ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 34926 B1

(43) Date de publication :
01.02.2014

(51) Cl. internationale :
A61K 9/00; A61K 35/74; A61P 15/02

(21) N° Dépôt :
36208

(22) Date de Dépôt :
27.08.2013

(30) Données de Priorité :
28.01.2011 IT MI2011A000107 ; 01.03.2011 IT MI2011A000316

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/IB2012/000095 24.01.2012

(71) Demandeur(s) :
PROBIOTICAL S.P.A, VIA MATTEI, 3 I-28100 NOVARA NO (IT)

(72) Inventeur(s) :
MOGNA, Giovanni ; STROZZI, Gian, Paolo ; MOGNA, Luca

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS

(54) Titre : **COMPOSITION EFFERVESCENTE SOUS FORME SOLIDE UTILISABLE DANS DES APPLICATIONS VAGINALES POUR LE TRAITEMENT D'INFECTIONS VAGINALES**

(57) Abrégé : Cette invention concerne une composition effervescente sous forme solide utilisable dans des applications vaginales pour le traitement d'infections vaginales.

(تركيبة فوارة في صورة مادة صلبة للاستخدامات الموضعية المهبلية الخاصة بعلاج حالات العدوى المهبلية)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة فوارة في صورة مادة صلبة للاستخدامات الموضعية المهبلية الخاصة بعلاج حالات العدوى المهبلية.

(تركيبة فوارة في صورة مادة صلبة للاستخدامات الموضعية المهبلية الخاصة بعلاج حالات العدوى المهبلية)

الوصف الكامل

01 10 2015

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة فوارة في صورة صلبة للاستخدامات الموضعية المهبلية لعلاج حالات العدوى المهبلية.

الخلفية التقنية:

من المعروف بشكل جيد أن تركيب الأحياء الدقيقة المعوية والبولية التناسلية يمثل نقطة حرجة لصحة الشخص ورفاهيته. يتكون النظام البيئي المهبلي من خلايا ظهارية تبطن المهبل والرحم، وخلايا غدية تفرز في تجويف العضو وكائنات بكتيرية معقدة يتم تمثيلها بالأنواع المختلفة من الكائنات الدقيقة. لهذه الكائنات الدقيقة القدرة على تخميد الجليكوجين الناشئ من تحلل الخلايا الجار قاعدية للغشاء المخاطي المهبلي جيد التغذية، مع الإنتاج اللاحق لحمض اللاكتيك، والذي يتمثل تأثيره النهائي في الإنشاء والمحافظة على بيئة مهبلية حمضية (قيم رقم هيدروجيني بين 4 و4.5 تحت ظروف فسيولوجية).

تساهم أيونات H^+ المشتقة من حمض اللاكتيك في تكوين فوق أكسيد هيدروجين. يعد هذا الجزيء ساماً بالنسبة لعدد كبير من الأنواع البكتيرية التي تفتقر إلى إنزيم الكاتلاز. على مستوى الإفرازات المهبلية، فإن تركيزات بين 0.75 و5 ميكروجرام/ مل يمكن الوصول إليها بسهولة وهي تعد كافية إلى حد كبير للتعبير عن التأثير السام.

التأثير المشترك لفوق أكسيد الهيدروجين، وبيروكسيداز الرحم (المنتج بواسطة عنق وبطانة الرحم) وأيونات Cl^- وI^- يحد أيضاً من النمو البكتيري بواسطة التنشيط المباشر للخلايا المنواة متعددة الأشكال والذي يولد تأثير بكتيري في الأحياز بين الخلايا الظهارية. وفي السيدات، وبسبب تنوع العوامل الخارجية والداخلية المنشأ، مثل تناول المضادات الحيوية، حالات الإجهاد، التغيرات الهرمونية المصاحبة للحمل والدورة الشهرية أو تناول تركيزات كبيرة من الإستروجين، يحدث غالباً عدم إتزان في النظام البيئي المهبلي. يؤدي التغير في اتزان النظام البيئية المهبلي إلى سيادة ما يسمى بالكائنات الدقيقة الانتهازية مثل (*Candida albicans* و*glabrata*) و/أو كائنات دقيقة مرضية (مثل *Neisseria gonorrheae* and *Trichomonas vaginalis*) والتي يمكن أن تؤدي إلى داء المبيضات، التهاب المهبل، أو صور من اعتلال المهبل.

توضح البيانات المتعلقة بعلم الأوبئة أن حالات العدوى المهبلية تؤثر في الوقت الحالي على ما يزيد على مليار سيدة عبر العالم كل عام، مع مضاعفات خطيرة من وجهة نظر الاقتصاد الاجتماعي. العلاج المتبني بصفة عامة هو استخدام مضاد حيوي و/أو مبيد فطريات، والذي يعطي عادة نتائج طيبة في فترة قصيرة، ولكن من الواضح أنه غير قادر على منع الإصابات المتكررة بسبب المقاومة المتزايدة للمسببات المرضية. علاوة على ذلك، ليس جميع المرضى المحتاجين للعلاج قادرين على تناول وتحمل علاج المضاد الحيوي ومبيد الفطريات.

من المعروف استخدام كائنات دقيقة قادرة على الحفاظ على التركيب الصحيح للأحياء الدقيقة المهبلية. مع ذلك، فإن أسلوب توصيل الكائنات الدقيقة إلى البيئة المهبلية يمثل عاملاً حرجاً جداً. من المعروف، على سبيل المثال، أن كبسولات الجيلاتين الرخوة، وتعرف عادة بالجل الرخو تتطلب تعليق المكون الحيوي المفيد في قالب زيتي، والذي بعد وضع المنتج، يميل لتكوين حاجز فيزيائي، قادرة على إبطاء أو التثبيط الكلي تقريباً لقدرة المكون الحيوي المفيد المذكور في استعمال الغشاء المخاطي المهبلي. علاوة على ذلك، فإن القالب الزيتي يمكن أن يبذل تأثيراً

ساماً على الكائنات الدقيقة، إلى درجة أنه يقلل بدرجة كبيرة عددها وحيويتها.

على سبيل المثال، فإن الكبسولات قد تستغرق وقتاً طويلاً نسبياً لكي تذوب وعلى أية حال فهي لا تضمن التشتيت المناسب للمكون الفعال خلال البيئة المهبلية.

على سبيل المثال، فإن المعلقات الآلفة للماء، أو أنواع الجل المائي تتطلب أسلوب وضع ليس سهلاً ولا مريحاً جداً. في الواقع، فإن الخاضعين يجب أن يظلوا راقدين لمدة 20-30 دقيقة على الأقل بعد وضع المنتج لمنعه من التسرب.

أخيراً فإن الأقراص المهبلية التقليدية تمثل مشكلة من حيث الوفيات العالية للكائنات الدقيقة أثناء تصنيعها وعلاوة على ذلك فهي غير قادرة على ضمان التوزيع الملائم للكائنات الدقيقة في البيئة المهبلية.

لذلك تظل هناك حاجة لتركيبة قادرة على توصيل البكتيريا النافعة إلى البيئة المهبلية وضمان التشتت/ التوزيع الكامل لها.

علاوة على ذلك تظل هناك حاجة لصورة صيدلانية يمكن إعطاؤها بسهولة واستخدامها بشكل عملي.

بشكل خاص، تظل هناك حاجة لتركيبة تمثل بديل متاح لعلاج المضاد الحيوي و/أو مبيد الفطريات وفي نفس الوقت تمثل تحسناً عن الصور المعروفة للإعطاء.

الكشف عن الاختراع

من المدهش أن مقدم الطلب وجد أن صيغة حيوية مفيدة في صورة تركيبة صلبة محضرة بشكل مناسب تكون قادرة على حل المشاكل المستمرة للفن السابق.

الموضوع الفني للاختراع الحالي هو تركيبة فوارة في صورة صلبة كما ذكر في عنصر الحماية المستقل المرفق.

تم ذكر نماذج مفضلة أخرى في عناصر الحماية التابعة المرفقة.

الوصف التفصيلي للاختراع

جدول (1) يوضح السلالات البكتيرية المختبرة بواسطة مقدم الطلب والتي تشكل الموضوع الفني للاختراع الحالي.

جدول (2) يوضح مثالاً لتركيبة وفقاً للاختراع.

جدول (3) يوضح بيانات الوفيات لبكتيريا مفيدة وفقاً للضغوط ا لمختلفة المبذولة وثبات الأقراص (معبراً عنه كنصف عمر الحمل البكتيري) بعد سنتين من تخزينها عند 25°م.

جدول (4) يوضح تركيبة ليست وفقاً للاختراع الحالي.

جدول (5) يوضح تركيبة في صورة قرص ليست وفقاً للاختراع الحالي.

لقد أجرى مقدم الطلب نشاطًا بحثياً تجريبياً مكثفاً وطويلاً بهدف تحديد التركيب الكيفي والكمي المناسب لتحضير تركيبة الاختراع الحالي، بالإضافة إلى ظروف التشغيل لتحضيرها.

تركيبة الاختراع الحالي عبارة عن تركيبة فوارة. يحدث الفوران بسبب تكون ثاني أكسيد الكربون عندما يتلامس نظام حمض - قاعدة يشتمل على حمض عضوي وملح به أنيون كربونات و/أو بيكربونات مع الماء/ الرطوبة الموجودة في التجويف المهبلي: نظام الحمض - القاعدة قادر على الحفاظ على الرقم الهيدروجيني في المهبل ثابتاً داخل مدى بين 3 و5.5، ويفضل بين 4 و5. من المفيد أن يتراوح الرقم الهيدروجيني في المهبل بين 4.2 و4.5.

تركيبة الاختراع الحالي عبارة عن تركيبة فوارة في صورة صلبة. في نموذج مفضل، فإن الحمض العضوي يكون في صورة صلبة، يفضل مسحوق أو حبيبات ويكون الملح الذي به أنيون الكربونات و/أو البيكربونات في صورة صلبة يفضل مسحوق أو حبيبات.

يتم اختيار الحمض العضوي من مجموعة تتكون من، أو تشتمل بديلاً لذلك على حمض ستريك، حمض ماليك، حمض طرطريك، حمض فيوماريك، حمض لاكتيك، وخلائط منها. في نموذج مفضل يكون الحمض العضوي عبارة عن حمض ستريك.

لقد وجد مقدم الطلب أن استخدام حمض أديبيك و/أو حمض أسكوربيك كحمض عضوي موجود في نظام الحمض – القاعدة المذكورة يولد تأثيراً ساماً على الكائنات الدقيقة، مما يؤدي إلى حدوث وفيات لها بالفعل عند وقت تحضير التركيبة في صورة صلبة، على سبيل المثال كمسحوق أو حبيبات. في حالة تحضير قرص، فإن الوفيات المذكورة تحدث بعد خلط المكونات لإعطاء تركيبة في صورة صلبة، على سبيل المثال كمسحوق أو حبيبات، ولكن قبل كبسها. لذلك فإن تركيبة الاختراع الحالي لا تحتوي على حمض أديبيك و/أو حمض أسكوربيك.

يتم اختيار الملح الذي به أنيون كربونات و/أو بيكربونات من مجموعة تتكون من أو تشتمل بديلاً لذلك على: كربونات صوديوم، كربونات بوتاسيوم، كربونات كالسيوم، كربونات ماغنيسيوم، كربونات جليسين صوديوم، بيكربونات صوديوم، بيكربونات بوتاسيوم، بيكربونات كالسيوم، بيكربونات ماغنيسيوم، لاكتات صوديوم، لاكتات بوتاسيوم، لاكتات كربونات، وخلائط منها. يفضل أن يتم استخدام الملح المذكور من مجموعة تتكون من، أو بديلاً لذلك تشتمل على ملح به أنيون بيكربونات. في نموذج مفضل يكون الملح عبارة عن بيكربونات صوديوم.

في نموذج مفضل، تتراوح كمية الملح الذي به أنيون كربونات أو بيكربونات بين 1 و15%

بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة. ويفضل أن تشتمل على ما بين 3 و13% بالوزن بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة، ويفضل أكثر كذلك أن تشتمل على ما بين 4 و12% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة. من المفيد أن يشتمل على ما بين 5 و10% بالوزن بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة.

في نموذج مفضل، تتراوح كمية بيكربونات الصوديوم بين 1 و15% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة، يفضل أن تشتمل على ما بين 3 و13% بالوزن بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة، ويفضل أكثر كذلك أن تشتمل على ما بين 5 و10% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة. من المفيد أن تشتمل على ما بين 5 و10% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة.

في نموذج مفضل، يتكون نظام الحمض – القاعدة من حمض ستريك وبيكربونات صوديوم بالنسب الوزنية المذكورة من قبل.

لقد وجد مقدم الطلب أنه عندما يكون الملح الذي به أنيون كربونات أو بيكربونات، مثل بيكربونات الصوديوم، بكمية أكبر من 15% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة، يظهر تأثير سام ضد الكائنات الدقيقة بسبب التأثير التناضحي.

يتم حساب كمية الحمض العضوي المراد استخدامها في نظام الحمض – القاعدة بمجرد أن يتم تحديد كمية الملح الذي به أنيون الكربونات أو البيكربونات المستخدمة وفقاً للتركيزات المذكورة من قبل. كمية الحمض العضوي المستخدمة تكون ووفقاً للمعادلة الكيميائية وهي دالة في الملح المستخدم وتخدم فقط أغراض تكوين ثاني أكسيد الكربون. في وجود الملح المذكور، يكون الحمض العضوي قادراً على إنتاج الفوران، بسبب تكون ثاني أكسيد الكربون، بعد تميؤه داخل التجويف المهبلي.

القرص الفوار، المصاغ بشكل مناسب، يكون قادراً على توصيل مجموعة كبيرة من البكتيريا

اللبنية لكي تستعمر بسرعة النسيج الطلائي والغشاء المخاطي المهبلي بالكامل. يعود الفضل إلى النظام الفوار الثابت والذي تم التحكم في رقمه الهيدروجيني، في أنه يتم توصيل البكتيريا اللبنية إلى التجويف المهبلي في حالة فسيولوجية طبية مما يمكنها من أن تنمو وتتكاثر.

من المفيد، أن تركيبة الاختراع الحالي، في صورة قرص فوار، تكون قادرة على ضمان أنسب توزيع للبتكيريا عبر الغشاء المخاطي المهبلي. علاوة على ذلك، فإن التركيبة المذكورة قادرة على ضمان بيئة لا هوائية أو آلفة للكائنات الدقيقة الهوائية داخل التجويف المهبلي والفضل يعود إلى تكون ثاني أكسيد الكربون.

لقد وجد مقدم الطلب أن خليطاً يشتمل على، أو بديلاً لذلك، يتكون من [سليولوز دقيق البلورات: أرابينو جالاكتان]، يفضل بنسبة وزنية 1: 1 إلى 3: 1، يكون قادراً على الحفاظ على عدد وحيوية خلايا الكائنات الحية عندما يكون المطلوب الحصول على قرص من التركيبة في صورة مسحوق.

في نموذج مفضل، تشتمل تركيبة الاختراع الحالي على خليط يحتوي [سليولوز دقيق البلورات: أرابينو جالاكتان] بنسبة وزنية 1: 1 إلى 3: 1.

يفضل أن يتم استخدام أرابينو جالاكتان مشتق من نباتات. من المفيد أن يتم استخدام الأرابينوجالاكتان المشتق من اللاركس (مثل FiberAid®، من مجموعة منتجات Larex® الموزعة بواسطة Lonza Inc. USA).

بالمثل لقد وجد مقدم الطلب أن استخدام نشا الذرة كمادة مكتلة في تركيبة الاختراع الحالي يوفر نتائج غير مرضية عندما يتم استخدام تركيبة في صورة مسحوق لتحضير أقراص، بما أن الأقراص المتحصل عليها بعد كبس المسحوق تكون مغطاة.

على العكس يسمح خليط يشتمل على، أو بديلاً لذلك يتكون من [سليولوز دقيق البلورات: أرابينو جالاكتوز] بنسبة وزنية 1: 1 إلى 1: 3 بالحصول على أقراص بدون حدوث تغطية. لذلك، فإن الأقراص المتحصل عليها من تركيبة الاختراع الحالي لا تحتوي على نشا ذرة. بدلاً من نشا الذرة، فإنه يتم استخدام خليط يحتوي على [سليولوز دقيق البلورات: أرابينو جالاكتان] بنسبة وزنية يفضل أن تتراوح بين 1: 1 و3: 1. السليولوز دقيق البلورات يفضل استبداله إما جزئياً أو كلياً بسليولوز في صورة مسحوق موجود في قائمة إضافات الأغذية باعتباره E460.

الأرابينو جالاكتان عبارة عن بوليمر حيوي يتكون من أرابينوز ومونومرات جالاكتوز. توجد فئتان من مركبات أرابينوجالاكتان: تلك المشتقة من نباتات وتلك من أصل ميكروبي.

يوجد السليولوز دقيق البلورات (أو السليولوز في صورة مسحوق) بكمية تتراوح بين 2 و45% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة، ويفضل بين 5 و25%.

يوجد الأرابينو جالاكتوز بكمية تتراوح بين 5 و30% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة، ويفضل بين 10 و20%.

يفضل أن تشتمل أيضاً تركيبة الاختراع الحالي على مكون إضافي واحد على الأقل مختار من مجموعة تتضمن: كربوكسي ميثيل سليولوز صوديوم، ثنائي فوسفات كالسيوم لا مائية، وهيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز.

يوجد المكون الإضافي الواحد على الأقل في تركيبة الاختراع الحالي بكمية إجمالية تتراوح بين 3 و70% وزن/ وزن، ويفضل أكثر بين 6 و40% وزن/ وزن، ويفضل أكثر كذلك بين 10 و25% وزن/ وزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة.

وفقاً لنموذج مفضل من الاختراع، تشتمل أيضاً تركيبة الاختراع الحالي على ستيارات ماغنيسيوم

بكمية بين 0.5 و7% وزن/ وزن، ويفضل بين 1 و3.5% وزن/ وزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة.

وفقاً لنموذج مفضل من الاختراع، يمكن أن تشتمل كذلك تركيبة الاختراع الحالي على ثاني أكسيد سيليكون بكمية بين 0.5 و4% وزن/ وزن، ويفضل بين 1 و2% وزن/ وزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة.

وفقاً لنموذج مفضل من الاختراع يمكن أن تشتمل كذلك تركيبة الاختراع الحالي على باليتات سكروز بكمية بين 0.5 و7% وزن/ وزن، ويفضل بين 1 و3.5% وزن/ وزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة.

وفقاً لنموذج مفضل من الاختراع يمكن أن تشتمل كذلك تركيبة الاختراع الحالي على خليط من جليسريدات (دهون قابلة للتصبن) بكمية بين 0.5 و10% وزن/ وزن، ويفضل بين 2 و7% وزن/ وزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة.

وفقاً لنموذج مفضل من الاختراع يمكن أن تشتمل كذلك تركيبة الاختراع الحالي على ما بين 0.5 و10% وزن/ وزن، ويفضل بين 1 و5% وزن/ وزن إستر سكروز، ويتم التعبير عن النسب المئوية بالنسبة إلى الوزن الإجمالي للتركيبة.

تركيبة الاختراع الحالي تستخدم في الاستخدامات الموضعية المهبلية مثل التهاب المهبل، اعتلال المهبل، داء المبيضات، السيلان، الحلأ، وقرحة تناسلية.

في نموذج مفضل، تكون التركيبة في صورة قرص. بديلاً لذلك، يمكن تغليف القرص بمادة بوليمرية واحدة أو أكثر معروفة في المجال.

فيما يتعلق بالمجموعة الميكروبية لصيغ الاختراع الحالي، فمن المفيد استخدام كائنات دقيقة

مفيدة، تستخدم كل على حدة أو في خليط، مثل واحدة تتكون من أجناس أو أنواع مختلفة.

الكائنات الدقيقة المفيد هي وفقاً للتعريف كائنات دقيقة، بكتيريا سائدة من أصل بشري تكون قادرة على حث تأثيرات مفيدة عند أخذها بانتظام بكمية كافية ولفترة مناسبة من الزمن.

تشتمل تركيبة الاختراع الحالي على سلالة بكتيرية مفيدة واحدة على الأقل لها القدرة علىتقليل و/أو إلغاء وجود العوامل الممرضة المختارة من مجموعة تتكون من: *Candida albicans*، *Candida glabrata*، *Candida parapsilosis*، *Candida krusei*، *Candida tropicalis*، *Gardnerella vaginalis*، *Trichomonas vaginalis*، *Neisseria gonorrhoeae*، *Escherichia coli*، *Herpex simplex* و *Haemophilus ducreyi*.

يفضل أن تنتمي السلالة البكتيرية المذكور إلى نوع واحد على الأقل مختار من مجموعة تتكون من: *Lactobacillus plantarum*، *Lactobacillus pentosus*، *Lactobacillus casei*، *Lactobacillus casei ssp. paracasei*، *Lactobacillus rhamnosus*، *Lactobacillus acidophilus*، *Lactobacillus delbrueckii*، *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus*، *Lactobacillus delbrueckii ssp. delbrueckii*، *Lactobacillus fermentum*، *Lactobacillus gasseri*، *Lactobacillus reuteri*، *Bifidobacterium longum*، *Bifidobacterium bifidum*، *Bifidobacterium breve*، *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*، *Bifidobacterium adolescentis*، *Bifidobacterium pseudocatenulatum*، *Bifidobacterium catenulatum* أو *Bifidobacterium infantis*.

من بين الأنواع البكتيرية المذكورة من قبل فإن السلالات البكتيرية المدرجة في جدول (1) قد اتضح أنها مفيدة بشكل خاص.

في نموذج مفضل، يتم اختيار السلالات البكتيرية من بين: *Lactobacillus salivarius* CRL

Lactobacillus gasseri CRL 1259، *Lactobacillus paracasei* CRL 1289، 1328
Lactobacillus ،*Lactobacillus crispatus* CRL 1266 ،*Lactobacillus crispatus* CRL 1251
Lactobacillus plantarum LP ،*Lactobacillus paracasei* LPC 00 ،*acidphilus* CRL 1294
. *Lactobacillus fermentum* LF 10 و 02

في نموذج مفضل، يفضل أن تكون تركيبة الاختراع الحالي في صورة قرص، يشتمل على سلالتين على الأقل مختارة من المجموعة المذكورة من قبل.

في نموذج مفضل، يفضل أن تكون تركيبة الاختراع الحالي في صورة قرص، يشتمل على ثلاث سلالات على الأقل مختارة من المجموعة المذكورة من قبل.

في نموذج مفضل، يفضل أن تكون تركيبة الاختراع الحالي في صورة قرص، يشتمل على أربع سلالات مختارة من المجموعة المذكورة من قبل.

السلالات المختارة من بين *Lactobacillus salivarius* CRL 1328، *Lactobacillus paracasei* CRL 1289، *Lactobacillus gasseri* CRL 1259، *Lactobacillus crispatus* CRL 1266 و *Lactobacillus fermentum* LF 10 اتضح أنها مفيدة.

في الأقراص وفقاً للاختراع، فإن الكائنات الدقيقة، يفضل استخدامها في صورة مزرعة مجففة بالتجميد لها عدد حيوي يتراوح بصفة عامة بين 10 و200 بليون وحدة مكونة لمستعمرة (CFU)/ جم، ويفضل أن توجد بكمية بين 0.5 و20% وزن/ وزن، ويفضل بين 1 و15% وزن/ وزن، ويفضل أكثر كذلك بين 3 و10% وزن/ وزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للقرص.

في أحد النماذج المفضلة، لكي يتم تعزيز الفعالية الحيوية ا لمفيدة لصيغ الاختراع الحالي، فإنه يتم إدخال مكونات غير قابلة للهضم في خليط المسحوق، بحيث يتم الحصول على تركيبة متكاملة.

المكون غير القابل للهضم بصفة عامة عبارة عن خليط غير قابل للهضم ذي طبيعة سكرية، يذوب بشكل جزئي على الأقل في الماء أو في محلول مائي، والذي ينشط نمو و/أو نشاط سلالة بكتيرية مفيدة واحدة أو أكثر كما ذكر من قبل. من بين هذه العوامل غير القابلة للهضم، تفضل ألياف غذائية.

يفضل أن يتم الألياف غير القابلة للهضم المذكورة من مجموعة تتضمن: فركتو - قليلات سكريات (FOS)، جالاكتو - قليلات سكريات (GOS)، ترانس - جالاكتو - قليلات سكريات (TOS)، زيلو - قليلات سكريات (XOS)، كيتوسان قليلات سكريات (COS)، مركبات α- جالاكتوسيد (مثل رافينوز وستاكيوز)، بكتين، أصماغ، أصماغ محللة مائياً بشكل جزئي، إنيولين، سيليوم، صمغ عربي، خروب، ألياف شوفان أو خيزران، ألياف حمضيات، وبصفة عامة ألياف تحتوي على جزء ذائب وجزء غير ذائب، بنسب مختلفة من بعضها البعض. من المفيد أن يتم اختيار الألياف غير القابلة للهضم المذكورة من بين فركتو - قليلات سكريات (FOS)، جالاكتو - قليلات سكريات (GOS)، وزيلو - قليلات سكريات (XOS). هذه الألياف لا تستخدم بواسطة أنواع الخميرة من جنس المبيضات، وبذلك تعطى ميزة تنافسية للسلالات البكتيرية الموجودة في تركيبة الاختراع الحالي.

يفضل أن يوجد المكون غير القابل للهضم في التركيبة بكمية حتى 70% وزن/ وزن، ويفضل أن يتراوح بين 5 و50% وزن/ وزن، ويفضل أكثر كذلك بين 10 و30% وزن/ وزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة.

في نموذج مفضل، يمكن أن تحتوي تركيبة الاختراع على مكونات فعالة إضافية، مثل ڤيتامينات، أملاح معدنية، خلاصات نباتية، أو مركبات أخرى لها تأثير متضافر مع أو مكمل لمجموعة الكائنات الدقيقة الموجودة في صيغ الاختراع.

يفضل أن توجد المكونات الفعالة الإضافية المذكورة في التركيبة بكمية حتى 70% وزن/ وزن، ويفضل أن تتراوح بين 0.5 و40% وزن/ وزن، ويفضل أكثر كذلك بين 1 و20% وزن/ وزن بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة.

تضمن التوليفة من السواغات التقنية للكبس والفوران للاختراع الحالي الالتصاق الملائم لمساحيق القرص وتحدث الحركيات المطلوبة لإطلاق المكونات الفعالة بعد تناول القرص.

يمكن عمل خلط المكونات المختلفة، في صورة مسحوق بصفة عامة، بواسطة إضافة المكونات بأي ترتيب مهما كان، مع توخي الحذر عند إضافة مزرعة الكائنات الدقيقة، ويفضل في صورة مجففات بالتجميد، كمكون أخير، لمنع احتمال أن زيادة وقت الخلط قد يحث على حدوث صدمة ميكانيكية في جدران الخلايا البكتيرية، والمعاناة اللاحقة والثبات المنخفض اللاحق للمنتج النهائي.

تتميز الصيغ المنتجة وفقاً لطريقة الاختراع الحالي بقابلية تدفق ممتازة، وهو عبارة عن محدد يحبذ التحميل المنتظم للقوالب (أي الحيز المخصص لاحتواء كمية محددة من المسحوق المراد كبسه) في آلات الكبس. تشتمل عادة آلات الكبس المذكورة على وسيلة لتحميل القوالب (تمثل عادة بواسطة قمع لتوصيل خليط المسحوق) وقرص معدني له نصف قطر مناسب، يتم في سمكه الحصول على القوالب ذاتها، وهي توجد بإعداد متغيرة تعتمد على الآلة، وتحدث خطوة كبس المسحوق فيها، ويعود الفضل إلى الحركة المتضافرة الآنية للجزئين المتحركين من الآلة، المعرفين بالثقابتين.

أثناء خطوة الكبس، فإن الثقابة السفلية، تحدد باستخدام موضعها، حجم القالب وبذلك كمية المسحوق المحملة في كل مرة، في حين أن الثقابة العلوية، الموضوعة خارج القالب أثناء تحميلها بخليط المسحوق، يمكن خفضها أثناء خطوة الكبس وتدخل في تلامس مع المسحوق الموجود في

القالب، وبذلك يحدث، والفضل يعود إلى القوة المبذولة، تغير ميكانيكي ملحوظ تقريبي في شكل الجسيمات المكونة للمسحوق. عند نهاية خطوة الكبس، ترتفع الثقابة العلوية، وبذلك تتحرك بعيداً عن القالب، وبعد ذلك ترتفع أيضاً الثقابة السفلية، طاردة القرص المتكون حديثاً من القالب.

تشتمل كذلك آلات الكبس المذكورة على عدد من الوسائل للتحكم في محددات التشغيل الرئيسية (موضع الثقابة السفلية عند بداية دورة الكبس، أدنى موضع تصل إليه الثقابة العلوية أثناء دورة الكبس، سرعة دوران القرص الذي توجد فيه القوالب وهكذا).

هناك بديل، عبارة عن آلات الكبس الدوارة، ووفقاً لأساليب التشغيل الإجمالية للآلة، يمكن تبعاً لذلك التحكم في عدد الأقراص الممكن إنتاجها في وحدة معينة من الزمن. يمكن بذلك إنتاج أقراص باستخدام آلات كبس معروفة في المجال وباستخدام ثقابات ذات أشكال مختلفة، يفضل ثقابات بيضاوية ومحدبة مستديرة ثنائية أنصاف الأقطار.

يتم تقييم قوة الكبس المسلطة أثناء التصنيع بواسطة التحديد الكمي، باستخدام وسيلة اختبار صلادة، للقوة المطلوبة لكسر القرص. يتم قياس القوة المذكورة بالكيلو بوند (Kp) (Kp1= 9.807 نيوتن (N)). يتضح التأثير السلبي للكبس على مجموعة الكائنات الدقيقة عندما تكون القوى المسلطة عالية، على سبيل المثال في أقراص ذات صلادة 10-12kp، وعندما تكون منخفضة جداً، على سبيل المثال في أقراص ذات صلادة 5-6kp. عيب استخدام قوى عالية هو القليل الكبير في عدد الكائنات الدقيقة، في حين أنه باستخدام قوي منخفضة، يتم بصفة عامة الحصول على التصاق منخفض للقرص. من المفيد أن توضح أقراص الاختراع الحالي قوة كبس بين 6 و12kp، بالاعتماد على نوع القرص المراد الحصول عليه.

في اختبارات التصنيع على الأقراص المحتوية على *L. paracasei* LPC 00, *L. acidphilus* LA 02

and *L. salivarius* CRL 1328 (جدول 2)، فقد حصل مقدم الطلب على نتائج إيجابية جداً بكل من مدلول البقاء على قيد الحياة، ومدلول الثبات اللاحق.

بشكل خاص فإنه لوحظت وفيات تتراوح بين 4 و15% عندما كانت قوة الكبس المسلطة بحيث يتم الحصول على أقراص صلادتها بين 5 و6 kp، ولوحظت وفيات تتراوح بين 10 و25% عندما كانت قوة الكبس المسلطة بحيث يتم الحصول على أقراص صلادتها بين 10 و12 kp. توجد ميزة أخرى لطريقة الاختراع هي أنها بواسطتها يمن إنتاج أقراص ذات التصاق كاف حتى عند قوى كبس منخفضة، على سبيل المثال أقراص ذات صلادة 5-6 kp.

الأقراص المحضرة وفقاً للاختراع الحالي تم اختبارها لتقييم زمن التفتت وفقاً لدستور الأدوية الأوروبي الصيغة العاشرة مواصفة 2-9-1. تم اختبار قابلية كسر الأقراص غير المغلفة وفقاً للمواصفة 2-9-7، وكذلك المقاومة للانسجام وفقاً للمواصفة 2-9-8.

يوضح جدول (2) مثالاً لتركيبة وفقاً للاختراع.

يوضح جدول (3) بيانات الوفيات لبكتيريا مفيدة (التركيبة الموضحة بجدول (2)) وفقاً للضغوط المختلفة المبذولة وثبات الأقراص (معبراً عنه بنصف عمر الحمل البكتيري) بعد سنتين من تخزينها عند 25°م. كان للأقراص المتحصل عليها باستخدام صيغ الاختراع سمكاً بين حوالي 7.7 مم في حالة الأقراص ذات درجة الصلادة العالية وحوالي 8.4 مم في حالة الأقراص ذات درجة الصلادة المنخفضة.

في جدول (3)، يتم التعبير عن الثبات كنصف عمر المكون الحيوي المفيد في الصيغة، أي الزمن المنقضي قبل أن ينخفض العد الحيوي الابتدائي للنصف.

تم أيضاً قياس ما يلي:

(1) عدد الخلايا الحية × 10^9 CFU/ جم في المسحوق المتوقع عند زمن صفر.

(2) عدد الخلايا الحية × 10^9 CFU/ جم في المسحوق الموجود عند زمن صفر.

(3) % للوفيات بسبب الكبس.

(4) عدد الخلايا الحية × 10^9 CFU/ القرص بعد سنتين عند 25°م.

(5) نصف العمر بالأيام.

تم الحصول على البيانات السابقة بواسطة تقييم عدد البكتيريا المفيدة الموجودة في تركيبة المسحوق وفي التركيبة بعد كبسها باستخدام طريقة عد الطبق الحيوي، وفقاً للطرق المعروفة لدى الماهرين في المجال.

في حالة تركيبة المسحوق، تم إعادة تعليق كمية تتراوح بين 1 و4 جم من العينة في حجم مناسب من وسط سائل معقم، بصفة عامة عبارة عن محلول ملحي 0.85% كلوريد صوديوم، تمت إليه إضافة ببتون بكتيري بنسبة 1 جم/ لتر.

بعد إذابة المسحوق والمجانسة اللاحقة باستخدام جهاز مزود بمكبس، تم تقليل عدد الخلايا/ مل بواسطة تخفيفات 10 متتالية لقاعدة.

من الناحية العملية، يتم نقل 1 مل من المحلول ذي أقصى تركيز كل مرة باستخدام ماصة معقمة، إلى 9 مل من المادة المخففة، ويتم إجراء هذه العملية عدد من المرات كافي لجعل كمية الكائنات الدقيقة الموجودة في كل مل من المادة المخففة تتراوح بين 10 و300، وبعد ذلك يتم نقلها إلى طبق تبري مع إضافة وسط مزرعة معالج بالآجار مناسب لتكون بذلك مستعمرات منفصلة قابلة للعد.

في حالة الأقراص، تم إجراء بروتوكول يوفر السحق المسبق لعدد 3-5 قرص مع التحليل كما ذكر من قبل بالنسبة لتركيبة المسحوق.

أوضحت البيانات التجريبية وفيات قليلة في كل من الأقراص ذات درجة الصلادة العالية (تقريباً 16.4% من المجموعة الابتدائية) وفي تلك ذات درجة الصلادة المنخفضة (تقريباً 8.2% من المجموعة الابتدائية. يوجد جانب مفيد إضافي لتركيبة الاختراع الحالي هو الثبات المحسن، عبر الزمن، للكائنات الحية المفيد (المكون الحيوي المفيد) الموجودة فيها، بالمقارنة بالثبات النمطي لصيغة الفن السابق. هذه الميزة بسبب استخدام خليط يحتوي [سليولوز دقيق البلورات: أرابينو جالاكتوز) بنسبة بالوزن تتراوح بين 1: 1 إلى 2: 1. وهذا الخليط قادر على الحد بدرجة كبيرة من التلف الميكانيكي الحادث لخلايا البكتيرية المفيدة بواسطة خطوة الكبس ويسمح بالحصول على أقراص بدون حدوث تغطية.

لقد وجد مقدم الطلب أن أنصاف أعمار المكون الحيوي المفيد في تركيبة المسحوق وفي أقراص ذات صلادة متفاوتة مصنعة باستخدام الصيغة وفقاً للاختراع الحالي، كانت متشابهة جداً، مما يوضح حقيقة أن المكونات التقنية المستخدمة كانت قادرة على التقليل لأدنى حد للتلف الميكانيكي الحادث بواسطة خطوة الكبس.

من المفيد، أن تعرض أقراص الاختراع معدلاً عالياً للبقاء على قيد الحياة للكائنات الدقيقة المفيدة حتى بعد خطوة الكبس.

يوجد جانب مفيد آخر هو القدرة على إطلاق ثاني أكسيد الكربون عند تفتت القرص، مما ينشئ بيئة لا هوائية وآلفة للكائنات الدقيقة الهوائية تجند بشكل خاص استعمارها مهبلياً بواسطة المكونات الحيوية المفيدة المستخدمة.

الفوران يكون قادراً أيضاً على ضمان التوزيع المتجانس والمناسب للمكون الفعال الحيوي المفيد في البيئة المهبلية بواسطة زيادة فعالية الاستعمار.

تجعل تركيبات الاختراع الحالي من الممكن الحصول على أقراص تحتوي على كائنات دقيقة مفيدة

والتي تعد فعالة وثابتة بمرور الوقت، حتى عند درجات حرارة غير مبردة، بسبب أن المكونات المكونة للتركيبة قد تم اختيارها وانتخابها بهدف تقليل الوفيات بسبب الخلط والكبس بدون إضعاف التصاق المسحوق. لهذا السبب، فإن تركيبة الاختراع الحالي، يفضل في صورة قرص، لا تحتوي على حمض أديبيك ولا حمض أسكوربيك، وأن كمية الملح الذي به أنيون كربونات أو بيكربونات أقل من 15% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة وأنه يتم استخدام خليط من سليولوز دقيق البلورات وأرابينو جالاكتوز بدلاً من نشا الذرة.

وصل مقدم الطلب إلى هذه النتائج بدءاً من تركيبة اتضح أنها غير ملائمة (جدول 4).

أوضحت تركيبة جدول (4): وفيات 80.8% بسبب الخلط، وفيات 40.5% بسبب الكبس، ووفيات إجمالية (خلط + كبس) 88.6%.

أوضحت تركيبة جدول (4) وفيات كبيرة من قبل على مستوى المسحوق، قبل الكبس. لا يعد الرقم الهيدروجيني للإذابة في محلول ملحي بنسبة 1: 1 مشكلة، حيث أنه يساوي 5.22 بالنسبة للصيغة الأولى و5.53 بالنسبة للثانية.

وجد أن حمض الأديبيك سام. ولكن هذه السمية ينسب إليها جزء معين فقط من الوفيات الملاحظة (حوالي 60% من الوفيات الإجمالية). وجد أن حمض الأسكوربيك سام. ولكن هذه السمية ينسب إليها جزءاً آخر من الوفيات. بإزالة حمض الأسكوربيك من تركيبة جدول (4) تم تقليل الوفيات من 73.8% إلى 26.7%. حمض الأديبيك بذاته وفي أية حال يعد ساماً (45.8% عند رقم هيدروجيني 4.24)، ويبدو أن سميته تزيد في وجود حمض الأسكوربيك. بذلك يبدو أن حمض الأسكوربيك يظهر سمية متضافرة مع تلك لحمض الأديبيك.

مع ذلك. فمن المهم ملاحظة أن مجموع السمية بسبب حمض الأديبيك وحمض الأسكوربيك لا يعزى إليه الوفيات الكلية الملاحظة.

لهذا السبب، فقد بحث مقدم الطلب وجود مكونات أخرى لها تأثير سام بهدف تبرير السمية الإجمالية الملاحظة في تركيبة جدول (4).

لذلك، فإن بعض المكونات الأخرى (بخلاف الرقم الهيدروجيني الذي تم أخذه في الاعتبار بالفعل) يجب أن تبرر السمية المتبقية بنفس الأسلوب مثل حمضي الأديبيك والأسكوربيك.

تم تحديد أن درجة من الوفيات تكون بسبب الضغط التناضحي، الذي تولده البيكربونات الموجودة بكمية زائدة. تم اكتشاف أن هذه الوفيات تساوي حوالي 20%. ويعد حمض الأديبيك وحمض الأسكوربيك والتأثيرات التناضحية التي تتوسط فيها البيكربونات مسئولة عن السمية الملاحظة. البيكربونات ذاتها ليست سامة وهي تصبح كذلك فقط بسبب التأثير التناضحي.

لذلك، تم تحضير تركيبة جدول (5) بدون حمض أديبيك وحمض أسكوربيك مع كمية من أنيون البيكربونات (مثل بيكربونات صوديوم) أقل من 15% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة.

على سبيل المثال، تكون 84 مجم من بيكربونات الصوديوم 1 ملي مول ويشغل CO_2 الذي تم إطلاقه حجماً كلياً 25.4 مل عند 37°م وتحت ضغط جوي. تم اختيار كمية حمض الستريك بأسلوب بحيث يتم ضمان الإطلاق الكامل لـ CO_2 من بيكربونات الصوديوم عند قيم الرقم الهيدروجيني الملاحظة بعد ذوبان القرص.

أوضحت تركيبة جدول (5) مشاكل عند خضوعها لخطوة الكبس لكي يتم تحضير أقراص.

أوضح مسحوق جدول (5) خواص التصاق رديئة بسبب استخدام نشا الذرة في صيغة ذات محتوى رطوبة منخفض. جميع الأقراص المنتجة بواسطة آلة الكبس كانت مغطاة حتى قبل مرورها خلال وسيلة إزالة الغبار.

بعد اختبار الكبس هذا انتقل مقدم الطلب إلى استبدال نشا الذرة بخليط يحتوي على [سليولوز دقيق البلورات: أرابينو جالاكتان] بنسبة وزنية يفضل أن تتراوح بين 1: 1 و3: 1.

جدول (1)

السلالة المختارة	رقم الإيداع	تاريخ الإيداع	المودع
Lactobacillus salivarius CRL 1328	DSM 24441	2011-01-04	Probiotical SpA بترخيص من Cerela
Lactobacillus paracasei CRL 1289	DSM 24440	2011-01-04	Probiotical SpA بترخيص من Cerela
Lactobacil lus gasseri CRL 1259	DSM 24512	2011-01-25	Probiotical SpA بترخيص من Cerela
Lactobacillus crispatus CRL 1251	DSM 24438	2011-01-04	Probiotical SpA بترخيص من Cerela
Lactobacillus crispatus CRL 12(56	DSM 24439	2011 01-04	Probiotical SpA بترخيص من Cerela
Lactobacillus acidophilus CRL 1294	DSM 24513	2011-01-25	Probiotical SpA بترخيص من Cerela
Lactobacillus fermentum LF5	CNCM1-789	1988 07 21	Probiotical SpA
Lactobacillus fermewtum LF 10	DSM 19187	2007-03-20	Probiotical SpA
Lactobacillus fermentwn LF 09	DSM 18298	2006-2405	Probiotical SpA

Probiotical SpA	2007-2003	DSM 19188	*Lactobacillus fermentum* LF 11
Probiotical SpA	2002-01 31	LMG P-213S0	*Lactobacillus paracasei* LPC00
Laboratorio Microbiologic Grana Prove lone SRL	2001-10-16	LMG P-21021	*Lactobacillus plantarum* LP 01
Laboratorio Microbiologico Grana Provolone SRL	2001-10-16	LMG P-21020	*Lactobacillus plantarum* LP 02
Probiotical SpA	2008-11-14	DSM 21980	*Lactobacillus pmtosus* LPS 01
Probiotical SpA	2008-08 06	DSM217 17	*Lactobacillus acidophilus* LA 02
Probiotical SpA	2004-07-20	DSM 16605	*Lactobacillus rhamnosus* LR 04
Probiotical SpA	2007-09-27	DSM 19739	*Lactobacillus rhamnosus* LR 05
Probiotical SpA	2008-11-14	DSM 21981	*Lactobacillus rhamnosus* LR 06
Probiotical SpA	2008-0608	DSM 21718	*Lactobacillus paracasei* LPCOS
Probiotical SpA {.Steve Jones sil)	2008-12-10	DSM 22106	*Lactobacillus delbrueckii* LDD01 (MB 386)
BioGaia		DSM 17938	*Lactobacillus reuieri*
Probiotical SpA	2010-08-05	DSM 23S77	*Lactobacillus reuieri* LRE 01
Probiotical SpA	2010-08-05	DSM 23S7S	*Lactobacillus reuieri* LRE 02
Probiotical SpA	2010-03-05	DSM 23879	*Lactobacillus reuieri* LRE 03
Probiotical SpA	2010-0508	DSM23S S0	*Lactobacillus reuieri *L$JL* 04
Probiotical SpA	2009-07-23	DSM 22776	*Lactobacillus salivarius* LS03

Laboratorio Microbiologic Grana Provolone SRL	2001-10-16	LMG P-21022	*Lactobacillus planiarum* PRci
Laboratorio Microbiologico Grana Provolone SRL	2001-10-16	LMG P-21023	*Lactobacillus pSantarum* *776/2* hi
Laboratorio Microbiologic Grana Provolone SRL	2001-10-16	LMG P-21019	*Lactobacillus pentosus* 9/1 ei

جدول (2)

مجم/ قرص	التركيبة
58	السلالات البكتيرية: *L. paracasei* LPC 00, *L. acidphilus* LA 02 and *L. salivarius* CRL 1328 بتركيز 20 - 100 × 10^9 CFU/ جم
327	فركتو - قليلات سكريات (FOS)
250	أرابينو جالاكتان
270	سليولوز دقيق البلورات
95	ثنائي فوسفات كالسيوم
65	خليط من جليسريدات
64	حمض ستريك
56	بيكربونات صوديوم
43	ألياف غذائية غير قابلة للذوبان
26	بالميتات سكروز

ثاني أكسيد سيليكون	26
ستيارات ماغنيسيوم	20
إجمالي (1 قرص)	1.300

جدول (3)

		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
صيغة جدول (2)	مسحوق	5.9	6.1	/	1.3	327
	أقراص ذات درجة صلادة منخفضة (kp6-5)	/	5.6	8.2	1.2	328
	أقراص ذات درجة صلادة عالية (kp12-10)	/	5.1	16.4	1	292

جدول (4): تركيبة غير ملائمة

التركيبة	مجم/ قرص
السلالات البكتيرية: *L. paracasei* LPC 00, *L. acidphilus* LA 02 and *L. salivarius* CRL 1328 بتركيز 20 - 100 × 10^9/ جم	291
نشا ذرة	335
حمض أديبيك	268
بيكربونات صوديوم	210
حمض أسكوربيك	100
ستيارات ماغنيسيوم	42

لاكتوز لا مائي	34
حمض ستياريك	12
ثاني أكسيد سيليكون	8
إجمالي (1 قرص)	1.300

جدول (5): تركيبة 1300 مجم

المكونات	مجم/ قرص
السلالات البكتيرية: *L. paracasei* LPC 00, *L. acidphilus* LA 02 and *L. salivarius* CRL 1328 بتركيز يتراوح بين 20 إلى 10^9/ جم	199
أرابينو جالاكتان	300
جالاكتو – قليلات سكريات (GOS)	315
نشا ذرة	315
ألياف غذائية غير قابلة للذوبان	43
حمض ستريك	38
ستيارات ماغنيسيوم	34
بيكربونات صوديوم	28
ثاني أكسيد سيليكون	18
حمض ستياريك	10
إجمالي (1 قرص)	1.300

عناصر الحماية

1- تركيبة فوارة في صورة صلبة تشتمل على:

- نظام حمض – قاعدة يشتمل على حمض عضوي وملح به أنيون كربونات و/أو بيكربونات، والملح المذكور يوجد بكمية تتراوح بين 1 و15% بالوزن بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة:
- خليط يشتمل على سليولوز دقيق البلورات وأرابينو جالاكتان،
- سلالة بكتيرية مفيدة واحدة على الأقل لها القدرة على تقليل و/أو إلغاء وجود عوامل ممرضة مختارة من مجموعة تشتمل على: *Candida albicans*، *Candida glabrata*، *Candida parapsilosis*، *Candida krusei*، *Candida tropicalis*، *Gardnerella vaginalis*، *Trichomonas vaginalis*، *Neisseria gonorrhoeae*، *Escherichia coli*، *Herpes simplex* و*Haemophilus ducreyi*،

والتركيبة المذكورة تستخدم في الاستخدامات الموضعية المهبلية لعلاج حالات عدوى مهبلية.

2- التركيبة للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية (1)، حيث تكون التركيبة المذكورة في صورة قرص، أو بيضية الشكل، أو معين، أو حبيبات.

3- التركيبة للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية (1)، أو عنصر الحماية (2)، حيث يتم اختيار الحمض العضوي من مجموعة تتكون من حمض ستريك، حمض ماليك، حمض طرطريك، حمض فيوماريك، حمض لاكتيك، وخلائط منها؛ ويفضل أن يكون الحمض العضوي هو حمض السيتريك.

4- التركيبة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية (1-3)، حيث يتم اختيار الملح الذي به أنيون كربونات و/أو بيكربونات من مجموعة تتكون من: كربونات صوديوم، كربونات بوتاسيوم، كربونات كالسيوم، كربونات ماغنيسيوم، كربونات جليسين صوديوم، بيكربونات صوديوم، بيكربونات بوتاسيوم، بيكربونات كالسيوم، بيكربونات ماغنيسيوم، لاكتات صوديوم، لاكتات بوتاسيوم، لاكتات كربونات، وخلائط منها؛ ويفضل ملح به أنيون بيكربونات

5- التركيبة للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية (5)، حيث يوجد الملح الذي به أنيون كربونات و/أو بيكربونات بكمية تتراوح بين 3 و13% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة؛ ويفضل بكمية بين 4 و12% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة؛ ويفضل أكثر بكمية بين 5 و10% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة.

6- التركيبة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية (1-5)، حيث يتكون نظام الحمض - القاعدة من بيكربونات صوديوم وحمض ستريك، وحيث توجد بيكربونات الصوديوم بكمية تتراوح بين 3 و13% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة؛ ويفضل بكمية بين 4 و12% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة؛ ويفضل أكثر بكمية بين 5 و10% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة.

7- التركيبة للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية (1)، حيث يوجد السليولوز دقيق البلورات المذكور وأرابينو جالاكتان المذكور بنسبة وزنية تتراوح بين 1: 1

و3: 1.

8- التركيبة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية (1-7)، حيث تنتمي السلالة البكتيرية المفيدة الواحدة على الأقل المذكورة إلى نوع واحد على الأقل مختار من مجموعة تتكون من:*Lactobacillus plantarum*، *Lactobacillus casei ssp Lactobacillus pentosus, Lactobacillus casei,* *paracasei*، *Lactobacillus rhamnosus*، *Lactobacillus acidophilus*، *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus,*، *Lactobacillus delbrueckii*، *Lactobacillus delbrueckii ssp. delbrueckii*، *Lactobacillus fermentum*، *Lactobacillus gasseri*، *Lactobacillus reuteri*، *Bifidobacterium longum*، *Bifidobacterium bifidum*، *Bifidobacterium breve*، *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*، *Bifidobacterium adolescentis*، *Bifidobacterium pseudocatenulatum*، *Bifidobacterium catenulatum* أو *Bifidobacterium infantis*؛ ويفضل أن يتم اختيار السلالة البكتيرية الواحدة على الأقل المذكورة من بين: *Lactobacillus salivarius CRL 1328*، *Lactobacillus paracasei CRL 1289*، *Lactobacillus gasseri CRL 1259*، *Lactobacillus crispatus CRL 1251*، *Lactobacillus crispatus CRL 1266*، *Lactobacillus acidophilus CRL 1294*، *Lactobacillus paracasei LPC 00*، *Lactobacillus plantarum LP 02 e Lactobacillus fermentum LF 10*.

9- التركيبة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية (1-8)، حيث التركيبة المذكورة لعلاج التهاب المهبل، اعتلال المهبل، داء المبيضات، السيلان، الحلأ، وقرحة تناسلية.

10- قرص فوار في صورة صلبة يشتمل على:

- نظام حمض - قاعدة يشتمل على بيكربونات صوديوم وحمض ستريك، وتكون بيكربونات الصوديوم المذكورة موجودة بكمية تتراوح بين 1 و15% بالوزن، بالنسبة للوزن الإجمالي للتركيبة،
- خليط يشتمل على سيليلوز دقيق التبلر وأرابينو جالاكتان بنسبة وزنية تتراوح بين 1: 1 و3: 1،
- سلالة بكتيرية مفيدة واحدة على الأقل لها القدرة على تقليل و/أو إلغاء وجود عوامل ممرضة مختارة من مجموعة تتكون من: *Candida albicans*، *Candida glabrata*، *Candida parapsilosis*، *Candida krusei*، *Candida tropicalis*، *Gardnerella vaginalis*، *Trichomonas vaginalis*، *Neisseria gonorrhoeae*، *Escherichia coli*، *Herpes simplex* and *Haemophilus ducreyi*، والتركيبة المذكورة للاستخدام في استخدامات موضعية لعلاج حالات عدوى مهبلية.