



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑪ CH 651 205 A5

⑤① Int. Cl.4: A 61 K 7/32
A 61 K 7/50
A 61 K 31/19**Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein**

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ **FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

⑳ Numero della domanda: 7391/82

㉔ Data di deposito: 17.12.1982

㉓ Priorità: 21.12.1981 IT 49974/81

㉔ Brevetto rilasciato il: 13.09.1985

㉔ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 13.09.1985㉔ Titolare/Titolari:
Istituto Farmacologico Sero S.p.A., Roma (IT)㉔ Inventore/Inventori:
Samaritani, Fabrizio, Roma (IT)㉔ Mandatario:
Dr. A. R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich㉔ **Composizione per l'igiene intima femminile, particolarmente per lavande vaginali.**

㉔ La nuova composizione per l'igiene fisiologica femminile contiene o è costituita da

(a) un agente avente azione antisettica specifica nei confronti dei germi patogeni ma non nei confronti dei bacilli acidofili e

(b) un nutriente per gli stessi bacilli acidofili.

Detta composizione apporta un benefico effetto fisiologico locale senza provocare i noti inconvenienti conseguenti all'uso frequente di lavande a base di antisettici semplici o associati.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione per l'igiene intima femminile contenente

(a) un agente avente azione antisettica specifica nei confronti dei germi patogeni ma non nei confronti dei bacilli acidofili e

(b) un nutriente per gli stessi bacilli acidofili.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che l'agente avente azione antisettica specifica è il sistema tampone acido acetico/acetato di sodio.

3. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che l'agente avente azione antisettica specifica è il sistema tampone acido lattico/acetato di sodio.

4. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il nutriente è costituito da mono e disaccaridi usati da soli o in combinazione.

5. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il nutriente è costituito da acidi grassi insaturi usati da soli o in miscela fra loro.

6. Composizione secondo la rivendicazione 4, caratterizzata dal fatto che il nutriente è glucosio.

7. Composizione secondo la rivendicazione 5, caratterizzata dal fatto che il nutriente acido grasso insaturo ha anche caratteristiche del tensioattivo.

8. Composizione secondo la rivendicazione 7, caratterizzata dal fatto che il nutriente acido grasso insaturo è oleato di sorbimacrogol.

9. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il nutriente è una miscela di mono o disaccaridi con acidi grassi insaturi.

10. Composizione secondo la rivendicazione 8, caratterizzata dal fatto che il nutriente è una miscela di glucosio e oleato di sorbimacrogol.

11. Uso della composizione secondo la rivendicazione 1 per la produzione di lavande vaginali per uso interno o esterno.

12. Uso della composizione secondo la rivendicazione 1 per la produzione di soluzioni per imbibire fazzolettini per l'igiene intima femminile.

La presente invenzione si riferisce ad una composizione appositamente creata per una fisiologica igiene intima femminile.

Come è noto la flora batterica della vagina è molto complessa e la sua composizione quali-quantitativa varia a seconda dell'età.

La vulva dei neonati è sterile: i primi microorganismi infatti appaiono dopo 7-8 ore e la flora microbica diventa ricca e varia (aerobi, anaerobi, pseudodifterici, coliformi, bacilli e lieviti provenienti dalla vagina).

Anche la vagina del neonato è sterile ed i primi microorganismi compaiono dopo 12-24 ore. All'inizio compaiono stafilococchi, enterococchi e difteroidi che usualmente vengono rimpiazzati da una coltura pura di «Bacillo di Döderlein».

Con tale termine, in onore del primo ricercatore che lo ha identificato, si intendono bacilli Gram +, non sporigeni, microaerofili ed anaerobi, con particolari esigenze nutrizionali (acetato, acido mevalonico, peptidi, acidi grassi insaturi).

Allo stato attuale delle conoscenze il «Bacillo di Döderlein» si identifica fondamentalmente nel *Lactobacillus acidophilus* o in miscugli, associati ad alti Lattobacilli (*L. casei* - *L. fermentum*, ecc.) che sono per lo più omofermentativi. Questi bacilli hanno come fonte di energia la fermentazione anaerobica di zuccheri (esosi), con produzione del-

l'85-95% di acido lattico, modeste quantità di CO₂ ed acido acetico. Se è presente in vagina anche qualche lattobacillo eterofermentativo si ha minore produzione di acido lattico (50%) e la rimanenza degli zuccheri viene ridotta ad alcool, acido acetico, acido formico e CO₂.

Il «Bacillo di Döderlein» è da considerare come il più importante regista di tutto il microsistema «indigeno» vaginale, in quanto regola i valori della concentrazione idrogenionica ambientale (pH 5,8 ± 0,2).

10 Nella donna, l'uso improprio di lavande vaginali a base di comuni disinfettanti, il più delle volte con un pH improprio, porta alla distruzione del *Lactobacillus acidophilus* e quindi ad una alterazione quali-quantitativa della flora normale «indigena» della vagina, con possibilità di seri inconvenienti ed impianto di una flora anomala, a volte anche patogena.

La composizione per l'igiene intima femminile secondo l'invenzione è caratterizzata nella rivendicazione 1.

La composizione secondo la presente invenzione si presenta dunque con particolari caratteristiche di pH acido, con nutrimenti specifici per i lattobacilli, quali destrosio ed acidi grassi insaturi, e con un detergente batterico che non ha, però, effetto sui lattobacilli.

Tale composizione consente un'ottimale fermentazione anaerobica del *Lactobacillus acidophilus* con produzione massiva di acido lattico e svolge attività batteriostatica transitoria nei confronti delle altre specie microbiche «indigene» della vagina e di quelle che da esse provengono.

Esempi di agenti antisettici utilizzabili nella composizione della presente invenzione sono l'acido acetico, l'acido lattico e l'acido mevalonico, preferibilmente tamponati ad un pH compreso nell'intervallo fisiologico.

Esempi di nutrienti sono: mono e disaccaridi, usati da soli o in combinazione, tali da fornire, nello stesso ambiente vaginale, la necessaria fonte energetica della fermentazione anaerobica; acidi grassi insaturi usati da soli o in miscela fra loro; e combinazioni delle suindicate classi di nutrienti.

Vantaggiosamente, la composizione della presente invenzione, specialmente se impiegata nella forma di una lavanda vaginale, conterrà una miscela di acidi grassi insaturi avente spiccate caratteristiche tensioattive; in tal modo il componente nutrizionale svolgerà anche la funzione detergente, desiderabile in una composizione di questo tipo.

45 Gli esempi di composizione che seguono illustrano alcune formulazioni secondo l'invenzione.

Esempio 1

Si prepara una soluzione per lavanda monodose per uso interno avente la seguente composizione:

50	Acetato di sodio triidrato	g	2,5
	Acido acetico glaciale (d=1,05)	g	0,12
	Glucosio anidro	g	1,0
	Oleato di Sorbimacrogol	g	1,5
55	Aroma	g	0,02
	Acqua distillata q.b.a.	ml	100
	Il pH della soluzione è 5,71.		

Esempio 2

60 Si prepara una soluzione per lavanda monodose per uso interno avente la seguente composizione:

	Acetato di sodio triidrato	g	2,5
	Acido lattico 85%	g	0,14
	Glucosio anidro	g	1,0
65	Polisorbitano monooleato	g	1,50
	Aroma	g	0,02
	Acqua distillata q.b.a.	ml	100
	Il pH della soluzione è 6,2.		

Esempio 3

Si prepara una soluzione per lavanda vaginale per uso esterno avente la seguente composizione:

Acetato di sodio triidrato	g	5
Acido acetico glaciale (d=1,05)	g	0,24
Glucosio anidro	g	2,0
Oleato di Sorbimacrogol	g	3,0
Aroma	g	0,04
Acqua distillata q.b.a.	ml	100

Il pH della soluzione è 5,78.

Esempio 4

Con ciascuna delle soluzioni descritte negli esempi 1-3 si imbibiscono fazzolettini da impiegare per l'igiene intima femminile.

Sulla soluzione preparata secondo l'esempio 1 sono state effettuate le seguenti prove sperimentali:

a) Attività antimicrobica in vitro

Nella tabella 1 sono riportati i dati relativi all'attività antimicrobica della soluzione, espressi come tempi di contatto necessari per l'uccisione dei microorganismi saggiati.

In tabella n. 2 sono riportati gli stessi dati relativi alle prove condotte in presenza di siero. Si nota come la presenza di sostanze organiche, seppur minimamente, allunga i tempi di contatto necessari.

b) Tossicità sistemica

La somministrazione ripetuta del prodotto in esame sia sui ratti, condotta per 45 giorni, che nei volontari umani, condotta per 10 giorni per via topica ha dimostrato l'assenza di effetti sistemici.

I ratti non hanno subito alcuna modificazione dell'accrescimento corporeo e non si è avuta alcuna mortalità.

Nelle tabelle n. 3 e 4 sono riportati i valori ematologici ed ematochimici dei ratti al termine del periodo di trattamento ed in quelli di controllo.

Nella tabella n. 5 vengono riferiti gli stessi valori relativi ai volontari umani.

Non si è avuta alcuna significativa alterazione dei parametri ematologici ed ematochimici.

Anche l'esame delle urine, eseguite alla fine del trattamento, non ha evidenziato alcun dato degno di nota.

c) Dimostrazione di assenza di effetti sistemici

Con la somministrazione ripetuta per 45 giorni per via topica del prodotto in esame sulla cute depilata e scarnificata dei ratti, non è stato possibile evidenziare la presenza dei principi attivi nel siero degli animali.

Analoga assenza di effetti sistemici è stata riscontrata dopo trattamento dei volontari umani con la lavanda dell'esempio 1.

In conclusione, le sperimentazioni condotte hanno fornito risultati ottimali per l'efficacia applicativa della soluzione dell'invenzione per l'uso come lavanda interna ed esterna e, di conseguenza, anche dei fazzolettini imbibiti della stessa soluzione.

In particolare tale soluzione ha mostrato una elevata attività antimicrobica nei confronti dei germi Gram-positivi e Gram-negativi esaminati, pur non interferendo sulla crescita dei lattobacilli.

TABELLA 1

Attività antimicrobica della soluzione in relazione al tempo di contatto (espresso in minuti)

Microrganismi	1/2	1	2	5	10	20	30
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	+	+	+	—	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	+	+	+	—	—	—
<i>Streptococcus faecalis</i>	1	+	+	+	—	—	—
<i>Streptococcus faecalis</i>	2	+	+	+	—	—	—
<i>Streptococcus faecalis</i>	3	+	+	+	—	—	—
<i>E. coli</i>	1	+	+	+	—	—	—
<i>E. coli</i>	2	+	+	+	—	—	—
<i>Salmonella typhi</i>	1	+	+	+	—	—	—
<i>Ps. aeruginosa</i>	1	+	+	+	—	—	—
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	+	+	+	—	—	—
<i>Ps. aeruginosa</i>	3	+	+	+	—	—	—
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1	+	+	+	+	+	+
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2	+	+	+	+	+	+
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	3	+	+	+	+	+	+

TABELLA 2

Attività antimicrobica della soluzione in relazione al tempo di contatto (espresso in minuti) in presenza di siero al 20%

Microrganismi	1/2	1	2	5	10	20	30
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	+	+	+	+	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	+	+	+	+	—	—
<i>Streptococcus faecalis</i>	1	+	+	+	+	—	—
<i>Streptococcus faecalis</i>	2	+	+	+	+	—	—
<i>Streptococcus faecalis</i>	3	+	+	+	+	—	—
<i>E. coli</i>	1	+	+	+	+	—	—
<i>E. coli</i>	2	+	+	+	+	—	—
<i>Salmonella typhi</i>	1	+	+	+	+	—	—
<i>Ps. aeruginosa</i>	1	+	+	+	+	—	—
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	+	+	+	+	—	—
<i>Ps. aeruginosa</i>	3	+	+	+	+	—	—
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1	+	+	+	+	+	+
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2	+	+	+	+	+	+
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	3	+	+	+	+	+	+

TABELLA 3

Valori ematologici ed ematochimici nei ratti trattati con la soluzione

	Eritrociti 10 ⁶ /mm ³	Emoglobina g/100 ml	Leucociti 10 ³ /mm ³	Formula leucocitaria					Glucosio mg/100 ml	Azoto mg/100 ml	Prot. tot. g/100 ml	GOT mU/ml	GPT mU/ml
				N	E	B	L	M					
1	6,6	14,7	10,4	26	0	1	70	4	88	20	6,0	59,0	20,0
2	7,0	15,6	10,0	23	1	0	72	4	82	22	6,4	55,0	16,0
3	8,8	14,6	10,1	23	0	1	74	2	93	23	6,5	56,0	19,0
4	6,4	15,4	10,6	24	0	0	76	0	80	29	6,2	60,0	20,0
5	7,0	15,9	10,4	25	1	0	73	0	68	29	6,1	64,0	22,0

TABELLA 4

Valori ematologici ed ematochimici nei ratti controllo

	Eritrociti 10 ⁶ /mm ³	Emoglobina g/100 ml	Leucociti 10 ³ /mm ³	Formula leucocitaria					Glucosio mg/100 ml	Azoto mg/100 ml	Prot. tot. g/100 ml	GOT mU/ml	GPT mU/ml
				N	E	B	L	M					
1	6,7	14,7	10,4	24	1	0	71	4	88	22	6,2	60,0	21,0
2	7,1	15,3	10,2	22	1	0	73	4	82	19	6,5	58,0	18,0
3	6,9	14,9	10,2	23	1	1	72	3	93	24	6,6	59,0	19,0
4	6,9	15,2	10,7	21	0	0	75	3	80	30	6,4	61,0	21,0
5	7,0	15,8	10,5	25	1	0	70	4	68	28	6,1	62,0	22,0

TABELLA 5

Valori ematologici ed ematochimici nei volontari umani trattati con la soluzione

	Eritrociti 10 ⁶ /mm ³	Emoglobina g/100 ml	Leucociti 10 ³ /mm ³	Formula leucocitaria					Glucosio mg/100 ml	Azoto mg/100 ml	Prot. tot. g/100 ml	GOT mU/ml	GPT mU/ml
				N	E	B	L	M					
M.G.	4,4	12,8	5,6	55	1	0	40	4	88	25	7,3	12,0	5,5
M.T.	4,1	12,0	6,7	66	0	0	31	3	69	29	7,1	9,0	4,0
P.C.	4,5	13,0	7,2	50	1	0	47	2	90	37	7,1	14,0	8,0
A.R.	4,0	12,0	8,0	51	0	0	48	1	85	40	6,8	13,0	6,0