



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103200994 B

(45) 授权公告日 2016. 02. 10

(21) 申请号 201180007384. 4

(22) 申请日 2011. 01. 28

(30) 优先权数据

61/299650 2010. 01. 29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 07. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/022867 2011. 01. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/094499 EN 2011. 08. 04

(73) 专利权人 高露洁一棕榄公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 S. 皮尔奇 J. G. 马斯特斯 Z. 卢

D. 米克萨

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 孔青 杨思捷

(51) Int. Cl.

A61K 8/81(2006. 01)

A61K 8/27(2006. 01)

A61K 8/19(2006. 01)

A61Q 11/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101534823 A, 2009. 09. 16,

US 4138477 A, 1979. 02. 06,

CN 101340889 A, 2009. 01. 07,

CN 101511327 A, 2009. 08. 19,

US 4217343 A, 1980. 08. 12,

CN 1479607 A, 2004. 03. 03,

审查员 吕飞

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

用于敏感釉质护理的口腔护理产品

(57) 摘要

公开了提供腐蚀防护同时保持足够的清洁性能
的抗腐蚀口腔护理制剂和方法。所述抗腐蚀口
腔护理制剂包含甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚
物及在酸性 pH 时变得更可溶的金属化合物或盐。

1. 组合物在制备用于减少基于酸的牙齿腐蚀的洁齿剂中的用途,包括:1) 提供包含以下物质的组合物:(a) 口腔可接受的溶媒,(b) 甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物,(c) 在酸性 pH 时变得更可溶的金属化合物,和 (d) 研磨剂;和 2) 将所述组合物递送给受试者口腔,其中递送所述组合物在牙釉质上沉积甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物及金属化合物的层。

2. 权利要求 1 的用途,其中所述金属化合物选自含钙或锌的化合物。

3. 权利要求 1-2 中任一项的用途,其中所述金属化合物为钙化合物。

4. 权利要求 2 的用途,其中所述钙化合物为碳酸钙。

5. 权利要求 2 的用途,其中所述金属化合物为锌化合物。

6. 权利要求 2 的用途,其中所述锌化合物选自氧化锌、碳酸锌、柠檬酸锌、硅酸锌、锡酸锌、苯甲酸锌、四氟硼酸锌、六氟硅酸锌及其组合。

7. 权利要求 2 的用途,还包括对所述组合物施予剪切应力,所述剪切应力使沉积在牙齿上的甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物及金属化合物的层剪切对齐,其中所述剪切对齐的层变得更加均一。

8. 权利要求 7 的用途,其中施予剪切应力导致所述甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物变得更有序。

9. 权利要求 7 的用途,其中施予剪切应力导致所述金属化合物变得更有序。

10. 权利要求 7 用途,其中施予剪切应力导致所述甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物及所述金属化合物变得更有序。

11. 权利要求 2 的用途,其中所述金属化合物包含各向异性成型的颗粒。

12. 权利要求 2 的用途,其中所述金属化合物包含各向同性成型的颗粒。

13. 权利要求 7-10 中任一项的用途,其中所述剪切应力通过用器械摩擦牙齿来施予。

14. 权利要求 13 的用途,其中所述器械包括牙刷。

用于敏感釉质护理的口腔护理产品

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2010 年 1 月 29 日提交的美国临时专利申请号 61/299,650 的优先权,其通过引用结合到本文中。

发明领域

[0003] 本发明涉及抗腐蚀口腔护理组合物,所述组合物在提供腐蚀防护的同时保持足够的清洁性能。

[0004] 发明背景

[0005] 腐蚀牙釉质可引起疼痛、变色、机械故障和对龋齿更易感。化学腐蚀牙釉质可起因于口腔中酸的存在。在保护免于腐蚀攻击方面唾液组分(主要是蛋白质和矿物质)连同表膜不可或缺。唾液中的矿物质和蛋白质帮助提供化学屏障以减慢或改变硬组织去矿质化的复杂动态平衡,同时表皮提供扩散屏障以实现同样的过程。

[0006] 口腔护理组合物可以以多种方式保护牙齿。很多口腔护理组合物设计为提高口腔中的 pH。当试图控制口腔 pH 时常策略是在口腔护理组合物制剂中包括碱性剂。碱性剂与酸反应中和酸,形成水和盐。该过程提高了口腔 pH。然而,即使当口腔 pH 高时,可能存在生龋菌的牙齿表面的 pH 通常可由于细菌活性而局部低于口腔 pH。可溶性碱不能优先定位于牙齿表面,酸在牙齿表面对牙齿造成最大的伤害。

[0007] 金属离子能够保护牙齿不受腐蚀。某些金属离子可与釉质表面反应,以使溶解平衡向远离牙釉质溶解的方向移动。为此目的研究的一些离子实例是钙、锌、锡、铝、锶和其它离子。由于牙釉质的高磷酸盐含量,这些金属的磷酸盐一直特别引人注目。

[0008] 研究了不溶的或微溶的金属化合物作为牙齿再矿化的金属离子来源。通过将不溶的金属化合物与聚合物联合,不溶的化合物变得更易于分散在口腔护理组合物中。另外,聚合物可提高金属试剂在口腔中的停留时间。然而,具有金属离子源的主要益处应该在牙齿表面实现。因此,需要持续时间长的口腔护理组合物,其可递送含金属的化合物到牙齿表面并控制牙齿表面的 pH 以防止牙腐蚀。

[0009] 发明概述

[0010] 根据实施方案特征,提供用于防止牙腐蚀的组合物和方法,其包含口腔护理组合物,所述口腔护理组合物包含口腔可接受的溶媒、甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物、在酸性 pH 时变得更可溶的金属化合物或盐和研磨剂。尽管不希望受任何操作理论的束缚,但认为将组合物施予牙齿通过在牙齿表面形成聚合物和金属化合物屏障来保护牙釉质免受腐蚀。金属化合物受酸腐蚀,这代替了本来可能发生在牙齿的腐蚀。本发明人认为,甲基乙烯基醚和马来酸酐共聚物除了有助于将金属化合物在空间上定位于牙齿表面外,还可降低细菌在牙齿表面的附着。

[0011] 根据另一实施方案,本发明包括减少基于酸的牙齿腐蚀的方法,所述方法包括给予口腔护理组合物,所述组合物包含口腔可接受的溶媒、甲基乙烯基醚和马来酸酐共聚物、在酸性 pH 时变得更加可溶的金属化合物或盐和研磨剂,并任选对所述组合物施予剪切应

力来剪切对齐 (shear-align) 共聚物和金属化合物层以使所述层更加均一。当用剪切应力来施予组合物时, 增强的腐蚀防护来自组合物额外的均一性。

[0012] 详述

[0013] 如全文所用的, 范围用作阐述在该范围内的每一个数值的简写形式。可选择范围内的任一数值作为范围端点。另外, 本文引用的所有参考文献通过引用以其整体结合到本文。倘若本公开内容的定义与所引用的参考文献定义冲突, 以本公开内容为准。

[0014] 本文所用标题 (例如“背景”和“概述”) 仅意欲为了本发明公开内容中主题的总体组织, 并非意欲限制本发明或其任何方面的公开内容。具体而言, “背景”所公开的主题可包括本发明范围内的技术方面, 可不构成对现有技术的叙述。“概述”所公开的主题不是本发明或其任何实施方案的整个范围的详尽或完整的公开内容。

[0015] 本文参考文献的引用不构成承认所引用的参考文献为现有技术, 或与本文公开的发明的可专利性具有任何相关性。本说明书的描述部分引用的所有参考文献通过引用以其整体结合到本文。

[0016] 描述和具体实施例尽管表明本发明实施方案, 但仅意欲为了阐明目的, 并非意欲限制本发明范围。叙述具有所述特征的多个实施方案并非意欲排除具有另外特征的其它实施方案或合并了所述特征的不同组合的其它实施方案。除非明确说明叙述已经发生 (即用过去时态) 的活动, 否则提供具体实施例的目的是为了阐明如何制备、使用和实施本发明组合物和方法, 并且并非意欲表示已经实施或尚未实施本发明的给定实施方案。

[0017] 本文所用词语“优选的”和“优选地”指在某些情况下提供某些益处的本发明实施方案。然而, 在同样或其它情况下亦可优选其它实施方案。此外, 叙述一个或多个优选实施方案并非暗示其它实施方案无用, 并非意欲将其它实施方案排除出本发明范围。本文所用词语“包括”及其变体意欲为非限制性的, 使得在名单中列举的项目不排除亦可用于本发明材料、组合物、装置和方法中的其它类似项目。以类似的方式, 已知材料和方法的某些优点或缺点的描述并非意欲限制实施方案范围至排除它们。实际上, 某些实施方案可包括一种或多种已知材料或方法而不经受本文所述缺点。

[0018] 本文所用术语“包含”意即可利用不影响最终结果的其它步骤和其它组分。术语“包含”包括表述“由...组成”和“基本上由...组成”。本文所用表述“有效量”表示化合物或组合物这样的量: 其足以显著诱导积极益处 (优选口腔健康益处) 但足够低以避免严重副作用, 即提供在本领域普通技术人员的准确判断内的合理的益处风险比。单数标识符例如“该”、“一个”或“一种”的使用并非意欲限制仅单个组分的使用, 而是可包括多个组分。

[0019] 本说明书全文所用表述“载体”或“水性载体”表示本文使用的任何安全有效的材料。所述材料包括例如: 增稠剂、湿润剂、离子活性成分、缓冲剂、防牙垢剂、研磨抛光材料、过氧化物源、碱金属碳酸氢盐、表面活性剂、二氧化钛、着色剂、矫味系统 (flavor system)、甜味剂、抗微生物剂、草药剂、脱敏剂、减污剂及其混合物。

[0020] 除非另外指出, 否则本文所用所有百分比和比率以口腔护理组合物的重量计。除非另外指出, 否则所有测量在 25°C 进行。

[0021] 本说明及权利要求书各处的某些数值 (例如温度、组分的重量百分比等) 公开内容, 意指该数值加上或减去本领域普通技术人员所理解的另外的数值, 这取决于通常与该数值有关的测量误差的程度和变量。例如, 本领域普通技术人员应该理解, 考虑到用于测量

温度的仪器,给定温度包括至多 10% 变化性。

[0022] 本发明洁齿剂联合甲基乙烯基醚和马来酸酐共聚物(其为粘膜附着(mucoadhesive)特性增强的共聚物)与不溶的或微溶的金属化合物,形成可用于防止酸腐蚀牙釉质的组合物。特别优选的甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物为:熟知的市售共聚物 GANTREZ®;或 GANTREZ® AN,其为聚甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物(PVM/MA)。Gantrez 聚合物可自 ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N. J. 08805 市购。已知 Gantrez 聚合物,并用于口腔护理制剂中,其特别阐述于美国专利号 4, 521, 551、4, 373, 036 和 4, 485, 090 中,它们每一个的公开内容通过引用以其整体结合到本文。

[0023] 尽管并非意欲受任何操作理论的束缚,但本发明人认为,当将 Gantrez 聚合物用于本文所述的组合物和方法中时,其防止生龋菌(carriogenic bacteria)附着到釉质,在釉质表面具有长的停留时间。还认为 Gantrez 聚合物将一些金属化合物在空间上限制在牙齿表面。认为当牙齿周围的局部环境变酸时,金属化合物变得更可溶。本发明人认为金属化合物的增溶过程既中和酸又提供有益的可溶金属离子。认为 Gantrez 在釉质表面的长停留时间为金属化合物提供较长停留时间。

[0024] 本发明使用的组合物和方法亦通过在接受剪切应力时形成更有序的表面膜来提供增强的酸防护。源自例如刷洗、擦洗、用手指摩擦等等动作的剪切应力导致组合物剪切对齐。本说明书和权利要求书中所用术语“剪切对齐”,指其中因响应所施用的剪切应力而使材料至少部分变得更有序的过程。应该理解由于至少部分有序化,剪切对齐产生更均一的组合物。在本发明中,可由于形成更规整的聚合物阵列、聚合物中更规整的金属阵列或更有序的聚合物和金属二者的组合而出现改进的有序化。

[0025] 为制备本发明抗腐蚀口腔护理组合物,将甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物(Gantrez)、在酸性 pH 变得更可溶的金属化合物或盐和研磨剂掺入口腔可接受的溶媒中。

[0026] 多种实施方案的口腔护理组合物优选呈洁齿剂形式。本说明各处所用术语“洁齿剂”指糊剂、凝胶剂或液态制剂。洁齿剂可呈任何所期需形式,例如牙膏;(包括深条纹牙膏、表面条纹牙膏、多层牙膏、在糊剂周围有凝胶剂的牙膏);粉剂;珠;漱口剂;口腔清洗剂;锭剂;牙凝胶剂;牙周凝胶剂;适于涂在牙齿表面的液体;口香糖;可溶的、部分可溶的或不溶性的膜或条;糯米纸囊剂;擦拭物(wipe)或小毛巾;植入物;泡沫剂;药片;牙线或其任意组合。优选洁齿剂为牙膏。

[0027] 在本发明上下文中所用表述“口腔可接受的溶媒”意指可用于配制上述任何洁齿剂的任何溶媒。合适的口腔可接受的溶媒包括例如以下一种或多种:溶剂;碱性剂;湿润剂;增稠剂;表面活性剂;研磨剂;防牙垢剂;着色剂;矫味剂;染料;含钾盐;抗菌剂;脱敏剂;染色还原剂;及其混合物。

[0028] 本说明书及权利要求书中所用术语“粘膜粘着聚合物”在其含义中包括亲水聚合物和水凝胶。可用于实施本发明的一些聚合物包括:纤维素衍生物;聚乙烯吡咯烷酮;聚丙烯酸酯;聚醚;聚酐;多糖;聚乙烯基磷酸酯;和掺入这些官能团的共聚物。

[0029] 粘膜粘着聚合物的优选类别是聚羧酸盐。术语聚羧酸盐意即含具有羧基官能团的重复单位的寡聚物或聚合物。最优选聚羧酸盐粘膜粘着剂(mucoadhesive)的非限制性实例为甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物,市售时称为 Gantrez。Gantrez 因其在釉质表面的长停留时间和其阻止细菌粘附于釉质的能力而为有利的。与不溶的或微溶的金属化合物

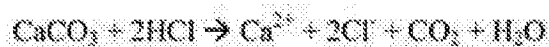
联合使用时,Gantrez 可将金属离子源在空间上置于接近牙齿,同时保持接近牙齿的金属化合物的较长停留时间。

[0030] 可将粘膜粘着聚合物例如聚羧酸盐以占组分的 0.01-20% 重量、优选 0.1 -10% 重量和最优选以 0.5-7% 重量的量掺入到本发明口腔可接受的溶媒中。亦可使用粘膜粘着聚合物的混合物。Gantrez 为优选的粘膜粘着聚合物。

[0031] 本说明书和权利要求中使用的表述“金属化合物或盐”在其含意中包括钙和锌的盐和化合物。这些盐和化合物包括:碳酸钙、霰石、氧化锌、碳酸锌、柠檬酸锌、硅酸锌、锡酸锌、苯甲酸锌、四氟硼酸锌、六氟硅酸锌和其它钙或锌化合物,优选碳酸钙或氧化锌,最优选碳酸钙。

[0032] 一些不溶的或微溶金属化合物具有在溶液中与酸反应以形成金属离子的能力。碳酸钙是可在溶液中与酸反应形成钙离子的金属化合物的实例:

[0033]



[0034] 该反应消耗酸产生可溶性钙盐、水和二氧化碳。碳酸钙的 pH 为大约 8.75。消耗酸以提供可溶性金属离子的另一金属化合物实例为氧化锌。氧化锌具有在溶液中与酸反应形成锌离子的能力:

[0035]



[0036] 该反应消耗酸产生锌盐和水。ZnO 的 pH 为大约 6.95,其表明在比 6.95 更酸性(更低 pH)的环境中,ZnO 将溶解,这将消耗酸并升高 pH。

[0037] 本说明书和权利要求所用术语“不溶或微溶”指金属盐和化合物的溶解性。pH 可影响化合物的溶解性,其可使这些化合物在不同 pH 时更可溶或更不可溶。溶解性包括沉淀和溶解之间的动态平衡,其可受多种因素影响,所述因素包括但不限于可溶性螯合剂或酸的存在情况。不溶或微溶可理解为指这样的化合物,其在 pH 7 的水中小于 1% 的重量可溶。在更低或更高 pH 时,该化合物可变得明显更可溶,短语“在酸性 pH 变得更可溶的金属化合物或盐”,指可在降低局部 pH 时变得更可溶的不溶或微溶的化合物,优选碳酸钙或氧化锌,最优选氧化锌。

[0038] 可将研磨剂掺入到本发明口腔可接受的溶媒中,优选研磨剂为硅质材料,例如二氧化硅。优选二氧化硅为沉淀的无定形水合二氧化硅,例如由 Crosfield Chemicals 销售的 Sorbosil AC-35,或来自 Huber Company 的 Zeodent 115,但亦可采用其它研磨剂,包括羟磷灰石、偏磷酸钠、偏磷酸钾、磷酸三钙、磷酸钙二水合物、无水磷酸二钙、焦磷酸钙、正磷酸镁、磷酸三镁、碳酸钙、碳酸氢钠、三水合氧化铝、硅酸铝、煅烧氧化铝、二氧化钛和膨润土。本发明牙膏组合中研磨剂的浓度通常应为 5-40% 重量,优选 10-25% 重量范围。

[0039] 可将碱性剂例如包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、碳酸钠、N-硅酸钠(34.6% 水中 3.22 重量比率的硅酸钠,可自 PQ Corporation 获得)在内的碱金属化合物掺入到本发明口腔可接受的溶媒中,其量为组分的 0.5-15% 重量、优选 1-8% 重量和最优选 1-5% 重量的范围。亦可使用以上碱金属化合物的混合物。氢氧化钠为优选的碱性剂。

[0040] 在制备口腔可接受的溶媒中使用的湿润剂可为湿润剂混合物,例如甘油、山梨醇

和分子量在 200-1000 范围内的聚乙二醇,但亦可采用其它湿润剂混合物和单一湿润剂。湿润剂含量在洁齿剂组分的 10-50% 重量,优选 20-40% 重量的范围内。水含量在 20-50% 重量,优选 30-40% 重量的范围内。

[0041] 在制备口腔可接受的溶媒中使用的增稠剂包括有机和无机增稠剂。可包括在口腔可接受的溶媒中的无机增稠剂包括无定形二氧化硅。可以以 0.5-5% 重量并优选 1-3% 重量的浓度将无机增稠剂掺入到本发明口腔可接受的溶媒中。

[0042] 可将天然和合成树胶及胶体的有机增稠剂用于制备本发明口腔可接受的溶媒。所述增稠剂实例为角叉菜胶(爱尔兰藓)、黄原胶、羧甲基纤维素钠、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟乙基丙基纤维素、羟丁基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羟乙基纤维素。可以以 0.1-3% 重量并优选 0.4-1.5% 重量的浓度将有机增稠剂掺入到本发明口腔可接受的溶媒中。

[0043] 可将表面活性剂掺入到口腔可接受的溶媒中以提供起泡性。表面活性剂优选性质上为阴离子或非离子的表面活性剂。合适的阴离子表面活性剂实例为高级烷基硫酸盐,例如月桂基硫酸钾或月桂基硫酸钠(其为优选的);高级脂肪酸单硫酸甘油单酯,例如氢化椰子油脂肪酸的单硫酸化甘油单酯的盐;烷基芳基磺酸酯,例如十二烷基苯磺酸钠;高级脂肪酸磺基乙酸酯(higher fatty sulfoacetate);1,2-二羟基丙磺酸的高级脂肪酸酯。表面活性剂通常可以以 0.5-10% 重量并优选 1.0-5.0% 重量的浓度存在于本发明口腔可接受的溶媒组合物中。

[0044] 脱敏剂钾离子来源通常可为水溶性钾盐,包括硝酸钾、柠檬酸钾、氯化钾、碳酸氢钾和草酸钾,且优选硝酸钾。钾盐通常以 1-约 20% 重量并优选 3-10% 重量的浓度掺入到一种或多种洁齿剂组分中。

[0045] 可用于实施本发明的具有防牙垢功效的焦磷酸盐包括水溶性盐,例如二碱或四碱金属焦磷酸盐,例如 $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ (TSPP)、 $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{Na}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 和 $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 。聚磷酸盐包括水溶性碱金属三聚磷酸盐,例如三聚磷酸钠和三聚磷酸钾。以 0.5-2% 重量并优选 1.5-2% 重量的浓度将焦磷酸盐掺入到本发明洁齿剂组合物中,将聚磷酸盐以 1-7% 重量的浓度掺入到本发明洁齿剂组合物中。

[0046] 可将着色剂例如颜料和染料用于实施本发明。颜料包括无毒不溶于水的无机颜料,例如二氧化钛和氧化铬绿、群青蓝和群青粉色和氧化铁以及不溶于水的染料色淀,其通过在氧化铝上扩展 FD&C 染料的钙或铝盐来制备,所述 FD&C 染料例如 FD&C 绿 1 号色淀、FD&C 蓝 2 号色淀、FD&C R&D 30 号色淀和 FD&C 黄 15 号色淀。颜料具有 5-1000 微米、优选 250-500 微米范围内的粒度,并以 0.5-3% 重量的浓度存在。

[0047] 用于实施本发明的染料通常为目前由食品药品化妆品法案证明可用于食品和吞咽药物中的食品颜色添加剂,包括染料,例如 FD&C 红 3 号(四碘荧光素钠盐)、FD&C 黄 5 号(4-对-磺基苯偶氮-1-对-磺基苯基-5-羟基吡唑-3-甲酸的钠盐)、FD&C 黄 6 号(对-磺基苯偶氮-B-萘酚-6-单磺酸酯的钠盐)、FD&C 绿 3 号(4-{[4-(N-乙基-对-磺基苯炔并(sulfobenzyno))-苯基]-(4-羟基-2-磺苯基)亚甲基(mewthylene)}-[1-(N-乙基-N-对-磺基苯基)-G]-3,5-环己二烯亚胺]的二钠盐)、FD&C 蓝 1 号(靛蓝的二苄基二乙基二氨基三苯基甲醇三磺酸二钠盐)及其以各种比例的混合物。为了达到最有效的效果,本发明中的染料浓度以总重量的 0.0005%-2% 的量存在于洁齿剂组合物中。

[0048] 亦可将任何合适的矫味或甜味材料掺入到本发明洁齿剂组合物中。合适的矫味

组分实例为矫味油和水杨酸甲酯,所述矫味油例如留兰香油、薄荷油、冬青油、黄樟油、丁香油、鼠尾草油、桉树油、马郁兰油、肉桂油、柠檬油和柑橘油。合适的甜味剂包括蔗糖、乳糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、环拉酸钠 (sodium cyclamate)、紫苏葶 (perillatine) 和糖精钠。矫味剂和甜味剂可适当地总共包含制剂的 0.0005 %-2 或更多。

[0049] 抗菌剂为非阳离子抗菌剂以及阳离子抗菌剂,所述非阳离子抗菌剂基于酚化合物和双酚化合物、卤化二苯基醚,例如三氯生、苯甲酸酯和 N- 碳酰苯胺,所述阳离子抗菌剂例如二葡萄糖酸氯己定 (chlorhexidine digluconate)。所述抗菌剂可以以特定组分的 0.03-1% 重量的量存在。

[0050] 当非阳离子抗菌剂或抗菌剂包括在任何洁齿剂组分中时,亦优选包括试剂的 0.05-5%,其提高试剂到口腔表面的递送及保留并保留在口腔表面。可用于本发明的所述试剂公开于美国专利号 5,188,821 和 5,192,531 中;其包括合成的阴离子聚合物聚羧酸盐,例如 1:4-4:1 的马来酸酐或酸与另一可聚合的乙烯型不饱和单体的共聚物,优选具有分子量 (M. W.) 为约 30,000-约 1,000,000、最优选约 30,000-约 800,000 的甲基乙烯基醚 / 马来酸酐。这些共聚物可例如作为 Gantrez 例如 AN 139 (M. W. 500,000)、AN 119 (M. W. 250,000) 获得,优选可自 ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N. J. 08805 获得的 S-97 药用级 (M. W. 700,000)。当存在时增强剂以 0.05-3% 重量范围的量存在。

[0051] 为了制备本发明洁齿剂组分,通常将湿润剂例如丙二醇、聚乙二醇成分与任何有机增稠剂、甜味剂、颜料例如二氧化钛和作为防牙垢成分包括在内的任何聚磷酸盐一起分散。然后将水连同任何抗菌剂例如三氯生、任何抗菌增强剂例如 Gantrez 和任何另外的防牙垢剂加入到该分散体中。然后将粘膜粘着聚合物和在酸性 pH 时变得更可溶的金属化合物或盐混合到该分散体中。混合这些成分直到获得均相。此后加入无机增稠剂、二氧化硅研磨剂、矫味剂和表面活性剂成分,在约 20-100 mm Hg 的真空下高速混合所述成分。得到的产物为均一的半固态可挤出糊剂产物。

[0052] 洁齿剂组合物的制备在本领域众所周知。美国专利号 3,996,863、3,980,767、4,328,205 和 4,358,437 (通过引用将它们结合到本文中) 阐述了牙膏及其生产方法,其可用于生产本发明洁齿剂。

[0053] 本发明具体实施方案

[0054] 在以下实施例中进一步阐述本发明。所述实施例仅为阐明性的,不以任何方式限制所阐述和要求保护的本发明范围。

[0055] **实施例 1** - 将烧结的 HAP、人釉质、磨光釉质和硅浸泡到乙醇中达 30 分钟,然后在氮气流中干燥。将全人唾液在 4°C 以 12,900g 离心 10 分钟,得到澄清唾液上清液。然后将样品在 37°C 浸入澄清唾液中达 1 小时,在表面形成表膜。在形成表膜后,用去离子超滤 (DIUF) 水漂洗底物达 30 秒,以去掉任何松弛结合的蛋白质。然后将样品在 37°C 直接置于全人唾液中达 30 分钟、3 小时或 24 小时。用 0.8 重量 % 中和的 Gantrez 水溶液或 0.05 重量 % 中和的 Carbopol 水溶液处理同一批次的表膜包被的样品达 5 分钟,接着用 DIUF 水漂洗 30 秒以去掉未结合的聚合物,然后放置到全唾液中。从单一来源采集新鲜全人唾液。所有数据采集自用同一批次唾液进行的研究。将每一组 HAP、釉质和磨光釉质样品 (未处理、Gantrez 和 Carbopol) 浸入 10 mL 全人唾液中。在每一给定时间内始终振荡底物以促进细菌生长。当从全唾液移走样品后,通过将其置于 10、20、40、60、80 和 100% 乙醇中各 10 分钟

来将细菌固定到样品表面。然后将样品空气干燥。用扫描电镜来测量表面上的细菌覆盖率。

[0056] 表 1 显示在与唾液孵育并暴露于不同粘膜粘着聚合物后，磨光的釉质、釉质和烧结的羟磷灰石的细菌覆盖率。在釉质 (En) 上，与无粘膜粘着剂的天然釉质样品比较，Carbopol 和 Gantrez 二者都显示较低的细菌覆盖率。当与 Carbopol 处理的表面比较时，Gantrez 处理的表面在所有实验进程中都显示较低的细菌覆盖率，这显示 Gantrez 针对细菌攻击牙齿表面可提供较长时间的保护。对于磨光的釉质表面 (P-En)，Gantrez 和 Carbopol 二者都比天然表面显示更低的细菌覆盖率。Carbopol 处理的磨光的釉质表面显示在 3 小时时较低的细菌覆盖率，但当与 Carbopol 样品比较时，Gantrez 在 24 小时记号时具有低得多的细菌覆盖率。Gantrez 处理的磨光釉质表面显示抑制细菌覆盖率的能力在更长时间标度内更有效。

[0057] 表 1 - 细菌覆盖率

[0058]

表面类型		细菌覆盖率(%)		
		30 分钟	3 小时	24 小时
天然	P-En	2.5	2.6	11.0
	En	0.5	5.0	45
	HAP	2.7	7.5	12.0
Carbopol	P-En	0	0.2	2.7
	En	0.1	2.5	5.0
	HAP	0.1	3.0	3.3
Gantrez	P-En	0	1.0	1.1
	En	0.1	2.5	2.7
	HAP	1.0	5.0	7.7

[0059] **实施例 2** - 制备抗腐蚀牙膏，其中粘膜粘着聚合物为 Gantrez，金属化合物为沉淀碳酸钙，将高清洁二氧化硅用作研磨剂。表 2 含有该抗腐蚀牙膏组合物的成分。

[0060] 表 2 - 低聚合物制剂

[0061]

成分	重量%
水	足量
蔗糖	45
单氟磷酸钠	0.76
氢氧化钠(50%)	1
月桂基硫酸钠	1.15
高清洁二氧化硅 Zeo105	6.5
无定形二氧化硅	5
沉淀碳酸钙	14.8
CMC 钠	0.4
黄原胶	0.1
Carbopol	0.1
Gantrez	0.5
甜味剂	1.1

[0062] **实施例 3** - 制备抗腐蚀牙膏,其中粘膜粘着聚合物为 Gantrez,金属化合物为沉淀碳酸钙,将高清洁二氧化硅用作研磨剂。表 3 含有该抗腐蚀牙膏组合物的成分。

[0063] 表 3 - 高聚合物制剂 1

[0064]

成分	重量%
水	足量
甘油	45
单氟磷酸钠	0.76
氢氧化钠(50%)	1
月桂基硫酸钠	1.15
高清洁二氧化硅 Zeo105	6.5
无定形二氧化硅	5
沉淀碳酸钙	14.8
CMC 钠	0.4
黄原胶	0.2
Carbopol	0.2
Gantrez	2.0
矫味剂	1.1

[0065] **实施例 4** - 制备抗腐蚀牙膏,其中粘膜粘着聚合物为聚乙烯膦酸 (32.5%),金属化合物为沉淀碳酸钙,将高清洁二氧化硅用作研磨剂。表 4 含有该抗腐蚀牙膏组合物的成分。

[0066] 表 4 - 高聚合物制剂 2

[0067]

成分	重量%
水	足量
甘油	45
单氟磷酸钠	0.76
氢氧化钠(30%)	1
月桂基硫酸钠	1.15
高清洁二氧化硅 Zeo105	6.5
无定形二氧化硅	5
沉淀碳酸钙	14.8
CMC 钠	0.4
黄原胶	0.1
Carbopol	0.1
聚乙烯膦酸(32.5%)	6.0
矫味剂	1.1

[0068] 进行抗腐蚀评估以证明当经受酸攻击试验时抗腐蚀牙膏组合物的益处。在酸攻击试验中,用 5% 柠檬酸处理磨光的釉质表面达 30 秒以产生损伤的牙齿表面。然后将酸蚀刻的釉质表面暴露在方案中达 4 天,所述方案包括在早上和晚上均将样品浸入牙膏浆液 (1:1 牙膏:水) 中达 1 分钟。在两次浆液浸泡之间,用替代品橙汁 (1% 柠檬酸, pH=3.8) 引入四个 2 分钟的酸攻击。然后通过轮廓测定法 (profilometry) 来测量釉质损失。将不含有

Gantrez 聚合物（含有氟化物）的市购抗腐蚀牙膏用作基准。

[0069] 来自酸攻击试验中的两种抗腐蚀牙膏组合物的釉质样品显示比基准明显更少的釉质损失（与基准为 0.24 相比，对于 Gantrez 样品为 0.06 微米，对于聚乙烯磷酸为 0.09 微米），这表明本发明组合物对牙齿腐蚀提供增强的防护。