

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 8/55 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380107776.3

[45] 授权公告日 2007年6月13日

[11] 授权公告号 CN 1320879C

[22] 申请日 2003.12.26

[21] 申请号 200380107776.3

[30] 优先权

[32] 2002.12.27 [33] JP [31] 381820/2002

[32] 2003.9.19 [33] JP [31] 327681/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2003/017044 2003.12.26

[87] 国际公布 WO2004/060336 英 2004.7.22

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.27

[73] 专利权人 花王株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 押野一志 山岸敦 德永忠之

若狭正信

[56] 参考文献

US 5045305 A 1991.9.3

US 4397837 A 1983.8.9

US 4565691 A 1986.1.21

CN 1311657 A 2001.9.5

US 4080440 A 1978.3.21

审查员 周 静

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 龙 淳

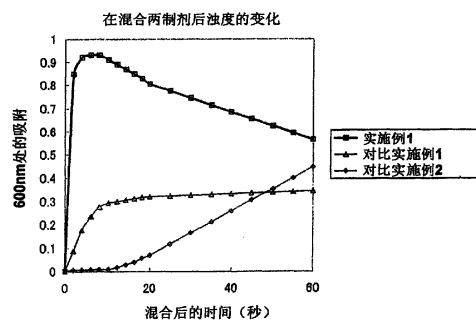
权利要求书 3 页 说明书 20 页 附图 8 页

[54] 发明名称

口控制剂体系

[57] 摘要

本发明的口控制剂含有一种多组合物体系，该多组合物体系包括提供钙离子的化合物；提供氟化物离子的化合物；提供多羟基磷酸根离子的化合物；和提供单氟磷酸根离子的化合物，其中提供钙离子的化合物和提供氟化物离子的化合物在该口控制剂中是分开的。



1. 一种多组合物口控制剂体系，其特征在于包括下列组分：
 - (A) 提供钙离子的化合物，
 - (B) 提供氟化物离子但不提供单氟磷酸根离子的化合物，
 - (C) 提供多羟基磷酸根离子的化合物和
 - (D) 提供单氟磷酸根离子的化合物，其中组分(A)和(B)在所述的口控制剂体系中是分开的。
2. 根据权利要求1所述的口控制剂体系，其特征在于组分(A)、(B)、(C)和(D)在口腔中混合，或者在导入口腔前即时混合。
3. 根据权利要求2所述的口控制剂体系，其特征在于氟化钙微粒在所有组分混合时形成。
4. 根据权利要求1所述的口控制剂体系，其特征在于所述体系具有下列组合中的任何一个：
 - 含有包括组分(A)、(C)和(D)的组合物，和含有组分(B)的单独组合物的体系；
 - 含有包括组分(A)的组合物，和含有组分(C)、(D)和(B)的单独组合物的体系；
 - 含有包括组分(A)和组分(C)的组合物，和含有组分(B)和(D)的单独组合物的体系；
 - 含有包括组分(A)和(D)的组合物，和含有组分(B)和(C)的单独组合物的体系；
 - 含有包括组分(A)和(D)的组合物，含有组分(B)的单独组合物，和另一种含有组分(C)的单独组合物的体系；
 - 含有包括组分(A)和(C)的组合物，含有组分(B)的单独组合物，和另一种含有组分(D)的单独组合物的体系；
 - 含有包括组分(B)和(D)的组合物，含有组分(A)的单独组合物，和另一种含有组分(C)的单独组合物的体系；

含有包括组分(B)和(C)的组合物, 含有组分(A)的单独组合物, 和另一种含有组分(D)的单独组合物的体系; 和

含有包括组分(A)的组合物, 含有组分(B)的单独组合物, 含有组分(C)的单独组合物, 和含有组分(D)的单独组合物的体系。

5. 根据权利要求 3 所述的口控制剂体系, 其特征在于所述氟化钙微粒的初始粒子大小是 0.3 至 15nm。

6. 根据权利要求 3 所述的口控制剂体系, 其特征在于从所述氟化钙微粒的聚集体形成二级粒子, 其中所述二级粒子包括单氟磷酸盐和/或多羟基磷酸盐。

7. 根据权利要求 6 所述的口控制剂体系, 其特征在于所述的单氟磷酸盐的含量范围是二级粒子的 0.05 至 20wt.%, 所述的多羟基磷酸盐的含量范围是二级粒子的 0.05 至 20 wt.%。

8. 根据权利要求 1 所述的口控制剂体系, 其特征在于组分(A)和组分(B)在混合前处于不同空间内。

9. 根据权利要求 1 所述的口控制剂体系, 其特征在于所述提供钙离子的化合物是选自甘油磷酸钙、葡萄糖-1-磷酸钙和葡萄糖-6-磷酸钙中的至少一种多羟基磷酸钙。

10. 根据权利要求 1 所述的口控制剂体系, 其特征在于所述提供多羟基磷酸根离子的化合物是选自甘油磷酸钙、葡萄糖-1-磷酸钙和葡萄糖-6-磷酸钙中的至少一种多羟基磷酸钙。

11. 一种多组分口控制剂体系, 其特征在于包括下列组分:

(B) 提供氟化物离子但不提供单氟磷酸根离子的化合物,

(D) 提供单氟磷酸根离子的化合物,

(E) 多羟基磷酸钙

其中组分(B)和(E)在所述口控制剂体系中是分开的。

12. 一种含有包括组合物(X)和组合物(Y)的多组合物体系的口腔制剂，其特征在于组分(C)混合在所述多组合物体系中：

- (X) 含有(A)和(D)的第一组合物；
- (Y) 含有(B)的第二组合物；
- (A) 提供钙离子的化合物；
- (B) 提供氟化物离子的化合物；
- (C) 提供多羟基磷酸根离子的化合物； 和
- (D) 提供单氟磷酸根离子的化合物。

口控制剂体系

技术领域

本发明涉及口控制剂体系，其含有提供钙离子的化合物和提供氟化物离子的化合物。

背景技术

牙釉质的主要组分是羟基磷灰石，通常在口中磷酸根离子或钙离子从牙齿中的流失（即脱矿化）和磷酸钙或者羟基磷灰石的结晶化（即再矿化）处于一种平衡状态。氟化物离子能够通过抑制脱矿化和促进钙离子和磷酸根离子的补充和结晶，即牙齿的再矿化，来防止龋齿。

然而，当氟化物离子和钙离子混合在相同的组合物中时，在该组合物中氟化钙发生沉淀。这种预先形成的氟化钙是一种粉末状物质（平均粒度：几微米），当它用于口腔时，因为粒度太大，几乎不吸附到牙齿上，因此很难发挥促进牙齿再矿化的作用。

基于这一点，提出了一种口控制剂，其中钙离子源和氟化物离子源被分别制成单独的组合物，然后这两个组合物在口腔中相互混合，或者在导入口腔中之前即时混合，从而在口腔形成氟化钙。例如，有一种含有钙离子源、氟化物离子源和钙掩蔽剂的口腔卫生产品（特开昭 58-219107 和特开平 10-511956）。然而，因为这种口腔卫生产品含有钙掩蔽剂，因此该口腔卫生产品存在牙齿对氟的吸附反而被钙掩蔽剂抑制的问题。

此外，还提出含有氟化钙以胶体形态预先形成的组合物（特开平 3-72415）。然而，它的问题是长期保存时该胶体的稳定性下降，这样它的作用就不足以使氟化钙粒子在牙齿表面沉积。

特开昭 63-101312 公开了氟化钙的快速沉淀能够被诱导。然而，即使是这样，也不可能控制沉淀后氟化钙粒子（初级粒子）的聚集速率，以致在形成初级粒子后，相同的聚集作用(homo-aggregation) 快速进行，从而形成二级粒子。这样形成的氟化钙的二级粒子的问题是该粒度长得太大，降低了牙齿上的吸附量。

这里应该指出的是，该初级粒子是由氟化物离子和钙离子形成的氟化钙结晶粒子，该二级粒子是通过聚集，例如初级粒子相同聚集形成的粒子。

另外，特开平 10-511956 中公开了漱口剂、洁齿剂和凝胶中控制氟化物的形成。即，为了控制氟化钙的形成，提出含有一种氟化钙抑制剂，其在钙离子和氟化物离子混合后，导致氟化钙沉淀延迟至少大约 5 秒钟。

含有氟化钙抑制剂得结果是实现了氟化钙的聚集（即形成二级粒子）的延迟。然而，该抑制剂的存在也抑制了氟化钙的形成反应（即初级粒子的形成），这会引发作为初级粒子的氟化钙的形成量降低的问题。

因此，为了达到更有效地促进再矿化，期望氟化钙聚集（二级粒子的形成）的速率能够得到控制，而不影响氟化钙形成（初级粒子的形成）。

发明内容

本发明提供含有下列组分的口控制剂系统：

- (A) 提供钙离子的化合物；
 - (B) 提供氟化物离子但不提供单氟磷酸根离子的化合物；
 - (C) 提供多羟基磷酸根离子（polyolphosphate ion）的化合物；和
 - (D) 提供单氟磷酸根离子(monofluorophosphate ion)的化合物，
- 其中组分(A)和(B)在该口控制剂体系中是分开的。

本发明还提供一种多组分口控制剂体系，其特征在于包括下列组分：

- (B) 提供氟化物离子但不提供单氟磷酸根离子的化合物，
- (D) 提供单氟磷酸根离子的化合物，
- (E) 多羟基磷酸钙

其中组分(B)和(E)在所述口控制剂体系中是分开的。

本发明还提供一种含有包括组合物(X)和组合物(Y)的多组合物体系的口控制剂，其特征在于组分(C)混合在所述多组合物体系中：

- (X) 含有(A)和(D)的第一组合物；

- (Y) 含有(B)的第二组合物;
- (A) 提供钙离子的化合物;
- (B) 提供氟化物离子的化合物;
- (C) 提供多羟基磷酸根离子的化合物; 和
- (D) 提供单氟磷酸根离子的化合物。

附图简要说明

图 1 显示在一个实施例和对比实施例中在混合组合物 X 和 Y 后溶液浊度的变化。

图 2 显示在实施例 1 中在 HAP 粉末上的吸附状态。

图 3 显示在对比实施例 1 中在 HAP 粉末上的吸附状态。

图 4 显示在对比实施例 3 中在 HAP 粉末上的吸附状态。

图 5 显示氟化钙晶体大小 X-射线衍射法测定的结果。

图 6 显示在一个实施例和对比实施例中 HAP 滴定引起的 pH 变化。

图 7 显示一个初期龋齿片断的状态。

图 8(a)显示这段牙齿的 CMR (软 X-射线) 照片。

图 8(b)显示一个实施例和比较实施例的矿物恢复率 (recovery ratio)。

具体实施方式

本发明提供一种口控制剂体系,其能够形成氟化钙初级粒子,并能控制氟化钙聚集(即二级粒子的形成)的速率,并且因此容许氟化钙微粒在牙齿等上吸附较多,由此在抑制牙齿脱矿化和促进再矿化上的效果优异。

本发明人发现通过将氟化钙初级粒子的大小降低到一个较小的尺寸,和抑制初级粒子的聚集(二级粒子的形成),多羟基磷酸根离子能够控制氟化钙二级粒子(氟化钙聚集体)的粒度,由此得到本发明的益处。

也就是说,本发明人制备了一种口控制剂体系,其能够促进初级粒子形成并能够控制二级粒子形成,因此通过应用这种口控制剂体系,表现出抑制牙齿脱矿化和促进再矿化的优良效果,这种口控制剂体系作为一种口控制剂,是含有(A)提供钙离子的化合物和(B)提供氟化物离子但不提供单氟磷酸根离子的组合物的多组合物体系,其中组分(A)和(B)是分开的,换句话说,它们在该口控制剂体系中彼此不相接触。该多组合物体系进一步含有(C)提供多羟基磷酸根离子的化合物和(D)提供单氟磷酸根离子的化合物,它们作为组分包含在含有组分(A)或者组分(B)的组合中,或在含有组分(A)的组合和含有组分(B)的组合中均有,或者在另一个的单独组合中。

而且,本发明人通过相互混合组分(A)、组分(B)、组分(C)和组分(D),使快速产生氟化钙微粒(初级粒子)成为可能,比如在多组合物体系中制备下列任何一个组合:

(1) 含有组分(A)、(C)和(D)的组合物,和含有组分(B)的单独组合物的组合;

(2) 含有组分(A)的组合物,和含有组分(B)、(C)和(D)的单独组合物的组合;

(3) 含有组分(A)和(C)的组合物和含有组分(B)和(D)的单独组合物的组合;

(4) 含有组分(A)和(D)的组合物, 和含有组分(B)和(C)的单独组合物的组合;

(5) 含有组分(A)和(D)的组合物, 和含有(B)的单独组合物和含有(C)的单独组合物的组合;

(6) 含有组分(A)和(C)的组合物, 含有组分(B)的单独组合物, 和含有组分(D)的单独组合物的组合;

(7) 含有组分(B)和(D)的组合物, 含有组分(A)的单独组合物, 和含有组分(C)的单独组合物的组合;

(8) 含有组分(B)和(C)的组合物, 含有组分(A)的单独组合物, 和含有组分(D)的单独组合物的组合; 以及

(9) 含有组分(A)的组合物, 含有组分(B)的单独组合物, 含有组分(C)的单独组合物, 和含有组分(D)的单独组合物的组合。

该氟化钙微粒的初级粒子大小优选为 0.3 至 15nm (纳米), 更优选为 0.3 至 12nm, 进一步优选为 0.3 至 9nm。

作为氟化钙微粒聚集体的二级粒子可以含有单氟磷酸盐。单氟磷酸盐的含量范围优选为聚集体的 0.05 至 20wt.% (重量百分数), 更优选为聚集体的 0.1 至 15 wt.%, 进一步优选为聚集体的 0.5 至 10 wt.%。

该氟化钙微粒的二级粒子也可以含有多羟基磷酸盐。多羟基磷酸盐的含量范围优选为聚集体的 0.05 至 20 wt.%, 更优选为聚集体的 0.1 至 15 wt.%, 进一步优选为聚集体的 0.5 至 10 wt.%。

进一步, 该氟化钙微粒的二级粒子可以同时含有单氟磷酸盐和多羟基磷酸盐, 并且它可以是单氟磷酸盐和多羟基磷酸盐的复合粒子。单氟磷酸盐和多羟基磷酸盐的总含量范围优选为复合粒子的 0.1 至 40 wt.%, 更优选为复合粒子的 0.2 至 30 wt.%, 进一步优选为复合粒子的 1 至 20 wt.%。

关于使用本发明的口腔制剂体系, 由于能够形成更多的氟化钙初级粒子, 能够控制氟化钙聚集 (二级粒子形成) 的速率, 因此使氟化钙微粒在牙齿等上吸附更多。所以, 本发明提供的口腔制剂体系具有比

如在口腔内的牙齿等表面上优良的可吸附能力，和抑制脱矿化并促进牙齿再矿化的优良效果。

此外，使用本发明的含有多羟基磷酸盐作为该多组合物体系的一个组分的口腔制剂体系，当氟化钙二级粒子形成时，氟化钙微粒和多羟基磷酸盐易于形成复合粒子存在于该二级粒子中。该口腔制剂体系通过含在所述复合粒子中的多羟基磷酸盐的 pH 缓冲能力能够抑制残余牙斑 pH 的降低（特别是，刷牙后的残余牙斑），从而预防由于牙斑 pH 的降低而导致的龋齿。进一步，在一个实施方案中，氟化钙微粒和单氟磷酸盐形成复合粒子，然后这样的复合粒子存在于二级粒子中，该二级粒子中这种单氟磷酸盐的效果得到改进，即，增强抑制牙齿脱矿化并促进牙齿再矿化的效果。这些效果与预防龋齿的优点相似。

当使用本发明的口腔制剂体系时，该氟化钙通过控制氟化钙粒度能够有效地吸附在牙齿上，由此获得抑制脱矿化和促进牙齿再矿化的优良效果。

进一步，在一个实施方案中，氟化钙微粒、单氟磷酸盐和多羟基磷酸盐形成复合粒子，然后该复合粒子存在于二级粒子中，通过它们之间的协同作用，残余牙斑的 pH 降低得到抑制，牙齿的脱矿化被抑制，再矿化得到更有效地促进，因此能够更有效地预防龋齿。

在本发明中能够用作组分(A)的提供钙离子的化合物的例子包括多羟基磷酸钙、氢氧化钙、氯化钙、乙酸钙、甲酸钙、乳酸钙、硝酸钙、葡糖酸钙、苯甲酸钙、异丁酸钙、丙酸钙、水杨酸钙、碳酸钙、磷酸氢钙、磷酸钙、羟基磷灰石及其混合物。多羟基磷酸钙（组分(E)）的例子包括甘油磷酸钙、葡萄糖-1-磷酸钙和葡萄糖-6-磷酸钙。为了改善该口腔制剂体系的味道，优选的提供钙离子的化合物的例子是乳酸钙和甘油磷酸钙。

为了在口腔中有效地形成氟化钙，组分(A)中提供钙离子的化合物优选提供含有组分(A)的该组合物 10 至 16000ppm 钙离子，更优选为 50 至 12000ppm 钙离子，进一步优选为 200 至 8000ppm 钙离子。作为可用于本发明的提供钙离子的化合物，优选使用能够被离子化的提供钙的化合物。含有组分(A)的组合物和含有组分(B)的组合物的使用量在重量上是相等的，含有组分(A)的组合物中这种提供钙离子的化合物的

量优选为 0.25 至 400 $\mu\text{mol/g}$ (微摩尔/g)的范围,更优选为 1.25 至 300 $\mu\text{mol/g}$ 的范围,进一步优选为 5 至 200 $\mu\text{mol/g}$ 的范围。

在本发明中可用作组分(B)的提供氟化物离子的化合物的例子包括氟化钠、氟化亚锡、氟化钾、氟化锌、甜菜碱氟化物、丙氨酸氟化亚锡、氟硅酸钠、己胺氟化物及其混合物。优选的提供氟化物离子的化合物的例子是氟化钠和氟化亚锡。

为了在口腔中有效地形成氟化钙,组分(B)中提供氟化物离子的化合物优选提供该含有组分(B)的组合物 5 至 4000ppm 氟化物离子,更优选为 25 至 2000ppm,进一步优选为 100 至 1000ppm。为了使氟化物离子浓度在上述范围,如果组分(A)和组分(B)在重量上相等,例如在含有组分(B)的组合物中这种提供氟化物离子的化合物优选的含有量范围为 0.065 至 210 $\mu\text{mol/g}$,更优选为 0.325 至 158 $\mu\text{mol/g}$,进一步优选为 2.6 至 105 $\mu\text{mol/g}$ 。

钙离子和氟化物离子以 1:2(摩尔比)的比例反应形成氟化钙。为了在使用中有效的形成氟化钙,在本发明的口腔制剂体系中提供钙离子的化合物(用钙表示)和提供氟化物离子的化合物(用氟表示)的含量比(摩尔比)范围优选为 1:8 至 4:1,更优选为 1:4 至 2:1。

在本发明中可作为组分(D)的提供单氟磷酸根离子的化合物例子包括单氟磷酸钠、单氟磷酸钾、单氟磷酸镁、单氟磷酸钙。优选的提供单氟磷酸根离子的化合物是单氟磷酸钠。单氟磷酸根离子保留在口腔中,特别是在牙斑等中,被唾液或牙斑中的磷酸酶等逐渐分解,因此持续提供牙齿氟化物离子。如果组分(D)仅含在含有组分(A)的组合物中,并且含有组分(A)的组合物和含有组分(B)的组合物的使用量在重量上是相等的,在含有组分(A)的组合物中单氟磷酸根离子优选为 0.065 至 210 $\mu\text{mol/g}$,更优选为 0.325 至 158 $\mu\text{mol/g}$,进一步优选为 2.6 至 105 $\mu\text{mol/g}$ 的量。

作为组分(D)的提供单氟磷酸根离子的化合物可以包含在含有上述组分(A)或上述组分(B)的组合物中,可以包含在含有组分(A)的组合物中,同时包含在组分(B)的组合物两者中,或者可以作为第三组分独立于含有组分(A)和组分(B)的组合物中,或者作为一个组分包含在第三组合物中。

可以在本发明中用作组分(C)的提供多羟基磷酸根离子的化合物的例子包括：含有3至10个碳原子，每分子上具有一个或多个磷酸根基团的单糖，由2至6个这样的单糖组成的低聚糖和含有3至10个碳原子，每分子上具有一个或多个磷酸根基团的多元醇。提供多羟基磷酸根离子的化合物的具体例子包括甘油磷酸、甘油醛3-磷酸盐、赤藓糖4-磷酸盐、核糖5-磷酸盐、葡萄糖1-磷酸盐、葡萄糖6-磷酸盐、肌醇单磷酸盐、肌醇六磷酸盐、果糖1-磷酸盐、果糖6-磷酸盐、果糖1,6-二磷酸盐、抗坏血酸2-磷酸盐、磷酸化麦芽三糖、磷酸化麦芽四糖和它们的盐，比如钠、钾、钙、或者镁盐。在它们当中，甘油磷酸的钠盐或者钙盐、葡萄糖1-磷酸盐，或者葡萄糖6-磷酸盐是优选的。如上所述，在含有多羟基磷酸钙（组分(E)），比如甘油磷酸钙、葡萄糖-1-磷酸钙和葡萄糖-6-磷酸钙的情况，它也能充当提供钙离子的化合物（组分(A)）。

作为组分(C)提供多羟基磷酸根离子的化合物可以包含在含有上述组分(A)或上述组分(B)的组合物中，可以包含在含有组分(A)的组合物中，同时包含在组分(B)的组合物两者中，或者可以作为第三组分独立于含有组分(A)和组分(B)的组合物中，或者作为一个组分包含在第三组合物中。

在本发明的口腔制剂体系中，作为组分(C)提供多羟基磷酸根离子的化合物的量优选为0.125至200 $\mu\text{mol/g}$ （微摩尔/g），更优选为0.625至150 $\mu\text{mol/g}$ ，进一步优选为2.5至100 $\mu\text{mol/g}$ 。在提供多羟基磷酸根离子的化合物作为组分(C)包含在含有组分(A)的组合物中，并且含有组分(A)的该组合物和含有组分(B)的组合物的使用量在重量上相等的情况下，在含有组分(A)的该组合物中这种提供多羟基磷酸根离子的化合物的量优选为0.25至400 $\mu\text{mol/g}$ ，更优选为1.25至300 $\mu\text{mol/g}$ ，进一步优选为5至200 $\mu\text{mol/g}$ 。

当多羟基磷酸钙（组分(E)）同时用作提供多羟基磷酸根离子的化合物和提供钙离子的化合物时，并且含有组分(E)的该组合物和含有组分(B)的组合物的使用量在重量上是相等的时，在含有组分(E)的该组合物中这种多羟基磷酸钙量优选为0.25至400 $\mu\text{mol/g}$ （微摩尔/g），更优选1.25至300 $\mu\text{mol/g}$ ，进一步优选为5至200 $\mu\text{mol/g}$ 。

本发明的口腔制剂体系优选该混合物中使用浓度为 10 至 70wt.% 的糖醇。糖醇的例子包括乳糖醇、异麦芽糖醇、maltotriitol、isomaltotriitol、panitol、isomaltotetraitol、赤藓醇、阿拉伯糖醇、核糖醇、木糖醇、山梨糖醇、甘露醇、麦芽糖醇等。这样的糖醇可以是 D 或 L 构型，或者它们的混合物。

此外，该糖醇优选含有木糖醇，并且在糖醇中木糖醇的含量优选为 1 至 40wt.%，更优选为 2 至 20 wt.%。

在本发明的口腔制剂体系中，组分(A)和组分(B) 优选放入一个容器中或者多个容器中，以使组分(A)和组分(B)相互不接触，并且使它们在口腔中混合，或者在导入口腔前即时混合。

此外，本发明的口腔制剂体系优选是一种多组合物体系，这是通过保持组分(A)和组分(B)和含有组分(A)的组合物和含有组分(B)的组合物为一种非接触状态，直到使用或刚好在使用前。

为了形成这种多组合物体系，组分(A)和组分(B)可以每个组分放入不同的容器内，或者组分(A)和组分(B)可以以非接触状态放入一个容器内。以非接触状态放入的容器的例子包括一种内部用一隔板划分开的管，另一个管插入其中的一种管和通过连接单独的管而制成的容器，以便在该容器的开口处结合内容物。

本发明的口腔制剂体系可以混合已经在口腔制剂体系中普遍使用的阴离子表面活性剂，例如，烷基硫酸盐的酯盐，比如十二烷基硫酸钠、N-酰基氨基酸的盐，比如 N-酰基肌氨酸盐等。此外，在口腔制剂中常用的成分可以加入到本发明的口腔制剂体系中，这种成分的例子包括：研磨剂，比如硅酸酐、磷酸氢钙和碳酸钙；润湿剂，比如甘油和聚乙二醇；发泡剂；粘合剂，比如羧甲基纤维素钠和鹿角菜胶；甜味剂，比如蔗糖钠；着色剂；防腐剂，比如甲基对羟基苯甲酸；杀菌剂，比如苯索氯胺、三氯生和异丙基甲酚；抗炎剂，比如 β -甘草甜酸和生育酚；香料等。这些成分可以在含有组分(A)的组合物和含有组分(B)的组合物中均有，或者在含有组分(A)的组合物或含有组分(B)的组合物中有。

本发明的口腔制剂体系能够用作，如牙粉、润滑洁齿剂、牙膏、液体洁齿剂、漱口水等。

实施例

下面的实施例进一步描述和示范本发明的实施方案。给出的实施例仅仅是为了说明，不是限定本发明。

1. 漱口水

(1) 漱口水的配制

在每一个实施例和对比实施例中，两个组分，即组分(X)和组分(Y)是根据表 1 中所示的组合物制备的。然后，它们中的每一个以相同的重量放入每一组分离的容器中。

(2) 测定方法

a. 关于微粒在羟基磷灰石 (HAP) 上的吸附状况的观察

表 1 中所示的每一实施例和对比实施例中的组合物(X)和组合物(Y)以等量混合。10gHAP 粉末 (购自 Wako Pure Chemical Industries 公司) 在 1L 制备好的混合物中处理 3 分钟，然后用去离子水洗涤，并通过真空干燥进行干燥，这样得到一种粉末。在回收的 HAP 粉末上氟化钙吸附的状况通过扫描电子显微镜 (SEM) 观察。

氟化钙很好地被吸附在上面的 HAP 粉末样品评价为“○”，氟化钙被吸附一些的 HAP 粉末样品评价为“△”和氟化钙很少或者不吸附在上面的 HAP 粉末样品评价为“×”。

表 1

组分		组合物 (wt.%)									
		实施例				对比实施例					
		1		2		1		2		3	
		X	Y	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
甘油磷酸钙	A,C (=E)	1	-	0.5	-	-	-	1	-	-	-
乳酸钙	A	-	-	0.5	-	1	-	-	-	-	-
单氟磷酸钠	D	0.7	-	0.7	-	-	-	-	-	0.7	-
氟化钠	B	-	0.2	-	0.2	-	0.2	-	0.2	-	0.2
纯水		*1	*1	*1	*1	*1	*1	*1	*1	*1	*1
合计		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
关于粒子吸附的状况		○		○		△		△		×	
氟的吸附量 (mg/m ²)		33		28		20		14		2	

*1: 平衡

b. 在 HAP 球粒上氟吸附量的定量测定

在每一个实施例和对比实施例中，HAP 球粒（APP-100； $10 \times 10 \times 2$ mm, PENTAX, 日本）在 10ml 组合物(X)中处理 30 秒，然后在 10ml 组合物(Y)中处理 30 秒。这些处理交替进行 3 分钟。通过这样的处理吸附在 HAP 球粒表面的氟化钙粒子用盐酸萃取。吸附在 HAP 球粒表面的氟的量使用萃取液，通过一种备有氟离子选择性电极（inplus-Fluoride ORION 制造）的离子分析器（Expandable ion Analyzer EA940, ORION 制造）测定。

c. 电位滴定

0.1g HAP 粉末（对照）和通过表 1 中所示的实施例 1 和对比实施例 1 的组合物分别处理的 HAP 粉末精确称重，往它们中加入 40ml 去离子水，从而制备出悬浮状态的淤浆。使用自动电位滴定仪 AT-300(Kyoto Electronics Manufacturing 公司制造)，0.1N 的盐酸以 0.5ml、0.5ml 滴加入该悬浮液中，同时用搅拌器连续搅拌，每一次滴下 5 分钟后测量 pH，得到滴定曲线。

d. 氟化钙初级粒子大小的测定

对于 HAP 粉末（对照）和通过表 1 中所示的实施例 1 和对比实施例 1 的组合物分别处理的 HAP 粉末样品，2-theta (2θ) 度通过粉末 X-射线衍射方法在 2.5 至 75 的范围内测定（仪器：RINT2500VPC(由 Riguka Corporation 制造)，Cu K- α ，40Kv，120mA，发散狭缝：1 度，发散垂直限制狭缝(divergence vertical restriction slit): 10mm，衍射狭缝：1.25mm，接收器狭缝：0.3mm，扫描速率：1.000 度/分钟）。

e. 氟化钙二级粒子的组分分析

通过表 1 中所示的实施例 1 的组合物处理的 HAP 粉末样品通过 Pt-Pd 经受沉积处理，用作 EDS 的测量样品。SEM-EDS（能量分散 X-射线分析方法）的测量（仪器：S-4000(Hitachi 公司制造)在电子束 10kV/EMAX-3770(HORIBA 公司制造)的条件下，通过 UTW 模式检验处理的样品的存在而进行。

此外，对于在实施例 1 和对比实施例 1 的组合物处理的每一个 HAP 粉末样品，氟（ ^{19}F ）通过质谱用程序升温解吸法（TPD）检测(仪器：TPD (BEL JAPAN 公司制造)，0.1g 样品，真空，程序速率 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$)。

进一步,通过实施例 1 的组合物处理的 HAP 粉末样品的每一组分通过离子色谱鉴定并定量测定。该样品的制备以这样的方式进行,即在烧杯中精确称取 0.1g 的 HAP 粉末样品,往其中倒入 40ml 超纯水,并加入 0.5ml 的 0.01mol/l 的盐酸,然后搅拌 1 小时。该淤浆通过孔径大小为 0.45 μ m 的膜滤器过滤。5ml 初始滤过的溶液丢弃,随后滤过的溶液用作离子色谱测量的溶液。该离子色谱通过 DX320(配备有 EG-40)(Dionex Corporation 公司制造)测量,并且在测量中,单氟磷酸盐和甘油磷酸盐通过比较它们的停留时间和参考材料而鉴定,并且通过标准曲线方法从峰面积定量测定。

单氟磷酸盐和甘油磷酸盐的定量分析的条件如下,分离柱: IonPac AS-16(Dionex Corporation 制造); 保护柱: Ionpac AG-16(Dionex Corporation 制造); 洗脱溶剂: KOH(用 EG-40); 流速: 1.0ml/min; 梯度: 10mmol/l 至 70mmol/l(0 至 20min.); 抑制器: ASRS(200mA); 和检测器: 电导检测器。

(3) 结果

a. HAP 球粒上氟的吸附量和状况

如表 1 中所示的实施例 1 中的组合物(X)和组合物(Y)交替处理的 HAP 球粒上的氟吸附量是 33mg/m²,其中组合物(X)含有甘油磷酸钙和单氟磷酸钠,组合物(Y)含有氟化钠。

这也就是说,在实施例 1 的情况下,通过单氟磷酸钠形成的该氟化钙微粒(初级粒子)由于甘油磷酸钙的存在,抑制形成二级粒子,因此初级粒子形式的该氟化钙微粒能够有效地吸附在 HAP 球粒上,由此在 HAP 球粒上的氟的吸附量是 33 mg/m²。

此外,在含有组分(A)的实施例 2 的情况下,其中组分(A)含有甘油磷酸钙、乳酸钙和单氟磷酸钠,在用组合物(X)和组合物(Y)交替处理的 HAP 球粒上氟的吸附量是 28 mg/m²。

实施例 1 和实施例 2 都能用通过 SEM 观察到氟化钙良好的吸附状况得到证实,并且它们被评为“O”(表 1)。

相反,在包括含有乳酸钙的组合物(X)的比较实施例 1 的情况下,在用组合物(X)和组合物(Y)交替处理的 HAP 球粒上氟的吸附量是 20 mg/m²。

这里，虽然只有 0.5wt.%的乳酸钙包含在组合物(X)中，在实施例 2 中在 HAP 球粒上氟的吸附量是 28 mg/m^2 ，相反，在对比实施例 1 中在通过含有 1 wt.%乳酸钙的组合物(X)和组合物(Y)交替处理的 HAP 球粒上氟的吸附量是 20 mg/m^2 ，因此其吸附量低于实施例 2 中的吸附量。

这是因为通过在组合物(X)中的乳酸钙和在组合物(Y)中的氟化钠形成的该氟化钙微粒（初级粒子），被实施例 2 的情况中含有 0.5wt.%的甘油磷酸盐抑制形成二级粒子。由于甘油磷酸盐抑制二级粒子形成的作用，作为初级粒子的氟化钙微粒大量存在，并且这种微粒（初级粒子）有效地吸附在 HAP 球粒上，由此得到氟的吸附量高达 28 mg/m^2 的水平。

相反，在对比实施例 1 中，由于组合物(X)仅含有乳酸钙，使用组合物(X)中的乳酸钙和组合物(Y)中的氟化钠交替处理形成的氟化钙微粒（初级粒子），以及其后进行的聚集过快而失去了控制，形成大粒度的二级粒子。这种大粒度的二级粒子在 HAP 球粒上的吸附不够有效，结果是，氟的吸附量变成 20 mg/m^2 ，与实施例 2 相比是一个较低的值。

此外，在仅含有甘油磷酸钙的组合物(X)和含有氟化钠的组合物(Y)交替处理情况下，比如比较实施例 2 的情况，氟化钙初级粒子的形成慢（见图 1），结果在 HAP 球粒上氟的吸附量变成 14 mg/m^2 。

在比较实施例 3 中，仅含有单氟磷酸钠的组合物(X)和含有氟化钠的组合物(Y)交替处理的情况下，未发现氟化钙初级微粒的形成。

通过 SEM 观察到的氟化钙的吸附状态显示在表 1 中。在比较实施例 1 和比较实施例 2 中，氟化钙部分吸附的状况能够证实，并且评为“△”。在对比实施例 3 中，氟化钙很少吸附的状况能够证实，并被评为“×”。

b. 氟化钙微粒在 HAP 粉末上吸附的状况

图 2 是通过在实施例 1 中组合物(X)和(Y)处理的 HAP 粉末上氟化钙微粒吸附状况的 SEM 照片。在图 2 中，能够证实小颗粒吸附在棒状的 HAP 粉末上。该颗粒是氟化钙微粒，并且它们主要是二级粒子。

图 3 显示通过对比实施例 1 中组合物(X)和(Y)处理的 HAP 粉末上氟化钙微粒的吸附状况。在图 3 中, 在棒状 HAP 粉末上比实施例 1 (图 2) 大的二级微粒能够得到证实。

大尺寸二级粒子的产生是由于没有甘油磷酸盐的存在, 无法控制或者没有阻止二级聚集的快速进行。

通过对比实施例 3 中组合物(X)和(Y)处理的 HAP 粉末上氟化钙微粒的吸附状况显示在图 4 中。如图 4 所示, 在对比实施例 3 中, 几乎不能证实氟化钙微粒在 HAP 粉末上。因为, 在仅含有单氟磷酸钠的组合物(X) (见表 1) 和含有氟化钠的组合物(Y)处理的情况下, 氟化钙微粒几乎不形成。

c. 在混合组合物(X)和组合物(Y)后浊度的变化

在混合两个组合物(X)和 (Y)后浊度的变化显示在图 1 中。这里, 浊度 (在 600nm 的吸附) 反映了氟化钙微粒 (二级粒子) 的形成状况。如图 1 所示, 在实施例 1 的情况下, 在组合物(X)和组合物(Y) 混合后吸附立即快速升高, 然后逐渐下降。这意味着在氟化钙微粒快速形成后, 粒度受到控制。

相反, 在比较实施例 1 中混合组合物(X)和组合物(Y)后的浊度中, 吸附显示在混合后 10 秒内随时间增加的趋势。这显示氟化钙微粒的正常形成行为。另外, 在比较实施例 2 中(特开平 10-511956 的组合物), 在混合组合物(X)和组合物(Y)后大约 10 秒吸附的提高几乎没有证实。这意味着氟化钙微粒的形成受到抑制。

d. X-射线衍射分析氟化钙初级粒子 (晶体粒子) 大小

CaF_2 的存在能够通过 CaF_2 (PDF#35-0816) 的衍射峰 $d=3.1546(111)$ 、 $d=2.7314(200)$ 和 $d=1.9316(220)$ 证实。仅接近 $d=3.1546$ 的谱显示在图 5 中。注意在 CaF_2 $d=3.1546(111)$ 的范围最容易分开, 不与羟基磷灰石的峰重叠, 在经不同处理方法处理的 HAP 粉末的衍射峰和未处理的 HAP 粉末 (对照) 的衍射峰之间强度的不同在 2θ 26.0 至 31.0 度范围内分别测定。然后只有 CaF_2 的峰分开(图 5 中的 S1 和 S2)。用这种分离峰(CaF_2)的衍射角和半宽度 (峰高一半处的宽度), 该晶体大小 (\AA : 埃) 通过 Scherrer's 方程式($D=K\lambda/B\cdot\cos\theta$)计算, 其中系数 K

$=0.9$, $\text{CuK}\alpha\lambda=1.54056$ 埃, B: 峰的半宽度(峰高一半处的宽度(rad)), θ 为衍射角(峰顶的位置)。

结果, 实施例 1 中晶体的大小是 4nm, 在对比实施例 1 中晶体的大小是 13nm。

e. 氟化钙二级粒子的组分分析

在由实施例 1 的组合物处理的 HAP 粉末样品中, 碳从 SEM-EDS 测量结果中检测出, 并且能够证实其来源于吸附在 HAP 粉末样品上的甘油磷酸盐的碳。

在由实施例 1 的组合物处理的 HAP 粉末样品中, 氟的解吸峰来源于在接近 400°C 以上的分解, 这是从通过程序升温解吸法(TPD)的质谱在 19F 的测量结果。另一方面, 在经对比实施例 1 中的组合物处理的 HAP 粉末样品中, 来源于分解的氟的解析峰在近 400°C 以上没有得到。就是说, 能够经过对比实施例 1 中的组合物处理的 HAP 粉末样品证实氟化钙是稳定的, 不会分解, 并且能够证实在经过实施例 1 的组合物处理的 HAP 粉末样品检测到的氟是来源于单氟磷酸盐。

从以上分析结果, 能够证实甘油磷酸盐和单氟磷酸盐都吸附在经实施例 1 的组合物处理的 HAP 样品粉末上, 并且通过离子色谱法定量测定的值是 1.0wt.%单氟磷酸盐和 2.9 wt.%甘油磷酸盐。

f. 抑制脱矿化的效果

电位滴定的结果显示在图 6 中。如果磷酸根离子或钙离子从牙齿中流失(即脱矿化), 溶液中磷酸根离子或者钙离子在的浓度将增加, 并且当盐酸加入时 pH 的变化将减小。如果磷酸根离子或钙离子从牙齿中的流失得到抑制, 溶液中磷酸根离子或钙离子在的浓度将会降低, 并且该溶液的 pH 值通过加入盐酸会发生极大的变化。基于这个原理评价漱口水抑制脱矿化的效果。

如图 6 所示, 未处理的 HAP 粉末溶解时 pH 低于约 5.5, 但是在实施例 1 中的 HAP 粉末溶解时 pH 低于约 4.5, 并且在比较实施例 1 中的 HAP 粉末溶解时 pH 低于约 5.1。这意味着经实施例 1 中组合物的处理比比较实施例 1 中的组合物处理的抑制脱矿化效果更优良。

2. 洁齿剂

(1) 洁齿剂的制备

两种组合物，即含有甘油磷酸钙和单氟磷酸钠的组合物（X₁）和含有氟化钠的组合物（Y₁）根据表 2 和 3 所示的组合物分别制备。然后每个制备好的组合物放入洁齿剂容器的每一分隔区中，该容器是由一种内部通过一个隔板划分开的管构成的，使每组分以相等的量分配到单独的分隔区内。

表 2

组合物 (X ₁)	(wt.%)
单氟磷酸钠	0.72
甘油磷酸钙	1
山梨醇溶液 (70 wt.%溶液)	40
碳酸钙*2	15
聚乙二醇 600	4
柠檬酸	0.1
蔗糖钠	0.1
十二烷基硫酸钠	1.2
硅酸酐	7
羧甲基纤维素钠	1
调味剂	1
纯水	平衡
总计	100

*2: 平均粒度为 150 微米

表 3

组合物 (Y ₁)	(wt.%)
氟化钠	0.21
木糖醇	9
山梨醇溶液 (70 wt.%溶液)	32
聚乙二醇 600	4
蔗糖钠	0.1
十二烷基硫酸钠	1.2

硅酸酐	20
羧甲基纤维素钠	1.5
调味剂	1
纯水	平衡
总计	100

两种组合物，即含有甘油磷酸钙和单氟磷酸钠的组合物（X₂）和含有氟化钠的组合物（Y₂）根据表 4 和 5 所示的组合物分别制备。然后每个制备的组合物放入洁齿剂容器的每一分隔区中，该容器是由一种内部通过一个隔板划分开的管构成的，使每组分以相等的量分配到单独的分隔区内。

表 4

组合物（X ₂ ）	(wt.%)
单氟磷酸钠	0.72
甘油磷酸钙	0.7
山梨醇溶液（70 wt.%溶液）	35
乳酸钙	0.5
乳酸	0.3
聚乙二醇 600	4
木糖醇	6
蔗糖钠	0.1
十二烷基硫酸钠	1.2
硅酸酐	17
羧甲基纤维素钠	0.9
鹿角菜胶	0.2
黄原胶	0.2
调味剂	1
纯水	平衡
总计	100

表 5

组合物 (Y ₂)	(wt.%)
氟化钠	0.21
木糖醇	6
山梨醇溶液 (70 wt.%溶液)	35
聚乙二醇 600	4
蔗糖钠	0.1
十二烷基硫酸钠	1.2
硅酸酐	17
羧甲基纤维素钠	0.9
鹿角菜胶	0.2
黄原胶	0.2
调味剂	1
纯水	平衡
总计	100

(2) 口腔制剂体系的评介

<1>再矿化的效果

A. 材料和方法

1) 脱矿化牙齿的制备

拔出的人臼齿用作牙齿样本。上面有一个尺寸为 3mm×3mm 洞的该牙齿样本的牙釉质部分在 0.1M 的乳酸盐缓冲液 (pH: 4.5) 中 37°C 浸泡三天形成一个人工的表面下脱矿化损伤。

2) 在人的口腔中牙齿的再矿化治疗

所述的脱矿化牙齿通过树脂制成的支架 (stents) 并装配一个口腔下颌骨牙弓固定在 10 个健康的 30 至 40 岁的成年受检查者的口腔内。

(i) 用于牙齿再矿化治疗的洁齿剂

用于牙齿再矿化治疗的洁齿剂如下: 在实施例 3 中作为二剂型洁齿剂的洁齿剂, 其中含有甘油磷酸钙和单氟磷酸钠的组合物 (X₁) 和含有氟化钠的组合物 (Y₁) 放入一个结合的容器中, 该容器内部通过一个隔板划分成两个分隔区, 以便以 1: 1 的用量比分配每个组分到每个分隔区内; 对比实施例 5 中的洁齿剂, 其中仅表 2 中的组合物 (X₁) 放

入有单一分隔区的容器中；在对比实施例 4 中的洁齿剂，其中在表 3 中的组合物 (Y₁) 放入有单一分隔区的另一容器中。

(ii) 洁齿剂的使用

实施例 3、对比实施例 4 和对比实施例 5 中的洁齿剂分别由受检查者使用。

如图 7 所示，支架连接到受检查者的口腔 24 小时，洁齿剂由受检查者以平常的方式一天使用 3 次。其后，支架从口腔中移开，并且分离样品片断。在同一受检查者中，根据上述方法，24 天一组重复进行三次。

3) 通过接触显微射线照相术 (Contact Microradiography (CMR)) 测定牙齿再矿化

在再矿化治疗后，切开每一个样品片断，并形成厚度约 150 微米的打磨片断，并用 CMR 照相。得到的 CMR 图像 (软 X-射线照片) 通过图像分析进行分析，测量矿物的损失量 (ΔZ)。这里，应当指出 ΔZ 是脱矿化部分浓度和从表面上脱矿化深度的产物 (vol%·微米)。

此外，该组用各个洁齿剂的矿物恢复率 (%) 通过下面式子算出：
$$\{(\text{再矿化治疗前的 } \Delta Z \text{ (基线)} - \text{再矿化治疗后的 } \Delta Z) / \text{再矿化治疗前的 } \Delta Z \text{ (基线)}\} \times 100$$

矿物恢复率的较高值意味着再矿化的较高水平。

B. 结果

图 8(a) 显示了牙齿断面的 X 射线显微照相的照片。在图 8(a) 中，可以辨认出在牙齿的表面和牙釉质的深处之间有一个灰色的部分。该浅灰色的部分意味着在牙齿中矿物恢复的一个较好情况。在图 8(a) 中，能够证实在实施例 3 中灰色部分的色调是三个中最轻的。这说明在实施例 3 中的再矿化效果相对于对比实施例 4 和对比实施例 5 是较高的。

如图 8(b) 所示，在使用对比实施例 4、对比实施例 5 和实施例 3 的洁齿剂所有组中，能够证实相对于脱矿化牙齿， ΔZ 极大地降低 (再矿化的进行)。在使用对比实施例 4 的洁齿剂的组，从 ΔZ 计算的矿物恢复率 (%) 是 22%，在使用对比实施例 5 的洁齿剂的组是 12%，以及在使用实施例 3 的洁齿剂的组是 41%。这能够证实本发明的口腔制剂体系，用于使用实施例 3 的洁齿剂的组，得到促进再矿化的最高效果。

<2>抑制由于残余牙斑造成的 pH 降低的效果

A. 材料和方法

用于评价抑制 pH 降低效果的洁齿剂制备如下。如在实施例 4 中的洁齿剂, 使用结合了含有甘油磷酸钙的组合物(X₂)和含有氟化钠的组合物(Y₂)的二剂型洁齿剂, 其中单氟磷酸钠进一步包含在组合物(X₂)中。如在对比实施例 6 中的洁齿剂, 只使用仅含有氟化钠的组合物(Y₂)。

大约 1g 实施例 4 的洁齿剂由受检查者使用 1 分钟, 该受检查者口腔清洁已中断 2 天。之后立即收集牙斑。30mg 收集的牙斑加入到 1ml 悬浮的 5%蔗糖溶液中, 并且在 37°C 保持 10 分钟。之后, pH 值的变化以 10 分钟的间隔重复测量。对比实施例 6 中的洁齿剂以前述相同的方式由受检查者使用, 用根据以上方法收集的牙斑测量 pH 的变化。

B. 结果

当使用实施列 4 的洁齿剂后牙斑的 pH 在经过 10 分钟后从 pH6.8 变到 pH6.4, 使用对比实施例 6 的洁齿剂后牙斑的 pH 在经过 10 分钟后从 pH6.8 变到 pH5.4。即, 能够证实在使用实施例 4 的洁齿剂后残余牙斑的 pH 变化小于对比实施例 6, 并且该残余牙斑的 pH 降低通过使用实施例 4 的洁齿剂受到抑制。能够推测, 因为来源于实施例 4 洁齿剂中的具有 pH 缓冲能力的甘油磷酸盐在形成氟化钙的时候混合进了氟化钙的二级粒子, 所以得到抑制残余牙斑 pH 降低的效果。

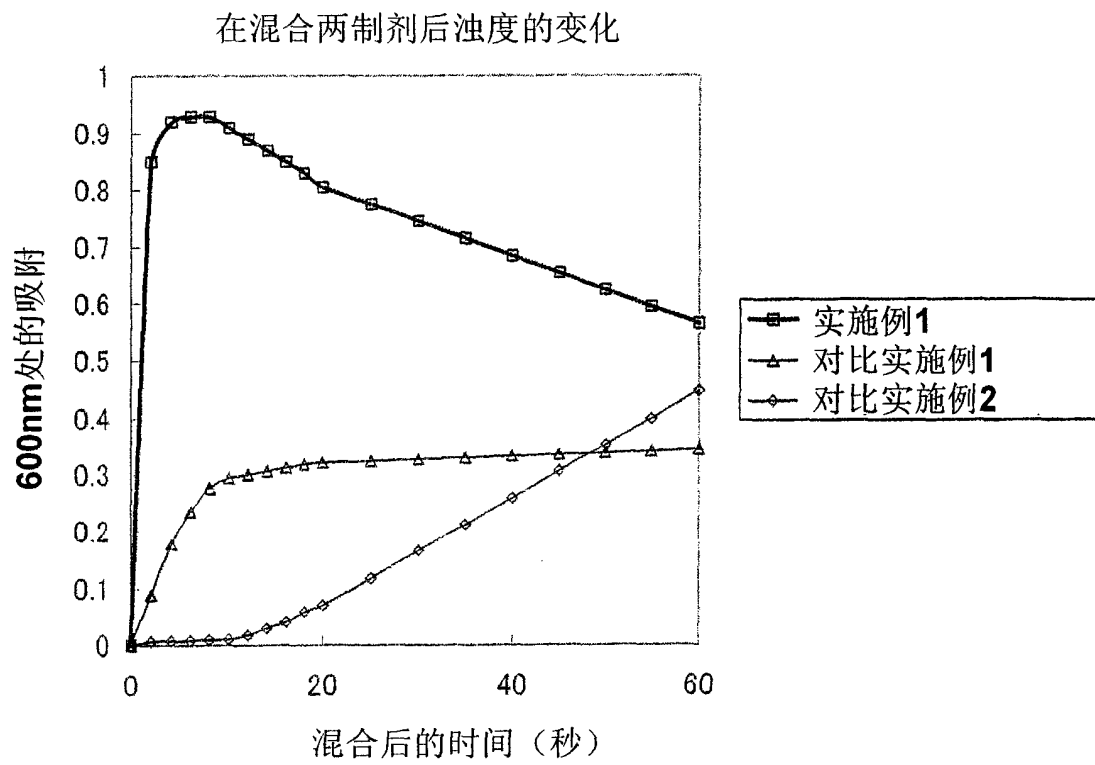
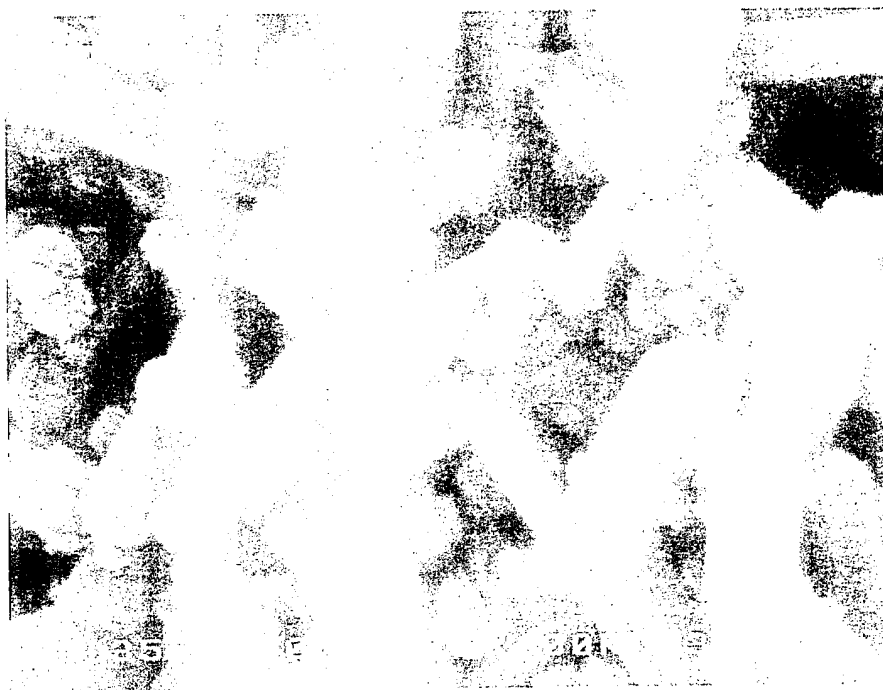


图1



实施例1

图2



对比实施例1

图3



对比实施例3

图4

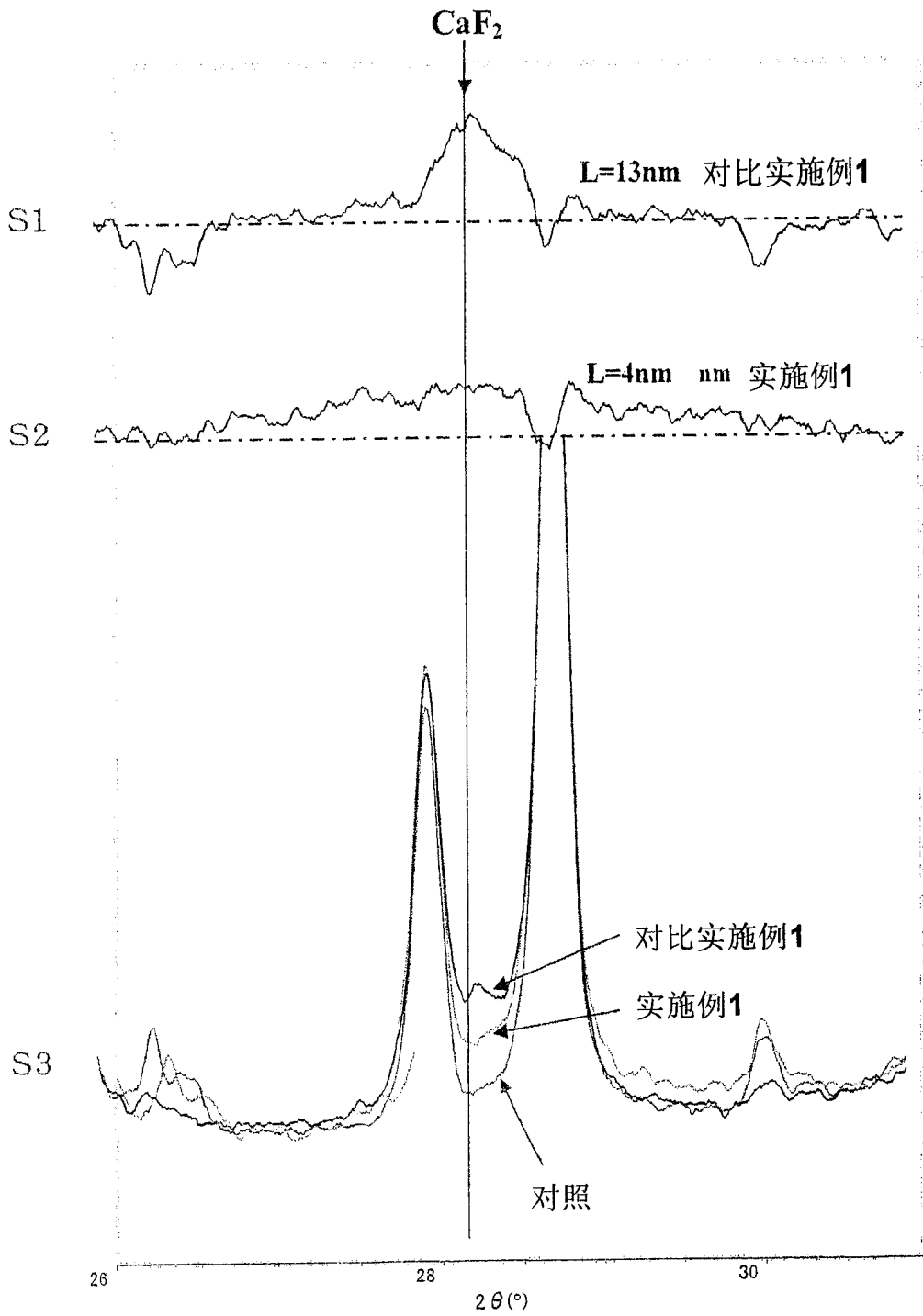
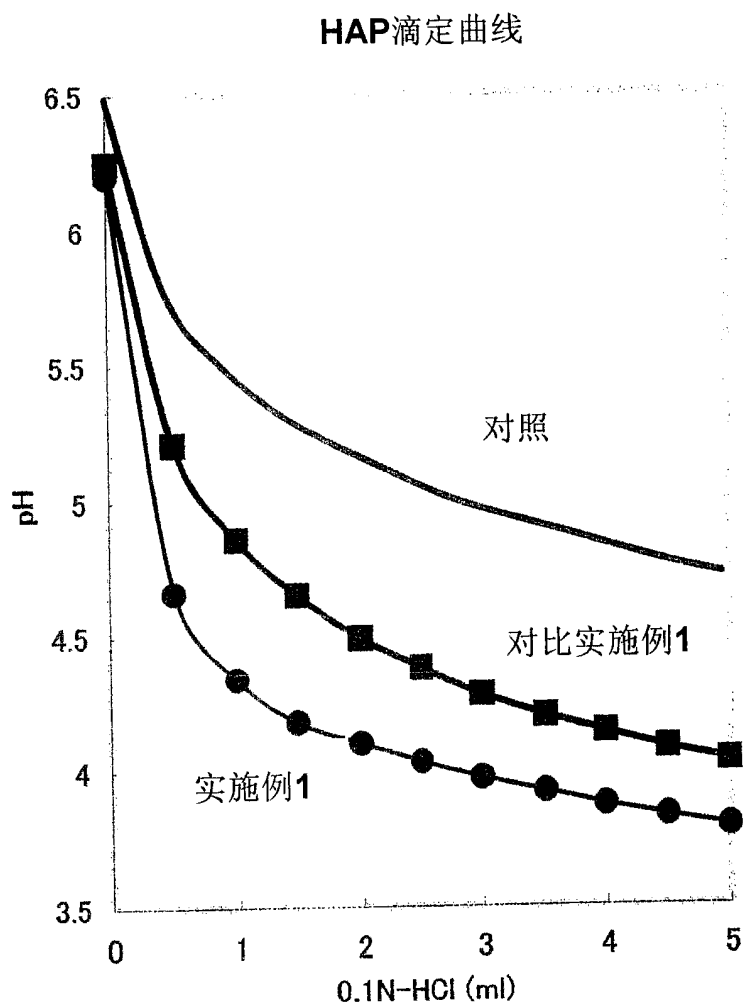


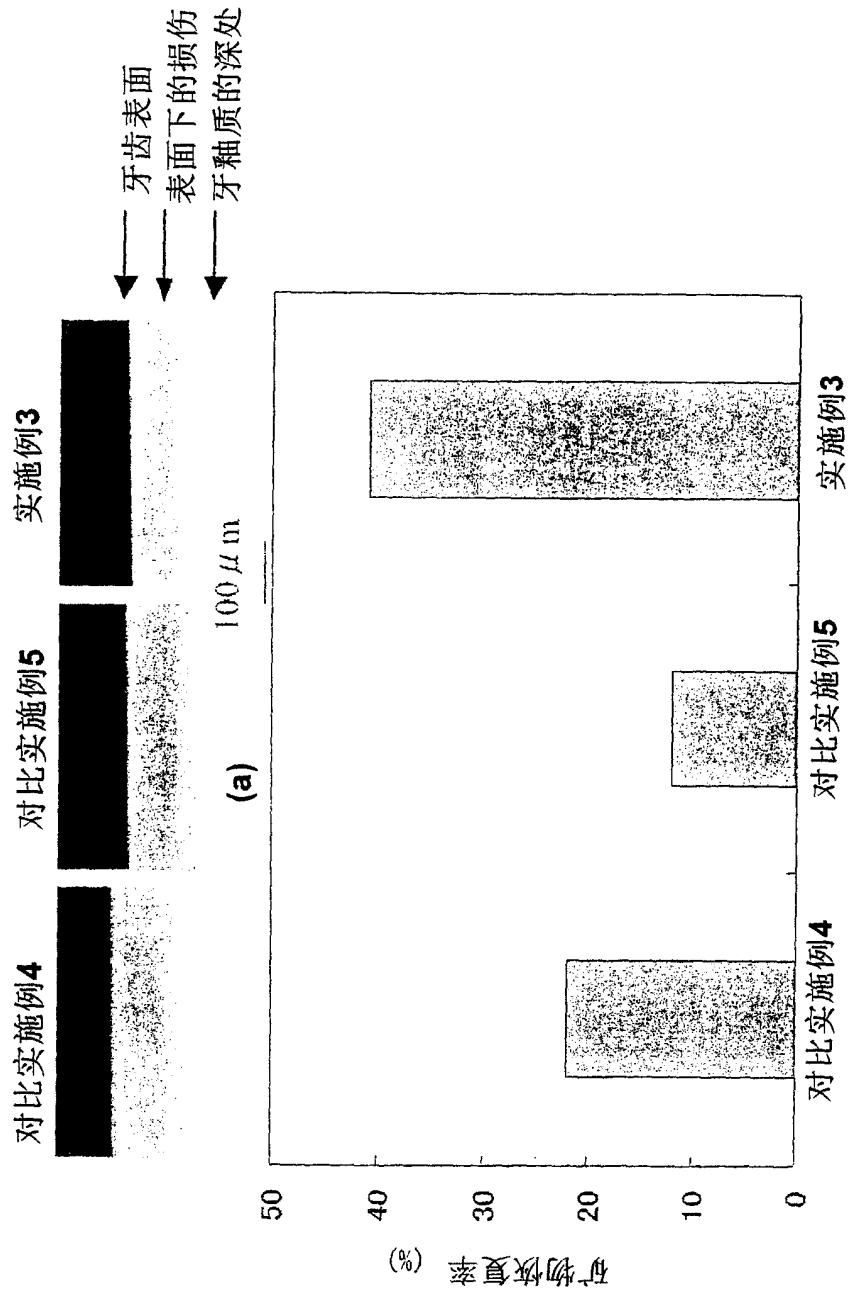
图5

**图6**



初期龋齿的片断

图7



(b)
在使用每种洁齿剂后矿物的恢复率

图8