

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02829044.5

A61K 33/34

A61K 33/32

A61K 33/24

A61K 31/56

[43] 公开日 2005 年 6 月 15 日

[11] 公开号 CN 1627951A

[22] 申请日 2002.6.7 [21] 申请号 02829044.5

[86] 国际申请 PCT/US2002/018223 2002.6.7

[87] 国际公布 WO2003/103691 英 2003.12.18

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.29

[71] 申请人 美商·邱氏顾问股份有限公司

地址 美国伊利诺州

[72] 发明人 邱文隆 林达 L. 邱

[74] 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所

代理人 刘新宇

权利要求书 4 页 说明书 19 页

[54] 发明名称 用以预防及治疗口疮溃疡与单纯疱疹性损害的组成物及方法

## [57] 摘要

揭示一种提供充分止痛、消炎、抗微生物及组织再生活性的局部方法，该方法是用于至目前为止最有效地预防及治疗口疮溃疡及单纯疱疹病变、以及用于有效治疗烧烫伤及其它口腔黏膜溃疡，该方法包含对患部组织局部授予有效量的一种组成物，该组成物包含一或多种安全而有效的多价金属化合物如硫酸镁，较好带有一或多种可增强多价金属化合物活性的安全而有效的消炎化合物，例如新颖超低强度氢可体松(乙酸盐)。多价金属的离子部分及中性部分具有药理活性；水溶性及水不溶性多价金属化合物皆具有治疗效果。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种将有效量的一或多种多价金属的盐类或氧化物用于制备药物的用途，该药物可用于：

a)预防哺乳动物黏膜表面的口疮溃疡；

b)治疗哺乳动物黏膜表面的口疮溃疡，其中该药物包含黏膜黏着糊膏剂；

c)治疗哺乳动物黏膜表面口疮溃疡的一或多种溃疡前期症状；

d)治疗哺乳动物皮肤的单纯疱疹病变，其中该多价金属非为锌；或

e)预防哺乳动物皮肤的单纯疱疹病变，其中该多价金属非为锌，

其中用作为多价金属盐，该金属的对偶离子非为已知可提供所述治疗效果的化学剂。

2、根据权利要求1的用途，其中该盐或氧化物为铋化合物、锌化合物、镁化合物、铝化合物、钙化合物、钛化合物、铁化合物、铜化合物或钡化合物。

3、根据权利要求2的用途，其中该镁化合物为镁、乙酸镁、抗坏血酸镁、碳酸镁、氯化镁、柠檬酸镁、硬脂酸镁、葡萄糖酸镁、氢氧化镁、水杨酸镁、硫酸镁或氧化镁。

4、根据权利要求1的用途，其中该药物包含黏膜黏着剂。

5、根据权利要求4的用途，其中该黏膜黏着剂允许投予多价金属后，多价金属与黏膜表面直接接触约1小时至约8小时时间。

6、根据权利要求1的用途，其中该药物是调配成口腔洗剂或漱口水。

7、根据权利要求1的用途，其中该药物进一步包含一或多种消炎化合物。

8、根据权利要求7的用途，其中该消炎化合物为糖皮质固醇类固醇。

9、根据权利要求8的用途，其中该糖皮质固醇类固醇为氢可体松或氢可体松乙酸盐。

10、根据权利要求8的用途，其中该消炎化合物为非类固醇消炎药。

11、根据权利要求1的用途，其中该金属化合物是占药物的约0.1%至约10%重量/容积比。

12、根据权利要求1的用途，其中该药物于局部投予黏膜或皮肤表面后约5分钟至约20分钟以内可用于缓解溃疡前期或病变前期症状。

13、根据权利要求1的用途，其中该药物于局部投予黏膜或溃疡表面后于约5小时至约24小时以内可用于痊愈溃疡前期症状。

14、根据权利要求1的用途，其中该药物于投药后约5分钟至约20分钟以内可用于缓解溃疡或病变相关的疼痛、发炎或刺激。

15、根据权利要求1的用途，其中该药物于投药后约8小时至约24小时以内可用于痊愈病变或溃疡。

16、根据权利要求1的用途，其中该药物适合用于投药一次或多次。

17、有效量的氢可体松、氢可体松乙酸盐、可体松或可体松乙酸盐用于黏膜黏着性糊膏剂制备药物的用途，该药物可用于预防哺乳动物黏膜表面的口疮溃疡。

18、有效量的氢可体松、氢可体松乙酸盐、可体松或可体松乙酸盐用于黏膜黏着性糊膏剂制备药物的用途，该药物可用于治疗哺乳动物黏膜表面口疮溃疡的一或多种溃疡前期症状。

19、一种预防哺乳动物黏膜表面口疮溃疡的方法，包含局部投予有效量的一或多种多价金属盐或氧化物至显现溃疡前期症状的黏膜表面俾预防溃疡。

20、一种治疗哺乳动物黏膜表面的口疮溃疡的方法，包含呈黏膜黏着性糊膏剂局部投予有效量的一或多种多价金属盐或氧化物至溃疡。

21、一种治疗哺乳动物黏膜表面的口疮溃疡的一或多种溃疡前期症状的方法，包含局部投予有效量的一或多种多价金属盐或氧化物至显现溃疡前期症状的黏膜表面。

22、一种治疗哺乳动物皮肤的单纯疱疹病变的方法，包含将有效量的多价金属盐或氧化物投予需要此种治疗的哺乳动物，此处该多价金属非为锌。

23、一种于哺乳动物皮肤预防单纯疱疹病变的方法，包含局部投予有效量的多价金属盐或氧化物至显现病变前期症状的皮肤该区因而防止病变，此处该多价金属非为锌。

24、有效量的一或多种多价金属盐或氧化物用于制备药物的用途，该药物可用于：

a)可用于哺乳类预防或治疗因化学治疗或放射性治疗导致的口腔溃疡；或

b)提供哺乳动物的疼痛缓解以及烧烫伤组织的愈合。

25、一种预防或治疗哺乳动物因化学治疗或放射性治疗导致的口腔溃疡的方法，包含局部投予有效量的一或多种多价金属盐或氧化物至可能罹患或患有溃疡形成的黏膜表面。

26、一种提供哺乳动物的烧烫伤组织的疼痛缓解以及促进伤口愈合的方法，包含局部投予有效量的一或多种多价金属盐或氧化物至烧烫伤组织患部。

27、根据权利要求26的方法，其中该盐或氧化物是调配成

溶液剂、液剂、喷雾剂或凝胶剂。

28、根据权利要求27的方法，进一步包含约30%或以上重量比的甘油。

## 用以预防及治疗口疮溃疡与单纯疱疹性损害的组成物及方法

### 背景

口疮溃疡也称作口疮或溃疡性口炎，乃常见的口腔病变。人口中约有 20% 于一生当中将受到口疮困扰及刺激(胃肠道疾病：病理生理/诊断/处置，第 5 版，M. H. Sheisenger 等人编辑，W.B. 桑德丝(W.B.Saunders)公司，费城，273 页(1992 年))。口疮通常为口腔内衬层(口腔黏膜表面)概略为圆形、有清晰界限的疼痛而表浅的溃疡。通常开始时是刺痛感或灼烧感(前期)，接着为红点或肿块(组织肿胀)溃疡。溃疡/口疮经常由灰白色渗出物所覆盖且环绕着红斑状(发炎)边缘。口疮大小可由针点(小鹅口疮)至超过四分之一直径(大鹅口疮)。口疮常造成不适及/或疼痛，而其造成的疼痛可能严重到导致说话及饮食困难，造成体重减轻(「口腔疾病」，药物治疗：临床药理及治疗原理及实务，G.S.Avery 编辑，艾德丝(Aids)出版社，澳洲，雪梨(1976 年))。口疮通常持续约 7 至约 10 日，但也可持续数周之久。

口疮的起因未知，但有多种病情相信会造成该种病症，提示口疮有多于一种起因。有些口疮相信是与免疫系统异常有关，也可能受遗传影响。心情紧张以及口部受伤例如因牙科手术，牙齿清洁太激烈或局部外伤例如舌头或面颊被咬伤所引起的口腔受伤相信会触发口疮的爆发。其它病原因子包括免疫、微生物、病毒、营养等因素例如膳食缺陷(特别缺铁、锌、叶酸或维生素 B12)、月经期、荷尔蒙变化以及食物过敏(对核果类、巧克力、酸性食物(如醋、腌渍食物或柑橘属)以及麸质中的物质过敏)。(口腔病理：临床病理矫正，第 3 版，J.A.Regezi 等人编辑，W.B.桑德丝公司，费城，46-53 页(1999 年))。

目前对口疮尚无法治愈。但有若干缓和治疗可减轻口疮。常

见提议的治疗包括局部使用消毒剂、抗生素及麻醉剂(例如 2%黏稠丽朵卡因(lidocaine)或 10-20%苯左卡因(benzocaine)凝胶)来暂时缓解疼痛。也曾经采用局部施用高强度合成糖皮质激素例如翠恩辛诺龙(triamcinolone)丙酮化物以及得沙美沙松(dexamethasone)(《口腔及颌面病理学》,作者 B.W.Neville 等人, 236-239 页(1995 年))。由于其可能造成严重副作用,因此使用此种糖皮质激素需要医生的处方。

晚近可得安里沙诺(amlexanox)口用糊膏剂 5%(阿法萨索(Aphthasol)得自巴拉克(Block)药品公司)作为治疗口腔溃疡的处方药。但其效果仍有限。例如于连续治疗 4 日(每日四次)后,疼痛的完全解除以及溃疡的完全痊愈达标率分别只有 60%及 37%。

Hau 的美国专利第 5,981,499 号揭示一种局部施用超过治疗浓度抗生素至表浅口腔溃疡抑制口腔溃疡黏膜的伺机性病原菌的方法,该浓度实质上高于经由口服、肌肉注射或静脉投药所能达成的抗生素浓度。Hau 揭示的方法中,药物是呈散剂或口含锭剂型,包括抗生素无水剂型例如已知的青霉素类、 $\beta$ -内酰胺抗生素类、四环素类、胺糖 类、头孢子菌素类、巨环抗生素类、万古霉素、枯草杆菌素、氟霉素及其盐及其混合物。Hau 进一步揭示散剂或口含锭包括有效量的多价金属化合物如镁、锌、钙、铝、铋、钛及铜的盐或氧化物及其混合物,而于口腔溃疡上方形成保护屏障。Hau 揭示存在有抗生素可避免大部分属于正常菌丛的微生物存活或繁殖,让组织的再生于保护性屏障涂层下方进行。Hau 强调感染的控制为促进痊愈过程所必需。如 Hau 的揭示,口含锭或散剂可以机械方式例如以手指施用定位。口含锭或散剂一旦接触口腔溃疡,口含锭或散剂可以舌头夹持定位经历约 5 至 15 分钟。Hau 揭示治疗后 24 小时疼痛症状改良,溃疡于 2 日内显示目测可见的痊愈征象,口腔溃疡于约 2 至 4 日愈合。

但 Hau 揭示的方法受到多种限制。例如该方法难以或无法于口腔中困难接近区保有该剂型经历 5 至 15 分钟时间。此外对大部分婴儿及幼童的投药困难或几乎不可能。Hau 揭示方法的另一项严重缺点为某些病人可能对抗生素过敏。又采用 Hau 的方法可能发展出抗生素抗药性微生物。

另一类型常见病变是由于单纯疱疹病毒(HSV)所引起(Neville, B.W.等人, 口腔及颞面病理, W.B.桑德丝公司, 费城, 181-186 页(1995 年))。有两类型单纯疱疹病毒 HSV-1 及 HSV-2。HSV-1, 感染症状主要出现于咽、口内部位、唇、眼及腰以上皮肤, 而 HSV-2 症状主要出现于生殖器及腰以下皮肤。HSV-1 最常见的复发部位为唇红缘以及唇邻近皮肤称作为唇 疹(「小 疹」或「面 疹」)。约有 15 至约 45%人类爆发口腔 HSV(Neville 等人, 183 页)。通常于病变发生前约 6 小时至约 24 小时, 出现前期症状(例如疼痛、灼烧感、搔痒、刺痛、病变区的局部温热及红斑; 此种症状于此处称作为单纯疱疹病变的「前期溃疡」或「前期病变」)。可能出现多个小型红斑丘疹也可能形成胞囊群集。胞囊于约 2 日内破裂及结痂。疼痛的消除以及溃疡或病变的痊愈通常须时约 7 日至约 10 日。

目前尚无任何市售药品可有效治疗或治愈单纯疱疹病变。含某些特殊止痛剂如苯左卡因或 醇的局部用糊膏剂或凝胶剂一般可以成药方式购买来暂时缓和疾病的疼痛。阿博法(Abreva)(朵可珊诺(docosanol))是葛兰素史克药品公司出品的成药, 据报告用于治疗面 疹只能获得比安慰剂略为更佳的效果(一项研究中, 平均痊愈时间 4.1 日, 比较安慰剂组的 4.7 日)(华尔街期刊, 2001 年 1 月 19 日)。含局部抗病毒药物的处方药品例如德那维(Denavir)(潘西可罗维(penciclovir)乳膏剂)报告用于治疗单纯疱疹病变的价值也有限(华尔街期刊, 2001 年 1 月 19 日)。



如此目前用于局部治疗口疮溃疡或单纯疱疹病变的局部制剂通常需要每日施用数次且需耗时数日才能消除疼痛与发炎及/或让溃疡/病变痊愈。此外，并无任何已知有效预防溃疡/病变形成的(例如预防疗法)的有效局部处理方法。如此目前需要有效治疗病变，包括单纯疱疹病变及口疮溃疡。特别需要开发一种有效、廉价、简单、安全、快速、方便且较好无需处方的方法来预防以及治疗此种病变。

### 概述

申请人出乎意外地发现多价金属及其盐类、氧化物、氢氧化物及/或有机络合物可提供组合止痛、消炎、抗微生物及组织再生性质，如此可用于预防及治疗口疮溃疡、以及用于预防及治疗单纯疱疹病变。揭示的组成物及方法表示至目前为止最安全最有效的溃疡/病变前期症状、口疮溃疡及单纯疱疹病变的预防及治疗方法(包括消除疼痛及发炎以及裂开组织的再生)。多价金属的离子部分及非离子部分(中性部分)具有药理活性。

本发明提供使用有效量的一或多种多价金属盐或氧化物制备可用于哺乳动物黏膜表面预防口疮溃疡的药物(治疗或预防或缓和医事情况如疾病及/或其症状的医药物质或药剂);治疗哺乳类黏膜表面的口疮溃疡，其中该药物包含黏膜黏着剂糊膏;治疗哺乳动物黏膜表面的一或多种口疮溃疡前期溃疡症状;治疗哺乳动物皮肤的单纯疱疹病变，其中多价金属非为锌;或预防哺乳动物皮肤的单纯疱疹病变，其中该多价金属非为锌。

本发明也提供一种预防哺乳动物黏膜表面的口疮溃疡的方法，包含局部投予有效量的一或多种多价金属盐或氧化物至显现前期溃疡症状的黏膜表面因而预防溃疡。

本发明进一步提供一种治疗哺乳动物黏膜表面的口疮溃疡的方法，包含局部投予有效量的一或多种多价金属盐或氧化物于黏

膜黏着性糊膏溃疡。

本发明也提供一种治疗于哺乳动物黏膜表面的口疮溃疡的一或多种前期溃疡症状的方法，包含局部投予有效量的一或多种多价金属盐或氧化物至显现前期溃疡症状的黏膜表面。

此外，本发明提供一种治疗哺乳动物皮肤的单纯疱疹病变的方法，包含局部投予有效量的多价金属盐或氧化物至需要此种治疗的哺乳动物，此处该多价金属非为锌。

也提供一种于哺乳动物皮肤预防单纯疱疹病变的方法，包含局部投予多价金属盐或氧化物至显现前期病变症状的皮肤区域因而预防病变，此处该多价金属非为锌。

本发明也提供一种于哺乳动物预防口疮溃疡或单纯疱疹病变的方法，包含局部投予有效量的一或多种消炎化合物(类固醇化合物及/或非类固醇化合物)，含或未含有效量的一或多种多价金属盐或氧化物至可能产生口疮溃疡或单纯疱疹病变的患部黏膜表面或皮肤表面。添加消炎化合物例如氢可体松乙酸盐至多价金属化合物可加强金属化合物活性，减少病变再发机会。出乎意外地发现新颖超低强度氢可体松例如 0.02% 具有高度治疗效果(实例 XIX)。强度 1.0% 及 2.5% 的软膏剂或乳膏剂常供外用。

本发明也提供使用有效量的一或多种多价金属盐或氧化物制备药物，该药物可用于：预防或治疗因化学治疗或放射线治疗导致口疮溃疡的哺乳动物；或缓解哺乳动物烧烫伤皮肤的疼痛以及伤口的愈合。

本发明也提供一种预防或治疗哺乳类因习知化学治疗及放射线治疗(例如癌症治疗性疗法)导致口疮溃疡的方法，包含局部投予有效量的一或多种多价金属盐或氧化物至可能患有或患有溃疡形成的黏膜表面。

本发明也提供一种缓和哺乳类因烧烫伤造成的疼痛、发炎、

感染以及促进烧烫伤组织的伤口愈合的方法，该方法包含局部投予有效量的一或多种多价金属盐或氧化物至患部烧烫伤组织。当治疗烧烫伤组织时，较好有效量(以约 0.1%至约 2%为佳)一或多种多价金属是呈溶液剂、液剂、喷雾剂或凝胶剂投药，剂型含有至少 30%重量比甘油，甘油将作为烧烫伤组织的有效液体保护层。

此处所述治疗性组成物的方法提供下列效果：(1)单次施用后，迅速(约 5 分钟内至约 15 或约 20 分钟)抑制或停止口腔口疮溃疡或口腔前期溃疡区相关的刺痛感或灼烧感；(2)单次施用后快速(数分钟内)消除口腔组织的发炎红点或红斑肿块(前期溃疡症状)的疼痛与刺激；(3)于约 1 次至约 5 次施用后且于治疗开始后约 24 小时以内，口腔组织的发炎性红点或红斑肿块(口腔黏膜前期溃疡相关症状)完全痊愈；(4)单次施用后，快速(数分钟内)停止发炎性口疮溃疡相关疼痛；(5)约经 1 次至约 5 次施用药物后于约 12 小时至约 24 小时以内，口疮溃疡的溃疡发炎组织完全痊愈/愈合；(6)无需医师处方；(7)实质上不会引发过敏反应(例如低致敏性及/或无致敏性)；(8)药理上安全，极少或无毒性；(9)不会导致微生物对抗生素发展出抗药性；(10)相当价廉；(11)化学性质安定；(12)不会造成味觉的改变或有不怡人的口味(例如其口味怡人)；(13)容易施用及储存；(14)不含高强度糖皮质固醇类固醇(例如具有消炎强度比氢可体松或可体松(二者皆属内生性低强度类固醇)强度高数倍的合成类固醇)；或(15)可同时提供控制、预防或治疗口疮溃疡及/或单纯疱疹病变相关前期溃疡及/或后期溃疡症状需要的止痛、消炎、抗微生物以及组织再生性质。

#### 详细说明

本发明包括一次施用包含有效量的一或多种多价金属盐或氧化物的药物后，概略缓解人体口疮溃疡或单纯疱疹病变的前期溃疡病情相关疼痛(例如刺痛感或烧灼感、疼痛性红点、疼痛性红斑

肿块及口腔受伤), 以及后期溃疡病情(例如病变/溃疡皮肤及/或溃疡黏膜表面疼痛与发炎)的方法。本发明也提供快速(于约 12 小时至约 24 小时以内)愈合发炎口疮溃疡的方法。因此本发明方法可提供至目前为止最有效的口疮溃疡及其相关症状的治疗及预防。本发明药物包括例如有效量的一或多种多价金属化合物如硫酸镁, 不含或较好含有消炎化合物如氢可体松乙酸盐。一具体实施例中, 药物包含黏膜黏着剂而形成黏膜黏着性糊膏。本发明药物及方法也可有效治疗及/或预防单纯疱疹病变(参考实例 XVIII)、因化学治疗或放射性治疗(例如癌症治疗性疗法)导致的口疮溃疡、以及处理因烧烫伤而受伤的组织。

用于此处, 「病变」或「溃疡」等词包括唇及邻近皮肤、舌、齿龈及口腔其它内部组织及咽的病变或溃疡。病变或溃疡可为口疮溃疡、口疮状溃疡、咽病变或单纯疱疹病毒、齿龈炎或口炎相关病变。病变或溃疡可为黏膜、黏膜下方、上皮、真皮及/或皮下组织病变或溃疡。

「治疗」一词用于此处包括改善指定疾病或病情的症状、治愈或防止疾病病程的发展。较好欲治疗或预防的疾病或病情为口疮溃疡或单纯疱疹病变。用于此处「预防」一词包括于显现溃疡前期症状区预防溃疡。

用于此处口疮溃疡的「溃疡前期症状」一词表示于形成口腔溃疡前的刺痛感、灼烧感、疼痛、发炎、红点、红斑肿块及口腔伤害。

用于此处「溃疡后期症状」表示溃疡或病变的疼痛、发炎及组织裂开。

用于此处「生物黏着剂」一词表示一种物质例如糊膏或生物兼容性胶黏剂其可促进对生物表面的黏着。「黏膜黏着剂」一词表示一种可提供或促进对黏膜表面的黏着的物质例如糊膏或生物兼

容性黏着剂。生物黏着剂及黏膜黏着剂包括但非限于羧甲基纤维素或其衍生物卡博普(Carbopol)奥翠丝(ULTREX)-10(聚丙烯酸聚合物用作为增稠剂、生物黏着剂或黏膜黏着剂)、聚丙烯酸聚合物、明胶或其混合物。生物黏着物质及/或黏膜黏着物质将允许组织(生物表面)与医药组成物间的长时间(约 1 至约 8 小时)直接接触,因而允许连续有效药物输送系统。

用于此处「增稠剂」一词表示用于增稠医药组成物的任一种物质/材料。增稠剂包括但非限于羧甲基纤维素或其衍生物、卡博普聚合物、聚丙烯酸聚合物、明胶或其混合物。

「有效量」一词表示当投予需要此种治疗或预防的哺乳动物时可足够执行处理的化合物用量。

用于此处「多价金属化合物」一词表示任一种具有此处所述有利治疗性质的有机或无机多价金属化合物。多价金属化合物包括铋化合物、锌化合物、镁化合物、铝化合物、钙化合物、钛化合物、铁化合物、铜化合物或钡化合物。本发明的一具体实施例中,多价金属非为铝。本发明的另一具体实施例中,多价金属非为 IIIa 族元素如硼、铝、镓、铟、或铊。

申请人发现多价金属具有有利的性质包括止痛、消炎、抗微生物及组织再生性质,可用于控制预防或治疗口腔溃疡及/或单纯疱疹病变相关溃疡前期及/或溃疡后期症状。如此根据本发明方法,投予可有效产生所述治疗活性的多价金属数量。当根据本发明方法投予多价金属盐时,金属的对偶离子并未显著促成所述疗效。如此用于此处「多价金属盐」一词可能排除金属对偶离子当根据本发明方法投药时可显著促成所述疗效的该等盐类。本发明的一具体实施例中,「多价金属盐」为无机或有机盐或络合物。本发明的另一具体实施例中,「多价金属盐」为无机盐。水溶性(溶解度大于 1/50)多价金属化合物如硫酸镁及氯化铁、及水不溶性(溶解

度小于 1/1000)多价金属化合物如柠檬酸铋及氢氧化镁具有疗效(参考实例)。如此多价金属的离子物种以及非离子物种皆具有疗效。

本发明的一具体实施例中,治疗有效化合物是选自铋、次水杨酸铋、氯化铋、氧化铋、次碳酸铋、次没食子酸铋、次硝酸铋、磷酸铋、铝酸铋、水杨酸铋、三溴酚酸铋、二丙基乙酸铋、柠檬酸铋、次柠檬酸铋、抗坏血酸铋、次碳酸铋、酒石酸铋及胶体次柠檬酸铋组成的组群。

此外,派托毕斯莫(Pepto-Bismol)(次水杨酸铋)及毕斯麦左(Bismatrol)(次水杨酸铋)的活性成份为次水杨酸铋。如此派托毕斯莫及毕斯麦左为包含铋化合物的组成物范例。

本发明的另一具体实施例中,治疗有效量化合物是选自锌、硫酸锌、乙酸锌、葡萄糖酸锌、氯化锌、碳酸锌、氧化锌、油酸锌、硬脂酸锌、丙酸锌及十一碳烯酸锌组成的组群。

本发明的另一具体实施例中,治疗有效化合物是选自镁、乙酸镁、抗坏血酸镁、碳酸镁、氯化镁、柠檬酸镁、硬脂酸镁、葡萄糖酸镁、氢氧化镁、水杨酸镁、硫酸镁及氧化镁组成的组群。

本发明的另一具体实施例中,治疗有效化合物是选自铝、乙酸铝、碳酸铝、氯化铝、钾硫酸铝、甘胺酸铝、氢氧化铝、乳酸铝、氧化铝、次乙酸铝、硫酸铝及磷酸铝组成的组群。

本发明的另一具体实施例中,治疗有效化合物是选自钙、乙酸钙、褐藻酸钙、苯甲酸钙、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡萄糖酸钙、氢氧化钙、乳酸钙、磷酸钙、硬脂酸钙、硫酸钙及氧化钙组成的组群。

本发明的另一具体实施例中,治疗有效化合物是选自铜、葡萄糖酸铜及硫酸铜组成的组群。

本发明的一具体实施例中,治疗有效化合物是选自钛、二氧

化钛、过氧化钛、水杨酸钛及鞣酸钛组成的组群。

本发明的另一具体实施例中，治疗有效化合物是选自铁、氯化铁、柠檬酸铁、氧化铁、抗坏血酸亚铁、碳酸亚铁、硫酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、反丁烯二酸亚铁、甘氨酸硫酸亚铁及乳酸亚铁组成的组群。

本发明的另一具体实施例中，治疗有效化合物是选自钡、碳酸钡、氯化钡、氢氧化钡及硫酸钡组成的组群。

本发明的较佳具体实施例中，多价金属化合物为镁(例如硫酸镁)。申请人发现镁可极为有效地用于治疗及预防口腔溃疡或单纯疱疹病变，用于治疗溃疡前期或病变前期症状例如疼痛与发炎，以及可用于治疗溃疡后期或病变后期症状。此外，镁具有多种本发明使用的多价金属的较佳特性，例如可口、无色、无臭、内生性、无毒、无刺激性、价廉及安定。

多价金属化合物可调配成医药组成物且以多种剂型局部投予病人，该等剂型包括凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、糊膏剂、洗剂、液剂(例如口腔清洗剂如漱口水)、舌下锭、医用绷带、喷雾剂或任何其它适合局部且有效投予口腔或经皮溃疡/病变的剂型。

供局部投药，多价金属化合物可以纯质形式施用。但通常希望组合适当皮肤科或医药可接受性载剂而呈组成物或调配剂形式投予黏膜表面或皮肤，载剂可为固体或液体(适当皮肤科或医药可接受性载剂包括任一种可与多价金属化合物混合的皮肤科或医药可接受性载剂)。

有用的固体载剂包括羧甲基纤维素或其衍生物、卡博普聚合物、聚丙烯酸聚合物、明胶或其混合物。有用的液体载剂包括水、甘油、醇类或甘醇类或水-醇/甘醇混合物，本发明化合物可以有效浓度视需要地借助于无毒界面活性剂的辅助有效溶解或分散于液体载剂。结果所得液体组成物可由用来浸渍绷带或其它敷料的吸

收衬垫施用、使用帮浦型或气雾剂喷雾器喷洒于患部区、或呈漱口使用。

较佳具体实施例中，投予病人的药物包括多价金属化合物及生物黏着或黏膜黏着糊膏剂。通常包含生物黏着剂及/或黏膜黏着剂的剂型可提供长时间(约 1 小时至约 8 小时)直接接触受损及/或发病(例如溃疡前期及/或溃疡后期)组织区域。

刮匙(例如施用器)等装置的使用有助于施用或投予糊膏剂、凝胶剂或软膏剂，特别施用难以藉手指达到的区域。刮匙等装置可由金属、塑料或木材制成。施用器较为卫生，投予或展开产品(例如糊膏、凝胶或软膏剂)至各区病变比施用手指更佳。

投予本发明药物前，使用干净纸、面纸、棉棒或纱布干燥病变组织区域，有助于药物的紧密接触，于病变部位维持高药物浓度，因而提升治疗功效。为了减少药物被口腔内连续形成的唾液稀释，以及达成疗效，于局部施用后病人须采取或躺、或坐、或站的姿势嘴巴微张。嘴巴张开时，产生的唾液较为容易直接流入胃部而不会蓄积于口腔。上床前投予药物为佳，原因在于睡眠期间可获得药物与病变的长期接触。此外，即使病人至次日清晨已无症状，但病人于早餐后以及再度于午餐后仍须连续施用药物，俾减少由于一天的「紧张压力」导致刚愈合的脆弱组织于次日期间有「再发」。经由使用多价金属化合物与消炎化合物的组合可减低再发机会。由于药物有由投药部位被洗掉或移动的可能，故于投药后病人应尽可能长时间(例如约 1 小时)避免饮食及讲话。藉嵌入一块纱布于口腔来保护药物在某些情况下也有效。治疗期间或恰在治疗后不久，病人应避免饮食等可能激发疾病或症状的活动。

当使用液态口腔洗剂/漱口水时，病人首先须将药物于口腔内漱口数秒(确定药物与病变表面的接触)，且藉由紧闭嘴巴，将药物于口腔内尽可能维持长时间(约数分钟至 10 分钟)。吐出被稀释的



药物后，病人禁止饮食约 30 至约 60 分钟让药物与口腔病变表面有较长时间的接触。为了延长药物与病变表面的接触时间，可于漱口水中搀混黏度提升剂例如卡博普、甘油及羧甲基纤维素或其衍生物。也可添加香料、着色剂及/或保藏剂至口腔洗剂。较佳具体实施例中，病人首先使用口腔洗剂处理，然后施用糊膏剂治疗。

制备凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、糊膏剂、洗剂、液剂(例如口腔洗剂如漱口水/洗剂)、舌下锭、含医绷带或喷雾剂等适合供局部及有效投药至口腔或经皮溃疡或病变、或投药至显现溃疡前期或病变前期病情区域的适当方法为业界人士已知且举例说明于实例。

通常多价金属化合物于液体、半固体或固体组成物的浓度为约 0.01%至约 10%，较好约 0.1%至约 10%更好约 0.01%至约 3.5%，更好 0.03%至约 2.5%，及又更好约 0.05%至约 2.0%重量/容积。较佳具体实施例中，多价金属化合物于医药组成物/药物的存在量由约 0.01%至约 30%，较好约 0.02%至约 3%重量/容积。

较佳具体实施例中，消炎化合物组合多价金属化合物投药。消炎化合物包括糖皮质固醇性类固醇例如氢可体松、皮尼松龙(prednisolone)、得沙美沙松或翠恩辛诺龙丙酮化物，以及非类固醇消炎药(NSAIDs)例如水杨酸盐、衣布普芬(ibuprofen)、纳普森(naproxen)、阿司妥米纳芬(acetaminophen)、引朵美沙辛(indomethacin)或凯特普芬(ketoprofen)。一具体实施例中，消炎化合物为氢可体松或氢可体松乙酸盐。含括消炎化合物可显著提高多价金属化合物的治疗活性，包括预防及治疗溃疡前期及后期症状及病情。以无需医师处方的有效消炎化合物为佳。

此外，局部投予非类固醇消炎化合物及/或低强度糖皮质固醇类固醇例如氢可体松、氢可体松乙酸盐、可体松或可体松乙酸盐而未添加多价金属化合物也可有效预防口疮溃疡或单纯疱疹病

变、以及治疗其溃疡前期症状。通常消炎化合物于液态、半固态或固态组成物的浓度为约 0.01 至约 2%，更好约 0.05%至约 0.5%重量/容积。

需了解「有效量的一或多种多价金属化合物」一词表示一或多种金属化合物用量，而该用量可有效减小或消除病变大小、溃疡及/或发炎组织面积，缩短症状缓解时间及/或造成口疮溃疡或单纯疱疹病变症状的减少。例如本发明方法于局部投予多价金属化合物至患处组织后于约 5 分钟至约 20 分钟以内，可缓解溃疡前期及溃疡后期症状以及溃疡、病变、溃疡后期及病变后期症状及病情包括疼痛、发炎、刺激及不适。此外，本发明化合物于局部投予多价金属化合物后于约 5 小时或约 8 小时至约 24 小时以内，痊愈或造成溃疡、病变或发炎肿块的消失。此点与习知药物治疗成尖锐对比。藉习知治疗方法缓解疼痛以及痊愈口疮溃疡及/或单纯疱疹病变通常需要连续(每日 3 至 4 日)治疗数日。

需强调多价金属化合物用于预防、处理及/或治愈此处所述口疮溃疡及单纯疱疹病变的令人惊讶且出人意表的功效，促成过去未曾报告的多价金属化合物的止痛、消炎、抗微生物及组织再生性质的组合效果。

现在将藉下列非限制性实例举例说明本发明。

#### 实例 I

使用派托毕斯莫(次水杨酸铋)预防及治疗口疮溃疡

派托毕斯莫(宝碱公司，俄亥俄州，辛辛那提)是一种市售非处方悬浮剂制品，每茶匙(15 毫升)含有 262 毫克次水杨酸铋作为活性成份(亦即 1.75%)。派托毕斯莫的产品卷标叙述其推荐用于治疗胃不适、消化不良、恶心、心灼热感及腹泻。成人一般剂量为 30 毫升，可每 0.5 至 1.0 小时重复投药一日共投予 8 剂(亦即 240 毫升)。

睡前，小量已经经由蒸发浓缩的派托毕斯莫投予疼痛口疮溃疡表面区数次(大小约 0.30 厘米)，该疼痛口疮溃疡在 3 日前已经出现于病人舌下。次日早晨，病变处不再有任何疼痛。「经浓缩的」派托毕斯莫于当日又再投药两次，随后病变痊愈。浓缩派托毕斯莫悬浮液也曾经用来快速逆转口疮溃疡早期(并无目测可见的渗出物)阶段的进一步进展。

### 实例 II

使用柠檬酸铋口用糊膏剂 A(凝胶剂)治疗溃疡前期症状以及预防口疮溃疡

准备含 1%柠檬酸铋作为活性成份的以水为基剂的口用糊膏剂 A。糊膏剂也含有 30 甘油, 1%碳酸氢钠, 1%卡博普奥翠丝-10(用作为增稠剂、生物黏着剂或黏膜黏着剂的聚丙烯酸聚合物)及 63% 水。糊膏剂投予舌周围两处发炎疼痛肿块、以及于睡前使用清洁面纸干燥患部区域后投予口腔底的疼痛病变区。数分钟内疼痛停止，次日清晨发现几乎完全痊愈。

### 实例 III

使用柠檬酸铋及纳普森口用糊膏剂 A 治疗溃疡前期症状及预防口疮溃疡

制备以水为基剂的糊膏剂含有 1%柠檬酸铋及 0.5%纳普森钠含羧甲基纤维素钠为增稠剂。小量糊膏剂于睡前投予舌头两处开始发展的口疮溃疡。翌晨不再有任何发病症状，无需进一步投药。本新颖治疗又再成功地重复两次。

### 实例 IV

使用柠檬酸铋/氢可体松口用糊膏剂 A 治疗口疮溃疡

制备以水为基剂的口用糊膏剂含有约 0.6%柠檬酸铋、0.8%氢可体松、27%甘油、61%水及 11%卡博普奥翠丝-10。睡前，舌尖环绕小型口疮溃疡区以棉棒干燥。其次将小量口糊膏剂投予病变

区及周围区域。次晨不再有任何发病症状。

#### 实例 V

使用柠檬酸铋/氢可体松口用糊膏剂 A 治疗齿龈炎

睡前，将实例 IV 所述小量柠檬酸铋/氢可体松口用糊膏剂 A 投予左上方前侧牙龈两颗牙齿下方已经出现的肿胀压痛洋红齿龈炎(投予糊膏剂之前，患部区使用棉棒或棉球干燥)。次晨症状实质改善。每日二或三次连续 4 日投予口用糊膏剂后，不再出现齿龈炎症状。使用不锈钢刮匙来辅助投予糊膏剂。

#### 实例 VI

使用柠檬酸铋/氢可体松口用糊膏剂 A 治疗溃疡性齿龈炎

于人类口腔左下牙龈出现带有弥漫性出血的齿龈溃疡时，实例 IV 所述口用糊膏剂于睡前投药。次晨齿龈不再出血。进一步投药(每日 2 次连续 2 日)后周围牙龈的发红消失，色彩回复正常，发现病变面积约缩小一半(长度由约 0.4 毫米缩小至 0.2 毫米)。此外，又投予口用糊膏剂 3 日后，使用牙签探测患部不会疼痛或出血。此外，病变深度显著变浅，患部区看来较为健康。药物的投予可使用不锈钢刮匙辅助药物的投予。

#### 实例 VII

使用柠檬酸铋/氢可体松口用糊膏剂 B 预防与治疗口疮溃疡

类似实例 II 所述，制备低强度柠檬酸铋(0.2%)及氢可体松(0.2%)口用糊膏剂 B。小量口用糊膏剂 B 于睡前，使用面纸干燥患部病变区后将糊膏剂投予舌尖的口疮溃疡处。几乎即刻停止疼痛。次晨，溃疡及其相关疼痛不复存在。

单次隔夜投予口用糊膏剂 B 也可于人体防止口疮溃疡的进一步发展。当人舌尖感觉有轻度刺痛亦即出现口疮溃疡的早期征召时，投予口用糊膏剂 B 隔夜。次晨刺痛感不再存在，病人未发展成完整口疮溃疡。如此早期投予本发明药物可有效预防后期疼痛

性口疮溃疡的完整发展。

### 实例 VIII

使用柠檬酸铋/氢可体松口用糊膏剂 B 治疗齿龈炎

口用糊膏剂 B 每日 2 次投予病人齿龈炎患部连续 3 日。投予此种治疗后，齿龈炎色转正常，该区域探测时不再出血。

### 实例 IX

使用氢氧化铝/氢氧化镁口用糊膏剂 C 预防及治疗口疮溃疡

制备含 0.25%氢氧化铝及 0.25%氢氧化镁的口用糊膏剂 C。

使用干净面纸干燥病人舌尖后，将小量口用糊膏剂 C 于睡前投予口疮患部显现早期征召(溃疡前期阶段)区域。投药后数分钟痛觉消失。次晨发炎肿块消失。其它方面也获得类似效果。

### 实例 X

使用乙酸锌口用糊膏剂 D 治疗口疮溃疡

类似口用糊膏剂 B 制备含 0.25%乙酸锌的口用糊膏剂 D。于病人舌下发现刺痛且带有小型溃疡。半夜，使用干净面纸干燥该区后，将小量口用糊膏剂 D 投予病变位置，痛觉几乎立刻停止。次晨不再感觉疼痛，病变实际上愈合。也发现投予安慰剂口用糊膏剂对缓解口疮的疼痛无效。

### 实例 XI

使用钾硫酸铝口用糊膏剂 E 治疗口疮溃疡的溃疡前期症状

类似口用糊膏剂 B，制备含约 0.25%钾硫酸铝(亦即矾土)的口用糊膏剂 E。使用碳酸钠将 pH 调整至 4.8。于病人舌右前缘发现疼痛肿块(口疮早期症状)。睡前，将口用糊膏剂 E 投予患部。投予口用糊膏剂 E 后数分钟内，因溃疡前期症状导致的痛觉完全停止。次晨，又再投予糊膏剂两次。中午前，肿块与痛觉消失。

### 实例 XII

使用硫酸镁口用糊膏剂 F 治疗口疮溃疡的疼痛肿块

以类似口用糊膏剂 E 的方式制备含 0.5% 无水硫酸镁的口用糊膏剂 F。病人舌头上相当大的红肿块(接触时有触痛)于睡前使用口用糊膏剂 F 治疗。次晨肿块消失。含 1% 或 4% 硫酸镁的类似糊膏剂于睡前施用一次发现具有类似效果。

#### 实例 XIII

使用柠檬酸铁口用糊膏剂 G 治疗口疮溃疡的前期溃疡症状

如同口用糊膏剂 E, 以类似方式制备含 0.15% 柠檬酸铁的口用糊膏剂 G。睡前单次投予口用糊膏剂 G, 于二例发现可有效治疗病人舌头肿块。

#### 实例 XIV

使用硫酸镁口用糊膏剂 H 治疗疼痛口疮溃疡

准备含卡博普 974P 作为黏膜黏着剂的 4.0% 硫酸镁糊膏剂(使用氢氧化钠将 pH 调整至约 6.0), 于睡前施用于病人舌左顶侧大小约 0.5 厘米的口疮溃疡。痛觉于约 15 分钟消失, 次晨不再感觉任何疼痛。吃完早餐后, 再度使用糊膏剂, 第二次施用后口疮溃疡完全痊愈。

#### 实例 XV

使用硫酸镁及氢可体松乙酸盐口用糊膏剂 I 治疗两处疼痛口疮溃疡及红斑肿块

制备含 3.0% 硫酸镁及 0.2% 氢可体松乙酸盐带有卡博普 974P(BF 古利叙(BF Goodrich)公司, 俄亥俄州, 克里夫兰)的口用糊膏剂 I。病人出现两处疼痛的中等大小口疮溃疡, 一处位于舌顶面, 另一处位于舌底面。疼痛影响病人的饮食及说话能力。晚餐前施用口用糊膏剂 I 至两处溃疡区。约 20 分钟以内痛觉完全消失, 病人于用晚餐期间可谈话及饮食毫无疼痛。睡前再度施用口用糊膏剂 I。次晨发现两处溃疡的大小缩小且无疼痛。早餐后、午餐后及睡前再度施用糊膏剂。整天未感觉任何疼痛, 次晨发现溃

疡完全痊愈/愈合。并未出现溃疡的「再发」或复发。

睡前只施用一次口用糊膏剂 I, 也可用来完全愈合小型红斑状(例如由于微血管扩张及充血造成口腔黏膜组织的发红)肿块。

由镁及氢可体松皆为内生物物质, 以及药物于糊膏剂内存在量比较正常人体存在量极为微小, 故前述糊膏剂的安全性显然易明。

#### 实例 XVI

用于治疗口疮溃疡、齿龈炎或单纯疱疹病变的期望糊膏剂配方

鉴于前文说明结果, 治疗口疮溃疡、齿龈炎或单纯疱疹病变的一种潜在期望配方, 具下列成份:

柠檬酸铋(胶体形式).....	0.2%
硫酸镁.....	4.0%
硫酸锌.....	0.1%
氢可体松乙酸盐.....	0.02%
甘油.....	60%
水.....	30%
卡博普.....	5.0%
氢氧化钠用以调整 pH 至 7.0。	

#### 实例 XVII

使用 2.5%硫酸镁口腔清洗剂治疗刺激性及发炎性肿块

病人舌尖有两处小型刺激性发炎肿块(溃疡前期症状)约 2 日时间。睡前约 30 分钟, 使用 10 毫升 2.5%硫酸镁水溶液漱口约 10 秒且含在口腔内约 8 分钟才吐掉, 清洗口腔。睡前重复进行此种口腔清洗又两次。睡眠约 7 小时后, 两处肿块完全消失且未出现再发或复发。如此睡前经三次口腔清洗后发炎刺激性肿块完全痊愈/愈合。口腔清洗剂的制法是将 2.5 克无水硫酸镁溶解于 100 毫升蒸馏水制备。

### 实例 XVIII

使用含硫酸镁、矾土及柠檬酸铋的糊膏剂治疗单纯疱疹病变以类似方式制备含 0.5%硫酸镁、1%矾土及 0.2%柠檬酸铋的糊膏剂。糊膏剂每日施用 2 至 3 次至病人的单纯疱疹病变处。施用后不再感觉疼痛，病变于约 3 日完全痊愈。

### 实例 XIV

使用新颖超低强度氢可体松或氢可体松乙酸盐糊膏剂治疗溃疡前期症状以及预防口疮溃疡

也以类似方式使用卡博普作为黏膜黏着剂制备含 0.02%氢可体松或氢可体松乙酸盐糊膏剂。一位病人使用此种糊膏剂，重复证实睡前单施药一次可几乎即刻(于约 10 至 20 分钟以内)完全缓解发炎性肿块或病变的疼痛。此外，次日清晨再施药一次后，发现肿块完全消失。后来不再出现更严重的口疮溃疡。前文使用的类固醇强度远低于习知使用的高强度类固醇例如翠恩辛诺龙丙酮化物(通常 0.1%)，采用的强度基于习知类固醇疗法被视为「低于治疗」强度。

### 实例 XX

使用硫酸镁糊膏剂治疗经皮裂缝或裂口获得出乎意外的效果病人小腿有个经皮裂缝或裂口(长约 1 厘米宽约 0.2 厘米)。睡前 1%硫酸镁糊膏剂施用于裂缝且以绷带覆盖。清晨痛觉完全消失，裂缝完全愈合(再度形成表皮)。

需了解前文说明仅供举例说明之用而非限制性。多种其它相当例于熟谙技艺人士研读及了解前文说明后将显然易明。此外，熟谙技艺人士利用例行实验即可确定多种此处所述特定具体实施例的相当例。此等相当例意图涵盖于如下申请专利范围。

全部公开文献、专利案及专利文件皆以引用方式并入此处彷彿各别合并以供参考般。