益生菌素抑菌片产品材料

一、产品开发背景

阴道乳杆菌是防治生殖道疾病的关键。乳杆菌通过产生乳酸、细胞素、表面活性物质、过氧化氢等多种抗菌成分等抑制致病微生物的生长，并刺激免疫系统维持阴道微生态平衡。 2013 年 Motevaseli E 等报道阴道乳杆菌产生细胞毒素通过促进细胞凋亡抑制宫颈癌细胞；2014 年 Diego 等报道巴西的宫颈病变患者阴道乳杆菌减少；国外学者 Okadome 等发现乳酸杆菌对肿瘤的发生发展有抑制作用，乳酸杆菌能够激活粘膜免疫系统及增强机体的免疫功能；阴道内乳酸杆菌减少可能有助于宫颈 HPV 感染。K.Kero 等发现阴道支原体感染、VVC 与 HPV 感染有关，同时发现 BV 与 HPV 持续存在有关，并且表明 BV 对 HPV 持续性感染有影响，可导致宫颈 HPV 感染的持续存在，所以阴道微生态环境稳态的改变是宫颈 HPV 易感性的原因之一，同时也为宫颈 HR-HPV 感染者的无临床症状 BV 的治疗提供了依据。2019 年沈媛媛等报道阴道炎与 HPV 感染及宫颈癌的关系研究，2020 年马华兰等报道 HPV 感染对阴道微生态炎症反应的影响,2021 年罗燕艳等报道阴道微生态失衡与高危型 HPV 持续感染的相关性。2021 年康建华等报道苦参黄柏汤联合外洗方治疗复发性霉菌性阴道炎临床观察。

宫颈 HPV 感染是女性常见的妇科疾病之一，其感染和清除机制与阴道微生态的关系现尚未完全阐明。女性宫颈病变发病机制是否因

阴道乳杆菌减少及其产过氧化氢能力下降，导致 HPV 感染易感性增加和抗感染作用减弱从而引起宫颈病变发生。因此，本产品拟通过对 HPV 感染患者经治疗及经观察进行微生态学评价及 HPV 转阴率的检测，充分研究本药对于调节阴道微生态的作用，探讨通过调节阴道微生态对宫颈 HPV 感染病变的发生、转归与发展提供理论依据。目前中药传统剂型如洗液、凝胶、阴道栓等在使用方面存在诸多不便，另外还有接触面积小、吸收不好、副作用大、易引起交叉感染等不足。因此寻找一个疗效确切、副作用低，并且使用方便的方剂具有重大意义。益生菌通过利用大分子的蛋白质等营养物质，分解为小分子的抑菌肽和氨基酸，还含有丰富的有机酸和维生素，调节阴道微生态环境，目前益生菌代谢物为天然抑菌素，益生菌协同中草药植物精华进行抗 HPV 感染 。

二、配方来源

来源于生殖道微生态研究，根据大数据种健康女性的生殖道菌群结构设计的配方。目的在于能够调整阴道微生态的菌群结构，使其达到改善微生态、抵抗生殖道感染，养护生殖系统，益生菌协同植物精华抗 HPV 感染的潜能。

二、主要成分

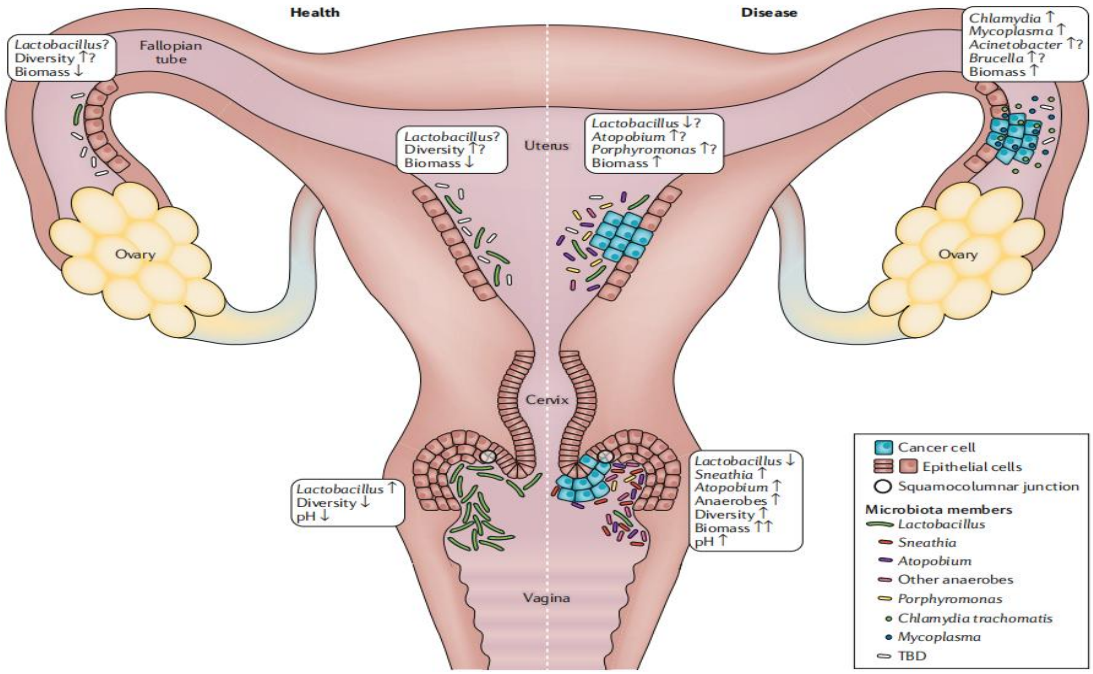
复合益生菌菌株+益生元+植物提取物

1、益生菌

生殖道菌群是一个复杂多变且动态平衡的微生态系统，对维持

健康有着重要作用。其中，女性生殖道作为开放的腔道，分布着大量不同种类的菌群，以乳酸杆菌为主。乳酸杆菌在阴道内定植，可以通过分解糖元产生乳酸和过氧化氢以维持阴道的低 p H 环境抵制致病菌入侵、形成阴道粘膜表面生物膜抑制病菌粘附、与致病菌竞争养分抑制病原菌生长，是女性生殖道的天然守卫者。女性阴道微环境是由多种菌群组成的复杂而又独特的动态系统，各菌群间相互依赖、相互协调构成了维持女性生殖健康的重要屏障。

益生菌可以平衡和改善生殖道菌群结构、改善女性阴道酸度 、阻碍致病菌生长、增强抵抗力、辅助生殖道炎症， 促原籍益生菌的增值。



益生菌的益生功能简单概括为：

分泌杀菌物质、发挥免疫调节作用、占据有利生态位。其中，乳酸杆菌分泌的乳酸起主要保护作用：阴道内乳酸的生理浓度可有效降

低 HIV 活性，抑制尿路致病菌及细菌性阴道病相关病原体的生长。

（1）分泌杀菌物质：除了乳酸，阴道卷曲乳酸杆菌还可产生过氧化氢、细菌素及抗菌肽等抗菌物质，从而抑制病原菌的生长；

（2）发挥免疫调节作用：阴道乳酸杆菌表面具有许多活性分子，如菌体表面的蛋白质和糖类等，这些生物表面活性剂能够将抗炎等信号传递给免疫细胞，发挥免疫调节作用；

（3）占据有利生态位：阴道乳酸杆菌可吸附到鳞状上皮，竞争性地与宿主表面受体相结合，从而竞争性地抑制致病菌粘附，或可与病原菌发生共凝集现象抑制其致病性、破坏致病菌生物膜等。

2、中药复方



中草药是由天然植物制成的制剂，其含有三大营养物质、微量元素、维生素及皂甙等物质。中草药能增强新陈代谢，促进蛋白质和酶的合成，增强机体免疫力，且中草药副作用微乎其微，耐药性不明显，故已被视为具有高性价比的抗生素替代品之一。目前，许多研究表明

益生菌结合中草药能够更好的发展前景。中药能促进益生菌生长繁殖，增加其在动物肠道中的定植能力，有利于提高益生菌的活性，同时益生菌也可促进中药活性成分的药用效果。

中药与益生菌相互作用

中药和益生菌联合利用之后，一方面能够发挥各自的积极作用，更重要的一方面是有很好的协同增效作用。大量研究表明，中药在经过微生物利用后能够明显提高其有效成分的含量、产生一些新的活性物质、减少毒副作用等

益生菌对中药的作用

（1）提高有效成分含量

中药在联合利用中，细胞壁被打开，胞浆中的药效成分释放出来，与宿主发生反应，有效的被宿主吸收和利用。已有研究证实，微生物在发酵中能够产生一些酶类如果胶酶、纤维酶等，这些酶将中药的细胞壁降解，存在于胞浆的有效物质释放出来。中药中的很多大分子物质，通过这样一个发酵分解的方式，大分子物质被分解为分子量更小的物质，增加了胃肠道吸收的的效率，表现出更好的效果。

（2）产生新的活性物质

微生物在与中药相互作用的过程中，除了会产生大量的酶类物质之外，微生物自身的生长代谢活动也会受到很大的影响，从而使得一些新的代谢物在这个过程中不断产生。

（3）降低毒副作用

许多中药的毒副作用在与微生物联合利用之后，中药本身的一些

毒性明显降低，更加的安全。

中药对益生菌的作用

中药的组成成分繁多且复杂，常见的活性成分有了多糖、皂苷、总酚、黄酮、有机酸、生物碱，还有大量的营养物质如氨基酸、蛋白质、寡糖、微量元素等。益生菌能够利用这些活性成分进行生长增殖，加速新城代谢。中药的一些成分还有很好的药理作用，能够抑制病原微生物的繁殖，或杀灭病原微生物。在研究中发现，许多中药能够有效地加快乳酸菌、双歧杆菌等益生菌的增殖速度。中药中含有的多糖成分能够明显的调整肠道菌群的平衡状态，使得有益的菌群不断增殖，有害的病原菌生长受到抑制。

三、产品优势：

1、多菌种、高活性—妇女生殖道的优势菌筛选，研制出高活性、易定植、稳定性好的微生态活菌发酵产物

2、植物提取物在抗 HPV 方面的显著作用

内蒙古医科大学附属医院临床应用反馈

3、乳酸菌与植物提取物配伍协同作用- 互补互增

4、阴道用片剂

阴道用片剂-泡腾片剂，提高了制剂的抗排出能力，延长了阴道内的滞留时间，有利于提高生物利用度; 可以快速崩解，增加药物在阴道的分布面积，起效快、疗效高。泡腾片治疗多种类型阴道炎总有效率可达 97% ，特别是对于阴道问题效果良好。

四、对家兔阴道粘膜刺激反应组织病理学镜检结果

动物准备：试验前检查动物阴道口，未见分泌物、充血、水肿和其它损伤情况，可以用于试验。将动物分为染毒组和对照组，每组 3 只。染毒组和对照组的刺激反应评分、平均积分和刺激指数如表所示。

表 1 阴道黏膜刺激反应评分汇总表

组别	兔号	上皮	白细胞浸润	血管充血	水肿	平均积分	刺激指数
给药组	1269	0	1	0	0	0.33	0.11
	1270	1	1	0	0		
	1271	0	0	0	0		
	1272	1	1	0	1		
对照组	1273	0	1	0	0	0.44	
	1274	0	0	0	0		

本实验条件下，益生菌素抑菌片制备液对新西兰兔的阴道黏膜刺激指数为 0.11，对新西兰兔一次阴道黏膜刺激试验的反应强度为无刺激性，符合《消毒技术规范》（2002 年版）的要求。

五、稳定性试验

益生菌素抑菌片原样在温度 37℃、湿度 78%条件下存放 90 天对白色念珠菌（ATCC 10231）的抑菌环数据如表 1 所示。

表 2 样品原样对白色念珠菌（ATCC 10231）的抑菌效果

序号	抑菌环直径（mm）			对照组
	1	2	3	
1	13.15	12.55	12.87	0
2	13.26	12.67	11.42	0
3	12.67	12.81	11.57	0
4	13.08	12.40	11.64	0
平均值	13.04	12.61	11.88	0

依据《消毒技术规范》（2002 年版），在实验条件下，益生菌素抑菌片原样在温度 37℃、湿度 78%条件下存放 90 天对白色念珠菌的平均抑菌环直径为 13.04mm、12.61mm、11.88mm，有抑菌作用。具有 2 年稳定性，符合《消毒技术规范》（2002 年版）标准要求。

六、产品安全评价报告

科创质量 Sci-tech innovation

171500111217

扫一扫验真伪

青岛科创质量检测有限公司

检 验 检 测 报 告

报告编号 STI-20210729-006S-2

样品名称 益生菌素抑菌片

送检单位 内蒙古普泽生物制品有限责任公司

2021 年 11 月 11 日

青岛科创质量检测有限公司
Qingdao Sci-tech Innovation Quality Testing Co.,Ltd.
地 址：山东省青岛市高新区锦业路1号蓝贝智造工场
总 机：400-860-2992 监督电话：0532-58668366 网 址：www.kcscin.com
邮 箱：wt@kcscin.com

科创质量 Sci-tech innovation

CMA 171500111217

扫一扫验真伪

青岛科创质量检测有限公司
检验检测报告

KC-JL-GY-JS-113-2020 E/4

样品受理编号：210729-007002

样品名称	益生菌素抑菌片	样品数量	3袋
送检单位	内蒙古普泽生物制品有限责任公司	样品性状	片剂
生产单位	内蒙古普泽生物制品有限责任公司	接样日期	2021.07.29
生产日期或批号	D210701	检验完成日期	2021.11.08
规格或型号	5.44g/板×4板/袋		

检验依据

《消毒技术规范》（2002年版）2.1.8.2

《消毒技术规范》（2002年版）2.2.3.3

评价依据

《消毒技术规范》（2002年版）

检验结论

依据《消毒技术规范》（2002年版），在实验条件下，益生菌素抑菌片原样在温度37℃、湿度78%条件下存放90天对白色念珠菌的平均抑菌环直径为13.04mm、12.61mm、11.88mm，有抑菌作用。具有2年稳定性，符合《消毒技术规范》（2002年版）标准要求。

本页以下空白

授权的技术负责人（签字）： 陈雷　　青岛科创质量检测有限公司

最终审核日期： 2021年11月11日　　检验检测专用章

七、专利申报

1、一种益生复合制剂及其在阴菌道菌群调节以及和抗 HPV 中的应用　　专利号 202011221929.9



证书号第5691405号

发明专利证书

发明名称：一种益生菌复合制剂及其在阴道菌群调节以及抗HPV中的应用

发　明　人：孙洁宇;王潇潇

专　　利　号：ZL 2020 1 1221929.9

专利申请日：2020年11月05日

专利权人：内蒙古普泽生物制品有限责任公司

地　　址：010000 内蒙古自治区呼和浩特市金川开发区工业园西区

授权公告日：2023年01月10日　　授权公告号：CN 112501051 B

国家知识产权局依照中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，颁发发明专利证书并在专利登记簿上予以登记。专利权自授权公告之日起生效。专利权期限为二十年，自申请日起算。

专利证书记载专利权登记时的法律状况。专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名或名称、国籍、地址变更等事项记载在专利登记簿上。

局长
申长雨

国家知识产权局
2023年01月10日

第 1 页 (共 2 页)

2、一种抗 hpv 乳酸菌妇科制剂及其应用 2021104085

Australian Government
IP Australia

CERTIFICATE OF GRANT
INNOVATION PATENT

Patent number: 2021104853

The Commissioner of Patents has granted the above patent on 15 September 2021, and certifies that the below particulars have been registered in the Register of Patents.

Name and address of patentee(s):

Inner Mongolia Puze Biological Products Co. Ltd. of West Industrial Park, Jinchuan Development Zone Hohhot City, Inner Mongolia China

Title of invention:

GYNECOLOGICAL MICROECOLOGICAL ANTIBACTERIAL PREPARATION AND APPLICATION THEREOF

Name of inventor(s):

YAN, Jibiao; LI, Cuiping and LI, Lei

Term of Patent:

Eight years from 3 August 2021

NOTE: This Innovation Patent cannot be enforced unless and until it has been examined by the Commissioner of Patents and a Certificate of Examination has been issued. See sections 120(1A) and 129A of the Patents Act 1990, set out on the reverse of this document.

COMMONWEALTH OF AUSTRALIA
AUSTRALIA
PATENT OFFICE

Dated this 15th day of September 2021

Commissioner of Patents

PATENTS ACT 1990

The Australian Patents Register is the official record and should be referred to for the full details pertaining to this IP Right.

3、益生菌复合制剂及其在调节阴道菌群和人乳头瘤病毒抗性中的应用 2021105135



Australian Government
IP Australia

CERTIFICATE OF GRANT
INNOVATION PATENT

Patent number: 2021105135

The Commissioner of Patents has granted the above patent on 22 September 2021, and certifies that the below particulars have been registered in the Register of Patents.

Name and address of patentee(s):

INNER MONGOLIA PUAE BIOLOGICS CO., LTD of West District of Industrial Park, Jinchuan Development Zone Hohhot City Inner Mongolia 010080 China

Title of invention:

PROBIOTIC COMPOUND PREPARATION AND USE THEREOF IN REGULATION OF VAGINAL FLORA AND HPV RESISTANCE

Name of inventor(s):

YAN, Jibiao

Term of Patent:

Eight years from 9 August 2021

NOTE: This Innovation Patent cannot be enforced unless and until it has been examined by the Commissioner of Patents and a Certificate of Examination has been issued. See sections 120(1A) and 129A of the Patents Act 1990, set out on the reverse of this document.

Dated this 22nd day of September 2021

Commissioner of Patents

PATENTS ACT 1990

The Australian Patents Register is the official record and should be referred to for the full details pertaining to this IP Right.

【参考文献】

[1]Elahe Motevaseli,Mahdieh Shirzad,Reza Raoofian et al. Differences in vaginal Lactobacilli Composition of Iranian Healthy and Bacterial Vaginosis Infected Women:A Comparative Analysis of Their Cytotoxic Effects with Commercial Vaginal Probiotics[J]. Iran Red Crescent Med J,2013,1(3):199-206.

[2]Lamont RF,Sobel JD,Akins RA, et al. The vaginal microbiome: new information about genital flora using molecular based techniques [J]. BJOG,2011,118(5): 533-549.

[3]Motevaseli E, Shirzad M,Akrami SM,et al.Normal and tumor cervical cells respond differently to vaginal lactobacilli, independent of pH and lactate[J].J Med Microbiol,2013,62(7):1065-1072.

[4]Diego Salvador Muniz da Silva,Ana Maria Nogueira Silva,Luciane Maria Oliveira Brito,et al.Cervical cancer screening in the State of Maranhão, Brazil[J]. Ciência & Saúde Coletiva,19(4):1163-1170, 2014:1163-1170.

[5]Masao Okadome 1 , Toshiaki Saito 1 , Hideyuki Tanaka 2 , Takayoshi Nogawa 5 ,Reiko Furuta , Kayoko Watanabe , Tsunekazu Kita , Kaichiro Yamamoto ,Mikio Mikami and Ken Takizawa.Potential impact of combined high- and low-risk humanpapillomavirus infection on the progression of cervicalintraepithelial neoplasia 2.[J]. J. Obstet. Gynaecol. Res.2014 ,40（2） 561–569.

[6]Kero K,Rautava J,Syrjänen K,Grenman S,Syrjänen S. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection.[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2017,36(11).

[7]沈媛媛,鲍俊翠,唐金龙.阴道炎与 HPV 感染及宫颈癌的关系研究[J].中国妇幼卫生杂志 ,2019,10 (3):25-27.

[8]马华兰,闫建华,姚胜萍.HPV 感染对阴道微生态炎症反应的影响[J].中国微生态学杂志,2020,32(9):1087-1093.

[9] 罗燕艳,罗小婉,栾 峰..阴道微生态失衡与高危型 HPV 持续感染的相关性[J].宁夏医科大学学报,2021,43(8):811-815.

[10]康建华,夏琴琴,童娟娟.苦参黄柏汤联合外洗方治疗复发性霉菌性阴道炎临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2021,19(7):113-115.

[11]詹玉石, 段惠茹, 李党红,等. 超临界流体萃取技术在中药材提取中的应用[J]. 北京中医, 2004, 23(3):184-185.

[12] 章亚文，蔡芸 . 宫颈癌患者的病原菌分布分析 [J]. 中国临床药理学杂志，2015，31（11）：957-959.

[13]刘永锁, 曹敏, 陈玉英,等. 中药材提取物的混批勾兑研究[J]. 色谱, 2006.

[14] 王伯红，吴兵 . 人乳头状瘤病毒与生殖系统常见病原体感染的相关性分析 [J]. 中国妇幼保健，2013，28（5）：809-812.

[15] 王俊然，郭小明，冬国友，等 . 霉菌感染与宫颈 HR HPV 感染及宫颈癌发生的相关性研究 [J]. 河北医药，2010，32（20）：2872-2873.

[16] 梁圆 . 阴道菌群改变与宫颈癌前病变相关性的初步研究 [D]. 大连：大连医科大学，2015.

[17] 周柯，马腾远，邢国征，等 . 妇女阴道微生物群落构成与宫颈癌前病变的关系 [J]. 中国肿瘤临床与康复，2018，25（9）：28-32.

[18] 中国药典 2015 年版 . 一部 [S]. 2015：223.