



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108235682 A

(43)申请公布日 2018.06.29

(21)申请号 201580083090.8

(22)申请日 2015.09.29

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.03.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/052956 2015.09.29

(87)PCT国际申请的公布数据
W02017/058175 EN 2017.04.06

(71)申请人 金伯利-克拉克环球有限公司
地址 美国威斯康星州

(72)发明人 J·李 L·A·皮德
C·F·乔伊纳 R·A·冯萨
D·W·克尼希 R·D·巴特尔
P·N·阿努森

(74)专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理
有限公司 11280

代理人 郭广迅 李渤

(51)Int.Cl.
A61K 31/7004(2006.01)
A61K 31/7016(2006.01)
A61K 31/194(2006.01)
A61K 31/724(2006.01)
A61K 31/70(2006.01)
A61P 15/02(2006.01)

权利要求书2页 说明书13页

(54)发明名称

用于维护微生物群落的健康平衡的协同组合物

(57)摘要

本发明涉及组合物,特别是可用于维护和支持女性泌尿生殖道内可以引起对阴道感染的抑制的健康微生物群落的组合物,以及治疗和预防阴道感染的方法。本文所公开的可用于支持健康微生物群落的组合物通常包含治疗量的第一种糖和治疗量的第二种糖或有机酸。所述糖可以是例如戊糖、二糖、环糊精、果胶物质或不可消化多糖。所述有机酸可以是例如苹果酸。

1. 一种包含第一种治疗剂和第二种治疗剂的组合物,所述第一种治疗剂由戊糖或二糖组成,所述第二种治疗剂选自不可消化多糖、有机酸、环糊精、果胶物质、戊糖或二糖,其中所述第一种治疗剂和所述第二种治疗剂是不同的。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述第一种治疗剂和所述第二种治疗剂的重量比为约1:1至约1:50。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述第一种治疗剂占约0.1至约2.0重量/体积%,所述第二种治疗剂占约0.1至约2.0重量/体积%。

4. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述第一种治疗剂是选自核糖、核酮糖、阿拉伯糖、木糖、木酮糖和来苏糖、甲基 β -D-呋喃核糖苷和2-脱氧-D-核糖的戊糖。

5. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述第一种治疗剂是选自乳果糖、海藻糖、鼠李糖、麦芽糖、麦芽三糖、乳糖和乳糖醇的二糖。

6. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述第二种治疗剂是选自柠檬酸、乳酸、甲基乳酸、苯基乳酸、苹果酸、扁桃酸、乙醇酸、丙醇二酸、酒石酸和葡萄糖酸的有机酸。

7. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述第二种治疗剂是选自糊精、菊粉、低聚果糖(FOS)、乳果糖和低聚异麦芽糖的不可消化多糖。

8. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述第二种治疗剂选自果胶、 α -环糊精、糊精、菊粉和苹果酸。

9. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物协同促进卷曲乳杆菌相对于大肠杆菌的生长,使得治疗效果大于约30。

10. 一种包含第一种治疗剂和第二种治疗剂的组合物,所述第一种治疗剂由环糊精或果胶物质组成,所述第二种治疗剂选自果胶物质、戊糖或二糖、不可消化物质和多糖,其中所述第一种治疗剂和所述第二种治疗剂是不同的。

11. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述第一种治疗剂和所述第二种治疗剂的重量比为约1:1至约1:50。

12. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述第一种治疗剂占约0.1至约2.0重量/体积%,所述第二种治疗剂占约0.1至约2.0重量/体积%。

13. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述第二种治疗剂是选自核糖、核酮糖、阿拉伯糖、木糖、木酮糖和来苏糖、甲基 β -D-呋喃核糖苷和2-脱氧-D-核糖的戊糖。

14. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述第二种治疗剂是选自乳果糖、海藻糖、鼠李糖、麦芽糖、麦芽三糖、乳糖和乳糖醇的二糖。

15. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述第一种治疗剂是糊精、菊粉或低聚果糖(FOS),并且所述第二种治疗剂是2-脱氧-D-核糖、海藻糖、乳果糖、阿拉伯糖、果胶或 α -环糊精。

16. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述第一种治疗剂是选自果胶、果胶酸酯和聚半乳糖醛酸的果胶物质,并且所述第二种治疗剂是 α -环糊精。

17. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述组合物协同促进卷曲乳杆菌相对于大肠杆菌的生长,使得治疗效果大于约30。

18. 一种用于维护有需要的患者的泌尿生殖区内微生物群落的健康平衡的方法,所述方法包括向患者的所述泌尿生殖区局部施用一种包含第一种治疗剂和第二种治疗剂的组

合物,所述第一种治疗剂由戊糖或二糖组成,所述第二种治疗剂选自不可消化多糖、有机酸、环糊精、果胶物质、戊糖或二糖,其中所述第一种治疗剂和所述第二种治疗剂是不同的。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中施用所述组合物增加了活体内乳杆菌属的生长或活性。

20. 根据权利要求18所述的方法,其中所述第一种治疗剂是2-脱氧-D-核糖、海藻糖、乳糖或阿拉伯糖,并且所述第二种治疗剂是糊精、菊粉或低聚果糖(FOS)、果胶、 α -环糊精或苹果酸,所述第一种治疗剂以约0.1至约2.0重量/体积%的量存在,并且所述第二种治疗剂以约0.1至约2.0重量/体积%的量存在。

用于维护微生物群落的健康平衡的协同组合物

背景技术

[0001] 人类的胃肠道中、皮肤上以及其他上皮微环境(niche)和组织微环境(诸如口腔、眼表和阴道)中定殖有微生物。在健康人体中,单一的局部或组织类型可能居住着数百种不同种类的细菌。这些细菌群体中的各种细菌菌种之间以及细菌与人类宿主之间的相互作用,利用影响各种细菌菌种的分布的资源的可用性和竞争性对群落结构加以塑造。此类资源可能是食物、地理位置,以及生长空间或细菌可能附着其上的物理结构的可用性。

[0002] 健康的微生物群落为宿主提供多种益处,包括对广谱病原体定植的抗性、生物合成与吸收必需的营养物质,以及免疫刺激。例如,正常的阴道在每毫升阴道分泌物中通常含有超过约 10^4 个乳杆菌(lactobacilli)。在正常情况下,阴道菌群提供了弱酸性环境,从而有助于抵御病原微生物的侵袭。但不幸的是,这种阴道平衡可能很容易被最终导致阴道感染的多种外来因素打破。阴道感染是一种临床综合征,以三种主要形式存在,即细菌性阴道炎、念珠菌性阴道炎(“霉菌性阴道炎”)和滴虫性阴道炎(“阴道滴虫病”)。

[0003] 目前用于治疗阴道细菌感染的方案涉及使用各种广谱抗生素,诸如甲硝唑。然而,抗生素往往是不期望的,因为它们可能杀死阴道内广泛的正常细菌群落,包括有益的乳杆菌。这可能引起继发性并发症,原因是乳杆菌对阴道内的各种机会性病原体有牵制作用。然后治疗很可能需要进一步的治疗方案,诸如摄入经培养的乳制品来替代体内的乳杆菌,以及利用抗真菌剂治疗。此外,由于缺乏乳杆菌导致厌氧菌水平升高,这可能使感染变得更加复杂。另外,在阴道内频繁使用抗生素时,抗生素可能通过从阴道吸收而引起全身毒性。

[0004] 因此,目前需要用于支持和维护泌尿生殖区内微生物群落的健康平衡的改良组合物,更具体地为改良的阴道治疗组合物。

发明内容

[0005] 现已出人意料地发现,通过施用包含两种不同碳源的组合物,可以协同增加乳杆菌某些菌株的生长。这两种碳源可以由第一种糖和第二种糖或有机酸组成。增加有益乳杆菌的生长可以有效抑制与泌尿生殖感染相关联的病原体的生长,并且有助于维护泌尿生殖区内微生物群落的健康平衡。像这样的包含第一种糖和第二种糖或有机酸的组合物非常适合局部施用于女性的泌尿生殖区,以支持并维护泌尿生殖区内微生物群落的健康平衡。例如,提供包含戊糖和二糖的组合物协同促进乳杆菌属物种(Lactobacillus spp.)的生长,而不促进病原细菌诸如大肠杆菌(Escherichia coli)或阴道加德纳菌(Gardnerella vaginalis)的生长。因此,在一个实施方案中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含第一种治疗剂和第二种治疗剂,其中第一种治疗剂由戊糖或二糖组成,第二种治疗剂选自不可消化多糖、有机酸、环糊精、果胶物质、戊糖或二糖。

[0006] 在其他实施方案中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含二糖和戊糖,其中二糖选自乳果糖、海藻糖、鼠李糖、麦芽糖、麦芽三糖、乳糖和乳糖醇,戊糖选自核糖、核酮糖、阿拉伯糖、木糖、木酮糖和来苏糖、甲基 β -D-呋喃核糖苷和2-脱氧-D-核糖。在一个特别优选的实施方案中,二糖占约0.05至约1.0重量/体积%,并且二糖与戊糖的比率为约1:1至约1:

10。

[0007] 在另外其他实施方案中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含戊糖和有机酸,其中戊糖选自核糖、核酮糖、阿拉伯糖、木糖、木酮糖和来苏糖、甲基 β -D-呋喃核糖苷和2-脱氧-D-核糖,有机酸选自柠檬酸、乳酸、甲基乳酸、苯基乳酸、苹果酸、扁桃酸、乙醇酸、丙醇二酸、酒石酸。在一个特别优选的实施方案中,戊糖占约0.05至约1.0重量/体积%,并且戊糖与有机酸的比率为约1:1至约1:10。

[0008] 在还有其他实施方案中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含第一种治疗剂和第二种治疗剂,其中第一种治疗剂选自 α -甲基-D-葡萄糖苷、 β -甲基-D-吡喃葡萄糖苷和水杨苷,第二种治疗剂选自戊糖、二糖、不可消化多糖、有机酸、环糊精和果胶物质。

[0009] 在其他实施方案中,本发明提供了用于施用给使用者的组合物。合适的配制物可以包括例如液体、溶液、糊剂或凝胶。因此,在一个优选的实施方案中,本发明提供了一种配制物,该配制物包含第一种治疗剂、第二种治疗剂以及约0.05至约5.0重量/体积%的至少一种胶凝剂(包括结冷胶),其中第一种治疗剂由戊糖或二糖组成,第二种治疗剂由有机酸、环糊精、果胶物质、戊糖或二糖组成。在一个特别优选的实施方案中,第一种治疗剂和第二种治疗剂占约0.1至约2.0重量/体积%,并且第一种治疗剂与第二种治疗剂的比率为约1:1至约1:10。在一个特别优选的实施方案中,所述配制物可以局部施加于泌尿生殖区,并且能够支持并维护泌尿生殖区内微生物群落的健康平衡。

[0010] 在还有其他实施方案中,本发明的组合物可以施加于施用装置。合适的施用装置包括纤维网,诸如湿法成网薄纸网或气流成网纤维网、纱布、棉拭子、透皮贴片、容器或保持器。因此,在某些实施方案中,可以将所述组合物施加于非织造纤维网,诸如熔喷纤维网、裸纺(coform)纤维网、纺粘纤维网、气流成网纤维网、水刺缠结非织造纤维网、水刺纤维网、粘合梳理纤维网和这些纤维网的层合物,以及湿法成网纤维网,诸如薄纸网。因此,在一个实施方案中,本发明提供了一种治疗擦拭物,该治疗擦拭物包括非织造纤维网和置于该纤维网上的组合物,此组合物包含戊糖和二糖。

[0011] 在其他方面,本发明的组合物可以施用给使用者,以维护和支持乳杆菌属物种的生长并且抑制病原体。因此,在一个实施方案中,本发明提供了一种用于增强活体内乳杆菌属的生长或活性的方法,该方法包括施用一种组合物,该组合物包含第一种治疗剂和第二种治疗剂,其中第一种治疗剂由戊糖或二糖组成,第二种治疗剂由有机酸、环糊精、果胶物质、戊糖或二糖组成。

[0012] 定义

[0013] 如本文所用,术语“抑制”通常意味着减少可测量的量、或完全防止。

[0014] 如本文所用,术语“泌尿生殖系统”是指外阴、阴道、泌尿道、膀胱和周围区域。

[0015] 如本文所用,术语“有效量”和“治疗量”是足以维护和支持微生物群落的健康平衡的量。事实上,尽管不是必需的,但在以抑制浓度、非细胞毒性浓度或临床浓度使用时,可能期望使用不显著影响或抑制正常阴道菌群的生长特性、或以其他方式显著刺激阴道组织的浓度。例如,期望以约0.01至约20.0重量/体积%的浓度采用一种或多种治疗剂,该浓度在一些实施方案中为约0.1重量/体积%至约10.0重量/体积%,在一些实施方案中为约0.2至约5.0重量/体积%,而在一些实施方案中为约0.5至约4.5重量/体积%。应当理解,剂量可以随年龄、病情和患者所遭受的感染的类型而变化,并且可以由本领域技术人员轻易地确

定。

[0016] 如本文所用,术语“治疗效果”是指本发明的组合物和配制物相对于大肠杆菌(*E. coli*)刺激卷曲乳杆菌(*L. crispatus*)生长的能力,该能力是根据下文描述的治疗效果方案测得的。治疗效果通常表示为卷曲乳杆菌与大肠杆菌的比率,并且理想地大于约30、更优选地大于约50且更理想地大于约100。

[0017] 如本文所用,名称“重量/体积%”或“重量/体积”是指将物质的重量(以克计)除以溶液的体积(以毫升计)再乘以100所得到的值。

[0018] 如本文所用,本发明中使用的术语“不可消化多糖”是指这样的多糖,其在肠中在人类上消化道(小肠和胃)中存在的酸或消化酶的作用下不消化或仅部分消化,而是被人类肠道菌群发酵。例如,蔗糖、乳糖、麦芽糖和麦芽糖糊精被认为是可消化的。优选地,不可消化多糖是不可消化中性多糖,其中超过75%、优选地超过85%、更优选地超过95%、甚至更优选地超过99%的糖单元选自葡萄糖、果糖、半乳糖、甘露糖、核糖、鼠李糖、阿拉伯糖和木糖。优选地,本发明的不可消化多糖是刺激结肠中的一种或有限数量的益生菌菌种的生长和/或活性的益生元多糖。

[0019] 如本文所用,术语“戊糖”通常是指包含五元呋喃糖环的单糖。合适的戊糖可以具有通式 $C_5H_{10}O_5$,诸如核糖、核酮糖、阿拉伯糖、木糖、木酮糖和来苏糖,以及它们的异构体。术语戊糖还包括在酸性条件下反应形成缩醛的五元呋喃糖环,诸如甲基 β -D-呋喃核糖苷。术语戊糖还包括由具有通式 $C_5H_{10}O_5$ 的戊糖失去氧原子而衍生得到的五元呋喃糖环,诸如如2-脱氧-D-核糖。戊糖优选地以五元呋喃糖环的形式提供,因此不包括糖醇,糖醇可能具有与戊糖相同的线性结构,不过被一个或多个醇基团改性。

[0020] 如本文所用,术语“果胶物质”通常是指果胶、果胶酸酯、聚半乳糖醛酸,以及它们的混合物。果胶物质通常是来源于陆生植物次生细胞壁的复杂有机多糖。本文所指的聚半乳糖醛酸由通过 α -(1 \rightarrow 4)键连接的半乳糖醛酸单元的重复单元构成。果胶含有为半乳聚糖(galacturan)的甲酯的半乳糖醛酸甲酯作为其主要成分。但半乳糖醛酸单元未被完全酯化。半乳聚糖乙酯是分子量为约30,000至约300,000的线性分子。

[0021] 如本文所用,术语“糖”通常是指多糖、低聚糖或单糖。提及糖常常是指单糖(诸如戊糖)、二糖(诸如乳果糖、海藻糖、鼠李糖、麦芽糖、麦芽三糖、乳糖和乳糖醇)、环糊精、果胶或不可消化多糖。

[0022] 如本文所用,在提到戊糖、二糖、有机酸、环糊精、果胶物质或不可消化多糖时,术语“可溶”意味着该物质根据L. Prosky等人, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 71, 1017-1023 (1988)所描述的方法至少是可溶的。

具体实施方式

[0023] 本发明涉及可用于维护和支持健康微生物群落的组合物。这些组合物特别适合施用于泌尿生殖道以支持并维护健康的微生物群落。另外,本发明的组合物和配制物可以用于支持和维护皮肤上、膀胱或胃肠道内的微生物群落的健康平衡。例如,维护和支持健康的微生物群落可以通过将组合物局部施用于泌尿生殖道或身体的其他区域来实现。在其他实施方案中,本发明的组合物可以配制用于口服施用,然后口服施用于患者以支持并维护胃肠道内的健康微生物群落。

[0024] 可用于支持和维护健康微生物群落的组合物通常包含治疗量的第一种治疗剂和治疗量的第二种治疗剂,其中第二种治疗剂可以是糖或有机酸。第一种治疗剂可以是 α -甲基-D-葡萄糖苷、 β -甲基-D-吡喃葡萄糖苷或水杨苷。在其他实施方案中,第一种治疗剂可以选自戊糖、二糖、不可消化多糖、有机酸、环糊精和果胶物质。

[0025] 可用作治疗剂的糖可以是例如戊糖、二糖、环糊精、果胶物质或不可消化多糖。可用作治疗剂的有机酸可以是例如柠檬酸、乳酸、甲基乳酸、苯基乳酸、苹果酸、扁桃酸、乙醇酸、丙醇二酸、酒石酸和葡萄糖酸。特别优选的有机酸是苹果酸。

[0026] 本发明的泌尿生殖系统治疗组合物通常刺激健康、天然的细菌诸如乳杆菌属物种的生长,并且可以按几种形式施用给使用者。例如,泌尿生殖系统用组合物可以制备成配制物来施用给使用者,或者可以施加于基材(诸如擦拭基材)来施用给使用者。优选地,可在本发明中使用的糖是可溶的,以方便其配制物施用给使用者。

[0027] 出人意料的是,包含第一种糖和第二种糖或有机酸的组合物协同促进健康细菌诸如乳杆菌属物种、更具体地为卷曲乳杆菌(*Lactobacillus crispatus*)的生长,而不促进病原细菌诸如加德纳菌属(*Gardnerella*) (例如阴道加德纳菌)或念珠菌属(*Candida*) (例如白色念珠菌(*Candida albicans*))的生长。因此,本发明的组合物可以施用给使用者以协同并选择性地刺激乳杆菌的生长,而不刺激竞争性病原细菌的生长。因此,在使用时,施用包含第一种糖和第二种糖或有机酸的配制物可以增强使用者体内健康细菌诸如乳杆菌属物种的生长和定植,从而有助于减小疾病的发生率。

[0028] 因此,在一个优选的实施方案中,泌尿生殖系统用组合物包含第一种治疗剂和第二种治疗剂,其中该组合物协同实现卷曲乳杆菌超过大肠杆菌的生长,如使用下文描述的治疗效果方案所测得的。优选地,使用该组合物所得到的卷曲乳杆菌与大肠杆菌的比率大于约30、还更优选地大于约50、还更优选地大于200、并且甚至更优选地大于约300。

[0029] 可在本发明中使用的组合物通常包含至少两种治疗剂。例如,第一种治疗剂可以是 α -甲基-D-葡萄糖苷、 β -甲基-D-吡喃葡萄糖苷或水杨苷,并且第二种治疗剂可以选自戊糖、二糖、不可消化多糖、有机酸、环糊精和果胶物质。优选地,第一种治疗剂和第二种治疗剂是不同的。

[0030] 在某些实施方案中,第一种治疗剂可以包括糖,并且第二种治疗剂可以是有机酸或糖。例如,在一个实施方案中,该组合物可以包含与二糖结合的戊糖。合适的戊糖可以包括核糖、核酮糖、阿拉伯糖、木糖、木酮糖和来苏糖、甲基 β -D-呋喃核糖苷和2-脱氧-D-核糖。特别优选的戊糖包括阿拉伯糖和2-脱氧-D-核糖。优选地,戊糖尚未被一个或多个醇基团改性。合适的二糖可以选自乳果糖、海藻糖、鼠李糖、麦芽糖、麦芽三糖、乳糖和乳糖醇。特别优选的二糖是乳果糖和海藻糖。因此,在一个优选的实施方案中,该组合物包含阿拉伯糖或2-脱氧-D-核糖和乳果糖或海藻糖。在其他优选的实施方案中,该组合物包含乳果糖或海藻糖,以及选自果胶物质、环糊精、不可消化多糖、戊糖和有机酸的第二种治疗剂。

[0031] 在其他实施方案中,所述治疗剂中的一种可以是选自果胶、果胶酸酯和聚半乳糖醛酸的果胶物质。该果胶物质优选地与戊糖、二糖或环糊精混合,以产生可在本发明中使用的组合物。因此,在一个特别优选的实施方案中,该组合物包含果胶物质,以及选自核糖、阿拉伯糖、2-脱氧-D-核糖和甲基 β -D-呋喃核糖苷的戊糖。在其他实施方案中,该组合物包含果胶物质,以及选自乳果糖、海藻糖、鼠李糖、麦芽糖、麦芽三糖、乳糖和乳糖醇的二糖。在特

别优选的实施方案中,该组合物包含由海藻糖、乳果糖、阿拉伯糖或2-脱氧-D-核糖组成的第一种治疗成分,以及由果胶组成的第二种治疗成分。

[0032] 在另外其他实施方案中,治疗剂可以是有机酸。可在本发明中使用的有机酸通常由具有一个或多个羟基官能团的单羧酸或聚羧酸组成,所述羟基官能团中的至少一个被引入到 α -位中(即,邻近羧基官能团的碳原子上)。特别有用的有机酸的实例包括柠檬酸、乳酸、甲基乳酸、苯基乳酸、苹果酸、扁桃酸、乙醇酸、丙醇二酸、酒石酸和葡萄糖酸。在特别优选的实施方案中,有机酸选自柠檬酸、乳酸、苹果酸、乙醇酸和酒石酸。在某些实施方案中,可以为有机酸提供适当的抗衡离子,诸如钙、钠或镁。在特别优选的实施方案中,该组合物包含由海藻糖、乳果糖、阿拉伯糖(arbinose)或2-脱氧-D-核糖组成的第一种治疗成分,以及由有机酸组成的第二种治疗成分。在其他优选的实施方案中,该组合物包含第一种治疗剂,以及选自柠檬酸、乳酸、苹果酸、乙醇酸和酒石酸的有机酸,其中第一种治疗剂为海藻糖、乳果糖、阿拉伯糖或2-脱氧-D-核糖。

[0033] 在其他实施方案中,治疗剂可以是环糊精。可在本发明中使用的合适的环糊精包括羟丙基 β -环糊精、羟乙基 β -环糊精、羟丙基 γ -环糊精、羟乙基 γ -环糊精、 α -环糊精和甲基 β -环糊精。合适的环糊精通常必须具有至少约10重量%的水溶解度。 α -环糊精是优选的环糊精。在一个实施方案中,该组合物包含选自戊糖、二糖或果胶物质和 α -环糊精的第一种治疗成分。

[0034] 在另外其他实施方案中,治疗剂可以是不能被人体消化的多糖。合适的不可消化多糖包括例如糊精、菊粉、低聚果糖(FOS)和低聚异麦芽糖。在一个特别优选的实施方案中,不可消化多糖包含至少一个 β -糖苷(例如 β -半乳糖苷或 β -葡萄糖苷)键或至少一个 α -糖苷(例如 α -半乳糖苷或 α -葡萄糖苷)键,其不能被人体消化系统消化,但可以被细菌消化。在一个实施方案中,细菌为双歧杆菌属物种(*Bifidobacterium* spp.)或乳杆菌属物种。特别优选的不可消化多糖包括糊精和菊粉。在一个特别优选的实施方案中,该组合物包含糊精或菊糖,以及选自戊糖、二糖、环糊精和果胶物质的第二种治疗剂。

[0035] 本发明的组合物通常包含少于约10.0重量/体积%的治疗剂。也就是说,所有治疗剂(诸如戊糖、二糖、果胶物质、环糊精和有机酸)的总量通常小于约10.0重量/体积%。在特别优选的实施方案中,治疗剂的总量小于约5.0重量/体积%,并且还更优选地小于约2.5重量/体积%,诸如约0.1至约2.0重量/体积%、以及更优选地约0.2至约1.5重量/体积%。例如,在一个实施方案中,该组合物包含约0.1至约2.0重量/体积%的二糖,以及约0.1至约2.0重量/体积%的戊糖、果胶物质、环糊精或有机酸,其中二糖选自乳果糖、海藻糖、鼠李糖、麦芽糖、麦芽三糖、乳糖和乳糖醇。

[0036] 此外,第一种治疗剂和第二种治疗剂应当以在施用给使用者时足以提供协同效应的量提供。例如,在该组合物包含戊糖和有机酸的情况下,戊糖和有机酸以足以刺激某些健康细菌生长的量存在,这些健康细菌诸如保加利亚乳杆菌(*Lactobacillus bulgaricus*)、嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、格氏乳杆菌(*Lactobacillus gasseri*)、卷曲乳杆菌、干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)、植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)、粪链球菌(*Streptococcus faecium*)和嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*)。因此,在某些实施方案中,有机酸可以在0.05至2.0重量/体积%的范围内,诸如约0.1至约1.5重量/体积%、以及更优选地0.1至1.0重量/体积%的范围内,并且戊糖可以在约0.1至约2.0重

量/体积%、以及更优选地约0.5至约1.5重量/体积%的范围内。

[0037] 通常,本发明的组合物包含两种不同的治疗剂,更优选地包含具有不同分子组成的治疗剂。也就是说,在一种治疗剂是二糖的情况下,第二种治疗剂不是二糖,或者在一种治疗剂是戊糖的情况下,第二种治疗剂不是戊糖。特别优选的治疗剂组合包括例如二糖和戊糖、二糖和环糊精、二糖和果胶物质、戊糖和果胶物质、戊糖和有机酸、果胶物质和不可消化多糖、戊糖或二糖和不可消化多糖,以及戊糖和环糊精。

[0038] 第一种治疗剂的量和第二种治疗剂的量可以相对于彼此变化。例如,在某些实施方案中,第一种治疗剂与第二种治疗剂的比率可以在约1:1至约1:50的范围内,诸如约1:1至约1:20、以及更优选地约1:1至约1:5的范围内。因此,在某些实施方案中,该组合物可以包含约0.1至约2.0重量/体积%的二糖或戊糖,以及约0.1至约1.0重量/体积%的有机酸、果胶物质或环糊精。

[0039] 本发明的组合物可以被配制用于施用给使用者。该组合物通常以下列形式施加:灌洗配制物、喷雾、保湿剂、洗剂、霜剂、胶状物、搽剂、膏剂、油膏、油、泡沫、凝胶、膜、冲洗剂、栓剂、缓释聚合物、涂层、液体、阴道胶囊、阴道片剂、阴道膜、阴道海绵、阴道胚珠等。该组合物也可以先施加于阴道插入物、棉塞、擦拭物或垫子,然后再施用于阴道。配制物可以包含第一种糖和第二种糖或有机酸,溶剂和任选的皮肤病学可接受的载体。如本文所用,“皮肤病学可接受的载体”通常是指适合局部施加于角质组织并且与益生元相容的载体。皮肤病学可接受的载体可以是各种各样的形式,诸如简单溶液(水基或油基)、固体形式(例如凝胶或棒状物)以及乳状液。

[0040] 溶剂可以是水性的或非水性的。水是特别优选的水性溶剂。非水性溶剂可以包括例如二醇类,诸如丙二醇、丁二醇、三乙二醇、己二醇、聚乙二醇、乙氧基二甘醇和二丙二醇;醇类,诸如乙醇、正丙醇和异丙醇;甘油三酯;乙酸乙酯;丙酮;三乙酸甘油酯;以及它们的组合。通常,溶剂所占百分比大于约75重量/体积%、更优选地大于约85重量/体积%、并且还更优选地大于约90重量/体积%。

[0041] 本发明的组合物通常是酸性的,即pH小于约7.0并且更优选地小于约6.0,诸如约3.0至约6.0、以及更优选地约4.0至约5.0。在一个特别优选的实施方案中,可以将pH保持在弱酸性水平,以对应于正常的阴道环境。例如,pH可以在约3.0至约6.0的范围内,在一些实施方案中在约3.5至约5.0的范围内,而在一些实施方案中在约4.0至约4.5的范围内。前述酸性pH值还可以提供其他益处。例如,在该组合物被配置为形成凝胶时,诸如下文所述,低pH水平还可以改善胶凝速率和凝胶强度,以降低在将该组合物插入阴道中之后就发生渗漏的可能性。

[0042] 根据前述内容,在某些实施方案中,该组合物可以包含由阿拉伯糖或2-脱氧-D-核糖组成的第一种治疗剂,以及由海藻糖、乳果糖、果胶、 α -环糊精或苹果酸组成的第二种治疗剂,其中治疗剂的总量为约0.1至约2.0重量/体积%,并且第一种治疗剂与第二种治疗剂的比率可以在约1:1至约1:50的范围内,诸如约1:1至约1:20、以及更优选地约1:1至约1:5的范围内。在其他实施方案中,该组合物可以具有约3.0至约6.0、更优选地约3.5至约5.0的pH,并且包含由海藻糖或乳果糖组成的第一种治疗剂,以及由阿拉伯糖、2-脱氧-D-核糖、果胶、 α -环糊精或苹果酸组成的第二种治疗剂,其中治疗剂的总量为约0.1至约2重量/体积%,并且第一种治疗剂与第二种治疗剂的比率可以在约1:1至约1:50的范围内,诸如约1:

1至约1:20、以及更优选地约1:1至约1:5的范围内。

[0043] 在本发明的一个特定实施方案中,例如,该组合物被配置为在施加于阴道时迅速形成凝胶。“凝胶”是一种胶体,其中分散相与分散介质相结合以产生胶冻状、固态或半固态的材料。凝胶可以在不到约1小时内形成,在一些实施方案中在不到约1分钟内形成,并且在一些实施方案中在不到约30秒内形成。除了别的以外,这种快速胶凝作用降低了使用期间渗漏的可能性。另外,由于凝胶可以在阴道内形成,所以更有可能在延长的时间段内保持其结构和形状。这样,凝胶就可以提供对用于抑制和/或治疗阴道感染的治疗剂的长效释放。例如,凝胶可以保留在阴道内约2至约48小时,以提供期望的效果。

[0044] 虽然可以使用多种化合物,但通常使用水作为凝胶的分散介质以优化生物相容性。其他可能的分散介质包括非水性溶剂,包括二醇类,诸如丙二醇、丁二醇、三乙二醇、己二醇、聚乙二醇、乙氧基二甘醇和二丙二醇;醇类,诸如乙醇、正丙醇和异丙醇;甘油三酯;乙酸乙酯;丙酮;三乙酸甘油酯;以及它们的组合。通常,分散介质(例如水)在该组合物中所占百分比大于约75重量/体积%,在一些实施方案中大于约90重量/体积%,并且在一些实施方案中为约95至约99重量/体积%。

[0045] 凝胶的分散相可以由多种不同胶凝剂中的任一种形成,包括温度响应性(“热胶凝”)化合物、离子响应性化合物等。例如,热胶凝系统通过从液体转变成凝胶,来对温度变化(例如温度升高)作出响应。一般来说,感兴趣的温度范围为约25°C至约40°C,在一些实施方案中为约35°C至约39°C,并且在一个特定实施方案中为人体温度(约37°C)。在该温度附近的温度下改变状态的组合物是有用的,因为它们将保留在体腔中,例如在已经被递送之后。施加于阴道时能够胶凝的多种热胶凝化合物中的任一种都可以在本发明中使用。在一些情况下,可以使用热胶凝嵌段共聚物、接枝共聚物和/或均聚物。例如,聚氧化烯嵌段共聚物可以在本发明的一些实施方案中用来形成热胶凝组合物。合适的热胶凝组合物可以包括例如均聚物,诸如聚(N-甲基-N-正丙基丙烯酰胺)、聚(N-正丙基丙烯酰胺)、聚(N-甲基-N-异丙基丙烯酰胺)、聚(N-正丙基甲基丙烯酰胺)、聚(N-异丙基丙烯酰胺)、聚(N,N-二乙基丙烯酰胺);聚(N-异丙基甲基丙烯酰胺)、聚(N-环丙基丙烯酰胺)、聚(N-乙基甲基丙烯酰胺)、聚(N-甲基-N-乙基丙烯酰胺)、聚(N-环丙基甲基丙烯酰胺)和聚(N-乙基丙烯酰胺)。合适的热胶凝聚合物的另外其他实例可以包括纤维素醚衍生物,诸如羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和乙基羟乙基纤维素。此外,热胶凝聚合物可以通过下列方式制得:制备两种或两种以上单体的共聚物,或者将此类均聚物与其他水溶性聚合物诸如丙烯酸单体(例如,丙烯酸或甲基丙烯酸、丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯、丙烯酰胺或甲基丙烯酰胺,以及它们的衍生物)混合。

[0046] 本发明的组合物还可以包含离子响应性化合物。此类化合物在本领域中通常是众所周知的,并且倾向于在某些离子存在下或在某个pH下形成凝胶。例如,可以在本发明中使用的一类合适的离子响应性化合物为阴离子多糖。阴离子多糖可以形成三维聚合物网络,用来充当凝胶的分散相。一般来说,阴离子多糖包括带总阴离子电荷的多糖,以及含有阴离子官能团的中性多糖。

[0047] 与阴道粘膜接触时能够形成凝胶的多种阴离子多糖中的任一种都可以在本发明中使用。此类形成凝胶的阴离子多糖在阴道中存在的正常酸性pH值(例如约2.5至约5.5)下通常是稳定的。例如,形成凝胶的阴离子多糖的一些合适的实例包括天然胶,诸如结冷胶和

海藻酸盐胶(例如海藻酸的铵盐和碱金属盐);壳聚糖;羧甲基纤维素、果胶、角叉菜胶、黄原胶,以及它们的衍生物或盐。对特定类型的阴离子多糖的选择将部分取决于该组合物和其中所使用的其他成分的性质。例如,角叉菜胶对特定类型的阳离子敏感,例如,它通常在钾而不是钠的存在下胶凝。类似地,糖醛酸聚糖(Glycuronan)通常在二价阳离子(例如Ca²⁺)而不是一价阳离子(例如Na⁺)的存在下胶凝。黄原胶可以在二价阳离子的存在下胶凝,但仅在相对高的pH下胶凝。

[0048] 虽然上述阴离子多糖中的任一种都可以在本发明中使用,但在本发明中使用结冷胶(不论是单独使用、还是与其他胶凝剂结合使用)是特别理想的,原因是结冷胶能够在多种多样不同阳离子(既包括单价阳离子、又包括二价阳离子)的存在下形成凝胶。结冷胶旨在涵盖任何形式的结冷胶,包括天然结冷胶、澄清结冷胶、脱酰化结冷胶、非酰化结冷胶(例如,由经基因工程改造的细菌产生)、澄清结冷胶(这种多糖从细菌碎片完全或部分地脱除)、化学改性结冷胶等。各种类型的结冷胶和用于形成结冷胶的方法在美国专利号4,326,052、4,326,053、4,377,636、4,385,123和4,563,366中有所描述。合适的结冷胶可从多种不同的来源商购获得。例如,GELRITE™结冷胶可得自Sigma-Aldrich Chemical Co.(St.Louis,MO),是由天然存在的多糖经脱酰化和澄清处理而制得的。脱酰化结冷胶也可从CP Kelco U.S.,Inc.(Chicago,IL)以名称KELCOGEL®获得。

[0049] 结冷胶可以是高酰基结冷胶或低酰基结冷胶。在高酰基(或“天然”)形式中,存在两个酰基取代基,即乙酸酯和甘油酸酯。这两个取代基位于同一个葡萄糖残基上,平均来说,每个重复单元有一个甘油酸酯、每两个重复单元有一个乙酸酯。在低酰基形式中,酰基可以通过脱酰化完全或部分地除去。脱酰化结冷胶的脱酰化程度可以为至少约20%,在一些实施方案中为至少约50%,并且在一些实施方案中为至少约75%。作为替代,低酰基结冷胶可以只是“非酰化”的结冷胶,因为这种结冷胶是由经基因工程改造的细菌在不使用酰基的情况下形成的。无论低酰基结冷胶以何种方式形成,其胶凝温度通常都在30至50℃的范围内,所以可能特别适合在本发明中使用,这样,低酰基结冷胶可以在约37℃的体温下胶凝,而在约25℃的典型储运温度下保持稳定。另外,低酰基结冷胶还是坚固有弹性的,从而在递送到阴道腔之后可以保持其形状。

[0050] 在大多数实施方案中,一种或多种胶凝剂在该组合物中的存在量为约0.01至约10.0重量/体积%,在一些实施方案中为约0.05至约5.0重量/体积%,并且在一些实施方案中为约0.1至约1.0重量/体积%。

[0051] 如果需要,可以按任何期望的形式(例如液体、粉末等)提供胶凝组合物。事实上,该组合物的一个特别的益处是它可以作为液体施用,这便允许选择比原本可用于固态或半固态凝胶的施用技术种类范围更广的施用技术。可以采用的一种技术包括通过液体施用装置(诸如注射器或管)将该组合物分配到阴道腔中。该组合物的施用体积可以构成单次剂量,或者两次或更多次剂量。尽管不是必需的,但该组合物也可以在施用前进行灭菌。灭菌可以通过本领域已知的任一种技术来完成,诸如使用气体(例如环氧乙烷)、辐射(例如γ辐射)或热(高压灭菌)。如果需要,该组合物可以在灭菌之前经受一个或多个过滤步骤,以帮助去除污染物。

[0052] 本发明的泌尿生殖系统用组合物可以被施加于合适的基材,该基材进而可以用于将益生元施加于使用者。合适的施用装置包括纤维网,诸如湿法成网薄纸网或气流成网纤

纤维网、纱布、棉拭子、透皮贴片、容器或保持器。特别优选的施用装置包括纤维网,包括可冲洗和不可冲洗的纤维素网以及合成纤维材料的非织造纤维网。可用的纤维网可以是湿法成网纤维网、气流成网纤维网、熔喷纤维网或纺粘纤维网。合适的合成纤维材料包括熔喷聚乙烯、聚丙烯、聚乙烯和聚丙烯的共聚物、包含聚乙烯或聚丙烯的双组分纤维等。可用的非织造纤维网可以是熔喷纤维网、裸纺纤维网、纺粘纤维网、气流成网纤维网、水刺缠结非织造纤维网、水刺纤维网、粘合梳理纤维网。

[0053] 在某些实施方案中,特别是将该泌尿生殖系统用组合物施加于纤维网的那些实施方案中,可能期望的是配制物提供某些物理属性,诸如具有光滑、润滑、不油腻的质感;能够至少部分地从纤维网转移到使用者的皮肤上;能够在大约室温下保留在纤维网上;或者能够与纤维网制造工艺相容。在某些实施方案中,优选的是该组合物的至少一部分在使用时从薄纸转移到使用者的皮肤上。

[0054] 可以在形成纤维网的过程中或在纤维网已经形成并干燥之后将该组合物施加于纤维网,后一种情况常称为离线处理或后处理。将该组合物施加于纤维网的合适的方法包括本领域已知的方法,诸如凹版印刷、柔版印刷、喷涂、WEKOTM、狭缝式涂布或静电喷涂。一种特别优选的离线施加方法为轮转凹版印刷。

[0055] 如果在形成纤维网的过程中并且在干燥之前将该组合物添加到纤维网,则在这些情况下,可能优选的是采用将该组合物结合到纤维网表面上的施加方法。将益生元添加到纤维网表面的一种方法是在薄纸网起绉过程中施加该组合物。令人意外的是,该组合物本身可以用作起绉组合物,或者可以与其他众所周知的起绉组合物结合以将该组合物施加于薄纸网,而不会显著削弱重要的纤维网特性,诸如强度、刚度或脱纱性(sloughing)。

[0056] 包含根据本公开制得的组合物的纤维网可以结合到多层片产品中。例如,在一个方面,根据本公开制得的纤维网可以附接到一个或多个其他纤维网,以形成具有期望特征的擦拭产品。层合至本公开的纤维网的其他纤维网可以是例如湿法起绉纤维网、压延纤维网、压印纤维网、热风式干燥纤维网、起绉的热风式干燥纤维网、未起绉的热风式干燥纤维网、气流成网纤维网等,并且可以包含也可以不包含益生元。

[0057] 在其他实施方案中,可以将该组合物施加于皮肤,以促进、维护或增强健康微生物群落的平衡。施加方式可以是擦拭物、洗剂、润滑剂、霜剂、保湿剂、贴片或其他局部施加方法。

[0058] 在某些实施方案中,该组合物可以被摄入以促进、维护或增强胃肠道内健康微生物群落的平衡。

[0059] 测试方法

[0060] 治疗效果方案

[0061] 如下制备了卷曲乳杆菌和大肠杆菌这两种细菌的菌落。将卷曲乳杆菌的菌落转移至7ml MRS肉汤中,在37°C的厌氧条件(使用带指示剂的BD GasPak EZ厌氧菌容器系统)下温育18至20小时,期间不振荡。将大肠杆菌的菌落转移至5ml TSB肉汤中,在37°C的有氧条件下(以100rpm振荡)温育18至20小时。

[0062] 然后如下接种菌落。轻轻涡旋细菌培养物,然后从每种培养物中取出1mL转移至对应的2.0mL微量离心管中,以14,500rpm离心2分钟。除去培养物上清液,把细胞沉淀物重悬于1mL 0.95%(重量/体积%)盐水中。然后以14,500rpm将重悬的菌落离心2分钟,除去上清

液。对于卷曲乳杆菌，将沉淀物重悬于1mL的0.95%盐水中，达到约 10^7 至 10^8 cfu/mL。对于大肠杆菌，将沉淀物重悬于1mL的0.95%盐水中，达到约 10^8 至 10^9 cfu/mL。

[0063] 如下制备培养基。

[0064] 表1

[0065]

配料	/L
蛋白胨	5
胰蛋白胨	0
酵母提取物	0
吐温80	

[0066] 混合表1中的所有配料，并将pH调至6.5。然后在125℃下将培养基高压灭菌20分钟。为了评估各种治疗剂对细菌生长的影响，用各种治疗剂补充如上所述制备的LAPT-g培养基，使最终测试浓度介于0.1%和1.0%之间。

[0067] 从每种培养基中取出5毫升(5mL)转移至试管中，一式两份，以供后续接种。以1,000:1的比率制备卷曲乳杆菌和大肠杆菌(这两者如上所述制备)的主混合物。用该主混合物接种每根(5mL)试管，以使每根试管中具有共计 10^5 至 10^6 个CFU的卷曲乳杆菌和共计100至1,000个CFU的大肠杆菌。

[0068] 为建立阴性对照，将一根试管涡旋并取出100μL，以通过连续稀释和铺板(每稀释一次铺2个板)确定初始细胞浓度。在已于37℃的厌氧条件下温育两天的MRS琼脂平板上选择卷曲乳杆菌。在已于37℃的有氧条件下温育一天的TSA平板上选择大肠杆菌。将共培养物置于具有BD GasPaks的厌氧容器中，在37℃下温育36小时。

[0069] 在接种后36小时测量碳源对卷曲乳杆菌与大肠杆菌的比率的影响。将共培养试管涡旋并取出100μL，以通过连续稀释和铺板(每稀释一次铺2个板)确定最终细胞浓度。在已于37℃的厌氧条件下温育两天的MRS琼脂平板上选择卷曲乳杆菌。在已于37℃的有氧条件下温育一天的TSA平板上选择大肠杆菌。

[0070] 实施例

[0071] 用如下表2所描述的各种治疗剂来补充如上所述制备的LAPT-g培养基，由此制备了本发明的样品。然后使用上文在测试方法部分中所描述的测定法测量配制物的治疗效果。下面将治疗效果概括为卷曲乳杆菌与大肠杆菌的比率。导致卷曲乳杆菌与大肠杆菌的比率大于各单独治疗剂的这种比率的总和的那些治疗剂的组合被认为具有协同效应。

[0072] 表2

[0073]

样品号	治疗剂 (重量/体积%)	CAS 号	卷曲乳杆菌与大肠杆菌的比率
1	D-海藻糖(0.5%)+果胶(0.5%)	6138-23-4, 9000-69-5	653.3
2	D-海藻糖(0.5%) + α -环糊精(0.5%)	6138-23-4, 10016-20-3	100.4
3	D-海藻糖(0.5%) + D-阿拉伯糖(0.5%)	6138-23-4, 28697-53-2	197.3
4	果胶(0.5%) + α -环糊精(0.5%)	9000-69-5, 10016-20-3	43.2
5	果胶(0.5%) + α -甲基-D-葡萄糖苷(0.5%)	9000-69-5, 97-30-3	32.3
6	2-脱氧-D-核糖(0.1%)+苹果酸(0.1%)	533-67-5, 6915-15-7	340
7	2-脱氧-D-核糖(0.1%) + D-海藻糖(0.9%)	533-67-5, 6138-23-4	103.8
8	2-脱氧-D-核糖(0.1%)+乳果糖(0.1%)	533-67-5, 4618-18-2	562.3
9	D-海藻糖(0.1%)+果胶(0.4%)	6138-23-4, 9000-69-5	315.7
10	糊精(0.1%)+果胶(0.4%)	9004-53-9, 9000-69-5	245.6
11	糊精(0.1%)+果胶(0.4%)	9004-53-9, 9000-69-5	184.4

[0074]

样品号	治疗剂 (重量/体积%)	CAS 号	卷曲乳杆菌与大肠杆菌的比率
12	D-海藻糖(0.5%) + P95 FOS (0.5%)	6138-23-4, 9005-80-5	163.7
13	D-海藻糖(0.4%) + HSI 菊粉(0.6%)	6138-23-4, 9005-80-5	126.5
14	D-海藻糖(0.8%) + HSI 菊粉(0.2%)	6138-23-4, 9005-80-5	109.3
15	苹果酸(0.1%)+果胶(0.4%)	6915-15-7, 9000-69-5	105.5
16	果胶(0.5%) + HSI 菊粉(0.5%)	9000-69-5, 9005-80-5	105.1
17	水杨苷(0.1%)+果胶(0.4%)	138-52-3, 9000-69-5	81.3
18	果胶(0.5%) + P95 FOS (0.5%)	9000-69-5, 9005-80-5	65.8
19	D-海藻糖(0.5%) + HSI 菊粉(0.5%)	6138-23-4, 9005-80-5	40.5
20	α -环糊精(0.5%) + α -甲基-D-葡萄糖苷(0.5%)	10016-20-3, 97-30-3	33.9
21	2-脱氧-D-核糖(0.1%)	533-67-5	1.7
22	α -甲基-D-葡萄糖苷(1%)	97-30-3	3
23	α -环糊精(1%)	10016-20-3	6.5
24	D-阿拉伯糖(1%)	28697-53-2	2.2
25	糊精(0.1%)	9004-53-9	0.9
26	D-海藻糖(1%)	6138-23-4	30.1
27	HSI 菊粉(1%)	9005-80-5	0.5
28	乳果糖(0.1%)	4618-18-2	3.9
29	苹果酸(0.1%)	6915-15-7	30.7
30	P95 FOS (1%)	9005-80-5	1.1
31	果胶(0.5%)	9000-69-5	9.5
32	水杨苷(0.1%)	138-52-3	1.5

[0075] 根据前面的描述和实施例,本发明在第一个实施方案中提供了一种包含第一种治疗剂和第二种治疗剂的组合物,其中第一种治疗剂由戊糖或二糖组成,第二种治疗剂选自不可消化多糖、有机酸、环糊精、果胶物质、戊糖或二糖,其中第一种治疗剂和第二种治疗剂是不同的。

[0076] 第一个实施方案的组合物可以被配制为液体、溶液、糊剂或凝胶。

[0077] 本发明在第二个实施方案中进一步提供了第一个实施方案的组合物,其中第一种治疗剂和第二种治疗剂的重量比为约1:1至约1:50。

[0078] 更进一步,本发明在第三个实施方案中提供了第一个实施方案或第二个实施方案的组合物,其中第一种治疗剂占约0.1至约2.0重量/体积%,第二种治疗剂占约0.1至约2.0重量/体积%,并且该组合物的pH为约3.5至约6.0。

[0079] 本发明在第四个实施方案中还提供了第一个实施方案至第三个实施方案中任一

者的组合物,其中第一种治疗剂是选自核糖、核酮糖、阿拉伯糖、木糖、木酮糖和来苏糖、甲基 β -D-呋喃核糖苷和2-脱氧-D-核糖的戊糖。

[0080] 另外,本发明在第五个实施方案中提供了第一个实施方案至第四个实施方案中任一者的组合物,其中第一种治疗剂是选自乳果糖、海藻糖、鼠李糖、麦芽糖、麦芽三糖、乳糖和乳糖醇的二糖。

[0081] 本发明在第六个实施方案中进一步提供了第一个实施方案至第五个实施方案中任一者的组合物,其中第二种治疗剂是选自柠檬酸、乳酸、甲基乳酸、苯基乳酸、苹果酸、扁桃酸、乙醇酸、丙醇二酸、酒石酸和葡萄糖酸的有机酸。

[0082] 本发明还在第七个实施方案中提供了第一个实施方案至第六个实施方案中任一者的组合物,其中第二种治疗剂是选自糊精、菊粉、低聚果糖(FOS)和低聚异麦芽糖的不可消化多糖。

[0083] 本发明在第八个实施方案中进一步提供了第一个实施方案至第七个实施方案中任一者的组合物,其中第一种治疗剂是戊糖或二糖,并且第二种治疗剂选自果胶、 α -环糊精、糊精、菊粉和苹果酸。

[0084] 本发明还在第九个实施方案中提供了第一个实施方案至第八个实施方案中任一者的组合物,其中该组合物协同促进卷曲乳杆菌相对于大肠杆菌的生长,使得治疗效果大于约30、更优选地大于约50、并且还更优选地大于约100。

[0085] 本发明在第十个实施方案中进一步提供了一种包含第一种治疗剂和第二种治疗剂的组合物,其中第一种治疗剂由不可消化多糖组成,第二种治疗剂选自有机酸、环糊精、果胶物质、戊糖或二糖。

[0086] 第十个实施方案的组合物可以被配制为液体、糊剂或凝胶,该液体、糊剂或凝胶具有约3.0至约5.0的pH,并且包含约0.1至约2.0重量/体积%的第一种治疗剂,以及约0.1至约2.0重量/体积%的第二种治疗剂。

[0087] 在第十一个实施方案中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含第一种治疗剂和第二种治疗剂,其中第一种治疗剂选自 α -甲基-D-葡萄糖苷、 β -甲基-D-吡喃葡萄糖苷和水杨苷,第二种治疗剂选自戊糖、二糖、不可消化多糖、有机酸、环糊精和果胶物质。在一个特别优选的实施方案中,第一种治疗剂为 α -甲基-D-葡萄糖苷或水杨苷,第二种治疗剂为果胶或 α -环糊精。

[0088] 本发明还在第十二个实施方案中提供了一种用于维护泌尿生殖区内微生物群落的健康平衡的方法,该方法包括向有需要的患者的泌尿生殖区局部施用第一个实施方案至第十一个实施方案中任一者的组合物。

[0089] 在又一个实施方案中,本发明提供了一种用于增强活体内乳杆菌属的生长或活性的方法,包括向有需要的患者施用第一个实施方案至第十一个实施方案中任一者的组合物。