

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 8/84 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480012320.3

[43] 公开日 2006 年 6 月 7 日

[11] 公开号 CN 1784212A

[22] 申请日 2004.5.7

[21] 申请号 200480012320.3

[30] 优先权

[32] 2003.5.7 [33] US [31] 60/468,797

[86] 国际申请 PCT/US2004/014208 2004.5.7

[87] 国际公布 WO2004/100884 英 2004.11.25

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.7

[71] 申请人 DMI 生物科学公司

地址 美国科罗拉多州

[72] 发明人 理查德·L·尤克尔

戴维·巴-奥尔

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 张平元

权利要求书 11 页 说明书 31 页 附图 1 页

[54] 发明名称

口腔护理方法和产品

[57] 摘要

本发明提供治疗动物口腔组织的方法、口腔护理产品和试剂盒。尤其，本发明提供的方法、口腔护理产品和试剂盒使用或包含非-肽聚胺螯合剂，最优选曲恩汀，或其生理学上可接受的盐，该螯合剂能抑制促炎细胞因子尤其是白介素 8 从口腔组织细胞的释放并能减少活性氧类 (ROS) 对这些组织造成的损伤。

- 1、一种抑制促炎细胞因子从动物口腔组织细胞释放的方法，包括使该组织与有效量的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。
- 5 2、权利要求1的方法，其中白介素8从动物口腔组织细胞的释放被抑制。
- 3、权利要求1的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐被包含在口腔护理组合物中。
- 4、权利要求3的方法，其中该口腔护理组合物为口腔洗净剂或口腔冲
10 洗剂。
- 5、权利要求3的方法，其中该口腔护理组合物为漱口剂、喷雾剂或溶液。
- 6、权利要求3的方法，其中该口腔护理组合物为凝胶、糊剂或粉末。
- 7、权利要求3的方法，其中该口腔护理组合物为软膏或乳膏。
- 15 8、权利要求3的方法，其中该口腔护理组合物为胶质、锭剂、或 mint。
- 9、权利要求3的方法，其中该口腔护理组合物为牙齿增白组合物。
- 10、权利要求1的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐被包含在口腔护理器具中。
- 11、权利要求1的方法，其中作为预防性口腔治疗方案的一部分使该组
20 织与非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。
- 12、权利要求1的方法，其中使该组织在手术前、手术中、手术后、或其组合与非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。
- 13、权利要求1的方法，其中使该组织在拔牙前、拔牙中、拔牙后、或其组合与非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。
- 25 14、一种治疗动物口腔组织炎症的方法，包括使该组织与有效量的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。
- 15、权利要求14的方法，其中作为预防性口腔治疗方案的一部分使该组织与非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。
- 16、权利要求14的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受
30 的盐被包含在口腔护理组合物中。
- 17、权利要求14的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受

的盐被包含在口腔护理器具中。

18、一种治疗动物口腔组织炎性疾病或病症的方法，包括使该组织与有效量的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。

19、权利要求 18 的方法，其中该疾病或病症为牙龈炎。

5 20、权利要求 18 的方法，其中该疾病或病症为牙周炎。

21、权利要求 18 的方法，其中作为预防性口腔治疗方案的一部分使该组织与非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。

22、权利要求 18 的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐被包含在口腔护理组合物中。

10 23、权利要求 22 的方法，其中该口腔护理组合物为口腔洗净剂或口腔冲洗剂。

24、权利要求 22 的方法，其中该口腔护理组合物为漱口剂、喷雾剂或溶液。

25、权利要求 22 的方法，其中该口腔护理组合物为凝胶、糊剂或粉末。

15 26、权利要求 22 的方法，其中该口腔护理组合物为软膏或乳膏。

27、权利要求 22 的方法，其中该口腔护理组合物为胶质、锭剂、或 mint。

28、权利要求 22 的方法，其中该口腔护理组合物为牙齿增白组合物。

29、权利要求 18 的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐被包含在口腔护理器具中。

20 30、一种减少活性氧类(ROS)对动物口腔组织造成损伤的方法，包括使该组织与有效量的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。

31、权利要求 30 的方法，其中作为预防性口腔治疗方案的一部分对该组织进行治疗。

25 32、权利要求 30 的方法，其中该 ROS 是因使用释放活性氧或过氧化氢的牙齿增白剂而产生的。

33、权利要求 30 的方法，其中该 ROS 是因使用烟草产品而产生的。

34、权利要求 30 的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐被包含在口腔护理组合物中。

30 35、权利要求 30 的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐被包含在口腔护理器具中。

36、一种增白动物一个或多个牙齿的方法，包括使该一个或多个牙齿，

动物口腔的另一组织或这两者与有效量的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。

37、权利要求 36 的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐被包含在口腔护理组合物中。

5 38、权利要求 36 的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐被包含在牙齿增白组合物中。

39、权利要求 38 的方法，其中该牙齿增白组合物还包含释放活性氧或过氧化氢的牙齿增白剂。

10 40、权利要求 36 的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐被包含在口腔护理器具中。

41、权利要求 40 的方法，其中该器具为注射器、牙托或牙槽。

42、权利要求 40 的方法，其中该器具为磨带。

43、权利要求 1-42 中任一项的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂具有下式：



15 其中：

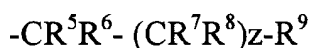
每个 x 可以独立地为 2 或 3；

y 为 1 ~ 10；

每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同；

20 每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以为 H、烷基、链烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、链烯氧基、芳氧基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的链烯基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的链烯基、芳氧烷基、烷氧芳基、氨基烷基、氨基链烯基、氨基芳基、氨基芳烷基、羟烷基、羟链烯基、羟芳基或羟芳基烷基；并且

25 每个 R^1 和 R^2 也可以为：



其中：

30 每个 R^5 、 R^6 和 R^7 可以相同或不同，并且每个 R^5 、 R^6 或 R^7 可以为 H、烷基、链烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、链烯氧基、芳氧基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的烷基、被一个

或更多个氧原子(-O-)间断的链烯基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的链烯基、芳氧烷基、烷氧芳基、氨基烷基、氨基链烯基、氨基芳基、氨基芳烷基、羟烷基、羟链烯基、羟芳基或羟芳基烷基；

R^8 可以为H、羟基、氨基、烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、烷氧基、芳基、芳氧烷基或烷氧芳基；

R^9 可以为 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{10})_3$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、烷芳基、或烷杂芳基。

R^{10} 可以为H、烷基、芳基或杂芳基；并且

z 为0~6。

44、权利要求43的方法，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 都为H，每个 x 独立地为2或3，并且 y 为1~5。

45、权利要求44的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂为二亚乙基三胺、曲恩汀、四亚乙基五胺、五亚乙基六胺、六亚乙基七胺、二亚丙基三胺、三亚丙基四胺、四亚丙基五胺、五亚丙基六胺、六亚丙基七胺、N,N'-双(2-氨基丙基)丙二胺或N,N'-双(2-氨基丙基)乙二胺。

46、权利要求45的方法，其中该非-肽聚胺螯合剂为曲恩汀。

47、一种治疗动物口腔组织的方法，包括使该组织与大约0.002mg~大约2.20mg的曲恩汀或其生理学上可接受的盐相接触。

48、权利要求47的方法，其中该组织与大约0.25mg~大约1.25mg的曲恩汀或其生理学上可接受的盐相接触。

49、权利要求47的方法，其中该组织与大约0.50mg~大约0.60mg的曲恩汀或其生理学上可接受的盐相接触。

50、权利要求47的方法，其中该组织与曲恩汀或其生理学上可接受的盐相接触每天两次或更多次。

51、权利要求47的方法，其中作为预防性口腔治疗方案的一部分使该组织与曲恩汀或其生理学上可接受的盐相接触。

52、一种治疗动物口腔组织疾病或病症的方法，包括使该组织与大约0.002mg~大约2.20mg的曲恩汀或其生理学上可接受的盐相接触。

53、权利要求52的方法，其中该组织与大约0.25mg~大约1.25mg的曲恩汀或其生理学上可接受的盐相接触。

54、权利要求 52 的方法，其中该组织与大约 0.50mg ~ 大约 0.60mg 的曲恩汀或其生理学上可接受的盐相接触。

55、权利要求 52 的方法，其中该组织与曲恩汀或其生理学上可接受的盐相接触每天两次或更多次。

5 56、权利要求 52 的方法，其中作为预防性口腔治疗方案的一部分使该组织与曲恩汀或其生理学上可接受的盐相接触。

57、权利要求 52 的方法，其中该疾病或病症为牙龈炎。

58、权利要求 52 的方法，其中该疾病或病症为牙周炎。

59、权利要求 1-58 中任一项的方法，其中该动物为人。

10 60、权利要求 1-58 中任一项的方法，其中该方法还包括使该组织与有效量的另一种金属-结合的化合物接触。

61、一种口腔护理器具，包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐。

62、权利要求 61 的器具，其中该非-肽聚胺螯合剂具有下式：

15
$$\text{NR}^1\text{R}^2 [-(\text{CR}^3\text{R}^4)_x-\text{NR}^1]_y-(\text{CR}^3\text{R}^4)_x-\text{NR}^1\text{R}^2$$

其中：

每个 x 可以独立地为 2 或 3；

y 为 1 ~ 10；

每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同；

20 每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以为 H、烷基、链烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、链烯氧基、芳氧基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的链烯基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的链烯基、芳氧烷基、烷氧芳基、氨基烷基、氨基链烯基、氨基芳基、氨基芳烷基、羟烷基、羟链烯基、羟芳基或羟芳基烷基；并且

25 每个 R^1 和 R^2 也可以为：

$$-\text{CR}^5\text{R}^6-(\text{CR}^7\text{R}^8)_z-\text{R}^9$$

其中：

30 每个 R^5 、 R^6 和 R^7 可以相同或不同，并且每个 R^5 、 R^6 或 R^7 可以为 H、烷基、链烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、链烯氧基、芳氧基、被一个或更多

个氧原子(-O-)间断的烷基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的链烯基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的链烯基、芳氧烷基、烷氧芳基、氨基烷基、氨基链烯基、氨基芳基、氨基芳烷基、羟烷基、羟链烯基、羟芳基或羟芳基烷基;

- 5 R^8 可以为 H、羟基、氨基、烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、烷氧基、芳基、芳氧烷基或烷氧芳基;

R^9 可以为 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(OR^{10})_3$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、烷芳基、或烷杂芳基。

R^{10} 可以为 H、烷基、芳基或杂芳基; 并且

- 10 z 为 0~6。

63、权利要求 62 的器具, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 都为 H, 每个 x 独立地为 2 或 3, 并且 y 为 1~5。

- 64、权利要求 63 的器具, 其中该非-肽聚胺螯合剂为二亚乙基三胺、曲恩汀、四亚乙基五胺、五亚乙基六胺、六亚乙基七胺、二亚丙基三胺、三
15 亚丙基四胺、四亚丙基五胺、五亚丙基六胺、六亚丙基七胺、N, N'-双(2- 氯乙基)丙二胺或 N, N'-双(2-氯丙基)乙二胺。

65、权利要求 64 的器具, 其中该非-肽聚胺螯合剂为曲恩汀。

66、权利要求 61-65 中任一项的口腔护理器具, 该器具为缝线或牙线。

- 67、权利要求 61-65 中任一项的口腔护理器具, 该器具为注射器、牙托
20 或牙槽。

68、权利要求 61-65 中任一项的口腔护理器具, 该器具为磨带。

69、权利要求 68 的口腔护理器具, 其中该磨带还包含释放活性氧或过氧化氢的牙齿增白剂。

- 70、一种口腔护理组合物, 包含药学上可接受的载体和大约 0.001% ~
25 大约 25 重量%的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐。

71、权利要求 70 的组合物, 其中该非-肽聚胺螯合剂具有下式:



其中:

每个 x 可以独立地为 2 或 3;

- 30 y 为 1~10;

每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同；

每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以为 H、烷基、链烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、链烯氧基、芳氧基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的链烯基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的链烯基、芳氧烷基、烷氧芳基、氨基烷基、氨基链烯基、氨基芳基、氨基芳烷基、羟烷基、羟链烯基、羟芳基或羟芳基烷基；并且

每个 R^1 和 R^2 也可以为：



10 其中：

每个 R^5 、 R^6 和 R^7 可以相同或不同，并且每个 R^5 、 R^6 或 R^7 可以为 H、烷基、链烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、链烯氧基、芳氧基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的链烯基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的链烯基、芳氧烷基、烷氧芳基、氨基烷基、氨基链烯基、氨基芳基、氨基芳烷基、羟烷基、羟链烯基、羟芳基或羟芳基烷基；

R^8 可以为 H、羟基、氨基、烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、烷氧基、芳基、芳氧烷基或烷氧芳基；

R^9 可以为 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(OR^{10})_3$ 、 $-COR^{10}$ 、
20 $-N(R^{10})_2$ 、烷芳基、或烷杂芳基。

R^{10} 可以为 H、烷基、芳基或杂芳基；并且

z 为 0~6。

72、权利要求 71 的组合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 都为 H，每个 x 独立地为 2 或 3，并且 y 为 1~5。

25 73、权利要求 72 的组合物，其中该非-肽聚胺螯合剂为二亚乙基三胺、曲恩汀、四亚乙基五胺、五亚乙基六胺、六亚乙基七胺、二亚丙基三胺、三亚丙基四胺、四亚丙基五胺、五亚丙基六胺、六亚丙基七胺、N,N'-双(2-氨基乙基)丙二胺或 N,N'-双(2-氨基丙基)乙二胺。

74、权利要求 73 的组合物，其中该非-肽聚胺螯合剂为曲恩汀。

30 75、权利要求 70-74 中任一项的组合物，包含大约 2.5%~大约 12.5%

的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐。

76、权利要求 75 的组合物，包含大约 5.0% ~ 大约 6.0% 的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐。

77、权利要求 70-76 中任一项的组合物，其中该组合物为洗净剂、冲洗
5 剂、漱口剂、喷雾剂或溶液。

78、权利要求 70-76 中任一项的组合物，其中该组合物为凝胶、糊剂或粉末。

79、权利要求 70-76 中任一项的组合物，其中该组合物为软膏或乳膏。

80、权利要求 70-76 中任一项的组合物，其中该组合物为涂胶、锭剂或
10 mint。

81、一种牙齿增白组合物，包含药学上可接受的载体和非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐。

82、权利要求 81 的组合物，其中该非-肽聚胺螯合剂具有下式：



15 其中：

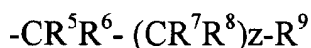
每个 x 可以独立地为 2 或 3；

y 为 1 ~ 10；

每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同；

每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以为 H、烷基、链烯基、芳基、芳烷基、烷
20 氧基、链烯氧基、芳氧基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的链烯基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的链烯基、芳氧烷基、烷氧芳基、氨基烷基、氨基链烯基、氨基芳基、氨基芳烷基、羟烷基、羟链烯基、羟芳基或羟芳基烷基；并且

25 每个 R^1 和 R^2 也可以为：



其中：

每个 R^5 、 R^6 和 R^7 可以相同或不同，并且每个 R^5 、 R^6 或 R^7 可以为 H、
烷基、链烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、链烯氧基、芳氧基、被一个或更多
30 个氧原子(-O-)间断的烷基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的烷基、被一个

或更多个氧原子(-O-)间断的链烯基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的链烯基、芳氧烷基、烷氧芳基、氨基烷基、氨基链烯基、氨基芳基、氨基芳烷基、羟烷基、羟链烯基、羟芳基或羟芳基烷基;

R^8 可以为 H、羟基、氨基、烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、烷氧基、芳基、芳氧烷基或烷氧芳基;

R^9 可以为 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{10})_3$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、烷芳基、或烷杂芳基。

R^{10} 可以为 H、烷基、芳基或杂芳基; 并且

z 为 0~6。

83、权利要求 82 的组合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 都为 H, 每个 x 独立地为 2 或 3, 并且 y 为 1~5。

84、权利要求 83 的组合物, 其中该非-肽聚胺螯合剂为二亚乙基三胺、曲恩汀、四亚乙基五胺、五亚乙基六胺、六亚乙基七胺、二亚丙基三胺、三亚丙基四胺、四亚丙基五胺、五亚丙基六胺、六亚丙基七胺、N, N'-双(2-氨基乙基)丙二胺或 N, N'-双(2-氨基丙基)乙二胺。

85、权利要求 84 的组合物, 其中该非-肽聚胺螯合剂为曲恩汀。

86、权利要求 81-85 中任一项的组合物, 其中该组合物还包含释放活性氧或过氧化氢的牙齿增白剂。

87、一种包含口腔护理产品的试剂盒, 该口腔护理产品包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐。

88、权利要求 87 的试剂盒, 其中该非-肽聚胺螯合剂具有下式:



其中:

每个 x 可以独立地为 2 或 3;

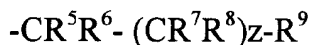
y 为 1~10;

每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同;

每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以为 H、烷基、链烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、链烯氧基、芳氧基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的链烯基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的链烯基、芳氧烷基、烷氧芳基、氨基

烷基、氨基链烯基、氨基芳基、氨基芳烷基、羟烷基、羟链烯基、羟芳基或羟芳基烷基；并且

每个 R^1 和 R^2 也可以为：



5 其中：

每个 R^5 、 R^6 和 R^7 可以相同或不同，并且每个 R^5 、 R^6 或 R^7 可以为 H、烷基、链烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、链烯氧基、芳氧基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的链烯基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的链烯基、芳氧烷基、烷氧芳基、氨基烷基、氨基链烯基、氨基芳基、氨基芳烷基、羟烷基、羟链烯基、羟芳基或羟芳基烷基；

10 R^8 可以为 H、羟基、氨基、烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、烷氧基、芳基、芳氧烷基或烷氧芳基；

15 R^9 可以为 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(OR^{10})_3$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、烷芳基、或烷杂芳基。

R^{10} 可以为 H、烷基、芳基或杂芳基；并且

z 为 0~6。

89、权利要求 88 的试剂盒，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 都为 H，每个 x 独立地为 2 或 3，并且 y 为 1~5。

20 90、权利要求 89 的试剂盒，其中该非-肽聚胺螯合剂为二亚乙基三胺、曲恩汀、四亚乙基五胺、五亚乙基六胺、六亚乙基七胺、二亚丙基三胺、三亚丙基四胺、四亚丙基五胺、五亚丙基六胺、六亚丙基七胺、N,N'-双(2-氨基乙基)丙二胺或 N,N'-双(2-氨基丙基)乙二胺。

91、权利要求 90 的试剂盒，其中该非-肽聚胺螯合剂为曲恩汀。

25 92、权利要求 87-91 中任一项的试剂盒，其中该口腔护理产品为口腔护理器具，该口腔护理器具包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐。

93、权利要求 92 的试剂盒，其中该口腔护理器具为缝线或牙线。

94、权利要求 92 的试剂盒，其中该口腔护理器具为注射器、牙托或牙槽。

30 95、权利要求 92 的试剂盒，其中该口腔护理器具为磨带。

96、权利要求 95 的试剂盒，其中该磨带还包含释放活性氧或过氧化氢的牙齿增白剂。

97、权利要求 95 的试剂盒，其中该试剂盒还包含释放活性氧或过氧化氢的牙齿增白剂。

- 5 98、权利要求 87-91 中任一项的试剂盒，其中该口腔护理产品为口腔护理组合物，该口腔护理组合物包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐。

99、权利要求 98 的试剂盒，其中该组合物为牙齿增白组合物。

100、权利要求 99 的试剂盒，其中该组合物为凝胶。

- 10 101、权利要求 98 的试剂盒，其中该试剂盒还包含含有释放活性氧或过氧化氢的牙齿增白剂的磨带。

口腔护理方法和产品

5 技术领域

本发明提供治疗动物口腔组织的方法、口腔护理产品和试剂盒。尤其是本发明提供的方法、口腔护理产品和试剂盒使用或包含非-肽聚胺螯合剂，最优选曲恩汀，或其生理学上可接受的盐，该螯合剂能抑制促炎细胞因子尤其是白介素 8 从口腔组织细胞的释放并能减少活性氧类(ROS)对这些组织造成的损伤。

发明背景

活性氧类(ROS)包括自由基(例如超氧化物阴离子和羟基、过氧基、和烷氧基自由基)和非-自由基类(例如单态氧和过氧化氢)。ROS 能够引起广泛的分子、细胞和组织损伤，并且有报道它们在多种疾病和条件中起主要作用。实际上，ROS 已经涉及到超过 100 种疾病和致病条件中，据推测 ROS 可以构成涉及所有人类疾病的通常的致病机制。Stohs, J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol., 6,205-228 (1995)。那些说明 ROS，它们的形成，它们引起分子、细胞和组织损伤的机理，以及它们涉及许多疾病和病症的综述，见例如 Manso, Rev. Port. Cardiol., 11,997-999 (1992); Florence, Aust. NZ J. Ophthalmol., 23,3-7 (1992); Stohs, J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol., 6, 205-228 (1995); Knight, Ann. Clin. Lab. Sci., 25,111-121 (1995); Kerr 等, Heart & Lung, 25,200-209 (1996); Roth, Acta Chir. Hung., 36,302-305 (1997)。

金属离子，主要是过渡金属离子，能引起 ROS 的产生和蓄积。尤其，从贮藏位置释放出的铜和铁离子是产生引起损伤的 ROS 的主要原因之一，损伤包括局部缺血/再灌注损伤和由于发烧、感冒、外伤、过度锻炼、毒素、辐射、和传染导致的损伤。Roth, Acta Chir. Hung., 36,302-305 (1997)。据报道铜和铁离子，还有其他过渡金属离子(例如钒、和铬离子)催化 ROS 的产生。见例如 Stohs, J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol., 6,205-228 (1995); Halliwell

等,FreeRadicalsIn BiologyAnd Medicine, pages 1-19 (Oxford University 1989); Marx 等,Biochem. J., 236,397-400 (1985); Quinlan 等,J. Pharmaceutical Sci., 81,611-614 (1992)。据报道其他过渡金属离子(例如镉、汞、和镍离子)和其他金属离子(例如砷和铅离子)减少天然抗氧化剂防御系统的一些分子,因而引起 ROS 的蓄积增加。见 Stohs, J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol., 6,205-228 (1995)。

ROS 可以由于多种原因而在口腔中出现。例如,ROS 出现在口腔中是由于使用烟草产品、暴露于环境因素、暴露于射线、和使用包含释放活性氧或过氧化氢的牙齿增白剂的口腔护理产品的结果。见美国专利 5,906,811, 6,228, 347 和 6,270,781 号。ROS 出现在口腔中也可以是包含炎症和/或传染的疾病和条件,包括牙龈炎、牙周炎、损伤、手术、拔牙、感冒疮、口疮和溃疡的结果。见例如美国专利 6,228, 347 和 6,270, 781 号。最后,尽管唾液的正常 pH 是 7.2,酸性条件在口腔中也经常出现,例如由于食物,特别是碳水化合物破坏的结果。见例如美国专利号 6,177, 097。酸性条件促进经铜离子从它们结合的蛋白中释放,并且如上面讨论的,游离铜离子能引起 ROS 的产生。口腔中 ROS 的出现能够引起对口腔组织的损伤。例如,在炎症牙周病中,牙周袋中发现了 ROS 和提高了的游离铁和铜离子水平,认为 ROS 在牙周组织破坏中有显著作用。见例如 Waddington 等, Oral Dis., 6:138-151 (2000)。

白介素 8(IL-8)是一种促炎细胞因子和嗜中性白细胞有效的化学引诱物和活化剂。它被报道为 T-淋巴细胞和嗜酸性细胞的化学引诱物和活化剂。IL-8 由免疫细胞(包括淋巴细胞、嗜中性白细胞、单核细胞和巨噬细胞)、成纤维细胞和内皮细胞产生。报道指出 IL-8 在很多炎症疾病包括牙龈炎和牙周疾病的发病机理中起重要作用。Sfakianakis 等, J. Periodontal Res., 37 (2): 154-160 (April 2002), Fitzgerald 等, OralMicrobiol. Immunol., 10 (5): 297-303 (October 1995), 和 Takigawa 等, J.Periodontol., 65 (11): 1002-1007 (November 1994)。最近发现,在暴露于生理学上有关浓度的铜后内皮细胞分泌显著提高水平的 IL-8(见同时待审的美国申请 10/186,168 号,于 2002 年 6 月 27 日申请,现在公开的美国申请号 US20030130185,于 2003 年 7 月 10 日公开, PCT WO03/043518,于 2003 年 5 月 30 日公开,以及 Bar-Or, Thomas, Yukl, Rael,

Shimonkevitz, Curtis 和 Winkler, “铜刺激人内皮细胞中白介素-8的合成与释放:系统炎症反应中可能的早期作用”, Shoclt, 20 (2): 154-158 (2003年8月)). 还有, 铜催化产生引起 IL-8 从其他细胞类型中释放的 ROS. 见例如, Kennedy 等, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 19 (3): 366-378 (1998).

5

发明概述

本发明提供抑制促炎细胞因子从动物口腔组织细胞中释放的方法。该方法包含使该组织与有效量的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。

10 本发明也提供治疗动物口腔组织炎症的方法。该方法包含使该组织与有效量的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。

本发明还提供治疗动物口腔组织炎性疾病或病症的方法。该方法包含使该组织与有效量的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。

15 本发明也提供减少活性氧类对动物口腔组织造成损伤的方法。该方法包含使该组织与有效量的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。

本发明还提供增白动物一个或多个牙齿的方法。该方法包含使该一个或多个牙齿、动物口腔的其他组织、或这两者与有效量的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。

20 本发明也提供治疗动物口腔组织的方法。该方法包含使该组织与大约 0.002mg ~ 大约 2.20mg 的曲恩汀或其生理学上可接受的盐相接触。

本发明还提供治疗动物口腔组织疾病或病症的方法。该方法包含使该组织与大约 0.002mg ~ 大约 2.20mg 的曲恩汀或其生理学上可接受的盐相接触。

本发明也提供口腔护理器具。该器具包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐。

25 本发明还提供口腔护理组合物。该组合物包含药学上可接受的载体和大约 0.001% ~ 大约 25% 重量的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐。

本发明也提供牙齿增白组合物。该组合物包含药学上可接受的载体和非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐。

30 本发明还提供试剂盒。该试剂盒包含口腔护理产品, 该口腔护理产品包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐。该口腔护理产品可以为口

腔护理器具或口腔护理组合物。

附图的简单说明

图 1: 图 1 说明盐酸曲恩汀 Syprine®对铜诱导的 IL-8 从人脐静脉内皮细胞(HUVEC)释放的作用。

优选实施方案的详细说明

如本说明书中应用的,“非-肽聚胺螯合剂”是指化合物(i)不是肽或蛋白质; (ii)含有 3 个或更多, 优选 4 个或更多氮原子(N's), 该氮原子被 1 个或多个, 优选 2 个或 3 个碳原子(C's)分开; 和(iii)螯合铜离子、铁离子或这两者, 并且可以螯合其他金属离子, 包括尤其是过渡金属离子。该氮原子和碳原子可能被取代, 或氮原子和/或碳原子中的一个或更多个可能被取代基取代, 这些取代基不干扰金属离子螯合并且结合时不产生化学不稳定构型。已知有很多线形和环状非-肽聚胺螯合剂, 并且它们可以从市场上获得或能够通过已知的方法制备。见例如美国专利 5,101, 041, 5, 422, 096, 5,906, 996 和 6,264, 966 号和 PCT 申请 WO 00/21941 和 WO 99/39706, 这些文献的全部公开在此引入作为参考。

在本发明实践中使用的优选非肽聚胺螯合剂为具有下式的化合物:



每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同, 并且每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以为 H、烷基(直链或支链)、链烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、链烯氧基、芳氧基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的链烯基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的链烯基、芳氧烷基、烷氧芳基、氨基烷基、氨基链烯基、氨基芳基、氨基芳烷基、羟烷基、羟链烯基、羟芳基或羟芳基烷基。此外, 每个 R^1 和 R^2 可以为 $-\text{CR}^5\text{R}^6-(\text{CR}^7\text{R}^8)_z-\text{R}^9$ 。

每个 R^5 、 R^6 和 R^7 可以相同或不同, 并且每个 R^5 、 R^6 或 R^7 可以为 H、烷基(直链或支链)、链烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、链烯氧基、芳氧基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的烷基、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的链烯基、被一个或更多个氮原子(-N-)间断的

间断的链烯基、芳氧烷基、烷氧芳基、氨基烷基、氨基链烯基、氨基芳基、氨基芳烷基、羟烷基、羟链烯基、羟芳基或羟芳基烷基。

R^8 可以为 H、羟基、氨基、烷基(直链或支链)、被一个或更多个氧原子(-O-)间断的烷基、烷氧基、芳基、芳氧烷基或烷氧芳基。

- 5 R^9 可以为下列基团: $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{10})_3$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、烷芳基、或烷杂芳基。

R^{10} 可以为 H、烷基(直链或支链)、芳基或杂芳基。

每个 x 可以独立地为 2 或 3, y 为 1~10(优选 1~5, 更优选 2~4, 最优选 2), 并且 z 为 0~6。

- 10 非-肽聚胺螯合剂的生理学上可接受的盐也能在本发明实践中使用。生理学上可接受的盐包括常规非毒性盐, 比如衍生于无机酸(比如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)的盐、衍生于有机酸(比如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸等)的盐、或衍生于无机和有机碱(比如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)的盐。所述盐用常规方法制备, 例如用酸中和该化合物的游离碱形式制备。
- 15

- 金属离子尤其是铜和/或铁离子与非-肽聚胺螯合剂和它们的生理学可接受的盐的结合, 抑制(即减少或阻止)ROS 的产生和/或由这些金属离子引起的 ROS 蓄积。结果是, 在没有金属离子结合的条件下能够由 ROS 引起的损伤被减少。此外, 铜离子与非-肽聚胺螯合剂和它们的生理学可接受的盐的结合, 抑制(即减少或阻止)促炎细胞因子尤其是 IL-8 从细胞中的释放。因此非-肽聚胺螯合剂和它们的生理学可接受的盐能够被用来治疗动物口腔组织的炎症及炎性疾病和病症。
- 20

- 优选非-肽聚胺螯合剂为其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 都为 H, 每个 x 独立地为 2 或 3, 并且 y 为 1~5 的化合物。所述优选的非-肽聚胺螯合剂包括二亚乙基三胺、曲恩汀、四亚乙基五胺、五亚乙基六胺、六亚乙基七胺、二亚丙基三胺、三亚丙基四胺、四亚丙基五胺、五亚丙基六胺、六亚丙基七胺、N, N'-双(2-氨基乙基)丙二胺和 N, N'-双(2-氨基丙基)乙二胺。
- 25

- 最优选用于本发明实践的是曲恩汀。曲恩汀以三亚乙基四胺, N, N'-双(2-氨基乙基)-1,2-乙二胺以及其他名字已知。见 The Merck Index, 1382 页, 登记号 9483(第
- 30

10 版, 1983)。它的化学式为 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ 。
曲恩汀和它的生理学上可接受的盐可以从例如 Merck & Co. , Inc. , USA,
Research Diagnostics Inc. , USA, Akzo Nobel Functional Chemicals, Sweden,
Ciba Specialty Chemicals, USA, Diamines & Chemicals Ltd. , India, Fluka
5 Chemie AG, Switzerland, Guangzhou Chemical Reagent Factory, China,
Huntsman Chemical Corp. , USA, ITI International Trade Inc. , USA, Seratec S.
A. R. L. , France, Dow Chemical Co. , USA, Tosoh Corporation, Japan, and
Union Carbide Corp. , USA. 市场上获得。曲恩汀也能按照美国专利 5,225, 599、
4, 980,507、 4,827, 037、 4, 720,588、 4,404, 405 和 4,323, 558 号以及 Merck
10 Index, 1382 页, 登记号 9483(第 10 版, 1983)中引用的参考文献说明的方法来
制备。曲恩汀的生理学上可接受的盐能够用常规的方法制备, 例如用酸中和
该化合物的游离碱形式制备。

曲恩汀和它的生理学上可接受的盐为铜螯合剂。它们以高度亲和力与
Cu(II)以及 Cu(I)结合。此外, 它们与 Ni (II)、 Zn(II)、 Co(II)、 和 Fe(III)结
15 合。铜和铁离子与曲恩汀以及其生理学上可接受的盐的结合抑制(即减少或
阻止)ROS 的产生和/或由这些金属离子引起的 ROS 蓄积。结果是, 在曲恩汀
使铜和铁离子没有结合的条件下能够由 ROS 引起的损伤可以被降低。此外,
铜离子与曲恩汀的结合, 抑制(即减少或阻止)促炎细胞因子尤其是 IL-8 从细
胞中的释放。因此曲恩汀能够被用来治疗动物口腔组织的炎症和炎性疾病和
20 条件。

尤其, 已发现曲恩汀在治疗牙龈炎和牙周炎方面高度有效。比较使用曲
恩汀所得的数据和其他牙龈炎和牙周炎治疗剂, 包括抗菌剂化合物(氯己定)
和 collagenase 抑制剂(低剂量的盐酸多西环素)的公开报道, 认为曲恩汀比这
些其他治疗剂的效果高出几倍并在较短的治疗期产生效果并且副作用较少。
25 此外, 使用曲恩汀对牙龈炎和牙周炎的有效治疗通过采用极低剂量的该化合
物就可达到。此外非常令人惊讶的是, 初步的数据表明曲恩汀可以在没有附
加增白剂的条件下有效增白严重着色的牙齿。

本发明也提供包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的口腔护
理产品。口腔护理产品包括口腔护理组合物和口腔护理器具。

30 本发明的口腔护理组合物包括洗净剂、冲洗剂、漱口剂、溶液、滴剂、

乳剂、悬浮剂、液体、糊剂、凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、喷雾剂、粉末、片剂、胶剂、锭剂、mint、薄膜、贴片和牙齿增白剂组合物。本发明口腔护理组合物包括适于被用户和病人使用的组合物以及适于被牙科专家(例如牙科卫生学家、牙科医生和口腔手术医师)使用的组合物。

- 5 本发明口腔护理组合物包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐作为具有一种或更多种药学上可接受的载体的混合物中的活性成分。本发明口腔护理组合物一般包含按重量计大约 0.001% ~ 大约 25%，优选大约 2.5% ~ 大约 12.5%，最优选大约 5.0% ~ 大约 6.0% 的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐。本发明口腔护理组合物也包含一种或更多种其他可接受的成分，包括在口腔护理组合物种常规使用的其他活性化合物和/或其他成分。每种载体和成分必须为“可接受的”，意味着与配方中的其他成分相容并且对动物无害。

- 应用于口腔护理组合物中的适合成分，包括药学上可接受的载体，以及制备和使用口腔护理组合物的方法在本领域中是熟知的。见例如美国专利号
15 4,847,283、5,032,384、5,043,183、5,180,578、5,198,220、5,242,910、5,286,479、5,298,237、5,328,682、5,407,664、5,466,437、5,707,610、5,709,873、5,738,840、5,817,295、5,858,408、5,876,701、5,906,811、5,932,193、5,932,191、5,951,966、5,976,507、6,045,780、6,197,331、6,228,347、6,251,372、和 6,350,438, PCT 申请 WO 95/32707、WO96/08232 和 WO
20 02/13775, 和 EP 申请 471,396, 这些文献的全部公开在此引入作为参考。在口腔护理组合物中使用的常规成分包括水、醇、湿润剂、表面活性剂、增稠剂、磨料、调味剂、增甜剂、抗微生物剂、抗-龋剂、抗-噬斑剂、抗牙垢剂、pH-调节剂、和很多其他成分。

- 口腔护理组合物中使用的水应该优选低离子含量的。它应该不含有机杂质。
25

所述醇必须是无毒的。优选醇为乙醇。乙醇是溶剂并且也起抗菌剂和收敛剂的作用。

- 用于口腔护理组合物中的适合湿润剂包括食用多元醇，例如甘油、山梨醇、木糖醇、丁二醇、聚乙二醇、丙二醇、甘露醇、和乳糖醇。湿润剂帮助
30 保持口腔护理组合物，比如糊剂，不因暴露于空气中而硬化，使口腔护理组

合物对口腔产生湿润的感觉, 并且可以传递期望的甜味。

- 表面活性剂包括阴离子的、非离子的、两性的、两性离子的、和阳离子合成洗涤剂。阴离子表面活性剂包括在烷基上具有 8~20 个碳原子的烷基硫酸酯的水溶性盐(比如烷基硫酸钠)、具有 8~20 个碳原子的磺化的甘油一脂
- 5 肪酸酯的水溶性盐(比如月桂基硫酸钠和椰油酸单甘油酯磺酸钠)、肌氨酸盐(比如月桂酰肌氨酸、肉豆蔻酰肌氨酸、棕榈酰肌氨酸、硬脂酰肌氨酸和油酰肌氨酸钠和钾盐)、牛黄酸盐、高级烷基磺基乙酸盐(比如月桂基磺基乙酸钠)、羟乙基磺酸盐(比如月桂酰羟乙基磺酸钠)、月桂基聚氧乙烯醚羧酸钠、十二烷基苯磺酸钠、和前述表面活性剂的混合物。优选肌氨酸盐, 因为它们
- 10 抑制由于碳水化合物破坏而导致的口腔中的酸形成。非离子表面活性剂包括泊洛沙姆(以商品名 Pluronic 销售), 聚氧乙烯脱水山梨醇酯(以商品名 Tween 销售), 脂肪醇乙氧基化物, 烷基酚的聚氧化乙烯缩合物, 环氧乙烷与脂肪酸、脂肪醇、脂肪酰胺、多元醇、和聚氧化丙稀的缩合物的衍生产品, 脂肪族醇的环氧乙烷缩合物、长链叔氧化胺、长链叔氧化磷(phosphine)、长链二烷基
- 15 基亚砷, 和这些物质的混合物。两性表面活性剂包括甜菜碱(比如椰油酰氨基丙基甜菜碱)、脂肪族仲胺和叔胺的衍生物, 其中脂肪族残基可以是直链或支链的, 并且其中脂肪族取代基之一含有大约 8~18 个碳原子并且一个含有阴离子水溶性基团(比如羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根)、以及这些物质的混合物。两性离子表面活性剂包括脂肪族季铵、磷和铈化合物衍
- 20 生物, 其中脂肪族基可以是支链或直链的, 其中脂肪族取代基之一含有大约 8~18 个碳原子并且一个含有阴离子水溶性基团(比如羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根)。阳离子表面活性剂包括脂肪族季铵化合物, 其具有一个含有大约 8~18 碳原子的长烷基链(比如月桂基三甲基氯化铵、十六烷基吡啶鎓氯化物、十六烷基三甲基铵溴化物、二异丁基苯氧基乙基二甲基苄基氯
- 25 化铵、椰子烷基三甲基亚硝酸铵、十六烷基吡啶鎓氯化物)。某些阳离子表面活性剂也能够起抗微生物剂作用。

- 增稠剂包括羧基乙烯剂聚合物、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、角叉菜胶、纤维素衍生物(例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、和羟乙基纤维素)、合成粘土、纤维素酯的水溶性盐(比如羧甲基纤维素钠和
- 30 羧甲基羟乙基纤维素钠)、天然胶(比如梧桐胶、黄胞胶、阿拉伯胶和西黄蓍胶)、聚醚化合物(比如聚氧化乙烯和聚氧化丙稀)、与季戊四醇烷基醚交联的

丙烯酸均聚物、蔗糖的烷基醚、卡泊姆(以商品名 Carbopol®销售)、淀粉、丙交酯和乙交酯单体共聚物(该共聚物具有平均分子量大约为 1,000-120,000)、胶体硅酸铝镁和精细粉碎的硅石。增稠剂添加的量足够使口腔护理组合物产生期望的粘度。

- 5 磨料包括硅石(包括凝胶和沉淀物)、氧化铝、碳酸钙、磷酸钙、磷酸二钙(dicalcium phosphate)、磷酸三钙、羟磷灰石、焦磷酸钙、三偏磷酸盐、不溶性聚偏磷酸盐(比如不溶性聚偏磷酸钠和聚偏磷酸钙)、碳酸镁、氧化镁、树脂研磨材料(比如尿素和甲醛的颗粒缩合产物)、颗粒热固性聚合树脂(适合的树脂包括三聚氰胺、酚醛塑料、尿素、三聚氰胺-尿素、三聚氰胺-甲醛、
- 10 尿素-甲醛、三聚氰胺-尿素-甲醛、交联环氧化物和交联聚酯)、和前述的组合。硅石磨料是优选的,因为它们提供优良的牙齿洗净和抛光性能而不会不适当的研磨牙釉质或牙质。

- 调味剂包括薄荷、油、薄荷油、冬青油、丁子香、薄荷醇、二氢茴香脑、蒿脑、水杨酸甲酯、桉叶素、肉桂皮、乙酸 1-薄荷酯、洋苏草、丁子香酚、
- 15 欧芹油、薄荷酮、oxanone、 α -紫罗兰酮、 α -紫罗兰酮、茴香、马郁兰、柠檬、橙、丙稀基乙基愈创木酚、肉桂、香草醛、乙基香草醛、麝香草酚、芳樟醇、苧烯、乙酸异戊酯、苯甲醛、丁酸乙酯、苯基乙醇、北美甜桦、肉桂醛、肉桂醛甘油乙缩醛(称为 CGA)、和前述物质的混合物。

- 增甜剂包括蔗糖、葡萄糖、糖精、右旋糖、左旋糖、乳糖、甘露醇、山梨醇、果糖、麦芽糖、木糖醇、糖精盐、竹芋蛋白、阿司帕坦、D-色氨酸、
- 20 二氢查耳酮、乙酰舒芬、环己氨磺酸盐、和前述物质的混合物。

- 除了调味剂和增甜剂外,该口腔护理组合物可以包括清凉剂、催涎剂、升温剂和麻木剂作为任选的成分。清凉剂包括甲酰胺、薄荷脑、对薄荷烷甲酰胺、异丙丁酰胺、缩酮、二醇、3-1-薄荷烷氧基丙-1,2-二醇、薄荷酮甘油
- 25 乙缩醛、乳酸薄荷基酯、和其混合物。催涎剂包括 Jambu® (Takasago 制造)。升温剂包括辣椒和烟酸酯(比如烟酸苄酯)。麻木剂包括苯佐卡因、利多卡因、丁子香芽油和乙醇。

- 抗菌剂和抗-噬斑剂包括三氯生、血根碱和血根、季铵化合物、十六烷基吡啶鎓氯化物、十四烷基吡啶鎓氯化物和 N-十四烷基-4-乙基吡啶鎓氯化物、苯扎氯铵、bisquanides、氯己定、氯己定二葡萄糖酸盐、海克替啶、奥替尼啶、阿来西定、卤代双酚类化合物、2, 2'-亚甲基双(4-氯-6-溴苯酚)、5-氯
- 30

-2-(2,4-二氯苯氧基)-酚、水杨苯胺、度米芬、地莫匹醇、辛哌醇、其他哌啶(piperadino)衍生物、nicin、锌亚锡离子剂、抗生素(比如 augmentin、阿莫西林、四环素、多西环素、米诺环素、和甲硝唑)、前述物质的类似物和盐、和前述物质的混合物。

- 5 抗龋齿剂包括氟化钠、氟化亚锡、氟化钾、氟化胺、氟化铟、单氟磷酸钠、乳酸钙、甘油磷酸钙、锶盐、和聚丙烯酸锶。

- 抗牙垢剂包括焦磷酸盐比如二碱金属焦磷酸盐和四碱金属焦磷酸盐(例如二氢焦磷酸二钠、焦磷酸四钠和焦磷酸四钾,以水合及非水合的形式。)能够用于替代焦磷酸盐或除此之外的其他抗牙垢剂包括合成阴离子聚合物
- 10 (比如聚丙烯酸酯和马来酸酐或酸与甲基乙烯基醚的共聚物)、聚氨基丙磺酸、枸橼酸锌三水合物、聚磷酸盐(比如三聚磷酸盐和六偏磷酸盐)、聚膦酸盐(比如乙烷-1-羟-1,1-二膦酸二钠(EHDP)、甲二膦酸、和 2-膦酰基丁烷-1,2,4-三羧酸)、和多肽(比如聚门冬氨酸和聚谷氨酸)。

- 本发明口腔组合物的 pH 应不为酸性,因为酸性条件将减少非-肽聚胺螯合剂及其生理学上可接受的盐的有效性。因此,本发明口腔护理组合物的 pH
- 15 应为大于大约 6.5,优选大约 7.0~大约 8.5,更优选大约 7.2~大约 7.6。因此,可能需要在该口腔护理组合物中包括 pH 调节剂和/或缓冲剂或试剂。该 pH 调节剂可以为达到期望 pH 的任何化合物或化合物的混合物。适合的 pH 调节剂包括有机和无机酸和碱,比如苯甲酸、柠檬酸、氢氧化钾、和氢氧化
- 20 钠。缓冲剂包括乙酸盐、硼酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐(例如碱金属碳酸氢盐,比如碳酸氢钠(也称为小苏打))、葡糖酸盐、酒石酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐(比如柠檬酸钠)、苯甲酸盐、硝酸盐(比如硝酸钠和钾)、磷酸盐(比如磷酸钾和钠)、和根据需要达到和保持期望 pH 的前述物质的组合。

- 本发明口腔护理组合物除了非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐
- 25 外还可以包括一种或更多种抗氧剂、抗-炎化合物、和/或金属结合化合物。

适合的抗-炎剂包括布洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、阿司匹林、酮洛来克、萘普生、吲哚美辛、吡罗昔康、甲氯芬那酸、甾类化合物、和前述物质的混合物。

- 适合的抗氧剂包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、
- 30 依布硒、谷胱甘肽、半胱氨酸、N-乙酰基半胱氨酸、青霉胺、别嘌醇、羟嘌呤醇、抗坏血酸、 α -生育酚、Trolox(水溶性 α -生育酚)、维生素 A、 β -胡萝卜

素、脂肪酸结合蛋白、fenoan、普罗布考、氰醇-3(cyanidanol-3,)、二巯丙醇、吲达帕胺、益莫西平(emoxipine)、二甲基亚砷、和其他抗氧化剂。见例如 Das 等, Methods Enzymol., 233,601-610 (1994); Stohs,J.Basic Clin. Physiol. Pharmacol., 6,205-228 (1995)。

5 适合的金属结合化合物包括金属结合肽和/或非-肽-螯合剂, 比如 PCT 申请 WO 01/25265 和 WO 02/64620 和同时待审的于 2002 年 6 月 27 日申请的美国申请 10/186,168 中说明的那些, 这些文献的全部公开以及在这三篇申请中引用的文献在此引入作为参考。其他适合的金属-结合化合物为本领域已知的。

10 本发明口腔护理组合物可以有利的含有增加疗效的酶抑制剂。例如, 在炎过程中牵涉某些蛋白酶以及在口腔组织破坏中牵涉其他的酶。适合的蛋白酶抑制剂包括金属蛋白酶和丝氨酸蛋白酶抑制剂, 比如美国专利号 6,403, 633、6, 350, 438、6066673、5, 622,984、和 4,454, 338 中说明的那些, 这些专利的全部公开在此引入作为参考。另外, 也可包括 collagenase 抑制剂, 15 比如低-剂量多西环素 Periostat®(CollaGenex)。

已知很多其他成分可以加入到口腔护理组合物中。这些成分包括悬浮剂(比如多糖-见美国专利号 5,466,437)、能够增强活性成分递送的聚合物(比如聚乙烯基甲基醚与马来酸酐的共聚物和 DE 942,643 和 美国专利号 5,466, 437 中说明的那些增强递送聚合物)、油、蜡、硅酮、着色剂(比如 FD & C 染料)、变色体系、保存剂(比如尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、和苯甲酸钠)、遮光 20 剂(比如二氧化钛)、植物提取物、增溶剂(比如丙二醇; 见例如美国专利号 5,466, 437)、酶(比如葡聚糖酶和/或 mutanase、淀粉葡萄糖苷酶、具有乳酸过氧化物酶的葡萄糖氧化酶、和神经氨酸苷酶)、合成或天然聚合物、牙齿增白剂(比如大约 0.1% ~ 大约 10% 重量的过氧化物; 见下述牙齿增白组合物 25 中的另外的讨论)、碱金属碳酸氢盐(比如碳酸氢钠(也称为小苏打)一般量为大约 0.01% ~ 大约 30% 重量)、脱敏剂(比如钾盐(例如硝酸钾、枸橼酸钾、氯化钾、酒石酸钾、碳酸氢钾、和草酸钾)、和锶盐)、镇痛药(比如利多卡因或苯佐卡因)、抗-真菌剂、抗病毒剂等。

优选避免大量的铜和铁离子盐的存在。口腔护理组合物中大量的铜和铁 30 离子盐的存在会降低曲恩汀或其生理学上可接受的盐与口腔中存在的铜和

铁离子结合的能力。

应当理解应用上述说明的成分和本领域已知其他成分或将被开发的成分能够制备广泛多样的不同口腔护理组合物。在本领域知识和此处提供的指导下，选择适当的成分和成分的组合并且测定具体口腔护理组合物中包括的

5 非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受盐的有效量是在本领域技术之内的。

接下来是一些加入了非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的口腔护理组合物的实施例。本领域的技术人员应该理解其他类型的口腔护理组合物以及含有不同成分和/或成分不同量的其他口腔护理组合物能够通过应用本领域知识和技术以及此处提供的指导而制备。

- 10 洁牙剂包括牙膏、牙凝胶、牙粉和液体洁牙剂。牙膏和牙凝胶一般包括牙磨料、表面活性剂、增稠剂、湿润剂、调味剂、增甜剂、着色剂和水。牙膏和牙凝胶也可以包括乳浊剂、抗-龋齿剂、抗-牙垢剂、牙齿增白剂、和其他任选成分。典型地，牙膏或牙凝胶会含有大约 5% ~ 大约 70%，优选大约 10% ~ 大约 50% 的磨料，大约 0.5% ~ 大约 10% 的表面活性剂，大约 0.1% ~
- 15 大约 10% 的增稠剂，大约 10% ~ 大约 80% 的湿润剂，大约 0.04% ~ 大约 2% 的调味剂，大约 0.1% ~ 大约 3% 的增甜剂，大约 0.01% ~ 大约 0.5% 的着色剂，大约 0.05% ~ 大约 0.3% 的抗-龋齿剂，大约 0.1% ~ 大约 13% 的抗-牙垢剂，和大约 2% ~ 大约 45% 的水。牙粉当然基本上含有所有的非-液体组分并且典型地含有大约 70% ~ 大约 99% 的磨料。液体洁牙剂可以包含水、
- 20 乙醇、湿润剂、表面活性剂、增稠剂、磨料(如果包括磨料，就必须包括悬浮化剂(例如高分子量的多糖)；见美国专利号 5,466, 437)、抗菌剂、抗龋齿剂、调味剂和增甜剂。典型的液体洁牙剂包含大约 50% ~ 大约 85% 的水，大约 0.5% ~ 大约 20% 的乙醇，大约 10% ~ 大约 40% 的湿润剂，大约 0.5% ~ 大约 5% 的表面活性剂，大约 0.1% ~ 大约 10% 的增稠剂，并且可以含有大
- 25 约 10% ~ 大约 20% 的磨料，大约 0.3% ~ 大约 2% 的悬浮剂，大约 0.05% ~ 大约 4% 的抗菌剂，大约 0.0005% ~ 大约 3% 的抗龋齿剂，大约 0.1% ~ 大约 5% 的调味剂，和大约 0.1% ~ 大约 5% 的增甜剂。

- 凝胶包括洁牙凝胶(见上述说明)、非研磨凝胶和龈下凝胶。非研磨凝胶和龈下凝胶一般包括增稠剂、湿润剂、调味剂、增甜剂、着色剂、和水。这
- 30 样的凝胶也可以包括一种或更多中抗龋齿剂和/或抗牙垢剂。典型地，这样的凝胶含有大约 0.1% ~ 大约 20% 的增稠剂，大约 10% ~ 大约 55% 的湿润剂，

大约 0.04 % ~ 大约 2 % 的调味剂, 大约 0.1 % ~ 大约 3 % 的增甜剂, 大约 0.01 % ~ 大约 0.5 % 的着色剂, 和平衡水。这样的凝胶也可以含有大约 0.05 % ~ 大约 0.3 % 的抗龋齿剂和大约 0.1 % ~ 大约 13 % 的抗-牙垢剂。

乳膏一般包括增稠剂、湿润剂和表面活性剂、并且可以包括调味剂、增甜剂、着色剂。典型地, 乳膏含有大约 0.1 % ~ 大约 30 % 的增稠剂, 大约 0 % ~ 大约 80 % 的湿润剂, 大约 0.1 % ~ 大约 5 % 的表面活性剂, 大约 0.04 % ~ 大约 2 % 的调味剂, 大约 0.1 % ~ 大约 3 % 的增甜剂, 大约 0.01 % ~ 大约 0.5 % 的着色剂, 和大约 2 % ~ 大约 45 % 的水。

适合口腔应用的软膏在例如美国专利号 4,847,283、5,855,872 和 5,858,408 中有所说明, 这些专利的全部公开在此引入作为参考。软膏一般包括一种或更多种下列成分: 脂肪、油、蜡、石蜡、硅酮、液体石蜡和聚乙烯的复合软膏基质、醇、水、湿润剂、表面活性剂、增稠剂、滑石粉、皂土、氧化锌、铝化合物、保存剂、抗病毒化合物、和其他成分。例如, 软膏可以包含大约 80 % ~ 大约 90 % 的凡士林和大约 10 % ~ 大约 20 % 的乙醇或丙二醇。作为另一个实例, 软膏可以包含大约 10 % 的凡士林, 大约 9 % 的羊毛脂, 大约 8 % 的滑石粉, 大约 32 % 的鱼肝油, 和大约 40 % 的氧化锌。作为第三个实例, 软膏可以包含大约 30 % ~ 大约 45 % 的水, 大约 10 % ~ 大约 30 % 的油(例如凡士林或矿油), 大约 0.1 % ~ 大约 10 % 的乳化剂(例如蜡 NF), 大约 2 % ~ 大约 20 % 湿润剂(例如丙二醇), 大约 0.05 % ~ 大约 2 % 的保存剂(例如尼泊金甲酯和尼泊金丙酯), 和大约 10 % ~ 大约 40 % 的硬脂醇。

口腔洗净剂、冲洗剂、漱口剂和喷雾剂一般包括水、乙醇、和/或湿润剂, 并且优选也包括表面活性剂、调味剂、增甜剂、和着色剂, 并且可以包括增稠剂和一种或更多种抗-龋齿剂和/或抗-牙垢剂。典型的组合物含有大约 0 % ~ 大约 80 % 的湿润剂, 大约 0.01 % ~ 大约 7 % 的表面活性剂, 大约 0.03 % ~ 大约 2 % 的调味剂, 大约 0.005 % ~ 大约 3 % 的增甜剂, 大约 0.001 % ~ 大约 0.5 % 的着色剂, 和平衡量水。另一个典型的组合物含有大约 5 % ~ 大约 60 %, 优选大约 5 % ~ 大约 20 % 的乙醇, 大约 0 % ~ 大约 30 %, 优选大约 5 % ~ 大约 20 % 的湿润剂, 大约 0 % ~ 大约 2 % 的乳化剂, 大约 0 % ~ 大约 0.5 % 的增甜剂, 大约 0 % ~ 大约 0.3 % 的调味剂, 和平衡量水。另一个典型的组合物含有大约 45 % ~ 大约 95 % 的水, 大约 0 % ~ 大约 25 % 的乙醇, 大约 0 % ~ 大约 50 % 的湿润剂, 大约 0.1 % ~ 大约 7 % 的表面活性剂, 大约 0.1 % ~

大约 3 % 的增甜剂, 大约 0.4 % ~ 大约 2 % 的调味剂, 大约 0.001 % ~ 大约 0.5 % 的着色剂。这些组合物也可以包含大约 0.05 % ~ 大约 0.3 % 的抗-龋齿剂, 和大约 0.1 % ~ 大约 3 % 的抗-牙垢剂。

5 溶液一般包括水、保存剂、调味剂、和增甜剂, 并且可以包括增稠剂和/或表面活性剂。典型地, 溶液含有大约 85 % ~ 大约 99 % 的水, 大约 0.01 % ~ 大约 0.5 % 的保存剂, 大约 0 % ~ 大约 5 % 的增稠剂, 大约 0.04 % ~ 大约 2 % 的调味剂, 大约 0.1 % ~ 大约 3 % 的增甜剂, 和大约 0 % ~ 大约 5 % 的表面活性剂。

10 优选的口腔护理组合物为包含曲恩汀的口腔洗净剂、冲洗剂、漱口剂、喷雾剂和溶液。特别优选的是口腔洗净剂、冲洗剂、漱口剂、喷雾剂和溶液包含曲恩汀的浓度在大约 1.0 μ M ~ 大约 1.0mM, 优选大约 1.0 μ M ~ 大约 750 μ M, 更优选大约 50 μ M ~ 大约 500 μ M, 并且最优选大约 200 μ M ~ 大约 300 μ M。

15 锭剂和 mints 一般包括基质、调味剂和增甜剂。基质可以为蜜饯(砂糖蜜饯)、含甘油明胶或糖与足够量的粘质形成的混合物。见美国专利号 6,350,438 和 Remington, The Science And Practice Of pharmacy, 19th edition (1995)。锭剂组合物也典型地包括一种或多种填充剂(例如可压缩糖)和润滑剂。

20 口香糖、咀嚼片和咀嚼锭剂在下列文献中有所说明: 美国专利号 6,471,991、6,296,868、6,146,661、6,060,078、5,869,095、5,709,873、5,476,647、和 5,312,626, PCT 申请 WO 84/04453 和 WO 99/02137, 以及 Lieberman 等, Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd ed. (1990), 这些文献的全部公开在此引入作为参考。

25 作为一个实例, 被压缩的咀嚼片包含水-可崩解的、可压缩的碳水化合物(比如甘露醇、山梨醇、麦芽糖醇、右旋糖、蔗糖、木糖醇、乳糖和其混合物), 粘合剂(比如纤维素、纤维素衍生物、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、改性淀粉和其混合物), 并且任选地, 润滑剂(比如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉、和蜡), 增甜剂, 着色剂和调味剂, 表明活性剂, 保存剂, 和其他成分。所有的成分, 包括非-肽聚胺螯合剂, 或其生理学上可接受的盐, 被干混并压制成片。

30 作为另一个实例, 咀嚼片可以包含被包裹片心的外层环绕的片心。该片心可以在胶状基质或可咀嚼的基质中包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可

接受的盐和, 任选地, 其他活性成分。该外层可以为可咀嚼的基质。该胶状基质可以包含果胶、山梨醇、麦芽糖醇、异麦芽糖(isomalt)、液体葡萄糖、糖、枸橼酸和/或调味剂。片心或外层的可咀嚼基质可以为树胶、软蜜饯、奶油杏仁糖(nougat)、焦糖或硬蜜饯。该片剂可以通过将片心和外层挤出形成线条再切断线条以形成片剂。

口香糖组合物一般包括树胶基质, 调味剂和增甜剂。适合的树胶基质包括节路顿胶、橡胶、乳胶、糖胶、和聚乙酸乙烯酯树脂、与期望地常规增塑剂或软化剂。增塑剂包括三醋精、柠檬酸乙酰基三丁基酯、癸二酸二乙酯(diethyl sebacetate)、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、琥珀酸二丁酯、酞酸二乙基酯和乙酰单酸甘油酯。典型地, 口香糖组合物含有大约 50% ~ 大约 99% 的树胶基质, 大约 0.4% ~ 大约 2% 的调味剂和大约 0.01% ~ 大约 20% 的增甜剂。非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐, 以及其他活性成分可以通过将它们搅拌入温热胶基质或将它们包衣到树胶基质外表面上而加入到树胶基质中。

用丙交酯/乙交酯共聚物制备的薄膜和片、以及在口腔形成固体的凝胶, 在美国专利号 5,198, 220、5, 242, 910 和 6, 350, 438 中有所说明。适合于口腔应用的另一种聚合物薄膜在 PCT 申请 WO 95/32707 中有所说明。所有这些物质缓慢地将其含有的活性物质释放到口腔中。提供活性剂的缓慢释放的其他组合物(包括糊剂、凝胶、软膏、液体和膜剂)也是已知的。见例如美国专利号 5,032,384、5,298, 237、5,466,437、5,709,873、和 6,270,781。

牙齿增白组合物含有牙齿增白剂。牙齿增白剂包括碱金属和碱土金属的过氧化物、过碳酸盐和过硼酸盐或含有过氧化氢的配位化合物。牙齿增白剂也包括碱金属或碱土金属的过氧化物盐。最常用的牙齿增白剂为过氧化脲。其他常用的牙齿增白剂为过氧化氢、过氧乙酸和过硼酸钠。这些牙齿增白剂释放活性氧和过氧化氢。牙齿增白剂能够在牙齿增白组合物中以大约 0.1% ~ 大约 90% 的浓度存在; 典型地, 牙齿增白组合物中过氧化脲的浓度为大约 10% ~ 大约 25%。

在本领域中已知有很多牙齿增白组合物, 包括水溶液、凝胶、糊剂、液体、薄膜、磨带、单组分体系、双组分体系、需要激活牙齿增白剂的组合物(例如, 包含放射能或热能吸收物质, 比如基本上共轭的烃, 它在受到照射时能激活漂白剂)等。见美国专利号 5,302, 375、5, 785,887、5, 858, 332、5,

891,453、5,922,307、6,322,773、6,419,906、和 PCT 申请 WO 99/37236, WO 01/89463 和 WO 02/07695, 这些文献的全部公开在此引入作为参考。还有, 很多其他口腔护理组合物(例如牙膏)和器具(例如牙线)包含牙齿增白剂。

5 牙齿增白组合物或多种口腔护理组合物之一以及含有牙齿增白剂的器具的使用, 导致 ROS 的产生并且能引起口腔组织的炎症。在牙齿增白组合物或其他口腔护理组合物以及含有牙齿增白剂的器具中加入非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐将减少或阻止炎症和/或 ROS 的产生。在这些组合物中包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐也可以导致更有效的增白作用, 因为该过氧化氢-型增白剂中负责牙齿增白的过氧化氢, 将不被
10 转化成羟基自由基并且将因此保持较长的活性。或者, 包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的口腔护理组合物或器具因此能够在牙齿增白组合物或包含牙齿增白剂的口腔护理组合物或器具之前或之后使用, 以减少或阻止炎症和/或 ROS 的产生。

例如, 通常通过应用牙齿增白组合物到牙齿牙托或牙槽上来增白牙齿。
15 非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐能够被加入到应用于牙托或牙槽的牙齿增白组合物中。或者, 包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的单独组合物能够在牙齿增白组合物应用完成后应用到被清洁的或不同的牙托或牙槽中。另外一个选择, 包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的洗净剂或冲洗剂能够在应用牙齿增白组合物之前和/或之后用来冲
20 洗口腔。

最近发展的应用到牙齿上的牙齿增白组合物的产品为挠性磨带。见例如美国专利号 5,891,453 和 6,419,906。非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐能够被加入到这样的磨带中。例如, 在所述磨带的制备过程中或是刚好在病人使用之前, 非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐被加入到牙齿
25 增白组合物中, 之后该组合物被应用到条上, 或者包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的溶液、凝胶或其他组合物能单独地应用到该条上。在另一个选择中, 包含牙齿增白组合物的条和包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的条都能够提供给病人并且被相继使用。

如上所述, 初步的数据表明曲恩汀可以有效增白严重着色的牙齿。据此,
30 它有可能单独应用于增白牙齿, 并且如前面两段所述的它的应用可以有助于对由已知牙齿增白剂增白牙齿, 不管是在该药剂之前、同时还是之后使用。

本发明口腔护理组合物可以包含单相或多相。在下列情况下使用多相，例如一些成分不相容，一些成分不稳定，或在使用的時候这些成分最好并用。因此，相中之一将包括一些成分，并且其余的成分将被包含在一个或更多个其他相中。多相可以为多个单独组合物，其中该多相将在多个单独的容器或一个单独容器中的多个室中提供，并且该多相将同时组合。或者，该多相可以通过一些成分填装胶囊来形成，其中该多相可以被包含在一个单一容器中。多相口腔护理组合物在例如美国专利号 5,302,375、5,906,811、5,976,507、6,228,347 和 6,350,438 和 PCT 申请号 WO 99/37236 中有所说明。

本发明也提供包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的口腔护理器具。本发明口腔护理器具包括适于被用户和病人使用的器具以及适于被牙科专家(例如牙科卫生学家、牙科医生和口腔手术医师)使用的器具。

本发明口腔护理器具包括手术材料(缝线和海绵)、牙线、胶带、小片、条、纤维、牙签或橡胶管尖、注射器、牙科植入体和牙科器具(比如适合并且覆盖牙齿及任选地牙周组织的托架和槽)，其上含有非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐，通过附着、吸收、结合、连接、夹住、包裹、包衣、或其他方式引入到这些之中。见例如美国专利号 5,709,873、5,863,202、5,891,453、5,967,155、5,972,366、5,980,249、6,026,829、6,080,481、6,102,050、6,350,438、6,419,906、PCT 申请 WO 02/13775，和 EP 申请 752833，其说明了所述口腔护理器具和引入化合物到其中的方法(所有这些专利和申请的全部公开在此引用作为参考)。例如，非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐能够被引入到粘合剂(例如蜡或聚合物)中并被包衣到牙线上，牙线能够被浸入到含有非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的液体中以用该非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐浸渍或包衣该牙线，固体形式的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐能够被引入到适合于应用到牙齿上的聚合物薄膜中，溶液或凝胶中的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐能够被应用到适合于牙齿应用的挠性条上，或者缝线或其他手术材料能够被浸渍于含有非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的溶液中，之后除去溶剂以使得该非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐结合(连接、夹住、包衣等)该缝线或手术材料。见例如美国专利号 5,891,453、5,967,155、5,972,366、6,026,829、6,080,481、6,102,050、和 6,419,906。

对动物的口腔护理产品也包括在本发明范围内，比如食品、咀嚼片、和玩具。适合的产品在美国专利号 6,350,438 中有所说明。

非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐能够被用于治疗动物口腔组织。此处所用的“口腔”是指外部被唇并且内部被包围舌、龈和齿的咽界限的腔。因此该口腔组织包括唇、舌、龈、颊组织、腭和齿。口腔组织的单种组织、多种组织、一种或更多组织的一部分、全部或基本上全部、或前述这些的组合，可以根据本发明来治疗。“治疗”和其他说法此处用来指对疾病或病症或对至少其一些症状或影响的治愈、改善、减轻、抑制、阻止、减少等，或者减少严重性。

5 对于治疗口腔组织，该组织与非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触。例如，该组织可与包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的口腔护理组合物相接触。口腔组织与非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐相接触的方法是本领域熟知的。适合的方法包括用溶液冲洗该组织（例如口洗净剂、冲洗剂、喷雾剂、液体洁牙剂、或其他溶液），用洁牙剂（例如牙膏、牙凝胶或牙粉）刷牙，直接应用非-研磨溶液、凝胶、糊剂、乳膏或软膏到组织上（用或不用涂布器），口香糖，咀嚼或吸入锭剂、mint 或片剂，以及很多其他典型的应用方法。适合应用口腔护理组合物，比如溶液、凝胶、糊剂、乳膏和软膏到组织上的涂布器，包括拭子、棒、塑料桨、滴管、注射器、条（比如在美国专利号 5,891,453 和 6,419,906 中所述的那些）、指针、或牙托或器具（比如在美国专利号中 5,863,202 和 5,980,249 和 EP 申请 752833 所述的那些），它们使牙齿及任选地牙周组织浸入到例如凝胶或溶液中。此外，对于治疗口腔组织，该组织可以与包含非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的口腔护理器具相接触。口腔组织与口腔护理器具相接触的方法是本领域熟知的。例如，缝线能够用来缝合手术伤口或由于拔牙而导致的伤口，牙线能够用来剔牙等。

所述组织的治疗可以是预防治疗。例如，所述组织可以作为预防口腔护理方案的一部分来治疗。非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐能够被引入到该方案中使用的口腔护理组合物或器具中，比如牙膏、牙凝胶、口腔洗净剂或冲洗剂、或牙线，并优选每天至少使用一次，更优选每天两或三次。或者，非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐可以包含在单独的口腔护

理组合物或器具中，它将与该预防口腔护理方案中采用的其他组合物和器具分开使用。例如，非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐能够被引入到口腔洗净剂或冲洗剂、树胶、锭剂或咀嚼片中，优选每天至少使用一次，更优选每天至少两次或三次。对于那些使用烟草产品的病人应用非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐作为预防口腔护理方案的一部分来试图改善这类产品对口腔组织造成的损伤是尤其有益的。

已知在牙膏或其他口腔护理组合物中包括金属盐，尤其是铜盐，一般用作抗菌剂、抗噬斑剂、抗龋齿剂，和抗牙龈炎剂。见例如美国专利号 5,286,479、5,298,237、和 6,355,706、EP 申请 658,565、PCT 申请 WO 92/08441、日本申请 41 59211, Waerhaug 等, J.Clic. Periodontol., 11: 176-180 (1984)。使用含有铜盐的口腔护理组合物会对口腔组织有害，因为游离的铜离子催化 ROS 的形成。因此，在使用完含铜组合物后于适当时间(即让铜盐有足够时间产生它们的活性)使用本发明口腔护理组合物，能在减少因使用这类产品而造成口腔铜离子出现进而产生 ROS 造成损伤方面是非常有益的。例如，非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐能方便地提供在使用完含铜组合物后被咀嚼或吸入的树胶、锭剂或咀嚼片中。

也可以通过与各种牙科方法结合来进行预防性的组织治疗，包括手术和拔牙。比如，进行手术的组织、靠近进行手术区域的组织或，为了便于治疗，全部或基本上全部的口腔组织，能够在手术前、手术中、手术后或其组合来治疗。相似地对于拔牙，准备拔的牙周围的组织、邻近组织或，为了便于治疗，全部或基本上全部的口腔组织，能够在拔牙前、拔牙中、拔牙后或其组合来治疗。例如，口腔能够在手术前或拔牙前用含有非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的溶液冲洗，由于手术或拔牙引起的伤口能够用含有引入其中的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的缝线缝合，和/或口腔能够用含有非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的溶液在手术或拔牙完后立即冲洗，和/或在其后间隔冲洗。

也可以通过与放射，比如牙科 X-射线结合来进行预防性的组织治疗。最后，如上所述，也可以通过与动物牙齿增白剂结合来进行预防性的组织治疗。

非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐能够用来治疗动物口腔疾病

或病症。根据本发明可治疗的疾病或病症包括炎症以及炎症性疾病和病症，比如牙龈炎和牙周炎，以及涉及 ROS、ROS 引起或加重的任何疾病或病症。

本领域的技术人员应当理解治疗动物口腔组织所需的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的剂量会随着所用的口腔护理组合物的具体类型而变化，不管该治疗是预防性的还是对疾病或病症的治疗，也会随着所要治疗疾病或病症的确定、所要治疗疾病或病症的严重性、治疗持续时间、对动物将要给予的任何其他药物的确定、动物的年龄、大小和种类等医药和兽医领域已知的因素而变化。一般，非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受的盐的适合的日剂量为该化合物有效产生治疗作用的最低剂量。预期每天一次或多次应用包含大约 0.001% ~ 大约 25%，优选大约 2.5% ~ 大约 12.5%，最优选大约 5.0% ~ 大约 6.0 重量%的非-肽聚胺螯合剂或其生理学上可接受盐的口腔护理组合物将产生有效的日剂量。然而，采用的真实日剂量、每天的治疗次数、和治疗长度将由主治医师、牙科医生或兽医在合适的医疗判断范围内决定。

本发明也提供包含根据本发明口腔护理产品的试剂盒。在该口腔护理产品为口腔护理组合物的情况下，该试剂盒也可以包括将该口腔护理组合物应用到动物口腔组织上的涂布器，比如拭子、棒、塑料桨、滴管、注射器、条(比如在美国专利号 5,891, 453 和 6,419, 906 中说明的那些)、或牙托或器具(比如在美国专利号中 5,863, 202 和 5,980, 249 和 EP 申请 752833 说明的那些)，它们使牙齿及任选地牙周组织浸入到例如凝胶或溶液中。该试剂盒也可包括杯、管形瓶或用于调制和/或测量所需使用的本发明口腔护理组合物的量的其他器具。当然，该试剂盒能够包括根据本发明口腔护理组合物和口腔护理器具两者。除了本发明口腔护理组合物和/或器具，该试剂盒也能包含另一个口腔护理组合物和/或器具，比如牙齿增白组合物、包含牙齿增白剂的条、应用口腔护理组合物的涂布器等。根据本发明的试剂盒也将包括使用本发明试剂盒和/或口腔护理产品的说明书并且可以包括任何其他期望的事项。

应当注意“实体”是指一个或多个该实体。例如，“细胞”是指一个或多个细胞。

30 实施例

实施例 1: 抑制 IL-8 的释放

白介素 8(IL-8)是一种促炎细胞因子和嗜中性白细胞有效的化学引诱物和活化剂。它被报道为 T-淋巴细胞和嗜酸性细胞的化学引诱物和活化剂。IL-8 由免疫细胞(包括淋巴细胞、嗜中性白细胞、单核细胞和巨噬细胞)、成纤维
5 细胞和内皮细胞产生。报道指出 IL-8 在很多炎性疾病包括牙龈炎和牙周疾病的发病机理中起重要作用。

最近发现,在暴露于生理学上有关浓度的铜后内皮细胞显著分泌高水平的 IL-8(见同时待审的美国申请号 10/186,168,于 2002 年 6 月 27 日申请,现在公开了的美国申请号 US20030130185,于 2003 年 7 月 10 日公开,和
10 Bar-Or, Thomas, Yukl, Rael, Shimonkevitz, Curtis 和 Winkler, "Copper Stimulates the Synthesis and Release of Interleukin-8 in Human Endothelial Cells: A Possible Early Role in Systemic Inflammatory Responses," Shock, 20 (2):154-158 (2003 年 8 月); 也见 PCT WO03/043518, 于 2003 年 5 月 30 日公开)。该实例研究曲恩汀的加入对铜诱导的 IL-8 从内皮细胞分泌的影响。

15 人脐静脉内皮细胞(HUVEC)于 37°C 和 10% CO₂ 下在内皮细胞基础培养基-2(EGM2 培养基)(Cambrex)中培养融合到组织培养平板。然后,所述细胞用 37°C 的不含血清培养基(无血清的 EGM2 培养基和添加有 ITSS(胰岛素转铁蛋白亚硒酸钠培养基添加物)(Sigma)的抗坏血酸)洗涤两次并且之后用不含血清的培养基处理 24 小时,该不含血清的培养基含有(i) 50μM CuCl₂, (ii)
20 50μM, 100 μM, 150μM 或 250μM 的 Syprine®盐酸曲恩汀(Merck & Co., Inc.), 或者 (iii)它们二者 (n=3, 双份)。Syprine®盐酸曲恩汀(N,N-双(2-氨基乙基)-1,2-乙二胺二盐酸盐)为当前被批准应用于对患有 Wilson's 疾病的不耐受青霉胺的病人经口给予以除去该疾病中过剩的铜的药物(Merck & Co., Inc. 公开 7664604, 公告 2001 年 1 月)。该药物以胶囊出售,并且一个胶囊的内容物溶解在培养介质中以得到含有 100 mM 盐酸曲恩汀的溶液。在与 CuCl₂
25 和/或 Syprine®盐酸曲恩汀一起培养后,从每个细胞中除去介质并用 ELISA 分析 IL-8。

该 IL-8 ELISA 按照如下进行。将抗-人 IL-8 抗体(Pierce Endogen, Rockford, IL; 产品目录号 M801-E, 批号 CK41959)稀释成磷酸盐缓冲盐水中
30 1μg/ml, pH 7.2-7.4, 并且将该稀释的抗体的 100μl 加入到 Nunc Maxisorb

ELISA 条板的每个孔中。将该板于室温培养过夜。从孔中吸走液体，并将该板在纸巾上印迹。然后，向每个孔中加入 200 μ l 的试验缓冲液(磷酸缓冲盐水，pH 7.2-7.4，含有 4% 的牛血清白蛋白(Sigma, St. Louis, MO; ELIS 级 = 低脂肪酸和 IgG))，并将该板于室温培养 1 小时。从孔中吸走液体，并用洗涤缓冲液(50 mM Tris, 0.2% Tween-20, pH 7.9-8.1)将该孔洗涤 3 次，并将该板在纸巾上印迹。将标准品和样品(50 μ l/孔; 标准品以贮存缓冲液稀释)加入到孔中，并将该板于室温和温和振荡下培养 1 小时。将液体吸走，并用洗涤缓冲液将该孔洗涤 3 次，并将该板在纸巾上印迹。然后，向每个孔中加入用试验缓冲液稀释到 60 ng/ml 的 100 μ l 生物素标记的抗-人 IL-8 (Pierce Endogen, Rockford, IL; 产品目录号 M802-E, 批号 CE49513)。将该板于室温培养 1 小时，将液体吸走，用洗涤缓冲液将该孔洗涤 3 次，并将该板在纸巾上印迹。然后，向每个孔中加入 100 μ l 的在试验缓冲液中的 HRP-缀合链霉抗生物素蛋白(Pierce Endogen, Rockford, IL; 产品目录号 N100)。将该板于室温培养 30 分钟，将液体吸走，用洗涤缓冲液将该孔洗涤 3 次，并将该板在纸巾上印迹。最后，向每个孔中加入 100 μ l 的 TMB 底物溶液(Pierce Endogen, Rockford, IL; 产品目录号 N301)。将该板于室温培养 30 分钟。通过加入 100 μ l/孔的 0.18M 的 H₂SO₄ 将反应终止。于 450 nm 和 530 nm 在 ELISA 盘读出器上读取光密度和计算得到的差别(OD 450-OD 530)。

该结果显示在图 1 中。如能够从图 1 中看到的，用 50 μ M CuCl₂ 培养 24 小时的 HUVEC 与用水培养的对照相比显示>2 倍高的 IL-8 分泌。在所有的浓度，Syprine®盐酸曲恩汀都抑制由 CuCl₂ 引起的 IL-8 分泌(将图 1 中单独 CuCl₂ 与 CuCl₂ + 不同浓度的 Syprine®盐酸曲恩汀进行比较)。基于目测，所有的细胞在 24 小时是活的。

此处出现的结果提供了证明即 Cu(II)离子刺激 IL-8 从人内皮细胞的分泌不依赖于氧化应激并且曲恩汀，一种高度亲和 Cu(II)-结合化合物，显著地抑制铜-诱导地内皮细胞 IL-8 分泌。Cu (I)离子催化导致 IL-8 从其他细胞类型分泌的 ROS 的产生。由于曲恩汀与 Cu (I)和 Cu(II)都结合，因此它能够引起多种类型细胞中 IL-8 的降低并且是通过两种不同的机理。

Cu(II)诱导的内皮细胞 IL-8 分泌的一种可能机理可以为丝氨酸-苏氨酸激酶 Akt (蛋白激酶 B)的活化，有报道该酶在人成纤维细胞中存在。

Ostrakhovitch 等, Arch.Biochem.Biophys. 397,232 (2002)。如果相似的途径在体内人内皮细胞中受刺激,铜能通过激活核因子-KB (NF-KB)在系统炎症的发展中起主要的作用。NF-KB 为熟知的刺激显著增加血管核细胞炎性应答的高水平细胞因子的炎症转录因子。

5

实施例 2 治疗牙龈炎的效果

进行了测量低剂量曲恩汀作为治疗口腔冲洗剂对人受治疗者牙龈炎的治疗效果的研究。

由注册药剂师制备了用于该研究的含有曲恩汀的口腔冲洗剂。该口腔冲洗剂通过将 Syprine®盐酸曲恩汀(Merck & Co. , Inc. , USA)胶囊内容物溶解于不含铜的玻璃容器中的去-离子水中得到盐酸曲恩汀的最终浓度为 250μM (55 mg/L)。

鉴定了 5 名成年人志愿者。这些志愿者的年龄在 18~65 岁。有 4 名男性和一名女性。志愿者中没有人会在试验开始之前 3 个月内每天吸超过 1 包香烟。志愿者中没有人服用可能会干扰铜螯合作用或正常炎症应答的药物。志愿者中没有人患有自身免疫疾病或可能干扰正常炎症或免疫应答的疾病。

在治疗之前由牙周病学家进行了 5 名志愿者的口腔检查。记录了口腔病理学、牙齿数目、牙龈炎部位数目、牙龈指数(GI)、菌斑指数(PI)、探通出血(BOP)和探针深度(PD), 并且取得了牙齿的照片。志愿者中没有人进行过新近口腔手术、经历过口腔外伤或具有严重的(gross)口腔病理。

GI, PI, BOP 和 PD 为在牙周病学中熟知意义的标准术语。具体地, PI 如下打分:

0- 没有菌斑。

1- 菌斑膜粘附在自由龈缘和牙齿靠近的区域。该菌斑只有在对牙齿表面应用显示液或探针后才可以在原位被看见。

2- 在龈袋、或牙齿和龈缘内有软沉着物的肉眼可见中度蓄积。

3- 在龈袋和/或牙齿内有大量软物质。

GI 如下打分:

0- 无可见炎症征兆。

1- 颜色和/或组织有轻微改变。

2- 易见的炎症和探通出血。

3- 显著的炎症和自发出血。

见 Silness 与 Loe, Acta Odontol Scan, 22: 292 和 Loe 与 Silness, Acta Odontol Scan, 21: 533-551。

- 5 从每个志愿者牙齿的二分之一上除去龈上菌斑, 小心不碰到龈缘。除了所有志愿者被指导在早晨和睡前(提供被测的剂量)在使用牙膏之前或之后冲洗、含漱和吐出 10ml 的盐酸曲恩汀口腔冲洗剂(含有 0.55mg 的曲恩汀)30 秒钟外, 这些志愿者被指导进行他们正常的口腔卫生程序。如果它们正常地使用口腔冲洗剂, 他们被指导替代为该曲恩汀口腔冲洗剂。这些志愿者的每个人使用该曲恩汀口腔冲洗剂 14 天, 在第 14 天每个志愿者回到牙周病学家处进行再次口腔检查。用该曲恩汀口腔冲洗剂治疗 14 天后记录牙龈炎部位数目、GI、PI、BOP 和 PD, 并且照相。

- 15 GI、PI、BOP 和 PD 结果在下表 1A-3C 中显示。在这些表中, “6-点”是指在每个牙齿上进行 6 次测量(内部前面、内部面、内部后面、外部前面、外部面和外部后面)。“AVG”为对于 15 或 30 颗牙齿测量的均值, 并且“STD”为标准差。

在用曲恩汀口腔冲洗剂治疗的刚 14 天后 GI 和 BOP 分别降低了超过 60 % 和 45 % (见表 3A-C)。这些改善为统计学上显著的(分别为 $p < 0.0001$ 和 $p < 0.01$)。PI 和 PD 也有改善(见表 3A-C), 尽管改善的量是统计学上不显著的。

- 20 志愿者的牙齿照片显示出作为使用曲恩汀口腔冲洗剂治疗的结果在志愿者一些牙齿增白方面可能的改善。尤其, 那些具有严重色斑牙齿的志愿者的牙齿在用曲恩汀口腔冲洗剂治疗 14 天后减轻。然而, 那些在治疗之前牙齿显示轻微染色的志愿者在用曲恩汀口腔冲洗剂治疗 14 天后显示轻微变黑。

- 25 每 10ml 曲恩汀口腔冲洗剂含有 0.55mg 的盐酸曲恩汀, 所以每名病人每天接受 1.10mg 的盐酸曲恩汀。Syprine® 盐酸曲恩汀被 Food & Drug Administration (FDA) 批准用于治疗 Wilson's 疾病, 初始推荐口服剂量为成年人 750-1250 mg/天以分次量服用。因此, 每名志愿者接受盐酸曲恩汀该认可初始剂量的大约 1/682 ~ 大约 1/1136 用于认可的适应症, 并且使用该低剂量曲恩汀口腔冲洗剂显著减少牙龈炎和牙周探通出血。

- 30 此外, 比较该研究所得的数据和其他牙龈炎和牙周炎治疗, 包括抗菌剂

- 化合物(氯己定)和 collagenase 抑制剂(低剂量的盐酸多西环素)的公开报道, 认为曲恩汀比这些其他治疗剂的效果高出几倍并在较短的治疗期产生效果并且副作用较少。具体地, 氯己定为口腔护理治疗判断的最佳标准, 比较本研究结果和用相似条件及次数进行的氯己定临床试验的公开报道(Caton 等, 5 J. Clin..Periodontol., 20: 172-178 (1993); Hase 等, J.Clin. Periodontol., 22: 533-539 (1995); Borrajo 等, J. Periodontol., 73: 317-321 (2002)), 显示曲恩汀一贯地优于氯己定。

表 1A: 治疗前的值

病人	测量	有鳞状斑点的 (6-点, 15 齿 AVG)	无鳞状斑点的 (6-点, 15 齿 AVG)	总计 (6-点, 30 齿 AVG)
3001	P1	1.6310	1.5595	1.5952
3001	GI	1.3929	1.5357	1.4643
3001	BOP	0.3810	0.4286	0.4048
3001	PD	2.1429	2.2024	2.1726
3002	PT	1.0128	0.6923	0.8526
3002	GI	1.4359	1.2692	1.3526
3002	BOP	0.3974	0.4359	0.4167
3002	PD	2.6667	2.6026	2.6346
3003	P1	0.4615	0.3333	0.3974
3003	GI	1.7179	1.7949	1.7564
3003	BOP	0.5769	0.4359	0.5064
3003	PD	4.8205	4.1154	4.4679
3004	P1	1.2500	0.8929	1.0714
3004	GI	1.2619	1.1071	1.1845
3004	BOP	0.1667	0.1667	0.1667
3004	PD	2.7857	2.6429	2.7143
3005	PT	0.1548	0.2262	0.1905
3005	GI	1.0120	1.2262	1.1198
3005	BOP	0.2976	0.3452	0.32 14
3005	PD	1.9286	2.1667	2.0476

表 1B: 治疗前的值

病人	测量	有鳞状斑点的 (6-点, 15 齿 AVG)	无鳞状斑点的 (6-点, 15 齿 AVG)	总计 (6-点, 30 齿 AVG)
3001	PT	0.8887	0.8965	0.8907
3001	GI	0.9054	0.8977	0.9017
3001	BOP	0.4885	0.4978	0.4923
3001	PD	0.9202	0.9541	0.9350
3002	PT	0.8753	0.8108	0.8561
3002	GI	0.9200	0.9070	0.9144
3002	BOP	0.4925	0.4991	0.4946
3002	PD	0.7840	0.9022	0.8431
3003	P1	0.5742	0.5736	0.5756
3003	GI	1.0799	0.9308	1.0056
3003	BOP	0.4972	0.4991	0.5016
3003	PD	1.6960	1.5203	1.6438
3004	PT	0.7585	0.7117	0.7548
3004	GI	0.5833	0.8217	0.7146
3004	BOP	0.3749	0.3749	0.3738
3004	PD	0.8370	0.7053	0.7749
3005	P1	0.3956	0.4486	0.4232
3005	GI	0.9304	1.0905	1.0167
3005	BOP	0.4600	0.4783	0.4684
3005	PD	0.7883	0.8041	08028

表 2A: 治疗后的值

病人	测量	有鳞状斑点的 (6-点, 15 齿 AVG)	无鳞状斑点的 (6-点, 15 齿 AVG)	总计 (6-点, 30 齿 AVG)
3001	P1	1.4286	1.6310	1.5298
3001	GI	0.6548	0.7143	0.6845
3001	BOP	0.2857	0.2024	0.2440
3001	PD	2.2024	2.1786	2.1905
3002	PT	0.8333	0.7564	0.7949
3002	GI	0.4359	0.3974	0.4167
3002	BOP	0.1154	0.0864	0.1006
3002	PD	2.6795	2.5641	2.6218
3003	P1	0.4615	0.3590	0.4103
3003	GI	0.8846	0.6795	0.7821
3003	BOP	0.3718	0.3205	0.3462
3003	PD	4.4744	3.9487	4.2115
3004	P1	0.8095	0.9286	0.8690
3004	GT	0.2738	0.3810	0.3274
3004	BOP	0.0952	0.0714	0.0833
3004	PD	2.4702	2.5238	2.4970
3005	P1	0.3690	0.5595	0.4643
3005	GI	0.2381	0.3810	0.3095
3005	BOP	0.0843	0.0952	0.0898
3005	PD	2.0595	2.0357	2.0476

表 2B: 治疗后的值

病人	测量	有鳞状斑点的 (6-点, 15 齿 AVG)	无鳞状斑点的 (6-点, 15 齿 AVG)	总计 (6-点, 30 齿 AVG)
3001	PT	0.8400	0.9541	0.9019
3001	GI	0.9248	0.9641	0.9423
3001	BOP	0.4545	0.4042	0.4308
3001	PD	0.8887	0.8665	0.8752
3002	P1	0.7964	0.7926	0.7929
3002	GI	0.8310	0.7786	0.8029
3002	BOP	0.3216	0.2827	0.3018
3002	PD	0.7644	0.7133	0.7392
3003	PT	0.5742	0.5805	0.5778
3003	GI	1.0442	0.7976	0.9318
3003	BOP	0.4864	0.4697	0.4773
3003	PD	1.7035	1.4937	1.6185
3004	PT	0.6107	0.6728	0.6433
3004	GI	0.6650	0.6926	0.6790
3004	BOP	0.2953	0.2591	0.2772
3004	PD	0.8895	0.9115	0.8983
3005	PT	0.4854	0.6466	0.5780
3005	GI	0.6516	0.7901	0.7255
3005	BOP	0.2796	0.2953	0.2868
3005	PD	0.9098	0.9111	0.9078

表3A: 测量中的变化百分比

病人	测量	有鳞状斑点的 (6-点, 15 齿 AVG)	无鳞状斑点的 (6-点, 15 齿 AVG)	总计 (6-点, 30 齿 AVG)
3001	PT	-12.4	4.6	-4.1
3001	GI	-53.0	-53.5	-53.3
3001	BOP	-25.0	-52.8	-39.7
3001	PD	2.8	-1.1	0.8
3002	PT	-17.7	9.3	-6.8
3002	GI	-69.6	-68.7	-69.2
3002	BOP	-71.0	-80.2	-75.8
3002	PD	0.5	-1.5	-0.5
3003	PT	0.0	7.7	3.2
3003	GI	-48.5	-62.1	-55.5
3003	BOP	-35.6	-26.5	-31.6
3003	PD	-7.2	-4.0	-5.7
3004	PT	-35.2	4.0	-18.9
3004	GI	-78.3	-65.6	-72.4
3004	BOP	-42.9	-57.1	-50.0
3004	PD	-11.3	-4.5	-8.0
3005	PT	138.5	147.4	143.8
3005	GI	-76.5	-68.9	-72.4
3005	BOP	-71.7	-72.4	-72.1
3005	PD	6.8	-6.0	0.0
平均	P1	14.6	34.6	23.4
平均	GI	-65.2	-63.8	-64.5
平均	BOP	-49.2	-57.8	-53.9
平均	PD	-1.7	-3.4	-2.7

表 3B: 测量中变化的p值

病人	测量	有鳞状斑点的 (6-点, 15 齿 p 值)	无鳞状斑点的 (6-点, 15 齿 p 值)	总计 (6-点, 30 齿 p 值)
3001	PT	0.131243	0.617710	0.503626
3001	GI	0.000001	0.000000	0.000000
3001	BOP	0.192630	0.001490	0.001590
3001	PD	0.670348	0.865762	0.856690
3002	P1	0.182366	0.618267	0.537341
3002	GI	0.000000	0.000000	0.000000
3002	BOP	0.000042	0.000000	0.000000
3002	PD	0.917775	0.768154	0.886531
3003	P1	1.000000	0.781777	0.844476
3003	GT	0.000002	0.000000	0.000000
3003	BOP	0.010104	0.139089	0.004112
3003	PD	0.205367	0.490825	0.166052
3004	P1	0.000055	0.738630	0.008567
3004	GI	0.000000	0.000000	0.000000
3004	BOP	0.172104	0.057384	0.020939
3004	PD	0.019075	0.345231	0.018187
3005	P1	0.002038	0.000156	0.000001
3005	GT	0.000000	0.000000	0.000000
3005	BOP	0.000405	0.000077	0.000000
3005	PD	0.320232	0.324766	1.000000

表 3C: 有鳞状斑点牙齿的平均测量的变化

	测量	有鳞状斑点的 (6-点, 15 齿 AVG)	有鳞状斑点的(6- 点, 15 齿 STD)	前-后 (% 差)	前-后 (p 值)
治疗前	PT	0.9020	0.2111		
治疗前	GI	1.3641	0.2132		
治疗前	BOP	0.3639	0.2177		
治疗前	PD	2.8689	0.1791		
治疗后	P1	0.7804	0.4167	13.5	0.3284
治疗后	GI	0.4974	0.4725	63.5	0.000089
治疗后	BOP	0.1905	0.2254	47.7	0.0116
治疗后	PD	2.7772	0.2530	3.2	0.4092

实施例 3 抗菌活性的缺乏

嗜血杆菌属 *actinomycetemcomitans* (也已知为 放线杆菌属 *actinomycetemcomitans*) 和 *Porphyromonas gingivalis* 为与初始和严重牙周疾病紧密相关的厌氧菌。Morinushi deng , J. Periodontal. 71 (3): 403-409 (March 2000).

嗜血杆菌属 *actinomycetemcomitans* (ATCC 29522)和 *porphyromonas giizgivalis* (ATCC 33277)为从 American Type culture Collection (ATCC)得到并且再水合并平铺到通常厌氧培养基中生长。由每种微生物的新鲜次代培养物制备 0.5 MacFarland 标准悬浮液。每种微生物悬浮液的菌苔平铺到 CDC 厌氧血琼脂和巧克力琼脂中。试验下列浓度的 Syprine®盐酸曲恩汀(Merck & Co., Inc.)对抗两种培养基上每种微生物的情况: 27.5 mg/L、55 mg/L 和 110 mg/L(一个 Syprine®盐酸曲恩汀胶囊内容物溶解于去离子水中并通过 0.45 微米过滤器过滤来制备这些溶液)。为了进行该试验, 将 Syprine®盐酸曲恩汀三种浓度的每种 0.25ml 加入到每个板上的无菌盘中。这些盘于厌氧条件下 (Gas Pak Pouch 系统)培养总共 48 小时。在任意一个板上没有抑制区域出现。因此, 这些浓度的 Syprine®盐酸曲恩汀不抑制这两种微生物的生长。实施例 2 中使用的口腔冲洗剂含有 55mg/L 的盐酸曲恩汀。

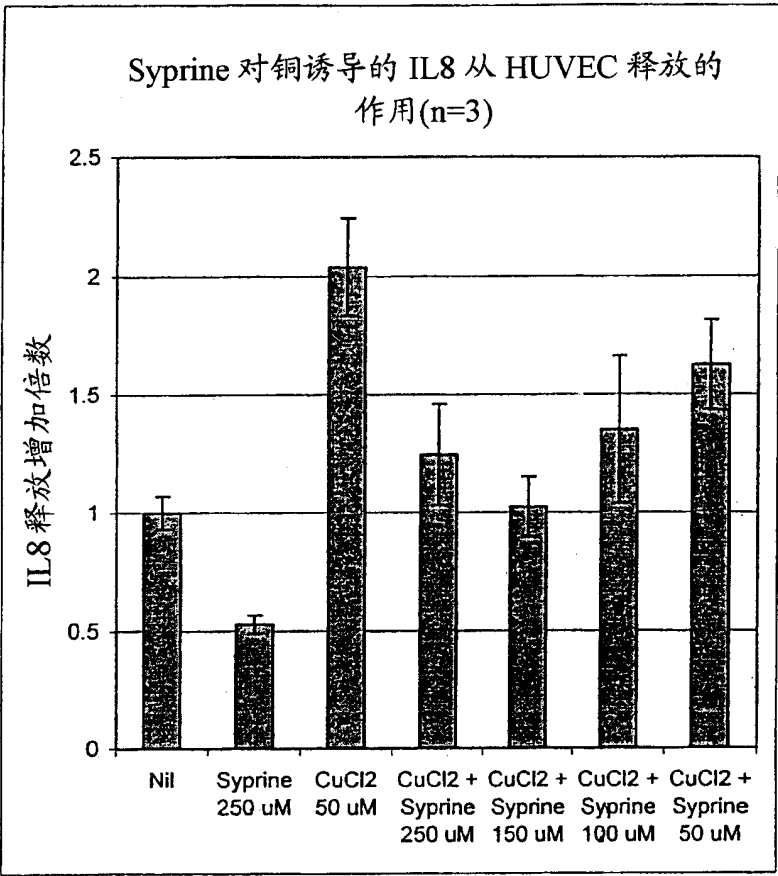


图 1