

一种以苯甲酸和有机酸防腐剂相联合作为有效成分的组合物及其用途

技术领域

本发明涉及一种用于对阴道正常乳酸杆菌的抑制作用较弱、但对阴道真菌和/或阴道致病性乳酸杆菌的抑制作用较强的阴道用组合物以及相关的制备用途。本发明的组合物特别用于抑制阴道真菌、和/或抑制阴道致病性乳酸杆菌、和/或促进阴道正常乳酸杆菌、和/或维护阴道正常酸度、和/或调节阴道微生态、和/或调节阴道微生物、和/或选择性阴道脱污染。

背景技术

女性阴道黏膜表面适宜细菌、真菌等微生物栖居。在健康状态下，女性阴道黏膜表面栖居的细菌通常以粗大的革兰阳性杆菌为主，称为“阴道正常菌群”。此类粗大革兰阳性杆菌大多数属于乳酸杆菌的范畴，以乳杆菌为主，能代谢阴道黏膜上皮细胞中的糖原产酸，使阴道酸度保持在 pH 值 3.5~4.5（优选 3.8~4.1）的范围。阴道酸度对女性生殖道健康和抵御病菌感染极为重要，一旦阴道菌群或阴道酸度发生异常改变，则阴道感染各种病菌的几率就会大幅上升。

很多因素均可干扰阴道正常菌群和阴道酸度，使女性阴道抗御病菌感染的能力下降，因而妇女阴道微生物疾病极为常见。

在阴道微生物疾病中，真菌性阴道炎（Candidal vaginitis）、细菌性阴道病（Bacterial vaginosis）、细胞溶解性阴道病（Cytolytic vaginosis, CV）、老年性阴道炎较为常见。它们都与阴道酸度的病理性改变有关：据文献报道，如果患者有阴部瘙痒、

灼痛等不适症状且阴道 pH 为 4.0~4.5, 诊断为真菌性阴道炎的可能性大^[1], 若患者有阴部瘙痒、灼痛等症状且 pH 值在 4.0 或以下, 诊断为细胞溶解性阴道病的可能性大^[1]。本发明人经研究发现: 细胞溶解性阴道病的 pH 大多在 4.0 或以下、尤其是 3.8 或以下, 真菌性阴道炎的 pH 大多在 4.5 以下、尤其是 4.1 以下。所以阴道 pH 在 4.0 或以下, 可能是真菌性阴道炎, 也可能是细胞溶解性阴道病。如果患者阴部有瘙痒、臭味等不适症状且其阴道 pH4.5 或以上, 则诊断为细菌性阴道病的可能性大^[2]。老年性阴道炎的阴道 pH 也在 4.5 以上。

经研究, 本发明人发现真菌性阴道炎、尤其是反复发作的顽固性真菌性阴道炎, 主要以内源性感染为主。阴道内乳酸杆菌产酸形成酸性微环境, 使以假丝酵母菌为代表的真菌过度生长并产生毒素, 从而引起阴道炎症, 其时阴道菌群大多以乳酸杆菌为主, 此特征在反复发作的顽固性真菌性阴道炎病例尤为突出。患者阴道分泌物中可查出假丝酵母菌的菌丝或孢子, 阴道分泌物 pH 值常在 4.5、甚至 4.1 以下。临床症状有外阴瘙痒、灼痛, 及尿痛、性交痛等, 以来月经前最突出, 月经期及经后缓解, 现有治疗方法是用各种抗真菌化学药或抗生素如酮康唑、制霉菌素等治疗。

细胞溶解性阴道病也与阴道乳酸杆菌过度生长和产酸、阴道 pH 值过低有关。取阴道分泌物检查可见粗长的革兰氏阳性杆菌, 但不能查见假丝酵母菌菌丝或孢子。患者的阴道酸度较强, 阴道分泌物 pH 值通常低于 4.0, 临床症状与真菌性阴道炎类似, 也为外阴瘙痒、灼痛, 及尿痛、性交痛等, 来月经前症状最重, 月经期及经后显著缓解, 周期性发作。治疗方法主要是用碳酸氢钠碱性溶液坐盆清洗来中和阴道分泌物的高酸性, 以及用抗生素奥格门丁 (Augmentin,

Amoxicillin+Clavulanic acid) 抑制乳酸杆菌。

细菌性阴道病则与阴道乳酸杆菌减少、阴道酸度减弱有关，阴道 pH 值高于 4.5，厌氧菌等大量生长繁殖，形成“多微生物综合征”，临床表现为阴道外阴瘙痒、白带鱼腥味等不适。老年性阴道炎的阴道乳酸杆菌减少、阴道酸度减弱，常表现为阴道外阴瘙痒、疼痛等不适。

上述阴道微生物疾病的治疗，目前主要采取抑菌或杀菌的方法，如真菌性阴道炎治疗选用氟康唑、制霉菌素、克霉唑等抗真菌药物抑制杀灭真菌，细胞溶解性阴道病治疗选用奥格门丁等抗菌药物杀灭乳酸杆菌，细菌性阴道病用甲硝唑杀灭厌氧菌，等等。

经过多年的研究和临床实践，本发明人发现上述抗菌治疗在抑制或杀灭致病性细菌的同时，也杀灭阴道正常乳酸杆菌、破坏阴道酸度，使阴道天然抗感染力降低，病菌易于定植，导致反复感染或感染迁延不愈。如何在治疗阴道感染的过程中避免破坏阴道正常乳酸杆菌和阴道酸度，保护阴道天然抗感染屏障，是长期以来一直没有解决的问题，也是当前以杀菌、抗菌为主的各种阴道感染性疾病治疗方法所面临的共同问题。

本发明人在专利申请 PCT/CN2006/000826 中公开了以糖和苯甲酸和/或其钠盐相联合作为有效成分的组合物的，用于调节阴道菌群和阴道酸度。其中，糖具有促进乳酸杆菌的作用，苯甲酸和/或其钠盐在阴道酸度过强时显著抑制乳酸杆菌。该发明的组合物在阴道乳酸杆菌稀少、阴道酸度减弱时促进乳酸杆菌生长与产酸，而在阴道酸度过强时抑制乳酸杆菌产酸，因而能使异常的阴道菌群恢复为以乳酸杆菌为主的正常菌群，并始终保持阴道酸度在 pH 值为 3.5~4.5 (优选 3.8~4.1) 的范围。其中提及含抗真菌药物的该组合物可用

于治疗真菌性阴道炎,但未提及苯甲酸和/或其钠盐本身具有预防或治疗真菌性阴道炎的作用,更未提及小剂量的苯甲酸和/或其钠盐与小剂量脱氢乙酸和/或其钠盐、和/或小剂量丙酸和/或其盐、和/或小剂量山梨酸和/或其盐等有机酸防腐剂配伍,对阴道真菌具有协同抑制作用。

低剂量苯甲酸和/或其钠盐作为防腐剂被广泛应用于食品和药品制造领域,其在内服或外用制剂中作为防腐剂的有效浓度通常为0.1~0.2%^[3],苯甲酸钠在中性或微酸性药物制剂中作为防腐剂的浓度通常为0.5%^[4];含6~12%高浓度的苯甲酸酞剂或软膏剂可用于治疗手足癣^[5]。但未见单独以苯甲酸和/或其钠盐尤其0.2%以下的低剂量苯甲酸和/或其钠盐作为有效成分的组合物,亦未见同时含有低剂量苯甲酸和/或其钠盐与低剂量的其它有机酸类防腐剂配伍作为有效成分的阴道用组合物。

高浓度丙酸和/或其盐、以及山梨酸和/或其盐,作为治疗药物被用于减轻阴道不适症状。美国FDA在Federal Register/ Vol. 48, No. 199, 46704/ October 12, 1983/ Proposed Rules的资料显示,单次剂量高达2.3克、浓度高达20%的丙酸盐(钙盐或钠盐)阴道制剂安全有效,对真菌和革兰氏阳性球菌具有抑制作用;另还有文献显示,丙酸钠的药用浓度在滴眼剂为5%,在抗真菌溶液为5~10%^[6];未见以0.5%或以下的丙酸或其盐为有效成分的阴道用组合物。

脱氢乙酸通常可以作为抗癣药物,在0.05~0.5%的浓度对多种常见的致病真菌都有较好的抑制作用^[7]。但未见浓度在0.05%以下的脱氢乙酸或其盐用于抗致病性真菌。

美国FDA在Federal Register/ Vol. 48, No. 199, 46704/ October 13, 1983 / Proposed Rules的资料显示,含1~3%山梨酸

钾的阴道洗液被认为安全有效，未见以 1%、甚至 0.1% 或以下的山梨酸或其盐为有效成分的阴道用组合物。

综上所述，未见以小剂量苯甲酸和/或其钠盐与有机酸防腐剂脱氢乙酸和/或其钠盐、和/或小剂量丙酸和/或其盐、和/或小剂量山梨酸和/或其盐相联合，作为阴道用抗（抑）菌组合物有效成分的报道。

发明内容

本发明的目的是提供一种用于对阴道正常乳酸杆菌的抑制作用较弱、但对阴道真菌和/或阴道致病性乳酸杆菌的抑制作用较强的阴道用组合物。

本发明的再一个目的是提供一种阴道用组合物，所述组合物可以用于抑制阴道真菌、和/或抑制阴道致病性乳酸杆菌、和/或促进阴道正常乳酸杆菌、和/或维护阴道正常酸度、和/或调节阴道微生态、和/或调节阴道微生物、和/或选择性阴道脱污染 (selective vaginal decontamination)。

本发明的进一步的一个目的是提供一种阴道用组合物，所述组合物可用于消除或减轻阴道外阴瘙痒、疼痛、和/或性交痛等不适，和/或改善白带性状，和/或消除白带臭味，和/或清洁护理阴道。

根据本发明的组合物可以用于预防和/或治疗阴道微生物疾病，其中所述阴道微生物疾病选自真菌性阴道炎、或细胞溶解性阴道病、或阴道菌群失调和老年性阴道炎。

为了研究调节阴道菌群的方法，本发明人多年来进行了大量体外和体内研究。发现虽然专利文献 PCT/CN2006/000826 中以糖和苯甲酸和/或其钠盐相联合作为有效成分的组合物能够双向调节阴道

菌群和阴道酸度，即在阴道中的乳酸杆菌数量稀少、阴道酸度过弱时促进乳酸杆菌生长与产酸，而在阴道中的乳酸杆菌数量多、酸度过强时抑制乳酸杆菌产酸，但仍然会有继发阴道真菌过度生长和真菌感染的危险。经过大量研究和积累，本发明人进一步开发了苯甲酸和/或其钠盐在体内的作用特点：在能有效抑制阴道真菌（典型的为假丝酵母菌）的剂量或浓度，其对阴道乳酸杆菌也有显著抑制作用；在对阴道乳酸杆菌无显著抑制作用的剂量或浓度，其亦不能很有效地抑制阴道真菌。因而，本发明人对 PCT/CN2006/000826 的技术方案进行了进一步改进，使组合物在双向调节阴道菌群与阴道酸度的功能的基础上，进一步具备抗阴道真菌的作用。

通过反复研究不同浓度防腐剂的作用特点以及不同抑菌剂间的相互影响，本发明人意外地发现，虽然文献报道苯甲酸和甲酸、山梨酸、尼泊金酯等防腐剂对啤酒酵母菌的抑制作用可能存在拮抗效应^[8]，但试验发现在较低 pH 值时（如 pH 值 4.5）的酸性条件下，苯甲酸与脱氢乙酸、山梨酸、丙酸等对假丝酵母菌具有协同抑制作用抑制作用！

尤其意外地发现，与用于治疗用途的防腐剂需要很大剂量或较高浓度的专业常识相反，苯甲酸和/或其钠盐与脱氢乙酸等有机酸防腐剂配伍，在低剂量或低浓度时就对假丝酵母菌具有较强抑制作用。而且还发现这种抗菌活性与 pH 值具有高度的相关性：当阴道分泌物 pH 为 4.5 或以上时，其对假丝酵母菌具有抑制作用，但对乳酸杆菌的抑制作用较弱；当 pH 为 4.1 左右时，其抑制阴道假丝酵母菌的作用增强；而当阴道 pH 为 3.8、特别是当阴道 pH 为 3.5 或以下时，其对假丝酵母菌的抑制作用更强，同时对乳酸杆菌也产生显著抑制作用。

基于上述发现，本发明人通过进一步研究，最终完成了本发明。本发明的组合物和方法成功地将苯甲酸和/或其钠盐与特定有机酸防腐剂相配伍作为活性成分，使用低浓度/低剂量的有机酸防腐剂于治疗用途，在不显著抑制或破坏阴道正常乳酸杆菌的条件下实现了对阴道真菌和/或致病性乳酸杆菌的选择性抑制，在临床治疗学上具有重要的理论和实践意义，可用于制备对阴道正常乳酸杆菌有促进作用、和/或对阴道酸度有维护作用、和/或抑制阴道真菌、和/或抑制致病性乳酸杆菌的阴道用组合物，可应用于各种阴道微生物疾病或微生态相关疾病的预防和/或治疗，以及用于女性阴道的日常清洁、护理，前景十分广阔。

根据本发明的技术方案，小剂量苯甲酸和/或其钠盐与特定的有机酸防腐剂相联合作为活性成分对阴道正常乳酸杆菌的抑制作用较弱、但对阴道真菌和/或阴道致病性乳酸杆菌的抑制作用较强。在本发明中所述有机酸防腐剂选自：脱氢乙酸和/或其钠盐、丙酸和/或其盐、山梨酸和/或其盐；其中所述丙酸盐为其钙盐或钠盐，优选其钠盐；其中所述山梨酸盐为其钾盐或钠盐，优选其钠盐。

本发明的组合物可以用于抑制阴道真菌、和/或抑制阴道致病性乳酸杆菌、和/或促进阴道正常乳酸杆菌、和/或维护阴道正常酸度、和/或调节阴道微生态、和/或调节阴道微生物、和/或选择性阴道脱污染。

在优选的实施方案中，本发明的组合物可以用于消除或减轻阴道外阴瘙痒、疼痛、和/或性交痛等不适，和/或改善白带性状，和/或消除白带臭味，和/或清洁护理阴道。本发明的组合物特别可以用于预防和/或治疗阴道微生物疾病，其中所述阴道微生物疾病选自真菌性阴道炎、或细胞溶解性阴道病、或乳酸杆菌性阴道病、或阴道

菌群失调和老年性阴道炎。

根据本发明的技术方案,小剂量苯甲酸和/或苯甲酸钠与小剂量的脱氢乙酸和/或其钠盐、和/或丙酸和/或其盐、和/或山梨酸和/或其盐相联合作为活性成分,在阴道 pH 值为 4.1 或以下时(如 pH3.8-4.1)对阴道真菌抑制作用较强,当阴道 pH 为 3.8 以下、特别是当 pH 为 3.5 或以下时不但对阴道真菌抑制作用更强,而且对乳酸杆菌产酸也有显著抑制作用,因而既能抑制阴道真菌,又对过度产酸的阴道致病性乳酸杆菌具有抑制作用,特别适用于维护阴道微生态平衡,适用于制备预防和/或治疗真菌性阴道炎的药物、和/或制备预防和/或治疗致病性乳酸杆菌引起的细胞溶解性阴道病和乳酸杆菌性阴道病的药物,和/或制备各种阴道微生态调节药物、和/或阴道微生态护理用品、和/或阴道清洁用品与卫生用品等。

在本发明的实施方案中,所述组合物可以用于阴道施用的阴道微生态调节剂、微生物调节剂、药品、消毒剂、抗菌剂、抑菌剂、黏膜表面杀微生物剂、或一次性使用医疗用品,或者为用于阴道的消毒器械、医疗器械、或药物器械等的组成部分,或者为用于阴道的卫生用品、化妆品、微生态护理品、清洁护理品、除异味剂、润滑剂、湿润剂、或洗剂。在本发明的实施方案中,所述组合物包括但不限于下列阴道用剂型:溶液剂、软膏剂(优选水溶性胶体剂和乳剂型软膏剂)、泡腾片剂、胶囊剂、微囊剂、栓剂或片剂,或为用于阴道的消毒器械、或医疗器械、或药物器械等的组成部分;优选水溶性胶体剂、胶囊剂、片剂、或水溶液剂。

根据本发明的技术方案,优选单位施用剂量或者每单位剂型组合物中各个组分的含量如下:所述苯甲酸和/或其钠盐的总用量以苯甲酸钠计为含有 0.25~10 毫克,优选 0.5~6.25 毫克;选自下组的

有机酸防腐剂或其盐:脱氢乙酸和/或脱氢乙酸钠的总用量以脱氢乙酸钠计为每单位剂型含有 0.025~2.5 毫克,优选 0.05~1.25 毫克;丙酸和/或其盐的总用量以丙酸钠计为每单位剂型含有 0.5~50 毫克,优选 1.0~25 毫克;山梨酸和/或其盐的总用量以山梨酸钠计为每单位剂型含有 0.05~5 毫克,优选 0.1~2.5 毫克;其制备工艺、方法和辅料的选择,都是本领域普通技术人员可以根据本发明的公开内容结合其背景知识可以想见的。

根据本发明的技术方案,当其中所述组合物的剂型为溶液剂、或软膏剂(优选水溶性胶体剂和乳剂型软膏剂)时,其中所述苯甲酸和/或苯甲酸钠的总含量以苯甲酸钠计为 0.025~0.2% (w/v),优选 0.05~0.125% (w/v);选自下组的有机酸防腐剂或其盐:脱氢乙酸和/或其钠盐的总含量以脱氢乙酸钠计为 0.0025~0.05% (w/v),优选为 0.005~0.025% (w/v);丙酸和/或其盐的总含量以丙酸钠计为 0.05~1.0% (w/v),优选为 0.1~0.5% (w/v);山梨酸和/或其盐的总浓度以山梨酸钠计为 0.005~0.1% (w/v),优选为 0.01~0.05% (w/v);其制备工艺、方法和辅料的选择,都是本领域普通技术人员可以根据本发明的公开内容结合其背景知识可以想见的。

例如,在制备胶体组合物时,优选采用水溶性胶状基质,最优选黄原胶,可按本领域技术人员已知的方法例如下述工艺流程制备:按比例定量取苯甲酸钠,与选自下组的有机酸防腐剂或其盐:脱氢乙酸和/或其钠盐、丙酸和/或其盐、山梨酸和/或其盐;以及黄原胶,混匀,定量加蒸馏水,搅拌,各组分溶解、黄原胶溶胀呈均匀胶体;用酸和/或碱调组合物 pH 值至预设值。可进一步做灭菌处理,灭菌可选择如下工艺:辐射灭菌,高温灭菌(例如采用 115.6°C、15~20

分钟；或者 100°C、30 分钟灭菌），间歇灭菌（如先 80°C、30 分钟处理，然后置 36°C、5~10 小时，再 80°C、30 处理，再置 36°C、5~10 小时，最后再 80°C、30 分钟处理），或将苯甲酸和/或其钠盐等组分单独配制成溶液后滤过除菌，再添加到经灭菌的水溶性胶状基质中。

例如，当制备溶液剂时，可将除水溶性胶状基质以外的上述各组分混匀，加水，溶解各组分，灭菌，备用；可用棉球或棉条浸湿用于阴道施用，或做成阴道洗剂。

当制备阴道片时，可按本领域技术人员已知的方法，例如在奚念朱、顾学裘主编的《药剂学》中介绍的方法^[9]，将定量的苯甲酸和/或其钠盐，与有机酸防腐剂或其盐，以及填充辅料混合均匀，直接压片，即得片剂；亦可加入辅料成分，如硬脂酸镁等润滑剂或羧甲基淀粉钠等崩解剂，混合均匀，压片。还可将制备好的片剂分装于给药器械、或消毒器械、或医疗器械、或药物器械中。

当制备阴道栓剂时，可按本领域技术人员已知的方法例如下述工艺流程制备^[10]：定量取苯甲酸和/或其钠盐，与选自下组的有机酸防腐剂或其盐：脱氢乙酸和/或其钠盐、丙酸和/或其盐、山梨酸和/或其盐，以及吐温 80，混合研匀，加热至 50°C 左右；另将混合脂肪酸甘油酯（亦称固体脂肪，Solid Fat）加热至 60°C 熔化；然后将苯甲酸和/或其钠盐与有机酸防腐剂或其盐与吐温 80 的混合液加入熔化的基质中，边加入边搅拌，待混匀后，于 40°C 左右（即凝固前）倾入模具中，稍冷后刮模，冷却，脱模，即得阴道栓。栓剂的基质优选为混合脂肪酸甘油酯、硬脂酸丙二醇酯、甘油明胶、吐温-61 等，更优选混合脂肪酸甘油酯。大量生产可采用自动化、机械化装置。还可将制备好的栓剂分装于给药器械、

或消毒器械、或医疗器械、或药物器械中。

当制备水溶性胶体剂时，需选用非流动性、粘性、水溶性胶体基质，该基质使组合物与阴道粘膜均匀接触并停留较长时间从而发挥作用。该水溶性胶体基质的选择和使用方法在本领域普通技术人员的知识范围之内，根据本发明，优选该基质为黄原胶、或聚卡波菲 (Polycarbophil)，更优选黄原胶。

当制备水溶性胶体剂或溶液剂时，可以用常用的酸或碱将 pH 值范围调至为 3.5~6.5 的范围，特别是 4.0~5.5 的范围。调节组合物 pH 值的酸或碱的种类和浓度的选择，在本领域普通技术人员的知识范围以内。优选盐酸、磷酸、氢氧化钠。

用于本发明的有机酸防腐剂或其盐溶于水后，呈未电离的分子或电离的离子，二者间的比例，取决于溶液的 pH 值和该有机酸的电离常数 PK_a 值：当 $pH=PK_a$ 时，有机酸分子与有机酸根离子各占 50%；当 $pH>PK_a$ 时，有机酸根离子多于有机酸分子；而当 $pH<PK_a$ 时，未电离的有机酸分子多于有机酸根离子。可见，有机酸防腐剂与其盐在水中溶解后均为有机酸分子或有机酸根离子，二者并没有本质性区别。

有机酸防腐剂的抑菌作用，与未电离的有机酸分子的浓度有关，浓度越高，则抑菌作用越强。本发明的组合物用于阴道后，阴道分泌物 pH 值越低，则阴道内的有机酸分子浓度就越高，其对阴道中的真菌和致病性乳酸杆菌的抑制作用也越强。

在本发明中，特定低剂量范围的苯甲酸和/或其钠盐与有机酸防腐剂配伍，具有选择性抑制阴道真菌和/或致病性乳酸杆菌的特点，对阴道正常乳酸杆菌的抑制作用较弱，其还可以进一步与作为活性成分的氨基酸配伍制备成可调节阴道乳酸杆菌代谢、减少产酸的组

合物,其中苯甲酸和/或其钠盐与有机酸防腐剂配伍可选择性地抑制致病性乳酸杆菌产酸,增强氨基酸对乳酸杆菌代谢产酸的调节抑制作用。因而所述组合物适用于预防和/或治疗因致病性乳酸杆菌过度产酸、阴道酸度过强的疾病,如真菌性阴道炎、或细胞溶解性阴道病、或乳酸杆菌阴道病。

在本发明的组合物中,可进一步加入一种或多种选自下组的氨基酸和/或其盐:谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬氨酰胺、异亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、苏氨酸或它们的混合物;优选谷氨酸、天冬氨酸或它们的混合物;其中所述氨基酸的用量,为使组合物的每单位施用剂量或每单次剂量包装(单位剂型)如一粒片剂、一粒栓剂、或一支单次剂量包装的软膏等的氨基酸总含量为0.03~1.75mmol,优选0.08~1mmol。

根据本发明的技术方案,特定低剂量范围的苯甲酸和/或其钠盐与有机酸防腐剂配伍,具有选择性抑制阴道真菌和/或致病性乳酸杆菌的特点,对阴道正常乳酸杆菌的抑制作用较弱。其还可以进一步与作为活性成分的糖配伍制备成可促进阴道正常乳酸杆菌生长和产酸的组合物,其中苯甲酸与有机酸防腐剂配伍可防止乳酸杆菌因受含糖组合物的作用而过度代谢产酸,因而可显著降低使用含糖组合物后继发的阴道酸度过强、以及继发的真菌过度生长和真菌感染等不良副反应的发生率。含有苯甲酸和/或其钠盐与有机酸防腐剂、糖的组合物适用于预防和/或治疗乳酸杆菌减少和阴道酸度减弱的疾病,如细菌性阴道病、阴道菌群失调、和老年性阴道炎等。

根据本发明的组合物,可选择性地含有一种或多种选自下组的糖:葡萄糖、果糖、甘露糖、蔗糖、麦芽糖、异麦芽糖、海藻糖、纤维二糖、蜜二糖、棉子糖、潘糖、麦芽寡糖、低聚果糖、糊精、

淀粉、糖原或它们的混合物；优选的糖为葡萄糖、果糖、甘露糖、蔗糖、麦芽糖、海藻糖、或它们的混合物。其中所述糖的总用量为使组合物的每单位施用剂量或每单次剂量包装（单位剂型）如一粒片剂、一粒栓剂、或一支单次剂量包装的软膏等的糖的总含量为 1 ~ 750 毫克，优选 60 ~ 600 毫克。

根据本发明的组合物，可选择性地含有低剂量抗菌药物甲硝唑或替硝唑，其中所述甲硝唑或替硝唑的含量为使组合物的每单位施用剂量或每单次剂量包装（单位剂型）如一粒片剂、一粒栓剂、或一支单次剂量包装的软膏等的甲硝唑和/或替硝唑总含量为 0.001 ~ 0.5 毫克，优选 0.01 ~ 0.25 毫克。该浓度范围的甲硝唑或替硝唑对乳酸杆菌的抗菌活性较弱，对厌氧菌的抑制活性较强；可对厌氧菌产生抑制作用，又避免抑制乳酸杆菌，因而特别有助于乳酸杆菌恢复为阴道优势菌群。因而含低剂量甲硝唑或替硝唑的本发明组合物，具有护理和/或调节阴道微生态、抗真菌、抗厌氧细菌和维护阴道微生态平衡的作用。

根据本发明的组合物，可选择性地含有雌激素的，所述组合物还可用于预防和/或治疗老年性阴道炎，其中所述雌激素的含量为使组合物的每单位给药剂量或每单次剂量包装（单位剂型）如一粒片剂、一粒栓剂、或一支单次剂量包装的软膏等含有总量为 0.01 ~ 3 毫克的一种或多种选自下组的雌激素类药物：己烯雌酚、雌二醇、雌三醇；优选雌三醇。

本发明还提供一种用于阴道的软膏剂（优选水溶性胶体剂和乳剂型软膏剂）、或溶液剂组合物，其特征在于：

（1）含有作为活性成分的苯甲酸和/或其钠盐，其总浓度以苯甲酸钠计为 0.025 ~ 0.2% (w/v)，优选 0.05 ~ 0.125% (w/v)；

(2) 含有作为活性成分的脱氢乙酸和/或其钠盐、和/或丙酸和/或其盐、和/或山梨酸和/或其盐；其中所述脱氢乙酸和/或其钠盐的总浓度以脱氢乙酸钠计为 0.0025 ~ 0.05% (w/v)，优选为 0.005 ~ 0.025% (w/v)；丙酸和/或其盐的总浓度以丙酸钠计为 0.05 ~ 1.0% (w/v)，优选为 0.1 ~ 0.5% (w/v)；山梨酸和/或其盐的总浓度以山梨酸钠计为 0.005 ~ 0.1% (w/v)，优选为 0.01 ~ 0.05% (w/v)；

(3) 含有乳剂型软膏基质、或水溶性胶体基质、或水；优选非流动性、粘性、水溶性胶体基质 (water-soluble unguent bases)；特别优选黄原胶；

(4) 组合物 pH 值为 3.5 ~ 6.5，优选 4.0 ~ 5.5。

所述组合物可采用多种方式包装，包括但不限于单次剂量、无菌、密封包装，或包装于阴道用器械中，或包装于一次性阴道施用器中；优选单次剂量、无菌、密封包装。

根据本发明的软膏剂或溶液剂组合物优选为非流动性、粘性、水溶性胶体剂型的组合物。其中所述组合物还可选择性地含有总浓度为 30 ~ 350 mmol/L 的一种或多种选自下组的氨基酸和/或其盐：谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬氨酰胺、异亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、苏氨酸或它们的混合物；优选谷氨酸、天冬氨酸或它们的混合物；优选的氨基酸总浓度为 80 ~ 200 mmol/L。

根据本发明的软膏剂或溶液剂组合物，其中所述组合物还可选择性地含有总浓度为 0.1 ~ 15% (w/v) 的一种或多种选自下组的糖：葡萄糖、果糖、甘露糖、蔗糖、麦芽糖、异麦芽糖、海藻糖、纤维二糖、蜜二糖、棉子糖、潘糖、麦芽寡糖、低聚果糖、糊精、淀粉、糖原或它们的混合物；优选的糖为葡萄糖、果糖、甘露糖、

蔗糖、麦芽糖、海藻糖或它们的混合物；优选的糖总浓度为 6.0 ~ 12% (w/v)。

根据本发明的软膏剂或溶液剂组合物，其中所述组合物还可选择性地含有总浓度为 0.1 ~ 10 毫克% (w/v) 的甲硝唑或替硝唑，优选 1 ~ 5 毫克% (w/v) 的甲硝唑或替硝唑。

根据本发明的软膏剂或溶液剂组合物，其中所述组合物还可选择性地含有总浓度为 0.001 ~ 0.06% (w/v) 的一种或多种选自下组的雌激素类物质：己烯雌酚、雌二醇、雌三醇；优选雌三醇。

本发明的软膏剂或溶液剂组合物可采用多种方式包装，包括但不限于单次剂量无菌密封包装，或包装于阴道用器械如阴道用消毒器械、或阴道用医疗器械、或阴道用药物器械中，或包装于一次性阴道施用器或给药器械中；优选单次剂量无菌密封包装，可采用本领域技术人员熟悉的无菌工艺技术，将经过灭菌或无菌化处理的组合物分装、密封于无菌包装中，或将制备好的组合物分装、密封好后进行灭菌处理，或将制备好的组合物分装于一次性阴道施用器中，或包装于阴道用器械如阴道用医疗器械中，用外包装袋密封后再进行辐射灭菌等。

本发明还特别涉及一种促进阴道正常乳酸杆菌、和/或维护阴道正常酸度、和/或抑制阴道真菌、和/或阴道致病性乳酸杆菌的方法，其中包括于有此需要的妇女阴道内给予有效量的根据本发明的制备用途制备的阴道用组合物。

自 60 多年前青霉素成功应用于临床治疗以来，临床治疗学上一直要求抗微生物治疗应使用大剂量抗菌药物、彻底杀灭或彻底抑制致病性微生物。本发明人经过多年的研究与临床实践，发现这种治疗方法虽然可快速杀灭或抑制病原菌，但同时对人体正常

菌群的破坏性也很大，导致一系列不良反应，如定植抗力破坏、耐药菌定植、二重感染，等等。经长期严谨而细致的研究和实践，本发明人最终放弃“彻底杀灭”或“彻底抑制”病原微生物的策略，发明了独特的“低剂量、有限度、选择性”的抗微生物方法，可在不显著抑制或破坏阴道正常乳酸杆菌的前提下，选择性地抑制阴道真菌和/或阴道致病性乳酸杆菌、和/或抑制其它阴道致病性微生物，降低其繁殖速率、减少其数量，保护和/或促进阴道正常乳酸杆菌生长，使其恢复成为阴道优势菌群，使阴道酸度恢复正常范围。

如关于治疗用途的有机酸防腐剂，本专业领域所熟知的常识是需要使用大剂量，如用于抑制阴道真菌和革兰阳性球菌、治疗阴道不适的丙酸盐其常规用量每次可达 2.3 克、浓度高达 20%^[11]。而根据本发明的方法，其中所述有机酸防腐剂的用量很低，仅与其用于食品或药品防腐时的剂量相当，如根据本发明的方法丙酸钠的每次用量最多为 50 毫克，二者相差近 50 倍！

根据本发明的技术方案，将所述组合物施用于有此需要的女性阴道内，如用给药器将本发明的凝胶剂型的组合物施用于阴道内，或用棉条或棉球或阴道塞浸湿溶液剂型的本发明的组合物后放置于阴道内，或将栓剂或片剂剂型的本发明的组合物直接施用于阴道内，每日可用 1~3 次，每个疗程为 3-10 天，优选 4-7 天；治疗过程中应观察病人症状的变化并检测阴道 pH 值的变化，病人症状显著改善或消失，阴道 pH 值保持在 3.8~4.1 范围，即可停药或减量。

本发明的方法很好地解决了如何在有效地抗阴道真菌、抑制阴道致病性乳酸杆菌过度产酸的同时，保护阴道微生态生理功能、避免破坏正常阴道生理性乳酸杆菌群这一难题。根据本发明的预防和/

或治疗阴道微生物疾病的方法，其中所述阴道微生物疾病为真菌性阴道炎，或细胞溶解性阴道病，或乳酸杆菌性阴道病，或细菌性阴道病，或阴道菌群失调，或老年性阴道炎；其中所述方法包括向有此需要的女性的阴道内给予有效量的根据本发明的制备用途制备的任一组合物。

根据本发明的方法，可以消除或减轻阴道外阴瘙痒、疼痛、或性交痛等不适感、或改善白带性状、或消除白带臭味、或清洁护理阴道、或护理和/或调节阴道微生态，所述方法包括向有此需要的女性的阴道内给予有效量的根据本发明的组合物。

具体实施方式

组合物实施例

实施例 1:

将苯甲酸钠 0.1 克、脱氢乙酸钠 0.0075 克、黄原胶 2.5 克混匀，加入蒸馏水 100 毫升，搅拌，使苯甲酸钠与脱氢乙酸钠溶解、黄原胶溶胀呈均匀粘性胶状；调溶液的 pH 至 5.0，再 115.6°C、15 分钟灭菌，即得本发明的水溶性胶体组合物。

实施例 2:

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯甲酸钠	0.2% (w/v)
脱氢乙酸钠	0.005% (W/V)
葡萄糖	1.5% (w/v)
黄原胶	2.5% (w/v)
蒸馏水	100 毫升

pH 5.0

实施例 3:

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯甲酸钠	0.025% (w/v)
脱氢乙酸钠	0.05% (w/v)
海藻糖	9.0% (w/v)
黄原胶	2.0% (w/v)
蒸馏水	100 毫升
pH	5.5

实施例 4

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯甲酸钠	0.1% (w/v)
脱氢乙酸钠	0.005% (w/v)
麦芽糖	9% (w/v)
黄原胶	2.5% (w/v)
蒸馏水	100 毫升
pH	5.0

实施例 5:

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯甲酸钠	0.1% (w/v)
脱氢乙酸钠	0.0125% (W/V)
黄原胶	2.5% (w/v)
蒸馏水	100 毫升

pH 4.5

实施例 6:

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯甲酸钠	0.1% (w/v)
脱氢乙酸钠	0.0125% (W/V)
谷氨酸	50mmol
天冬氨酸	30mmol
黄原胶	2.5% (w/v)
蒸馏水	100 毫升
pH	4.5

实施例 7:

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯甲酸钠	0.1% (w/v)
山梨酸	0.0125% (w/v)
黄原胶	2.5% (w/v)
蒸馏水	100 毫升
pH	4.5

实施例 8:

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯甲酸钠 0.2 克，丙酸钠 0.125 克；

谷氨酸 3.0mmol，谷氨酰胺 3.0mmol，天冬氨酸 3.0mmol，天冬酰胺 3.0mmol，异亮氨酸 3.0mmol，蛋氨酸 3.0mmol，苯丙氨酸 3.0mmol，缬氨酸 3.0mmol，亮氨酸 3.0mmol，脯氨酸 3.0mmol

黄原胶 2.5 克, 蒸馏水 100 毫升, pH 调至 4.5

实施例 9

按下述配比称取原料, 基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯甲酸钠	0.1% (w/v)
丙酸钠	0.125% (w/v)
黄原胶	2.5% (w/v)
蒸馏水	100 毫升
pH	4.5

实施例 10

按本领域常规的方法, 制备每片含苯甲酸钠 6.25 毫克、脱氢乙酸钠 1.25 毫克、硬脂酸镁 5 毫克、25 毫克羧甲基淀粉钠、微晶纤维素 462.5 毫克的片剂。可将以上各成分按比例混匀, 直接压片即可。

实施例 11

按本领域常规的方法, 制备每粒含苯甲酸钠 6.25 毫克、脱氢乙酸钠 1.25 毫克、14 毫克吐温-80、固体脂肪 478.5 毫克的阴道栓剂。

实施例 12

按本领域常规的方法, 制备如下溶液剂:

苯甲酸钠	0.2% (w/v)
丙酸钠	1.0% (W/V)
pH	4.5

实验实施例

实验实施例一

1、实验目的: 观察本发明的防腐剂配伍组合物对阴道假丝酵母

菌的协同抑制作用。试验中所述溶液除非另有说明均为水溶液。

2、实验方法:

(1) 试验材料:

a). 试验菌株: 假丝酵母菌 11 株, 均筛选自真菌性阴道炎患者的临床分离菌株, 且均能在含 0.025% (w/v) 苯甲酸钠的增菌液中生长。

b). 增菌液: 1% 酵母浸出粉, 9% 蔗糖, 0.025% 硫酸锰 ($\text{MnSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), 0.058% 硫酸镁 ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), 0.9% 乳酸, 调 pH 值至 4.5, 灭菌备用;

(2) 试验分组: 严格按无菌技术要求, 配制下述各组无菌试验管:

- a) 苯甲酸钠组: 5 毫升增菌液试验管 1 支, 添加 0.025% (w/v) 苯甲酸钠;
- b) 苯甲酸钠+脱氢乙酸钠组: 5 毫升增菌液试验管 6 支, 其中 3 支分别添加 0.0025% (w/v), 0.005% (w/v), 0.01% (w/v) 的脱氢乙酸钠; 其余 3 支均添加 0.025% (w/v) 的苯甲酸钠, 再分别添加 0.0025% (w/v), 0.005% (w/v), 0.01% (w/v) 的脱氢乙酸钠;
- c) 苯甲酸钠+丙酸钠组: 5 毫升增菌液试管 6 支, 其中 3 支分别添加 0.0625% (w/v), 0.125% (w/v), 0.25% (w/v) 的丙酸钠; 其余 3 支均添加 0.025% (w/v) 的苯甲酸钠, 再分别添加 0.0625% (w/v), 0.125% (w/v), 0.25% (w/v) 的丙酸钠;
- d) 苯甲酸钠+山梨酸钾组: 5 毫升增菌液试管 6 支, 其中 3 支分别添加 0.00625% (w/v), 0.0125% (w/v), 0.025% (w/v) 的山梨酸钾; 其余 3 支均添加 0.025% (w/v) 苯甲酸钠, 再分别添加 0.00625% (w/v), 0.0125% (w/v), 0.025% (w/v) 的

山梨酸钾;

- e) 苯甲酸钠+尼泊金乙酯: 5 毫升增菌液试验管 6 支, 其中 3 支分别添加 0.0125% (w/v), 0.025% (w/v), 0.05% (w/v) 的尼泊金乙酯; 其余 3 支均添加 0.025% (w/v) 苯甲酸钠, 再分别添加 0.0125% (w/v), 0.025% (w/v), 0.05% (w/v) 的尼泊金乙酯;
- f) 阳性对照: 含假丝酵母菌, 但不含苯甲酸钠、脱氢乙酸钠、丙酸钠、山梨酸、或尼泊金乙酯的增菌液试验管。
- g) 阴性对照: 为不含假丝酵母菌、苯甲酸钠、脱氢乙酸钠、丙酸钠、山梨酸、或尼泊金乙酯的增菌液试验管;

(3) 试验方法:

严格无菌操作技术下制备菌液, 将各株假丝酵母菌菌落分别用生理盐水稀释, 浊度仪调浊度至 0.5M (约 10^8 CFU/ml), 然后分别吸取 1ml 0.5M 的菌液加入到增菌液 9ml 中, 稀释十倍, 使菌液含菌 10^7 CFU/ml。

严格无菌操作技术下吸取上述配备好的菌液 100 μ l, 分别加入到前述 a~f 的各实验管和阳性对照管中, 阴性对照管 g 中不加菌液。

将上述各试管放置 37.5℃ 生化培养箱中培养, 于 72 小时观察、记录各试管溶液的浊度变化。

3、结果:

(1) 苯甲酸钠对假丝酵母菌的抑制作用: 0.025% (w/v) 苯甲酸钠单独不能抑制各试验菌株的生长, 培养后所有试验菌株 (11/11) 均有生长, 各试验管均变浑浊, 涂片染色镜检为假丝酵母菌孢子。

(2) 协同作用: 苯甲酸钠 0.025% (w/v) 与各防腐剂配伍后, 对假丝酵母菌的抑制效应具体如下:

① 脱氢乙酸钠对假丝酵母菌的抑制作用: 如表 1 所示, 随脱氢

乙酸钠浓度增高, 其对假丝酵母菌的抑制作用增强。0.0025% (w/v) 脱氢乙酸钠的试管中, 11 株菌中 10 株生长, 在 0.01% (w/v) 脱氢乙酸钠的试管中, 11 株假丝酵母菌中 7 株生长; 在含 0.025% (w/v) 苯甲酸钠和 0.0025% (w/v) 脱氢乙酸钠的试管中, 11 株假丝酵母菌中 9 株菌生长; 在含 0.025% (w/v) 苯甲酸钠和 0.01% (w/v) 脱氢乙酸钠的试管中, 11 株假丝酵母菌中 3 株生长;

②丙酸钠对假丝酵母菌的抑制作用: 在含 0.0625% (w/v) 丙酸钠的试管中, 11 株菌全部生长, 在含 0.25% (w/v) 丙酸钠的试管中, 11 株假丝酵母菌中 5 株生长; 在含 0.025% (w/v) 苯甲酸钠和 0.0625% (w/v) 丙酸钠的试管中, 11 株假丝酵母菌中 8 株生长, 在含 0.025% 苯甲酸钠 (w/v) 和 0.25% (w/v) 丙酸钠的试管中, 11 株菌均无生长;

③山梨酸钾对假丝酵母菌的抑制作用: 在含 0.00625% (w/v) 山梨酸钾的试管中, 11 株菌中 10 株生长, 在含 0.025% (w/v) 山梨酸钾的试管中, 11 株假丝酵母菌中 9 株生长; 在含 0.025% (w/v) 苯甲酸钠和 0.00625% (w/v) 山梨酸的试管中, 11 株假丝酵母菌中 8 株菌生长, 在含 0.025% (w/v) 苯甲酸钠和 0.025% (w/v) 山梨酸钾的试管中, 11 株菌中 5 株生长。

④尼泊金乙酯对假丝酵母菌的抑制作用: 在含 0.0125% (w/v) 尼泊金乙酯的试管中, 11 株菌均生长, 在含 0.05% (w/v) 尼泊金乙酯的增菌液中, 11 株假丝酵母菌中 8 株生长; 在含 0.025% (w/v) 苯甲酸钠和 0.0125% (w/v) 尼泊金乙酯的试管中, 11 株菌中 10 株生长, 在含 0.025% (w/v) 苯甲酸钠和 0.05% 尼泊金乙酯的试管中, 11 株假丝酵母菌中 7 株生长。

⑤不含任何有机酸防腐剂的阳性对照管均有假丝酵母菌生长, 只含增菌液、未添加假丝酵母菌的阴性对照管均无菌生长。

4、结论：苯甲酸钠分别与山梨酸、丙酸钠或脱氢乙酸钠配伍，在 pH4.5 时对自阴道分离的假丝酵母菌株的抑制作用具有不同程度的协同效应；但苯甲酸钠与尼泊金乙酯的配伍对假丝酵母菌则无明显协同效应。

表 1. 苯甲酸钠与有机酸防腐剂配伍对假丝酵母菌的抑制作用

菌株	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0.025%苯甲酸钠	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.0025%脱氢乙酸钠	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
0.005%脱氢乙酸钠	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+
0.01%脱氢乙酸钠	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-
0.0025%脱氢乙酸钠 +0.025%苯甲酸钠	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-
0.005%脱氢乙酸钠 +0.025%苯甲酸钠	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-
0.01%脱氢乙酸钠 +0.025%苯甲酸钠	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-
0.0625%丙酸钠	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.125%丙酸钠	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-
0.25%丙酸钠	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	-
0.0625%丙酸钠 +0.025%苯甲酸钠	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-
0.125%丙酸钠 +0.025%苯甲酸钠	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-
0.25%丙酸钠 +0.025%苯甲酸钠	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.00625%山梨酸钾	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
0.0125%山梨酸钾	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+
0.025%山梨酸钾	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+
0.00625%山梨酸钾 +0.025%苯甲酸钠	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+
0.0125%山梨酸钾 +0.025%苯甲酸钠	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-
0.025%山梨酸钾 +0.025%苯甲酸钠	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	-
0.0125%尼泊金乙酯	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.025%尼泊金乙酯	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.05%尼泊金乙酯	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+
0.0125%尼泊金乙酯 +0.025%苯甲酸钠	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
0.025%尼泊金乙酯 +0.025%苯甲酸钠	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+
0.05%尼泊金乙酯 +0.025%苯甲酸钠	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+
阳性对照管	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
阴性对照管	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

注：“+”：有菌生长；“-”：无菌生长。

实验实施例二:

- 1、 实验目的: 观察苯甲酸钠与丙酸钠或山梨酸配伍的组合物对真菌性阴道炎的治疗作用。试验中所述溶液除非另有说明均为水溶液。
- 2、 实验分组: 按组合物实施例 1 的方法, 配制含下述成分的凝胶剂组合物, 组合物的 pH 均为 4.5,
 - 第一组: 0.125% (w/v) 丙酸钠;
 - 第二组: 即实施例 9 的组合物: 含 0.1% (w/v) 苯甲酸钠 + 0.125% (w/v) 丙酸钠;
 - 第三组: 0.0125% (w/v) 山梨酸;
 - 第四组: 即实施例 7 的组合物: 含 0.1% (w/v) 苯甲酸钠 + 0.0125% (w/v) 山梨酸;
 - 第五组: 0.1% (w/v) 苯甲酸钠;
 - 第六组: 即实施例 5 的组合物: 含 0.1% 苯甲酸钠+0.0125% 脱氢乙酸钠。
- 3、 实验病例: 真菌性阴道炎病例, 每组 20 例, 入组标准为: 有反复发作的阴部瘙痒、或灼痛等症状, 白带增多, 可有白色豆腐渣样凝块, 查阴道分泌物 pH<4.5, 阴道细菌以粗大革兰阳性杆菌为主, 查见假丝酵母菌孢子和/或菌丝。
- 4、 病例脱漏: 不能完成用药疗程、不能坚持复查, 以及观察期间使用了抗菌药物或冲洗的病例为脱漏病例, 从实验中剔除。
- 5、 实验方法: 入组病例阴道局部用本发明的组合物 5 克, 每日两次, 连续 5 天; 其中至少由医务人员每日给药一次, 测阴道分泌物 pH 值, 做分泌物涂片染色镜检, 观察细菌数量和形态, 并进行 Nugent 评分。

- 6、 结果观察：观察病人阴部瘙痒、灼痛、白带形状等变化，阴道分泌物 pH 值，观察阴道菌群 Nugent 评分，有无假丝酵母菌生长。
- 7、 实验结果：如表 2 所示：
 - 1) 第一组：含 0.125%丙酸钠的组合物可使患者阴道酸度减弱、pH 升高，假丝酵母菌检出率由 20/20 降至 11/20，阴部瘙痒、灼痛等不适缓解、白带改善。
 - 2) 第二组：含 0.1%苯甲酸钠和 0.125%丙酸钠的本发明的组合物可使患者阴道酸度减弱、pH 升高，假丝酵母菌检出率由 20/20 显著降低至 2/20，阴部瘙痒、灼痛等缓解，白带显著减少、无豆腐渣样凝块。
 - 3) 第三组：含 0.0125%山梨酸的组合物可使患者阴道酸度减弱、pH 升高，假丝酵母菌检出率由 20/20 降至 13/20，阴部瘙痒、灼痛等不适缓解。
 - 4) 第四组：含 0.1%苯甲酸钠和 0.0125%山梨酸的本发明的组合物可使患者阴道酸度减弱、pH 升高，假丝酵母菌检出率由 20/20 显著降低至 4/20，阴部瘙痒、灼痛等不适缓解，白带减少、豆腐渣样凝块极少。
 - 5) 第五组：含 0.1%苯甲酸钠的组合物可使患者阴道酸度减弱、pH 升高，假丝酵母菌检出率由 20/20 降低至 6/20，阴部瘙痒、灼痛等不适缓解，白带减少。
 - 6) 第六组：含 0.0125%脱氢乙酸钠和 0.1%苯甲酸钠的本发明的组合物可使患者阴道酸度减弱、pH 升高，减少酵母菌检出率由 20/20 显著降低至 1/20，白带减少、无豆腐渣样凝块。
- 8、 结论：本发明的以苯甲酸钠与脱氢乙酸钠、或与丙酸钠、或与

山梨酸配伍的组合物,可抑制阴道真菌和阴道乳酸杆菌,适度减弱阴道酸度,使患者阴部瘙痒、灼痛等不适缓解甚至消失,对真菌性阴道炎具有治疗作用。含苯甲酸钠与脱氢乙酸钠的本发明的组合物优于只含脱氢乙酸钠或苯甲酸钠的组合物;含苯甲酸钠与丙酸钠的本发明组合物抑制假丝酵母菌的作用优于只含丙酸钠或苯甲酸钠的组合物;含苯甲酸钠与山梨酸的本发明组合物抑制假丝酵母菌的作用优于只含山梨酸或苯甲酸钠的组合物。

表 2. 组合物对真菌性阴道炎的治疗作用

	用药前	一天	二天	三天	四天	五天	结果评估
<u>0.125%丙酸钠</u> 组 症状改善/消失 pH 4.2~4.5 一 pH 3.8~4.1 pH <3.8 假丝酵母菌	0/20	7/20	9/20	14/20	13/20	13/20	用组合物后症状改善;阴道 pH 提高;假丝酵母菌检出率降低。
	5/20	5/20	6/20	9/20	9/20	8/20	
	9/20	12/20	11/20	9/20	10/20	10/20	
	6/20	3/20	3/20	2/20	1/20	2/20	
	20/20	16/20	13/20	10/20	12/20	11/20	
<u>0.125%丙酸钠+</u> <u>0.1%苯甲酸钠</u> 组 症状改善/消失 pH 4.2~4.5 二 pH 3.8~4.1 pH <3.8 假丝酵母菌	0/20	8/20	10/20	14/20	17/20	17/20	用组合物后症状显著改善;阴道 pH 提高;假丝酵母菌检出率显著下降。
	4/20	5/20	7/20	10/20	10/20	11/20	
	9/20	12/20	12/20	8/20	9/20	8/20	
	7/20	3/20	1/20	2/20	1/20	1/20	
	20/20	12/20	5/20	3/20	2/20	2/20	
<u>0.0125%山梨酸</u> 组 症状改善/消失 pH 4.2~4.5 三 pH 3.8~4.1 pH <3.8 假丝酵母菌	0/20	6/20	12/20	11/20	13/20	12/20	用组合物后症状改善;阴道 pH 提高;假丝酵母菌检出率降低。
	6/20	6/20	7/20	8/20	8/20	7/20	
	9/20	13/20	11/20	10/20	11/20	11/20	
	5/20	1/20	2/20	2/20	1/20	2/20	
	20/20	15/20	15/20	13/20	14/20	13/20	
<u>0.0125%山梨酸 +</u> <u>0.1%苯甲酸钠</u> 组 症状改善/消失 pH 4.2~4.5 四 pH 3.8~4.1 pH <3.8 假丝酵母菌	0/20	8/20	9/20	17/20	14/20	16/20	用组合物后症状显著改善;阴道 pH 提高;假丝酵母菌检出率显著降低。
	5/20	7/20	9/20	11/20	10/20	10/20	
	9/20	11/20	10/20	9/20	9/20	9/20	
	6/20	2/20	1/20	0/20	1/20	1/20	
	20/20	15/20	8/20	5/20	3/20	4/20	

0.1%苯甲酸钠								
五	症状改善/消失	0/20	7/20	9/20	14/20	15/20	15/20	用组合物后症状改善; 阴道 pH 提高; 假丝酵母菌检出率降低。
	pH 4.2~4.5	4/20	6/20	9/20	9/20	9/20	10/20	
	pH 3.8~4.1	10/20	12/20	10/20	9/20	10/20	9/20	
	pH <3.8	6/20	2/20	1/20	2/20	1/20	1/20	
	假丝酵母菌	20/20	15/20	13/20	9/20	5/20	6/20	
0.0125%脱氢乙酸钠 + 0.1%苯甲酸钠								
六	症状改善/消失	0/20	8/20	12/20	17/20	18/20	18/20	用组合物后症状显著改善; 阴道 pH 提高; 假丝酵母菌显著减少。
	pH 4.2~4.5	6/20	7/20	10/20	12/20	13/20	11/20	
	pH 3.8~4.1	9/20	12/20	10/20	8/20	7/20	9/20	
	pH <3.8	5/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	
	假丝酵母菌	20/20	15/20	9/20	6/20	3/20	1/20	

注: 症状改善/消失: 指阴部瘙痒、灼痛等不适显著改善或消失, 白带减少、豆腐渣样凝块极少或无。

阴道正常 pH 范围为 3.5~4.5, 优选 3.8~4.1, 低于 3.8 为酸度过度增强。

阴道假丝酵母菌: 正常为阴性。

实验实施例三:

- 1、实验目的: 观察苯甲酸钠、有机酸防腐剂和糖配伍的组合物对细菌性阴道病的治疗作用。试验中所述溶液除非另有说明均为水溶液。
- 2、实验药物: 基本按制剂实施例 1 的方法, 配制 pH 为 5.0 的下述组合物:

组一: 9% (w/v) 麦芽糖;

组二: 9% (w/v) 麦芽糖+0.5% (w/v) 苯甲酸钠;

组三: 9% (w/v) 麦芽糖+0.2% (w/v) 苯甲酸钠;

组四: 9% (w/v) 麦芽糖+0.1% (w/v) 苯甲酸钠;

组五: 即实施例 4 的组合物, 含 9% (w/v) 麦芽糖+0.1% (w/v) 苯甲酸钠+0.005% (w/v) 脱氢乙酸钠;

组六: 0.1% (w/v) 苯甲酸钠+0.005% (w/v) 脱氢乙酸钠;

组七: 9% (w/v) 麦芽糖+0.1% (w/v) 苯甲酸钠+0.1% (w/v) 丙酸钠;

组八: 9% (w/v) 麦芽糖+0.1% (w/v) 苯甲酸钠+0.0125% (w/v) 山梨酸。

- 3、 实验病例：选取细菌性阴道病病例，其中组六入组 10 例；其余各组按 16 例入组，纳入标准如下，
 - (1) 有临床症状：白带异常，可伴有阴部瘙痒、白带鱼腥臭味、疼痛或性交痛等不适；
 - (2) 阴道分泌物涂片染色镜检：可见大量形态各异的细菌，以多种革兰阴性杆菌、球菌和革兰阳性球菌为主，但未见或偶见粗大革兰阳性杆菌，Nugent 评分 >7 分；
 - (3) 阴道分泌物 pH >4.6 ；
 - (4) 阴道分泌物镜检，白细胞/脓细胞 <10 个/高倍视野；
 - (5) 2 周内未用过抗菌治疗。
- 4、 病例脱漏：未坚持按标准完成用药，或用药过程中使用了抗菌/抗真菌药物，均从实验中剔除。
- 5、 实验方法：入组病例阴道局部用本发明的组合物，每次 5 克、每日两次，连续五天；其中至少由医务人员每日给药一次，测阴道分泌物 pH 值，做分泌物涂片染色镜检，观察细菌数量和形态，并进行 Nugent 评分，3 分或以下为正常菌群，4~6 分为中间型 BV，7 分或以上为典型 BV。
- 6、 结果观察：剔除脱漏病例，观察病人白带异常、鱼腥样臭味、阴部瘙痒等症状变化，阴道分泌物 pH 值是否低于 4.5，阴道菌群 Nugent 评分是否为 3 分或以下；以及有无假丝酵母菌生长。
- 7、 实验结果：如表 3 所示，可见，
组一：单纯含麦芽糖的组合物对乳酸杆菌生长的促进作用很强，使用后阴道乳酸杆菌快速恢复，13/14 的病例其阴道菌群 Nugent 评分 ≤ 3 分；阴道酸度快速下降，部分病例（5/14）阴道 pH 降低至 3.8 以下；真菌过度生长的病例很高（9/14）。用组合物 2 天，患者阴部瘙痒显著减轻，白带减少、臭味消失，但用组合物三天后部分病例再出现

阴部瘙痒等不适。

组二: 含麦芽糖和 0.5% 苯甲酸钠的组合物对阴道真菌抑制作用较强, 使用后未见阴道真菌过度生长的病例; 但其对阴道乳酸杆菌生长和产酸的抑制作用也较强, 阴道菌群和阴道酸度恢复不满意, 7/15 的病例其阴道菌群 Nugent 评分 ≤ 3 分。

组三: 含麦芽糖和 0.2% 苯甲酸钠的组合物对阴道真菌的抑制作用也较强, 使用后真菌过度生长的发生率较低 (2/15); 但阴道乳酸杆菌的恢复不够理想, 10/15 的病例其阴道菌群 Nugent 评分 ≤ 3 分。

组四: 含麦芽糖和 0.1% 苯甲酸钠的组合物对阴道真菌的抑制作用弱, 使用后真菌过度生长的发生率较高 (4/16); 对阴道乳酸杆菌的抑制弱, 阴道乳酸杆菌恢复较满意, 13/16 的病例阴道菌群 Nugent 评分 ≤ 3 分。用组合物后患者阴部瘙痒显著减轻, 白带减少、臭味消失。

组五: 含有 0.1% 苯甲酸钠、0.005% 脱氢乙酸钠、和麦芽糖的本发明的组合物对真菌的抑制作用较强, 使用后阴道真菌过度生长的发生率很低 (1/15); 对乳酸杆菌的抑制作用很弱, 用药 3~4 天阴道乳酸杆菌和阴道酸度可恢复, 13/15 的病例其 Nugent 评分 ≤ 3 分。患者阴部瘙痒显著减轻, 白带减少、臭味消失。

组六: 不含糖的本发明的组合物没有促进阴道乳酸杆菌生长和产酸的作用, 使用后细菌性阴道病患者的阴道乳酸杆菌和阴道酸度很少恢复, 因而不含糖的本发明的组合物不适用于细菌性阴道病的病人。

组七: 含有 0.1% 苯甲酸钠、0.1% 丙酸钠、和麦芽糖的本发明组合物对阴道真菌抑制作用较强, 对阴道乳酸杆菌的抑制作用很弱; 使用后阴道乳酸杆菌和阴道酸度均得到有效恢复, 12/15 的病例其阴道菌群 Nugent 评分 ≤ 3 分; 阴道真菌过度生长的发生率很低 (1/15)。用组合物后患者阴部瘙痒显著减轻, 白带减少、臭味消失。

组八: 含有 0.1% 苯甲酸钠、0.0125% 山梨酸、和麦芽糖的本发明的组

合物对阴道真菌抑制作用也较强,对阴道乳酸杆菌的抑制作用弱;使用后阴道乳酸杆菌和阴道酸度均得到有效恢复,11/14 的病例其阴道菌群 Nugent 评分 ≤ 3 分;阴道真菌生长发生率低(2/14)。用组合物后患者阴部瘙痒显著减轻,白带减少、臭味消失。

8、结论:可显著抑制阴道真菌生长的浓度的苯甲酸钠,如 0.2%的苯甲酸钠,对阴道乳酸杆菌的抑制作用亦较强,此浓度的苯甲酸钠与麦芽糖联合应用治疗细菌性阴道病的疗效欠佳;苯甲酸和/或其钠盐与脱氢乙酸和/或其钠盐、丙酸和/或其盐、山梨酸和/或其盐配伍,对真菌抑制作用较强、对乳酸杆菌抑制作用弱,用更低剂量苯甲酸钠(如 0.1%的浓度)与麦芽糖联合应用,既可促进阴道正常乳酸杆菌生长,又可显著减少阴道真菌过度生长和感染,可用于临床治疗。

表 3. 本发明的组合物对细菌性阴道病的影响

	用药前	一天	二天	三天	四天	五天	备 注
<u>糖, 不含苯甲酸钠</u>							1 例 pH 仍高于 4.5; 5 例 pH 低于 3.8; 真菌生长的病例比例很高, 其症状减轻后再加重。
pH4.2~4.5	0/14	4/14	2/14	1/14	2/14	1/14	
组 pH3.8~4.1	0/14	6/14	6/14	7/14	6/14	7/14	
pH<3.8	0/14	1/14	3/14	4/14	5/14	5/14	
一 Nugent ≤ 3	0/14	5/14	10/14	11/14	13/14	13/14	
症状改善/消失	0/14	10/14	11/14	13/14	10/14	7/14	
假丝酵母菌	0/15	0/15	5/14	6/14	9/14	9/14	
<u>糖+0.5%苯甲酸钠</u>							6 例 pH 仍高于 4.5; Nugent 评分恢复均低于 50%; 症状部分改善; 未见真菌生长的病例。
pH4.2~4.5	0/15	0/15	2/15	4/15	6/15	6/15	
组 pH3.8~4.1	0/15	0/15	0/15	1/15	2/15	3/15	
pH<3.8	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	
二 Nugent ≤ 3	0/15	0/15	1/15	3/15	5/15	7/15	
症状改善/消失	0/15	7/15	6/15	9/15	8/15	11/15	
假丝酵母菌	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	
<u>糖+0.2%苯甲酸钠</u>							2 例 pH 仍高于 4.5; Nugent 评分恢复; 症状显著改善; 但出现真菌生长病例。
pH4.2~4.5	0/15	3/15	2/15	5/15	5/15	6/15	
组 pH3.8~4.1	0/15	0/15	1/15	2/15	4/15	7/15	
pH<3.8	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	
三 Nugent ≤ 3	0/15	3/15	3/15	4/15	8/15	10/15	
症状改善/消失	0/15	10/15	11/15	12/15	13/15	13/15	
假丝酵母菌	0/15	0/15	0/15	2/15	1/15	2/15	

糖+0.1%苯甲酸钠							2例 pH 仍高于
pH4.2~4.5	0/16	2/16	5/16	4/16	3/16	2/16	4.5; 3例低于
组 pH3.8~4.1	0/16	2/16	3/16	7/16	8/16	9/16	3.8, Nugent
pH<3.8	0/16	0/16	1/16	2/16	2/16	3/16	评分显著恢
四 Nugent < 3	0/16	3/16	7/16	10/16	12/16	13/16	复; 症状显著
症状改善/消失	0/16	11/16	13/16	14/16	12/16	12/16	改善; 真菌生
假丝酵母菌	0/16	0/16	2/16	1/16	3/16	4/16	长病例较多。
糖+0.1%苯甲酸钠							2例 pH 仍高于
+0.005%脱氢乙酸钠							4.5, 和 Nugent
pH4.2~4.5	0/15	2/15	3/15	2/15	3/15	3/15	评分显著恢
组 pH3.8~4.1	0/15	2/15	2/15	4/15	7/15	9/15	复; 症状显著
pH<3.8	0/15	0/15	0/15	1/15	1/15	1/15	改善或消失;
五 Nugent < 3	0/15	2/15	3/15	5/15	10/15	13/15	且假丝酵母菌
症状改善/消失	0/15	9/15	10/15	13/15	14/15	14/15	病例发生率
假丝酵母菌	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	1/15	低。
0.1%苯甲酸钠 +							9例 pH 仍高于
0.005%脱氢乙酸钠							4.5; Nugent
pH4.2~4.5	0/10	0/10	1/10	0/10	1/10	1/10	评分无显著改
组 pH3.8~4.1	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	善。
pH<3.8	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
六 Nugent < 3	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10	
症状改善/消失	0/10	0/10	1/10	0/10	1/10	0/10	
假丝酵母菌	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
糖+0.1%苯甲酸钠 +							2例 pH 仍高于
0.1%丙酸钠							4.5; Nugent
pH4.2~4.5	0/15	2/15	1/15	2/15	3/15	2/15	评分显著恢
组 pH3.8~4.1	0/15	1/15	3/15	3/15	6/15	9/15	复; 症状显著
pH<3.8	0/15	0/15	1/15	0/15	1/15	2/15	改善; 真菌生
七 Nugent < 3	0/15	2/15	3/15	4/15	8/15	12/15	长发生率低。
症状改善/消失	0/15	8/15	8/15	11/15	10/15	13/15	
假丝酵母菌	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	
糖+0.1%苯甲酸钠							4例 pH 仍高于
+0.0125%山梨酸							4.5; Nugent
pH4.2~4.5	0/14	3/14	3/14	2/14	3/14	2/14	评分显著恢
组 pH3.8~4.1	0/14	1/14	2/14	5/14	7/14	8/14	复; 症状显著
pH<3.8	0/14	0/14	0/14	1/14	2/14	1/14	改善; 真菌生
八 Nugent < 3	0/14	2/14	3/14	4/14	7/14	11/14	长发生率低。
症状改善/消失	0/14	8/14	7/14	10/14	11/14	13/14	
假丝酵母菌	0/14	0/14	0/14	1/14	1/14	2/14	

注: 阴道 pH < 4.5 为正常, 表示阴道酸度在正常范围内, pH > 4.5 不正常, 表示阴道酸度减弱;

Nugent 评分 < 3, 表示阴道菌群正常, Nugent 评分 > 3 表示阴道菌群为不正常;

具体评分方法见 Guidance for Industry: Bacterial Vaginosis— Developing antimicrobial Drugs for Treatment. FDA, 1998

正常不应查见假丝酵母菌, 为“0”; 查见假丝酵母菌提示有过度生长, 为不正常。

实验实施例四

实验目的：观察以苯甲酸钠、有机酸防腐剂为活性成分的组合对细胞溶解性阴道病的治疗作用。试验中所述溶液除非另有说明均为水溶液。

1、实验药物：含 0.1% (w/v) 苯甲酸钠、0.0125% (w/v) 脱氢乙酸钠的本发明组合物实施例 5 的组合物。

2、实验病例：

细胞溶解性阴道病：筛选 20 病例入组，有反复发作的阴部瘙痒或灼痛、白带增多等不适；阴道分泌物 pH<4.1，阴道细菌以粗大革兰阳性杆菌为主，未见假丝酵母菌孢子或菌丝；查见阴道粘膜上皮细胞破碎和裸核。

3、病例脱漏：不能完成用药疗程、不能坚持复查，以及观察期间使用了抗菌药物或冲洗的病例为脱漏病例，从实验中剔除。

4、实验方法：入组病例阴道局部用本发明的组合物 5 克，每日两次，连续 5 天；其中至少由医务人员每日给药一次，测阴道分泌物 pH 值，做分泌物涂片染色镜检，观察细菌数量和形态，并进行 Nugent 评分。

5、结果观察：剔除脱漏病例，观察病人阴部瘙痒、灼痛、白带性状等变化，阴道分泌物 pH 值，观察阴道菌群 Nugent 评分，有无裸核等。

6、实验结果：如表 4 所示：

表 4. 组合物对真菌性阴道炎/细胞溶解性阴道病的影响

	用药前	一天	二天	三天	四天	五天	结果评估
细 症状改善/消失	0/19	7/19	8/19	13/19	17/19	17/19	用组合物后症状显著改善；阴道 pH 提高；裸核和细胞碎片显著减少。
胞 阴 pH4.2~4.5	0/19	3/19	5/19	9/19	8/19	10/19	
溶 道 pH 3.8~4.1	6/19	5/19	8/19	9/19	11/19	9/19	
解 病 pH < 3.8	13/19	11/19	6/19	1/19	0/19	0/19	
性 细胞碎片/裸核	19/19	10/19	10/19	6/19	3/19	1/19	

注：症状显著改善/消失：指阴部瘙痒、灼痛等不适显著改善或消失，白带减少、豆腐渣样凝块极少或无。

阴道正常 pH 范围为 3.5~4.5，优选 3.8~4.1，低于 3.8 为酸度过度增强。

阴道黏膜上皮细胞碎片/裸核：正常为阴性。

使用本发明的组合物后，显著抑制乳酸杆菌产酸，阴道 pH 升高至 3.8 以上，阴道酸度减弱，细胞溶解受抑制，因上皮细胞溶解所产生的碎片和裸核显著减少。病人使用本发明的组合物后阴部瘙痒、灼痛等不适迅速缓解甚至消失，白带减少。

8. 结论：本发明的组合物可抑制阴道致病性乳酸杆菌，抑制阴道酸度异常增强，具有治疗细胞溶解性阴道病、乳酸杆菌阴道病的作用，使患者的阴部瘙痒、灼痛等症状迅速缓解甚至消失，白带显著减少。

实验实施例 典型病例之一：

患者，女，28 岁。阴部瘙痒伴白带增多、性交痛三个月，在医院诊断为“真菌性阴道炎”。曾使用多种抗真菌药物治疗，症状于用药时缓解、停药后又复发。经本发明人取阴道拭子测分泌物 pH 值，低于 3.8，分泌物涂片革兰染色，显微镜检查，见阴道菌群为粗大革兰氏阳性杆菌，未见酵母样真菌孢子和菌丝，阴道黏膜上皮细胞形态不完整，有溶解碎裂，可见裸核，诊断为“细胞溶解性阴道病”，给予实施例 2 的组合物，阴道局部用药每次 4 毫升、每日 1 次，连续 5 天，病人阴部瘙痒消失、白带减少，取阴道拭子复查，测分泌物 pH 值为 4.1，阴道菌群仍为粗大革兰阳性杆菌，阴道黏膜上皮细胞形态完整，未见碎裂、裸核。结果显示：以苯甲酸钠和脱氢乙酸钠为活性成分的本发明的组合物对细胞溶解性阴道病有治疗效果。

实验实施例 典型病例之二：

患者，女，26 岁。反复阴部瘙痒、灼痛伴白带增多近一年。曾在医院诊断为真菌性阴道炎，用药治疗后好转，但停药后常又复发。

经本发明人取阴道拭子测分泌物 pH 值为 3.8, 涂片革兰染色后显微镜检查, 见阴道菌群为粗大革兰氏阳性杆菌, 菌体较长, 查见酵母样真菌孢子和菌丝, 偶见溶解碎裂的上皮细胞, 诊断为“真菌性阴道炎”, 给予实施例 8 的组合物, 阴道局部用药每次 5 毫升、每日一次, 连续 5 天, 病人阴部瘙痒、疼痛等消失, 白带显著减少, 取阴道拭子复查测分泌物 pH 值, 为 4.1 左右, 阴道菌群为粗大革兰氏阳性杆菌, 但菌体短, 未见酵母样真菌孢子。显示: 以苯甲酸钠和丙酸钠为活性成分的本发明的组合物对真菌性阴道炎有治疗效果。

实验实施例 典型病例之三:

女, 31 岁。白带鱼腥样臭味伴外阴瘙痒 1 年。患者 1 年前无明显诱因出现白带增多, 带鱼腥味样臭味, 同房后明显; 伴有外阴瘙痒, 严重时不能入睡。曾在医院就诊并用多种抗菌药物、以及多种洗液治疗, 用药时症状可暂时缓解, 但停药后复发。经本发明人取白带做涂片染色检查, 发现大量不同形态的革兰氏阴性杆菌、阴性球菌和阳性球菌, 未见粗大革兰阳性杆菌, 白细胞少; 测白带 pH 为 5.4, 诊断为细菌性阴道病, 给予含本发明的实施例 3 的胶体剂治疗, 每次 5 克、每日两次; 用药一天后白带臭味与外阴瘙痒即显著减轻, 查白带 pH4.6; 用药两天后白带减少, 臭味与外阴瘙痒消失, 查白带 pH4.1, 复查白带涂片染色镜检, 细菌以革兰氏阳性杆菌为主, 阴性杆菌、球菌极少, 继续用药完成疗程。停药三个月, 未再复发。

参考文献:

1. Deutchman, et al. Vaginitis: Diagnosis Is the Key. *Patient Care* 2 (September 15, 1994): 39-61.
2. MARI E. EGAN, et al. Diagnosis of Vaginitis. *American family physician*. (September 1, 2000, <http://www.aafp.org/afp/20000901/1095.html>)

3. 罗明生、高天惠主编：《药剂辅料大全》，四川科学技术出版社，2006 年出版，第 1084 页；
4. 罗明生、高天惠主编：《药剂辅料大全》，四川科学技术出版社，2006 年出版，第 1087 页；
5. 吴景时主编：《国家非处方药手册》第二版，人民卫生出版社，2004 年 5 月出版，第 129 页；
6. 王泽民主编：《当代结构药物全集》，北京科学技术出版社，1993 年出版，第 270 页；
7. 马振瀛、吴小梅编著：《工业防霉》，轻工业出版社，1983 年 10 月出版，第 134 页；
8. 万素英、李琳、王慧君编著：《食品防腐与食品防腐剂》，中国轻工业出版社，1998 年 3 月出版，第 240 页，表 7-2；
9. 奚念朱、顾学裘主编：《药剂学》，人民卫生出版社，1990 年第二版，第 292-349 页；
10. 奚念朱、顾学裘主编：《药剂学》，人民卫生出版社，1990 年第二版，第 377-386 页；
11. 美国 FDA 在 Federal Register/ Vol.48, No.199, 46704/ October 12, 1983/ Proposed Rules.

权利要求

1. 小剂量苯甲酸和/或其钠盐与一种或多种有机酸防腐剂相联合作为活性成分在制备对阴道正常乳酸杆菌的抑制作用较弱、但对阴道真菌和/或阴道致病性乳酸杆菌的抑制作用较强的阴道用组合物中的用途，有机酸防腐剂选自：脱氢乙酸和/或其钠盐、丙酸和/或其盐、山梨酸和/或其盐；其中所述丙酸盐为其钙盐或钠盐，优选其钠盐；其中所述山梨酸盐为其钾盐或钠盐，优选其钠盐；所述组合物可用于抑制阴道真菌、和/或抑制阴道致病性乳酸杆菌、和/或促进阴道正常乳酸杆菌、和/或维护阴道正常酸度、和/或调节阴道微生态、和/或调节阴道微生物、和/或选择性阴道脱污染。
2. 根据权利要求1的用途，其中所述组合物可用于消除或减轻阴道外阴瘙痒、疼痛、和/或性交痛等不适，和/或改善白带性状，和/或消除白带臭味，和/或清洁护理阴道。
3. 根据权利要求1或2的用途，其中所述组合物可用于预防和/或治疗阴道微生物疾病，其中所述阴道微生物疾病选自真菌性阴道炎、或细胞溶解性阴道病、或阴道菌群失调、或老年性阴道炎。
4. 根据权利要求1-3任意一项的用途，其中所述组合物为用于阴道的阴道微生态调节剂、微生物调节剂、药品、消毒剂、抗菌剂、抑菌剂、黏膜表面杀微生物剂、或一次性使用医疗用品，或者为用于阴道的消毒器械、医疗器械、或药物器械等的组成部分，或者为用于阴道的卫生用品、化妆品、微生态护理品、清洁护理品、除异味剂、润滑剂、或湿润剂、或洗剂。
5. 根据权利要求1-4任意一项的用途，其中所述组合物的单位给药剂量如下：苯甲酸和/或其钠盐的总用量以苯甲酸钠计为0.25~10毫克，优选0.5~6.25毫克；脱氢乙酸和/或其钠盐的总用量以

脱氢乙酸钠计为 0.025~2.5 毫克, 优选 0.05~1.25 毫克; 丙酸和/或其盐的总用量以丙酸钠计为 0.5~50 毫克, 优选 1.0~25 毫克; 山梨酸的总用量以山梨酸钠计为 0.05~5 毫克, 优选 0.1~2.5 毫克。

6. 一种用于阴道施用的组合物, 所述组合物的剂型为泡腾片剂、胶囊剂、栓剂、片剂、软膏剂(优选水溶性胶体剂和乳剂型软膏剂)、或溶液剂, 每单位使用剂量或每单位剂型中含有作为活性成分的下列组分: 苯甲酸和/或其钠盐, 其总用量以苯甲酸钠计为 0.25~10 毫克, 优选 0.5~6.25 毫克; 脱氢乙酸和/或其钠盐, 其总用量以脱氢乙酸钠计为每单位剂型含有 0.025~2.5 毫克, 优选 0.05~1.25 毫克; 丙酸和/或其盐, 其总用量以丙酸钠计为每单位剂型含有 0.5~50 毫克, 优选 1.0~25 毫克; 山梨酸和/或其盐, 其的总用量以山梨酸钠计为每单位剂型含有 0.05~5 毫克, 优选 0.1~2.5 毫克。

7. 根据权利要求 1-6 任意一项的用途或组合物, 其中所述组合物中进一步含有氨基酸, 其中单位使用剂量、和/或每单位剂型的所述组合物可选择性地含有总量为 0.03~1.75mmol 的一种或多种选自下组的氨基酸和/或其盐: 谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬氨酰胺、异亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、苏氨酸; 优选谷氨酸、天冬氨酸或它们的混合物; 优选的氨基酸总含量为 0.08~1.0mmol。

8. 根据权利要求 1-7 任意一项的用途或组合物, 其中所述组合物中进一步含有糖, 其中单位使用剂量、和/或每单位剂型的所述组合物可选择性地含有总量为 1~750 毫克的一种或多种选自下组的糖: 葡萄糖、果糖、甘露糖、蔗糖、麦芽糖、异麦芽糖、海藻糖、纤维二糖、蜜二糖、棉子糖、潘糖、麦芽寡糖、低聚果糖、糊精、

淀粉、糖原或它们的混合物；优选的糖为葡萄糖、果糖、甘露糖、蔗糖、麦芽糖、海藻糖、或它们的混合物；优选的糖总含量为 60~600 毫克。

9. 根据权利要求 8 的用途或组合物，其中所述组合物还可以用于治疗细菌性阴道病。

10. 一种用于阴道的组合物，其特征在于：

(1) 含有作为活性成分的苯甲酸和/或其钠盐，其总浓度以苯甲酸钠计为 0.025~0.2% (w/v)，优选 0.05~0.125% (w/v)；

(2) 含有作为活性成分的脱氢乙酸和/或其钠盐、和/或丙酸和/或其盐、和/或山梨酸和/或其盐；其中所述脱氢乙酸和/或其钠盐的总浓度以脱氢乙酸钠计为 0.0025~0.05% (w/v)，优选为 0.005~0.025% (w/v)；丙酸和/或其盐的总浓度以丙酸钠计为 0.05~1.0% (w/v)，优选为 0.1~0.5% (w/v)；山梨酸和/或其盐的总浓度以山梨酸钠计为 0.005~0.1% (w/v)，优选为 0.01~0.05% (w/v)；

(3) 含有软膏基质或水；优选非流动性、粘性、水溶性胶体基质；特别优选黄原胶；

(4) 组合物 pH 值为 3.5~6.5，优选 4.0~5.5。

可采用多种方式包装，包括但不限于单次剂量、无菌、密封包装，或包装于阴道用器械中，或包装于一次性阴道施用器中；优选单次剂量、无菌、密封包装。

11. 根据权利要求 1-10 任意一项的用途或组合物，其中每单位剂型、和/或每单次剂量包装的所述组合物还可选择性地含 0.001~0.5 毫克甲硝唑或替硝唑，优选的甲硝唑或替硝唑的含量为 0.01~0.25 毫克。

12. 根据权利要求 1-11 任意一项的用途或组合物, 其中每单位剂型、和/或每单次剂量包装的所述组合物还可选择性地含有总量为 0.01 ~ 3 毫克的一种或多种选自下组的雌激素类药物: 己烯雌酚、雌二醇、雌三醇; 优选雌三醇。

13. 一种用于抑制阴道真菌、和/或抑制阴道致病性乳酸杆菌、和/或促进阴道正常乳酸杆菌、和/或维护阴道正常酸度、和/或调节阴道微生态、和/或调节阴道微生物、和/或选择性阴道脱污染的方法, 其中所述方法包括向有此需要的女性的阴道内给予有效量的根据权利要求 6 ~ 12 任意一项的组合物。

14. 根据权利要求 13 的方法, 其中所述方法为消除或减轻阴道外阴瘙痒、疼痛、或性交痛等不适感、或改善白带性状、或消除白带臭味、或清洁阴道、或护理和/或调节阴道微生态的方法。

15. 根据权利要求 13 或 14 的方法, 其中所述方法为用于预防和/或治疗阴道微生物疾病的方法, 其中所述阴道微生物疾病为真菌性阴道炎, 或细胞溶解性阴道病, 或阴道菌群失调, 或老年性阴道炎。

16. 一种用于治疗细菌性阴道病的方法, 所述方法包括向有此需要的女性的阴道内给予有效量的根据权利要求 8 的组合物。