



(51) МПК
A61K 31/715 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2007143977/15**, **27.04.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.04.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.04.2005 CN 200510070307.X

(43) Дата публикации заявки: **10.06.2009** Бюл. № 16

(45) Опубликовано: **20.01.2011** Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 6440949 B1**, **27.08.2002**. **WO 9729763 A1**, **21.08.1997**. **WO 03079981 A2**, **02.10.2003**. **US 6632796 B1**, **14.10.2003**. **US 2004110721 A1**, **10.06.2004**. **WO 03094920 A1**, **20.11.2003**. **US 2004009223 A1**, **15.01.2004**. **WO 9500133 A1**, **05.01.1995**.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **27.11.2007**

(86) Заявка РСТ:
CN 2006/000826 (27.04.2006)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2006/114061 (02.11.2006)

Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул.Б.Спаская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег.№ 517**

(72) Автор(ы):
**ЧЖОУ Жуюнь (CN),
 ЦЗЭН Чжунмин (CN)**

(73) Патентообладатель(и):
**ШЭНЬЧЖЭНЬ ФЛОРА
 БАЙОТЕКНОЛОДЖИ ЛИМИТЕД (CN),
 ЭйчКей ФЛОРА ХЕАЛЗ ЭсСиАй. ЭНД
 ТЕК. ЛИМИТЕД (CN)**

(54) КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ РЕГУЛЯЦИИ И ПОДДЕРЖАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ И КИСЛОТНОСТИ ВЛАГАЛИЩА

(57) Реферат:
 Изобретение относится к лекарственным средствам и касается применения бензойной кислоты и/или ее натриевой соли в комбинации с сахаридом(ами) в качестве активных компонентов для изготовления вагинальной композиции, для стимулирования увеличения количества грамположительных бактерий и продуцирования кислот во влагалище, в случае

если грамположительные бактерии во влагалище редки и кислотность влагалища чрезмерно слаба, и для ингибирования продуцирования кислот во влагалище, при увеличенном количестве грамположительных бактерий во влагалище и чрезмерной кислотности влагалища, посредством поддержания значения pH вагинального секрета в диапазоне от 3,5 до 4,5. Также

раскрыты вагинальная композиция и способ
регуляции микрофлоры влагалища и

кислотности влагалища. 3 н. и 10 з.п. ф-лы, 3
табл.

R U 2 4 0 9 3 6 8 C 2

R U 2 4 0 9 3 6 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 31/715 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2007143977/15, 27.04.2006**

(24) Effective date for property rights:
27.04.2006

Priority:

(30) Priority:
27.04.2005 CN 200510070307.X

(43) Application published: **10.06.2009 Bull. 16**

(45) Date of publication: **20.01.2011 Bull. 2**

(85) Commencement of national phase: **27.11.2007**

(86) PCT application:
CN 2006/000826 (27.04.2006)

(87) PCT publication:
WO 2006/114061 (02.11.2006)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg.№ 517**

(72) Inventor(s):

**ChZhOU Zhujun' (CN),
TsZEhN Chzhunmin (CN)**

(73) Proprietor(s):

**ShEhN'ChZhEhN' FLORA BAJOTEKNOLODZhI
LIMITED (CN),
EhjchKej FLORA KhEALZ EhsSiAj. EhND TEK.
LIMITED (CN)**

(54) COMPOSITION AND METHOD TO CONTROL AND MAINTAIN BACTERIAL MICROFLORA AND ACIDITY OF VAGINA

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to medicinal agents and to application of benzoic acid and/or its sodium salt in combination with saccharide (saccharides) as active components to make vaginal composition, to stimulate growing number of gram-positive bacilli and production of acids in vagina, in case gram-positive bacilli in vagina are scarce, and vagina acidity is far too weak, and to inhibit

production of acids into vagina, in case of high number of gram-positive bacilli in vagina and excessive acidity of vagina, by maintenance of vaginal secretion pH value in the range from 3.5 to 4.5. Also vaginal composition is described, as well as method to control microflora and acidity of vagina.

EFFECT: development of medicinal agent to stimulate increasing amount of gram-positive bacilli and production of acids in vagina.

13 cl, 3 tbl, 36 ex

RU 2 409 368 C2

RU 2 409 368 C2

Область техники

Настоящее изобретение относится к применению бензойной кислоты и/или ее натриевой соли в комбинации с сахаридом (ами) в качестве активных компонентов для приготовления вагинальной композиции для регуляции бактериальной микрофлоры и кислотности влагалища, таким образом обеспечивая поддержание значения рН вагинального секрета в диапазоне от 3,5 до 4,5; дополнительно настоящее изобретение относится к вагинальной композиции, которая может представлять собой очищающий продукт для ухода, дезодорирующее средство, косметическое средство, дезинфицирующую композицию или фармацевтическую композицию; и дополнительно настоящее изобретение относится к способу регуляции бактериальной микрофлоры и кислотности влагалища, таким образом обеспечивая поддержание значения рН вагинального секрета в диапазоне от 3,5 до 4,5.

Уровень техники

Поверхность слизистой оболочки влагалища женщины подходит для обитания микроорганизмов, таких как бактерии, грибы и т.д. Доминирующие бактерии, населяющие на здоровой поверхности слизистой оболочки влагалища, представляют собой большие грамположительные палочки, обычно определяемые как “нормальная микрофлора влагалища”. Большая часть этих больших грамположительных палочек представляют собой лактобактерии. Они продуцируют кислоты, метаболизируя вещества, такие как гликоген, в эпителиальных клетках слизистой оболочки влагалища для поддержания кислотности влагалища в пределах диапазона значения рН от 3,5 до 4,5, что обеспечивает ингибирование патогенов и препятствует инфекции. Несомненно, они играют очень важную роль в здоровье женской половой системы. Патологические изменения микрофлоры и кислотности влагалища обычно вызывают ряд нарушений, включая инфекции половых путей.

На нарушение микрофлоры влагалища и кислотности влагалища могут влиять множество факторов. Таким образом, если численность грамположительных палочек снижается, то численность различных грамотрицательных палочек и кокков увеличивается и они преобладают. Значение рН вагинального секрета может быть повышено до 4,8, даже 5,4 или более. В таких случаях обычным являются жалобы, такие как вульводиния, генитальный зуд, алгопареуния, бели с рыбным запахом и т.д. Вагинальная сопротивляемость пациента против инфекций обычно уменьшается, и, тем самым, увеличивается риск ЗППП и ВИЧ инфекции. Отклоняющиеся от нормы изменения в микрофлоре влагалища могут также вызвать инфекции в мочевой системе, и особенно вредны для здоровья беременных женщин и плода, включая серьезные последствия, такие как выкидыш, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода и т.д.

Среди различных вагинальных инфекций обычными заболеваниями являются следующие четыре: кандидозный вагинит, бактериальный вагиноз (BV), синдром чрезмерного роста лактобактерий (LB) и цитолитический вагиноз (CV). Однако для всех этих болезней патогенез связан с нарушением микрофлоры влагалища и кислотности влагалища.

Кандидозный вагинит принято считать эндогенной инфекцией. Он обычно связан с чрезмерным разрастанием *monilia* и токсином, вырабатываемым им в кислой среде, которая образуется за счет кислот, продуцируемых лактобактериями во влагалище. *Monilial hypha* или споры могут быть обнаружены в вагинальном секрете пациента. Значение рН вагинального секрета обычно составляет ниже 4,5. Клинические симптомы включают генитальный зуд, влагалищную каузалгию,

одинурию, алгопареунию и т.д. Симптомы обычно усиливаются перед менструацией и смягчаются во время и после менструации. Терапевтические методы включают введение различных противогрибковых агентов или антибиотиков, таких как кетоконазол, нистатин и т.д.

5 Синдром чрезмерного роста лактобактерий и цитолитический вагиноз аналогично связаны с чрезмерным продуцированием кислот вагинальными лактобактериями. При этом в вагинальном секрете наблюдаются большие и длинные грамположительные палочки, тогда как моноиальная гифа или спора не обнаруживаются. Обычно
10 кислотность влагалища пациента чрезмерно высока и, в общем, значение рН вагинального секрета составляет ниже 4,0. Клинические симптомы аналогичны таковым, наблюдаемым при кандидозном вагините, и включают генитальный зуд, влагалищную каузалгию, однурию, алгопареунию и т.д., которые обычно усиливаются перед менструацией и значительно смягчаются во время и после
15 менструации, периодическими приступами. Терапевтические методы, в основном, включают промывания щелочным раствором натрия бикарбоната для нейтрализации высокой кислотности вагинального секрета, и введение антибиотика аугментина (амоксциллин + клавулоновая кислота) для ингибирования лактобактерии.

20 Бактериальный вагиноз также представляет собой эндогенную инфекцию, но его патогенез отличается от такового вышеуказанных заболеваний. Основными причинами являются уменьшение числа вагинальных лактобактерий и снижение кислотности влагалища, которые приводят к чрезмерному росту многих
25 микроорганизмов, включая анаэробные бактерии и т.д., и вызывают различные нарушения, вследствие чего бактериальный вагиноз также называют “полимикробный синдром”. Значение рН вагинального секрета обычно составляет больше 4,5, и клинические симптомы включают зуд, гомогенные бели с рыбным запахом и т.д., которые обычно усиливаются после менструации и смягчаются перед менструацией. В
30 международной практике лекарственное средство для лечения этого заболевания прежде всего выбирается из антибактериальных агентов, таких как метронидазол, клиндамицин и т.д., которые проявляют активное воздействие на анаэробные бактерии.

35 В общем, хотя кандидозный вагинит, синдром чрезмерного роста лактобактерий, цитолитический вагиноз и бактериальный вагиноз представляют собой заболевания, отличающиеся в аспектах этиологии, патологии, диагноза и лечения, они все имеют отношение к микрофлоре влагалища и кислотности влагалища: синдром чрезмерного
40 роста лактобактерий, цитолитический вагиноз и кандидозный вагинит вызваны чрезмерным продуцированием кислот лактобактериями, тогда как бактериальный вагиноз вызван уменьшением вагинальных лактобактерий и снижением кислотности влагалища. Как видно, нарушение микрофлоры влагалища и кислотности влагалища играют очень важные роли в возникновении и развитии этих вагинальных
заболеваний.

45 Однако имеющиеся способы лечения этих заболеваний главным образом направлены на патогены, которые вызывают заболевания. Например, лечение кандидозного вагинита проводится ингибированием и/или уничтожением грибов противогрибковыми агентами, выбранными из флуконазола, нистатина и т.д. Лечение
50 бактериального вагиноза проводится прямым уничтожением анаэробных бактерий антибактериальными агентами, выбранными из метронидазола и т.д. Лечение синдрома чрезмерного роста молочнокислых бактерий и цитолитического вагиноза проводится ингибированием лактобактерий антибактериальными агентами,

выбранными из аугментина и т.д. Однако в данной области не рассматривалась проблема регуляции и обеспечения нормального состояния микрофлоры влагалища и кислотности влагалища. Способы лечения и лекарственные средства для уничтожения патогенов имеют много недостатков, таких как ухудшение нарушения микрофлоры
5 влагалища и кислотности влагалища, и, таким образом, делают такие состояния сложными, рецидивными и т.д.

В китайских патентах на изобретения ZL98809508.4 и ZL98809507.6, и патентах США USP6632796 и USP6440949 авторы настоящего изобретения раскрыли
10 композицию, включающую сахараиды в качестве эффективного компонента для стимуляции роста вагинальных грамположительных палочек и увеличения кислотности влагалища и ее применения. Задача стимулирования роста лактобактерий влагалища была решена композициями и применениями по этим изобретениям. Кислотность влагалища может быть эффективно повышена, и значение рН
15 вагинального секрета может быть уменьшено. Таким образом, бактериальный вагиноз и вагинальный дисбактериоз можно лечить посредством уменьшения численности больших грамположительных бацилл и снижения кислотности во влагалище. Однако таким же образом синдром чрезмерного роста лактобактерий и цитолитический вагиноз, а также как кандидозный вагинит, не могут быть вылечены,
20 поскольку они связаны с чрезмерным синтезом кислот вагинальными лактобактериями и чрезмерной кислотностью влагалища.

Краткое описание изобретения

Объектом настоящего изобретения является композиция для регуляции
25 микрофлоры влагалища и кислотности влагалища для обеспечения значения рН вагинального секрета в пределах диапазона от 3,5 до 4,5, и применение композиции для очищающего ухода за влагалищем, улучшения характера белей, устранения или смягчения рыбного запаха белей, и устранения или облегчения жалоб, таких как
30 генитальный зуд, влагалищная каузалгия и так далее, таким образом обеспечивая лечение синдрома чрезмерного роста лактобактерий, цитолитического вагиноза, кандидозного вагинита, бактериального вагиноза, вагинального дисбактериоза или других вагинальных заболеваний.

Изобретатели провели тщательные исследования с целью поиска композиции для
35 регуляции и поддержания нормальной микрофлоры влагалища и кислотности влагалища. Изучение и исследования на продуктах, лекарствах и терапевтических методах, известных из уровня техники, показали, что отсутствуют продукт и способ, которые могут ингибировать чрезмерный синтез кислот лактобактериями, а также
40 могут стимулировать рост лактобактерий при их недостаточном количестве. Отсутствуют продукт и способ, которые могут уменьшить кислотность влагалища, когда она чрезмерно высока, и при этом могут также увеличить кислотность влагалища, когда она снижена и мала, таким образом непрерывно поддерживая значение вагинального рН в пределах диапазона от 3,5 до 4,5. После экспериментов и
45 тщательного исследования авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что бензойная кислота и/или ее натриевая соль показала относительно сильный эффект ингибирования роста и продуцирования кислот лактобактериями при относительно низком значении показателя рН (например, при рН <4,0), и чем ниже значение рН, тем более сильный эффект ингибирования. Однако эффект
50 ингибирования роста и продуцирования кислот лактобактериями ослабляется при относительно высоком значением рН (например, рН >4,6), и чем выше значение рН, тем слабее эффект ингибирования.

В частности, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что новая композиция, включающая бензойную кислоту и/или ее натриевую соль в комбинации с сахаридом (ами), обладает свойством регулировать микрофлору влагалища и кислотность влагалища. При малом количестве во влагалище лактобактерий и больших грамотрицательных палочек и кокков, и значении рН вагинального секрета выше его нормального диапазона бензойная кислота и/или ее натриевая соль проявляют слабый эффект ингибирования лактобактерий, таким образом, лактобактерии растут и продуцируют кислоты при наличии сахара и малом значении рН вагинального секрета; тогда как при избыточном продуцировании кислот лактобактериями и значении рН вагинального секрета ниже его нормального диапазона, бензойная кислота и/или ее натриевая соль проявляют сильный эффект ингибирования лактобактерий, таким образом, лактобактерии продуцируют меньшее количество кислоты и значение рН вагинального секрета увеличивалось. Таким образом, независимо от того, какова была изначальная микрофлора влагалища и кислотность влагалища, композиция по настоящему изобретению может обеспечить лактобактерии как доминирующие бактерии во влагалище и обеспечить значение рН вагинального секрета в пределах диапазона от 3,5 до 4,5.

Композиция и способ по настоящему изобретению решают основную задачу, заключающуюся в регуляции и обеспечении нормальной микрофлоры влагалища и кислотности влагалища, проявлении свойств очищающего ухода за влагалищем, улучшения характеристик белей, устранения или уменьшения рыбного запаха белей, устранения или смягчения симптомов, таких как вульводиния, алгопареуния, генитальный зуд, и т.д., таким образом, могут быть использованы не только для лечения синдрома чрезмерного роста лактобактерий, цитолитического вагиноза и кандидозного вагинита, но также и бактериального вагиноза и вагинального дисбактериоза. Такой подход полностью отличается от терапевтических теорий, терапевтических моделей и терапевтических методов, известных из уровня техники, то есть настоящее изобретение обеспечивает новый подход к лечению инфекционных болезней влагалища. Настоящее изобретение было достигнуто авторами на основании описанного выше открытия и дополнительных исследований.

Настоящее изобретение обеспечивает применение бензойной кислоты и/или ее натриевой соли в комбинации с сахаридом (ами), в качестве активных компонентов, для приготовления вагинальной композиции для регуляции вагинальной бактериальной микрофлоры и кислотности влагалища, таким образом, поддерживая значение рН вагинального секрета в пределах диапазона от 3,5 до 4,5.

В соответствии с воплощением настоящего изобретения, указанный сахарид(ы) может представлять собой глюкозу, фруктозу, маннозу или олигосахариды, или полисахариды, которые могут быть гидролизованы *in vivo* или *in vitro* с получением глюкозы, фруктозы и/или маннозы, или любых смесей этих сахаридов, где указанные олигосахариды или полисахариды без ограничения включают следующие: сахарозу, мальтозу, лактозу, лактулозу, трегалозу, целлобиозу, мелибиозу, рафинозу, мальто-олигосахарид, изомальто-олигосахарид, фрукто-олигосахарид, декстрин, крахмал и гликоген; предпочтительно указанный сахарид представляет собой глюкозу, фруктозу, маннозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу, целлобиозу, мелибиозу, мальто-олигосахарид, фрукто-олигосахарид, декстрин, крахмал или их смеси; более предпочтительно указанный сахарид представляет собой глюкозу, фруктозу, сахарозу, мальтозу или их смеси.

Глюкоза, фруктоза и манноза имеют сходное молекулярное строение. При катализе

с разбавленным основанием глюкоза может быть превращена во фруктозу и маннозу посредством энолизации, манноза может быть превращена в глюкозу и фруктозу, и фруктоза может быть превращена в глюкозу и маннозу. Лактобактерии во влагалище ферментируют моносахариды, такие как глюкоза и фруктоза, с получением кислот, таких как молочная кислота, посредством гомоферментации или гетероферментации, или уксусной кислоты и молочной кислоты бифидопутем. Олигосахарид, крахмал, гликоген и другие макромолекулярные полисахариды могут быть гидролизованы с получением глюкозы, фруктозы и других моносахаридов и далее ферментированы с получением кислот. При низкой кислотности влагалища лактобактерии растут и продуцируют кислоты под воздействием сахаридов для обеспечения нормальной кислой среды во влагалище, чтобы ингибировать рост грамотрицательных бактерий. Лактобактерии доминируют. Поэтому как микрофлора влагалища, так и кислотность влагалища остаются нормальными. Однако, если кислотность влагалища постоянно увеличивается, рост лактобактерий будет ингибирован бензойной кислотой и/или ее натриевой солью и меньшее количество кислоты будет продуцироваться. Таким образом, под попеременным воздействием сахаридов и бензойной кислоты и/или ее натрия кислотность влагалища будет поддерживаться в пределах диапазона от 3,5 до 4,5.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения могут быть использованы только бензойная кислота, или только ее натриевая соль (то есть бензоат натрия), или смесь бензойной кислоты и бензоата натрия в любом соотношении. Если используют бензойную кислоту, количество бензойной кислоты пересчитывают по количеству бензоата натрия в соответствии с пропорцией: 1,0 г бензойной кислоты эквивалентно 1,18 г бензоата натрия, и затем таким же образом рассчитывают общее количество бензоата натрия в композиции.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают приготовление различных дозированных форм вагинальной композиции, такие как очищающие продукты для ухода, дезодорирующие агенты, косметические продукты, дезинфицирующие средства и лекарственные средства (продаваемые без рецепта или по рецепту), без ограничения включают следующие: водорастворимые гели, растворы, аэрозоли, кремы, мази, капсулы, микрокапсулы, свечи, таблетки, предпочтительными являются водорастворимые гели, капсулы, таблетки. Технология способа приготовления, способ и адьюванты являются доступными для специалистов в данной области в соответствии с раскрытием настоящего изобретения в комбинации с известным уровнем техники.

Например, композиция водорастворимого геля может быть приготовлена в соответствии со следующей схемой технологического процесса, основанной на способах, известных специалисту в данной области: смешивают бензойную кислоту и/или ее натриевую соль, сахарид и водорастворимую вязкую гелевую матрицу (такую как ксантановая камедь) в заданном соотношении, добавляют заданное количество дистиллированной воды, перемешивают до растворения бензоата натрия и сахара и набухания водорастворимой вязкой гелевой матрицы до образования однородного вязкого геля, если используют бензойную кислоту вместо бензоата натрия, то ее растворяют в этаноле и затем добавляют в гелевую композицию; доводят значение рН композиции до диапазона от 3,5 до 7,5, предпочтительно от 4,5 до 6,5, фармацевтически приемлемой кислотой и/или основанием; стерилизуют методом, выбранным из: стерилизация излучением или высокотемпературная стерилизация при 110-115°C в течение 15-20 минут, или периодическая стерилизация (например,

первая обработка при 70-80°C в течение 30 минут, затем 36°C в течение 5-10 часов, 70-80°C в течение 30 минут, снова 36°C в течение 5-10 часов и, наконец, при 70-90°C в течение 30 минут), или фильтрование и стерилизация по отдельности раствора бензойной кислоты и/или ее натриевой соли и раствора сахара и затем добавление их в стерилизованную водорастворимую гелеобразующую матрицу.

Вагинальные таблетки могут быть приготовлены способами, известными специалисту в данной области, смешивают бензойную кислоту и/или ее натриевую соль с сахаридом и затем проводят прямое таблетирование, при этом адьюванты, такие как стеарат магния в качестве лубриканта или натрий карбоксиметилкрахмал в качестве дезинтегранта, могут быть добавлены, смешаны и таблетированы.

Вагинальные свечи могут быть приготовлены в соответствии со следующей схемой технологического процесса, основанной на способах, известных специалисту в данной области: смешивают и измельчают бензойную кислоту и/или ее натриевую соль, сахарид и твин 80, нагревают до приблизительно 50°C, отдельно нагревают смесь глицеридов жирных кислот (также называемую: Solid Fat) до 60°C до расплавления, затем добавляют жидкую смесь бензойной кислоты и/или ее натриевой соли, сахара и твина 80 в расплавленную матрицу при перемешивании, смешивают до однородности, разливают в формы при приблизительно 40°C (то есть перед коагуляцией), немного охлаждают и очищают форму, охлаждают и вынимают из формы полученные вагинальные свечи. В качестве матрицы для указанных свеч, помимо смеси глицеридов жирных кислот, также могут использоваться стеарат пропиленгликоля, глицерожелатин, твин 61 и т.д. Могут быть использованы автоматические и механические устройства для производства в промышленном масштабе.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения, общее количество сахара в водорастворимом геле составляет 0,1-20,0% (вес./об.), предпочтительно 0,5-12,0% (вес./об.); и общее количество бензойной кислоты (рассчитанное по бензоату натрия) и/или ее натриевой соли составляет 0,01-5,0% (вес./об.), предпочтительно 0,1-1,0% (вес./об.), более предпочтительно 0,2-0,5% (вес./об.).

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения в композиции водорастворимого геля может дополнительно использоваться нетекучая, вязкая, водорастворимая гелевая матрица, которая обеспечивает для бензойной кислоты и/или натриевой соли и сахара однородное контактирование с вагинальной слизистой оболочкой и позволяет оставаться там в течение относительно длительного промежутка времени, таким образом способствуя регуляции бактериальной микрофлоры и кислотности. Указанная водорастворимая вязкая гелевая матрица может быть выбрана и использована специалистом в данной области. Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения матрица без ограничения включает ксантановую камедь, поликарбофил (polycarbophil).

Значение pH водорастворимой гелевой композиции, приготовленной в соответствии с настоящим изобретением, может колебаться в пределах диапазона от 3,5 до 7,5, предпочтительно от 4,5 до 6,5. Вид и концентрация кислоты или основания для регулирования значения pH указанной композиции известны специалисту в данной области.

Водорастворимая гелевая композиция, включающая бензойную кислоту и/или ее натриевую соль, сахарид, приготовленная согласно настоящему изобретению, герметично и стерильно упаковывается, предпочтительно каждая отдельная доза герметично и стерильно упаковывается. Процесс стерилизации, известный специалисту

в данной области, может применяться для предварительной упаковки и герметизации стерилизованной или подвергнутой стерилизации композиции, или для предварительной упаковки и герметизации приготовленной композиции с последующей стерилизацией, или предварительной упаковки приготовленной композиции в одноразовое устройство для внутривагинального введения, закатывание во внешнюю оболочку, стерилизацию излучением и т.д.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения при необходимости могут быть использованы один или более антибактериальных агентов и/или бактерицидов, эффективных к бактериям и/или грибам. Применение антибактериальных агентов и/или бактерицидов, хорошо эффективных в отношении грибов, грамотрицательных анаэробных бактерий, грамотрицательных кокков, грамположительных кокков, и плохо эффективных в отношении грамположительных палочек не только обеспечивает композиции антимикробную активность, но также и сохраняет активность композиции по настоящему изобретению в отношении стимулирования роста и продуцирования кислоты грамположительными палочками. Эти антибактериальные агенты и/или бактерициды без ограничения включают следующие вещества: сорбиновую кислоту и ее соли, витамин В₁, витамин К₃, витамин К₄, пропионовую кислоту и ее соли, уксусную кислоту, дегидроуксусную кислоту, п-гидроксибензоаты, перекись водорода, флуконазол, итраконазол, бутконазол, миконазол, клотримазол, нистатин, метронидазол, линкомицин, амоксициллин, различные дефензины и антибактериальные пептиды; предпочтительными указанными антибактериальными агентами и/или бактерицидами являются метронидазол, флуконазол, клотримазол. Указанные выше различные антибактериальные агенты и/или бактерициды могут быть выбраны и использованы в настоящем изобретении специалистом в данной области.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения, при необходимости могут быть использованы живые лактобактерии при приготовлении капсул, микрокапсул и таблеток, включающих одновременно бензойную кислоту и/или ее натриевую соль, сахарид, живые лактобактерии, где живые лактобактерии использованы для пополнения или замены первоначальных лактобактерий во влагалище пациента, сахариды использованы для стимулирования роста и продуцирования кислот лактобактериями во влагалище, и бензойная кислота и/или ее натриевая соль использованы для предотвращения чрезмерного синтеза кислот лактобактериями. Таким образом, композиция, включающая бензойную кислоту и/или ее натриевую соль, сахарид и живые лактобактерии, приготовленные в соответствии с настоящим изобретением, является не только подходящей для лечения пониженного количества лактобактерий во влагалище, слабой кислотности во влагалище, бактериального вагиноза и вагинального дисбактериоза, но также может быть использована для лечения ненормального увеличения кислотности влагалища, цитолитического вагиноза, синдрома чрезмерного роста лактобактерий и кандидозного вагинита. Способ приготовления и применения живых лактобактерий по настоящему изобретению является известным для специалистов в данной области.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения при необходимости может быть использован эстроген для приготовления композиции, включающей одновременно бензойную кислоту и/или ее натриевую соль, сахарид, эстроген, где эстроген без ограничения включает стибэстрол, эстрадиол, эстриол. Эстроген может стимулировать регенерацию тканей вагинальной слизистой оболочки, эпителиальную кератинизацию вагинальной слизистой оболочки и заживление эпителиального

повреждения во влагалище, таким образом дополнительно увеличивая терапевтические эффекты композиции по настоящему изобретению. Выбор и использование вышеуказанных различных эстрогенов в настоящем изобретении известны для специалистов данной области.

5 Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает вагинальную композицию, которая может представлять собой агент для очищающего ухода, дезодорирующий агент, косметическое средство, дезинфицирующую композицию или фармацевтическую композицию, характеризующуюся тем, что: (1) включает
10 бензойную кислоту и/или ее натриевую соль, и сахарид, в качестве активных компонентов; и (2) включает один или более неактивных вспомогательных компонентов, подходящих для влагалища человека, где сахарид представляет собой глюкозу, фруктозу, маннозу или олигосахариды или полисахариды, которые могут
15 быть гидролизованы с получением глюкозы, фруктозы и/или маннозы, или любой смеси этих сахаридов, где указанные олигосахариды или полисахариды без ограничения включают следующие: сахарозу, мальтозу, лактозу, лактулозу, трегалозу, целлобиозу, мелибиозу, рафинозу, мальто-олигосахарид, изомальто-олигосахарид, фрукто-олигосахарид, декстрин, крахмал и гликоген; предпочтительно указанный
20 сахарид представляет собой глюкозу, фруктозу, маннозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу, целлобиозу, мелибиозу, мальто-олигосахарид, фрукто-олигосахарид, декстрин, крахмал или их смеси; более предпочтительно указанный сахарид представляет собой глюкозу, фруктозу, сахарозу, мальтозу или их смеси.

25 Вагинальная композиция по настоящему изобретению может представлять собой продукт для очищающего ухода, дезодорирующее средство, косметическое средство, дезинфицирующее средство или лекарственное средство (продаваемое без рецепта или по рецепту), дозированная форма которых без ограничения включает:
30 водорастворимые гели, растворы, аэрозоли, кремы, мази, капсулы, микрокапсулы, свечи или таблетки, предпочтительно водорастворимые гели, капсулы или таблетки.

Композиция по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой вагинальную водорастворимую гелевую композицию, характеризующуюся тем, что:
35 (1) общее количество бензойной кислоты и/или ее натриевой соли, пересчитанное по бензоату натрия, составляет 0,01-5,0% (вес./об.), предпочтительно 0,1-1,0% (вес./об.), более предпочтительно 0,2-0,5% (вес./об.); (2) общее количество сахараид(ов) в водорастворимом геле составляет 0,1-20% (вес./об.), предпочтительно 0,5-12% (вес./об.); (3) неактивные вспомогательные компоненты представляют собой нетекучую, вязкую, водорастворимую гелевую матрицу, где гелевая матрица
40 предпочтительно представляет собой ксантановую камедь, поликарбофил (polycarborphil); (4) композиция необязательно включает один или более антибактериальных агентов и/или бактерицидов, где, если указанный антибактериальный агент и/или бактерицид представляет собой метронидазол, концентрация метронидазола составляет 0,0001-0,1% (вес./об.), предпочтительно 0,001-
45 0,01% (вес./об.); (5) дополнительно композиция при необходимости включает один или более эстрогенов; (6) композиция герметично и стерильно упакована, предпочтительно герметично и стерильно упакованы отдельные дозы, и не содержит живых бактерий, грибов или других микроорганизмов.

50 Настоящее изобретение дополнительно относится к способу регуляции микрофлоры влагалища и кислотности влагалища, таким образом поддерживая значение pH вагинального секрета в пределах диапазона от 3,5 до 4,5, где способ включает введение эффективного количества вагинальной композиции,

приготовленной в соответствии с настоящим изобретением, во влагалище женщины в случае потребности в этом. В соответствии с настоящим изобретением, способ применения композиции включает введение композиции во влагалище женщины в случае потребности этого, при этом суммарная суточная доза бензойной кислоты и/или ее натриевой соли, в пересчете на бензоат натрия, составляет 0,1-750 мг, предпочтительно 1-150 мг, более предпочтительно 2,5-75 мг, суммарная суточная доза сахара составляет 1-3000 мг, предпочтительно 5-1800 мг, более предпочтительно 50-180 мг, которые могут быть введены отдельно 1-3 раза в сутки.

Способ по настоящему изобретению решает задачу восстановления и поддержания нормальной микрофлоры влагалища и кислотности влагалища, и может быть использован для очищающего ухода за влагалищем, улучшения характеристик белей, устранения или уменьшения рыбного запаха белей, и устранения или облегчения неприятных ощущений, таких как генитальный зуд, вульводиния и т.д., и для лечения синдрома чрезмерного роста лактобактерий, цитолитического вагиноза, кандидозного вагинита, бактериального вагиноза или вагинального дисбактериоза.

При применении терапевтического способа по настоящему изобретению для лечения вышеуказанных вагинальных заболеваний быстро облегчаются клинические симптомы у пациентов, восстанавливается и поддерживается нормальная кислотность влагалища, и поэтому он является значительным достижением в области лечения вагинальных инфекционных болезней.

Конкретные способы осуществления изобретения

Примеры композиции:

Пример 1

Композицию готовили следующим способом: смешивали 0,7 г бензоата натрия, 9,0 г сахарозы и 2,5 г ксантановой камеди, добавляли 100 мл дистиллированную воду, перемешивали до растворения бензоат натрия и сахарозы и набухания ксантановой камеди с образованием однородного вязкого геля; доводили значение pH до 6,0; и стерилизовали при 112,6°C в течение 20 минут, в результате получали водорастворимую гелевую композицию по настоящему изобретению.

Пример 2

Готовили композицию по способу, описанному в примере 1, отweighивая вещества в следующем соотношении: 9,0 г сахарозы, 0,4 г бензоата натрия, 2,5 г ксантановой камеди, 100 мл дистиллированной воды, pH 7,0, стерилизовали, герметизировали и упаковывали в виде отдельных доз, по 4,0 г на дозу.

Пример 3

Готовили композицию по способу, описанному в примере 1, отweighивая вещества в следующем соотношении: 12,0 г сахарозы, 0,35 г бензоата натрия, 2,5 г ксантановой камеди, 100 мл дистиллированной воды, pH 6,5.

Пример 4

Готовили композицию по способу, описанному в примере 1, отweighивая вещества в следующем соотношении: 9,0 г сахарозы, 0,5 г бензоата натрия, 3,5 г ксантановой камеди, 100 мл дистиллированной воды, pH 6,5.

Пример 5

Готовили композицию по способу, описанному в примере 1, отweighивая вещества в следующем соотношении: 6,0 г сахарозы, 0,25 г бензоата натрия, 2,5 г ксантановой камеди, 100 мл дистиллированной воды, pH 6,5.

Пример 6

Готовили композицию следующим способом, отweighивая вещества в следующем

соотношении: смешивали 45,0 г сахарозы, 441 г фрукто-олигосахаридов, 3,5 г бензоата натрия, 10 г оксифильного порошка лактобактерий (содержащий фрукто-олигосахаридов и 5×10^{10} КОЕ живых бактерий), упаковывали в 1000 капсул, где
5 каждая капсула содержала 45 мг сахарозы, 451 мг фрукто-олигосахаридов, 3,5 мг бензоата натрия, 4×10^7 КОЕ оксифильных лактобактерий.

Пример 7

Готовили композицию по способу, описанному в примере 1, отвеживая вещества в следующем соотношении: 9,0 г сахарозы, 0,5 г бензоата натрия, 0,1 г эстриола, 3,0 г
10 ксантановой камеди, 87,4 г воды, рН 5,5.

Пример 8

Готовили композицию по способу, описанному в примере 1, отвеживая вещества в следующем соотношении: 0,1 г фруктозы, 1,5 г бензоата натрия, 3,0 г ксантановой
15 камеди, 100 мл дистиллированной воды, рН 5,0.

Пример 9

Готовили композицию по способу, описанному в примере 1, отвеживая вещества в следующем соотношении: 5,0 г маннозы, 0,5 г бензоата натрия, 3,5 г ксантановой
20 камеди, 100 мл дистиллированной воды, рН 6,5.

Пример 10

Готовили композицию по способу, описанному в примере 1, отвеживая вещества в следующем соотношении: 2,0 г глюкозы, 0,7 г бензоата натрия, 2,5 г ксантановой
25 камеди, 94,5 г дистиллированной воды, рН 6,5.

Пример 11

Готовили композицию по способу, описанному в примере 1, отвеживая вещества в следующем соотношении: 1,5 г мальтозы, 0,3 г бензоата натрия, 3,5 г ксантановой
30 камеди, 100 мл дистиллированной воды, рН 7,2.

Пример 12

Готовили композицию по способу, описанному в примере 1, отвеживая вещества в следующем соотношении: 8,0 г сахарозы, 0,5 г бензоата натрия, 3,5 г ксантановой
35 камеди, 88 г дистиллированной воды, рН 7,2.

Пример 13

Готовили композицию по способу, описанному в примере 1, отвеживая вещества в следующем соотношении: 9,0 г лактозы, 0,2 г бензоата натрия, 0,2 г флуконазола, 3,5 г
40 ксантановой камеди, 87 г дистиллированной воды, рН 6,5.

Пример 14

Отвеживали вещества в следующем соотношении: 20,0 г крахмала, 0,2 г бензоата
40 натрия, 0,005 г метронидазола, 1,5 г ксантановой камеди и 100 мл дистиллированной воды, готовили композицию, сначала смешивая крахмал, бензоат натрия и ксантановую камедь, добавляли 90 мл дистиллированной воды, перемешивали, нагревали и перемешивали до закипания, стерилизовали; добавляли 10 мл
45 стерилизованного раствора метронидазола (содержащего 0,005 г метронидазола), доводили рН до 7,0 и смешивали до гомогенности.

Пример 15

Отвеживали вещества в следующем соотношении: 5 г глюкозы, 30 г лактозы, 63 г
50 фрукто-олигосахаридов, 1,0 г бензоата натрия, 0,01 г метронидазола, 0,01 г клотримазола, 1 г стеарата магния, затем смешивали и таблетировали, где каждая таблетка массой 0,5 г и включала 25 мг глюкозы, 150 мг лактозы, 315 мг фрукто-олигосахаридов, 5 мг бензоата натрия, 0,05 мг метронидазола, 0,05 мг клотримазола и 5 мг стеарата магния.

Пример 16

Готовили композицию по способу, описанному в примере 1, отвешивая вещества в следующем соотношении: 10 г лактозы, 0,05 г бензойной кислоты, 2,0 г поликарбофила (polycarbophil), 100 мл дистиллированной воды, рН 4,0.

Пример 17

Готовили композицию по способу, описанному в примере 1, отвешивая вещества в следующем соотношении: 0,15 г бензойной кислоты, 3,0 г глюкозы, 9,0 г сахарозы, 0,15 г флуконазола, 2,5 г ксантановой камеди, 100 г дистиллированной воды, рН 6,4.

Пример 18

Готовили композицию водного раствора со следующим соотношением компонентов и по следующему способу: взвешивали 12 г мальтозы, 0,4 г бензоата натрия, добавляли 100 мл дистиллированной воды, перемешивали, растворяли, доводили рН до 7,0, стерилизовали, в результате получали композицию водного раствора.

Преимущества промышленного применения и способа по настоящему изобретению могут быть иллюстрированы следующими экспериментальными примерами.

Экспериментальный пример 1

1. Объект исследования: наблюдение влияния композиций по настоящему изобретению на значение рН вагинального секрета и микрофлоры влагалища макак-резус.

2. Методика исследования:

(1) Приготовление трех гелей: следующие композиции были приготовлены по указанному выше способу получения, включающие бензоат натрия, сахарозу и ксантановую камедь.

а) гель, приготовленный по примеру 1, включающий 0,7 г бензоата натрия, 9,0 г сахарозы, 2,5 г ксантановой камеди, 100 мл дистиллированной воды, с доведенным до 6,0 рН.

б) 9,0 г сахарозы, 2,5 г ксантановой камеди, 100 мл дистиллированной воды, с доведенным до 6,0 рН.

с) 0,7 г бензоата натрия, 2,5 г ксантана, 100 мл дистиллированной воды, с доведенным до 6,0 рН.

Описанные выше три геля стерилизовали при 112,6° в течение 20 минут, затем оставляли, где а) представляет собой гель по настоящему изобретению, а б) и с) представляли собой контроль.

(2) Животные: самки макак-резус для экспериментов были отобраны по следующим критериям:

а) рН вагинального секрета >4,6;

б) оценка в баллах по Нугенту (Nugent) >7 по микроскопическому исследованию окрашенного по Граму мазка вагинального секрета;

12 самок макак-резус с массой тела 4-8 мг в соответствии с описанными выше критериями были разделены на 3 группы, по 4 макаки на группу.

(3) Стадии исследования: 3 группам макак-резус отдельно вводили описанные выше а), б) и с) гели, по 0,5 мл 2 раза в сутки в течение 7 дней. Вагинальные мазки отбирали на 5 день обработки и на 3 день по окончании обработки. Измеряли значения рН вагинального секрета, и готовили мазок вагинального секрета, окрашивали по Граму и наблюдали под микроскопом для исследования бактериальной микрофлоры, и отмечали по методике оценки микрофлоры влагалища по Нугенту. Измеряли значение рН вагинального секрета точной индикаторной

бумагой рН.

3. Результаты исследования: см. таблицы 1 и 2

(1) Перед введением вагинальные секреты всех 12 макак-резус имели значение рН >4,6 и оценку в баллах по Нугенту микрофлоры влагалища >7.

(2) Воздействие лекарственных средств на значение рН вагинального секрета макак-резус

Группа 1 (гель а): значения рН вагинальных секретов 4 макак-резус уменьшились до 3,8, 3,8-4,1 на 5 день курса лечения, при этом значения были очевидно ниже, чем таковые перед введением; на 3 день после окончания лечения значения рН вагинальных секретов 3 макак-резус среди 4 макак-резус были ниже чем 4,6, и у оставшейся самки значение рН составляло 5,4.

Группа 2 (гель б): значения рН вагинальных секретов 4 макак-резус уменьшались до менее 3,8, 3,8 и 3,8-4,1 на 5 день курса лечения, и степень снижения составляла немного больше, чем таковая для группы 1; на 3 день после лечения значение рН вагинального секрета всех 4 макак-резус составляло менее чем 4,6.

Группа 3 (гель с): значения рН вагинального секрета 4 макак-резус значительно не изменялись после введения, и составляли все еще 4,8-5,4.

Таблица 1

Влияние различных гелей на значения рН вагинального секрета макак-резус с вагинозом			
Группа	Время наблюдения		
	До начала курса лечения	На 5 день курса лечения	На 3 день после окончания курса лечения
Группа 1 Гель а)	>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
Группа 2 Гель б)	>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
Группа 3 Гель с)	5,4	4,8	5,4
	5,4	5,4	5,4
	>5,4	5,4	>5,4
	5,4	5,4	>5,4

* При микроскопическом анализе мазка вагинального секрета, окрашенного по Граму, наблюдали споры грибов и *hupha*

(3) Результаты лечения в баллах по Нугенту микрофлоры влагалища макак-резус

Группа 1 (гель а): баллы по Нугенту микрофлоры влагалища 4 макак-резус снизились до 2-3 на 5 день курса лечения, при этом значения были очевидно ниже, чем таковые перед лечением; на 3 день после окончания лечения значения также сохранялись ниже, чем значения перед введением.

Группа 2 (гель б): баллы по Нугенту микрофлоры влагалища 4 макак-резус снизились до 2-3 на 5 день курса лечения, при этом значения были очевидно ниже, чем таковые перед введением; на 3 день после окончания лечения значения составляли 3-5, также сохранялись ниже, чем показатели перед введением, в случае спор грибов и *hupha* они были обнаружены в обоих из двух исследований вагинальных секретов одной макак-резус.

Группа 3 (гель с): баллы по Нугенту микрофлоры влагалища 4 макак-резус значительно не изменялись после лечения, и также составляли 6-10.

Таблица 2

Влияние различных гелей на микрофлору влагалища макак-резус			
Группа	Время наблюдения		
	До начала курса лечения	На 5 день курса лечения	На 3 день после окончания курса лечения
5 Группа гель а)	8	2	4
	7	3	3
	8	2	5
	9	3	3
10 Группа 2 Гель б)	8	3	3
	8	3	4
	7	2**	3**
	8	2	5
15 Группа 3 Гель с)	9	10	10
	7	8	7
	7	9	9
	8	6	7

* оценка в баллах по Нугенту: 0-3 нормальная вагинальная микрофлора, большей частью содержащая грамположительные палочки; >7: флора бактериального вагиноза, большей частью содержащая грамотрицательные или малые грамвариабельные бактерии, *Campylobacter* или отрицательные кокки и т.д.; 4-6: переходная флора, содержащая значительно сниженное количество положительных палочковидных бактерий и значительно сниженное количество отрицательных или малых грамвариабельных палочковидных бактерий, *Campylobacter* и т.д.
 **При микроскопическом анализе мазка вагинального секрета, окрашенного по Граму, наблюдали споры грибов и hypha

4. Заключение:

Микрофлора влагалища макак-резус подобна микрофлоре влагалища пациентов с бактериальным вагинозом и содержит меньше больших грамположительных палочек, но несколько грамотрицательных палочек, как доминирующие бактерии. Кроме того, рН вагинального секрета составляет более 4,6, подобен значению рН влагалища пациента с бактериальным вагинозом.

Результаты исследования показывают, что: гель а) включающий “бензоат натрия + сахароза”, приготовленный как указано в примере 1, обеспечивает снижение баллов по Нугенту микрофлоры влагалища макак-резус от 7-8 до 2-3, что означает, что композиция “бензоат натрия + сахароза” эффективно стимулирует рост вагинальных лактобактерий и изменяет микрофлору влагалища с доминирующими грамотрицательными палочками на микрофлору влагалища с доминирующими большими грамположительными палочками; продуцирование кислот усилилось, кислотность влагалища увеличилась, и значение рН вагинального секрета макак-резус, который составлял 5,4 или выше до введения, снижался до 3,8, 3,8-4,1.

Гель б), включающий только сахарозу, обеспечивал только уменьшение вагинального рН макак-резус с 5,4 или выше до 3,8, 3,8-4,1 и ниже 3,8; оценка в баллах по Нугенту микрофлоры влагалища также уменьшалась от 7-8 до 2-3, там, где были обнаружены грибы в вагинальном секрете одной макак-резус, то подразумевается, что композиция, включающая только сахарозу, могла вызвать чрезмерно высокую кислотность влагалища и, следовательно, вызвала чрезмерный рост грибов.

В общей сложности, как композиция, включающая “бензоат натрия + сахароза”, так и композиция, включающая только сахарозу, могли увеличивать кислотность влагалища и стимулировать рост вагинальных лактобактерий. Их различия заключаются в том, что при применении геля а), включающего “бензоат натрия + сахароза”, рН вагинального секрета уменьшалось до 3,8, и не происходило роста; но при применении геля б), включающего только сахарозу, значение рН вагинального секрета уменьшалось до менее 3,8, и, следовательно, вызывало рост грибов. Такие

результаты показывают, что композиция, включающая бензоат натрия и сахарозу, в качестве активных компонентов, является более подходящей для женщины, нуждающейся в этом, по сравнению с композицией, включающей только сахарозу, в качестве активного компонента. Кроме того, композиция, включающая только бензоат натрия, не проявляла свойств стимуляции роста вагинальных лактобактерий и снижения значения вагинального секрета pH макак-резуса.

Экспериментальный Пример 2

Воздействие композиции по настоящему изобретению на микрофлору и кислотность влагалища женщины

1. Материалы и методы

(1) композиция: Гель-А, приготовленный в примере 2

(2) Пациенты в группе: 12 пациентов (возраст 26-29 лет) были отобраны по следующим критериям:

- а) водянистые и однородные бели серого цвета, с рыбным запахом или с положительным результатом по тесту Виффа (Whiff);
- б) генитальный зуд или вульводиния;
- в) микроскопическое исследование мазка вагинального секрета, окрашенного по Граму: большие грамположительные палочки в уменьшенном количестве, грамотрицательные палочки или кокки в большом количестве, и ключевые клетки >20%;
- г) значение pH вагинального секрета >4,5

2. Лечение и последующие контрольные посещения;

Вводили 4,0 г геля-А внутривагинально дважды в сутки в течение 5 дней. Во время курса лечения пациенты наблюдались амбулаторно, каждый день сдавали различные тесты и проходили врачебный осмотр, симптомы и побочные эффекты регистрировались, и проводили одно введение препарата. Следующее введение препарата проводил пациент дома вечером перед сном. После окончания курса лечения пациенты три раза проходили последующие контрольные посещения.

Во время курса лечения и периода последующих контрольных посещений пациенты в группе не должны были мыть влагалище, не должны были принимать какой-либо антибактериальный агент, и не должны были иметь полового сношения. Если пациент вымыл влагалище или принял антибактериальный агент, этот пациент должен быть исключен из тестов. Один пациент не выполнил все условия.

3. Результаты

Результаты представлены в таблице 3, Гель-А показал значительное воздействие на микрофлору и кислотность влагалища женщин, и обеспечивал их поддержание в пределах нормальных диапазонов.

Таблица 3

Воздействие Геля-А на микрофлору и кислотность влагалища женщины

Пациент	Генитальный зуд			Свойства и запах белей			Значение pH вагинального секрета			Ключевые клетки			Оценка в баллах по Нугенту		
	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
1	++	-	-	+	-	-	5,4	4,1	4,1	+	-	-	8	5	3
2	++	-	-	+	-	-	5,1	4,4	4,4	+	-	-	8	3	3
3	++	-	-	+	-	-	5,4	4,4	4,1	+	-	-	9	5	1
4	++	-	-	+	-	-	4,6	4,4	4,1	+	-	-	8	4	4
5	++	++	-	+	+	-	4,6	3,8	4,1	+	-	-	8	3	1
6	++	+	-	+	+	-	4,6	4,4	4,4	+	-	-	7	2	2
7	++	+	-	+	-	-	4,6	4,1	4,1	+	-	-	7	1	1

	8	++	+	-	+	-	-	4,6	4,1	4,1	+	-	-	7	1	1
	9	++	-	-	+	-	-	5,4	3,8	3,8	+	-	-	7	0	0
	10	++	-	-	+	-	-	5,4	4,4	4,1	+	-	-	9	4	3
5	11	+	-	-	+	-	-	5,4	4,1	3,8	+	-	-	8	5	2
	12	+	-	-	+	-	-	5,1	4,1	3,8	+	-	-	9	5	0

Система обозначений 1: время наблюдения: V_0 , перед введением геля; V_3 , на 3 день введения геля; V_5 , на 5 день введения геля.

Система обозначений 2: неприятные ощущения: ++, заметный генитальный зуд или вульводиния; + -, небольшой генитальный зуд или вульводиния; -, отсутствие генитального зуда или вульводинии.

Система обозначений 3: свойство белей: +, водянистые и однородные бели с рыбным запахом или с положительным результатом теста Виффа; -, густые и вязкие, белые и мутные или подобные белку бели без рыбного запаха и с отрицательным результатом теста Виффа.

Система обозначений 4: оценка в баллах по Нугенту (микроскопическое исследование видов и количества бактерий в окрашенных по Граму мазках вагинального секрета): 0-3, нормальная микрофлора влагалища с доминирующими большими грамположительными палочками; 4-6, отклоняющаяся от нормы микрофлора со сниженным количеством больших грамположительных палочек и увеличенным количеством кокков и отрицательных палочек; 7-9, редкие большие грамположительные палочки или их отсутствие, доминируют грамотрицательные палочки и кокки.

(1) После лечения в течение 3 дней, у двух из 12 женщин восстановились все нормальные показатели: густые бели без рыбного запаха, отрицательные тесты Виффа, исчезли неприятные ощущения, такие как генитальный зуд и вульводиния, изменилась микрофлора влагалища и доминировали большие грамположительные палочки, ключевые клетки были отрицательные, и значение pH вагинального секрета поддерживалось в пределах 3,8-4,4, <4,5.

(2) После лечения в течение 5 дней, у 11 из 12 женщин восстановились все нормальные показатели: густые бели без рыбного запаха, отрицательные тесты Виффа, исчезли неприятные ощущения, такие как генитальный зуд и вульводиния, изменилась микрофлора влагалища и доминировали большие грамположительные палочки, ключевые клетки были отрицательные, и значение pH вагинального секрета поддерживалось в пределах 3,8-4,4, <4,5.

4. Заключение

Все наблюдаемые пациенты в настоящем примере являлись женщинами с отклоняющейся от нормы микрофлорой влагалища, с низкой кислотностью влагалища, увеличенным значением pH вагинального секрета, водянистыми белями с рыбным запахом, с неприятными ощущениями, такими как генитальный зуд и вульводиния, и исследование микрофлоры влагалища показало, что грамотрицательные палочки и кокки присутствовали в большом количестве, тогда как больших грамположительных палочек было мало или они отсутствовали. Фактически это означает, что женщины имеют диагноз бактериальный вагиноз.

Терапевтические результаты настоящего примера показали, что после внутривагинального введения 4,0 г геля, приготовленного в примере 2, дважды в сутки в течение 5 дней, бактериальная микрофлора с доминирующими грамотрицательными палочками или кокками во влагалище большинства

5 женщин (11/12) была изменена на микрофлору с доминирующими большими грамположительными палочками, значение рН вагинального секрета женщины уменьшилось от 4,5 до 3,5-4,5, и показатели белей этих женщин были улучшены, исчез рыбный запах, и неприятные ощущения, такие как генитальный зуд и вульводиния, были значительно уменьшены или устранены.

Экспериментальный пример 3

10 Женщина, возраст 36 лет, с нормальными менструациями, отсутствуют такие нарушения, как генитальный зуд и вульводиния, отсутствие рыбного запаха белей, в истории болезни не имела инфекций мочеполового тракта. Значение рН вагинального секрета, полученного вагинальным мазком, составляло 4,1. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, были обнаружены большие длинные грамположительные палочки, редкие бактерии других форм, эпителиальные клетки вагинальной слизистой оболочки интактны и обнаружены случайные лейкоциты. Это показывает, что женщина имела нормальную микрофлору и кислотность влагалища. После введения 4 г геля, приготовленного в примере 3, один раз в день в течение 3 дней, женщина не испытывала неприятных ощущений или неблагоприятных реакций. Значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, также составляло 4,1. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, микрофлора также включала большие грамположительные палочки, но длина которых была немного короче, также обнаружены редкие бактерии других форм и случайные лейкоциты. Этот пример показал, что композиция по настоящему изобретению не воздействует на нормальную вагинальную бактериальную микрофлору и нормальную кислотность влагалища.

Экспериментальный пример 4

30 Женщина, возраст 29 лет, имеет рецидивный генитальный зуд, бели с рыбным запахом в течение одного года, усиливающиеся после менструации. Проводили лечение несколькими антибактериальными агентами и лосьонами и т.д., неприятные ощущения облегчались при введении препаратов, но повторно возникали после введения. Авторы изобретения проводили исследование вагинального мазка и обнаружили, что значение рН вагинального секрета составляло 4,8. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, эпителиальные клетки вагинальной слизистой оболочки были интактны, микрофлора влагалища была представлена доминирующими малыми грамвариабельными палочковидными бактериями и грамположительными кокками, тогда как большие грамположительные палочки были редки, и не было обнаружено дрожжеподобных грибковых спор. Был поставлен диагноз "бактериальный вагиноз", и сначала вводили местно во влагалище 5 г композиции, включающей "9,0 г сахарозы, 3,5 г ксантана, и 100 мл дистиллированной воды", дважды в сутки в течение 3 дней. Количество белей у пациента значительно уменьшилось и исчез рыбный запах, но генитальный зуд не прошел. Значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 3,5. Микрофлора влагалища была представлена доминирующими большими грамположительными палочками, и редкими малыми грамвариабельными палочковидными бактериями и грамположительными кокками. Затем пациенту вводили местно во влагалище 5 г геля, приготовленного в примере 4, дважды в сутки в течение 2 дней. Генитальный зуд у пациента прошел, значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 3,8, и микрофлора влагалища была представлена доминирующими большими грамположительными палочками. Настоящий пример показал, что композиция, включающая только

сахарозу в качестве активного компонента, могла стимулировать рост грамположительных палочек и снизить значение рН вагинального секрета до 3,5; тогда как композиция, включающая бензоат натрия и сахарозу как компоненты по
5 настоящему изобретению, обеспечивала также стимулирование роста больших грамположительных палочек во влагалище, уменьшение значения рН вагинального секрета до 3,8 и устранение рыбного запаха белей женщины и генитального зуда, то есть она может быть использована не только для лечения пониженной кислотности
10 влагалища, сниженного количества вагинальных грамположительных палочек и бактериального вагиноза, но также и не вызывает неблагоприятных реакций, таких как чрезмерная кислотность влагалища.

Экспериментальный пример 5

Женщина, возраст 39 лет, имеет рецидивный генитальный зуд, неприятный запах белей и алгопареунию в течение 3 месяцев. Авторы изобретения проводили
15 исследование вагинального мазка и обнаружили, что значение рН вагинального секрета составляло 5,4. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, было обнаружено большое количество грамотрицательных палочек, кокков и положительных кокков, отсутствовали большие
20 грамположительные палочки и присутствовали редкие лейкоциты. Таким образом, был поставлен диагноз "вагинальный дисбактериоз" и "бактериальный вагиноз". Пациенту вводили местно во влагалище 4 г геля, приготовленного в примере 5, дважды в сутки в течение 5 дней. Генитальный зуд пациента и отклоняющийся от
25 нормы запах белей исчезли, значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 3,5, и микрофлора влагалища была представлена доминирующими большими грамположительными палочками и другими редкими бактериями. Настоящий пример показал, что композиция по настоящему изобретению
30 устраняет генитальный зуд у женщины и отклоняющийся от нормы запах белей, стимулирует рост вагинальных грамположительных палочек, увеличивает кислотность влагалища и проявляет терапевтические эффекты в отношении вагинального дисбактериоза и бактериального вагиноза.

Экспериментальный пример 6

Женщина, возраст 41 год, имеет рецидивный генитальный зуд, алгопареунию и
35 усиленные бели с неприятным запахом в течение более чем полугода. Авторы изобретения проводили исследование вагинального мазка и обнаружили, что значение рН вагинального секрета составляло 5,4. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, было обнаружено, что
40 эпителиальные клетки вагинальной слизистой оболочки имели интактную структуру, обнаружены редкие лейкоциты, микрофлора влагалища была представлена большим количеством малых грамотрицательных палочек, большие грамположительные палочки были редки. Таким образом, был поставлен диагноз "бактериальный вагиноз". Пациенту вводили местно во влагалище одну капсулу, приготовленную в
45 примере 6, один раз в сутки в течение 5 дней. Бели у женщины значительно уменьшились, отклоняющийся от нормы запах белей исчез, генитальный зуд и алгопареуния прошли, значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 4,1, микрофлора влагалища была представлена
50 доминирующими большими грамположительными палочками, а малые грамотрицательные палочки были значительно сокращены. Настоящий пример показал, что композиция, включающая бензоат натрия, сахарозу, фрукто- олигосахарид и лактобактерии в качестве активных компонентов по настоящему

изобретению, регулирует микрофлору влагалища и кислотность влагалища, устраняет генитальный зуд у женщины, алгопареунию и отклоняющийся от нормы запах белей, и может применяться для лечения пониженной кислотности влагалища и бактериального вагиноза.

5 Экспериментальный пример 7

Женщина, возраст 54 года, усиленные бели и генитальный зуд в течение двух лет, при этом бели обычно были в подобном воде виде, иногда желто-зеленого цвета, у пациента иногда происходили частое мочеиспускание и одиурия. Авторы
10 изобретения проводили исследование вагинального мазка и обнаружили, что значение рН вагинального секрета составляло более 5,4. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, было обнаружено относительно большое количество эпителиальных клеток нижнего слоя слизистой
15 оболочке, относительно малое количество бактерий, малое количество грамположительных кокков и отсутствие грибковых спор, Trichomonas и т.д. Таким образом, был поставлен диагноз “слабая кислотность влагалища”, “пониженное количество вагинальных лактобактерий” и “старческий вагинит”. Пациенту вводили местно во влагалище 5 г геля, приготовленного в примере 7, один раз в сутки в
20 течение 7 дней. Бели у пациента значительно уменьшились, генитальный зуд и вульводиния значительно снижены, значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 4,1, микрофлора влагалища была представлена доминирующими большими грамположительными палочками, количество клеток нижнего слоя в вагинальных эпителиальных клетках слизистой
25 оболочки уменьшились, тогда как количество клеток поверхностного слоя увеличились. Настоящий пример показал, что композиция, включающая бензоат натрия, сахарозу и эстриол, в качестве активных компонентов, в соответствии с применением и терапевтическим способом по настоящему изобретению может
30 устранить или облегчить генитальный зуд у женщины и вульводинию, улучшить свойство белей, увеличить кислотность влагалища, восстановить вагинальные лактобактерии и эффективно контролировать симптомы и состояние пациентов со старческим вагинитом.

35 Экспериментальный пример 8

Женщина, возраст 35 лет, имеет генитальный зуд и вульводинию в течение 5 месяцев, усиливающиеся перед менструацией. Значение рН вагинального секрета составляло менее 3,5. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, были обнаружены большие грамположительные палочки,
40 дрожжеподобные грибковые споры и hypha отсутствовали, вагинальные эпителиальные клетки слизистой оболочки не были интактны по форме и структуре и содержали нарушенные клетки, и были обнаружены свободные ядра. Таким образом, был поставлен диагноз “чрезмерная кислотность влагалища” и “цитолитический вагиноз”. Пациенту вводили местно во влагалище 4 г геля, приготовленного в
45 примере 8, дважды в сутки в течение 5 дней. Генитальный зуд у женщины и вульводиния прошли, значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 4,4, микрофлора влагалища была представлена доминирующими большими грамположительными палочками, вагинальные
50 эпителиальные клетки слизистой оболочки имели интактную форму, и не было обнаружено нарушенных клеток и свободных ядер.

Экспериментальный пример 9

Женщина, возраст 35 лет, имела рецидивный генитальный зуд, вульводинию и

усиленные бели в течение одного года, несколько раз в больницах был поставлен диагноз вагинит. Симптомы облегчались при лечении противогрибковыми агентами, такими как Daktarin и т.д., но рецидивировали после отмены лекарственного средства. Авторы изобретения проводили исследование и обнаружили, что значение рН вагинального секрета составляло 3,5. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, микрофлора влагалища была представлена большими грамположительными палочками с длинным телом, дрожжеподобные грибковые споры и *hypha* отсутствовали, нарушенные эпителиальные клетки были случайны. Таким образом, был поставлен диагноз "чрезмерная кислотность влагалища" и "синдром чрезмерного роста лактобактерий". Пациенту вводили местно во влагалище 3 г геля, приготовленного в примере 9, один раз в сутки в течение 5 дней. Генитальный зуд у женщины и вульводиния исчезли, бели значительно уменьшились, значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 4,1, микрофлора влагалища была также представлена доминирующими большими грамположительными палочками, но с коротким телом, дрожжеподобные грибковые споры отсутствовали. Результаты показали, что композиция, включающая бензоат натрия и маннозу, в качестве активных компонентов по настоящему изобретению, устраняет генитальный зуд и вульводинию у женщин, регулирует нормальную кислотность влагалища, и проявляет терапевтические эффекты в отношении чрезмерной кислотности влагалища и синдрома чрезмерного роста лактобактерий.

Экспериментальный пример 10

Женщина, возраст 31 год, имеет генитальный зуд и усиленные бели в течение одного года, несколько раз был поставлен диагноз "кандидозный вагинит", и проводили лечение противогрибковыми агентами, такими как шипучие таблетки нистатина и свечи Daktarin и т.д., но хотя симптомы облегчались во время введения, они обычно рецидивировали после введения. Авторы изобретения проводили исследование и обнаружили, что значение рН вагинального секрета составляло 3,8. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, микрофлора влагалища была представлена большими длинными грамположительными палочками, отсутствовали бактерии других форм и дрожжеподобные грибки. Таким образом, был поставлен диагноз "синдром чрезмерного роста лактобактерий". Пациенту вводили местно во влагалище 5 г геля, приготовленного в примере 10, дважды в сутки в течение 3 дней. Бели уменьшились, вагинальные неприятные ощущения исчезли, значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 3,8-4,1, микрофлора влагалища также была представлена большими грамположительными палочками, но значительно укороченными, и отсутствовали нарушенные эпителиальные клетки и свободные ядра. Результаты показали, что композиция, включающая бензоат натрия и глюкозу, в качестве активных компонентов, по настоящему изобретению устраняет генитальный зуд у женщины и усиленные бели, и может применяться для лечения чрезмерного роста вагинальных лактобактерий и синдрома чрезмерного роста лактобактерий.

Экспериментальный пример 11

Женщина, возраст 33 года, имеет рецидивный генитальный зуд и усиленные бели, в течение 3 месяцев, и проводили лечение противогрибковыми агентами, но терапевтические результаты не были хорошими. Значение рН вагинального секрета составляло 3,0. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под

микроскопом, были обнаружены нарушенные вагинальные эпителиальные клетки слизистой оболочки с неполной формой и структурой, свободные ядра эпителиальных клеток; микрофлора влагалища была представлена большими грамположительными палочками, и отсутствовали дрожжеподобные грибковые споры. Таким образом, был поставлен диагноз “чрезмерная кислотность влагалища” и “цитолитический вагиноз”. Пациенту вводили местно во влагалище 5 г геля, приготовленного в примере 11, три раза в сутки в течение 3 дней. Генитальный зуд у женщины прошел, бели значительно уменьшились, значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 3,8, микрофлора влагалища также была представлена большими грамположительными палочками, эпителиальные клетки слизистой оболочки были интактны, и отсутствовали нарушенные эпителиальные клетки и свободные ядра. Результаты показали, что композиция, включающая бензоат натрия и мальтозу, в качестве активных компонентов, по настоящему изобретению регулирует и обеспечивает нормальную кислотность влагалища, устраняет неприятные ощущения у женщин, такие как генитальный зуд, и может применяться для лечения чрезмерной кислотности влагалища и цитолитического вагиноза.

Экспериментальный пример 12

Женщина, возраст 40 лет, имеет рецидивную вульводинию и усиленные бели в течение одного года, проводили лечение противогрибковыми агентами, и симптомы облегчались во время введения. Авторы изобретения проводили исследование вагинального мазка и обнаружили, что значение рН вагинального секрета составляло ниже 3,8. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, было обнаружено относительно большое количество фрагментов нарушенных вагинальных эпителиальных клеток слизистой оболочки и свободные ядра эпителиальных клеток; микрофлора влагалища была представлена большими грамположительными палочками, и отсутствовали дрожжеподобные грибковые споры. Таким образом, был поставлен диагноз “чрезмерная кислотность влагалища” и “цитолитический вагиноз”. Пациенту вводили местно во влагалище 3 г геля, приготовленного в примере 12, дважды в сутки в течение 3 дней. Вульводиния у пациента прошла, бели уменьшились, значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 4,1, и микрофлора влагалища также была представлена большими грамположительными палочками. После того как пациенту дополнительно проводили лечение в течение 2 дней, значение рН вагинального секрета все еще составляло 4,1, микрофлора влагалища была также представлена большими грамположительными палочками, и отсутствовали нарушенные эпителиальные клетки и свободные ядра. Результаты показали, что композиция, включающая бензойную кислоту и сахарозу, в качестве активных компонентов, по настоящему изобретению устраняет вульводинию у женщин, улучшает свойство белей, регулирует кислотность влагалища и может применяться для лечения чрезмерной кислотности влагалища и цитолитического вагиноза.

Экспериментальный пример 13

Женщина, возраст 28 лет, имеет генитальный зуд и усиленные бели в течение 2 месяцев. Значение рН вагинального секрета составляло 4,1. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, отсутствовали цитоллизированные и нарушенные вагинальные эпителиальные клетки слизистой оболочки и свободные ядра; микрофлора влагалища была представлена доминирующими большими грамположительными палочками, грамположительными кокками и грамотрицательными палочками. Были обнаружены дрожжеподобные

грибковые споры и *hypha*. Таким образом, был поставлен диагноз "кандидозный вагинит". Пациенту вводили местно во влагалище 4 г геля, приготовленного в примере 13, дважды в сутки в течение 5 дней. Бели у пациента значительно уменьшились, симптомы, такие как генитальный зуд, исчезли, значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 4,1, микрофлора влагалища также была представлена доминирующими большими грамположительными палочками, грамположительными кокками, и количество малых грамотрицательных палочек значительно уменьшилось, и отсутствовали дрожжеподобные грибковые споры и *hypha*. Результаты показали, что композиция, включающая бензоат натрия, лактозу и флуконазол, в качестве активных компонентов, по настоящему изобретению лечит "кандидозный вагинит", регулирует микрофлору влагалища, обеспечивает доминирующие грамположительные палочки и уменьшает количество грамположительных кокков и отрицательных палочек.

Экспериментальный пример 14

Женщина, возраст 35 лет, имеет генитальный зуд, усиленные бели с рыбным запахом в течение двух лет. Авторы изобретения проводили исследование вагинального мазка и обнаружили, что значение рН вагинального секрета составляло ниже 5,4. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, вагинальные эпителиальные клетки слизистой оболочки были интактны по форме и структуре, было обнаружено большое количество грамположительных кокков и малых грамотрицательных палочек, тогда как большие грамположительные палочки были редки. Таким образом, был поставлен диагноз "вагинальный дисбактериоз" и "бактериальный вагиноз". Пациенту вводили местно во влагалище 4 г геля, приготовленного в примере 14, дважды в сутки в течение 3 дней. Бели у пациента значительно уменьшились, рыбный запах исчез, генитальный зуд исчез, значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 4,1, микрофлора влагалища была представлена доминирующими большими грамположительными палочками и грамположительными кокками, и малые грамотрицательные палочки были редки. Результаты показали, что композиция, включающая бензоат натрия, метронидазол и крахмал, в качестве активных компонентов, по настоящему изобретению стимулирует рост больших грамположительных палочек, увеличивает кислотность влагалища, устраняет рыбный запах белей у женщины и генитальный зуд, и может применяться для лечения слабой кислотности влагалища, вагинального дисбактериоза и бактериального вагиноза.

Экспериментальный пример 15

Женщина, возраст 27 лет, имеет генитальный зуд и бели с рыбным запахом в течение двух месяцев. Значение рН вагинального секрета составляло 4,8. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, были обнаружены большое количество грамотрицательных палочек и кокков различной формы, а также грамположительные кокки с различными формами, были обнаружены дрожжеподобные бактерии, отсутствовали большие грамположительные палочки, и было обнаружено малое количество лейкоцитов. Таким образом, был поставлен диагноз "бактериальный вагиноз" в комбинации с "кандидозным вагинитом". Пациенту вводили одну таблетку, приготовленную в примере 15, дважды в сутки в течение 5 дней. Генитальный зуд у пациента исчез, бели не имели рыбного запаха, значение рН вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 4,4. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, микрофлора влагалища была представлена доминирующими большими

грамположительными палочками и бактерии других форм были редки, отсутствовали дрожжеподобные бактерии и количество лейкоцитов уменьшилось.

Экспериментальный пример 16

5 Женщины, возраст 33 года, имеет рецидивный рыбный запах белей в комбинации с алгопареунией в течение 5 месяцев. Значение pH вагинального секрета составляло 5,4. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, микрофлора влагалища была представлена доминирующей
10 грамвариабельной Mobiluncі. Таким образом, был поставлен диагноз "бактериальный вагиноз". Пациенту вводили гель, приготовленный в примере 16, один раз в сутки в течение 3 дней. Рыбный запах белей исчез и значение pH вагинального секрета, повторно полученного вагинальным мазком, составляло 4,0. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, микрофлора влагалища была
15 представлена доминирующими большими грамположительными палочками, и бактерии с другими формами были редки.

Экспериментальный пример 17

20 Женщины, возраст 35 лет, имеет рецидивный генитальный зуд и вульводинию в течение полугода. Значение pH вагинального секрета составляло 3,5. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, микрофлора влагалища была представлена доминирующими большими грамположительными палочками, грибковыми спорами и hupha, были обнаружены фрагменты
25 эпителиальных клеток и свободные ядра, и большое количество лейкоцитов. Таким образом, был поставлен диагноз "кандидозный вагинит" в комбинации с "цитолитическим вагинозом". Пациенту вводили гель, приготовленный в примере 17, дважды в сутки в течение 5 дней. Симптомы исчезли. Значение pH вагинального секрета составляло 4,1. В мазке секрета не было обнаружено грибковых спор и hupha, фрагментов эпителиальных клеток и свободных ядер, и количество лейкоцитов
30 значительно уменьшилось.

Экспериментальный пример 18

35 Женщины, возраст 44 года, имеет рецидивный генитальный зуд в комбинации с увеличенными белями в течение двух лет. Значение pH вагинального секрета составляло 5,4. Смазывая вагинальный секрет, готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, микрофлора влагалища была
40 представлена доминирующими малыми грамвариабельными палочками. Таким образом, был поставлен диагноз "бактериальный вагиноз". Ватные шарики, насыщаемые раствором, приготовленным в примере 18, помещали во влагалище женщины, один раз в сутки в течение 3 дней. Бели значительно уменьшились, генитальный зуд исчез и значение pH вагинального секрета составляло 4,1. Готовили мазок секрета, окрашивали по Граму и исследовали под микроскопом, микрофлора
45 влагалища была представлена доминирующими большими грамположительными палочками, и бактерии другой формы были редки.

Формула изобретения

1. Применение бензойной кислоты и/или ее натриевой соли в комбинации с сахаридом(ами) в качестве активных компонентов для изготовления вагинальной
50 композиции, для стимулирования увеличения количества грамположительных бацилл и продуцирования кислот во влагалище, в случае если грамположительные бациллы во влагалище редки и кислотность влагалища чрезмерно слаба, и для ингибирования продуцирования кислот во влагалище при увеличенном количестве

грамположительных бацилл во влагалище и чрезмерной кислотности влагалища посредством поддержания значения рН вагинального секрета в диапазоне от 3,5 до 4,5.

2. Применение по п.1, где указанная вагинальная композиция применяется для очищающего ухода влагалища, устранения или смягчения неприятного запаха вагинального секрета, и устранения или облегчения неприятных ощущений, таких как генитальный зуд, вульводиния, алгопареуния и т.д.

3. Применение по п.1, где указанная композиция применяется для лечения синдрома чрезмерного роста лактобактерий, цитолитического вагиноза, кандидозного вагинита, бактериального вагиноза или вагинального дисбактериоза.

4. Применение по п.1, где вагинальная композиция без ограничения включает следующие вагинальные дозированные формы: водорастворимые гели, растворы, аэрозоли, кремы, мази, капсулы, микрокапсулы, свечи или таблетки, предпочтительно, водорастворимые гели, капсулы или таблетки.

5. Применение по любому из пп.1-4, где сахарид(ы) представляет собой глюкозу, фруктозу, маннозу или олигосахариды или полисахариды, которые могут быть гидролизованы *in vitro* или *in vivo* с получением глюкозы, фруктозы и/или маннозы, или любой смеси этих сахаридов, где указанные олигосахариды или полисахариды без ограничения включают следующие: сахарозу, мальтозу, лактозу, лактулозу, трегалозу, целлобиозу, мелибиозу, рафинозу, мальтоолигосахарид, изомальтоолигосахарид, фруктоолигосахарид, декстрин, крахмал и гликоген; предпочтительно указанный сахарид представляет собой глюкозу, фруктозу, маннозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу, целлобиозу, мелибиозу, мальтоолигосахарид, фруктоолигосахарид, декстрин, крахмал или их смесь; более предпочтительно указанный сахарид представляет собой глюкозу, фруктозу, сахарозу, мальтозу или их смесь.

6. Применение по п.5, где указанная композиция необязательно дополнительно включает один или более антибактериальных агентов и/или бактерицидов, антибактериальных препаратов или антибиотиков, которые эффективны в отношении бактерий и/или грибов, без ограничения включающие следующие: сорбиновую кислоту и ее соли, витамин В₁, витамин К₃, витамин К₄, пропионовую кислоту и ее соли, уксусную кислоту, дегидроуксусную кислоту, п-гидроксibenзоаты, перекись водорода, флуконазол, итраконазол, бутконазол, миконазол, клотримазол, нистатин, метронидазол, линкомицин, амоксициллин и/или различные дефензины и антибактериальные пептиды, где указанные антибактериальные препараты предпочтительно представляют собой метронидазол, флуконазол, клотримазол.

7. Применение по п.5, где указанная композиция необязательно дополнительно включает эстроген, который без ограничения включает стильбэстрол, эстрадиол и/или эстриол.

8. Применение по п.5, где указанная композиция необязательно дополнительно включает живые лактобактерии и/или другие живые бактерии, продуцирующие молочную кислоту.

9. Вагинальная композиция, характеризующаяся тем, что является нетекучим, вязким, водорастворимым гелем, включающим:

(1) бензойную кислоту и/или ее натриевую соль и сахарид(ы), в качестве активных ингредиентов; где общее количество бензойной кислоты и/или ее натриевой соли в расчете на бензоат натрия составляет 0,1-1,0% (вес./об.), предпочтительно 0,2-0,5% (вес./об.), общее количество указанного сахарада составляет 0,1-20% (вес./об.), предпочтительно 0,5-12% (вес./об.);

(2) один или более неактивных наполнителей, подходящих для влагалища человека;

где указанный неактивный наполнитель представляет нетекучую, вязкую, водорастворимую гелевую матрицу, где указанная гелевая матрица предпочтительно представляет собой ксантановую камедь, поликарбофил;

5 причём указанный сахарид представляет собой глюкозу, фруктозу, маннозу или олигосахариды или полисахариды, которые могут быть гидролизованы *in vivo* или *in vitro* с получением глюкозы, фруктозы и/или маннозы или любой смеси этих сахаридов, где указанные олигосахариды или полисахариды без ограничения включают следующие: сахарозу, мальтозу, лактозу, лактулозу, трегалозу, целлобиозу, 10 мелибиозу, рафинозу, мальтоолигосахарид, изомальтоолигосахарид, фруктоолигосахарид, декстрин, крахмал и гликоген; предпочтительно указанный сахарид представляет собой глюкозу, фруктозу, маннозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу, целлобиозу, мелибиозу, мальтоолигосахарид, фруктоолигосахарид, 15 декстрин, крахмал или их смеси; более предпочтительно указанный сахарид представляет собой глюкозу, фруктозу, сахарозу, мальтозу или их смесь, указанная вагинальная композиция представляет собой продукт для очищающего ухода, дезодорирующее средство, косметическое средство, антимикробную композицию или фармацевтическую композицию, 20 указанная композиция не включает живые бактерии, грибы или другие микроорганизмы; значение рН композиции находится в диапазоне от 4,5 до 7,5, указанный гель предпочтительно представляет собой стерильно и герметично упакованную отдельную дозу.

10. Композиция по п.9, где указанная композиция необязательно дополнительно 25 включает один или более антибактериальных агентов и/или бактерицидов, антибактериальных препаратов или антибиотиков, которые эффективны в отношении бактерий и/или грибов, без ограничения включающие следующие: сорбиновую кислоту и ее соли, витамин В₁, витамин К₃, витамин К₄, пропионовую кислоту и ее 30 соли, уксусную кислоту, дегидроуксусную кислоту, п-гидроксibenзоаты, перекись водорода, флуконазол, итраконазол, бутконазол, миконазол, клотримазол, нистатин, метронидазол, линкомицин, амоксициллин и/или различные дефензины и антибактериальные пептиды, где указанные антибактериальные препараты предпочтительно представляют собой метронидазол, флуконазол, клотримазол. 35

11. Композиция по п.9, где указанная композиция необязательно дополнительно включает эстроген, который без ограничения включает стильбэстрол, эстрадиол и/или эстриол.

12. Композиция по п.9, где указанная композиция необязательно дополнительно 40 включает живые лактобактерии и/или другие живые бактерии, продуцирующие молочную кислоту.

13. Способ регуляции микрофлоры влагалища и кислотности влагалища, обеспечивающий поддержание значения рН вагинального секрета в диапазоне от 3,5 до 4,5, включающий введение эффективного количества вагинальной композиции, по 45 любому из пп.9-12 во влагалище женщины, нуждающейся в этом; где указанная вагинальная композиция обеспечивает стимуляцию увеличения количества грамположительных бацилл и продуцирования кислот во влагалище, при малом количестве грамположительных бацилл во влагалище, и недостаточной кислотности 50 влагалища, и ингибирование продуцирования кислот во влагалище, при большом количестве грамположительных бацилл во влагалище и чрезмерной кислотности влагалища.