



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102085370 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 05

(21) 申请号 201110031764. 3

A61K 31/722(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 01. 28

A61K 38/40(2006. 01)

A61K 38/44(2006. 01)

(73) 专利权人 武汉耦合医学科技有限责任公司

A61K 38/47(2006. 01)

地址 430074 湖北省武汉市东湖开发区高新大道高科医疗器械园特 1 号

A61K 35/20(2006. 01)

A61K 35/64(2006. 01)

(72) 发明人 官培龙 黄利苹 谭伟

(56) 对比文件

(74) 专利代理机构 武汉开元知识产权代理有限公司 42104

CN 1342463 A, 2002. 04. 03, 全文.

代理人 唐正玉

李治等. 0- 羧甲基壳聚糖抗菌性的研究. 《日用化学工业》. 2000, (第 3 期), 第 10、11 页.

审查员 黄琦

(51) Int. Cl.

A61K 39/395(2006. 01)

A61K 9/12(2006. 01)

A61P 1/02(2006. 01)

A61P 31/02(2006. 01)

A61P 31/12(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

A61P 7/04(2006. 01)

A61P 11/04(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

一种口腔炎症性疾病的口腔喷剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种口腔炎症性疾病的口腔喷剂及其制备方法, 口腔喷剂包括如下组份: 0. 1-5% 水溶性壳聚糖、0. 5-5% 蜂胶提取物、0. 1-1% 乳铁蛋白、0. 01-0. 5% 乳过氧化酶、0. 1-0. 5% 溶菌酶、0. 01-0. 1% 免疫球蛋白、1-10% 牛初乳提取物、1-10% 防龋甜味剂、0. 8-1. 2% 的冰凉芳香剂、0. 1-1% 的防腐剂及余量的注射用水组成。将上述各组分混在一起搅匀, 灌装至口腔喷雾器, 经 85℃ 灭菌消毒 15 分钟得制成品。本发明的口腔喷剂具有即时和快速的治疗口腔炎症性疾病的作用, 并具有抗菌抗病毒、止痛、减少牙龈发炎出血、促进口腔溃疡创面愈合、治疗急慢性咽喉炎、湿润清新口腔和消除口臭的功效。大规模生产工艺简便, 且生产过程中不污染环境。

CN 102085370 B

1. 一种口腔炎症性疾病的口腔喷剂,其特征在于:包括如下组分,各组分以重量百分比计:

水溶性壳聚糖	0.1-5%
蜂胶提取物	0.5-5%
乳铁蛋白	0.1-1%
乳过氧化酶	0.01-0.5%
溶菌酶	0.1-0.5%
免疫球蛋白	0.01-0.1%
牛初乳提取物	1-10%
防龋甜味剂	1-10%
冰凉芳香剂	0.8-1.2%
防腐剂	0.1-1%
注射用水	余量;

所述牛初乳提取物是母牛分娩后 72 小时内所挤出的乳汁,从挤出至贮存不超过 30 分钟,要在零下 18 摄氏度下冷藏,并在 4 摄氏度下冷藏运输,蛋白质含量不低于 40%。

2. 根据权利要求 1 所述的口腔炎症性疾病的口腔喷剂,其特征在于:所述水溶性壳聚糖为羧甲基壳聚糖、羟乙基壳聚糖、羟丙基壳聚糖、N-三甲基氧化壳聚糖中的一种或二种以上的混合物。

3、根据权利要求 1 所述的口腔炎症性疾病的口腔喷剂,其特征在于:所述冰凉芳香剂为薄荷香精。

4、根据权利要求 1 所述的口腔炎症性疾病的口腔喷剂,其特征在于:所述防龋甜味剂是山梨醇、麦芽糖醇、三氯蔗糖、木糖醇、甘草酸二钠、甜叶菊甙、天门冬酰苯丙氨酸甲酯、安赛蜜中的一种或二种以上的混合物。

5、根据权利要求 1 所述的口腔炎症性疾病的口腔喷剂,其特征在于:所述防腐剂为苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸、山梨酸钾、尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯中的一种。

6、根据权利要求 1-5 之一所述的口腔炎症性疾病的口腔喷剂的制备方法,其特征在于按以下步骤进行:

a)、用部分注射用水分别配制水溶性壳聚糖和蜂胶提取物溶液、乳铁蛋白与免疫球蛋白及牛初乳提取物的溶液、以及溶菌酶和乳过氧化酶溶液;

b)、将水溶性壳聚糖溶液和蜂胶提取物、乳铁蛋白与免疫球蛋白及牛初乳提取物的溶液、防龋甜味剂、防腐剂及冰凉芳香剂混入剩余的注射用水中,搅匀;

c)、在步骤 b) 所制溶液中加入溶菌酶和乳过氧化酶溶液,搅拌至均匀,分包装至带抽吸式喷头的口腔喷雾器,经 85℃ 灭菌消毒 15 分钟,得制成品。

一种口腔炎症性疾病的口腔喷剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种口腔炎症性疾病的口腔喷剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 口腔炎症性疾病是一种常见病和多发病,几乎每人都有患过口腔炎症性疾病的经历。一般根据病因分为三类:1. 传染性口腔炎,指由于感染细菌、病毒或霉菌等病源微生物而引起的口腔粘膜炎症;2. 营养不良性口腔炎,由于缺乏维他命等而引起的口腔炎症;3. 免疫性口腔炎,指由于自身免疫性因素损伤而引起的口腔炎症性疾病。疼痛,口腔粘膜充血与水肿,出现大小不等的疱疹和溃疡等,是口腔炎症性疾病的主要症状。

[0003] 口腔炎症性疾病,例如口腔溃疡、咽炎、喉炎、扁桃体炎及牙龈炎等,尤其是复发性的口腔溃疡病人,具有周期性反复发作的特点。虽然口腔炎症性疾病具有一定程度的自限性,但是发病后所引发的疼痛或出血,严重影响病人的工作及生活。患者常因病灶疼痛或出血而影响进食和语言,导致消化不良,精神焦虑不安,极大地降低了生活质量。而全身应用止痛或止血药的副作用较大,且它们也无局部消炎和促进创面愈合的作用,因而,口腔炎症性疾病的局部综合性治疗,就成了迫切需要解决的问题,并且要求使用方便,起效迅速,且无副作用。

[0004] 因此,当今市场上急需一种能立刻局部综合性治疗口腔炎症性疾病、长期使用无副作用且方便使用的医疗用品,来满足口腔炎症性疾病患者的真正需求。

发明内容

[0005] 本发明的目的是为了克服上述现有技术存在的缺陷和问题,提供一种口腔炎症性疾病的口腔喷剂及其制备方法。这种口腔炎症性疾病的口腔喷剂具有快速的治疗口腔炎症性疾病局部综合性作用,能抗菌抗病毒、止痛、减少牙龈发炎出血、促进口腔溃疡创面愈合、及清新口腔治疗口臭的功效。大规模生产工艺简便,且生产过程中不污染环境。

[0006] 一种口腔炎症性疾病的口腔喷剂,包括如下组分,各组分以重量百分比计:

[0007]	水溶性壳聚糖	0.1-5%
[0008]	蜂胶提取物	0.5-5%
[0009]	乳铁蛋白	0.1-1%
[0010]	乳过氧化酶	0.01-0.5%
[0011]	溶菌酶	0.1-0.5%
[0012]	免疫球蛋白	0.01-0.1%
[0013]	牛初乳提取物	1-10%
[0014]	防龋甜味剂	1-10%
[0015]	冰凉芳香剂	0.8-1.2%
[0016]	防腐剂	0.1-1%

[0017] 注射用水 余量。

[0018] 上述口腔炎症性疾病的口腔喷剂中,所述水溶性壳聚糖为羧甲基壳聚糖、羟乙基壳聚糖、羟丙基壳聚糖、N-三甲基氧化壳聚糖中的一种或二种以上的混合物。水溶性壳聚糖从市场购买。

[0019] 上述口腔炎症性疾病的口腔喷剂中,所述牛初乳提取物是母牛分娩后 72 小时内所挤出的乳汁,从挤出至贮存不超过 30 分钟,要在零下 18 摄氏度下冷藏,并在 4 摄氏度下冷藏运输,蛋白质含量不低于 40%。它可从市场上购得。

[0020] 上述口腔炎症性疾病的口腔喷剂中,所述防龋甜味剂是山梨醇、麦芽糖醇、木糖醇、甘草酸二钠、三氯蔗糖、甜叶菊甙、天门冬酰苯丙氨酸甲酯、阿斯巴糖、安赛蜜中的一种或二种以上的混合物。

[0021] 上述的口腔炎症性疾病的口腔喷剂中,所述冰凉芳香剂为薄荷香精。

[0022] 上述口腔炎症性疾病的口腔喷剂中,所述防腐剂为苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸、山梨酸钾、尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯中的一种。

[0023] 上述的口腔炎症性疾病的口腔喷剂的制备方法为:

[0024] a)、用部分注射用水分别配制水溶性壳聚糖和蜂胶提取物溶液、乳铁蛋白与免疫球蛋白及牛初乳提取物的溶液、以及溶菌酶和乳过氧化酶溶液;

[0025] b)、将水溶性壳聚糖和蜂胶提取物溶液、乳铁蛋白与免疫球蛋白及牛初乳提取物的溶液、防龋甜味剂、冰凉芳香剂和防腐剂混入剩余的注射用水中,搅匀;

[0026] c)、在步骤 b) 所制溶液中加入溶菌酶和乳过氧化酶溶液,搅拌至均匀,分包装至带抽吸式喷头的口腔喷雾器,经 85℃ 灭菌消毒 15 分钟,得制成品。

[0027] 本发明的口腔炎症性疾病的口腔喷剂中的水溶性壳聚糖生物材料,是一种天然高分子化合物,是甲壳素脱去乙酰基后的产物。水溶性壳聚糖含有游离氨基,反应活性强,已知具有促进创面愈合、止血、抗龋齿、增加免疫力、抗菌抗癌等作用,且对人体无明显副作用。随水溶性壳聚糖浓度的增加,其抗菌作用的效果增强。更重要的是,水溶性壳聚糖具有很好的广谱抗病毒活性和抗真菌作用。水溶性壳聚糖可协助保护口腔粘膜和牙齿、降低牙齿表面的酸度、协助保持良好的 pH 值、协助口腔自然愈合机制、缓解口干症状和影响及抑制引起口腔异味、牙齿腐蚀和口腔疾病,包括念珠菌感染等。

[0028] 本发明的口腔炎症性疾病的口腔喷剂中的蜂胶提取物对多种口腔炎具有显著的疗效,蜂胶对病毒、细菌和真菌等口腔病源微生物有显著疗效,而对口腔正常细胞无不良毒副作用。同样,蜂胶对水泡性口腔炎病毒等具有抑制病毒的活性作用。蜂胶富含维他命 A、B、C、E 和 Q 等几乎所有人体必需维他命,还含有人体必需的各种微量元素,对防治营养不良性口腔炎效果显著。蜂胶治疗多种口腔炎具有疗效可靠、作用迅速的特点,缓解疼痛和促进溃疡愈合的效果尤其突出。科学家进一步研究揭示,蜂胶中的安息香酸、咖啡酸及香豆素酸具有抑菌作用,蜂胶还有助于巨噬细胞的活化,吞噬入侵体内的细菌,增强人体免疫抗病能力。并且,蜂胶中的类黄酮可促胶原蛋白的产生,而胶原蛋白可加速伤口的愈合。

[0029] 本发明的口腔炎症性疾病的口腔喷剂中的乳铁蛋白、免疫球蛋白、乳过氧化酶及溶菌酶四种成份,共同组成了类似于人唾液的抗菌系统,能减少致病菌,促进有益细菌生长,从而防止牙齿脱落、牙龈疾病、口臭等;且能增强身体天然抗传染能力,且能特异靶向杀灭特殊病原菌。

[0030] 本发明的口腔炎症性疾病的口腔喷剂中的牛初乳提取物含有微量元素及初乳乳清生长因子等一些生长因子,能协助口腔自然愈合机制,并具有唾液的一些功效,如湿润及抗微生物作用,并能刺激唾液的生成。

[0031] 本发明的口腔炎症性疾病的口腔喷剂生产工艺简便,价格适宜,生产过程中对环境无任何污染。

具体实施方式

[0032] 下面结合实施例详细描述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。本发明所用的原料均从市场购买。

[0033] 实施例 1

[0034] 一. 制备总重量为 1000g 的口腔炎症性疾病的口腔喷剂:

[0035] a)、分别称取 1g 羧甲基壳聚糖、5g 蜂胶提取物,溶于 200g 注射用水中配制溶液;

[0036] b)、分别称取 1g 乳铁蛋白、0.1g 免疫球蛋白及 10g 牛初乳提取物,溶于 100g 注射用水中配制溶液;

[0037] c)、分别称取 1g 溶菌酶、0.1g 乳过氧化酶,溶于 100g 注射用水中配制溶液;

[0038] d)、将步骤 a)、步骤 b) 所制备的溶液、10g 木糖醇、1g 尼泊金乙酯及 8g 薄荷香精混入剩余的 562.8g 注射用水中,缓慢搅匀;

[0039] e)、在步骤 d) 所制溶液中加入步骤 c) 所制溶液,搅拌至均匀,分包装至带抽吸式喷头的口腔喷雾器,在 85°C 灭菌消毒 15 分钟,得制成品。

[0040] 二. 实施例 1 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂效果检测:

[0041] 1. 实施例 1 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对急慢性咽炎患者咽喉分泌物中细菌杀菌效果检测,见表 1:

[0042] 表 1. 实施例 1 中制得的口腔喷剂杀菌检测结果

[0043]

检测项目	检测标准	检测结果	结论
金黄色葡萄球菌	杀灭率 \geq 99.9%	\geq 99.99%	合格
大肠杆菌	杀灭率 \geq 99.9%	\geq 99.99%	合格
绿脓杆菌	杀灭率 \geq 99.9%	\geq 99.90%	合格
白色念珠菌	杀灭率 \geq 90.0%	\geq 99.00%	合格

[0044] 结论:实施例 1 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对急慢性咽炎患者咽喉分泌物中细菌体外杀菌能力强,可有效治疗急慢性咽喉炎。

[0045] 2. 实施例 1 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对各种口腔疾病的治疗效果:

[0046] 对照组和治疗组各选择 15 例口腔溃疡患者、20 例急性咽炎患者及 8 例慢性扁桃腺炎患者,每次 2 喷,每天 3 次,疗程 15 天;对照组为生理盐水口腔喷剂,疗效结果见表 2:

[0047] 表 2. 实施例 1 中所制口腔喷剂的治疗效果

[0048]

组别	对照组（有效例数）	实施例 1 所制喷剂（有效例数）	结果
口腔溃疡组	3	12	显著差异
急性咽炎组	4	16	显著差异
慢性扁桃体炎组	0	6	显著差异

[0049] 结论：实施例 1 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对各种口腔疾病的治疗有效。

[0050] 实施例 2

[0051] 二. 制备总重量为 1000g 的口腔炎症性疾病的口腔喷剂：

[0052] a)、分别称取 10g 羟乙基壳聚糖、50g 蜂胶提取物，溶于 200g 注射用水中配制溶液；

[0053] b)、分别称取 3g 乳铁蛋白、0.5g 免疫球蛋白及 20g 牛初乳提取物，溶于 100g 注射用水中配制溶液；

[0054] c)、分别称取 5g 溶菌酶、1g 乳过氧化酶，溶于 100g 注射用水中配制溶液；

[0055] d)、将步骤 a)、步骤 b) 所制备的溶液、20g 麦芽糖醇、5g 尼泊金甲酯及 10g 薄荷香精混入剩余的 475.5g 注射用水中，缓慢搅匀；

[0056] e)、在步骤 d) 所制溶液中加入步骤 c) 所制溶液，搅拌至均匀，分包装至带抽吸式喷头的口腔喷雾器，在 85℃ 灭菌消毒 15 分钟，得制成品。

[0057] 二. 实施例 2 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂效果检测：

[0058] 1. 实施例 2 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对急慢性咽炎患者咽喉分泌物中细菌杀菌效果检测，见表 3：

[0059] 表 3. 实施例 2 中制得的口腔喷剂杀菌检测结果

[0060]

检测项目	检测标准	检测结果	结论
金黄色葡萄球菌	杀灭率 $\geq 99.9\%$	$\geq 99.99\%$	合格
大肠杆菌	杀灭率 $\geq 99.9\%$	$\geq 99.99\%$	合格
绿脓杆菌	杀灭率 $\geq 99.9\%$	$\geq 99.90\%$	合格
白色念珠菌	杀灭率 $\geq 90.0\%$	$\geq 99.00\%$	合格

[0061] 结论：实施例 2 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对急慢性咽炎患者咽喉分泌物中细菌体外杀菌能力强，可有效治疗急慢性咽喉炎。

[0062] 2. 实施例 2 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对各种口腔疾病的治疗效果：

[0063] 对照组和治疗组各选择 10 例口腔溃疡患者、15 例急性咽炎患者及 6 例慢性扁桃体炎患者，每次 2 喷，每天 3 次，疗程 15 天；对照组为生理盐水口腔喷剂，疗效结果见表 4：

[0064] 表 4. 实施例 2 中所制口腔喷剂的治疗效果

[0065]

组别	对照组（有效例数）	实施例 1 所制喷剂（有效例数）	结果
口腔溃疡组	2	7	显著差异
急性咽炎组	3	11	显著差异
慢性扁桃体炎组	0	3	显著差异

[0066] 结论：实施例 2 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对各种口腔疾病的治疗有效。

[0067] 实施例 3

[0068] 三. 制备总重量为 1000g 的口腔炎症性疾病的口腔喷剂：

[0069] a)、分别称取 50g 羟丙基壳聚糖、20g 蜂胶提取物，溶于 200g 注射用水中配制溶液；

[0070] b)、分别称取 10g 乳铁蛋白、5g 免疫球蛋白及 100g 牛初乳提取物，溶于 200g 注射用水中配制溶液；

[0071] c)、分别称取 2g 溶菌酶、5g 乳过氧化酶，溶于 100g 注射用水中配制溶液；

[0072] d)、将步骤 a)、步骤 b) 所制备的溶液、50g 甜叶菊甙、10g 尼泊金丙酯及 12g 薄荷香精混入剩余的 236g 注射用水中，缓慢搅匀；

[0073] e)、在步骤 d) 所制溶液中加入步骤 c) 所制溶液，搅拌至均匀，分包装至带抽吸式喷头的口腔喷雾器，在 85℃ 灭菌消毒 15 分钟，得制成品。

[0074] 二. 实施例 3 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂效果检测：

[0075] 1. 实施例 3 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对急慢性咽炎患者咽喉分泌物中细菌杀菌效果检测，见表 5：

[0076] 表 5. 实施例 3 中制得的口腔喷剂杀菌检测结果

[0077]

检测项目	检测标准	检测结果	结论
金黄色葡萄球菌	杀灭率 $\geq 99.9\%$	$\geq 99.99\%$	合格
大肠杆菌	杀灭率 $\geq 99.9\%$	$\geq 99.99\%$	合格
绿脓杆菌	杀灭率 $\geq 99.9\%$	$\geq 99.90\%$	合格
白色念珠菌	杀灭率 $\geq 90.0\%$	$\geq 99.00\%$	合格

[0078] 结论：实施例 3 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对急慢性咽炎患者咽喉分泌物中细菌体外杀菌能力强，可有效治疗急慢性咽喉炎。

[0079] 2. 实施例 3 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对各种口腔疾病的治疗效果：

[0080] 对照组和治疗组各选择 12 例口腔溃疡患者、16 例急性咽炎患者及 10 例慢性扁桃体炎患者，每次 2 喷，每天 3 次，疗程 15 天；对照组为生理盐水口腔喷剂，疗效结果见表 6：

[0081] 表 6. 实施例 3 中所制口腔喷剂的治疗效果

[0082]

组别	对照组（有效例数）	实施例 1 所制喷剂（有效例数）	结果
口腔溃疡组	4	11	显著差异

[0083]

急性咽炎组	2	12	显著差异
慢性扁桃体炎组	0	5	显著差异

[0084] 结论：实施例 3 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对各种口腔疾病的治疗有效。

[0085] 实施例 4

[0086] 四．制备总重量为 1000g 的口腔炎症性疾病的口腔喷剂：

[0087] a)、分别称取 2gN- 三甲基氧化壳聚糖、10g 蜂胶提取物，溶于 200g 注射用水中配制溶液；

[0088] b)、分别称取 5g 乳铁蛋白、0.5g 免疫球蛋白及 25g 牛初乳提取物，溶于 100g 注射用水中配制溶液；

[0089] c)、分别称取 3g 溶菌酶、0.5g 乳过氧化酶，溶于 100g 注射用水中配制溶液；

[0090] d)、将步骤 a)、步骤 b) 所制备的溶液、100g 甘草酸二钠、1g 苯甲酸钠及 10g 薄荷香精混入剩余的 443g 注射用水中，缓慢搅匀；

[0091] e)、在步骤 d) 所制溶液中加入步骤 c) 所制溶液，搅拌至均匀，分包装至带抽吸式喷头的口腔喷雾器，在 85℃ 灭菌消毒 15 分钟，得制成品。

[0092] 二．实施例 4 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂效果检测：

[0093] 1. 实施例 4 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对急慢性咽炎患者咽喉分泌物中细菌杀菌效果检测，见表 7：

[0094] 表 7. 实施例 4 中制得的口腔喷剂杀菌检测结果

[0095]

检测项目	检测标准	检测结果	结论
金黄色葡萄球菌	杀灭率 $\geq 99.9\%$	$\geq 99.99\%$	合格
大肠杆菌	杀灭率 $\geq 99.9\%$	$\geq 99.99\%$	合格
绿脓杆菌	杀灭率 $\geq 99.9\%$	$\geq 99.90\%$	合格
白色念珠菌	杀灭率 $\geq 90.0\%$	$\geq 99.00\%$	合格

[0096] 结论：实施例 4 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对急慢性咽炎患者咽喉分泌物中细菌体外杀菌能力强，可有效治疗急慢性咽喉炎。

[0097] 2. 实施例 4 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对各种口腔疾病的治疗效果：

[0098] 对照组和治疗组各选择 12 例口腔溃疡患者、24 例急性咽炎患者及 11 例慢性扁桃体炎患者，每次 2 喷，每天 3 次，疗程 15 天；对照组为生理盐水口腔喷剂，疗效结果见表 8：

[0099] 表 8. 实施例 8 中所制口腔喷剂的治疗效果

[0100]

组别	对照组（有效例数）	实施例 1 所制喷剂（有效例数）	结果
口腔溃疡组	1	10	显著差异
急性咽炎组	7	19	显著差异
慢性扁桃体炎组	0	8	显著差异

[0101] 结论：实施例 4 中所制口腔炎症性疾病的口腔喷剂对各种口腔疾病的治疗有效。