菌组合物：本发明的抗菌组合物可应用以下成分制造：

成分	<u>重量/重量%</u>
鲸蜡醇	3
硬脂醇	8.5
异丙基肉豆蔻酸酯	1
丙二醇	20
聚山梨醇酯 60	3
抗菌药物	0.25–2(甲硝唑)
苯甲酸	0.1–0.5
氢氧化钾或	pH 值调整至
乳酸	3.5–5.5
水	QS 至 100%

C. 润肤组合物：一种润肤组合物可根据所述发明应用以下成分制造：

<u>成分</u>	<u>重量/重量%</u>
鲸蜡醇	3
硬脂醇	8.5
异丙基肉豆蔻酸酯	1
丙二醇	20
聚山梨醇酯 60	3
润滑药物 (例如鲨鱼肝油)	约 0.25-2
苯甲酸	0.1-0.5
氢氧化钾或	pH 值调整至
乳酸	3.5-5.5
水	QS 至 100%

D. 凝胶组合物：

一种局部外用的凝胶组合物可根据所述发明应用以下成分制造：

<u>成分</u>	<u>重量/重量%</u>
氟康唑	1
丙二醇	20
甘油	10
纤维素羧甲醚	2
乳酸	(pH 值调整至 3.5-5.5)
纯水	QS 至 100%

5

E. 洗剂组合物：

一种局部外用的洗剂组合物可根据所述发明应用以下成分制造：

<u>成分</u>	<u>重量/重量%</u>
氟康唑或硝酸咪康唑	0.25
丙二醇	44.25
甘油	50
维生素 E	0.5
总计	100%

F. 滚球组合物:

一种局部外用的滚球组合物可根据所述发明应用以下成分制造:

<u>成分</u>	<u>重量/重量%</u>
氟康唑或硝酸咪康唑	0.25
聚乙二醇 1000	94.00
聚乙二醇 1450	4.00
维生素 E	0.25
硬脂醇	0.50
总计	100%

实施例 2: 当和包含抗真菌活性成分的局部外用组合物联合应用时需要的较低

5 剂量的口服抗真菌活性药物

包含(1)大约 100mg 或(2)大约 75mg 氟康唑的口服剂量可以以单次口服剂量和一种包含氟康唑的外用乳剂、凝胶或洗剂联合应用, 正如上面例 1A、1D 或 1E 所述的, 每天应用大约 1-3 次, 持续大概 1-7 天。

所述新型的口服和局部氟康唑联合疗法将在双盲、随机、平行组临床试验中
10 研究, 评估阴道酵母菌感染的治愈效果以及通过病人评价外阴阴道症状缓解的速度
和完全度。将指导病人在基准调查那天服用一次口服片剂。在完成筛选步骤后, 指
导病人在服用单次口服剂量后每天将局部制剂用至外阴 2-3 次持续 7 天。当在
21-30 天后安排的回访时, 评价治疗真菌临床治愈率。

15 实施例 3: 当阴道抗真菌药物和局部外阴组合物联合应用时, 感觉到症状缓解
更快(临床治愈)

一种口服氟康唑和不包含抗真菌药物的局部外阴组合物的联合疗法将在双
盲、随机平行组临床试验中研究, 评估阴道酵母菌感染的治愈效果以及通过病人评
价外阴阴道症状缓解的速度和完全度。

20 在完成筛选步骤后, 将指导病人在基准调查那天服用一次口服片剂。病人在
服用单次口服剂量后每天将局部制剂用至外阴 2-3 次持续 7 天。在施用口服片剂并
应用局部制剂后, 病人将每半小时记录一次她们的外阴阴道症状, 持续 3 小时(30
分、60 分、90 分、120 分、150 分和 180 分)。接着, 在第 2-7 天, 病人将记录她
们的症状和应用乳剂的日期和次数。也记录症状开始部分缓解的时间以及完全缓解

的时间。

实施例 4：局部外用组合物的新型输送形式

A. 涂药器棒或拭子

5 一种棒带有浸透了乳剂(例 1A)、凝胶(例 1D)或洗剂(例 1E)的棉花尖涂药器可被用来应用所述配方 1A、1D 或 1E，每天大约 1-3 次，持续 1-7 天。

B. 擦拭

10 一种由软的非纺织或纺织物构成的 1.5”×1.5”拭子，优选是浸透乳剂(例 1A)、凝胶(例 1D)或洗剂(例 1E)的棉花和人造纤维混合物，每天应用 1-3 次，持续 1-7 天。

C. 卫生垫或裤衬里

15 一种浸透乳剂(例 1A)、凝胶(例 1D)或洗剂(例 1E)的卫生巾或裤衬里，每天应用 1-3 次，持续 1-7 天。

D. 喷雾

20 通过泵或气溶胶将洗剂(例 1E)作喷雾用，每天 1-3 次，持续 1-7 天。

所述气溶胶喷雾包括以下组分：

推进剂

容器

阀和致动器

25 产品浓缩液

所述产品浓缩液包含溶解状态的抗真菌药，作为例 1E 的澄清溶液。

所述优选的推进剂是碳氢化合物推进剂，选自丁烷、异丁烷或丙烷或它们的联合。

25 容器可以是白铁的、铝的、不锈钢或玻璃的，必须在 130°F 下耐受 140-180psig 的压力。

所应用的阀将出自自由食物和药品管理局关于药物气溶胶批准的材料构成。

所述致动器可以是这样的，它能传输和引导以合适并所希望的形式的喷雾，使得阀容易开放和关闭。

E. 滚搽

30 例 1F 可被应用于一种和滚球接触的贮器，每天应用 1-3 次，持续 1-7 天。

例 5：口服施用氟康唑并且外部应用硝酸咪康唑，包括应用乳剂组合物
联合疗法包括单剂量的口服氟康唑和包含 1-4% 硝酸咪康唑的外用外阴乳剂。
所述乳剂和商业得自于 Monistat®-7 或 Monistat®-3 (Personal Products 公
司, Skillman, 新泽西) 的硝酸咪康唑配方是相同的，每天外用 1 次、2 次或 3 次，
5 持续 1-7 天。

实施例 6：氟康唑在体外人皮肤中的渗透。

6A. 体外 1% 氟康唑凝胶和 3% 氟康唑乳剂渗透通过人阴道粘膜。

这项实验的目标是为了评价 1% 氟康唑凝胶(例 1D)或 3% 氟康唑乳剂(例 1A)通
10 过人阴道粘膜的渗透。全厚的人阴道粘膜从国家疾病研究中心(Philadelphia, PA)
或人类组织合作网(Philadelphia, PA)获得。

剪切阴道粘膜并放在 5-mm 直径的 Franz 弥散细胞上(n=3)。正常的盐溶液(也
包含 0.01% 的抗菌药物)用作接收液体。将所述接收液体用磁搅拌棒混合，通过循
环水浴保持在 37°C，其中循环水通过弥散细胞的水套。在使用前用 ³H-水评价人阴
15 道粘膜的完整性。

在研究的一开始，应用注射器将大约 100μl 剂量的氟康唑凝胶或乳剂用在粘
膜表面。接着在施用剂量后用石蜡膜覆盖供体细胞实现阻断，从而模拟了应用环境。
在施用剂量后 72 小时定期的对接收液体取样(300μl)。每次取样后，所述弥散细胞
重新用新鲜接收液体补充至所述记录的体积。通过高性能液体色谱法(HPLC)分析接
收液体中实验材料的氟康唑含量。每个配方中氟康唑渗透通过人阴道粘膜的通量
20 (稳定状态渗透率)根据这个体外渗透实验测定。

氟康唑凝胶和乳剂的通量是 0.8±0.4μg/cm²/小时。

6B. 来自含氟康唑水溶液在体外通过人尸体皮肤氟康唑的渗透性

25 三种水溶液应用于这项实验：氟康唑-饱和的盐溶液，氟康唑-饱和 45% 的丙二
醇水溶液，以及氟康唑-饱和的聚乙二醇(PEG)400 溶液。分别测定每种溶液中的氟
康唑浓度。一种人尸体皮肤样本(女性，45 岁，腹部)从 Philadelphia 国家疾病研
究中心获得，并应用 padgett 氏植皮刀切皮至 350μm(Kansas, MO)。所述的实验步
骤和例 6A 中所述的相似。结果显示如下：

组成	氟康唑	氟康唑
<u>水溶液</u>	<u>氟康唑</u>	通量(ng/cm ² /hr)
盐水	0.5%	7±2(n=3)
45%丙二醇	1.7%	5(n=2)
45%聚乙二醇	1.5%	3(n=2)

例 6A 和 6B 的渗透结果证明氟康唑进入并通过人阴道粘膜和皮肤的渗透率是极低的，虽然前者大约是后者的 100–200 倍。对于氟康唑皮肤和阴道粘膜的低渗透率这一惊奇的发现有实际的意义：它表明，在外阴阴道局部应用外用氟康唑乳剂或凝胶后，可以被吸收入体内的氟康唑量是可以忽略的。因此，局部应用的氟康唑会从靶位点通过吸收过程消除。数据还证明，如果氟康唑仅仅通过口服片剂施用给病人，能够经扩散通过皮肤和粘膜屏障到达外阴阴道部位的氟康唑的量是十分低的。这将解释临床的发现，然而在口服给药后氟康唑达到血浆峰浓度的时间仅仅大约是 3 小时 (Debruyne D, “氟康唑在浅表的和全身的真菌病中的临床药代动力学”，Clinic. Pharmacokinet, 33:1, 第 52–77 页, 1997 年 7 月)，症状开始缓解的平均时间大约是 2.4 天 (Slavin, MB 等 “单剂量口服氟康唑和阴道内特康唑在治疗念珠菌阴道炎中的对比和实验性研究” J. Fla. Med. Assoc., 79:10, 693–696 页, 1992 年 10 月)。已经报导氟康唑在单剂量口服给药后，在 2–3 天内到达阴道组织和阴道液 (2000 Physician's Desk Reference, Medical Economics 有限公司, Montvale, NJ, 页 2338–2342)。

因此，局部外用包含氟康唑的乳剂或凝胶不仅仅希望，惊奇的，明显的减少外阴阴道念珠菌病病人症状缓解的开始时间，而且有延长治疗的作用。它也表明用氟康唑组合物局部治疗，可大大减少口服氟康唑的剂量，因为已经在局部组织中迅速达到了较高的药物浓度。

20 实施例 7:

在体外局部氟康唑凝胶和乳剂与商业上应用的硝酸咪康唑乳剂对组织刺激的对比评价

经常应用体外微粒体酶减少的方法评价潜在的真皮刺激，这种方法由 Beridge, MV 等描述 (“应用四唑盐、进行细胞繁殖测定的生物化学和细胞学基础” Bioclemica, 4, pages 14–19, 1996)。以下商业生物测定试剂盒试剂盒是根据这个原则应用的：EpiDerm™ 皮肤模型生物测定试剂盒试剂盒 (MatTek 公司, Ashland, MA)。

简单的说，生物测定通过将试验组合物放置在培养的人表皮细胞膜表面上测定其毒性，随着时间的过去通过接触试验组合物引起的表皮细胞死亡百分比提供定量测定试验组合物的潜在真皮刺激。

先前提及的生物测定应用 EpiDerm™ 皮肤模型生物测定试剂盒试剂盒实施，采用标准的实验步骤，应用 1% 氟康唑凝胶(例 1D)乳剂、3% 氟康唑乳剂(例 1A)和一种包含 2% 硝酸咪康唑商业上应用的外部症状(痒)缓解乳剂(monistat? 外阴乳剂，Advanced Care Products, Ortho Pharmaceutical 公司，Raritan, NJ)。

所述试验结果总结如下，

试验组合物	24 小时存活细胞%
10 1% 氟康唑凝胶	80%
3% 氟康唑乳剂	97%
2% 硝酸咪康唑乳剂	60%

奇怪的是，所述氟康唑凝胶和商业上应用的除痒乳剂相比，在 24 小时时有明显更高的表皮细胞存活百分比。当比较 3% 氟康唑和 2% 硝酸咪康唑乳剂时，所述对比更显著和惊人。结果表明所有氟康唑组合物要比商业上应用的除痒乳剂刺激小得多，温和的多。外用除痒组合物的这个特性对于病人来说是十分重要的，这种病人已经饱受由致病真菌毒素引起的皮肤刺激症状之苦。

实施例 8. 临床前的数据

20 8A. 体外数据

对于 3% 氟康唑乳剂和 1% 氟康唑凝胶进行体外临床前 EpiDerm™ 测定。应用所述 EpiDerm™ 皮肤模型生物测定试剂盒试剂盒评价所述试验材料的潜在真皮刺激。应用所述 MTT 转化测定评价暴露于所述试验物质后的细胞代谢，所述各种暴露时间后的结果是 ET_{50} ，持续暴露导致在试验物质处理过的 EpiDerm™ 培养基中 MTT 与对照相比转化降低 50%。测定 3% 氟康唑乳剂的 ET_{50} 值要比 24 小时大，具有细胞存活率是 97.1%。测定 1% 氟康唑凝胶的 ET_{50} 值要比 24 小时大，具有 24 小时暴露的细胞存活百分比是 79.7%。因此，这项发明的 3% 氟康唑乳剂和 1% 氟康唑凝胶配方被预测对于阴道上皮是没有刺激的。

应用人阴道组织切片的体外经皮吸收实验分别应用 3% 氟康唑乳剂和 1% 氟康唑凝胶剂在无限制剂量条件下实施。进行所述实验 72 小时，通过 HPLC 测定弥散细胞接收液体中氟康唑的浓度。实验测定的 3% 氟康唑乳剂的真皮通量 (J) 是

0.8±0.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{小时}$ (n=3; 95%CI), 1%氟康唑凝胶剂的真皮通量是0.8±0.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{小时}$ (n=3; 95%CI)

8B. 体内毒性数据

进行10天的兔阴道刺激检测, 来测定3%氟康唑乳剂和1%氟康唑凝胶对于阴道上皮的刺激潜力。在这项研究中, 对于它们各自的10只兔组每天分别阴道施用1ml/剂量的3%氟康唑乳剂或1%氟康唑凝胶, 持续10天。此外, 对于各自的6只兔组每天分别阴道施用1ml/剂量的氟康唑乳剂安慰剂或氟康唑凝胶安慰剂, 持续10天。一个6只动物的模仿对照也包括在这项研究中。在第10天将所有动物杀死。对兔子每天阴道施用3%氟康唑乳剂、1%氟康唑凝胶和它们各自的安慰剂不会在试验动物的外观、行为或体重增加产生任何明显的药理毒性反应或副作用。在大体验尸的过程中, 没有发现任何明显的副作用。将阴道组织固定并提交组织学分析。对组织的上皮、白细胞浸润、血管充血和水肿进行评价并评分。对兔子连续10天阴道施用3%氟康唑乳剂、氟康唑乳剂安慰剂、1%氟康唑凝胶和氟康唑凝胶安慰剂会使得阴道刺激最小, 阴道上皮的平均综合分数分别是2.7、3.4、1.7、1.8。所述试验物质和安慰剂的平均综合分数和所述模仿对照组的综合分数2.2相似。总的平均严重度分数低于11.5, 阴道对于3%氟康唑乳剂、1%氟康唑凝胶和它们各自的安慰剂的反应评分级是可以接受的。所述3%氟康唑乳剂、1%氟康唑凝胶和它们各自的安慰剂对于兔阴道上皮的刺激是最小。

进行3-天的兔阴茎刺激研究。在这项研究中, 将0.2ml/剂量的3%氟康唑乳剂或1%氟康唑凝胶以及它们各自的安慰剂通过直接应用于每组各个动物的阴茎来给药, 每天持续4小时, 连续3天。评价5组雄性新西兰白兔(总共21只)。3只兔子作为接受0.9%盐水的模仿对照。每个试验组中的6只兔子接受3%氟康唑乳剂或1%氟康唑凝胶。每个安慰剂组中的3只兔子接受3%氟康唑乳剂的安慰剂或1%氟康唑凝胶的安慰剂。接着检查所有动物的试验部位, 并对给予剂量前、第1天、第2天以及最后治疗后大约24小时和48小时(第3天和第4天)的红斑和水肿症状进行评分。宏观上, 所有组中都会产生的少量刺激(瞬间、轻微的红斑)。微观上, 在模仿对照组、3%氟康唑乳剂组和氟康唑凝胶安慰剂组中观察到一些损害。这些损害通常发生并且和试验物质是无关的。在氟康唑乳剂安慰剂组、1%氟康唑凝胶组和氟康唑凝胶安慰剂组中观察到慢性活动的炎症。这种炎症被认为是最小的。1%氟康唑凝胶组全部都有损害但炎症仍被认为是最小的。

在这项研究存活期间作的观察, 和大体验尸观察一样表明对于3%氟康唑乳剂、

1%氟康唑凝胶以及它们各自的安慰剂没有明显的发现。所有组的平均刺激分数和模仿对照组的平均刺激分数是相似的。所述 3%氟康唑乳剂、1%氟康唑凝胶以及它们各自的安慰剂被认为对于兔子阴茎上皮是无刺激的。

在哈特利白化变种豚鼠中评价 3%氟康唑乳剂或 1%氟康唑凝胶的真皮致敏潜力。
5 用 3%氟康唑乳剂局部处理 5 只雄性和 5 只雌性的豚鼠，每周一次持续 3 周。
用 1%氟康唑凝胶局部处理 5 只雄性和 5 只雌性的豚鼠。在 2 周的间歇期之后，进行攻击，即用 3%氟康唑乳剂和 1%氟康唑凝胶局部处理每组 20 只试验和 10 只先前未处理的(未实验的)攻击对照豚鼠。将实验动物的攻击反应和攻击对照动物的反应作比较。在用 3%氟康唑乳剂和 1%氟康唑凝胶免疫攻击后，在 24 小时和 48 小时的
10 记分间隔分别将所有试验和攻击对照动物的真皮积分记为 0。因此，对于 3%氟康唑乳剂和 1%氟康唑凝胶来说，试验和攻击对照动物的组平均真皮分数记为 0.0。根据这项研究，3%氟康唑乳剂和 1%氟康唑凝胶被认为在白化豚鼠中不是接触致敏剂。

实施例 9：体内口服氟康唑和局部氟康唑的联合施用

15 35 只阴道感染白色念珠菌的雌性白化兔子随机分配至 7 个剂量组中，每组 5 只。一组阴道感染的兔子是未处理的兔，将它们用口服剂量 0.5、1.0 或 2.0mg/kg 氟康唑单独或联合 50μl 应用于阴道周围的 3%氟康唑乳剂治疗一次(研究的第一天)。给予剂量 72 小时之后，0.5、1.0 和 2.0mg/kg 氟康唑剂量组中分别 40%、100% 和 60% 的兔子没有白色念珠菌，这是通过将它们的阴道粘膜培养物和 20% 为未治疗
20 组兔子作比较确定的。联合施用口服氟康唑和阴道周围应用 3%氟康唑乳剂的兔子在施用 0.5、1.0 和 2.0mg/kg 剂量口服氟康唑 72 小时后，获得 100%、100% 和 80% 的阴性阴道培养结果。可以见到和口服氟康唑所见的轻微刺激相比，在接受口服氟康唑和 3%氟康唑外用乳剂的组中阴道上皮刺激最小。组织学上，阴道上皮的白细胞浸润要比接受外用乳剂的组少。这证明了当 3%氟康唑外用乳剂和口服剂量联合
25 应用时症状就有缓解。两种治疗中的氟康唑的血清水平是相同的。因此，口服施用氟康唑联合 3%氟康唑阴道外用乳剂要比单独口服氟康唑在治疗阴道念珠菌病的效果更好，对阴道上皮的刺激更小，并且不会增加氟康唑的全身暴露。

实施例 10：口服氟康唑和局部硝酸咪康唑或局部氟康唑的联合施用

30 21 只接种白色念珠菌的雌性(Hra:NZW)SPF 兔子被随机分配至 4 个剂量组中，组 1 中有 3 只兔子，组 2 至组 4 中每个剂量组有 6 只兔子。分配至组 1 的兔子不作

处理。分配至组 2-组 4 的兔子在第一天口服给药一次 3mg/kg 的氟康唑。

氟康唑凝胶(1%)、氟康唑乳剂(3%)或硝酸咪康唑乳剂(2%)以 50 μ /兔子的剂量
体积分别阴道周围应用 3 天(研究的第 1 天、第 2 天和第 3 天)。没有观察到和试验
物质相关的临床副作用。体重、体重改变和喂养消耗值不受试验物质的影响。评定
5 阴道刺激分数每一组都是最小的，组 1-组 4 的综合分数分别是 3、2、3 和 4。这些
分数表明和硝酸咪康唑 2% 乳剂相比氟康唑乳剂和凝胶有较少的刺激倾向。

实施例 11：口服施用氟康唑和外部应用包含氟康唑的乳剂或凝胶组合物

这种联合疗法包括用一种单剂量的口服氟康唑和包含 1-3% 氟康唑的局部外用
10 乳剂治疗运动足或其他局部真菌感染，例如体癣、股癣或头癣。

所述局部外用的氟康唑可选自例 1，并且应该外用每天 1 或 2 次，持续 3-5
天。