

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 9/68

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97181145.8

[43]公开日 2000年1月26日

[11]公开号 CN 1242703A

[22]申请日 1997.10.31 [21]申请号 97181145.8

[30]优先权

[32]1996.11.1 [33]US [31]08/741,781

[86]国际申请 PCT/US97/19765 1997.10.31

[87]国际公布 WO98/19669 英 1998.5.14

[85]进入国家阶段日期 1999.6.30

[71]申请人 约瑟曼实验室公司

地址 美国加利福尼亚州

[72]发明人 N·K·阿塔尼卡

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 周慧敏

权利要求书 3 页 说明书 21 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含有胶态碱式柠檬酸铋的口香糖

[57]摘要

本发明提供一种口香糖组合物,其中含有水溶性主要部分、水不溶性口香糖胶基部分、风味剂并含有铋化合物。本发明提供一种含铋口香糖,一天咀嚼多次,经两周时间能有效地通过根除幽门螺杆菌而缓解消化性溃疡。该口香糖还能有效消除口臭。该口香糖没有不良副作用、没令人不快的味道和不良的咀嚼特性。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

- 1、一种口香糖组合物，包括水溶性主要部分、水不溶性口香糖胶基部分、风味剂和治疗有效量的化合物，所述化合物选自胶态碱式柠檬酸铋、碱式柠檬酸铋、柠檬酸铋、水杨酸铋、碱式水杨酸铋、碱式硝酸铋、碱式碳酸铋、酒石酸铋、碱式没食子酸铋、铝酸铋及它们的混合物。
5
- 2、权利要求 1 的口香糖，其中的铋化合物选自胶态碱式柠檬酸铋、碱式柠檬酸铋、碱式水杨酸铋及它们的混合物。
- 3、权利要求 2 的口香糖，其中的铋化合物是胶态碱式柠檬酸铋。
- 10 4、权利要求 3 的口香糖，其中每块口香糖含有约 10 mg-200 mg 的胶态碱式柠檬酸铋。
- 5、权利要求 4 的口香糖，其中每块口香糖含有约 10 mg-约 100 mg 的胶态碱式柠檬酸铋。
- 6、权利要求 5 的口香糖，其中每块口香糖含有约 25 mg-约 75 mg 的胶态碱式柠檬酸铋。
15
- 7、权利要求 1 的口香糖，还含有抗生素。
- 8、权利要求 7 的口香糖，其中的抗生素是甲硝唑。
- 9、权利要求 1 的口香糖，进一步含有抗斑剂。
- 10、权利要求 9 的口香糖，其中所述的抗斑剂选自葡聚糖酶和水解葡糖甙酶、葡萄糖氧化酶、高岭钙、硅油和血根碱。
20
- 11、一种口香糖制剂，包括铋化合物，所述铋化合物选自胶态碱式柠檬酸铋(CBS)、柠檬酸铋、碱式柠檬酸铋、水杨酸铋、碱式水杨酸铋、碱式硝酸铋、碱式碳酸铋、酒石酸铋、碱式没食子酸铋和铝酸铋。
- 12、权利要求 11 的口香糖，其中口香糖中所述铋化合物或其结合物含有的铋量等于约 10-约 200 毫克胶态碱式柠檬酸铋。
25
- 13、权利要求 12 的口香糖，其中口香糖中所述铋化合物或其结合物含有的铋量等于约 25-约 75 毫克胶态碱式柠檬酸铋。
- 14、权利要求 13 的口香糖，其中口香糖中所述铋化合物或其结合物含有的铋量等于约 50 毫克胶态碱式柠檬酸铋。
- 30 15、一种治疗幽门螺杆菌感染的方法，包括以口香糖给药之措施，所述口香糖中含有水溶性主要部分、水不溶性口香糖胶基部分、风味剂和治疗有效量的化合物，所述化合物选自胶态碱式柠檬酸铋、碱式

柠檬酸铋、柠檬酸铋、水杨酸铋、碱式水杨酸铋、碱式硝酸铋、碱式碳酸铋、酒石酸铋、碱式没食子酸铋、铝酸铋及它们的混合物。

16、权利要求 15 的方法，其中所述的铋化合物选自胶态碱式柠檬酸铋、碱式柠檬酸铋、碱式水杨酸铋及它们的混合物。

5 17、权利要求 16 的方法，其中的铋化合物是胶态碱式柠檬酸铋。

18、权利要求 17 的方法，其中口香糖含有约 10 mg-200 mg 的胶态碱式柠檬酸铋。

19、权利要求 18 的方法，其中每块口香糖含有约 10 mg-约 100 mg 的胶态碱式柠檬酸铋。

10 20、权利要求 19 的方法，其中每块口香糖含有约 25 mg-约 75 mg 的胶态碱式柠檬酸铋。

21、权利要求 15 的方法，其中的口香糖还含有抗斑剂。

22、权利要求 15 的方法，其中的口香糖给药为约 1-10 次/天。

15 21、一种治疗幽门螺杆菌感染的方法，包括以含有治疗有效量铋化合物的口香糖给药之措施，所述铋化合物选自胶态碱式柠檬酸铋、碱式柠檬酸铋、柠檬酸铋、水杨酸铋、碱式水杨酸铋、碱式硝酸铋、碱式碳酸铋、酒石酸铋、碱式没食子酸铋、铝酸铋及它们的混合物。

22、权利要求 21 的方法，其中口香糖中所述铋化合物或其结合物含有的铋量等于约 10-约 200 毫克胶态碱式柠檬酸铋。

20 23、权利要求 22 的方法，其中口香糖中所述铋化合物或其结合物含有的铋量等于约 25-约 75 毫克胶态碱式柠檬酸铋。

24、权利要求 23 的口香糖，其中口香糖中所述铋化合物或其结合物含有的铋量等于约 50 毫克胶态碱式柠檬酸铋。

25 25、一种治疗口臭的方法，包括以口香糖给药之措施，口香糖中含有水溶性主要部分、水不溶性口香糖胶基部分、风味剂和治疗有效量的化合物，所述化合物选自胶态碱式柠檬酸铋、碱式柠檬酸铋、柠檬酸铋、水杨酸铋、碱式水杨酸铋、碱式硝酸铋、碱式碳酸铋、酒石酸铋、碱式没食子酸铋、铝酸铋及它们的混合物。

30 26、权利要求 25 的方法，其中所述的铋化合物选自胶态碱式柠檬酸铋、碱式柠檬酸铋、碱式水杨酸铋及它们的混合物。

27、权利要求 26 的方法，其中的铋化合物是胶态碱式柠檬酸铋。

28、权利要求 27 的方法，其中的口香糖给药为约 1-10 次/天。

29、权利要求 28 的方法，其中的口香糖给药为约 1-4 次/天。

30、权利要求 25 的方法，其中口香糖中所述铋化合物或其结合物含有的铋量等于约 10-约 100 毫克胶态碱式柠檬酸铋。

说明书

含有胶态碱式柠檬酸铋的口香糖

背景技术

5 本发明涉及含有活性成分的口香糖组合物。更具体地说，本发明涉及含有治疗溃疡和口臭的化合物的成品口香糖。

口香糖组合物通常包括水溶性部分、水不溶性口香糖胶基部分和水不溶性风味剂。此外还可以配制成口香糖组合物使其能传递活性剂。这些活性剂可以是各种呼吸清新剂或药剂，如通泻剂、阿斯匹林或尼古丁。通过口香糖载体传递这些药剂对吞咽药丸有困难的人们来说是理想的。此外一些试剂的不良味道可以被口香糖中的强风味剂遮盖，由此口香糖成为一种传递某些药物的理想载体。而且一些药物可以直接通过口腔内的组织被吸收到血流中，使药物比通过肠胃壁更易于吸收。因此与如何有效通过口香糖配方释放活性成分有关的新发现能使许多人从中受益。

不幸的是由于各种原因，许多活性成分不适于通过口香糖给药。如果有令人不快的药味或在使用者口中引起变色或活性成分导致咀嚼性能不良就不能用口香糖给药。如果活性成分不易于从口香糖中释放出来，既不能释放到在口中，也不能释放到腹中，并在这些地方被吸收或局部起作用，也不能使用口香糖给药。为此，许多成分可以有效地由咀嚼片或可吞咽药片而不是通过口香糖来释放。

最近的发现将细菌感染与导致消化性溃疡疾病的原因联系起来。现在发现的与消化性溃疡有关的细菌已确认为幽门螺杆菌。过度的胃酸度和精神压力不再被认为是消化性溃疡发生的主要病理生理学原因。这样，以前建立的治疗和愈合溃疡的方法就出现了问题。

以前是通过清除腹中酸的分泌物来治疗溃疡。H₂受体阻断剂如西米地丁(Tagamet®)和雷尼替丁(Zantac®)能清除酸分泌，已被用来治疗和愈合十二指肠溃疡。但这些H₂受体阻断剂不能消除幽门螺杆菌("H. pylori")。这些药物不能使溃疡形成的趋势发生逆转。

30 许多年来，铋化合物已被用在吞咽片和液体形式中治疗溃疡。铋化合物如胶态碱式柠檬酸铋，即CBS(也被称为二柠檬酸基铋酸三钾(tripotassium dicitrato bismuthate))在愈合十二指肠溃疡和降

低复发率方面的治疗效果被归因于其特殊的对幽门螺杆菌的抗菌活性。但是据报道，单独使用铋化合物，幽门螺杆菌的根除率为约 10-40%，而且患者在停止服用铋化合物后溃疡会复发。

5 即使如此，作为单一试剂，CBS 在根除幽门螺杆菌方面明显优于许多其他抗生素。据报道铋化合物与其他抗生素结合使用的多重治疗对幽门螺杆菌的根除率大于 95%，并将治疗后 12 个月里的溃疡复发率降低到 10% 以下。例如据报道，一个通常由 CBS、阿莫西林和甲硝唑组成的三重治疗获得了较高的根除率。但人们希望用简单的单一成分治疗也能达到这样的幽门螺杆菌根除效果。然而迄今为止尚没有单
10 一试剂表明具有此作用。

发明概述

因此，本发明涉及开发一种能有效根除幽门螺杆菌而无需结合抗生素治疗的口香糖制剂。本发明涉及的口香糖制剂，含有水溶性主要部分、水不溶性口香糖胶基部分、风味剂和化合物，所述化合物选自
15 胶态碱式柠檬酸铋、柠檬酸铋、碱式柠檬酸铋、水杨酸铋、碱式水杨酸铋、碱式硝酸铋、碱式碳酸铋、酒石酸铋、碱式没食子酸铋、铝酸铋等化合物及它们的混合物。发现这种口香糖能根除或减少位于口腔、胃粘膜中感染和溃疡部位的幽门螺杆菌。本发明还提供一种以口香糖给药治疗幽门螺杆菌感染的方法，该口香糖的含铋化合物中含有的铋量等于约 10-200 毫克胶态碱式柠檬酸铋。本发明进一步涉及一种
20 以含铋化合物的口香糖给药治疗口臭的方法。

发明的详细说明

通常，口香糖组合物包括水溶性主要部分、水不溶性口香糖胶基部分和一般还含水不溶性风味剂。水溶性部分与一部分风味剂在咀嚼
25 一段时间后消失。胶基部分则在整个咀嚼过程中保留在口中。

水不溶性胶基部分一般包括弹性体、树脂、脂肪、油、蜡、软化剂和无机填料。弹性体可包括聚异丁烯、异丁烯-异戊二烯共聚物、苯乙烯丁二烯橡胶和天然胶乳，如糖胶树胶。树脂可以包括聚醋酸乙烯酯和萜烯树脂。低分子量的聚醋酸乙烯酯是优选树脂。脂肪和油可包
30 括动物脂肪，如猪油和牛脂，植物油脂如大豆油、棉籽油、氢化和部分氢化的植物油和椰子油。通常使用的蜡包括石油蜡，如石蜡和微晶蜡，天然蜡如石蜡和微晶蜡，天然蜡，如蜂蜡、小烛树蜡、巴西棕榈

蜡和聚乙烯蜡。优选蜡的熔点介于 95-240°F。

胶基一般还包括填充成分，如碳酸钙、碳酸镁、滑石、磷酸二钙等；弹性体，包括甘油单硬脂酸酯和甘油三硬脂酸酯；和视需要任加的成分，如抗氧化剂、着色剂和乳化剂。胶基构成口香糖组合物重量的 5-95%，更一般构成口香糖重量的 10-50%，通常为口香糖重量的 25-35%。

口香糖的水溶性部分可以包括软化剂、大量甜味剂、高强度甜味剂和它们的混合。口香糖中加入软化剂是为了优化口香糖的咀嚼性和口感。软化剂，也被称为增塑剂或增塑试剂，一般构成口香糖重量的约 0.5-15%。软化剂可包括甘油、卵磷脂和它们的混合物。软化剂还可以包括甜味剂水溶液，如含有山梨醇、氢化淀粉水解物、玉米糖浆和它们的混合物的水溶液。

占主要部分的甜味剂构成口香糖重量的 20-80%，可以包括糖和无糖甜味剂及成分。糖类甜味剂可以包括含有下述成分糖类（但不限于这些）蔗糖、葡萄糖、麦芽糖、糊精、干燥转化糖、果糖、半乳糖、淀粉糖浆干粉等成分中的一种或多种。无糖甜味剂包括具有甜味特性的成分但没有通常所知的糖。无糖甜味剂包括（但不限于）糖醇，如山梨醇、甘露糖醇、木糖醇、氢化淀粉水解物、麦芽糖醇等中的一种或多种。

也可以用高强度甜味剂，包括（但不限于）蔗糖衍生物（sucralose），天冬甜素、醋磺胺的盐、天氨甜精、糖精及其盐、环己氨磺酸及其盐，二氢查耳酮、祝马丁、莫尼林等中的一种或多种。

在口香糖中也可以结合使用糖和/或无糖甜味剂。甜味剂还可以在口香糖中完全或部分地起到形成水溶性块状结构的作用。此外例如使用加有糖或糖醇溶液的软化剂时，该软化剂还可以提供附加的甜度。

口香糖中一般存在有一种或多种风味剂，用量范围为口香糖重量的约 0.1-10%，优选占口香糖重量的约 0.5-3%。风味剂可包括香精油、合成风味剂或其混合物，包括（但不限于）得自植物和水果的油，如柑橘油、水果香精、薄荷油、留兰香油、其他薄荷油、丁香油、冬青树和茴香的油，等等。也可以使用人造风味剂和成分。天然和人造风味剂可以以任何感官可接受的方式结合使用。所有这些风味剂和风味剂组合由本发明精心考虑。

视需要选择性加入的成分，如二氧化钛等着色剂、乳化剂和药物试剂也可以包括在口香糖中。

本发明口香糖制剂中的药物活性成分包括非-H₂拮抗剂铋化合物。这些铋化合物包括胶态碱式柠檬酸铋(CBS)、柠檬酸铋、碱式柠檬酸铋、水杨酸铋、碱式水杨酸铋、碱式硝酸铋、碱式碳酸铋、酒石酸铋、碱式没食子酸铋、铝酸铋。

优选铋化合物选自胶态碱式柠檬酸铋(CBS)、碱式柠檬酸铋、碱式水杨酸铋以及它们的混合物。最优的铋化合物是胶态碱式柠檬酸铋(CBS)。CBS的结构式如下：

10 $[\text{Bi}(\text{OH})_3]_3\text{BiC}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (1, 2, 3-丙烷三碳酸, 2-羟基, 铋(3T)钾);
CAS#57644-54-9

胶态碱式柠檬酸铋和其他铋化合物可以在结合到口香糖制剂之前进行包衣、制微胶囊或附聚，以便进一步减缓溶解和在唾液中保持化合物浓度。用来包衣或作胶囊的聚合物可以包括甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟基-丙基甲基纤维素、乙基纤维素、碳蜡、聚乙二醇、丙烯酸聚合物等。例如，CBS可以用水-醇溶剂中含有羟基-丙基纤维素和聚乙二醇的包衣溶液，采用流化床包衣设备进行包衣。对包衣的CBS颗粒应检测其CBS含量和溶解性。

最好含有铋化合物的口香糖制剂能够以精确和可重复的方式在15分钟的咀嚼时间内释放药物。用上述任何一种技术制备的铋化合物均可以实现这样的均匀释放。

口香糖制剂还可以包括抗斑剂。抗斑剂通过使斑块破裂，将幽门螺杆菌暴露于抗菌剂来进一步增进效果。抗斑剂包括(但不限于)葡聚糖酶脱水糖甙酶、葡萄糖氧化酶、高岭钙、硅油、血根碱等。

25 视需要抗菌剂，如甲硝唑等可以被添加到口香糖制剂中增强对幽门螺杆菌的抗微生物活性。但优选的口香糖包括基本由铋化合物组成的活性药物试剂，铋化合物选自胶态碱式柠檬酸铋(CBS)、柠檬酸铋、碱式柠檬酸铋、水杨酸铋、碱式水杨酸铋、碱式硝酸铋、碱式碳酸铋、酒石酸铋、碱式没食子酸铋、铝酸铋。

30 口香糖一般是在任何现有技术中已知的可商购的混合器中，按顺序添加各种口香糖成分制得的。通常，首先熔融胶基，并将其加到运转的混合器中。或者胶基也可以在混合器中熔融。此时可以加入着色

剂和乳化剂。软化剂（如甘油）可以在糖浆和部分主要成分加入后添加。然后再加一部分主要成分到混合器中。风味剂、药物试剂和其他的任选成分与主要成分的最后部分一起添加。整个混合过程一般需要5-15分钟，当然有时需要更长的混合时间。本领域技术人员知道也可以使用该方法的改进法或其他的混合方法。

各成分充分混合后，将口香糖物料从混合器中排出，成型为所需形状，如轧成片，切成条，挤压成块或浇铸成丸。丸形或球形的口香糖是用传统口香糖制做的，但制成丸形或球形。然后可以用常规挂糖衣技术将丸形或球形口香糖涂覆或挂糖衣制得独特的包糖衣口香糖丸。常规挂糖衣技术一般将液体涂到丸上，然后固化，通常是通过将涂层干燥而固化。硬壳涂层是通过连续的涂覆和干燥步骤制得的。

传统的挂糖衣方法一般涂蔗糖，但最近就挂糖衣技术加以改进是可以使用其他的碳水化合物材料来代替蔗糖，仍能得到硬壳涂层。这些成分包括（但不限于）葡萄糖、麦芽糖、木糖醇、乳糖醇、异构麦芽糖和其他的新糖醇或它们的混合物。这些原料可以与挂糖衣改进剂混合，改进剂包括（但不限于）阿拉伯胶、麦芽糖糊精、玉米糖浆、明胶、纤维素类原料，如羧甲基纤维素或羟基甲基纤维素、淀粉和改性淀粉、植物性胶如藻酸盐、槐树豆胶、瓜尔胶和黄芪胶，水不溶性碳酸盐如碳酸钙或碳酸镁和滑石。防粘着剂也可以作为挂糖衣改进剂使用，它使各种碳水化合物和糖醇得以用于开发新的挂糖衣或包衣口香糖制品。风味剂也可以与糖衣一起添加或与大量甜味剂一起添加，以产生独特的产品特性。

本发明口香糖制剂优越于治疗溃疡的传统手段。传统铋治疗法在根除胃粘膜的幽门螺杆菌方面仅表现出一定的效果，而对齿斑中的幽门螺杆菌菌群则没有效果。胶态碱式柠檬酸铋(CBS)，虽是一种有效的抗幽门螺杆菌试剂，但不能明显由胃肠道吸收，如果通过全身循环而在唾液中产生的浓度是不足以对口腔中的幽门螺杆菌产生作用的。幽门螺杆菌在齿斑、咽喉和食道中持续存在就会产生传统铋治疗无法避免的溃疡复发问题。

铋化合物和其他抗生素结合使用的复方治疗法，被发现优越于传统的铋治疗。典型的结合包括碱式水杨酸铋、甲硝唑和阿莫西林或四环素。科学界对抗生素和铋相结合所产生的临床效果的解释尚未取得

进展，一种可能的解释是甲硝唑有效地分泌在唾液中，并在该处发挥对齿斑中的幽门螺杆菌菌群的抗菌作用，而在吞咽片中单独给药的铋化合物做不到这一点。

令人感兴趣的是作为单一成分给药的抗生素只部分有效。即使甲硝唑分泌在唾液中可根除口腔中的幽门螺杆菌，但单独根除胃粘膜中即腹中的幽门螺杆菌则没有效果。因此假设这种解释是正确的，有理由相信为了达到几乎完全根除幽门螺杆菌并防止溃疡的复发，从口腔、咽喉和食道及胃粘膜中根除细菌是必要的。

但不知道铋化合物是否在口腔中具有疗效。在以前用 CBS 治疗溃疡的用途中，已知 CBS 在腹中胃酸的作用下转变成三氧化铋。常识认为三氧化铋是根除十二指肠幽门螺杆菌的活性物质。因此预计口香糖中的 CBS 在口中不会有根除幽门螺杆菌的效果。此外尚不清楚铋化合物以多大剂量使用能在口中局部使用时产生疗效。

本发明口香糖制剂在临床研究中已经显示出治疗效果。优选口香糖在唾液中释放足够的铋来根除口腔中的幽门螺杆菌。铋对幽门螺杆菌抑制的最低浓度 (MIC) 因不同的铋化合物而有不同。例如，CBS 对幽门螺杆菌的 MIC 为 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，其范围为 4-32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

因此为了确保达到疗效，口香糖制剂向唾液中释放的铋优选要达到 MIC 的至少 2 倍，优选最少为 2-10 倍，最优选 2-250 倍 MIC。为了在唾液中达到这样的浓度，每块口香糖中的铋含量为约 3.5 mg-约 75 mg，优选约 3.5 mg-约 37 mg，更优选约 9 mg-约 28 mg。每块口香糖中含铋化合物的量由该具体化合物的铋含量确定。例如，每块含 CBS 的口香糖可含有约 10 mg-约 200 mg 的 CBS，优选约 10 mg-约 100 mg，更优选约 25 mg-约 75 mg。因此每块口香糖可含有能提供与上述 CBS 范围等量之铋的其他铋化合物。

当然，每块口香糖中铋化合物的量可减半，以便人们可同时嚼两块口香糖而获得相同的铋有效量。而且一天里应多次咀嚼口香糖以防止幽门螺杆菌菌群回到它们最初的位置。优选连续给用口香糖 1-10 次/天，更优选 2-6 次/天。给用的口香糖可包括基本由铋化合物组成的活性药物试剂，铋化合物选自胶态碱式柠檬酸铋 (CBS)、柠檬酸铋、碱式柠檬酸铋、水杨酸铋、碱式水杨酸铋、碱式硝酸铋、碱式碳酸铋、酒石酸铋、碱式没食子酸铋、铝酸铋及它们的混合物。

本发明的另一个实施方案中，含有前述铋化合物的口香糖与含有前述铋化合物的口服药物，如吞咽片同时（或结合）给药。

5 本发明用于结合治疗的口香糖的铋含量可与单独给药的口香糖中的含量相同。吞咽片的铋含量优选等于约 300mg-1200mg 胶态碱式柠檬酸铋/天。结合治疗可给药 1 或 2 次/天，更优选 1 次/天。

本发明的上述实施方案各种变化和改进行对本领域技术人员来说是显而易见的。下面的实施例不是对本发明的限制而是用于说明优选的实施方案。

实施例 1 活性试剂的制备

10 在一定温度下于氨水中以一定的化学计量比例添加柠檬酸铋、柠檬酸和苛性钾。检测溶液浊度，如果需要，另外再加入以体积计量的氨水使溶液澄清。然后在碳床上将溶液过滤，并喷雾干燥得到可自由流动的粉末物料。将产品包装在隔绝空气及水分的玻璃容器中。

实施例 2 口香糖的制备

15 下面简单描述口香糖制备法。在 Bartender 混合器即一种有σ浆叶的夹套混合器中将胶基充分熔融（在约 90℃下）。从混合器的夹套中放掉热水使其冷却，加入卵磷脂充分混合。进一步冷却到约 50℃，加入液体风味剂和甘露糖醇，混合直至均匀。在山梨醇中干混胶态碱式柠檬酸铋，在山梨糖浆(sorbo syrup)中掺混柠檬酸钠。将山梨醇
20 和山梨糖浆掺混物添加到口香糖胶基中。将产物冷却到 35℃，加入风味剂和甜味剂并混合直至平滑。从混合罐中排出产物，辊轧成均匀厚度的片，计量制得每块重 2.5g 的口香糖。将每块口香糖各自包装在铝箔中并放在塑料袋中。

实施例 3 含有 CBS 的口香糖组合物

25 按下面表 1 制备含 50mgCBS 的两种口香糖。两种口香糖配方相同只是制剂 2 含有柠檬酸钠使结构更硬些，而制剂 1 则不含。

表 1

| 口香糖制剂（约 2.5g/块） | | | |
|-----------------|--------|-------|--------|
| 制剂 1 | | 制剂 2 | |
| CBS | 50.0mg | CBS | 50.0mg |
| 结晶山梨醇 | 910.0 | 结晶山梨醇 | 910.0 |
| 胶基 | 575.0 | 胶基 | 575.0 |

| | | | |
|--------|----------|--------|----------|
| 山梨醇溶液 | 500.0 | 山梨醇溶液 | 500.0 |
| 甘露糖醇 | 400.0 | 甘露糖醇 | 400.0 |
| 薄荷油 | 25.0 | 薄荷油 | 25.0 |
| 喷雾干燥薄荷 | 12.5 | 喷雾干燥薄荷 | 12.5 |
| t级卵磷脂 | 10.0 | t级卵磷脂 | 10.0 |
| 天冬甜素 | 10.0 | 天冬甜素 | 10.0 |
| 柠檬酸钠 | 10.0 | | |
| 总计 | 2502.5mg | 总计 | 2492.5mg |

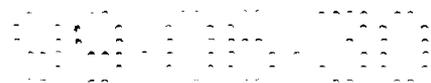
实施例4 测定铋向唾液中的释放率

在六位已被告知并同意的健康受试人中，三人咀嚼有柠檬酸钠的含CBS口香糖，另三位咀嚼没有柠檬酸钠的含CBS口香糖。受试人咀嚼口香糖试样总共15分钟。在咀嚼的0、1、5、10和15分钟时收取唾液试样。然后将唾液试样送交分析实验室进行铋分析。结果列于表2。

表2

口香糖CBS在体内唾液中的浓度

| 制剂 | 咀嚼时间 (分) | 唾液体积 (mL) | Bi的浓度 (ppm) | 活性CBS浓度 ($\mu\text{g/mL}$) | X MIC |
|-------|-------------|-------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------|
| 制剂 -1 | 0 | 4.4 (± 0.5) | | | |
| | 1 | 3.3 (± 1.4) | 900.7 (± 239.1) | 1270.3 (± 334.7) | 148.7 (± 42.0) |
| | 5 | 5.4 (± 1.5) | 257.7 (± 112.3) | 363.3 (± 158.9) | 45.0 (± 19.9) |
| | 10 | 4.9 (± 1.3) | 28.0 (± 5.0) | 40.0 (± 6.6) | 5.0 (± 1.0) |
| | 15 | 5.2 (± 2.1) | 15.8 (± 17.8) | 25.7 (± 23.0) | 3.1 (± 2.7) |
| 制剂 -2 | 0 | 7.2 (± 0.5) | | | |
| | 1 | 4.8 (± 1.9) | 888.3 (± 329.5) | 1257.0 (± 464.5) | 156.3 (± 58.0) |
| | 5 | 8.5 (± 1.7) | 326.0 (± 113.3) | 572.7 (± 159.7) | 63.7 (± 19.9) |
| | 10 | 7.5 (± 3.4) | 30.0 (± 9.5) | 42.3 (± 13.6) | 5.0 (± 1.7) |
| | 15 | 7.7 (± 3.8) | 10.7 (± 6.7) | 14.7 (± 9.2) | 1.8 (± 1.2) |



以 ppm 为单位分析唾液试样中的铋元素。然后将结果转换成每 mL 唾液中活性 CBS 的 μg 值,并用 CBS 对幽门螺杆菌的最小抑制浓度(MIC)的倍数表示。可以看到,制剂 2 在 1、5、10 和 15 分钟时 CBS 的唾液浓度分别是 MIC 的约 156、64、5 和 1.8 倍。可以预计,含有足够 CBS 浓度(MIC 的 2-5 倍)的唾液长至 15 分钟的一直浸泡,能进一步降低幽门螺杆菌存活细胞的总数。

实施例 5 口香糖的感官分析

由受试人在 15 分钟的咀嚼时间里对口香糖的感官特征进行评价。同样,三人咀嚼含有柠檬酸钠的 CBS 口香糖,三人咀嚼没有柠檬酸钠的 CBS 口香糖。对每种口香糖用九分制的评价等级进行评价。结果列于下面表 3 和表 4。

表 3

无柠檬酸钠 CBS 口香糖的感官分析评分结果

(制剂-1)

| 感官特性 | 咀嚼时间 | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 1分钟 | 5分钟 | 10分钟 | 15分钟 |
| 总体风味 (0 = 非常不喜欢, 8 = 非常喜欢) | 6.3 (± 1.2) | 6.0 (± 1.0) | 5.3 (± 1.5) | 5.0 (± 1.0) |
| 风味强度 (0 = 无, 8 = 非常强) | 5.7 (± 1.5) | 4.7 (± 1.2) | 3.7 (± 0.6) | 3.0 (± 1.0) |
| 咀嚼质量 (0 = 非常不喜欢, 8 = 非常喜欢) | 6.0 (± 1.0) | 6.0 (± 1.0) | 5.3 (± 1.5) | 5.0 (± 1.0) |
| 令人不快的后味 (0 = 无, 8 = 非常强) | 0.0 (± 0.0) |
| 总体质量 (0 = 非常不喜欢 8 = 非常喜欢) | 6.3 (± 1.2) | 6.0 (± 1.0) | 5.7 (± 1.2) | 5.3 (± 1.5) |

表 4

加有柠檬酸钠的CBS口香糖的感官分析评分结果
(制剂-2)

| 5 | 感官特性 | 咀嚼时间 | | | |
|----|----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 1分钟 | 5分钟 | 10分钟 | 15分钟 |
| | 总体风味 (0 = 非常不喜欢, 8 = 非常喜欢) | 6.7 (±0.6) | 5.7 (±1.5) | 4.7 (±1.2) | 4.7 (±1.2) |
| 10 | 风味强度 (0 = 无, 8 = 非常强) | 6.7 (±0.6) | 6.0 (±0.0) | 5.0 (±1.0) | 3.7 (±1.5) |
| | 咀嚼质量 (0 = 非常不喜欢, 8 = 非常喜欢) | 4.7 (±2.1) | 5.0 (±2.0) | 4.3 (±1.5) | 4.3 (±0.6) |
| 15 | 令人不快的后味 (0 = 无, 8 = 非常强) | 0.7 (±1.2) | 1.7 (±2.1) | 1.7 (±2.1) | 2.0 (±2.0) |
| | 总体质量 (0 = 非常不喜欢 8 = 非常喜欢) | 6.3 (±0.6) | 5.7 (±1.2) | 4.7 (±1.2) | 4.0 (±1.0) |

20 总体来说, 两种制剂的感官分析结果没有很大的差别。感觉人清楚地表示两种口香糖制剂风味和味道理想, 咀嚼后的不愉快后味极微小。

实施例 6 局部(topical)安全性

25 六位自愿者在食用口香糖后 60 分钟对局部安全性进行评价。请受试人报告任何不良的作用, 如口腔中不舒服或刺激性。

在食用后第 15 或 60 分钟没有任何一位受试人报告口腔中感到有任何的不舒服或刺激性。

实施例 7 储藏稳定性研究

30 含有 50 mg CBS 的口香糖试样各自包装在铝箔包装纸中。然后将口香糖放在复合箔袋中, 封口并储藏。储藏条件为 40℃ 和室温(RT)。稳定性试验的时间为 90 天。结果列于下面表 5-8。

表 5

3个月稳定性数据
50mg CBS口香糖在受试人体内的唾液浓度

| 时间/条件 | 唾液 时间 (min) | 唾液体积 (mL) | Bi的浓度 (ppm) | Bi的浓度 ($\mu\text{g/mL}$) | 活性CBS浓度 ($\mu\text{g/mL}$) | X MIC |
|--------------|-------------------|-------------------|------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 开始时 | 0 | 4.2 (± 1.6) | NA | NA | NA | NA |
| | 1 | 4.9 (± 4.5) | 1937.3 (± 753.5) | 1937.3 (± 753.5) | 2729.0 (± 1060.2) | 341.0 (± 132.7) |
| | 5 | 6.4 (± 3.1) | 437.0 (± 152.1) | 437.0 (± 152.1) | 615.7 (± 214.5) | 77.0 (± 26.9) |
| | 10 | 3.9 (± 0.1) | 36.0 (± 28.6) | 36.0 (± 28.6) | 50.7 (± 40.5) | 6.4 (± 5.0) |
| | 15 | 4.5 (± 1.3) | 5.0 (± 4.6) | 5.0 (± 4.6) | 7.0 (± 6.6) | 0.9 (± 0.8) |
| 3个月时 40°C | 0 | 5.6 (± 1.4) | NA | NA | NA | NA |
| | 1 | 2.9 (± 1.8) | 1922.3 (± 511.8) | 1922.3 (± 511.8) | 2710.0 (± 791.9) | 338.6 (± 90.3) |
| | 5 | 5.6 (± 1.7) | 399.3 (± 278.1) | 363.7 (± 113.3) | 563.0 (± 329.3) | 70.3 (± 49.1) |
| | 10 | 5.3 (± 1.4) | 25.7 (± 11.4) | 30.0 (± 9.5) | 362.0 (± 160.5) | 45.4 (± 20.1) |
| | 15 | 4.9 (± 0.4) | 7.9 (± 4.9) | 10.7 (± 6.7) | 10.8 (± 6.8) | 1.4 (± 0.9) |
| 3个月时 室温 | 0 | 5.1 (± 1.3) | NA | NA | NA | NA |
| | 1 | 4.1 (± 1.5) | 1240.0 (± 458.7) | 1240.0 (± 458.7) | 1748.0 (± 646.6) | 218.0 (± 80.6) |
| | 5 | 7.2 (± 2.3) | 518.7 (± 118.7) | 518.7 (± 118.7) | 731.3 (± 167.6) | 91.0 (± 21.8) |
| | 10 | 6.0 (± 2.2) | 12.5 (± 10.6) | 12.5 (± 10.6) | 17.7 (± 14.6) | 2.1 (± 1.8) |
| | 15 | 5.6 (± 1.6) | 4.5 (± 2.2) | 4.5 (± 2.2) | 6.0 (± 2.6) | 0.7 (± 0.3) |

n=每组3个试样

表 6

3个月稳定性数据
50mg CBS口香糖的感官分析评分结果

| 开始时间 | 感官特性 | 咀嚼时间 | | | | |
|--------------|---------|------------|------------|------------|------------|--|
| | | 1 MIN | 5 MIN | 10 MIN | 15 MIN | |
| 开始时 | 总体风味 | 6.7 (±0.6) | 6.3 (±0.6) | 5.3 (±0.6) | 5.3 (±0.6) | |
| | 风味强度 | 6.3 (±1.2) | 5.3 (±1.2) | 4.0 (±1.0) | 4.0 (±1.0) | |
| | 咀嚼质量 | 6.7 (±0.6) | 6.3 (±0.6) | 5.7 (±0.6) | 5.3 (±0.6) | |
| | 令人不快的后味 | 0.0 (±0.0) | 0.0 (±0.0) | 0.0 (±2.1) | 0.0 (±0.0) | |
| | 总体质量 | 6.7 (±0.6) | 6.3 (±0.6) | 5.7 (±0.6) | 5.3 (±1.2) | |
| 3个月时 40°C | 总体风味 | 6.0 (±0.0) | 4.7 (±0.6) | 2.7 (±1.2) | 2.7 (±1.2) | |
| | 风味强度 | 5.3 (±1.2) | 3.0 (±0.0) | 2.3 (±0.6) | 2.0 (±1.0) | |
| | 咀嚼质量 | 5.7 (±0.6) | 5.0 (±1.0) | 4.3 (±0.6) | 4.3 (±0.6) | |
| | 令人不快的后味 | 0.3 (±0.6) | 0.3 (±0.6) | 0.0 (±0.0) | 0.0 (±0.0) | |
| | 总体质量 | 6.0 (±0.0) | 4.3 (±0.6) | 2.7 (±0.6) | 2.3 (±0.6) | |
| 3个月时 室温 | 总体风味 | 6.3 (±0.6) | 6.3 (±0.6) | 5.3 (±0.6) | 4.3 (±0.6) | |
| | 风味强度 | 5.7 (±1.5) | 5.3 (±1.5) | 4.3 (±1.5) | 4.0 (±1.7) | |
| | 咀嚼质量 | 6.0 (±1.0) | 6.0 (±1.0) | 5.3 (±0.6) | 4.3 (±0.6) | |
| | 令人不快的后味 | 0.0 (±0.0) | 0.0 (±0.0) | 0.0 (±0.0) | 0.0 (±0.0) | |
| | 总体质量 | 6.3 (±0.6) | 6.3 (±0.6) | 5.3 (±0.6) | 4.7 (±1.2) | |

注: n = 每个分析3个试样

评分等级:

对于总体风味, 咀嚼质量, 总体质量来说, 0 = 非常不喜欢, 9 = 非常喜欢

对于风味强度来说, 0 = 无, 9 = 非常强

对于令人不快的后味来说, 0 = 无, 9 = 非常强

表 7

唾液浓度随时间的指数衰减数据用MIC倍数表示

| | 初始试验批号 # CBS-50CG-0001 | 开始时 | 稳定性批号 # CBS-50CG-0002 | | 临床批号 # CBS-50CG-0003 |
|-------------------------|---------------------------|--------|--------------------------|------------|-------------------------|
| | | | 3 mo./ 室温 | 3 mo./40°C | |
| A (截距) | 240.0 | 563.1 | 575.7 | 422.3 | 446.5 |
| b (斜率) | -0.339 | -0.432 | -0.361 | -0.448 | -0.426 |
| r (相关系数) | 0.992 | 0.998 | 0.948 | 0.971 | 0.959 |
| K (准一级比例常数) | -0.339 | 0.432 | 0.361 | 0.448 | 0.426 |
| t _{0.5} (min.) | 2.04 | 1.60 | 1.92 | 1.55 | 1.63 |

平均 t_{0.5} = 1.748 (±0.218)



表8

受试人咀嚼15分钟后口香糖中CBS的释放情况

| | 开始时 | 稳定性批号 # CBS -50CG-0002 3 mo./ 室温 | 3 mo./40°C | 临床批号 # CBS-50CG-0003 |
|--------------------------|------------|--|------------|-------------------------|
| 咀嚼前2.5g口香糖中Mg | 45.6 (100) | 44.5 (100) | 46.1 (100) | 46.2 (100) |
| CBS百分数 | 3.5 (7.6) | 4.0 (9.0) | 4.5 (9.8) | 3.8 (8.5) |
| 咀嚼15分钟后2.5g口香糖中Mg CBS百分数 | | | | |

咀嚼15分钟后保留在口香糖中的CBS的平均% = 8.6(± 1.0)



用于稳定性研究(1块0时, 2块在3个月时, 总共3块)的每块口香糖来自同一批号。结果表明在试验期间铋的浓度保持稳定。

实施例 8 暴露于补牙材料的研究

在各种补牙材料上评价唾液的 CBS 浓度, 以便试验 CBS 对补牙材料的任何潜在污染作用, 使用人造唾液。结果列于下面表 9。

表 9

人造唾液的组成

10

| 成分 | 每升中的浓度 |
|-----------------|--------|
| 碳酸氢钠 | 0.50 g |
| 磷酸钠, 二碱价的二水合物 | 0.85 g |
| 氯化钙 | 0.44 g |
| 氯化镁 | 0.06 g |
| 氯化钾 | 1.40 g |
| 羧甲基纤维素 | 2.00 g |
| 用磷酸调节pH到6.4的蒸馏水 | 适量 |

15

20 在 100mL 上述人造唾液中溶解 0.500g 胶态碱式柠檬酸铋制备试验唾液。将 500mL 人造唾液在室温下放在两个一样的带盖玻璃瓶中的一个里。室温下在另一个瓶中装 500mL 含有 0.50% CBS 的人造唾液。在每个瓶中放置补牙材料块和磁搅拌棒。然后将瓶放在磁平台上设置最小的搅拌速度搅拌 4 小时。暴露于含有 CBS 或含安慰剂的人造唾液的补牙材料列于下面表 10。

25

在柔和搅拌下天然牙齿和其他补牙材料暴露于含 0.5% CBS 的人造唾液中 4 小时没有引起污染、变色或结构的变化。

表 10

补牙材料

30

- 1、有银汞合金填充料的天然牙齿
- 2、复合树脂材料(用在前齿上进行填充)
- 3、牙基丙烯酸树脂

- 4、融合在金属中的陶瓷
- 5、补牙金属框
- 6、丙烯酸牙(人造)
- 7、天然牙齿

5

实施例 9 临床效果数据

对十位开始时齿斑中的幽门螺杆菌呈阳性反应的患者进行敞开标签的、安慰剂对照的试验性临床试验。从六位患者处得到数据(四位患者用 CBS 50mg 口香糖治疗 6 次/天, 两位患者用安慰剂口香糖治疗 6 次/天, 共治疗 15 天)。治疗前、治疗后第 7 天和第 15 天收集患者的齿斑试样, 进行微生物培养试验和 CLO 试验。结果列于下面表 11。

10

表 11

治疗组 (n=4)

| | | CLO | DUR 阳性 (HRS:MINS) | 培养 | 副作用 (污染/气味) |
|------|------|-----|----------------------|-----|----------------|
| Pt 1 | 天 0 | + | 1:00 | + | NE |
| 30/M | 天 7 | + | 1:45 | -ve | - |
| | 天 15 | + | 1:30 | -ve | - |
| Pt 2 | 天 0 | + | 2:15 | + | NE |
| 42/M | 天 7 | + | 1:30 | NA | - |
| | 天 15 | + | 4:00 | -ve | - |
| Pt 3 | 天 0 | + | 2:30 | + | NIL |
| 31/M | 天 7 | + | 4:30 | NA | NIL |
| | 天 15 | + | 5:30 | NA | NIL |
| Pt 4 | 天 0 | + | 2:30 | NA | NIL |
| 29/F | 天 7 | + | 4:00 | NA | NIL |
| | 天 15 | + | 5:30 | NA | NIL |

15天后的平均CLO反应时间 = 4.125 HR

安慰剂组 (n=2)

| | | CLO | DUR 阳性 (HRS:MINS) | 培养 | 副作用 (污染/气味) |
|------|------|-----|----------------------|----|----------------|
| Pt 1 | 天 0 | + | 1:00 | NA | NIL |
| 26/M | 天 7 | + | 1:30 | NA | NIL |
| | 天 15 | + | 1:30 | NA | NIL |
| Pt 2 | 天 0 | + | 1:15 | NA | NIL |
| 28/M | 天 7 | + | 2:00 | NA | NIL |
| | 天 15 | + | 2:30 | NA | NIL |

15天后的平均CLO反应时间 = 2.0 HR

NA = 未获得
NE = 未评价 (咀嚼前)

数据表明用 50mg CBS 口香糖和对照口香糖治疗的患者在第 15 天时 CLO 平均反应时间分别为 4.125 小时和 2.0 小时。与对照口香糖组相比, CBS 50mg 口香糖组的 CLO 试验反应时间较长, 这表明活性治疗组的口腔中幽门螺杆菌的密度大大降低。

5 实施例 10 临床试验数据

可用 MERETEK Diagnostics 公司的 MERETEK UBT™ (尿素呼吸试验盒) 来检测腹中是否有幽门螺杆菌存在, 从而诊断溃疡。为了进行试验, 给患者服用加有碳-13 同位素的含尿素液体。幽门螺杆菌是脲酶阳性菌。如果在随后的呼气中存在有高浓度的碳-13 同位素, 就表示
10 幽门螺杆菌在腹中存在。

尿素呼吸试验呈阳性的十二指肠溃疡患者随机分入活性物试验和安慰剂组中, 开始进行 15 天临床试验。在临床试验中这些患者不接受任何抗生素治疗。活性组中的患者接受每块含有 50mg 胶态碱式柠檬酸铋的口香糖。安慰剂组中的患者接受不含胶态碱式柠檬酸铋的口香糖。
15 将患者进一步分成高剂量组和低剂量组。高剂量组的患者咀嚼口香糖 6 次/天, 低剂量组的患者咀嚼口香糖 2 次/天。15 天之后, 重复尿素呼吸试验。结果列于下面表 12。

表 12

临床试验第15天的尿素呼吸试验结果

| 受试代号 | 试验组 | 总体评价 (初始) | 总体评价 (第15天) | 数据的总体变化** (开始到第15天) |
|------|------|--------------|----------------|------------------------|
| A | 高活性物 | + | + | 下降 79% |
| B | 高活性物 | + | - | 下降 86% |
| C | 高活性物 | + | - | 下降 93% |
| D | 高活性物 | + | - | 下降 89% |
| E | 高活性物 | + | - | 下降 98% |
| F | 高活性物 | + | - | 下降 98% |
| G | 低活性物 | + | + | 下降 22% |
| H | 低活性物 | + | + | 下降 24% |
| I | 低活性物 | + | - | 下降 98% |
| J | 低活性物 | - | - | 下降 51% |
| K | 低活性物 | + | - | 下降 94% |
| L | 低活性物 | + | - | 下降 95% |
| M | 高安慰剂 | + | + | 升高 42% |
| N | 低安慰剂 | + | + | 升高 35% |
| O | 低安慰剂 | + | + | 下降 9% |

* 总体评价是基于试验所得数值进行的定性结果（无论阳性或阴性）

** 数据的总体变化指从试验开始到第 15 天的数值差

总体评价结果：

5 1、试验结束时 3 位接受安慰剂的患者（100%）全为尿素呼吸试验阳性。

2、试验结束时 11 位接受活性口香糖的患者中 8 位（73%）为尿素呼吸试验阴性。

10 3、1 位在开始时呈阴性结果的患者（即低于认为试验阳性的阈值）没有包括进去。

数据总体变化结果：

1、3 位安慰剂组患者的尿素呼吸试验数据的平均变化是升高 23%。

15 2、6 位低活性剂量组患者的尿素呼吸试验数据的平均变化是降低 64%（范围为 22% - 98%）。

3、6 位低活性剂量组患者全为下降（ χ^2 平方分析法 $p < 0.05$ ）。

4、6 位高活性剂量组患者的尿素呼吸试验数据的平均变化是降低 91%（范围为 79% - 98%）。

5、6 位高活性剂量组患者全为下降（ χ^2 平方分析法 $p < 0.05$ ）。

20 结果小结：

1、活性口香糖组的 12 位患者的尿素呼吸试验数据结果全为降低（从 22% 到 98%），而安慰剂组的 3 位患者为平均升高 23%。

2、用两种剂量的口香糖组间有与剂量相关的关系。数据显示出该剂量接近剂量响应关系的峰值。

25 3、数据明显地表明此临床试验中使用的活性口香糖能根除腹中的幽门螺杆菌。

实施例 11 治疗口臭的抗菌功效

30 口臭是由挥发性硫化物（VSC）聚集引起的。这些 VSC 是口中的细菌、组织和食物颗粒崩溃产生的。其他的作用因素包括消化问题、鼻、咽喉和/或肺感染和吸入药物。

口臭计可以用来检测不良的呼吸。该口臭计使用一个能够检测 VSC 量的分析仪。大多数人感到气味来自腹中，而实际上 80% 来自口腔和

舌。

在商店中购买的清新薄荷，口香糖、漱口液和牙膏通常只能遮盖不良呼吸。这些呼吸清新剂只能短时间遮盖气味。为了永久消除不良呼吸，必须从 VSC 源头着手。

- 5 直肠弯曲杆菌、幽门螺杆菌和齿垢密螺旋体是已经确认出的与口臭（不良呼吸）有关的细菌。本发明的含铋化合物和方法，包括 CBS 和抗坏血酸基铋衍生物，被证明对所有这三种细菌具有体外活性，如下面表 13 中列出的有效最低浓度（MIC）所示。

表 13

| 试验生物体 | 抗坏血酸基硫酸铋 ($\mu\text{g/ml}$) | 蔗糖硫酸铋 | CBS ($\mu\text{g/ml}$) |
|--------|----------------------------------|-------|-----------------------------|
| 直肠弯曲杆菌 | 256 | >256 | 256 |
| 幽门螺杆菌 | 8 | 16 | 2 |
| 齿垢密螺旋体 | 16 | 32 | 32 |

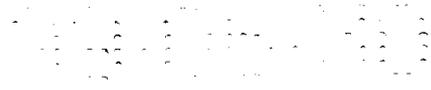
10

根据体外活性看，含 CBS 的口香糖在降低细菌引起的口臭上有效。据估计用含有优选约 10 mg - 约 100 mg CBS 的口香糖能治疗口臭，优选约 1 - 4 次/天。口香糖中上述铋化合物或其结合中含有的铋量等于约 10 - 约 100 毫克胶态碱式柠檬酸铋。

15 实施例 12 毒理学

许多动物毒性研究和人的临床调查证明了治疗剂量范围的该铋化合物，特别是 CBS 的安全性。持续每天高剂量给药 CBS（160，320 和 640 mg/kg 体重，分别代表人治疗剂量的 2，4 和 8 倍）对鼠治疗 3 个月或对狗治疗 6 个月没有报告显示存在毒性。参见 Wieriks 等人，胃肠病学杂志 17(Supplement 80): 11B16(1982)，该文献在此引作参考。

20 Bader 在消化(Digestion) 37 (Supplement 2): 53 - 59 (1987) 中以标准剂量为 480 mg（以三氧化铋表示）的每日四次剂量对 CBS 的长期安全性和对消化性溃疡的治疗效果进行了检测，该文献在此引作参考。CBS 在欧洲是 1971 年首先介绍的，从那以后已经进行了 150 万例治疗。一个更完全的监测系统对欧洲从 1978 到 1986 的 8 年中使用 CBS 片 [De-No1®] 所出现的不良反应进行了监测，仅有 13 例不良反



应。这些不良反应中的五个归因于 CBS: 一例是头痛, 一例是腹痛, 一例是腹泻, 两例是过敏反应(主要表现为皮疹)。Lambert 在传染病评论(Review of Infectious Diseases) 13(Supplement 8): 691-695(1991)中报道了从含铋化合物的药理学角度上得出的 CBS 在制疗消化性溃疡中的高度安全性。该文献在此引作参考。从 CBS 的安全性和药动力学角度, Bennet 在 Scandinavian Journal of Gastroenterology 26 (Supplement 185): 29-35 (1991) 中计算了以 0.16-0.28% 的给药剂量口服 CBS 后铋的系统性生物可利用率, 结论是稳态血流水平为 50-100ng/mL 不会引起任何神经中毒。该文献在此引作参考。

应理解本发明的组合物和方法能够结合在各种实施方案中, 上面仅描述和说明了几个。在不背离本发明精神或基本特征的情况下可以以其他的方式实施。所述的实施方案仅为了说明而不是对本发明进行限制。本发明的范围由所附权利要求界定而非由前面的描述划定。所有与权利要求含意和范围相等同的变化应包括在其中。