(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119136775 A
(43)申请公布日 2024.12.13

(21)申请号 202380033937.6
(22)申请日 2023.03.02
(30)优先权数据
102022000003869 2022.03.02 IT
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.10.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/055265 2023.03.02
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/166108 EN 2023.09.07
(71)申请人 R·卡斯泰拉乔
地址 意大利萨龙诺
(72)发明人 R·卡斯泰拉乔
(74)专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有限公司 44205
专利代理师 黄琳娟
(51)Int.Cl.
A61K 8/23(2006.01)
A61K 8/44(2006.01)
A61K 8/67(2006.01)
A61Q 11/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书14页 附图9页

(54)发明名称

口腔护理产品

(57)摘要

本发明涉及使用N-乙酰半胱氨酸来增强碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸在抵御牙齿表面、牙粘膜、牙科修复体或使用氯己定治疗的患者的牙科修复体的色素沉着中的效果,和一种包括氯己定、至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐、抗坏血酸和N-乙酰半胱氨酸的口腔护理产品。

CN 119136775 A

1.用于在接受氯己定治疗的患者中治疗氯己定副作用的方法的N-乙酰半胱氨酸,其中所述副作用涉及所述患者的牙表面、牙粘膜、牙科修复体或牙科假体产品的色素沉着,其中所述N-乙酰半胱氨酸增强至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸在抵御所述牙表面、牙粘膜、牙科修复体或牙科假体产品的色素沉着中的效果。

2.口腔护理产品,包括氯己定、至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐、抗坏血酸和N-乙酰半胱氨酸。

3.根据权利要求2所述的口腔护理产品,其中所述氯己定是盐或复合物的形式。

4.根据权利要求2或3所述的口腔护理产品,包括DNA钠。

5.根据权利要求2至4中任一项所述的口腔护理产品,选自由以下组成的组:漱口水、牙周凝胶和牙膏。

6.根据权利要求5所述的口腔护理产品,其中所述产品为漱口水,相对于漱口水的总体积,氯己定的用量范围为按重量计0.01%至0.30%。

7.根据权利要求5或6所述的口腔护理产品,其中所述产品为漱口水,相对于漱口水的总体积,至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐的用量范围为0.1%至0.5%。

8.根据权利要求5至7中任一项所述的口腔护理产品,其中所述产品为漱口水,相对于漱口水的总体积,抗坏血酸的用量范围为按重量计0.1%至1.0%。

9.根据权利要求5至8中任一项所述的口腔护理产品,其中所述产品为漱口水,相对于漱口水的总体积,N-乙酰半胱氨酸的用量范围为按重量计0.01%至1.0%。

10.根据权利要求5至9中任一项所述的口腔护理产品,其中所述产品为漱口水,相对于漱口水的总体积包括按重量计0.01%至0.30%的氯己定,按重量计0.1%至0.5%的至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐,按重量计0.1%至1.0%的抗坏血酸,按重量计0.01%至1.0%的N-乙酰半胱氨酸,按重量计0.01%至0.2%的DNA钠,按重量计0.05%至1%的至少一种聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物。

11.根据权利要求5所述的口腔护理产品,其中所述产品为牙周凝胶,相对于牙周凝胶的总体积包括按重量计0.5%至按重量计1.0%的氯己定。

12.根据权利要求5或11所述的口腔护理产品,其中所述产品为牙周凝胶,相对于牙周凝胶的总体积,N-乙酰半胱氨酸的用量范围为按重量计0.01%至1.0%。

13.根据权利要求5所述的口腔护理产品,其中所述产品为牙膏,相对于牙膏的总体积包括按重量计0.05%至按重量计0.2%的氯己定。

14.根据权利要求5或13所述的口腔护理产品,其中所述产品为牙膏,相对于牙膏的总体积,N-乙酰半胱氨酸的用量范围为按重量计0.01%至1.0%。

15.根据权利要求2至14中任一项所述的口腔护理产品,用于选自以下组的至少一种病症的治疗:牙龈炎、细菌性牙菌斑和牙周炎。

16.根据权利要求1所述用途的N-乙酰半胱氨酸,其中所述氯己定治疗与根据权利要求2至15中任一项所述的口腔护理产品一起进行。

口腔护理产品

技术领域

[0001] 本发明涉及使用N-乙酰半胱氨酸来增强碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸在抵御接受氯己定治疗患者的牙齿色素沉着中的效果,以及一种包括氯己定、至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐、抗坏血酸和N-乙酰半胱氨酸的口腔护理产品。

背景技术

[0002] 化学牙菌斑控制是许多牙科治疗和普通家庭口腔卫生操作中最重要的步骤之一。为此,已经生产和上市了许多活性成分,主要为漱口水、牙膏或喷雾剂的形式,其中我们可以主要提及氯己定、精油、氟衍生物、地莫匹醇。然而,从近年来文献中出现的数据来看,氯己定仍然表现为化学牙菌斑控制中当今最有效的产品,以至于它被充分地定义为参考活性成分。

[0003] 氯己定是一种属于双胍家族的分子,并以其在化学牙菌斑和牙龈炎控制方面的显着活性而闻名。虽然与不同细菌种属的内在特性有关,但事实上已知它在低浓度下使用时具有抑菌作用,而在更高浓度下使用时则主要具有杀菌作用。得益于氯己定与在细胞壁水平上存在的阴离子基团(磷酸盐、硫酸盐、羧基)建立化学键,并由此导致细胞渗透性的显著增加和渗透平衡的改变,氯己定产生了自身的抗菌作用。

[0004] 凭借其阳离子特性,已知氯己定还可以结合:

[0005] • 口腔粘膜;

[0006] • 牙釉质羟基磷灰石,

[0007] • 存在于牙齿表面的次生膜,

[0008] • 唾液蛋白,和

[0009] • 细菌和细菌来源的细胞多糖。

[0010] 当与这些口腔结构结合时,氯己定可以被缓慢释放,同时在微生物中保持有效浓度约8-18小时。这种使活性成分在给药后数小时保持有效浓度的效果被称为亲和性,并表示了这种活性成分的强度。

[0011] 尽管氯己定在药理活性方面有许多优点,但是这种活性成分也已知具有一些令人讨厌的副作用。在主要的已知副作用中,最常见的当然是以褐色色素沉着为代表,其出现于牙齿表面和粘膜上,特别是树脂修复体或假体产品上,因此限制了其长期使用。特别是,色素与羟基磷灰石之间的结合被认为是由染料分子的阴离子基团与氯己定的阳离子基团之间的相互作用介导的,一旦它们结合在一起,将形成很难通过简单的刷洗去除的褐色膜。

[0012] 这种副作用主要发生在长期使用氯己定后,特别是使用氯己定浓度较高的配方(在一些口腔凝胶中为0.2%或甚至1%)。

[0013] 含有氯己定的口腔护理产品中目的在于抵御这种副作用的抗染色添加剂是已知的。在这些添加剂中,由抗坏血酸和焦亚硫酸钠组成的ADS系统已知能够导致更少的牙齿色素形成,而不影响氯己定的抗菌效果(Cortellini P,Labriola A,Zambelli R,Pini Prato GP,Nieri M,Tonetti M:Chlorhexidine with an anti-discoloration system after

periodontal flap surgery:a cross-over,randomized,triple-blind clinical trial.Journal of Clinical Periodontology.35,7:614.200)。

[0014] 申请人发现,虽然由抗坏血酸和焦亚硫酸钠组成的ADS系统在抵御接受氯己定治疗的患者的表面、粘膜、修复体和牙科假体产品的色素沉着中表现出明显和显著的效果,而不影响其抗菌效果,但是仍然需要增强系统ADS的抗色素沉着效果,特别是对于长期治疗。

发明内容

[0015] 因此,本发明的目的是改善和增强碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸在抵御接受氯己定治疗的患者的表面、粘膜、修复体和牙科假体产品的色素沉着(或染色)中的效果,而不影响氯己定本身的抗菌效果,特别是对于长期治疗。

[0016] 根据本发明,申请人惊讶地发现,通过使用N-乙酰半胱氨酸,结合碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸,可以实现这一结果,其显示出能够增强碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸在抵御接受氯己定治疗的患者的表面、粘膜、修复体和牙科假体产品的色素沉着中的效果。

[0017] 因此,本发明在其第一方面涉及用于在接受氯己定治疗的患者中治疗氯己定副作用的方法的N-乙酰半胱氨酸,其中所述副作用涉及所述患者的牙表面、牙粘膜、牙科修复体或牙科假体产品的色素沉着;其中,所述N-乙酰半胱氨酸增强至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸在抵御所述牙表面、牙粘膜、牙科修复体或牙科假体产品的色素沉着中的效果。

[0018] 令人惊讶的是,N-乙酰半胱氨酸与碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸的结合被发现增强了其在氯己定引起的表面、粘膜、修复体和牙科假体产品的色素沉着/染色中的对比效果,而不影响氯己定本身的抗菌效果,即使是对于长期治疗。

[0019] 得益于N-乙酰半胱氨酸、至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐以及抗坏血酸和氯己定的特定组合,由此可以提供一种口腔护理产品,其由此具有一系列性能,能够改善基于系统ADS的口腔护理产品的性能,从而扩大其应用范围。

[0020] 因此,在另一方面,本发明还涉及一种口腔护理产品,包括氯己定、至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐、抗坏血酸和N-乙酰半胱氨酸。

[0021] 得益于N-乙酰半胱氨酸、至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸的存在,根据本发明的基于氯己定的产品针对口腔病理状况(特别是菌斑)有效,而不会引起或严重限制所述活性成分长期使用的副作用,该副作用涉及表面、粘膜、修复体、以及牙科假体产品的色素沉着。

[0022] 因此,在其另一方面,本发明涉及一种包括氯己定、至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐、抗坏血酸和N-乙酰半胱氨酸的口腔护理产品,用于治疗有需要的患者的菌斑。

[0023] 事实上,申请人发现,使用根据本发明的N-乙酰半胱氨酸,通过改善和增强碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸在抵御接受氯己定抗菌斑治疗的患者的表面、粘膜、修复体和牙科假体产品的色素沉着中的效果,构成了所述口腔护理产品的特定价值的创新方面。

附图说明

[0024] 在附图中：

[0025] 图1显示了根据实施例1使用产品A、B和C的组的7天和14天的菌斑指数(PI)试验结果；

[0026] 图2显示了根据实施例1使用产品A、B和C的组的7天和14天的牙龈指数(GI)试验结果；

[0027] 图3显示了根据实施例1使用产品A、B和C的组的7天和14天的染色指数(SI)试验结果；

[0028] 图4显示了根据实施例2使用产品D、E和F的组的7天和14天的菌斑指数(PI)试验结果；

[0029] 图5显示了根据实施例2使用产品D、E和F的组的7天和14天的牙龈指数(GI)试验结果；和

[0030] 图6显示了根据实施例2使用产品D、E和F的组的7天和14天的染色指数(SI)试验结果。

[0031] 图7显示了根据实施例3使用产品A、B和C的组的7天和14天的菌斑指数(PI)试验结果；

[0032] 图8显示了根据实施例3使用产品A、B和C的组的7天和14天的牙龈指数(GI)试验结果；

[0033] 图9显示了根据实施例3使用产品A、B和C的组的7天和14天的染色指数(SI)试验结果。这三组呈现出不同的趋势。传统漱口水在14天引起的色素沉着是ADS漱口水的两倍以上。ADS漱口水与“对照”漱口水(CHX,C组)在T＝7天和T＝14天都显示出了显著性差异。在T＝14天时,B组(CHX-ADS-NAC)显示出了相比A组(CHX-ADS)显著更低的SI值。

具体实施方式

[0034] 本发明在其第一方面涉及N-乙酰半胱氨酸在治疗接受氯己定治疗的患者的氯己定副作用的方法中的用途,其中所述副作用涉及所述患者的牙表面、牙粘膜、牙科修复体或牙科假体产品的色素沉着,其中所述N-乙酰半胱氨酸增强至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸在抵御所述牙表面、牙粘膜、牙科修复体或牙科假体产品的色素沉着的效果。

[0035] 事实上,申请人惊讶地发现,使用N-乙酰半胱氨酸,结合碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸,可以改善和增强它们在抵御接受氯己定治疗患者的表面、粘膜、修复体和牙科假体产品的色素沉着/染色中的效果,而不影响氯己定本身的抗菌效果,其已展示出了能够增加所述色素沉着的对比效果。

[0036] 得益于N-乙酰半胱氨酸、至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐以及抗坏血酸和氯己定的特定组合,因此可以提供一种由此具有一系列基于ADS系统改善口腔护理产品性能的口腔护理产品,从而扩大了其应用范围。

[0037] 因此,在另一方面,本发明还涉及一种口腔护理产品,包括氯己定、至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐、抗坏血酸和N-乙酰半胱氨酸。

[0038] 本发明可以表现出其一个或多个方面、或以下所述的一个或多个优选特征,这些

优选特征可以根据应用要求优选地相互组合。

[0039] 在本说明书和以下权利要求书中,除非另有说明,所有表示数量、参数、百分比等的数值大小在每种情况下均以术语“约”为前缀。此外,数值大小的所有范围包括最大和最小数值、和所有可能的中间范围的可能组合,以及以下所示的所有可能组合。

[0040] 在本发明中,以下表述:

[0041] -产品(例如漱口水)的“相对于总体积的重量%”是指在100毫升(mL)所述产品中存在的给定组分的克数;和

[0042] -除非另有说明,“氯己定”是指化合物1,1’-六亚甲基双[5-(对氯苯基)双胍]、其盐或其复合物。

[0043] 优选地,在口腔护理产品中,氯己定是盐或复合物的形式。作为氯己定盐,例如,氯己定二葡糖酸盐或氯已定二醋酸盐可用于根据本发明的漱口水中。优选地,根据本发明的口腔护理产品包括氯己定二葡糖酸盐形式的氯己定。

[0044] 优选地,口腔护理产品进一步包括DNA钠。本发明中的“DNA钠”是指脱氧核糖核酸的钠盐,例如通过从雄性鲟鱼的性腺组织中提取天然脱氧核糖核酸并随后用钠离子纯化、解聚和中和获得。

[0045] 适用于本发明目的的DNA钠是市售的,例如一种以Kalinat AW粉(Kalichem)的名称出售的DNA钠。事实上,所述DNA钠的用量已被证明对于抵御氯己定对口腔粘膜的刺激作用,对口腔粘膜产生保护作用和对口腔可能的伤口的愈合作用是最佳的,从而也有利于口腔粘膜本身的正确滋养。

[0046] 在其优选的实施方式中,所述口腔护理产品选自由漱口水、牙周凝胶和牙膏组成的组。

[0047] 因此,在其第一优选实施方式中,根据本发明的口腔护理产品是漱口水。

[0048] 优选地,所述漱口水相对于漱口水的总体积包括,按重量计,0.01%至0.30%、更优选地,按重量计,0.05%至0.30%、甚至更优选地,按重量计,0.09%至0.20%的用量范围的氯己定。

[0049] 根据本发明的漱口水还包括至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐。

[0050] 至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐的存在抵御了牙齿上深色色素沉着的缺点(氯己定的副作用)。

[0051] 优选地,至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐选自由焦亚硫酸钠、焦亚硫酸钾、焦亚硫酸钙组成的组。更优选地,根据本发明的漱口水包括焦亚硫酸钠。

[0052] 优选地,在根据本发明的漱口水中,至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐相对于漱口水的总体积的用量范围,按重量计,0.1%至0.5%,更优选地,0.15%至0.3%。

[0053] 根据本发明的漱口水进一步包括抗坏血酸。

[0054] 优选地,在根据本发明的漱口水中,抗坏血酸相对于漱口水的总体积的用量范围,按重量计,0.1%至1.0%。

[0055] 抗坏血酸的存在也抵御了牙齿上深色色素沉着的缺点(氯己定的副作用)。

[0056] 优选地,根据本发明的漱口水包括抗坏血酸和至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐,甚至更优选地,相对于漱口水的总体积,按重量计,0.1%至0.5%的至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和按重量计0.1%至1.0%的抗坏血酸。

[0057] 以这些用量的组分的所述组合已被证明在抵御牙齿上深色色素沉着的氯己定副作用中特别有效,是系统ADS的基础。

[0058] 根据本发明的漱口水进一步包括N-乙酰半胱氨酸。

[0059] N-乙酰半胱氨酸,如同将在实验部分中所证明,已经显示了能够增强碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸在抵御接受氯己定治疗的患者的表面、粘膜、修复体和牙科假体产品的褐色色素沉着的缺点的效果。

[0060] 优选地,在根据本发明的漱口水中,N-乙酰半胱氨酸相对于漱口水的总体积的用量范围,按重量计,0.01%至1.0%,更优选地,0.2%至0.7%。

[0061] 除上述组分外,根据本发明的漱口水优选地包括柠檬酸三钠。

[0062] 优选地,在根据本发明的漱口水中,所述柠檬酸三钠相对于漱口水的总体积的用量范围,按重量计,0.8%至2.0%,更优选地,0.8%至1.2%。

[0063] 所述用量的柠檬酸三钠的存在有利地使漱口水的pH值调节到其使用的最佳值。

[0064] 在优选的实施方式中,根据本发明的漱口水包括抗坏血酸和柠檬酸三钠。更优选地,根据本发明的漱口水包括相对于漱口水的总体积,按重量计,0.1%至1%的抗坏血酸,和相对于漱口水的总体积,按重量计,0.8%至2.0%的柠檬酸三钠。

[0065] 事实上,令人惊讶地发现,抗坏血酸和柠檬酸三钠的所述组合能够稳定根据本发明的漱口水配方。

[0066] 优选地,根据本发明的漱口水包括至少一种聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物。适用于本发明目的的聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物是市售的,例如那些以Luviskol®(BASF SE)的名称销售的。

[0067] 根据本发明,至少一种聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物在漱口水中有利地发挥成膜和抗菌斑作用。

[0068] 优选地,在根据本发明的漱口水中,至少一种聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物相对于漱口水的总体积的用量范围,按重量计,0.05%至1%,更优选地,0.3%至1%。

[0069] 优选地,所述漱口水还包括DNA钠。

[0070] DNA钠有利地起到对口腔粘膜的保护和愈合作用,进一步限制了长期使用基于氯己定的口腔护理产品的一些副作用,其包括细胞结构的改变,包括空泡化、细胞核变性和细胞间隙的扩大。

[0071] 优选地,在漱口水中,DNA钠相对于漱口水的总体积的用量范围,按重量计,0.01%至0.2%,更优选地,0.05%至0.1%。

[0072] 在其优选的实施方式中,根据本发明的口腔护理产品为漱口水,包括相对于漱口水的总体积,按重量计,0.01%至0.30%的氯己定、按重量计,0.1%至0.5%的至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐、按重量计,0.1%至1.0%的抗坏血酸、按重量计,0.01%至1.0%,更优选0.2%至0.7%的N-乙酰半胱氨酸、按重量计,0.01%至0.2%,更优选0.01%至0.1%的DNA钠、按重量计,0.05%至1%,更优选0.3%至1%的至少一种聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物。

[0073] 根据本发明的漱口水可以含有一种或多种本领域已知的用于口腔卫生溶液的其它可能组分。

[0074] 特别地,根据本发明的漱口水可以进一步包括一种或多种选自以下组的添加剂:

甜味剂、调味剂、润湿剂、防腐剂、乳化剂、pH调节剂、食用色素。

[0075] 作为甜味剂,根据本发明的漱口水可以包括,例如,木糖醇、糖精钠、乙酰磺胺酸钾、三氯蔗糖、甜叶菊提取物。

[0076] 作为调味剂,根据本发明的漱口水可以包括,例如,薄荷、薄荷醇、茴香脑、留兰香、肉桂、丁香、桉叶醇。

[0077] 作为润湿剂,根据本发明的漱口水可以包括,例如,丙二醇、山梨醇、甘油。

[0078] 作为防腐剂,根据本发明的漱口水可以包括,例如,苯甲酸钠、甲基异噻唑啉酮。

[0079] 作为增溶性表面活性剂,根据本发明的漱口水可以包括,例如:氢化蓖麻油PEG 40、泊洛沙姆407。

[0080] 作为pH调节剂,根据本发明的漱口水可以包括,例如,柠檬酸钠、柠檬酸。

[0081] 作为色素,根据本发明的漱口水可以包括,例如,CI 19140、CIU 42090、CI 17200。

[0082] 根据本发明的漱口水以已知的方法以溶液或悬浮液的形式在合适的溶剂介质中(优选水)方便地制备。

[0083] 根据优选的实施方式,根据本发明的漱口水包括以下组分:

[0084] 1.水

[0085] 2.木糖醇

[0086] 3.丙二醇

[0087] 4.氢化蓖麻油PEG 40

[0088] 5.醋酸钠

[0089] 6.抗坏血酸

[0090] 7.氯己定二葡糖酸盐

[0091] 8.聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物

[0092] 9.N-乙酰半胱氨酸

[0093] 10.DNA钠

[0094] 11.调味剂

[0095] 12.泊洛沙姆407

[0096] 13.焦亚硫酸钠

[0097] 14.氢氧化钠

[0098] 15.苯甲酸钠

[0099] 16.醋酸。

[0100] 根据另一优选实施方式,根据本发明的漱口水包括以下组分:

[0101] 1.水

[0102] 2.木糖醇

[0103] 3.丙二醇

[0104] 4.氢化蓖麻油PEG 40

[0105] 5.抗坏血酸

[0106] 6.氯己定二葡糖酸盐

[0107] 7.聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物

[0108] 8.N-乙酰半胱氨酸

[0109] 9.DNA钠

[0110] 10.调味剂

[0111] 11.泊洛沙姆407

[0112] 12.焦亚硫酸钠

[0113] 13.柠檬酸钠

[0114] 14.柠檬酸

[0115] 15.C.I.42090

[0116] 16.C.I.17200。

[0117] 在进一步优选实施方式中,根据本发明的口腔护理产品为牙周凝胶。根据优选实施方式,根据本发明的牙周凝胶包括以下组分:

[0118] 1.水

[0119] 2.丙二醇

[0120] 3.羟乙基纤维素

[0121] 4.聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物

[0122] 5.氢化蓖麻油PEG 40

[0123] 6.氯己定二葡糖酸盐

[0124] 7.N-乙酰半胱氨酸

[0125] 8.醋酸钠

[0126] 9.DNA钠

[0127] 10.薄荷醇

[0128] 11.薄荷油

[0129] 12.醋酸

[0130] 13.焦亚硫酸钠

[0131] 14.抗坏血酸。

[0132] 优选地,根据本发明的牙周凝胶相对于牙周凝胶的总体积包括按重量计0.5%至按重量计1.0%的氯己定。

[0133] 优选地,根据本发明的牙周凝胶相对于牙周凝胶的总体积包括按重量计0.01%至1.0%,更优选地0.2%至0.7%的N-乙酰半胱氨酸。

[0134] 优选地,根据本发明的牙周凝胶包括DNA钠,相对于牙周凝胶的总重量按重量计甚至更优选地,最多0.3%的量,更优选地,0.01%至0.3%。

[0135] 如前所述,关于根据本发明的漱口水,DNA钠有利地起到了对口腔粘膜保护和愈合作用,进一步限制了长期使用基于氯己定的口腔护理产品的一些副作用,包括细胞结构的改变,包括空泡化、细胞核变性和细胞间隙的扩大。

[0136] 在另一进一步优选实施方式中,根据本发明的口腔护理产品为牙膏。

[0137] 根据优选实施方式,根据本发明的牙膏包括以下组分:

[0138] 1.山梨醇

[0139] 2.水

[0140] 3.二氧化硅(水合二氧化硅)

[0141] 4.甘油

[0142] 5.木糖醇

[0143] 6.椰油酰胺丙基甜菜碱

[0144] 7.聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物

[0145] 8.氢化蓖麻油PEG 40

[0146] 9.N-乙酰半胱氨酸

[0147] 10.调味剂

[0148] 11.氯己定二葡糖酸盐

[0149] 12.羧甲基纤维素

[0150] 13.抗坏血酸

[0151] 14.焦亚硫酸钠

[0152] 15.DNA钠

[0153] 16.糖精钠

[0154] 17.苯甲酸钠

[0155] 18.柠檬酸钠。

[0156] 优选地,根据本发明的牙膏相对于牙膏的总体积包括按重量计0.05%至0.2%的氯己定。

[0157] 优选地,根据本发明的牙膏包括抗坏血酸和至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐,甚至更优选地,相对于牙膏的总体积,按重量计为0.1%至0.5%的至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和按重量计为0.1%至1.0%的抗坏血酸。

[0158] 如前所述,关于根据本发明的漱口水和牙周凝胶,组分的所述组合对于抵御牙齿上深色色素沉着的氯己定副作用特别有效,是ADS系统的基础。

[0159] 优选地,根据本发明的牙膏相对于牙膏的总体积包括按重量计0.01%至1.0%,更优选地0.2%至0.7%的N-乙酰半胱氨酸。

[0160] 优选地,根据本发明的牙膏中可以任选地存在至少一种无机氟化物。

[0161] 优选地,在根据本发明的牙膏中,DNA钠相对于牙膏的总体积的用量范围为0.01%至0.05%。

[0162] 如前所述,关于根据本发明的漱口水,DNA钠有利地起到了对口腔粘膜保护和愈合作用,进一步限制了长期使用基于氯己定的口腔护理产品的一些副作用,包括细胞结构的改变,包括空泡化、细胞核变性和细胞间隙的扩大。

[0163] 得益于N-乙酰半胱氨酸,至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸的存在,根据本发明的基于氯己定的产品对口腔病理有效,特别是菌斑,而不引起或严重限制所述活性成分的长期使用的副作用,该副作用涉及表面、粘膜、修复体、以及牙科假体产品的色素沉着。

[0164] 因此,在其另一方面,本发明涉及一种包括氯己定、至少一种碱或碱土金属的焦亚硫酸盐、抗坏血酸和N-乙酰半胱氨酸口腔护理产品,用于有需要患者中的菌斑治疗。

[0165] 事实上,申请人发现,通过改善和增强碱或碱土金属的焦亚硫酸盐和抗坏血酸在抵御接受氯己定抗斑治疗的患者的表面、粘膜、修复体和牙科假体产品的色素沉着的效果,根据本发明使用N-乙酰半胱氨酸构成了所述口腔护理产品特定价值的创新方面。

[0166] 因此,在其优选方面,本发明涉及在根据本发明第一方面接受氯己定治疗的患者

中使用N-乙酰半胱氨酸,其中所述氯己定治疗是用根据本发明的口腔护理产品进行的。

[0167] 实验部分

[0168] 现通过一些实施例的方式对本发明进行说明,应当理解为用于说明性和非限制性目的。

[0169] 实施例1

[0170] 研究目标

[0171] 本研究的目的是为了评估含有按重量计0.01%的DNA钠和抗色素沉着ADS系统(按重量计0.5%的焦亚硫酸钠、按重量计0.5%的抗坏血酸)的0.2%氯己定漱口水的功效,并将其与具有相同组分但含有额外的按重量计0.5%的N-乙酰半胱氨酸的漱口水进行比较。使用了含有0.2%氯己定,但不含焦亚硫酸钠、抗坏血酸、DNA钠或N-乙酰半胱氨酸的传统漱口水作为对照组。

[0172] 材料和方法

[0173] 本研究根据《赫尔辛基宣言》的原则,选取了年龄在19-29岁的15名男性和女性健康志愿者。患有严重系统性疾病(例如心血管疾病、糖尿病、神经或精神综合征或传染性疾病)的患者未纳入试验。此外,无法正确进行家庭口腔卫生操作的患者、患有慢性牙周病且牙周袋大于4mm的患者、牙弓中元素少于20个的受试者也被排除在研究之外。

[0174] 入组后,为每位患者准备3种完全相同的、惰性的、不透明的、容量为250mL的瓶子,并向其中放入:

[0175] -产品A:相对于漱口水的总体积,含有按重量计0.5%的焦亚硫酸钠、按重量计0.5%的抗坏血酸和按重量计0.01%的DNA钠的按重量计0.2%的氯己定漱口水;

[0176] -产品B:与产品A相似,但是相对于漱口水的总体积,有额外的按重量计0.5%的N-乙酰半胱氨酸;和

[0177] -产品C:相对于漱口水的总体积含有按重量计0.2%的氯己定的传统漱口水。

[0178] 然后,简单地用字母数字代码标记中性标签的瓶子,字母数字代码唯一标识被分配的患者。试验组织者保持读取密钥不被知晓直至评估结束,以防止被选中进行评估的志愿者患者或操作员意识到他们试验的是哪种类型的漱口水。然后根据“双盲”标准进行试验。

[0179] 在研究开始之前,所有患者都接受了专业的口腔卫生操作,以清除现有的轻微的或严重牙菌斑沉积,并将待分析的牙周指数归零:

[0180] -菌斑指数(PI),表示存在的菌斑数量(Loe H.,Silness J:Periodontal disease inpregnancy.Prevalence and severity.Acta odontologica Scandinavica.1963;21:533-551)。

[0181] -牙龈指数(GI),表示牙龈炎症程度(Silness J,Loe H:Periodontal disease in pregnancy.

[0182] II.Correlation between oral hygiene and periodontal conditions.Acta odontologicaScandinavica.1964;22:121-135)。

[0183] -染色指数(SI),表示色素沉着的程度(Lobene RR:Effect of dentifrices on tooth stainswith controlled brushing.J.Am.Dent.Assoc.1968;77:849-855,Soskolne W.A.,Heasman P.A.,Stabholz A.,Smart G.J,Palmer M.,Flashner M.,Newman H.N.:

Sustained Local Delivery ofchlorexidine in the treatment of periodontitis:a multi-center study.J Clin Periodontol 1997;68:

[0184] 32-38.)。

[0185] 将15位患者分为相同数量的3组,并分配到A组(产品A)、B组(产品B)、或C组(产品C),然后向每位患者分配2瓶相应产品。

[0186] 患者使用交付的产品进行14天的漱口周期。周期包括使用15mL纯产品漱口一分钟,每天进行2次。在使用漱口水期间,患者没有刷牙或使用任何其它口腔卫生工具。最后,患者被要求在漱口前后一小时内不要服用能够导致色素沉积的物质,例如咖啡、茶、红酒或香烟,并在任何情况下都通过填写一份特殊表格的方式报告他们一天中可能摄入的物质。

[0187] 在7天和14天后,除了SI外,还测量了牙周参数PI和GI。

[0188] 所有的数据都由一名单独的检查人员收集在专用文件夹中,然后通过分析程序和电子表格进行分析。对未配对数据采用学生T检验进行统计分析。

[0189] 结果

[0190] 所有15名被选中的志愿者患者都完成了研究。步骤没有中断,评估环节也没有延迟。患者在他们所接受的治疗周期内保持了相似的饮食方案,特别是在他们被要求在相应的交付单上报告的染色物质的摄入上没有实质性的差异。

[0191] 在进行的测量中,菌斑指数和牙龈指数的值在所有类型的漱口水中都显示出相似的趋势(图1和图2)。特别是,大多数病例的牙齿表面都有明显的渐进性的牙菌斑积累。借助牙周探针对菌斑数量进行评估,显示出实际上在第一周的积累基本不可见(PI=0或1),在第二周更可见(PI=2)。

[0192] 对于牙龈指数的分析,尽管有上述菌斑的积累,但是除了少数受试者出现边缘水平的轻微牙龈发红外(GI=1),没有发现特殊的牙龈炎症状态。

[0193] 这证实了产品A和B中的氯己定在整个治疗期间都保持了明显持续性的抗菌效果。

[0194] 在染色指数(SI)的评估期间,3种漱口水在牙齿色素沉着的发展中显示出不同的结果(图3)。

[0195] 对于平均值的分析显示,与使用对照漱口水(产品C)相比,在使用产品A和B的治疗周期后,牙齿表面的色素沉着的趋势更低。这种差异在7天后已经出现,而使用产品A和B治疗的组在14天的治疗后,相比于使用产品C治疗的组尤为明显。

[0196] 此外,发现在使用产品B治疗的患者组的所有患者中色素沉着的发生倾向更低,这突出强调了N-乙酰半胱氨酸的使用如何增强了具有焦亚硫酸钠和抗坏血酸的ADS系统在抵御接受氯己定治疗的患者的牙齿色素沉着的效果。

[0197] 实施例2

[0198] 研究目标

[0199] 本研究的目的是为了评估0.2%氯己定漱口水和抗色素沉着ADS系统(按重量计0.5%的焦亚硫酸钠、按重量计0.5%的抗坏血酸)的功效,并将其与具有相同组分但含有额外的按重量计0.5%的N-乙酰半胱氨酸的漱口水进行比较。使用了含有0.2%氯己定,但不含焦亚硫酸钠、抗坏血酸、或N-乙酰半胱氨酸的传统漱口水作为对照组。

[0200] 材料和方法

[0201] 本研究根据《赫尔辛基宣言》的原则,选取了年龄在21-33岁的18名男性和女性健

康志愿者。与实施例1的研究相同,患有严重系统性疾病(例如心血管疾病、糖尿病、神经或精神综合征或传染性疾病)的患者未纳入试验。此外,无法正确进行家庭口腔卫生操作的患者、患有慢性牙周病且牙周袋大于4mm的患者、牙弓中元素少于20个的受试者也被排除在研究之外。

[0202] 入组后,为每位患者准备3种完全相同的、惰性的、不透明的、容量为250mL的瓶子,并向其中放入:

[0203] -产品D:相对于漱口水的总体积,含有按重量计0.5%的焦亚硫酸钠和按重量计0.5%的抗坏血酸的按重量计0.2%的氯己定漱口水;

[0204] -产品E:与产品D相似,但是相对于漱口水的总体积,有额外的按重量计0.5%的N-乙酰半胱氨酸;和

[0205] -产品F:相对于漱口水的总体积含有按重量计0.2%的氯己定的传统漱口水。

[0206] 同实施例1,然后简单地用字母数字代码标记中性标签的瓶子,字母数字代码唯一标识被分配的患者。试验组织者保持读取密钥不被知晓直至评估结束,以防止被选中进行评估的志愿者患者或操作员意识到他们试验的是哪种类型的漱口水。然后根据"双盲"标准进行试验。

[0207] 在研究开始之前,所有患者都接受了专业的口腔卫生操作,以清除现有的轻微的或严重的牙菌斑沉积,并将待分析的牙周指数归零:菌斑指数、牙龈指数、和染色指数(根据实施例1使用的相同方法)。

[0208] 将18位患者分为相同数量的3组,并分配到D组(产品D)、E组(产品E)、或F组(产品F),然后向每位患者分配2瓶相应产品。

[0209] 患者使用交付的产品进行14天的漱口周期。周期包括使用15mL纯产品漱口一分钟,每天进行2次。在使用漱口水期间,患者没有刷牙或使用任何其它口腔卫生工具。最后,患者被要求在漱口前后一小时内不要服用能够导致色素沉积的物质,例如咖啡、茶、红酒或香烟,并在任何情况下都通过填写一份特殊表格的方式报告他们一天中可能摄入的物质。

[0210] 在7天和14天后,除了SI外,还测量了牙周参数PI和GI。

[0211] 所有的数据都由一名单独的检查人员收集在专用文件夹中,然后通过分析程序和电子表格进行分析。对未配对数据采用学生T检验进行统计分析。

[0212] 结果

[0213] 所有18名被选中的志愿者患者都完成了研究。步骤没有中断,评估环节也没有延迟。患者在他们接受的治疗周期内保持了相似的饮食方案,特别是在他们被要求在相应的交付单上报告的染色物质的摄入上没有实质性的差异。

[0214] 在进行的测量中,菌斑指数和牙龈指数的值在所有类型的漱口水中都显示出相似的趋势(图4和图5),这与实施例1中显示的情况完全一致。

[0215] 同样关于染色指数(SI)的评估,3种漱口水显示的结果与实施例1获得的结果一致(图6)。

[0216] 对于平均值的分析显示,与使用对照漱口水(产品F)相比,在使用产品D和E的治疗周期后,牙齿表面的色素沉着的趋势更低。这种差异在7天后已经出现,而在14天的治疗后尤为明显。

[0217] 此外,可以证实在使用产品E治疗的患者组中发生色素沉着的倾向更低(实施例1

中已经突出强调),这突出强调了N-乙酰半胱氨酸的使用如何增强了具有焦亚硫酸钠和抗坏血酸的ADS系统在抵御接受氯己定治疗的患者的牙齿色素沉着的效果。

[0218] 实施例3

[0219] 研究目标

[0220] 本研究的目的是为了在更大的受试者群体中评估0.2%氯己定漱口水和抗染色ADS系统(按重量计0.5%的焦亚硫酸钠、按重量计0.5%的抗坏血酸)在抵御牙面着色的发生中的功效,并将其与具有相同组分但含有额外的按重量计0.5%的N-乙酰半胱氨酸的创新型漱口水进行比较。使用了含有0.2%氯己定,但不含焦亚硫酸钠、抗坏血酸、或N-乙酰半胱氨酸的传统漱口水作为对照组。

[0221] 材料和方法

[0222] 根据《赫尔辛基宣言》的原则,在米兰的IRCCS Galeazzi机构以及米兰和奇尼塞洛巴尔萨莫的两家自由牙科诊所中,在自愿的基础上选取了年龄在19至31岁之间的60名男性和女性患者。60名患者在手术或拔牙、牙周或种植治疗后均接受抗菌治疗,并暂停口腔卫生操作。患有严重系统性疾病(例如心血管疾病、糖尿病、神经或精神综合征或传染性疾病)和声明对所使用产品的组分过敏的受试者未纳入试验。此外,无法正确进行家庭口腔卫生操作的患者也被排除在研究之外。

[0223] 入组后,为每位患者准备3种完全相同的、惰性的、不透明的、容量为250mL的瓶子,并向其中放入:

[0224] -产品A:相对于漱口水的总体积,含有按重量计0.5%的焦亚硫酸钠、按重量计0.5%的抗坏血酸和按重量计0.01%的DNA钠的按重量计0.2%的氯己定漱口水;

[0225] -产品B:与产品A相似,但是相对于漱口水的总体积,有额外的按重量计0.5%的N-乙酰半胱氨酸;和

[0226] -产品C:相对于漱口水的总体积含有按重量计0.2%的氯己定的传统漱口水。

[0227] 然后,简单地用字母数字代码标记中性标签瓶子,字母数字代码唯一标识被分配的患者(通过随机分配软件(Random Allocation Software®))。试验组织者保持读取密钥不被知晓直至评估结束,以防止被选中进行评估的志愿者患者或操作员意识到他们试验的是哪种类型的漱口水。然后根据“双盲”标准进行试验。

[0228] 在研究开始之前,所有患者都接受了专业的口腔卫生操作,以清除现有的软硬牙菌斑沉积,并将待分析的牙周指数归零:

[0229] -菌斑指数(PI),表示存在的菌斑数量。

[0230] -牙龈指数(GI),表示牙龈炎症程度。

[0231] -染色指数(SI),表示色素沉着的程度。

[0232] 菌斑指数、牙龈指数和染色指数根据实施例1使用的相同方法分析。

[0233] 将60位患者分为相同数量的3组,并分配到A组(产品A)、B组(产品B)、或C组(产品C),然后向每位患者分配2瓶相应产品,以足够覆盖整个使用周期。

[0234] 患者使用交付的产品进行14天的漱口周期,以及定期处方的基于氯己定的抗菌治疗。周期包括使用15mL纯产品漱口一分钟,每天进行2次。在使用漱口水期间,患者没有刷牙或使用任何其它口腔卫生工具。最后,患者被要求在漱口前后一小时内不服用能够导致色素沉积的物质,例如咖啡、茶、红酒或香烟,并在任何情况下都通过填写一份特殊表格的方

式报告他们一天中可能摄入的物质。

[0235] 在7天和14天后,除了SI外,还测量了牙周参数PI和GI。14天后,如果手术愈合能够恢复,患者恢复正常的卫生程序。

[0236] 所有的数据都由一名单独的检查人员收集在专用文件夹中,然后通过分析程序和电子表格进行分析。方差分析采用ANOVA检验进行统计分析。

[0237] 结果

[0238] 在60名被选中参加试验的志愿者患者中,有57人完成了研究。2名患者(A组1名,B组1名)在7天随访未出现,1名(A组)在14天随访中未出现。

[0239] 步骤没有中断,评估环节也没有延迟。患者在他们接受的治疗周期内保持了相似的饮食方案,特别是在他们被要求在相应的交付单上报告的染色物质的摄入上没有实质性的差异。

[0240] 在进行的测量中,菌斑指数和牙龈指数的值在所有类型的漱口水中都显示出相似的趋势(图7和图8)。这一发现证实了之前进行并在实施例1中描述的试验结果。

[0241] 特别是,在观察期间,大多数病例的牙齿表面都有明显的渐进性的牙菌斑积累,在手术缝合线和翻瓣的存在下更为明显。借助牙周探针对菌斑数量的评估显示,实际上在第一周的积累基本不可见(PI=0或1),在第二周则通过牙周探针表现出来(几个受试者的PI=2)。然而,从收集到的与PI和GI相关的数据来看,三种漱口水配方之间没有产生统计学上的显著差异。

[0242] 与许多其它关于氯己定的研究类似,尽管存在菌斑,但在分析牙龈指数时,除了少数受试者出现边缘水平的轻微牙龈发红外(GI=1),三组均未发现特别的牙龈炎症状态。该图(图8)也与之前对实施例1中所述的相同配方进行的试验一致。

[0243] 然而,与之前实施例1获得的结果相比,染色指数(SI)的记载显示出了显著性差异:3种漱口水在牙齿色素沉着的发展中实际显示出了不同的趋势,如图9所示。

[0244] 关于平均SI值的分析实际上证实了,与不含ADS的含有氯己定的对照漱口水(产品C)相比,配备ADS系统的漱口水(产品A和B)具有有效的抗色素沉着作用,这在7天观察和14天观察中都具有统计显著性。

[0245] 事实上,多年来人们已经知道,ADS成分能够减少因使用含有氯己定的抗菌剂而导致的牙齿色素沉着,而不抑制其抗牙菌斑活性。ADS系统的作用会受到受试者在使用期间摄入的致色物质的数量的影响,但良好的饮食控制和对医生处方的遵守,与抗色素沉着系统一起,即使在实际临床使用的条件下,也可以保证明显的抗染色效果。使用ADS系统的两组(产品A和B)和未使用ADS系统的一组(产品C)之间的SI测量值的差异在7天和14天均有统计显著性。令人惊讶的是,与实施例1中对数量更有限的受试者进行的试验相比,在本试验中,含有ADS/NAC抗染色系统的漱口水(产品B)显示出了更少色素沉着的发生趋势,其即使仅在14天后,与A组相比也是统计显著性的。

[0246] 结论

[0247] 根据收集和分析的结果,可以说被本试验纳入分析并在氯己定漱口水配方中引入的抗染色系统(防变色系统,ADS®)证实了文献的结果(Van Swaaij BWM等人."Does chlorhexidine mouthwash,with an anti-discoloration system,reduce tooth surface discoloration without losing its efficacy?A systematic review and

meta-analysis."Int J Dent Hyg.2020Feb;18(1):27-43),并与传统的含氯己定漱口水相比,似乎能有效地抵御牙齿色素沉着的发生。

[0248] 从本研究获得的数据来看,ADS®抗染色系统(产品A)似乎不能完全消除牙齿色素沉着的问题。牙齿染色实际上与多种因素有关,首先是处方的依从性,但也与牙科治疗后医生建议的行为有关。然而,通过简单分析染色指数值(图9)可以观察到,使用有ADS系统的漱口水14天后获得的色素沉着实体仍远低于值1(低色素沉着),而对于传统的CHX酒精漱口水则介于值1和值2(色素沉着明显)之间,峰值甚至超过值2。此外,在7天和14天的观察中,三种漱口水的SI值之间的差异具有统计显著性,支持了使用含有ADS系统的漱口水(产品A和B)。

[0249] 对于在含有ADS和DNA系统的漱口水(产品B)中引入新的NAC组分,根据本发明,可以观察到氯己定抗菌功效的保持,以及,同时,在第7天,牙齿色素沉着的程度进一步减少,在第14天超越了所有的组。在这一试验中,漱口水A(产品A:CHX-ADS-DNA)和漱口水B(产品B:CHX-ADS-DNA-NAC)之间的差异仅在使用14天后就具有统计显著性,支持了本发明相关的产品B(CHX-ADS-DNA-NAC)。在健康志愿者上进行的实施例1显示,在含有氯己定和ADS系统的漱口水中加入NAC,在减少牙齿色素沉着方面有进一步的益处。

[0250] 另一方面,在本实施例中,牙齿染色减少的差异更为明显,如前所述,观察14天后达到显著的程度。

[0251] 为了解释实施例1和3的结果之间的差异提出了一些假设。首先,实施例3是在实际接受需要暂停口腔卫生程序(举例来说,拔牙、种植手术、牙龈手术)的牙科治疗的患者中进行的。在这种情况下,与健康志愿者(实施例1)相比,患者可能更倾向于遵守建议,最重要的是,他们可能已经放弃了刷牙的引诱,这在健康志愿者参加的研究中是无法真正验证的。菌斑的大量积累,以及由此导致的色原的大量积累,可能会放大抗染色系统的好处,尤其是在那些最需要的区域,比如那些有手术伤口和缝合线的区域。已经纳入的大量患者(A组=28,B组=29,C组=30)以及实际临床接受手术治疗的患者的性质(非实施例1中的健康志愿者)使这一试验特别令人感兴趣:这似乎证实了文献中已知的ADS系统与N-乙酰半胱氨酸(NAC)的结合在临床条件下可以增强单独ADS的抗染色作用,在患者依从性和良好的治疗效果方面具有进一步的益处。

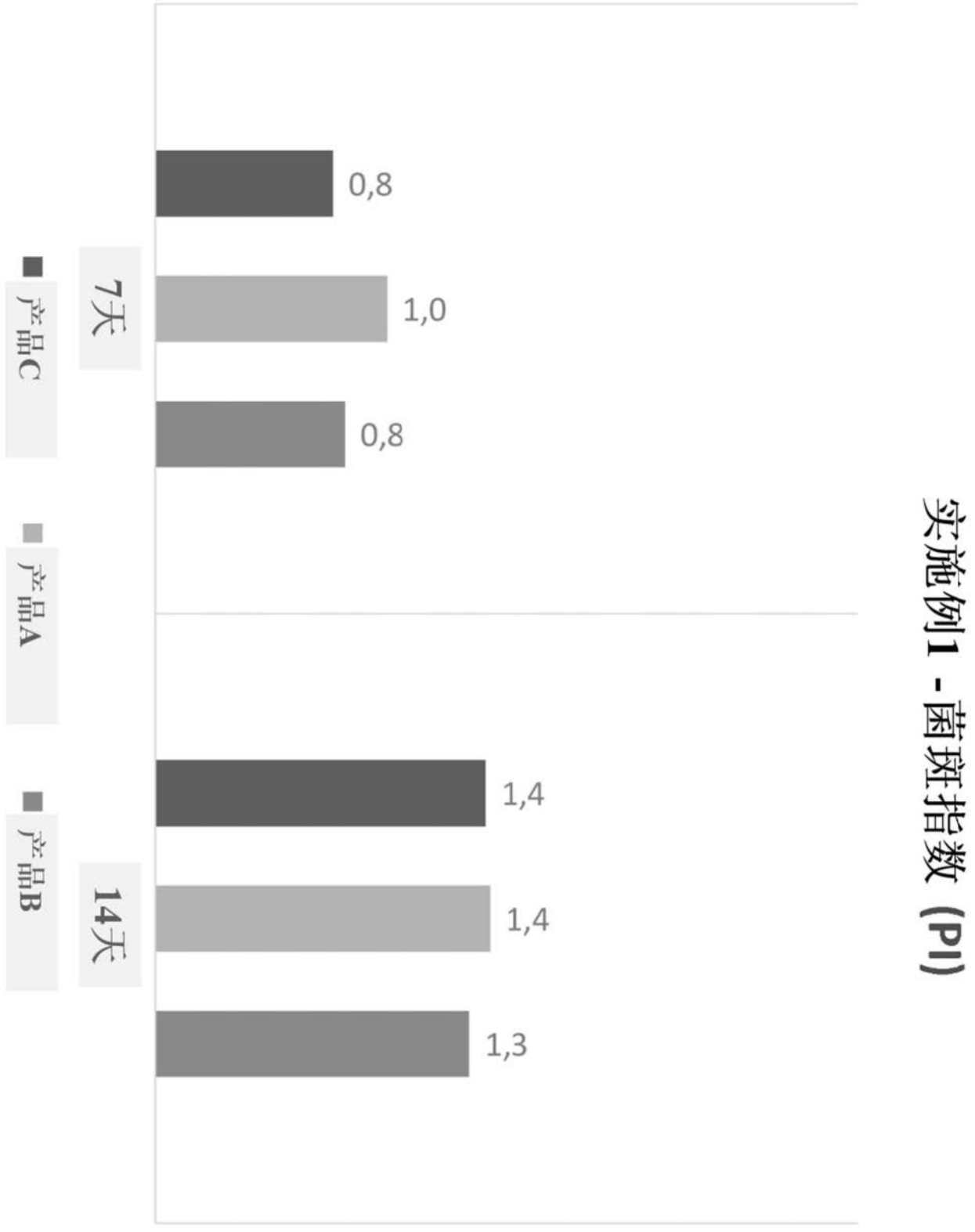


图1

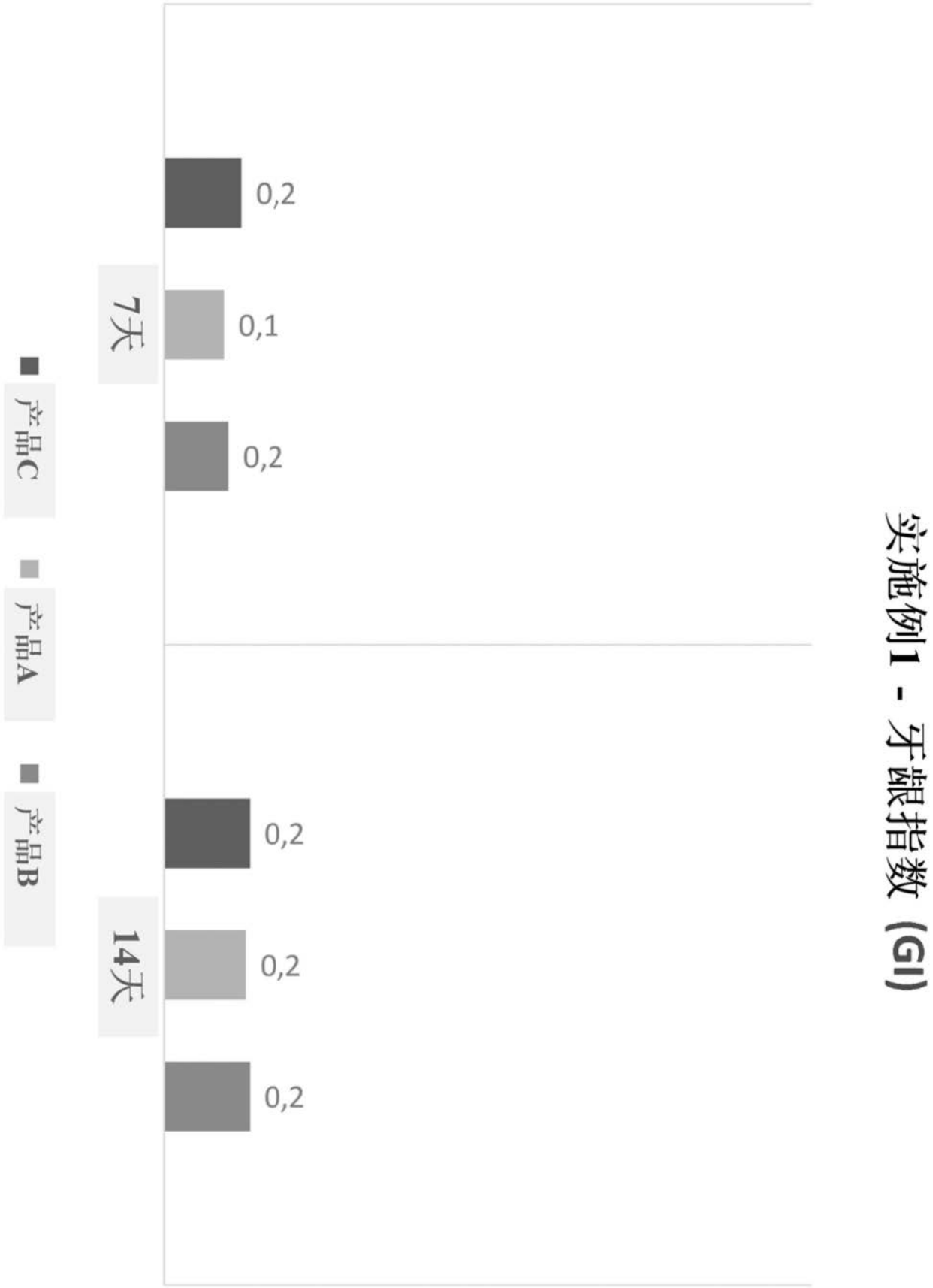


图2

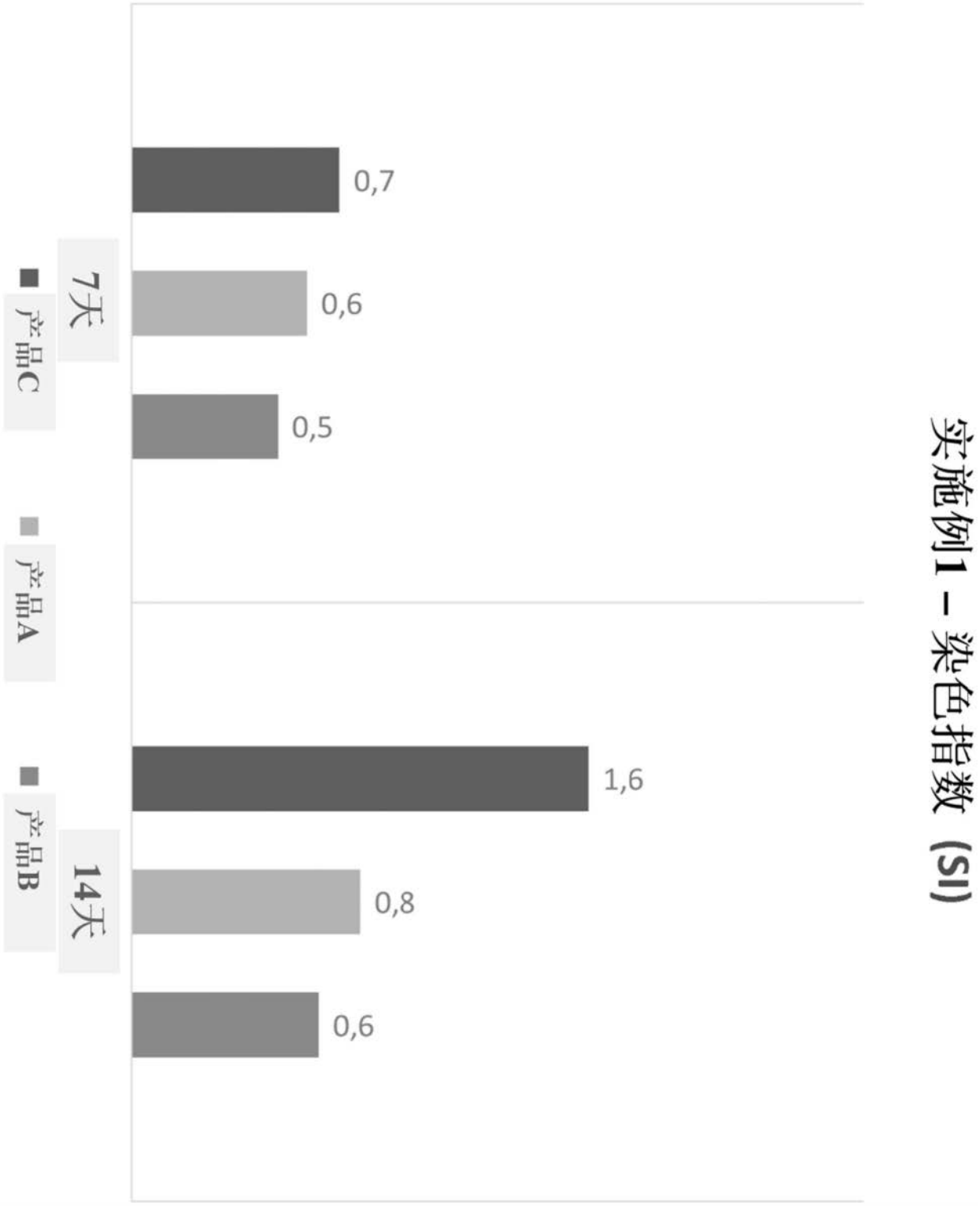


图3

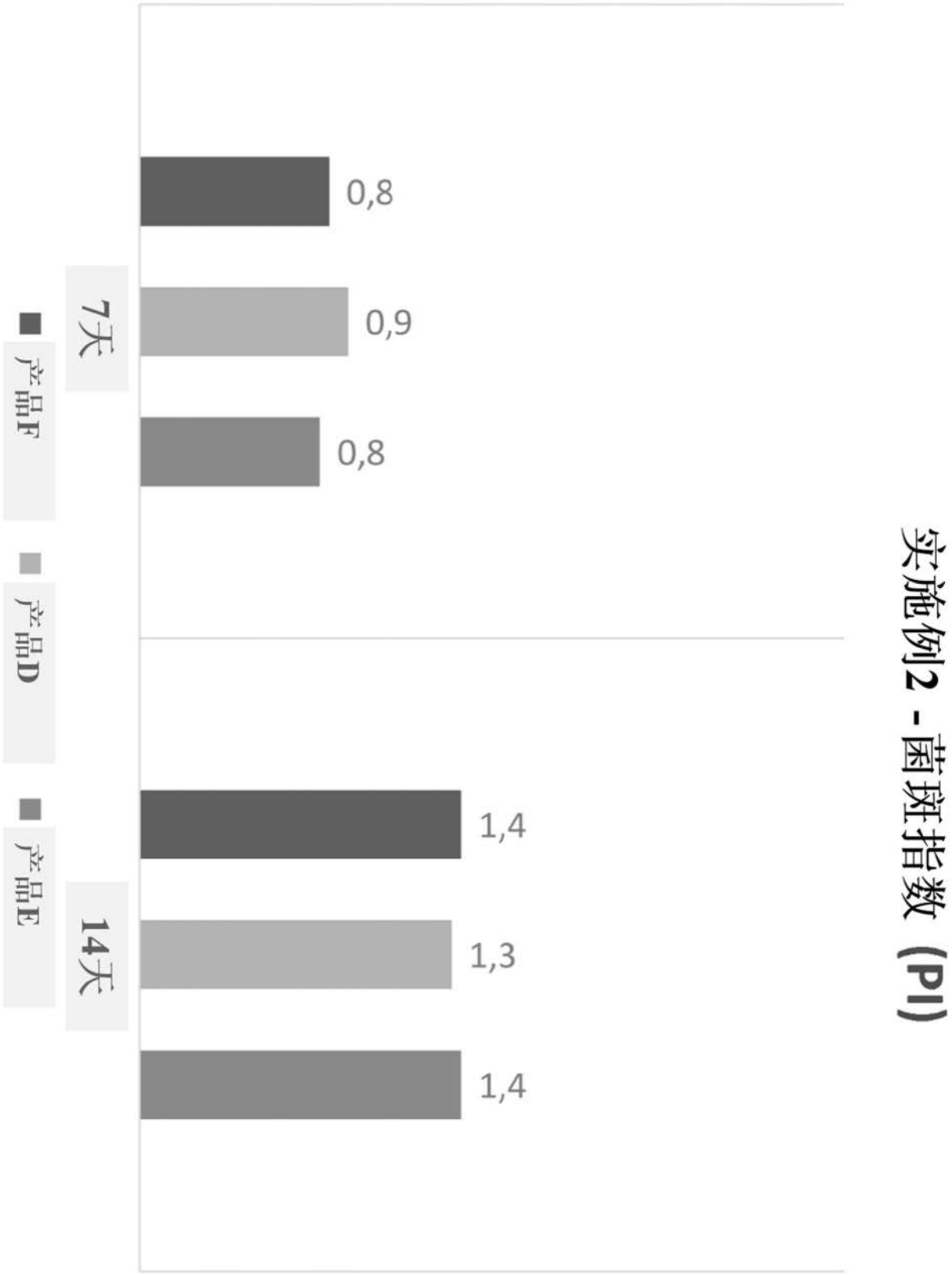


图4

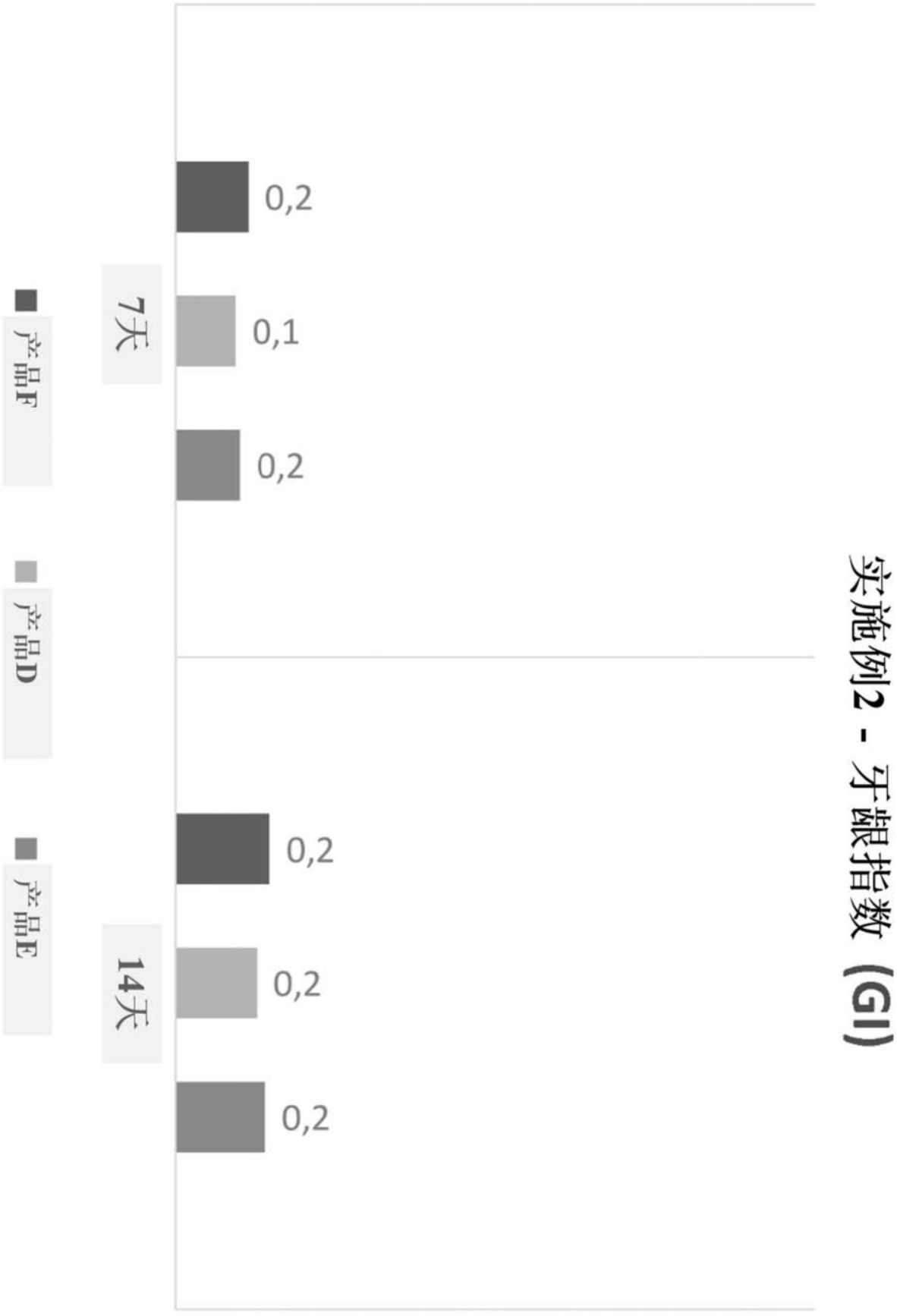


图5

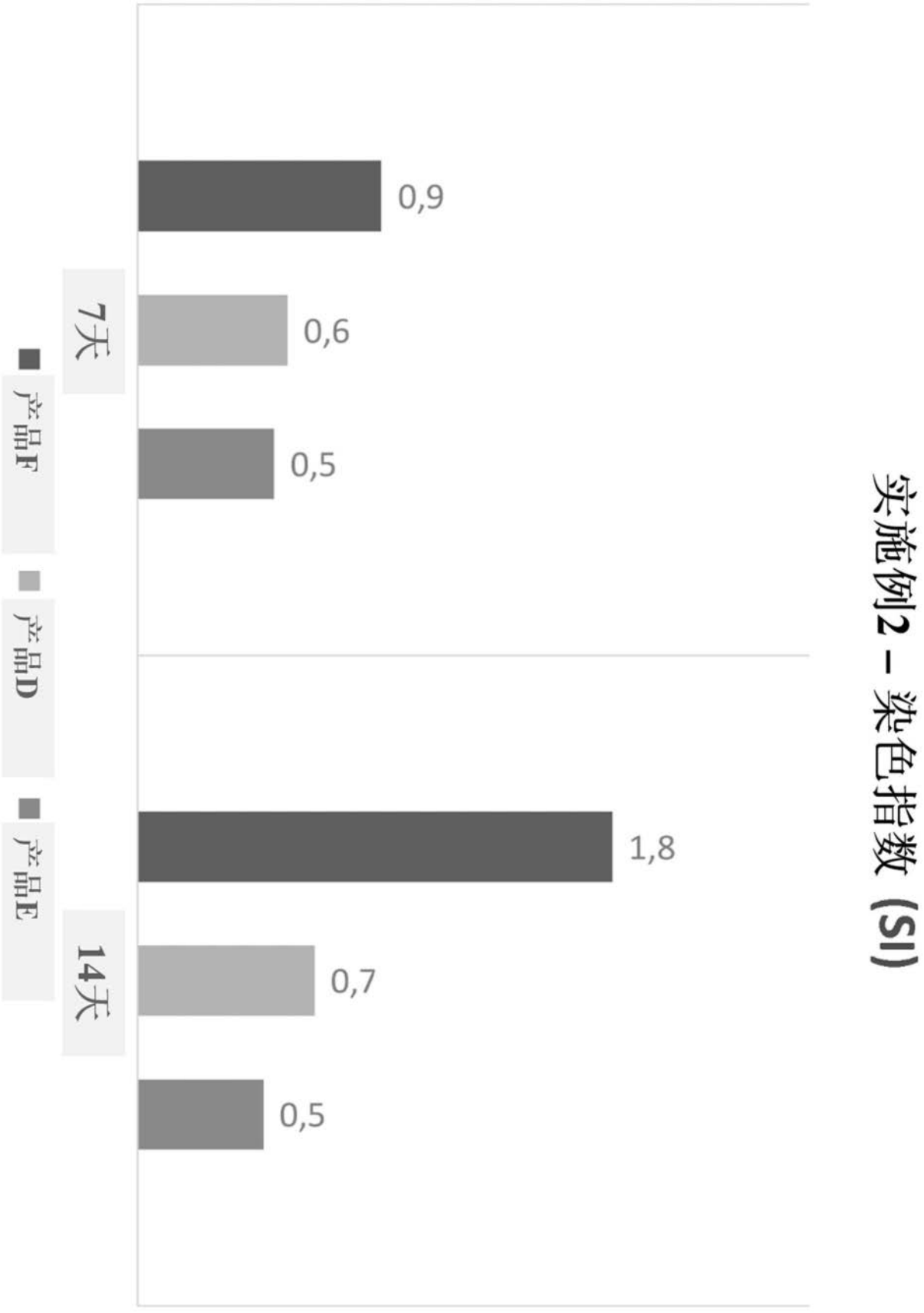


图6


实施例3 - 菌斑指数 (PI)
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
0,75
0,73
0,78
1,23
1,37
1,31
PI 7天
PI 14天
产品C
产品A
产品B

图7

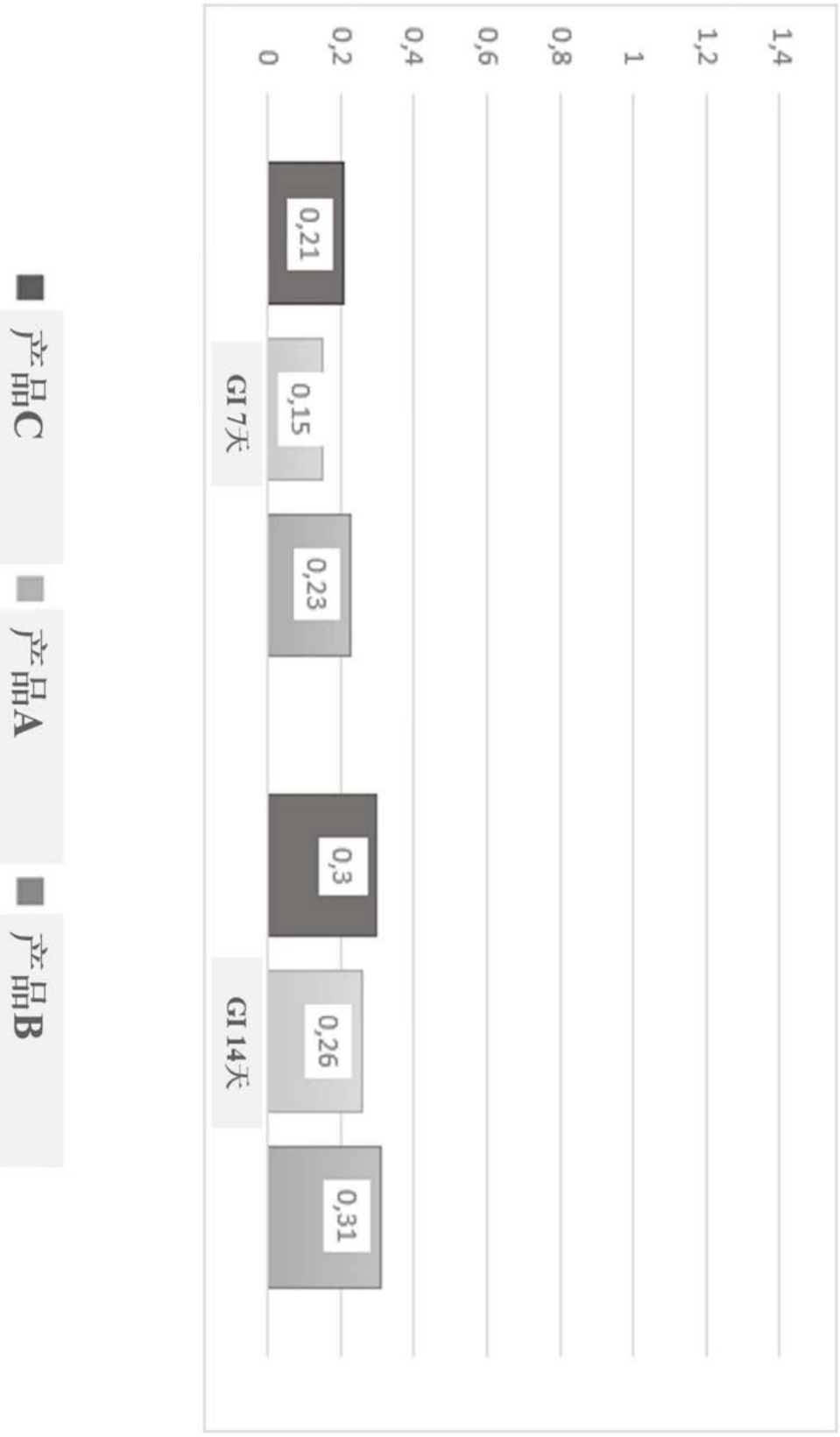

实施例3 - 牙龈指数 (GI)
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0,21
0,15
0,23
0,3
0,26
0,31
GI 7天
GI 14天
产品C
产品A
产品B

图8

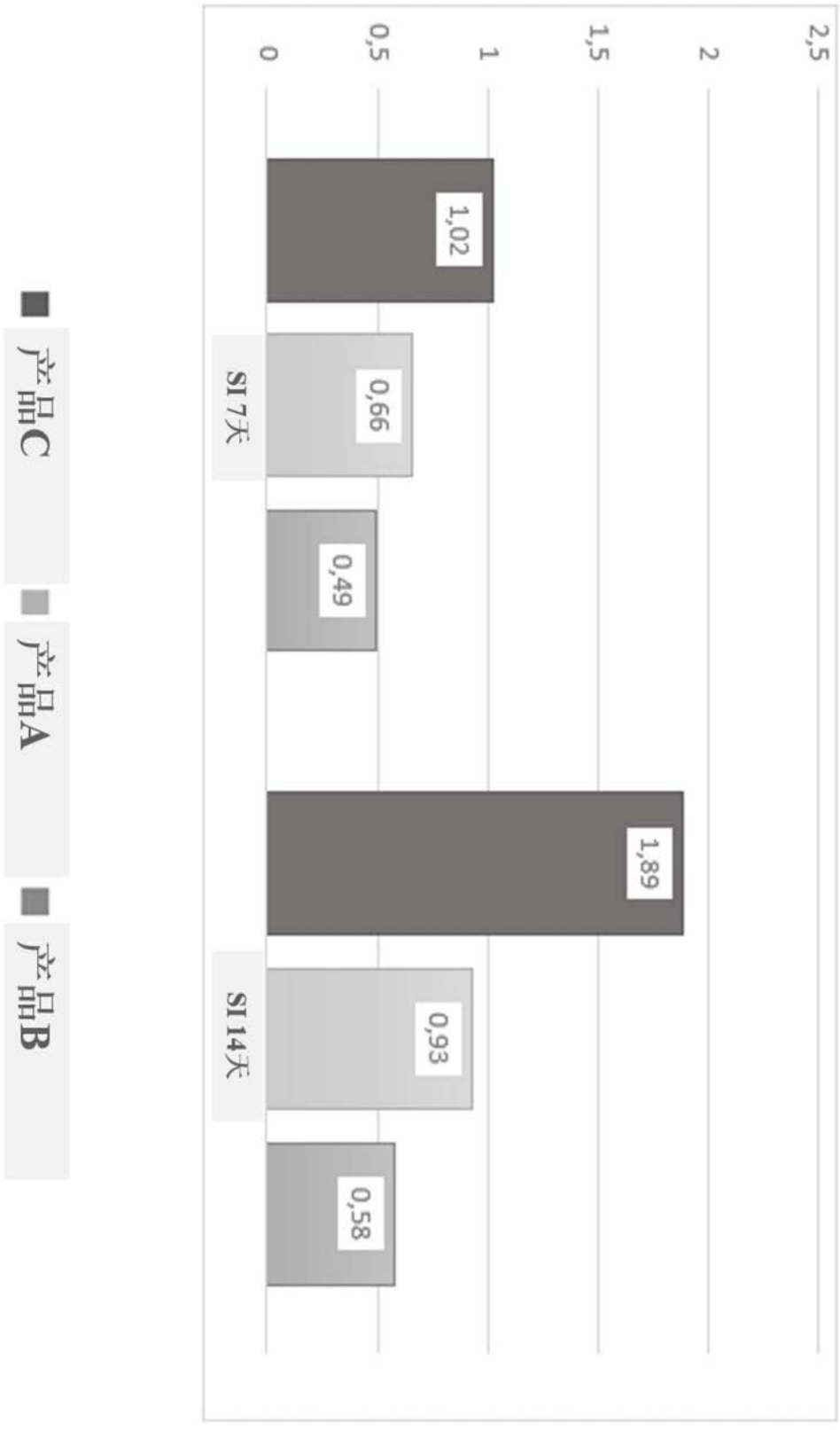

实施例3 – 染色指数 (SI)
2,5
2
1,5
1
0,5
0
1,02
0,66
0,49
1,89
0,93
0,58
SI 7天
SI 14天
产品C
产品A
产品B

图9