



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0612968-4 A2**

(22) Data de Depósito: 27/04/2006
(43) Data da Publicação: 14/12/2010
(RPI 2084)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/715
A61K 31/192

(54) Título: **USO DO ÁCIDO BENZÓICO E/OU SEU SAL DE SÓDIO EM COMBINAÇÃO COM SACARÍDEOS, COMPOSIÇÃO VAGINAL E MÉTODO PARA MODULAR A FLORA VAGINAL E A ACIDEZ VAGINAL**

(30) Prioridade Unionista: 27/04/2005 CN 200510070307.X

(73) Titular(es): HK Phlora Health Sci. & Tech, Limited, Shenzhen Phlora biotechnology Limited

(72) Inventor(es): Ruyun Zhou, Zhongming Zeng

(74) Procurador(es): Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) Pedido Internacional: PCT CN2006000826 de 27/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/114061 de 02/11/2006

(57) Resumo: USO DO AGIDO BENZÓICO E/OU SEU SAL DE SODIO EM COMEINAÇÃO COM SACARÍDEOS, COMPOSIÇÃO VAGINAL E MÉTODO PARA MODULAR A FLORA VAGIANL E A ACIDEZ VAGINAL. A presente invenção refere-se ao uso do ácido benzóico e/ou seu sal de sádio em combinação com sacarídeos como componente ativo na fabricação de uma composição vaginal para modular a flora vaginal e a acidez vaginal, mantendo, desse modo, o valor do pH da secreção vaginal dentro de uma faixa de 3,5 a 4,5; e a presente invenção refere-se ainda a uma composição vaginal e a um método para modular e manter a flora vaginal normal e a acidez vaginal.

"USO DO ÁCIDO BENZÓICO E/OU SEU SAL DE SÓDIO EM COMBINAÇÃO COM SACARÍDEOS, COMPOSIÇÃO VAGINAL E MÉTODO PARA MODULAR A FLORA VAGINAL E A ACIDEZ VAGINAL".

Campo da invenção

5 A presente invenção refere-se ao uso do ácido benzóico e/ou seu sal de sódio em combinação com sacarídeo(s) como componentes ativos para preparar uma composição vaginal para modular a flora bacteriana vaginal e a acidez vaginal, mantendo, desse modo, o valor do pH da secreção vaginal dentro da faixa de 3,5 a 4,5; a presente invenção refere-se ainda a uma composição vaginal, que pode ser um produto para cuidados-higiênicos, um agente desodorizante, um cosmético, uma composição desinfetante, ou uma composição farmacêutica; e a presente invenção refere-se ainda a um método para modular a flora bacteriana vaginal e a acidez vaginal, mantendo, desse modo, o valor do pH da secreção vaginal dentro da faixa de 3,5 a 4,5.

Histórico da invenção

20 A superfície da mucosa vaginal feminina é apropriada para microorganismos tais como, bactérias, fungos, etc.. residam. A bactéria dominante residente na superfície da mucosa vaginal saudável pertence à vasta linhagem de Gram-positivas, usualmente denominadas "flora normal vaginal". Muitas desta vasta linhagem de Gram-positivas pertencem aos lactobacilos. Eles são capazes de produzir ácidos através da metabolização de substâncias tais como glicogênio nas células epiteliais da mucosa vaginal de modo a manter a acidez vaginal dentro de um valor de pH na faixa de 3,5 a 4,5, inibindo os patógenos, e resistir a infecção. Indubitavelmente, eles participam de uma regram muito importante na saúde do trato genital feminino. As mudanças anormais da flora vaginal e da acidez usualmente causam uma série de distúrbios incluindo infecções do trato vaginal.

Muitos fatores podem incomodar a flora vaginal e a acidez vaginal. Portanto, a grande linhagem de Gram-positivos

deveria ser reduzida enquanto uma ampla variedade de linhagens Gram-negativas e cocos devem aumentar e dominar. O valor do pH da secreção vaginal deveria ser elevado para 4,8, até 5,4 ou superior. Reclamações tais como vulvodinia, prurido da vulva, algopareunia, leucorréia anormal com odor de peixe, etc., deveriam ser comuns nestes indivíduos. A resistência vaginal do paciente contra infecções diminui usualmente de modo a aumentar o risco de infecções STD e HIV. A alteração anormal da flora vaginal pode também induzir a infecções no sistema urinário, e é especialmente prejudicial para a saúde da mulher grávida e do feto, incluindo sérias conseqüências tais como aborto, parto prematuro, retardo no crescimento intrauterino do feto, etc..

Dentre as várias infecções vaginais, a vaginite por Cândida, vaginose bacteriana (BV), Lactobacilose (LB) e a vaginose citolítica (CV) são as quatro doenças comuns. Entretanto, suas patogêneses são todas relacionadas à anormalidade da flora vaginal e da acidez vaginal.

A vaginite por Cândida é comumente considerada como uma infecção endógena. Ela usualmente refere-se a um supercrescimento da *Monilia* e da toxina produzida desse modo no micro-meio ácido, o qual é formado pelos ácidos produzidos pelo lactobacilo na vagina. A hifa ou spora da *Monilia* pode ser encontrada na secreção vaginal de pacientes. O valor do pH da secreção vaginal é inferior a 4,5. Os sintomas clínicos incluem prurido vaginal, causalgia vulvar, odinúria, algopareunia, etc.. Os sintomas são usualmente mais sérios antes da menstruação e aliviam durante e após a menstruação. Os métodos terapêuticos incluem a administração de vários agentes antifúngicos ou antibióticos, tais como cetoconazol, nistatin, etc..

As vaginoses lactobaciloses e citolíticas referem-se similarmente a uma superprodução de ácidos pelo lactobacilo vaginal. Extensas e amplas linhagens de Gram-positivas são observadas na secreção vaginal, enquanto a

hifa ou o esporo de *Molinia* não pode ser encontrado. Usualmente, a acidez vaginal do paciente é superelevada, e o valor do pH da secreção vaginal é abaixo de 4,0 em geral. Os sintomas clínicos são similares com àqueles da
5 vaginite por *Cândida*, incluindo prurido vaginal, causalgia vulvar, odinúria, algopareunia, etc., os quais usualmente são muito sérios antes da menstruação e são obviamente aliviados durante e após a menstruação, como episódio periódico. Os métodos terapêuticos incluem,
10 principalmente, a higiene em bidê com solução álcali de bicarbonato de sódio para neutralizar a alta acidez da secreção vaginal, e a administração do antibiótico Augmentin (Amoxicilina + ácido clavulônico) para inibir o lactobacilo.

15 A vaginose bacteriana é também uma infecção endógena, mas sua patogênese é diferente daquelas das doenças acima mencionadas. A principal razão é a redução do lactobacilo vaginal e a redução da acidez vaginal, o que resulta no supercrescimento de muitos microorganismos incluindo as
20 bactérias anaeróbicas, etc., e causa vários distúrbios, de modo que a vaginose bacteriana é também denominada como "síndrome polimicrobiana". O valor do pH da secreção vaginal usualmente é maior do que 4,5 e os sintomas clínicos incluem prurido, leucorréia homogênea e com odor
25 de peixe, etc., os quais são sérios após a menstruação e são aliviados antes da menstruação. Internacionalmente, a medicina para tratamento destas doenças é primariamente selecionada a partir dos agentes antibacterianos tais como metronidazol, clindamicina, etc., os quais exibem
30 forte efeito nas bactérias anaeróbicas.

Em resumo, apesar da vaginite candidíase, lactobacilose, vaginose citolítica, e vaginose bacteriana, serem doenças diferentes em aspectos de etiologia, patologia, diagnóstico e tratamento, todas elas referem-se a flora
35 vaginal e a acidez vaginal: tanto como lactobacilose, vaginose citolítica e vaginite por *Cândida* causadas pela superprodução de ácidos pelos lactobacilos, quanto como

vaginose bacteriana causada pela redução do lactobacilo vaginal e pela redução da acidez vaginal. Isto pode mostrar que a anormalidade da flora vaginal e da acidez vaginal participa de uma regra muito importante na ocorrência e no desenvolvimento destas doenças vaginais. Entretanto, os métodos atuais para tratamento destas doenças, se dirigem, principalmente, aos patógenos que causam as doenças. Por exemplo, o tratamento da vaginite por *Cândida* é conduzido através da inibição e/ou morte do fungo com agentes antifúngicos selecionados de fluconazol, nistatin, etc. O tratamento da vaginose bacteriana é conduzido pela morte direta das bactérias anaeróbicas com agentes antibacterianos selecionados de metronidazol, etc. O tratamento das lactobaciloses e vaginose citolítica é conduzido pela inibição do lactobacilo com agentes antibacterianos selecionados de Augmentin, etc.. O problema essencial de como modular e manter a flora vaginal e a acidez vaginal em um estado normal, entretanto, não é considerado na técnica. Os métodos de tratamento e os medicamentos para a morte dos patógenos têm uma grande desvantagem, tal como agravar a anormalidade da flora vaginal e da acidez vaginal, portanto, tornando as condições mais complexas, recorrentes, e assim por diante.

Nas patentes de invenção Chinesas No.: ZL98809508.4 e ZL98809507.6, e nas patentes norte-americanas USP6632796 e USP6440949, os inventores da presente invenção discutiram uma composição compreendendo sacarídeos como componentes efetivos para promover o crescimento de linhagens Gram-positivas e aumentar a acidez vaginal e usos dos mesmos. O problema de como promover o crescimento do lactobacilo na vagina foi bem resolvido pelas composições e usos nestas invenções. A acidez vaginal pode ser efetivamente elevada e o valor do pH da secreção vaginal pode ser diminuído. Assim, a redução do grande número de bacilos Gram-positivos e da acidez na vagina, a vaginose bacteriana, e a disbacteriose vaginal

podem ser tratadas. Entretanto, as vaginose
lactobacilose e citolítica bem como a vaginite por
Cândida, que estão relacionadas com a superprodução de
ácidos pelo lactobacilo vaginal e pelo excesso de acidez
5 vaginal, não podem ser tratados.

Sumário da invenção

O objetivo da presente invenção é prover uma composição
para modular a flora vaginal e a acidez vaginal de modo a
manter o valor do pH da secreção vaginal dentro de uma
10 faixa de 3,5 a 4,5, e um uso da composição para cuidados-
higiênicos da vagina, melhorando a propriedade de
leucorréia, eliminando ou aliviando o odor de peixe da
leucorréia, e eliminando ou aliviando as queixas tais
como prurido da vulva, causalgia vulvar, e assim por
15 diante, tratando, desse modo, da lactobacilose, vaginose
citolítica, vaginite por Cândida, vaginose bacteriana,
disbacteriose vaginal, ou outras doenças vaginais.

Para pesquisar uma composição capaz de modular e manter
normal a flora vaginal e a acidez vaginal, os inventores
20 conduziram pesquisas intensas e amplas. O estudo e os
experimentos nos produtos, medicamentos e métodos
terapêuticos na técnica anterior indicaram que não existe
um produto e um método que possa inibir a superprodução
dos ácidos pelos lactobacilos e possa também promover os
25 lactobacilos quando eles estão em uma quantidade
reduzida. Não existe um produto e um método que possa
reduzir a acidez vaginal quando ele é excessivamente
forte e possa também aumentar a acidez vaginal quando ela
for reduzida e fraca, mantendo assim, continuamente, o
30 valor do pH vaginal dentro de uma faixa de 3,5 a 4,5.
Após os experimentos e estudos intensos, os inventores da
presente invenção descobriram, surpreendentemente, que o
ácido benzóico e/ou seus sal de sódio exibiu um efeito de
inibição relativamente forte no crescimento e na produção
35 ácida do lactobacilo sob um valor de pH relativamente
baixo (por exemplo, $\text{pH} < 4,0$), e em um valor de pH
inferior, um forte efeito de inibição. Entretanto, o

efeito de inibição no crescimento e na produção ácida do lactobacilo tornou-se fraca sob um valor de pH relativamente alto (por exemplo, $\text{pH} > 4,6$), e em um valor de pH superior, um fraco efeito de inibição.

5 Particularmente, os inventores da presente invenção descobriram, surpreendentemente, que uma nova composição compreendendo ácido benzóico e/ou seu sal de sódio em combinação com sacarídeo(s) foi capaz de modular a flora vaginal e a acidez vaginal. Quando a vagina contendo
10 menos lactobacilo e mais linhagens Gram-positivas e cocos e a secreção vaginal teve um valor de pH maior do que sua faixa normal, o ácido benzóico e/ou seu sal de sódio apresentou um fraco efeito inibidor no lactobacilo de modo que o lactobacilo cresceu e produziu ácidos sob o
15 estímulo sob sacarídeo e diminuiu o valor do pH da secreção vaginal; enquanto que, quando o lactobacilo superproduziu ácidos e a secreção vaginal apresentou um valor de pH inferior a sua faixa normal, o ácido benzóico e/ou seu sal de sódio apresentou forte efeito inibidor no
20 lactobacilo de modo que o lactobacilo produziu menos ácidos e o valor do pH da secreção vaginal aumentou. Assim, qualquer que seja a flora vaginal original e a acidez vaginal, a composição da presente invenção poderia manter o lactobacilo como a bactéria dominante na vagina
25 e manter o valor de pH da secreção vaginal dentro da faixa de 3,5 a 4,5.

A composição e o método da presente invenção resolve o problema essencial de como modular e manter a flora vaginal normal e a acidez vaginal, exhibe efeito de
30 cuidados de higiene vaginal, melhora a propriedade de leucorréia, eliminando ou aliviando o odor de peixe da leucorréia, eliminando ou aliviando os sintomas tais como vulvodinia, algopareunia, prurido vulvar, etc., podendo, assim, ser utilizado para o tratamento não apenas da
35 lactobacilose, vaginose citolítica e vaginite por Cândida, mas também para vaginose bacteriana e disbacteriose vaginal. Ele é totalmente diferente de

teorias terapêuticas, modelos terapêuticos e métodos terapêuticos na técnica anterior, ou seja, a presente invenção provê uma nova descoberta para tratar das doenças infecciosas na vagina. A presente invenção foi
5 acompanhada pelo inventor baseado na descoberta acima e estudos adicionais.

A presente invenção provê o uso do ácido benzóico e/ou seu sal de sódio em combinação com sacarídeo(s) como componente ativo para preparar uma composição vaginal
10 para modular a flora bacteriana vaginal e a acidez vaginal, mantendo, desse modo, o valor do pH da secreção vaginal dentro da faixa de 3,5 a 4,5.

De acordo com a manufatura para uso da presente invenção, o(s) referido(s) sacarídeo(s) é glicose, frutose, manose,
15 ou oligossacarídeo ou polissacarídeo que pode ser hidrolisado *in vivo* ou *in vitro* para produzir glicose, frutose e/ou manose, ou qualquer mistura destes sacarídeos, onde o referido oligossacarídeo ou polissacarídeo inclui mas não se limita aos a seguir:
20 sacarose, maltose, lactose, lactulose, trealose, celobiose, melibiose, rafinose, malto-oligossacarídeo, isomalto-oligossacarídeo, fruto-oligossacarídeo, dextrina, amido e glicogênio; preferivelmente o referido sacarídeo é glicose, frutose, manose, sacarose, maltose,
25 trealose, celobiose, melibiose, malto-oligossacarídeo, fruto-oligossacarídeo, dextreina, amido ou uma mistura dos mesmos; mais preferivelmente, o referido sacarídeo é glicose, frutose, sacarose, maltose ou uma mistura dos mesmos.

30 Glicose, frutose e manose são similares em estrutura molecular. Sob catálise de base diluída, a glicose pode ser convertida em frutose e manose por enolização, a manose pode ser convertida em glicose e frutose, e a frutose pode ser convertida em glicose e manose. O
35 Lactobacilo na vagina fermenta monossacarídeo tal como glicose e frutose para produzir ácidos, tais como ácido láctico através da homo-fermentação ou hetero

fermentação, ou ácido acético e ácido láctico através da via Bifidum. O oligossacarídeo, o amido, o glicogênio, e outro polissacarídeo macromolecular pode ser hidrolisado para produzir glicose, frutose e outros monossacarídeos, e ainda fermentado para produção de ácidos. Quando a acidez vaginal é fraca, o lactobacilo cresce e produz ácidos sob o estímulo dos sacarídeos para manter o meio ácido normal na vagina, para inibir o crescimento de bactérias Gram-positivas. O lactobacilo domina. Portanto, ambos a flora vaginal e a acidez vaginal são restaurados ao normal. Entretanto, se a acidez vaginal aumenta continuamente, o lactobacilo será inibido pelo ácido benzóico e/ou seu sal de sódio e produz menos ácido. Assim, sob uma ação alternativa de sacarídeos e ácido benzóico e/ou seu sal de sódio, a acidez vaginal será mantida dentro da faixa de 3,5 a 4,5.

De acordo com a manufatura para uso da presente invenção, o ácido benzóico sozinho, ou seu sal de sódio (ou seja, benzoato de sódio) apenas, ou uma mistura de ácido benzóico e benzoato de sódio em qualquer proporção poderia ser utilizado. Se o ácido benzóico é utilizado, a quantidade de ácido benzóico é convertida na quantidade de benzoato de sódio de acordo com a proporção que 1,0 g de ácido benzóico é equivalente a 1,18g de benzoato de sódio, e então a quantidade total de benzoato de sódio na composição é assim calculada.

A manufatura para uso da presente invenção é útil para prepara qualquer forma de dosagem da composição vaginal tal como produtos de cuidados de higiene, agentes desodorizantes, cosméticos, desinfetantes e medicamentos (fármacos de não-prescrição ou fármacos de prescrição), incluindo, mas não se limitando aos a seguir: géis solúveis em água, soluções, aerossóis, cremes, pomadas, cápsulas, microcápsulas, supositórios, tabletes, géis solúveis preferivelmente em água, cápsulas, tabletes. A tecnologia do processo de fabricação, os métodos e os adjuvantes estão disponíveis aos técnicos no assunto, de

acordo com a descrição da presente invenção em combinação com o histórico conhecido da técnica.

Por exemplo, a composição em gel solúvel em água pode ser preparada de acordo com o fluxo do processo, a seguir com
5 base nos métodos conhecidos daqueles técnicos no assunto: misturar ácido benzóico e/ou seu sal de sódio, sacarídeo e matriz em gel viscoso solúvel em água (tal como goma Xantan) em uma proporção prescrita, adicionar a quantidade prescrita de água destilada, agitar para
10 dissolver o benzoato de sódio e o sacarídeo e para inflar/crescer a matriz em gel viscoso solúvel em água para formar um gel viscoso homogêneo, onde se o ácido benzóico ao invés do benzoato de sódio é utilizado, seria dissolvido com uma quantidade de etanol e então
15 adicionado na composição em gel; modular o valor do pH da composição para uma faixa de 3,5 a 7,5, preferivelmente de 4,5 a 6,5, pelo uso de um ácido farmacologicamente aceitável e/ou base; esterilizar por um processo selecionado de: esterilização por radiação, ou
20 esterilização por altas temperaturas a 110-115°C durante 15-20 minutos, ou banho de esterilização (por exemplo, primeiramente tratar a 70-80°C durante 30 minutos, então a 36°C durante 5-10 horas, 70-80°C durante 30 minutos, 36°C durante 5-10 horas novamente e, finalmente a 70-90°C
25 durante 30 minutos), ou filtrar e esterilizar separadamente a solução de ácido benzóico e/ou seu sal de sódio e a solução de sacarídeo e então, adiciona-los em uma matriz em gel solúvel em água esterilizada.

Os comprimidos vaginais podem ser fabricados com base nos
30 métodos conhecidos pelos técnicos no assunto através da mistura do ácido benzóico e/ou seu sal de sódio com sacarídeo e, então, dirigir a compressão dos comprimidos para obter os tabletes, onde os adjuvantes tais como estearato de magnésio como lubrificante ou amido
35 carboximetil de sódio como desintegrante podem também ser adicionado, misturados e comprimidos.

Os supositórios vaginais podem ser fabricados de acordo

com o fluxo de processo a seguir com base nos métodos conhecidos pelos técnicos no assunto: misturar e peneirar o ácido benzóico e/ou seu sal de sódio, sacarídeo e Tween 80, aquecer por cerca de 50C, aquecer separadamente a
5 mistura de glicerídeo graxo (também denominado: Gordura sólida) a 60°C até a fusão, então adicionar a mistura líquida do ácido benzóico e/ou seu sal de sódio, sacarídeo e Tween 80 na mistura de fusão sob agitação, misturar homogeneamente, derramados em um molde, em cerca
10 de 40°C (ou seja, antes da coagulação), resfriar ligeiramente e lixar o molde, resfriar e desmoldar para obter os supositórios vaginais. Apesar de a mistura de glicerídeo graxo, estearato de propileno glicol, glicerogelatina, Tween 61, etc. podem também ser
15 utilizados como a matriz do referido supositório. Os dispositivos automáticos e mecânicos podem ser utilizados em grande escala de produção.

De acordo com a manufatura para uso da presente invenção, a quantidade total de sacarídeo em uma composição em gel
20 solúvel em água é 0,1-20,0% (p/v), preferivelmente de 0,5-12,0% (p/v); e a quantidade total do ácido benzóico (calculado com base no benzoato de sódio) e/ou seu sal de sódio é 0,01-5,0% (p/v), preferivelmente de 0,1-1,0% (p/v), mais preferivelmente de 0,2-0,5% (p/v).

25 De acordo com a manufatura para uso, da presente invenção, a composição em gel solúvel em água usa ainda uma matriz não-fluida, viscosa, em gel solúvel em água, a qual capaz de ácido benzóico e/ou sal de sódio e sacarídeo para contatar homogeneamente com a mucosa
30 vaginal e para ficar ali por um tempo relativamente longo, facilitando, desse modo, a modulação da flora bacteriana e acidez. A referida matriz em gel viscosa solúvel em água é selecionada e utilizada de acordo com o conhecimento dos técnicos no assunto. De acordo com a
35 manufatura para uso da presente invenção, a matriz inclui, mas não se limita a goma Xantan, policarbofil.

O valor do pH da composição em gel solúvel em água como

preparado de acordo com a presente invenção é modulada dentro da faixa de 3,5 a 7,5, preferivelmente, de 4,5 a 6,5. O tipo e a concentração do ácido ou base para modular o valor do pH da referida composição são conhecidos dos técnicos no assunto.

A composição em gel solúvel em água compreende ácido benzóico e/ou seu sal de sódio, sacarídeo como fabricado de acordo com a presente invenção é embalada de forma impermeável e esterilizável, preferivelmente, uma embalagem de dose única de uma maneira impermeável e esterilizada. O processo de esterilização bem conhecido dos técnicos no assunto pode ser utilizado para sub-embalar e selar a composição tratada por esterilização ou esterilizada, ou para sub-embalar e selar a composição preparada e então esterilizar, ou sub-embalar a composição preparada em um dispositivo descartável para administração intra-vaginal, selar com a embalagem esterilizável por radiação, etc..

De acordo com a manufatura para uso da presente invenção, um ou mais agentes antibacterianos e/ou bactericidas efetivos para bactéria e/ou fungo são opcionalmente usados. O uso dos agentes antibacterianos e/ou bactericidas com forte ação para o fungo, bactéria anaeróbico Gram-negativa, cocos Gram-negativos, cocos Gram-positivo, e ação fraca para as linhagens Gram-positivas não apenas doa a composição com atividade antimicrobiana, mas também mantém a função da composição da presente invenção para promover o crescimento e a produção ácida das linhagens Gram-positivas. Estes agentes antibacterianos e/ou bactericidas incluem mas não se limitam às seguintes substâncias: ácido ascórbico e sais dos mesmos, vitamina B1, vitamina K3, vitamina K4, ácido propanóico e sais dos mesmos, ácido acético, ácido acético-deidro, fídroxibenzoatos, peróxido de hidrogênio, fluconazol, itraconazol, butoconazol, miconazol, clotrimazol, nistatin, metronidazol, lincomicina, amoxicilina, várias defensinas e peptídeos bactericidas;

onde os referidos agentes antibacterianos e/ou bactericidas são preferivelmente, metronidazol, fluconazol, clotrimazol. Os vários agentes antibacterianos precedentes e/ou bactericidas são
5 selecionados e usados na presente invenção de acordo com os conhecidos pelos técnicos no assunto.

De acordo com as configurações preferidas da invenção, o lactobacilo vivo pode, opcionalmente, ser utilizado como cápsulas, micro-cápsulas, e tabletes compreendendo
10 simultaneamente ácido benzóico e/ou seus sais de sódio, sacarídeo, lactobacilo vivo, onde o lactobacilo vivo é usado para suplementar ou repor diretamente o lactobacilo original na vagina dos pacientes, o sacarídeo é usado para promover o crescimento e a produção ácida do
15 lactobacilo na vagina, e o ácido benzóico e/ou seus sais de sódio é usado para prevenir a superprodução do ácido pelo lactobacilo. Assim, a composição compreendendo o ácido benzóico e/ou seu sal de sódio, sacarídeo e lactobacilo vivo como fabricado de acordo com a presente
20 invenção não é apenas apropriado para o tratamento do lactobacilo raro na vagina, acidez fraca na vagina, vaginose bacteriana e disbacteriose, mas também pode ser utilizado para tratar o aumento anormal de acidez vaginal, vaginose citolítica, lactobacilose e vaginite
25 por Cândida. O método para preparação e o uso do lactobacilo vivo na presente invenção são conhecidos pelos técnicos no assunto.

De acordo com a manufatura para uso da presente invenção, o estrógeno também é opcionalmente usado para fabricação
30 de uma composição compreendendo simultaneamente o ácido benzóico e/ou seu sal, sacarídeo, estrógeno, onde o estrógeno inclui, mas não se limita ao estilbestrol, estradiol, estriol. O estrógeno pode promover a angiogenesis da mucosa vaginal, cornificação epitelial da
35 mucosa vaginal, e cura dos danos epitelial na vagina, melhorando ainda, desse modo, os efeitos terapêuticos da composição fabricada de acordo com a presente invenção. O

método para seleção e o uso de vários estrógenos acima mencionados na presente invenção são conhecidos pelos técnicos no assunto.

A presente invenção provê ainda uma composição vaginal, que pode ser um agente de cuidados-higiênicos, um agente desodorizante, um cosmético, uma composição desinfetante, ou uma composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de: (1) compreendendo o ácido benzóico e/ou seu sal de sódio, e sacarídeo como componente ativo; e (2) compreendendo um ou mais componentes auxiliares inativos apropriados para a vagina humana, onde o sacarídeo é glicose, frutose, manose, ou oligossacarídeos ou polissacarídeos que podem ser hidrolisados para produzir glicose, frutose e/ou manose, ou qualquer mistura destes sacarídeos, onde o referido oligossacarídeos ou polissacarídeos incluem, mas não se limitam aos seguintes: sacarose, maltose, lactose, lactulose, tealose, celobiose, melibiose, rafinose, malto-oligossacarídeo, isomalto-oligossacarídeo, fruto-oligossacarídeo, dextrina, amido e glicogênio; preferivelmente, o referido sacarídeos é: glicose, frutose, manose, sacarose, maltose, trealose, celobiose, melibiose, malto-oligossacarídeo, fruto-oligossacarídeo, dextrina, amido ou uma mistura dos mesmos; mais preferivelmente o referido sacarídeo é: glicose, frutose, sacarose, maltose ou uma mistura dos mesmos.

A composição vaginal de acordo com a presente invenção pode ser um produto de cuidados-higiênicos, um agente desodorizante, um cosmético, um desinfetante ou um medicamento (fármaco não-prescrito ou fármaco com prescrição), a forma de dosagem incluindo, mas não se limitando a géis solúveis em água, soluções, aerossóis, cremes, pomadas, cápsulas, micro-cápsulas, supositórios ou tabletes, preferivelmente, géis solúveis em água, cápsulas ou tabletes.

A composição da presente invenção é preferivelmente uma composição em gel solúvel em água vaginal, caracterizado

pelo fato de: (1) a quantidade total do ácido benzóico e/ou seu sal de sódio, como calculado com base no benzoato de sódio, é de 0,01-5,0% (p/v), preferivelmente, 0,1-1,0% (p/v), mais preferivelmente 0,2-0,5% (p/v); (2) a quantidade total do sacarídeo(s) no gel solúvel em água é 0,1-20% (p/v), preferivelmente de 0,5-12% (p/v); (3) o componente auxiliar inativo é uma matriz não-fluída, viscosa, em gel solúvel em água, onde a matriz em gel é preferivelmente a goma Xantan, policarbofil; (4) a composição compreende, opcionalmente, um ou mais agentes bacterianos e/ou bactericidas, onde quando o referido agente antibacteriano e/ou bactericidas são metronidazol, a concentração do metronidazol é 0,0001-0,1% (p/v), preferivelmente, 0,001-0,01% (p/v); (5) a composição compreende, opcionalmente ainda, um ou mais estrógenos; (6) a composição é embalada de uma maneira esterilizada e impermeável, preferivelmente, uma dose única embalada de uma maneira impermeável e esterilizada, e não contém qualquer bactéria viva, fungos ou outros microorganismos.

A presente invenção refere-se ainda a um método para modular a flora vaginal e a acidez vagina, mantendo, desse modo, o valor do pH da secreção vaginal dentro da faixa de 3,5 a 4,5, sendo que dito método compreende a administração de uma quantidade efetiva da composição vaginal como preparada de acordo com a presente invenção na vaginal da mulher necessitando da mesma. De acordo com o método da presente invenção, o método de uso da composição compreende a administração da composição na vagina da mulher necessitando da mesma, de modo que a dosagem total diária do ácido benzóico e/ou seu sal de sódio, como calculado com base no benzoato de sódio, é de 0,1-750 mg, preferivelmente, de 1-150 mg, mais preferivelmente de 2,5-75 mg, a dosagem diária total do sacarídeo é de 1-3000 mg, preferivelmente de 5-1800 mg, mais preferivelmente de 50-180mg, a qual pode ser administrada através do fracionamento em 1-3 vezes por dia.

O método da presente invenção resolve bem o problema de como recuperar e manter a flora vaginal normal e a acidez vaginal, e pode ser utilizado para os cuidados-higiênicos vaginais, melhorar a propriedade de leucorréia, eliminar ou
5 ou aliviar o odor de peixe da leucorréia, e eliminar ou aliviar o desconforto do referido prurido vulvar, vulvodinia, etc., e para o tratamento da lactobacilose, vaginose citolítica, vaginite por Cândida, vaginose bacteriana, ou disbacteriose vaginal.

10 Quando o método terapêutico da presente invenção é utilizado para o tratamento das doenças vaginais acima mencionadas, ele pode aliviar rapidamente os sintomas clínicos dos pacientes, recuperar e manter a acidez vaginal normal e, portanto, é uma abreviação do campo do
15 tratamento das doenças infecciosas vaginais.

Modelos específicos para realizar a invenção

Exemplos da composição:

EXEMPLO 1:

A composição foi produzida através do método a seguir:
20 misturar 0,7g de benzoato de sódio, 9,0g de sacarose e 2,5g de goma Xanthan para formar um gel viscoso homogêneo; modular o valor do pH para 6,0; e esterilizar a 112,6°C durante 20 minutos para obter a composição em gel solúvel em água da presente invenção.

25 EXEMPLO 2:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi feita, substancialmente de acordo com o método do Exemplo 1: 9,0g de sacarose, 0,4g de benzoato de sódio, 2,5g de goma Xanthan, 100 ml de
30 água destilada, pH 7,0, esterilizar, impermeabilizar, e embalar na forma de dose única, 4,0g por dose.

EXEMPLO 3:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi feita substancialmente de acordo
35 com o método do Exemplo 1: 12,0g de sacarose, 0,35g de benzoato de sódio, 2,5g de goma Xanthan, 100 ml de água destilada, pH 6,5.

EXEMPLO 4:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi feita substancialmente de acordo com o método do Exemplo 1: 9,0g de sacarose, 0,5g de benzoato de sódio, 3,5g de goma Xanthan, 100 ml de água destilada, pH 6,5.

EXEMPLO 5:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi feita substancialmente de acordo com o método do Exemplo 1: 6,0g de sacarose, 0,25g de benzoato de sódio, 2,5g de goma Xanthan, 100 ml de água destilada, pH 6,5.

EXEMPLO 6:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi através da: mistura de 45,0g de sacarose, 441g de fruto-oligose, 3,5g de benzoato de sódio, 10g de pó de lactobacilo oxifílico (contendo fruto-oligose e 5×10^{10} CFU de bactéria viva), sub-embalagem em cápsulas de 1000, sendo que cada cápsula contendo 45 mg de sacarose, 451 mg de fruto-oligose, 3,5mg de benzoato de sódio, 4×10^7 CFU do lactobacilo oxifílico.

EXEMPLO 7:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi feita substancialmente de acordo com o método do Exemplo 1: 9,0g de sacarose, 0,5g de benzoato de sódio, 0,1g de estriol, 3,0g de goma Xanthan, 87,4g de água, pH 5,5.

EXEMPLO 8:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi feita substancialmente de acordo com o método do Exemplo 1: 0,1g de frutose, 1,5g de benzoato de sódio, 3,0g de goma Xanthan, 100 ml de água destilada, pH 5,0.

EXEMPLO 9:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi feita substancialmente de acordo

com o método do Exemplo 1: 5,0g de manose, 0,5g de benzoato de sódio, 3,5g de goma Xanthan, 100 ml de água destilada, pH 6,5.

EXEMPLO 10:

5 Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi feita substancialmente de acordo com o método do Exemplo 1: 2,0g de glicose, 0,7g de benzoato de sódio, 2,5g de goma Xanthan, 94,5g de água destilada, pH 6,5.

10 EXEMPLO 11:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi feita substancialmente de acordo com o método do Exemplo 1: 1,5g de maltose, 0,3g de benzoato de sódio, 3,5g de goma Xanthan, 100 ml de água
15 destilada, pH 7,2.

EXEMPLO 12:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi feita substancialmente de acordo com o método do Exemplo 1: 8,0g de sacarose, 0,5g de
20 benzoato de sódio, 3,5g de goma Xanthan, 88g de água destilada, pH 7,2.

EXEMPLO 13:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi feita substancialmente de acordo
25 com o método do Exemplo 1: 9,0g de lactose, 0,2g de benzoato de sódio, 0,2g de fluconazol, 3,5g de goma Xanthan, 87g de água destilada, pH 6,5.

EXEMPLO 14:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a
30 seguir: 20,0g de amido, 0,2g de benzoato de sódio, 0,005g de metronidazol, 1,5g de goma Xanthan e 100 ml de água destilada, a composição foi feita através de uma primeira mistura do amido, benzoato de sódio e goma Xanthan, adicionar 90 ml de água destilada, agitação, aquecimento
35 e agitação até fervura, esterilização; a adição de 10 ml de uma solução de metronidazol esterilizado (contendo 0,005g de metronidazol), modular o pH até 7,0 e misturar

homogeneamente.

EXEMPLO 15:

Os materiais foram pesados de acordo com a proporção a seguir: 5g de glicose, 30g de lactose, 63 de fruto-
5 oligose, 1,0g de benzoato de sódio, 0,01 g de metronidazol, 0,01 g de clotrimazol, 1g de estearato de magnésio, então misturados e tabletados, sendo que cada tablete foi de 0,5g e compreendendo 25mg de glicose, 150 mg de lactose, 315mg fruto-oligo, 5mg de benzoato de
10 sódio, 0,05 mg de metronidazol, 0,05 mg de clotrimazol, e 5mg de estearato de magnésio.

EXEMPLO 16:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi feita substancialmente de acordo
15 com o método do Exemplo 1: 10,0g de lactose, 0,05g de ácido benzóico, 2,0g de polycarbofil, 100 ml de água destilada, pH 4,0.

EXEMPLO 17:

Através da pesagem dos materiais com a proporção a seguir, a composição foi feita substancialmente de acordo
20 com o método do Exemplo 1: 0,15g de ácido benzóico, 3,0g de glicose, 9,0g de sacarose, 0,15g de fluconazol, 2,5 de goma Xanthan, 100g de água destilada, pH 6,4.

EXEMPLO 18:

25 A composição em solução aquosa foi feita de acordo com a proporção e o método a seguir: pesar 12g de maltose, 0,4g de benzoato de sódio, adicionar 100 ml de água destilado, agitar, dissolver, modular o pH para 7,0, esterilizar para obter a composição em solução aquosa.

30 Os efeitos benéficos da manufatura para uso e o método da presente invenção estão ilustrados nos exemplos experimentais a seguir:

Exemplo Experimental 1:

1. Objetivo experimental: observar os efeitos das
35 composições da presente invenção no valor do pH da secreção vaginal e na flora vaginal dos macacos Rhesus.

2. Método experimental:

(1) Preparação de três géis: as composições a seguir foram preparadas de acordo com o método de fabricação acima mencionado através do uso do benzoato de sódio, sacarose e goma Xanthan.

5 a) o gel como feito no Exemplo 1, compreendendo 0,7g de benzoato de sódio, 9,0g de sacarose, 2,5g de goma Xanthan, 100ml de água destilada, modulando o pH para 6,0.

b) 9,0g de sacarose, 2,5g de goma Xanthan, 100ml de água
10 destilada, modulando o pH para 6,0.

c) 0,7g de benzoato de sódio, 2,5g de goma Xanthan, 100ml de água destilada, modulando o pH para 6,0.

Os três géis acima foram esterilizados a 112,6°C, durante 20 minutos, então foram deixados em repouso, onde (a) foi
15 o gel da presente invenção, enquanto (b) e (c) foram os géis controle.

(2) Animais: macacos Rhesus fêmeas para os experimentos foram selecionados de acordo com o critério a seguir:

a) secreção vaginal pH > 4,6;

20 b) classificação de Nugent >7 através de exame microscópico do esfregaço da secreção vaginal corado com Gram;

12 macacos fêmeas Rhesus com peso corpóreo de 4-8 kg em conformidade com o critério acima foram divididas em 3
25 grupos, 4 macacos por grupo.

(3) Etapas experimentais: 3 grupos de macacos Rhesus foram administrados separadamente com os géis acima (a), (b) e (c), 0,5ml uma vez, 2 vezes por dia, durante 7 dias consecutivos. Swabs vaginais foram obtidos no 5º dia
30 durante a administração e no 3º dia após o fim da administração. Os valores de pH das secreções vaginais foram medidos, e as secreções vaginais foram semeadas, coradas com Grã e examinadas para observar a flora vaginal. O valor de pH da secreção vaginal foi medida
35 através do uso do papel de teste de pH preciso.

3. Resultados experimentais: ver Tabelas 1 e 2

(1) Antes da administração, as secreções vaginais de

todos os 12 macacos Rhesus tiveram o valor de pH > 4,6, e os resultados de Nugent de toda a flora vaginal foram >7.

(2) Efeitos de medicinas no valor de pH das secreções vaginais dos macacos Rhesus.

5 Grupo 1 (gel a): os valores pH das secreções vaginais de 4 macacos Rhesus diminuíram para 3,8, 3,8-4,1 no 5º dia do curso de tratamento, os quais foram obviamente inferiores aos valores antes da administração; no 3º dia após a extremidade de administração, os valores do pH das
10 secreções vaginais dos 3 macacos Rhesus dentre os 4 macacos Rhesus foram inferiores a 4,6, e o residual um teve o valor de pH de 5,4.

Grupo 2 (gel b): os valores do pH das secreções vaginais de 4 macacos Rhesus diminuíram abaixo de 3,8, 3,8 e 3,8-
15 4,1 no 5º dia do curso de tratamento, e a diminuição da medida foi um pouco maior do que a do Grupo 1; no 3º dia após a administração, o valor do pH das secreções vaginais de todos os 4 macacos Rhesus foram inferiores a 4,6.

20 Grupo 3 (gel c): os valores do pH das secreções vaginais de 4 macacos Rhesus não tiveram alteração significativa após a administração, e foram ainda de 4,8-5,4.

TABELA 1: Efeitos de diferentes géis nos valores de pH das secreções vaginais dos macacos Rhesus com vaginose.

Grupo	Tempo da amostra		
	Antes da Administração	5º do tratamento em curso	3º dia após o fim da administração
Grupo 1 (gel a)	> 5,4	3,8	4,1 ~ 4,4
	5,4	3,8	4,1 ~ 4,4
	> 5,4	3,8 ~ 4,1	5,4
	> 5,4	3,8 ~ 4,1	3,8
Grupo 2 (gel b)	> 5,4	3,8	4,1
	5,4	3,8 ~ 4,1	4,1 ~ 4,4
	> 5,4	< 3,8 *	3,8*
	5,4	< 3,8	4,4
Grupo 3 (gel c)	5,4	4,8	5,4
	5,4	5,4	5,4
	> 5,4	5,4	> 5,4
	5,4	5,4	> 5,4

*: Esporos de fungos e hifas foram observados sob exame microscópico do esfregaço da secreção vaginal corado com Gram.

(3) Efeitos do tratamento nos resultados Nugent da flora vaginal dos macacos Rhesus.

Grupo 1 (gel a): O resultado da flora vaginal dos 4 macacos Rhesus diminuiu para 2-3 no 5º dia do curso do tratamento, o qual foi obviamente inferior aos resultados antes da administração; no 3º dia após o final da administração, os resultados foram 3-5 ainda inferior aos resultados antes da administração, onde o esporo fúngico e a hifa foram encontrados em ambos os exames das secreções vaginais de um macaco Rhesus.

Grupo 3 (gel c): os resultados Nugent da flora vaginal dos 4 macacos Rhesus não tiveram alteração significativa após a administração, e foram ainda 6-10.

TABELA 2: Efeitos de géis diferentes na flora vaginal dos macacos Rhesus.

Grupo	Tempo da amostra		
	Antes da Administração	5º do tratamento em curso	3º dia após o fim da administração
Grupo 1 (gel a)	8	2	4
	7	3	3
	8	2	5
	9	3	3
Grupo 2 (gel b)	9	3	3
	9	3	4
	7	2**	3***
	8	2	5
Grupo 3 (gel c)	9	10	10
	7	8	7
	7	9	9
	8	6	7

* Resultado de Nugent: 0~3: flora vaginal normal compreendendo, principalmente, amplas linhagens Gram-positivas; > 7 flora bacteriana - vaginose, compreendendo principalmente Gram-negativas ou pequenas bactérias das linhagens Gram-variáveis, *Campylobacter*, ou cocos negativos, etc.; 4-6: flora intermediária compreendendo,

diminuição significativa do bacilo positivo e, aumento significativo em pequenas bactérias de linhagens Gram-variáveis, *Campylobacter*, etc.

5 **: esporos e hifas de fungos foram encontrados através do exame microscópico da coloração do swab do esfregaço vaginal da espécie.

4. Conclusão:

10 A flora vaginal dos macacos Rhesus é similar à flora vaginal de pacientes com vaginose bacteriana, e contém poucas linhagens Gram-positivas, mas amplas quantidades de várias linhagens Gram-negativas como bactérias dominantes. Em adição, o valor do pH da secreção vaginal é maior do que 4,6 similar ao valor do pH na vagina dos pacientes com vaginose bacterianas.

15 Os resultados experimentais indicam que: o gel (a) compreendendo "benzoato de sódio + sacarose" como feito no Exemplo 1 foi capaz de diminuir os resultados de Nugent dos macacos Rhesus na flora vaginal de 7-8 para 2-3, o que significa que a composição "benzoato de sódio +
20 sacarose" promoveu efetivamente o crescimento do lactobacilo vaginal e mudou a flora vaginal com as linhagens Gram-negativas dominantes na flora vaginal com as extensas linhagens dominantes de Gram-positivas; a produção de ácidos foi melhorada, a acidez vaginal
25 aumentou, e o valor de pH dos macacos Rhesus da secreção vaginal, o que foi 5,4 ou acima antes da administração, diminuindo para 3,8, 3,8-4,1.

O gel (b) compreendendo apenas a sacarose foi capaz de diminuir o pH vaginal dos macacos Rhesus de 5,4 ou acima
30 para 3,8, 3,8-4,1 e abaixo de 3,8; os resultados Nugent da flora vaginal também diminuíram de 7-8 para 2-3, onde o fungo foi encontrado na secreção vaginal de um macaco Rhesus, o qual indicou que a composição compreendendo apenas a sacarose pode causar excessivamente alta acidez
35 vaginal e conseqüentemente induzir o supercrescimento do fungo.

Em resumo, ambas as composições compreendendo "benzoato

de sódio + sacarose" e a composição compreendendo, apenas sacarose poderiam aumentar a acidez vaginal e promover o crescimento do lactobacilo vaginal. Suas diferenças residem em que, quando o gel (a) compreendendo "benzoato de sódio + sacarose" foi utilizado, o pH da secreção vaginal diminuiu para 3,8 e o crescimento do fungo não ocorreu; mas quando o gel (b) compreendendo apenas a sacarose foi utilizado, o valor do pH da secreção vaginal diminuiu abaixo de 3,8 e o fungo cresceu conseqüentemente. Estes resultados indicam que a composição compreendendo benzoato de sódio e a sacarose como componente ativo é mais apropriado para mulher necessitando do mesmo em comparação com a composição compreendendo apenas sacarose como componente ativo. Em adição, a composição compreendendo apenas benzoato de sódio não exibe função para promover o crescimento do lactobacilo vaginal e diminuir o valor do pH da secreção vaginal do macaco Rhesus.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 2: Efeito da composição da presente invenção na flora vaginal e na acidez de mulheres.

1. Material e método

(1) Composição: o Gel A como preparado no Exemplo 2;

(2) Pacientes em grupo: 12 pacientes (26-29 anos de idade) foram arrolados de acordo com o critério a seguir:

a- Leucorréia foi fina e homogênea, coloração cinza, odor de peixe, ou positivo no teste de sopro (Teste de Whiff);

b- prurido vulvar ou vulvodinia;

c- esfregaço da secreção vaginal, coloração de Gram, exame microscópico; amplas linhagens Gram-positivas foram inferiores em número, as linhagens Gram-negativas ou os cocos foram superiores em número, e sinais celulares > 20%;

d- valor de PH da secreção vaginal > 4,5.

2. Tratamento e acompanhamento:

Gel-A - 4,0g foi administrado intra-vaginalmente duas vezes por dia por 5 dias consecutivos. Durante o curso do tratamento, os pacientes retornaram ao ambulatórios,

participaram de vários testes e foram examinados pelo médico do dia, os sintomas e efeitos colaterais foram gravados, e uma administração foi conduzida. Uma outra administração foi realizada aos pacientes na hora de dormir em casa. Após o fim do curso do tratamento, os

pacientes foram acompanhados com três visitas. Durante o curso do tratamento e o período de acompanhamento das visitas, os pacientes no grupo não lavaram a vagina, não tomaram quaisquer agentes antibacterianos, e não tiveram relações sexuais. Se um paciente lavou a vagina ou usou agente bacteriano, este paciente deveria ser excluído do teste. Um paciente não completou todos os testes.

3. TESTES:

Os resultados estão mostrados na Tabela 3. O Gel-A apresentou efeitos significantes na flora vaginal e na acidez vaginal das mulheres, e foi capaz de mantê-los dentro das faixas normais.

TABELA 3: Efeitos do Gel-A na flora vaginal e na acidez vaginal de mulheres:

TABELA 3

	Prurido vulvar			Propriedade de Leucorréia e odor			Valor pH da secreção Vaginal			Células Clue			Resultados Nugent		
	V ₀	V ₃	V ₅	V ₀	V ₃	V ₅	V ₀	V ₃	V ₅	V ₀	V ₃	V ₅	V ₀	V ₃	V ₅
Caso 1	++	-	-	+	-	-	5,4	4,1	4,1	+	-	-	8	5	3
Caso 2	++	-	-	+	-	-	5,4	4,4	4,4	+	-	-	8	3	3
Caso 3	++	-	-	+	-	-	5,4	4,4	4,1	+	-	-	9	5	1
Caso 4	++	-	-	+	-	-	4,6	4,4	4,1	+	-	-	8	4	4
Caso 5	++	++	-	+	+	-	4,6	3,8	4,1	+	-	-	8	3	1
Caso 6	++	+	-	+	+	-	4,6	4,4	4,4	+	-	-	7	2	2
Caso 7	++	+	-	+	-	-	4,6	4,1	4,1	+	-	-	7	1	1
Caso 8	++	+	-	+	-	-	4,6	4,1	4,1	+	-	-	7	1	1
Caso 9	++	-	-	+	-	-	5,4	3,8	3,8	+	-	-	7	0	0
Caso 10	++	-	-	+	-	-	5,4	4,4	4,1	+	-	-	9	4	3
Caso 11	+	-	-	+	-	-	5,4	4,1	3,8	+	-	-	8	5	2
Caso 12	+	-	-	+	-	-	5,1	4,1	3,8	+	-	-	9	5	0

Anotação 1: observação de tempo: V₀, antes da administração do gel; V₃, no 3º dia de administração do gel; V₅, no 5º dia de administração do gel.

Anotação 2: desconforto: ++, prurido vulvar ou vulvodinia

óbvios; + prurido vulvar ou vulvodinia leve; -, nada de prurido vulvar ou vulvodinia;

Anotação 3: propriedade de leucorréia: +, leucorréia é fina e homogênea, têm odor de peixe ou é positiva no teste de Whiff (sopro); - leucorréia espessa e viscosa, branca e turva ou tipo albumina, não tem odor de peixe, e é negativa no teste de sopro (teste de "Whiff").

Anotação 4: Resultado de Nugent (observação microscopia do tipo e quantidade de bactéria no esfregaço da secreção vaginal corada com Gram): 0-3, flora vaginal normal com extensas linhagens de Gram-positivas; 4-6, flora anormal com quantidade diminuída de amplas linhagens de Gram-positivas e quantidade aumentada de cocos e de linhagem negativa; 7-9, rara ou nenhuma grande linhagem de Gram-positivo, linhagem Gram-negativa dominante e cocos.

(1) Após o tratamento durante 3 dias, duas das 12 mulheres restauraram todos os índices normais: leucorréia foi espessa e não teve odor de peixe, o teste de Whiff (sopro) foi negativo, desconforto tal como prurido vulvar ou vulvodinia desapareceu, a flora vaginal alterada e grande linhagem de Gram-positivos foram dominantes, as células Clue foram negativas, e o valor do pH da secreção vaginal foi mantido dentro de 3,8-4,4, < 4,5.

(2) Após o tratamento durante 5 dias, 11 das 12 mulheres restauraram todos os índices normais: as leucorréias foram espessas não tiveram odor de peixe, os testes de Whiff (sopro) foram negativos, desconfortos tais como prurido vulvar e vulvodinia desapareceram, a flora vaginal mudada e as extensas linhagens de Gram-positivas foram dominantes, as células Clue foram negativas, e os valores do pH das secreções vaginais foram mantidos dentro de 3,8-4,4, < 4,5.

4. Conclusão:

Todos os pacientes observados no presente invento foram mulheres com flora vaginal anormal, acidez vaginal fraca, valor de pH da secreção vaginal aumentado, leucorréia fina e odor de peixe, desconfortos tais como prurido

vulvar e vulvodinia, e exame da flora vaginal indicaram que as linhagens Gram-negativas e os cocos estavam em grandes quantidades, enquanto as linhagens Gram-positivas diminuíram ou desapareceram. Isto significa que estas
5 mulheres atualmente preencheram os critérios de diagnósticos de vaginose bacteriana.

Os resultados terapêuticos do presente exemplo mostraram que após a administração intra-vaginal de 4,0g do gel foi feito no Exemplo 2 duas vezes por dia durante 5 dias
10 consecutivos, a flora bacteriana com linhagens Gram-negativas dominantes ou cocos na vagina de muitas mulheres (11/12 foi alterada em uma flora com amplas linhagens de Gram-positivas, o valor do pH das secreções vaginais das mulheres diminuiu de cerca de 4,5 para
15 dentro de 3,5-4,5, e a propriedade de leucorréia destas mulheres foi melhorada, o odor de peixe desapareceu, e os desconfortos tais como prurido vulvar e vulvodinia foram significativamente aliviados ou eliminados.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 3:

20 Uma fêmea, 36 anos de idade, com menstruação normal, sem desconfortos tais como prurido vulvar e vulvodinia, sem odor de peixe em leucorréia, não teve histórico de infecção no trato genito-urinário anteriormente. O valor do pH da secreção vaginal obtido através de swab vaginal
25 foi de 4,1. Através do esfregaço da secreção, a observação microscopia e coloração de Gram, amplas linhagens de Gram-positivos foram encontradas, bactérias de outras formas foram raras, as células epiteliais da mucosa vaginal foram intactas, e os leucócitos foram
30 ocasionais. Isto indicou que a mulher teve flora vaginal e acidez vaginal normais. Após a administração de 4g de gel como feio no Exemplo 3 uma vez por dia durante 3 dias consecutivos, a mulher não se queixou de qualquer desconforto ou reação adversa. O valor do pH da secreção
35 vaginal obtido novamente através do swab vaginal foi ainda de 4,1; através do esfregaço da secreção, observação microscópica e coloração de Gram, a flora foi

ainda de amplas linhagens de Gram-positivos, mas com uma pequena duração, bactérias de outras formas foram ainda raras, e os leucócitos foram ainda ocasionais. Este exemplo demonstrou que a composição da presente invenção
5 não teve efeito na flora bacteriana vaginal normal e na acidez vaginal normal.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 4:

Uma fêmea, 29 anos de idade, teve prurido vulvar recorrente, odor de peixe na leucorréia durante um ano,
10 mais sérios após a menstruação. Ela foi tratada com agentes antibacterianos severos e loções, etc., os desconfortos foram aliviados durante a administração, mas re-ocorreram após a administração. Os inventores conduziram o exame através da tomada de swab vaginal, e
15 encontraram que o valor do pH da secreção vaginal foi de 4,8. Através do esfregaço da secreção, a observação microscópica e coloração de Gram, as células epiteliais da mucosa vaginal estavam intactas, a flora vaginal foi dominante em pequenas linhagens de bactérias Gram-
20 variáveis e cocos Gram-positivos, enquanto amplas linhagens de Gram-positivas foram raras, e nenhum fungo do tipo esporo de levedura foi encontrado. Ela foi diagnosticada como "vaginose bacteriana", e primeiramente administrada topicamente na vagina com 5g de uma
25 composição compreendendo "9,0g de sacarose, 3,5g de Xanthan, e 100ml de água destilada", duas vezes por dia durante 3 dias consecutivos. A quantidade de leucorréia das pacientes diminuiu significativamente e o odor de peixe desapareceu, mas a paciente ainda sentiu prurido
30 vulvar. O valor do pH da secreção vaginal obtido novamente por swab vaginal foi de 3,5. A flora vaginal dominante apresentou amplas linhagens de Gram-positivas, e as pequenas linhagens Gram-variáveis de bactérias e os cocos Gram-positivos foram raros. O paciente foi então
35 administrado topicamente na vagina com 5g do gel feito no Exemplo 4, duas vezes por dia durante 2 dias consecutivos. O prurido vulvar do paciente desapareceu, o

valor do pH da secreção vaginal obtido novamente por swab vaginal foi de 3,8, e a flor vaginal ainda teve como dominante extensas linhagens de Gram-positivas. O presente exemplo indicou que uma composição compreendendo apenas sacarose como componente ativo poderia promover o crescimento de linhagens Gram-positivas e reduzir o valor do pH da secreção vaginal para 3,5; enquanto que a composição compreendendo benzoato de sódio e sacarose como componentes de acordo com a presente invenção poderia também promover o crescimento de amplas linhagens de Gram-positivos, reduzir o valor do pH da secreção vaginal para 3,8, e eliminar o odor de peixe da leucorréia da mulher e o prurido vulvar, ou seja, ela pode ser usada não apenas para o tratamento de uma fraca acidez vagina, diminuindo as linhagens Gram-positivas na vagina e vaginose bacteriana, mas também não causar reações adversas tais como uma acidez vaginal super-forte.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 5:

Uma fêmea, 39 anos de idade, teve prurido vulvar recorrente, odor desagradável na leucorréia, e algopareunia durante 3 meses. Os inventores conduziram o exame através da tomada de swab vagina, e encontraram que o valor do pH da secreção vaginal foi de 5,4. Através do esfregaço da secreção, e exame microscópico com coloração de Gram, uma grande quantidade de linhagens Gram-negativas, cocos e cocos positivos foram encontrados, nenhuma grande linhagem de Gram-positivos foi encontrada, e os leucócitos foram raros. Assim, o paciente foi diagnosticado como "disbacteriose vaginal" e "vaginose bacteriana". A paciente foi administrada topicamente na vagina com 4g do gel como feito no Exemplo 5, duas vezes por dia durante 5 dias consecutivos. O prurido vulvar da paciente e o odor anormal na leucorréia desapareceu, o valor do pH da secreção vaginal obtido novamente por swab vaginal foi de 3,5, e a flora vaginal teve como dominante amplas linhagens de Gram-positivos, e outras bactérias

foram raras. O presente exemplo indicou que a composição da presente invenção pode eliminar o prurido vulvar da mulher e o odor anormal na leucorréia, promovendo o crescimento das linhagens Gram-positivas na vagina, o aumento da acidez vaginal, e exibiu efeitos terapêuticos na disbacteriose vaginal e vaginose bacteriana.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 6:

Uma fêmea, 41 anos de idade, teve prurido vulvar recorrente, algopareunia, e aumentou a leucorréia com odor desagradável por mais do que meio ano. Os inventores conduziram o exame através da tomada do swag vaginal, e encontraram que o valor do pH da secreção vaginal foi de 5,4. Através do esfregaço da secreção, e da observação microscópica com coloração de Gram, as células epiteliais da mucosa vaginal apresentaram estrutura intacta, os leucócitos foram ocasionais, a flora vaginal teve uma grande quantidade de pequenas linhagens Gram-negativas, amplas linhagens de Gram-positivas foram raras. Assim, a paciente foi diagnosticada como "vaginose bacteriana". A paciente foi administrada topicamente na vagina com uma cápsula como feita no Exemplo 6, uma vez por dia durante 5 dias consecutivos. A leucorréia da mulher diminuiu significativamente, o odor anormal na leucorréia desapareceu, o prurido vulvar e a algopareunia desapareceu, o valor do pH da secreção vaginal obtido novamente por swab vaginal foi de 4,1, a flora vaginal teve como dominante amplas/extensas linhagens de Gram-positivos, e pequenas linhagens de Gram-negativas diminuíram significativamente. O presente exemplo indicou que a composição compreendendo benzoato de sódio, sacarose, fruto-oligossacarídeos e lactobacilos como componentes ativos, de acordo com a presente invenção, pode modular a flora vaginal e a acidez vaginal, eliminar o prurido vulvar da mulher, algopareunia e odor anormal na leucorréia, e pode ser utilizada para tratamento da acidez vaginal fraca e vaginose bacteriana.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 7:

Uma paciente fêmea, 54 anos de idade, apresentava leucorréia aumentada e prurido vulvar por dois anos, onde a leucorréia usualmente foi na forma do tipo água, ocasionalmente, foi em cor amarelo-esverdeado, e a

5 paciente algumas vezes teve uma freqüente tendência em urinar e odinúria. Os inventores conduziram o exame através da tomada de swab vaginal, e encontraram que o valor do pH da secreção vaginal foi superior a 5,4. Através do esfregaço da secreção, uma observação

10 microscópica com coloração de Gram, uma quantidade relativamente ampla de uma camada inferior das células epiteliais da mucosa foi encontrada, as bactérias foram relativamente poucas, uma pequena quantidade de cocos Gram-positivos foram encontrados, e nenhum esporo de

15 fungo, *Trichomonas*, etc.. foi encontrado. Assim, a paciente foi diagnosticada como "acidez vaginal fraca", "lactobacilos vaginais diminuídos" e "vaginite senil". A paciente foi administrada topicamente na vagina com 5g do gel como feito no Exemplo 7, uma vez por dia durante 7

20 dias consecutivos. A leucorréia da paciente diminuiu significativamente, o prurido vulvar e a vulvodinia foram aliviadas significativamente, o valor de pH da secreção vaginal foi obtido novamente, através do swab vaginal, foi de 4,1, a flora vaginal apresentou como dominante,

25 amplas linhagens de Gram-positivas, as células da camada inferior nas células epiteliais da mucosa vaginal diminuiu enquanto as células da camada superficial aumentara. O presente exemplo indicou que a composição compreendendo benzoato de sódio, sacarose e estriol, como

30 componentes ativos, de acordo com a manufatura para uso e o método terapêutico, da presente invenção, pode eliminar ou aliviar o prurido vulvar da mulher e a vulvodinia, melhorar a propriedade de leucorréia, aumentar a acidez vaginal, restaurar os lactobacilos vaginais, e controlar,

35 efetivamente, os sintomas e condições das pacientes com vaginite senil.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 8:

Uma fêmea, 35 anos de idade, apresentava prurido vulvar e vulvodinia, durante 5 meses, sérios antes da menstruação. O valor do pH da secreção vaginal foi menor que 3,5. Através do exame do esfregaço da secreção, através da
5 observação microscópica e coloração de Gram, uma ampla linhagem de Gram-positiva foi encontrada, nenhum esporo de fungo do tipo levedura e hifa foram encontrados, as células epiteliais da mucosa vaginal não estavam intactas na forma e na estrutura e continham células quebradas, e
10 núcleos expostos foram encontrados. Assim, a paciente foi diagnosticada como "acidez vaginal super-forte" e "vaginose citolítica". A paciente foi administrada topicamente na vagina com 4g do gel como feito no exemplo 8, duas vezes por dia, durante 5 dias consecutivos. O
15 prurido vulvar da mulher e a vulvodinia desaparece, o valor do pH da secreção vaginal obtido novamente através do swab vaginal foi de 4,4, a flora vaginal teve como dominante as linhagens Gram-positivas, as células epiteliais da mucosa vaginal apresentaram forma intacta,
20 e nenhuma célula quebrada e núcleos expostos foram encontrados.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 9:

Uma fêmea, 35 anos de idade, teve prurido vulvar recorrente, vulvodinia e leucorréia aumentada durante
25 cerca de um ano, diagnosticada como vaginite por diversas vezes em hospitais. Os sintomas foram aliviados pelo tratamento com agentes antifúngicos tais como Daktarin, etc., mas re-ocorreram após o fármaco foi retirado. Os inventores conduziram o exame, e encontraram que o valor
30 do pH da secreção vaginal foi de 3,5. Através do exame do esfregaço da secreção, e observação microscópica com coloração de Grã, a flora vaginal teve amplas linhagens de Gram-positivas com corpos longos, nenhum esporo de fungo do tipo levedura e hifa foram encontrados, as
35 células epiteliais rompidas foram ocasionais. Assim, a paciente foi diagnosticada como "acidez vaginal super-forte" e "lactobacilose". A paciente foi administrada

topicamente na vagina com 3g do gel como feito no Exemplo 9, uma vez por dia durante 5 dias consecutivos. O prurido vulvar da mulher e a vulvodinia desaparece, a leucorréia diminuiu significativamente, o valor do pH da secreção vaginal obtido novamente por swab vaginal foi de 4,1, a flora vaginal ainda teve como dominante amplas linhagens de Gram-positivos, mas com corpos curtos, nenhum esporo de fungo do tipo levedura foi encontrado. Os resultados indicaram que a composição compreendendo benzoato de sódio e manose como componente ativo, de acordo com a presente invenção pode eliminar o prurido vulvar da mulher e vulvodinia, modular a acidez vaginal, e exibir efeitos terapêuticos na acidez vaginal super-forte e lactobacilose.

15 EXEMPLO EXPERIMENTAL 10:

Uma paciente fêmea, 31 anos de idade, teve prurido vulvar e leucorréia aumentada durante um ano, foi diagnosticada como "Vaginite por Cândida" por várias vezes, e tratada com agentes antifúngicos tais como tabletas efervescentes de nistatina e supositórios de Daktarin, etc., mas apesar de os sintomas terem sido aliviados durante a administração, eles re-ocorreram após a administração usual. Os inventores conduziram o exame e encontraram que o valor do pH da secreção vaginal foi de 3,8. Através do exame do esfregaço da secreção, por observação microscópica e coloração de Gram, a flora vaginal foi de amplas linhagens de Gram-positivas, nenhuma bactéria com outra forma foi encontrada, e nenhum fungo do tipo levedura foi encontrado. Assim, a paciente foi diagnosticada como "lactobacilose". A paciente foi administrada topicamente na vagina com 5g do gel como feito no Exemplo 10, duas vezes por dia durante 3 dias consecutivos. A leucorréia diminuiu, os desconfortos vaginais desapareceram, o valor do pH da secreção vaginal foi obtido novamente através do swab vaginal foi de 3,8-4,1, a flora vaginal ainda apresentava amplas linhagens de Gram-positivos mas tornou-se significativamente menor,

e nenhuma célula epitelial quebrada e núcleos expostos foram encontrados. Os resultados demonstraram que a composição compreendendo benzoato de sódio e glicose como componente ativo, de acordo com a presente invenção, pode
5 eliminar o prurido vulvar da mulher e leucorréia aumentada, e pode ser utilizada no tratamento do supercrescimento de lactobacilos vaginais e lactobacilose.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 11

Uma fêmea, 33 anos de idade, teve prurido vulvar
10 recorrente e leucorréia aumentada durante 3 meses, e foi tratada com agentes antifúngicos, mas os efeitos terapêuticos não foram bons. O valor do pH da secreção vaginal foi de 3,0. Através do exame do esfregaço da secreção, e observação microscópica e coloração de Gram,
15 as células epiteliais da mucosa vaginal quebradas com forma e estrutura incompletas foram encontradas, os núcleos expostos das células epiteliais foram encontrados; a flora vaginal foi de amplas linhagens de Gram-positivas, e nenhum esporo fúngico do tipo levedura
20 foram encontrados. Assim, a paciente foi diagnosticada como "acidez vaginal super-forte" e "vaginose citolítica". A paciente foi administrada topicamente na vagina com 5g do gel como feito no Exemplo 11, três vezes por dia durante 3 dias consecutivos. O prurido vulvar da
25 mulher desapareceu, a leucorréia diminuiu significativamente, o valor do pH da secreção vaginal obtido novamente por swab vaginal foi de 3,8, a flora vaginal foi ainda de amplas linhagens de Gram-positivas, as células epiteliais da mucosa estavam intactas, e
30 nenhuma célula epitelial quebrada e núcleo exposto foi encontrado. Os resultados demonstraram que a composição compreendendo benzoato de sódio e maltose como componente ativo de acordo com a presente invenção pode modular e manter a acidez vaginal normal, eliminar os desconfortos
35 da mulher, tais como prurido vulvar, e pode ser utilizado no tratamento da acidez vagina super-forte e vaginose citolítica.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 12:

Uma fêmea, 40 anos de idade, teve vulvodinia recorrente e leucorréia aumentada durante um ano, e foi tratada com agentes antifúngicos, e os sintomas foram aliviados durante a administração. Os inventores conduziram o exame através da tomada de swab vaginal e encontraram que o valor do pH da secreção vaginal foi abaixo de 3,8. Através do exame do esfregaço da secreção, a observação microscópica e da coloração de Gram, uma quantidade relativamente grande de fragmentos de células epiteliais da mucosa vaginal quebradas e núcleos expostos das células epiteliais foram encontrados; a flora vaginal foi ampla em linhagens Gram-positivas, e nenhum esporo fúngico do tipo levedura foi encontrado. Assim, a paciente foi diagnosticada como "acidez vaginal super-forte" e "vaginose citolítica". A paciente foi administrada topicamente na vagina com 3g do gel como feito no Exemplo 12, duas vezes por dia durante 3 dias consecutivos. A vulvodinia da paciente desapareceu, a leucorréia diminuiu, o valor do pH da secreção vaginal obtido novamente através de swab vaginal foi de 4,1, e a flora vaginal ainda apresentou amplas linhagens Gram-positivas. Após, a paciente foi tratada novamente durante 2 dias, o valor do pH da secreção vaginal foi ainda de 4,1, a flora vaginal foi ainda de amplas linhagens de Gram-positivas, e nenhuma célula epitelial quebrada e núcleo exposto foi encontrado. Os resultados demonstraram que a composição compreendendo ácido benzóico e sacarose como componentes ativos, de acordo com a presente invenção, pode eliminar a vulvodinia da mulher, melhorar a propriedade da leucorréia, modular a acidez vaginal, e pode ser utilizada para tratamento da acidez vaginal super-forte e vaginose citolítica.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 13:

Uma fêmea, 28 anos de idade, teve prurido vulvar e leucorréia aumentados durante 2 meses. O valor do pH da secreção vaginal foi de 4,1. Através do exame do

esfregaço da secreção, a observação microscópica e da coloração de Gram, nenhuma célula epitelial da mucosa vaginal quebrada e citolisado foram encontrados; a flora vaginal foi dominante em amplas linhagens de Gram-positivas, cocos Gram-positivos e linhagens Gram-negativas. Esporos fúngicos do tipo levedura e hifas foram encontrados. Assim, a paciente foi diagnosticada como "vaginite por Cândida". A paciente foi administrada topicamente na vagina com 4g do gel como feito no Exemplo 10 13, duas vezes por dia durante 5 dias consecutivos. A leucorréia da paciente diminui significativamente, os sintomas tais como o prurido vulvar desapareceu, o valor do pH da secreção vaginal obtido novamente através do swab vaginal foi de 4,1, a flora vaginal ainda dominante 15 foi de amplas linhagens de Gram-positivas, os cocos Gram-positivos e pequenas linhagens de Gram-negativas diminuíram significativamente, e nenhum esporo fúngico do tipo levedura e hifa foram encontrados. Os resultados demonstraram que a composição compreendendo benzoato de 20 sódio, lactose e fluconazol como componentes ativos, de acordo com a presente invenção, pode tratar "vaginite por cândida", modular a flora vaginal, manter as linhagens dominantes de Gram-positivos, e reduzir os cocos Gram-positivos e linhagens negativas.

25 EXEMPLO EXPERIMENTAL 14:

Uma fêmea, 35 anos de idade, teve prurido vulvar, leucorréia aumentada com odor de peixe durante dois anos. Os inventores conduziram o exame através da tomada de swab vaginal e encontraram que o valor do pH da secreção vaginal foi abaixo de 5,4. Através do exame do esfregaço da secreção, a observação microscópica da coloração de Gram, as células epiteliais da mucosa vaginal estavam intactas na forma e na estrutura, uma grande quantidade do coco Gram-positivo e pequenas linhagens Gram-negativas 30 foram encontradas, enquanto amplas linhagens de Gram-positivos foram raras. Assim, o paciente foi diagnosticado como "disbacteriose vaginal" e "vaginose

bacteriana". A paciente foi administrada topicamente na vagina com 4g do gel como feito no exemplo 14, duas vezes por dia durante 3 dias consecutivos. A leucorréia da paciente diminuiu significativamente, o odor de peixe desapareceu, o prurido vulvar desapareceu, o valor do pH da secreção vaginal obtido novamente através de swab vaginal foi de 4,1, a flora vaginal foi dominante com amplas linhagens Gram-positivas, e cocos Gram-positivos e pequenas linhagens Gram-negativas foram raros. Os resultados demonstraram que a composição compreendendo benzoato de sódio, metronidazol e amido, como componentes ativos, de acordo com a presente invenção, pode promover o crescimento de grandes quantidades de linhagens Gram-positivas, acidez vaginal aumentada, a leucorréia da mulher eliminada, bem como o odor de peixe e o prurido vulvar, e pode ser utilizada no tratamento de acidez vaginal fraca, disbacteriose vaginal e vaginose bacteriana.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 15:

Uma fêmea, 27 anos de idade, teve prurido vulvar e leucorréia com odor de peixe durante dois meses. O valor do pH da secreção vaginal foi de 4,8. Através do exame do esfregaço da secreção, obtido a partir do swab vaginal, pela observação microscópica da coloração de Gram, uma grande quantidade de linhagens Gram-negativas e cocos com várias formas, bem como cocos Gram-positivos com várias formas foram encontrados, bactéria do tipo levedura foi encontrada, nenhuma grande linhagem Gram-positiva foi encontrada, e uma pequena quantidade de leucócitos foi encontrada. Assim, a paciente foi diagnosticada como "vaginose bacteriana" em combinação com "vaginose por Cândida". A paciente foi administrada com um tablete, como feito no exemplo 15, duas vezes por dia, durante 5 dias consecutivos. O prurido vulvar da paciente desapareceu, a leucorréia não teve odor de peixe, o valor do pH da secreção vaginal, obtido novamente através do swab foi de 4,4. Através do esfregaço da secreção

vaginal, e da observação microscopia da coloração de Gram, a flora vaginal foi dominante com amplas linhagens Gram-positivas, e a bactéria com outra forma foram raras, nenhuma bactéria do tipo levedura foi encontrada, e os
5 leucócitos diminuíram.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 16:

Uma fêmea, 33 anos de idade, teve odor de peixe recorrente na leucorréia em combinação com algopareunia durante 5 meses. O valor do pH da secreção vaginal foi de
10 5,4. Através do exame do esfregaço da secreção, e uma observação microscópica da coloração de Gram, a flora vaginal foi dominante em Mobilunsi Gram-variável. Assim, a paciente foi diagnosticada como "vaginose bacteriana". A paciente foi administrada com o gel feito como no
15 exemplo 16, uma vez por dia durante 3 dias consecutivos. O odor de peixe da leucorréia desapareceu, e o valor do pH da secreção vaginal obtido novamente através de swab vaginal foi de 4,0. Através do exame do esfregaço da secreção, e de uma observação microscópica da coloração
20 de Gram, a flora vaginal foi dominante em amplas linhagens de Gram-positivas, e a bactéria com outras formas foram raras.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 17:

Uma fêmea, 35 anos de idade, teve prurido vulvar recorrente e a vulvodinia durante meio ano. O valor do pH
25 da secreção vaginal foi de 3,5. Através do exame do esfregaço da secreção, e uma observação microscópica da coloração de Gram, a flora vaginal foi dominante em amplas linhagens Gram-positivas, o esporo e a hifa do
30 fungo, fragmentos de células epiteliais e núcleos expostos foram encontrados, e um grande número de leucócitos foram encontrados. Assim, a paciente foi diagnosticada com "vaginite por Cândida" em combinação com "vaginose citolítica". A paciente foi administrada
35 com o gel como feito no exemplo 17, duas vezes por dia durante 5 dias consecutivos. Os sintomas desapareceram. O valor do pH da secreção vaginal foi de 4,1. Através do

exame do esfregaço da secreção, nenhum esporo de fungo e hifa foi encontrado, nenhum fragmento de célula epitelial e núcleo exposto foram encontrados, e os leucócitos diminuíram significativamente.

5 EXEMPLO EXPERIMENTAL 18:

Uma fêmea, 44 anos de idade, teve prurido vulvar recorrente em combinação com leucorréia aumentada durante dois anos. O valor do pH da secreção vaginal foi de 5,4. Através do exame do esfregaço da secreção, e uma
10 observação microscópica da coloração de Gram, a flora vaginal foi dominante em pequenas linhagens Gram-variáveis. Assim, a paciente foi diagnosticada como "vaginose bacteriana". As bolas de algodão saturadas com a solução como feita no exemplo 18 foram colocadas na
15 vagina da mulher, uma vez por dia durante 3 dias consecutivos. A leucorréia diminuiu significativamente, o prurido vulvar desapareceu, e o valor do pH da secreção vaginal foi de 4,1. Através do exame do esfregaço da secreção vaginal, e uma observação microscópica da
20 coloração de Gram, a flora vaginal foi dominante com grandes linhagens de Gram-positivos, e bactérias com outras formas foram raras.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso do ácido benzóico e/ou seus sais de sódio em combinação com sacarídeos como componentes ativo, caracterizado pelo fato de ser utilizado na fabricação de uma composição para modular a flora vaginal e a acidez vaginal, mantendo, desse modo o valor do pH da secreção vaginal dentro de uma faixa de 3.5 a 4.5.
2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a referida composição vaginal ser utilizada para induzir o bacilo Gram-positivo a multiplicar e a produzir ácidos na vagina quando o bacilo Gram-positivo na vagina for raro e a acidez vaginal for excessivamente fraca, e para inibir a produção dos ácidos na vagina quando o bacilo Gram-positivo na vagina for abundante e a acidez vaginal for excessivamente forte.
3. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a referida composição vaginal for utilizada para cuidados-higiênicos da vagina, eliminando ou aliviando odores indesejados da secreção, e eliminando ou aliviando desconfortos tais como pruridos da vulva, vulvodinia, algopareunia, etc..
4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a referida composição ser utilizada para tratar Lactobacilose, vaginose citolítica, vaginite por cândida, vaginose bacteriana ou disbacteriose vaginal.
5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de a composição vaginal incluir, mas não ser limitada às formas de dosagem vaginal a seguir: géis solúveis em água, soluções, aerossóis, cremes, pomadas, cápsulas, micro-cápsulas, supositórios ou tabletes, preferivelmente géis solúveis em água, cápsulas ou tabletes.
6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de os sacarídeos serem glicose, frutose, manose, ou oligossacarídeos ou polissacarídeos que podem ser hidrolisados *in vivo* ou *in vitro* para produzir glicose, frutose e/ou manose, ou

qualquer mistura destes sacarídeos, sendo que o referido oligossacarídeos ou polissacarídeos inclui mas não se limita aos seguintes: sacarose, maltose, lactose, lactulose, trealose, celbiose, melibiose, rafinose, 5 malto-oligossacarídeo, isomalto-oligossacarídeo, fruto-oligossacarídeo, dextrina, amido e glicogênio; preferivelmente, o referido sacarídeo é glicose, frutose, manose, sacarose, maltose, trealose, celbiose, melibiose, malto-oligossacarídeo, fruto-oligossacarídeo, 10 dextrina, amido ou um mistura dos mesmos; mais preferivelmente, o referido sacarídeo ser glicose, frutose, sacarose, maltose ou uma mistura dos mesmos.

7. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de a referida composição 15 compreender ainda, opcionalmente, um ou mais agentes anti-bacterianos e/ou bactericidas, fármacos anti-bacterianos ou antibióticos, os quais eficazes para as bactérias e/ou fungos, incluindo, mas não limitados a: ácido sórbico e sais dos mesmos, vitamina B₁, vitamina 20 K₃, vitamina K₄, ácido propiônico e sais dos mesmos, ácido acético, ácido deidroacético, fídroxibenzoatos, peróxido de hidrogênio, fluconazol, itraconazol, butoconazol, miconazol, clotrimazol, nistatina, metronidazol, lincomicina, amoxicilina e/ou vários 25 defensivos e peptídeos anti-bacterianos, onde o referido fármaco anti-bacteriano são, preferivelmente, metronidazol, fluconazol, clotrimazol.

8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de a referida composição 30 compreender ainda, opcionalmente, um estrogênio, que inclui, mas não se limita a estilbestrol, estradiol e/ou estriol.

9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de a referida composição 35 compreender ainda, opcionalmente, lactobacilo vivo e/ou outra bactéria produtora de ácido láctico.

10. Composição vaginal, caracterizada pelo fato de

compreender: (1) ácido benzóico e/ou seu sal de sódio, e sacarídeo(s) como ingredientes ativo; (2) um ou mais excipientes ativos apropriados para a vagina humana; onde o referido sacarídeo é glicose, frutose, manose, ou oligossacarídeos ou polissacarídeos que podem ser hidrolisados *in vivo* ou *in vitro* para produzir glicose, frutose e/ou manose, ou qualquer mistura destes sacarídeos, sendo que o referido oligossacarídeo ou polissacarídeo inclui mas não se limita aos seguintes: 5
10 sacarose, maltose, lactose, lactulose, trealose, celobiose, melibiose, rafinose, malto-oligossacarídeo, isomalto-oligossacarídeo, fruto-oligossacarídeo, dextrina, amido e glicogênio; preferivelmente, o referido sacarídeo é glicose, frutose, manose, sacarose, maltose, 15
10 trealose, celobiose, melibiose, malto-oligossacarídeo, fruto-oligossacarídeo, dextrina, amido ou uma mistura dos mesmos; mais preferivelmente, o referido sacarídeo ser glicose, frutose, sacarose, maltose ou uma mistura dos mesmos; a referida composição vaginal ser um produto de 20
20 cuidados-higiênicos, um agente desodorizante, um cosmético, uma composição desinfetante ou uma composição farmacêutica, que inclui, mas não se limita às seguintes formas de dosagens vaginais a seguir: géis solúveis em água, soluções, aerossóis, cremes, pomadas, cápsulas, 25
25 micro-cápsulas, supositórios ou tabletes, preferivelmente, géis solúveis em água, cápsulas ou tabletes.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de a referida composição ser um 30
30 gel não-fluido, viscoso, gel solúvel em água, em (1) uma quantidade total de ácido benzóico e/ou seu sal de sódio, calculada com base no benzoato de sódio, de 0,01-5,0% (p/v), preferivelmente, 0,1-1,0% (p/v), mais preferivelmente 0,2-0,5% (p/v); (2) a quantidade total do 35
35 referido sacarídeo na composição em gel solúvel em água ser de 0,1-20% (p/v), preferivelmente 0,5-12% (p/v); (3) o referido excipiente inativo ser um gel não-fluido,

viscoso, uma matriz em gel solúvel em água, onde a referida matriz em gel é, preferivelmente, goma Xantan, poliacarbofil; (4) a referida composição não compreender bactéria viva, fungo ou outros microorganismos; (5) o referido gel ser, preferivelmente, uma dose única, embalada de uma maneira esterilizada e selada.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 ou 11, caracterizado pelo fato de a referida composição compreender, ainda opcionalmente, um ou mais agentes antibacterianos e/ou bactericidas, fármacos antibacterianos ou antibióticos, os quais são eficazes para bactérias e/ou fungos, incluem mas não se limitam a: ácido sórbico e sais dos mesmos, vitamina B₁, vitamina K₃, vitamina K₄, ácido propiônico e sais dos mesmos, ácido acético, ácido deidroacético, fidroxibenzoatos, peróxido de hidrogênio, fluconazol, itraconazol, butoconazol, miconazol, clotrimazol, nistatina, metronidazol, lincomicina, amoxicilina e/ou vários defensivos e peptídeos anti-bacterianos, onde o referido fármaco anti-bacteriano são, preferivelmente, metronidazol, fluconazol, clotrimazol.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, caracterizada pelo fato de a referida composição compreender ainda, opcionalmente, um estrogênio, que inclui mas não é limitado a estilbestrol, estradiol e/ou estriol.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de a referida composição compreender ainda, opcionalmente, lactobacilos vivos e/ou outras bactérias vivas produtoras de ácido láctico.

15. Método para modular a flora vaginal e a acidez vaginal, caracterizado pelo fato de manter sempre, desse modo um valor do pH da secreção vaginal dentro de uma faixa de 3,5 a 4,5, sendo que o referido método compreende ainda a administração de uma quantidade eficaz da composição vaginal definida de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 14, na vagina de uma mulher

necessitando desta; de modo que a referida composição vaginal é capaz de induzir o bacilo Gram-positivo a multiplicar e a produzir ácidos na vagina quando o bacilo Gram-positivo na vagia estiver raro e a acidez vaginal for super-fraca, e para inibir a produção dos ácidos na vagina quando o bacilo Gram-positivo na vagina for abundante e a acidez vaginal for super-forte.

RESUMO

"USO DO ÁCIDO BENZÓICO E/OU SEU SAL DE SÓDIO EM COMBINAÇÃO COM SACARÍDEOS, COMPOSIÇÃO VAGINAL E MÉTODO PARA MODULAR A FLORA VAGIANL E A ACIDEZ VAGINAL".

5 A presente invenção refere-se ao uso do ácido benzóico e/ou seu sal de sódio em combinação com sacarídeos como componente ativo na fabricação de uma composição vaginal para modular a flora vaginal e a acidez vaginal, mantendo, desse modo, o valor do pH da secreção vaginal
10 dentro de uma faixa de 3,5 a 4,5; e a presente invenção refere-se ainda a uma composição vaginal e a um método para modular e manter a flora vaginal normal e a acidez vaginal.