



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104853726 B

(45)授权公告日 2017.10.24

(21)申请号 201280077890.5	(51)Int.Cl.
(22)申请日 2012.12.19	A61K 8/27(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 104853726 A	A61K 8/44(2006.01)
(43)申请公布日 2015.08.19	A61Q 11/00(2006.01)
(85)PCT国际申请进入国家阶段日 2015.06.19	(56)对比文件
(86)PCT国际申请的申请数据 PCT/US2012/070521 2012.12.19	CN 102811698 A,2012.12.05,说明书第10-19,29-30,81,87段.
(87)PCT国际申请的公布数据 W02014/098825 EN 2014.06.26	GB 2243775 A,1991.11.13,说明书第2页第6-9行.
(73)专利权人 高露洁-棕榄公司 地址 美国纽约州	CN 101316572 A,2008.12.03,全文. A. B. Batal et al..Zinc Bioavailability in Tetrabasic Zinc Chloride and the Dietary Zinc Requirement of Young Chicks Fed a Soy Concentrate Diet.《Poultry Science》.2001,第80卷(第1期),第87-90页,尤其第88页Table 1,Assay 2.
(72)发明人 刘志强 L.潘 杨英 徐国锋 M.A.斯特拉尼克	审查员 顾瑜尉
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227 代理人 郑斌	权利要求书1页 说明书19页

(54)发明名称

包含四碱式锌-氨基酸-卤化物络合物的口腔护理产品

(57)摘要

本文描述的是包含四碱式锌卤化物和氨基酸的口腔护理组合物;及其制备和使用方法。

1. 口腔护理组合物,其包含四碱式锌卤化物和氨基酸;其中所述氨基酸是游离或口腔可接受的盐形式的碱性氨基酸;并且其中所述四碱式锌卤化物和所述氨基酸是在络合物中。

2. 权利要求1的组合物,其中所述卤化物选自氯化物、溴化物和氟化物。

3. 权利要求1或2的组合物,其中所述卤化物是氯化物。

4. 权利要求1或2的组合物,其中所述氨基酸选自游离或口腔可接受的酸加成盐形式的赖氨酸和精氨酸。

5. 权利要求1或2的组合物,其中锌含量为0.05-4%重量。

6. 权利要求1或2的组合物,其中所述四碱式锌卤化物在所述制剂中是溶解的,但在使用 and 用唾液稀释和/或清洗时提供锌沉淀。

7. 权利要求1或2的组合物,其为牙膏、凝胶、漱口剂、粉剂、乳膏、条或口香糖的形式。

8. 权利要求1或2的组合物,其在口腔可接受的基质中。

9. 权利要求8的组合物,其中所述口腔可接受的基质为漱口剂、凝胶或洁齿剂基质。

10. 权利要求1或2的组合物,进一步包含有效量的氟离子源。

11. 权利要求1或2的组合物,其包含含有选自以下的一种或多种的成分的口腔可接受的基质:研磨剂、缓冲剂、润湿剂、表面活性剂、增稠剂、胶条或片、口气清新剂、调味剂、香料、着色剂、抗菌剂、增白剂、干扰或阻止细菌附着的作用剂、钙源、磷酸盐源、口腔可接受的钾盐、阴离子聚合物。

12. 权利要求1或2的组合物,其中所述组合物的pH为pH 6 至pH 8。

13. 权利要求4的组合物,其中所述氨基酸为游离或口腔可接受的酸加成盐形式的赖氨酸。

14. 权利要求4的组合物,其中所述氨基酸为盐酸赖氨酸。

15. 权利要求1或2的组合物,其用于减少和抑制牙釉质的酸侵蚀,减少细菌产生的生物膜和牙斑,减少牙龈炎,抑制龋齿和龋洞形成,和/或减少牙齿过敏。

16. 四碱式锌卤化物以及氨基酸在制备口腔护理组合物中的用途;其中所述氨基酸是游离或口腔可接受的盐形式的碱性氨基酸;并且其中所述四碱式锌卤化物和所述氨基酸是在络合物中。

17. 权利要求1-14中任一项的组合物在制备用于治疗或减少牙釉质侵蚀,清洁牙齿,减少细菌产生的生物膜和牙斑,减少牙龈炎,抑制龋齿和龋洞形成,和/或减少牙齿过敏的药物中的用途。

包含四碱式锌-氨基酸-卤化物络合物的口腔护理产品

[0001] 背景

[0002] 重金属离子,例如锌,抵抗酸攻击。在电化学系列中,锌排在氢之上,所以当锌进入溶液形成二价阳离子 Zn^{2+} 时,金属锌在酸性溶液中将会反应而释放氢气。在牙斑和龋齿研究中已经证明锌具有抗菌性质。

[0003] 可溶性锌盐,例如柠檬酸锌,已被用于洁齿组合物,参见例如美国专利号6,121,315,但具有若干劣势。溶液中的锌离子具有令人不快的涩口感,所以提供有效水平的锌、且也具有可接受的感官性质的制剂难以实现。最终,锌离子将与阴离子型表面活性剂例如月桂基硫酸钠反应,因此干扰了起泡和清洁。

[0004] 四碱式氯化锌(TBZC),是锌羟基化合物,化学式为 $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$ 。它也称为氯化锌氢氧化物一水合物、碱性氯化锌、羟基氯化锌或氯氧化锌。它作为矿物simonkolleite天然存在。不同于氯化锌,TBZC不溶于水。已经提议将TBZC用于口腔护理组合物,参见例如GB2243775A,但因TBZC的不溶性,这样的制剂不能将锌有效递送到牙齿。

[0005] 尽管现有技术公开了各种口服组合物在治疗牙齿过敏、龋齿和牙釉质侵蚀和去矿化中的用途,但仍然需要在这类治疗中提供改进的性能的额外的组合物和方法。

[0006] 概述

[0007] 尽管TBZC在现有技术的制剂中基本不溶解,但现已发现四碱式氯化锌可以与氨基酸形成可溶性络合物。当放入制剂中时,该络合物给牙釉质提供有效浓度的锌离子,从而保护其免遭侵蚀,减少细菌定殖和生物膜的发展,并为牙齿提供增强的光泽。此外,在使用后,所述制剂提供可阻塞牙本质小管的沉淀,从而降低牙齿的敏感性。鉴于TBZC的不良溶解性,这是意外的。尽管与含有不溶性TBZC的常规制剂相比,提供了有效的锌递送,但包含TBZC-氨基酸络合物的制剂没有显示出与常规的使用可溶性锌盐的基于锌的口腔护理产品相关的不良味道和口感、不良的氟化物递送和不良起泡和清洁。

[0008] 本发明因此提供口腔护理组合物,例如漱口剂、口腔凝胶或洁齿组合物,所述口腔护理组合物包含TBZC以及氨基酸。在一个实施方案中所述组合物进一步包含氨基酸,例如,碱性氨基酸。所述组合物可以任选地进一步包含氟化物源和或额外磷酸盐源。所述组合物可以配制在合适的口腔护理制剂中,例如常规洁齿剂、口腔凝胶或漱口剂基质,例如,包含一种或多种的研磨剂、表面活性剂、起泡剂、维生素、聚合物、酶、润湿剂、增稠剂、抗菌剂、防腐剂、调味剂和/或着色剂。

[0009] 本发明还提供使用本发明的组合物以减少和抑制牙釉质的酸侵蚀,清洁牙齿,减少细菌产生的生物膜和牙斑,减少牙龈炎,抑制龋齿和龋洞形成和减少牙齿过敏的方法;所述方法包括将本发明的组合物施加到牙齿上。

[0010] 根据以下提供的发明详述,本发明的可应用的其它领域将会是显而易见的。应当理解,发明详述和具体实施例,尽管指出本发明的优选的实施方案,但仅意图用于说明的目的而无意限制本发明的范围。

[0011] 发明详述

[0012] 以下优选实施方案的描述事实上仅仅是示例性的而绝对无意限制本发明、其应用

或用途。

[0013] 本发明因此在第一实施方案中提供口腔护理组合物(组合物1),其包含与氨基酸络合的四碱式氯化锌(TBZC);例如,

[0014] 1.1. 组合物1,其中所述氨基酸选自游离或口腔可接受的酸加成盐形式例如盐酸盐形式的赖氨酸、甘氨酸和精氨酸。

[0015] 1.2. 组合物1或1.1,其中所述氨基酸是游离或口腔可接受的盐形式的碱性氨基酸,例如,精氨酸或赖氨酸。

[0016] 1.3. 任何前述组合物,其中在所述组合物施加后,在原位完整或部分地形成所述TBZC-氨基酸络合物。

[0017] 1.4. 任何前述组合物,其中在所述组合物配制后,在原位完整或部分地形成所述TBZC-氨基酸络合物。

[0018] 1.5. 任何前述组合物,其中所述氨基酸是赖氨酸。

[0019] 1.6. 任何前述组合物,其中所述锌氨基酸卤化物和/或锌氨基酸卤化物前体以所述组合物重量的0.05至10%的量存在,任选地以所述组合物重量的至少0.1、至少0.2、至少0.3、至少0.4、至少0.5、至少1、至少2、至少3或至少4至最多10%的量存在。

[0020] 1.7. 任何前述组合物,其中TBZC以所述组合物重量的0.05至10%的量存在,任选地以所述组合物重量的至少0.1、至少0.2、至少0.3、至少0.4、至少0.5、至少1、至少2、至少3、或至少4至最多10%的量存在。

[0021] 1.8. 任何前述组合物,其中氨基酸氢卤化物以所述组合物重量的0.05至30%的量存在,任选地以至少0.1、至少0.2、至少0.3、至少0.4、至少0.5、至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少10、至少15、至少20至最多30%重量的量存在。

[0022] 1.9. 任何前述组合物,其中TBZC和氨基酸氢卤化物存在的量使得当化合形成锌氨基酸卤化物时,所述锌氨基酸卤化物将以所述组合物重量的0.05至10%的量存在。

[0023] 1.10. 任何前述组合物,其中锌与氨基酸的摩尔比为2:1至1:4、任选地1:1至1:4、1:2至1:4、1:3至1:4、2:1至1:3、2:1至1:2、2:1至1:1、或1:3。

[0024] 1.11. 任何前述组合物,其中所述组合物中存在的锌的总量为0.05至10%重量。

[0025] 1.12. 任何前述组合物,其中所述卤化物选自氯、溴和碘。

[0026] 1.13. 任何前述组合物,其中所述锌氨基酸卤化物是锌赖氨酸氯化物。

[0027] 1.14. 任何前述组合物,其在无水载体中。

[0028] 1.15. 任何前述组合物,其是包含TBZC和氨基酸氢卤化物的无水组合物。

[0029] 1.16. 任何前述组合物,其包含氨基酸氢卤化物,所述氨基酸氢卤化物是盐酸赖氨酸。

[0030] 1.17. 任何前述组合物,其包含自TBZC和氨基酸氢卤化物形成的锌氨基酸卤化物。

[0031] 1.18. 任何前述组合物,其中所述卤化物是氯化物。

[0032] 1.19. 任何前述组合物,其中所述氨基酸是赖氨酸。

[0033] 1.20. 任何前述组合物,其中所述锌氨基酸卤化物是锌赖氨酸氯化物络合物(例如, $(\text{ZnLys}_2 \text{Cl})^+ \text{Cl}^-$ 或 $(\text{ZnLys}_3)^{2+} \text{Cl}_2^-$) 或锌精氨酸氯化物络合物。

[0034] 1.21. 任何前述组合物,其为牙膏、凝胶、漱口剂、粉剂、乳膏、条或口香糖的形式。

[0035] 1.22. 任何前述组合物,其在口腔可接受的基质中,所述基质例如,漱剂、凝胶或洁齿剂基质。

[0036] 1.23. 任何前述组合物,其为洁齿剂的形式,例如,其中所述TBZC-氨基酸络合物以有效量存在于洁齿剂基质中,例如其量为0.5-4%重量的锌,例如,约1-3%重量的锌。

[0037] 1.24. 组合物1.1,其中所述洁齿剂基质包含研磨剂,例如,有效量的二氧化硅研磨剂,例如,10-30%,例如,约20%。

[0038] 1.25. 组合物1,其为漱剂的形式,例如,其中所述TBZC-氨基酸络合物以有效量存在,例如,其量为0.5-4%重量的锌,例如,约1-3%重量的锌。

[0039] 1.26. 任何前述组合物,其进一步包含有效量的氟离子源,例如,提供500至3000 ppm氟化物。

[0040] 1.27. 任何前述组合物,其进一步包含有效量的氟化物,例如,其中所述氟化物是选自以下的盐:氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、单氟磷酸钠、氟硅酸钠、氟硅酸铵、氟化胺(例如,N'-十八烷基三亚甲基二胺-N,N,N'-三(2-乙醇)-二氢氟化物)、氟化铵、氟化钛、六氟硫酸盐及其组合。

[0041] 1.28. 任何前述组合物,其包含有效量的一种或多种碱金属磷酸盐,例如,钠、钾或钙盐,例如,选自碱金属二碱式磷酸盐和碱金属焦磷酸盐,例如,碱金属磷酸盐选自磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、磷酸二钙二水合物、焦磷酸钙、焦磷酸四钠、焦磷酸四钾、三聚磷酸钠、和它们的任何两种或更多种的混合物,例如,其量为所述组合物重量的1-20%,例如,2-8%,例如,约5%。

[0042] 1.29. 任何前述组合物,其包含缓冲剂,例如,磷酸钠缓冲剂(例如,磷酸二氢钠和磷酸氢二钠)。

[0043] 1.30. 任何前述组合物,其包含润湿剂,例如,选自甘油、山梨醇、丙二醇、聚乙二醇、木糖醇、及其混合物,例如包含至少20%,例如,20-40%,例如,25-35%甘油。

[0044] 1.31. 任何前述组合物,其包含一种或多种表面活性剂,例如,选自阴离子、阳离子、两性离子或非离子型表面活性剂及其混合物,例如,包含阴离子型表面活性剂,例如,选自月桂基硫酸钠、月桂基醚硫酸钠及其混合物的表面活性剂,例如其量为约0.3%至约4.5%重量,例如1-2%月桂基硫酸钠(SLS);和/或两性离子型表面活性剂,例如甜菜碱表面活性剂,例如椰油酰胺基丙基甜菜碱,例如其量为约0.1%至约4.5%重量,例如,0.5-2%椰油酰胺基丙基甜菜碱。

[0045] 1.32. 任何前述组合物,其进一步包含粘度调节量的多糖树胶例如黄原胶或角叉菜胶、二氧化硅增稠剂及其组合的一种或多种。

[0046] 1.33. 任何前述组合物,其包含胶条或片。

[0047] 1.34. 任何前述组合物,其进一步包含调味剂、香料和/或着色剂。

[0048] 1.35. 任何前述组合物,其包含有效量的一种或多种抗菌剂,例如包含选自以下的抗菌剂:卤化二苯基醚(例如三氯生)、草药提取物和精油(例如,迷迭香提取物、茶提取物、木兰提取物、百里香酚、薄荷醇、桉油醇、香叶醇、香芹酚、柠檬醛、日柏酚、儿茶酚、水杨酸甲酯、表没食子儿茶素没食子酸酯、表没食子儿茶素、没食子酸、miswak提取物、沙棘提取物)、双胍消毒剂(例如,氯己定、双胍啉或癸双辛胺啉)、季铵化合物(例如,氯化十六烷吡啶(CPC)、苯扎氯铵、氯化十四烷吡啶(TPC)、N-十四烷基-4-乙基氯化吡啶(TDEPC))、酚类消毒

剂、海克替啶、癸双辛胺啶、血根碱、聚维酮碘、地莫匹醇、salifluor、金属离子(例如,锌盐例如柠檬酸锌、亚锡盐、铜盐、铁盐)、血根碱、蜂巢蜡胶和氧化剂(例如,过氧化氢、缓冲的过氧硼酸钠或过氧碳酸钠)、苯二甲酸及其盐、单过氧邻苯二甲酸及其盐和酯、抗坏血酸硬脂酸酯、油酰肌氨酸、烷基硫酸酯、磺基琥珀酸二辛酯、水杨酰苯胺、溴化度灭芬、地莫匹醇、辛哌醇以及其它哌啶子基衍生物、nicin制备物、亚氯酸盐;以及任意前述物质的混合物;例如,包含三氯生或氯化十六烷吡啶。

[0049] 1.36. 任何前述组合物,其包含抗菌有效量的三氯生,例如,0.1-0.5%,例如,约0.3%。

[0050] 1.37. 任何前述组合物,其进一步包含增白剂,例如,选自过氧化物、金属亚氯酸盐、过硼酸盐、过碳酸盐、过氧酸、次氯酸盐及其组合。

[0051] 1.38. 任何前述组合物,其进一步包含过氧化氢或过氧化氢源,例如,过氧化脲或过氧化物盐或络合物(例如,过氧磷酸盐、过氧碳酸盐、过硼酸盐、过氧硅酸盐或过硫酸盐;例如过氧磷酸钙、过硼酸钠、碳酸钠过氧化物、过氧磷酸钠以及过硫酸钾);

[0052] 1.39. 任何前述组合物,其进一步包含干扰或阻止细菌附着的作用剂,例如,对羟基苯甲酸乙酯(solbrol)或壳聚糖。

[0053] 1.40. 任何前述组合物,其进一步包含钙和磷酸盐源,其选自(i)钙-玻璃络合物,例如,磷硅酸钙钠,和(ii)钙-蛋白络合物,例如,酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙。

[0054] 1.41. 任何前述组合物,其进一步包含可溶性钙盐,例如,选自硫酸钙、氯化钙、硝酸钙、醋酸钙、乳酸钙及其组合。

[0055] 1.42. 任何前述组合物,其进一步包含生理上或口腔可接受的钾盐,例如,硝酸钾或氯化钾,其量可有效减少牙本质敏感性。

[0056] 1.43. 任何前述组合物,其进一步包含阴离子聚合物,例如,合成的阴离子聚合聚羧酸酯,例如,其中所述阴离子聚合物选自马来酸酐或酸与另一可聚合的烯属不饱和单体的1:4至4:1共聚物;例如,其中所述阴离子聚合物是平均分子量(M.W.)为约30,000至约1,000,000,例如,约300,000至约800,000的甲基乙烯基醚/马来酸酐(PVM/MA)共聚物,例如,其中所述阴离子聚合物占所述组合物重量的约1-5%,例如,约2%。

[0057] 1.44. 任何前述组合物,其进一步包含口气清新剂、香料或调味剂。

[0058] 1.45. 任何前述组合物,其中所述组合物的pH约为中性,例如,pH 6至pH 8,例如,约pH 7。

[0059] 1.46. 任何前述组合物,其用于减少和抑制牙釉质的酸侵蚀,清洁牙齿,减少细菌产生的生物膜和牙斑,减少牙龈炎,抑制龋齿和龋洞形成,和减少牙齿过敏。

[0060] 在某些实施方案中,本发明提供口腔护理组合物,其包含四碱式锌卤化物和氨基酸。

[0061] 本发明还提供用于减少和抑制牙釉质的酸侵蚀,清洁牙齿,减少细菌产生的生物膜和牙斑,减少牙龈炎,抑制龋齿和龋洞形成,和减少牙齿过敏的方法;所述方法包括将有效量的本发明的组合物,例如组合物1及其以下组合物的任一种施加到牙齿。

[0062] 本发明还提供制备包含氨基酸锌卤化物的组合物,例如组合物1及其以下组合物的任一种的方法,包括混合选自以下的锌氨基酸卤化物前体:(a)四碱式氯化锌和氨基酸,和/或(b)四碱式氯化锌和在水基材料中的氨基酸。

[0063] 本发明还提供制备包含锌氨基酸卤化物的组合物,例如组合物1及其以下组合物的任一种的方法,包括混合选自以下的锌氨基酸卤化物前体:(a)四碱式氯化锌和氨基酸卤化物,和/或(b)四碱式氯化锌、在水基材料中氨基酸和氢卤酸。

[0064] 例如,在不同实施方案中,本发明提供方法,以(i)减少牙齿过敏,(ii)减少牙斑积累,(iii)减少或抑制去矿化和促进牙齿的再矿化,(iv)抑制口腔中微生物生物膜形成,(v)减少或抑制牙龈炎,(vi)促进口部溃疡或伤口的愈合,(vii)降低产酸菌的水平,(viii)提高非龋齿产生的和/或非牙斑形成的细菌的相对水平,(ix)减少或抑制龋齿形成,(x)减少、修复或抑制牙釉质的龋前损伤,例如,由定量光导荧光(QLF)或电气龋测定(ECM)测得,(xi)治疗、缓解或减少口干,(xii)清洁牙齿和口腔,(xiii)减少侵蚀,(xiv)增白牙齿;(xv)减少牙结石积累,和/或(xvi)促进全身健康,包括心血管健康,例如,通过降低经由口腔组织的全身感染的可能性;所述方法包括将如上所述的组合物1及其以下组合物的任一种施用到有需要的人的口腔,例如每天一次或多次。本发明还提供用于任何这些方法的组合物1及其以下的组合物。

[0065] 本发明还提供TBZC和氨基酸在制备包含锌氨基酸卤化物的口腔护理组合物中的用途。

[0066] 本发明还提供(i)自TBZC制备(例如,自锌氨基酸卤化物前体制备,所述前体选自(a)四碱式氯化锌和氨基酸卤化物,和/或(b)四碱式氯化锌、氨基酸和任选的氢卤酸)的锌氨基酸卤化物的用途,即减少和抑制牙釉质的酸侵蚀,清洁牙齿,减少细菌产生的生物膜和牙斑,减少牙龈炎,抑制龋齿和龋洞形成,和减少牙齿过敏;(ii)锌氨基酸卤化物前体在制备用于减少和抑制牙釉质的酸侵蚀,清洁牙齿,减少细菌产生的生物膜和牙斑,减少牙龈炎,抑制龋齿和龋洞形成,和减少牙齿过敏的组合物中的用途,所述前体选自(a)四碱式氯化锌和氨基酸卤化物,和/或(b)四碱式氯化锌、氨基酸和任选的氢卤酸。

[0067] 不希望受到理论的束缚,据信锌氨基酸卤化物的形成是经由锌卤化物形成,然后氨基酸残基围绕中间的锌配位而进行。使用TBZC与盐酸赖氨酸在水中的反应为例,TBZC($Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$)可以与赖氨酸和/或赖氨酸·HCl反应形成Zn-赖氨酸-氯化物络合物($ZnLys_3Cl_2$)的澄清溶液,其中 Zn^{2+} 位于八面体中心,在赤道平面上与分别来自两个赖氨酸的羧酸和胺基团的两个氧和两个氮原子配位。该锌在金属几何结构的顶端位置还经由其氮和羧基氧与第三个赖氨酸配位。

[0068] 在另一个实施方案中,锌阳离子与两个氨基酸残基和两个氯离子残基络合。例如,当所述氨基酸是赖氨酸时,所述络合物具有式 $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$ 。在该络合物中,Zn阳离子通过以来自 NH_2 基团的两个N原子和来自羧基的O原子在赤道平面上与两个赖氨酸配体配位。它表现出扭曲的四方锥体几何结构,其顶端位置由 Cl^- 原子占据。这种新的结构产生带正电的阳离子部分, Cl^- 阴离子与该阳离子部分结合形成离子盐。

[0069] TBZC和氨基酸的其它络合物是可能的,并且其准确形式部分地取决于前体化合物的摩尔比,例如,如果存在有限的卤化物时,无卤化物的络合物可以形成,例如, $ZnOLys_2$,其具有锥体几何结构,其赤道平面与上述化合物(Zn与来自不同赖氨酸的两个氧和两个氮原子结合)相同,其中锥体顶端由O原子占据。

[0070] 络合物和/或额外的络合物结构的混合物(例如涉及基于TBZC结构的多个锌离子)是可能的并且预期在本发明的范围内。当所述络合物是固体形式时,它们可以形成晶体,例

如呈水合形式。

[0071] 然而,无论一种或多种络合物的准确结构如何,锌和氨基酸的相互作用将不溶性TBZC转化为高度可溶的络合物。然而,随着在水中稀释度的增加,所述络合物解离,并且锌离子转化为不溶性氧化锌或TBZC。该动力学是意外的并且在施用后促进锌沉淀物沉积到牙齿上,这起到堵塞牙本质小管的作用,从而减少过敏,并且还将锌提供给牙釉质,其减少酸侵蚀、生物膜和牙斑形成。

[0072] 可以理解,其它氨基酸可以用于替代前述方案中的赖氨酸。也应当理解,尽管锌、氨基酸和卤化物可以主要呈前体材料形式或络合物形式,但是可以有某种程度的平衡,使得相比前体形式中的比例,实际在络合物中的材料比例可以不同,这取决于配制的准确条件、材料的浓度、pH、水的存在与否、其它带电荷分子的存在与否,等等。

[0073] 可以以任何口腔护理制剂的形式递送活性成分,所述制剂例如牙膏、凝胶、漱口剂、粉剂、乳膏、条、口香糖或本领域已知的任何其它形式。

[0074] 如果以漱口剂形式递送活性成分的话,需要所述益处的人用储液清洗并且唾液对储液的天然稀释将启动锌的沉淀。或者,此人可以将储液与合适量的水性稀释剂混合(例如对于TBZC-赖氨酸样品,约1份储液和8份水),并用所述混合物清洗。

[0075] 在另一个实施方案中,制备所述混合物并立即移入保留牙托(retaining tray)中,例如用于容纳增白凝胶的那些,并且此人可以佩戴该牙托达有效的时期。与所述混合物接触的牙齿将得以治疗。对于用于保留牙托,所述混合物可以呈低粘度液体或凝胶的形式。

[0076] 在另一个实施方案中,将所述储液、或储液与水的混合物,在凝胶制剂中施加到牙齿上,例如,其中所述凝胶可以停留在牙齿上面达延长的时期,用于有效治疗。

[0077] 在另一个实施方案中,在牙膏中提供活性成分。刷牙后,活性成分被唾液和水稀释,导致沉淀并形成沉积和阻塞颗粒。

[0078] 来自制剂的沉淀率可以通过调节储液中的络合物浓度和改变储液与水的比例而调节。越稀释的配方导致越快沉淀,并因此在需要快速治疗时是优选的。

[0079] 本发明的口腔护理组合物的益处众多。通过提供锌离子和可在口腔中释放锌离子的含锌化合物,本发明的口腔护理组合物提供抗微生物、抗牙斑、抗牙龈炎、抗臭、抗龋和抗牙结石的益处。阻塞颗粒和表面沉积物是含有锌(尤其是ZnO)的化合物,以及其它锌衍生物,其可将锌离子释放到口腔中并提供以上公认的多种益处。额外的益处包括但不限于抗附着、抗牙周炎和抗骨丢失、以及促进伤口愈合。

[0080] 第二个益处是锌离子的抗侵蚀特性,其通过氧化和水解而在牙齿表面形成抗侵蚀沉积物。表面沉积物以及阻塞颗粒,可以与酸反应并中和酸,因此保护牙齿表面不受酸侵蚀的影响。在这一点上,治疗导致的表面沉积物/阻塞越多,治疗越有效,并且因此优选TBZC-精氨酸和TBZC-赖氨酸。也注意到,当表面沉积物和阻塞颗粒使酸中和时,有益的锌离子和氨基酸(下述)可以被释放,提供不同于抗侵蚀的口腔护理益处。

[0081] 第三个益处是阻塞所致的抗敏感性益处。牙本质小管的阻塞导致敏感性减少。

[0082] 第四个益处是氨基酸相关的益处。阻塞颗粒和表面沉积物含有相应的氨基酸,例如精氨酸和赖氨酸。这些氨基酸提供多重益处。例如,碱性氨基酸导致牙斑的更高pH并可提供抗龋益处。另外,还预期精氨酸可以增加精氨酸水解细菌的活性,导致较健康的牙斑。还已知精氨酸促进伤口愈合和胶原完整性。

[0083] 所述组合物可包括锌氨基酸卤化物和/或其前体。可在原位与水反应形成锌氨基酸卤化物的前体包括(i) TBZC和氨基酸氢卤化物,或(ii) 氯化锌和氨基酸,或(iii) 锌离子源、氨基酸和氢卤酸,或者(iv) (i)、(ii)和/或(iii)的组合。在一个实施方案中,锌氨基酸卤化物可在室温下通过将前体在溶液例如水中混合而制得。原位形成提供轻松的制备。可使用所述前体替代首先必须形成锌氨基酸卤化物。在另一个实施方案中,允许自前体形成锌氨基酸卤化物的水来自唾液和/或清洗水,其在施用后与所述组合物接触。

[0084] 所述锌氨基酸卤化物是水溶性络合物,其自锌的卤酸加成盐(例如,氯化锌)和氨基酸而形成,或自氨基酸的卤酸加成盐(例如,盐酸赖氨酸)和锌离子源例如TBZC而形成,和/或自氢卤酸、氨基酸和锌离子源的所有三种的组合而形成。

[0085] 氨基酸的实例包括但不限于普通的天然氨基酸,例如:赖氨酸、精氨酸、组氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、硒代半胱氨酸、脯氨酸、丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯基丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、天冬氨酸和谷氨酸。在一些实施方案中所述氨基酸是中性或酸性氨基酸,例如,甘氨酸。

[0086] 如以下实施例所示,当所述络合物是自碱性氨基酸形成时,在用水稀释后锌自该络合物中沉淀是最明显的。因此,当需要在稀释后沉淀的情况下,碱性氨基酸可以是优选的。因此,在某些实施方案中,所述氨基酸是碱性氨基酸。至于“碱性氨基酸”是指天然存在的碱性氨基酸,例如精氨酸、赖氨酸和组氨酸、以及在分子中具有羧基和氨基的任何碱性氨基酸,其是水溶性的并提供pH约7或更高的水溶液。因此,碱性氨基酸包括但不限于精氨酸、赖氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、肌氨酸、组氨酸、二氨基丁酸、二氨基丙酸、其盐或其组合。在某些实施方案中,所述氨基酸是赖氨酸。在其它实施方案中,所述氨基酸是精氨酸。

[0087] 所述卤化物可以是氯、溴或碘,最典型地是氯。氨基酸和氢卤酸(例如, HCl、HBr或HI)的酸加成盐有时被称为氨基酸氢卤化物。因此氨基酸氢卤化物的一个实例是盐酸赖氨酸。另一个是盐酸甘氨酸。

[0088] 用于与氨基酸卤化物或氨基酸(在该情况下任选加上氢卤酸)组合的锌离子源是四碱式氯化锌。四碱式氯化锌(TBZC)或氯化锌氢氧化物一水合物是具有式 $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$ 的锌羟基化合物,也称为碱性氯化锌、羟基氯化锌或氯氧化锌。它是不溶于水的无色晶状固体。本发明的一个令人惊奇的优势是相比氧化锌, TBZC与氨基酸更有效地形成络合物。

[0089] 在某些实施方案中,在所述组合物中的锌氨基酸卤化物的量为所述组合物重量的0.05至30%。在某些实施方案中,前体(例如, TBZC和氨基酸氢卤化物)的存在量使得当化合成锌氨基酸卤化物时,所述锌氨基酸卤化物将以所述组合物重量的0.05至10%的量存在。在这些实施方案的任一个中,所述锌氨基酸卤化物的量可以因所需目的(例如洁齿剂或漱口剂)的不同而异。在其它实施方案中,所述锌氨基酸卤化物的量为所述组合物重量的至少0.1、至少0.2、至少0.3、至少0.4、至少0.5、至少1、至少2、至少3或至少4至最多30%。在其它实施方案中,所述锌氨基酸卤化物的量为所述组合物重量的小于9、小于8、小于7、小于6、小于5、小于4、小于3、小于2、小于1、小于0.5至0.05%。在其它实施方案中,所述量为所述组合物重量的0.05至5%、0.05至4%、0.05至3%、0.05至2%、0.1至5%、0.1至4%、0.1至3%、0.1至2%、0.5至5%、0.5至4%、0.5至3%或0.5至2%。

[0090] 在某些实施方案中, TBZC以所述组合物重量的0.05至10%的量存在。在其它实施方案中, TBZC的量为所述组合物重量的至少0.1、至少0.2、至少0.3、至少0.4、至少0.5、至少1、

至少2、至少3或至少4至最多10%。在其它实施方案中，TBZC的量为所述组合物重量的小于9、小于8、小于7、小于6、小于5、小于4、小于3、小于2、小于1、小于0.5至0.05%。在其它实施方案中，所述量为所述组合物重量的0.05至5%、0.05至4%、0.05至3%、0.05至2%、0.1至5%、0.1至4%、0.1至3%、0.1至2%、0.5至5%、0.5至4%、0.5至3%或0.5至2%。

[0091] 在某些实施方案中，氨基酸氢卤化物以0.05至30%重量的量存在。在其它实施方案中，所述量为至少0.1、至少0.2、至少0.3、至少0.4、至少0.5、至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少10、至少15、至少20至最多30%重量。在其它实施方案中，所述量为所述组合物重量的小于30、小于25、小于20、小于15、小于10、小于5、小于4、小于3、小于2或小于1至最少0.05%。

[0092] 在前体材料存在的情况下，它们优选以产生想要的锌氨基酸卤化物所需的近似摩尔比存在，尽管在某些制剂中可能需要一种材料或另一种过量，例如，为了针对其它制剂组分而平衡pH，为了提供额外抗菌的锌，或为了提供氨基酸缓冲剂。然而，优选地，卤化物的量是有限的，因为稍微限制卤化物水平促进锌与氨基酸的相互作用。

[0093] 在某些实施方案中，所述组合物中的锌的总量为所述组合物重量的0.05至8%。在其它实施方案中，锌的总量为所述组合物重量的至少0.1、至少0.2、至少0.3、至少0.4、至少0.5或至少1至最多8%。在其它实施方案中，所述组合物中的锌的总量为所述组合物重量的小于5、小于4、小于3、小于2、或小于1至0.05%。

[0094] 在某些实施方案中，锌与氨基酸的摩尔比为至少2:1。在其它实施方案中，所述摩尔比为至少1:1、至少1:2、至少1:3、至少1:4、2:1至1:4、1:1至1:4、1:2至1:4、1:3至1:4、2:1至1:3、2:1至1:2、2:1至1:1、或1:3。超过1:4，预期锌将完全溶解。

[0095] 在某些实施方案中，所述组合物是无水的。所谓无水，是指存在小于5%重量的水，任选地小于4、小于3、小于2、小于1、小于0.5、小于0.1至最少0%重量的水。

[0096] 当在无水组合物中提供时，前体，例如TBZC和氨基酸氢卤化物，将不明显地反应而形成锌氨基酸卤化物。当与足够量的水（其可以是唾液的形式和/或在所述组合物施用期间或之后用于清洗口腔的水的形式）接触时，则所述前体将反应而形成锌氨基酸卤化物，然后在进一步稀释时，将给牙齿提供含锌的沉淀物。

[0097] 载体代表所述组合物中并非所述锌氨基酸卤化物或其前体的所有其它材料。那么，载体的量是通过加入到所述锌氨基酸卤化物包括任何前体的重量中以达到100%的量。

[0098] 本发明的组合物可包含对保护和增强牙釉质和牙齿结构的强度和完整性和/或减少细菌和相关龋齿和/或牙龈疾病有活性的作用剂，其包括锌-氨基酸-卤化物络合物，或除了锌-氨基酸-卤化物络合物之外还包括所述作用剂。本文使用的活性成分的有效浓度将取决于所用的具体作用剂和递送系统。应理解，例如牙膏通常在使用时将用水稀释，而口腔清洗剂则通常不用。因此，牙膏中活性剂的有效浓度通常是口腔清洗剂所需的5-15倍。其浓度还将取决于所选的确切的盐或聚合物。例如，当以盐形式提供活性剂时，平衡离子将影响盐的重量，使得如果平衡离子较重，则在终产物中需要更多重量的盐以提供相同浓度的活性离子。精氨酸，如果存在的话，可以例如约0.1至约20wt%（表示为游离碱的重量）的水平存在，例如，约1至约10 wt %（对于消费者牙膏）或约7至约20 wt %（对于专业或处方治疗产品）。氟化物，如果存在的话，可以例如约25至约25,000 ppm的水平存在，例如约750至约2,000 ppm（对于消费者牙膏），或约2,000至约25,000 ppm（对于专业或处方治疗产品）。抗菌

剂的水平同样是不同的,用于牙膏的水平为用于口腔清洗剂的例如约5至约15倍。例如,三氯生牙膏可含有约0.3 wt %三氯生。

[0099] 所述口腔护理组合物可进一步包含一种或多种氟离子源,例如,可溶性氟化物盐。在本发明组合物中可采用各种产生氟离子的物质作为可溶性氟化物来源。合适的产生氟离子的物质的实例见于美国专利号3,535,421 (Briner等人);美国专利号4,885,155 (Parran, Jr.等人)和美国专利号3,678,154 (Widder等人)。代表性的氟离子源包括但不限于氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、单氟磷酸钠、氟硅酸钠、氟硅酸铵、氟化胺、氟化铵及其组合。在某些实施方案中,氟离子源包括氟化亚锡、氟化钠、单氟磷酸钠及其混合物。在某些实施方案中,本发明的口腔护理组合物也可含有氟离子源或提供氟的成分,其量足以提供约25ppm至约25,000ppm的氟离子,通常至少约500ppm,例如约500至约2000ppm,例如约1000至约1600ppm,例如约1450ppm。氟化物的适当水平将取决于具体应用。一般消费者使用的牙膏典型地具有约1000至约1500ppm,儿童牙膏中的含量略少。专业应用的洁齿剂或涂层(coating)可以具有多达约5,000或甚至约25,000ppm氟化物。可以将氟离子源加入到本发明的组合物中,在一个实施方案中其水平为所述组合物重量的约0.01 wt. %至约10 wt. %,或在另一个实施方案中为约0.03 wt. %至约5 wt. %,在另一个实施方案中为约0.1 wt. %至约1 wt. %。提供适当氟离子水平的氟化物盐的重量将明显基于该盐中平衡离子的重量而变化。

[0100] 在某些实施方案中,本发明的组合物包含氨基酸。在具体的实施方案中,所述氨基酸可以是碱性氨基酸。所谓“碱性氨基酸”是指天然存在的碱性氨基酸,例如精氨酸、赖氨酸和组氨酸、以及在分子中具有羧基和氨基的任何碱性氨基酸,其是水溶性的并提供pH约7或更高的水溶液。因此,碱性氨基酸包括但不限于精氨酸、赖氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、肌氨酸、组氨酸、二氨基丁酸、二氨基丙酸、其盐或其组合。在具体实施方案中,所述碱性氨基酸选自精氨酸、瓜氨酸和鸟氨酸。在某些实施方案中,所述碱性氨基酸是精氨酸,例如,1-精氨酸或其盐。

[0101] 在不同实施方案中,所述氨基酸以所述组合物总重量的约0.5 wt. %至约20 wt. %的量存在,所述组合物总重量的约0.5 wt. %至约10 wt. %的量存在,例如就洁齿剂而言,以所述组合物总重量的约1.5 wt. %、约3.75 wt. %、约5 wt. %或约7.5 wt. %的量存在,或例如就漱口剂而言,以约0.5-2 wt. %、例如约1%的量存在。

[0102] 本发明的组合物,例如,组合物1及其以下组合物,包括二氧化硅研磨剂,并可包含其它的研磨剂,例如,磷酸钙研磨剂,例如,磷酸三钙($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、羟基磷灰石($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)或磷酸二钙二水合物($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,在本文中有时也称为DiCa1)或焦磷酸钙;碳酸钙研磨剂;或研磨剂例如偏磷酸钠、偏磷酸钾、硅酸铝、煅烧氧化铝、皂土或其它含硅材料、或其组合。

[0103] 本文使用的其它二氧化硅研磨抛光材料,以及其它研磨剂,通常平均粒径范围为约0.1至约30微米、约5至约15微米。二氧化硅研磨剂可以是来自沉淀的二氧化硅或硅胶,例如美国专利号3,538,230 (Pader等人)和美国专利号3,862,307 (Digiulio)中描述的二氧化硅干凝胶。具体的二氧化硅干凝胶由W.R.Grace & Co., Davison Chemical Division以商品名Sylloid®销售。沉淀的二氧化硅材料包括由J. M. Huber Corp.以商品名Zeodent®销售的那些,包括名称为Zeodent 115和119的二氧化硅。这些二氧化硅研磨剂描述于美国专

利号4,340,583 (Wason)。在某些实施方案中,在根据本发明的口腔护理组合物的实践中使用的研磨剂材料包括硅胶和沉淀的无定形二氧化硅,其油吸值小于约100cc/100g二氧化硅并且范围在约45 cc/100 g至约70 cc/100 g 二氧化硅。使用ASTM Rub-Out Method D281测定油吸值。在某些实施方案中,二氧化硅为胶体颗粒,其平均粒径约3微米至约12微米、和约5至约10微米。特别用于本发明实践的低油吸二氧化硅研磨剂是由Davison Chemical Division of W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203以商品名Sylodent XWA[®]销售。Sylodent 650 XWA[®]是由胶体二氧化硅的颗粒组成的二氧化硅水凝胶,其水含量为29%重量,平均直径为约7至约10微米,油吸小于约70cc/100g二氧化硅,是有用于本发明实践的低油吸二氧化硅研磨剂的实例。

[0104] 本发明的口腔护理组合物还可以包含增加当刷洗口腔时所产生的泡沫量的作用剂。增加泡沫量的作用剂的示例性实例包括但不限于聚氧乙烯和某些聚合物(包括但不限于海藻酸盐聚合物)。聚氧乙烯可增加本发明的口腔护理载体组分所产生的泡沫量和泡沫厚度。聚氧乙烯通常还称为聚乙二醇(“PEG”)或聚环氧乙烷。适合于本发明的聚氧乙烯的分子量为约200,000至约7,000,000。在一个实施方案中,分子量为约600,000至约2,000,000,在另一个实施方案中,分子量为约800,000至约1,000,000。Polyox[®]是由Union Carbide生产的高分子量聚氧乙烯的商品名。聚氧乙烯可以本发明的口腔护理组合物的口腔护理载体组分的重量的约1%至约90%的量存在,在一个实施方案中为约5%至约50%,在另一个实施方案中为约10%至约20%。当存在时,在口腔护理组合物中的起泡剂的量(即,单剂量)是约0.01至约0.9%重量,约0.05至约0.5%重量,在另一个实施方案中为约0.1至约0.2%重量。

[0105] 可用于本发明的组合物可含有阴离子型表面活性剂,例如:

[0106] i. 高级脂肪酸单甘油酯单硫酸盐的水溶性盐,例如氢化椰子油脂肪酸的单硫酸化单甘油酯的钠盐,如N-甲基N-椰油基牛磺酸钠、椰油单甘油酯硫酸钠,

[0107] ii. 高级烷基硫酸盐,例如月桂基硫酸钠,

[0108] iii. 高级烷基-醚硫酸盐,例如式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ 的高级烷基-醚硫酸盐,其中m为6-16,例如10,n为1-6,例如2、3或4,X为Na或K,例如月桂基聚氧乙醚(2)硫酸钠($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$),

[0109] iv. 高级烷基芳基磺酸盐,例如十二烷基苯磺酸钠(月桂基苯磺酸钠),

[0110] v. 高级烷基磺基乙酸盐,例如月桂基磺基乙酸钠(十二烷基磺基乙酸钠)、1,2-羟基丙磺酸盐的高级脂肪酸酯、磺基月桂酸盐(sulfocolaurate)(N-2-乙基月桂酸钾磺基乙酰胺)和月桂基肌氨酸钠。

[0111] 所谓“高级烷基”是指例如 C_6 - 30 烷基。在具体的实施方案中,阴离子型表面活性剂选自月桂基硫酸钠和月桂基醚硫酸钠。阴离子型表面活性剂可以以有效量存在,例如占制剂重量的 $> 0.01\%$,但其浓度不会刺激口腔组织,例如 $< 10\%$,且最佳浓度取决于具体的制剂和具体的表面活性剂。例如,用于漱口剂的浓度通常是用于牙膏的浓度的十分之一左右。在一个实施方案中,阴离子型表面活性剂在牙膏中以约0.3%重量至约4.5%重量、例如约1.5%重量存在。本发明组合物可任选含有表面活性剂的混合物,例如包含阴离子型表面活性剂和其他表面活性剂,所述其他表面活性剂可以是阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、两性离子型表面活性剂或非离子型表面活性剂。一般而言,表面活性剂是在宽pH范围内相当稳定的那些表面活性剂。表面活性剂在例如美国专利号3,959,458 (Agricola等

人);美国专利号3,937,807 (Haefele);和美国专利号4,051,234 (Gieske等人)中有更充分的描述。在某些实施方案中,可用于本文的阴离子型表面活性剂包括在烷基中具有约10至约18个碳原子的烷基硫酸盐的水溶性盐,和具有约10至约18个碳原子的脂肪酸的磺化单甘油酯的水溶性盐。月桂基硫酸钠、月桂酰肌氨酸钠和椰油单甘油酯磺酸钠是这类阴离子型表面活性剂的实例。在具体的实施方案中,本发明的组合物,例如,组合物1及其以下组合物,包含月桂基硫酸钠。

[0112] 表面活性剂或相容的表面活性剂的混合物可以存在于本发明的组合物中,占所述组合物总重量的约0.1%至约5.0%,在另一实施方案中占约0.3%至约3.0%,和在另一实施方案中占约0.5%至约2.0%。

[0113] 在本发明的不同实施方案中,所述组合物包含抗牙结石(牙结石控制)剂。合适的抗牙结石剂包括但不限于磷酸盐和多磷酸盐(例如焦磷酸盐)、聚氨基丙磺酸(AMPS)、六偏磷酸盐、柠檬酸锌三水合物、多肽、聚烯烃磺酸盐、聚烯烃磷酸盐、二膦酸盐。本发明因此可包含磷酸盐。在具体的实施方案中,这些盐是碱金属磷酸盐,即碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物的盐,例如,钠、钾或钙盐。本文使用的“磷酸盐”包括口腔可接受的单磷酸盐和多磷酸盐,例如, P_{1-6} 磷酸盐,例如单体磷酸盐例如一碱式、二碱式或三碱式磷酸盐;二聚体磷酸盐例如焦磷酸盐;和多聚磷酸盐,例如六偏磷酸钠。在具体的实例中,所选磷酸盐选自碱金属二碱式磷酸盐和碱金属焦磷酸盐,例如,选自磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、磷酸二钙二水合物、焦磷酸钙、焦磷酸四钠、焦磷酸四钾、三聚磷酸钠及它们任何两种或更多种的混合物。在具体的实施方案中,例如所述组合物包含焦磷酸四钠($Na_4P_2O_7$)、焦磷酸钙($Ca_2P_2O_7$)和磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)的混合物,例如,其量为约3-4%的磷酸氢二钠和约0.2-1%的每种焦磷酸盐。在另一个实施方案中,所述组合物包含焦磷酸四钠(TSPP)和三聚磷酸钠(STPP)($Na_5P_3O_{10}$)的混合物,例如,其比例为TSPP约1-2%和STPP约7%至约10%。这样的磷酸盐以以下量提供:所述量有效减少牙釉质侵蚀,帮助清洁牙齿,和/或减少牙齿上的牙结石积累,例如其量为所述组合物重量的2-20%,例如,约5-15%。

[0114] 本发明的口腔护理组合物还可包含调味剂。用于本发明的实践的调味剂包括但不限于精油以及各种调味醛、酯、醇和类似材料。所述精油的例子包括留兰香油、薄荷油、冬青油、黄樟油、丁香油、鼠尾草油、桉树油、牛至油、肉桂油、柠檬油、酸橙油、葡萄柚油和柑桔油。还有用的是诸如薄荷醇、香芹酮和茴香脑之类的化学品。某些实施方案采用薄荷和留兰香的油。可将调味剂掺入口腔组合物中,其浓度为约0.1至约5%重量,例如约0.5至约1.5%重量。

[0115] 本发明的口腔护理组合物还可包含调节剂的粘度或提高其它成分的溶解度的其它聚合物。这样的其它聚合物包括聚乙二醇、多糖(例如纤维素衍生物,例如羧甲基纤维素,或多糖树胶,例如黄原胶或角叉菜胶)。酸性聚合物,例如聚丙烯酸酯凝胶,可按其游离酸或者部分或全部中和的水溶性碱金属(例如钾与钠)或铵盐的形式提供。

[0116] 可以存在二氧化硅增稠剂,其在水性介质中形成聚合结构或凝胶。注意,这些二氧化硅增稠剂在物理上和功能上不同于也存在于所述组合物中的颗粒状二氧化硅研磨剂,因为二氧化硅增稠剂是极细的并且提供极少的或不提供研磨功能。其它增稠剂是羧乙烯基聚合物、角叉菜胶、羟乙基纤维素以及纤维素醚的水溶性盐例如羧甲基纤维素钠和羧甲基羟乙基纤维素钠。还可以掺入天然树胶,例如梧桐胶、阿拉伯胶和西黄蓍胶。胶态硅酸铝镁也

可以用作增稠组合物的成分,用于进一步改进组合物的质地。在一些实施方案中,使用按所述组合物总重量计约0.5至约5.0%的量的增稠剂。

[0117] 本发明的组合物可包含阴离子聚合物,例如其量为约0.05至约5%。这样的作用剂已知通常用于洁齿剂,尽管并非用于该特定应用,但用于本发明的作用剂公开于美国专利号5,188,821和5,192,531;并且包括合成的阴离子聚合聚羧酸酯,例如马来酸酐或酸与另一可聚合的烯属不饱和单体的1:4至4:1共聚物,优选分子量(M.W.)为约30,000至约1,000,000、最优选约30,000至约800,000的甲基烯基醚/马来酸酐。这些共聚物可得自例如Gantrez,例如AN 139 (M.W.500,000)、AN 119 (M.W.250,000),优选S-97药品级(M.W.700,000),可得自ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805。增强剂当存在时,其量的范围为约0.05%重量至约3%重量。其它有效的聚合物包括例如马来酸酐与丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮或乙烯的1:1共聚物,后者可作为例如Monsanto EMA No.1103 (M.W.10,000)和EMA Grade 61得到;和丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯或甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯、异丁基烯基醚或N-乙烯基-2-吡咯烷酮的1:1共聚物。通常合适的是聚合的烯属或烯键式不饱和羧酸,其含有活化的碳-碳烯属双键和至少一个羧基,即,含有烯属双键的酸,所述双键在聚合中容易起作用,因为其在单体分子中存在相对于羧基位于 α - β 位置,或作为末端亚甲基的一部分存在。此类酸的例子是丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 α -氯代丙烯酸、巴豆酸、 β -丙烯酰氧基丙酸、山梨酸、 α -氯代山梨酸、肉桂酸、 β -苯乙基丙烯酸、黏康酸、衣康酸、柠康酸、甲基富马酸、戊烯二酸、乌头酸、 α -苯基丙烯酸、2-苄基丙烯酸、2-环己基丙烯酸、欧白芷酸、伞形酸、富马酸、马来酸和酸酐。可与此类羧酸单体共聚的其它不同烯属单体包括乙酸乙烯酯、氯乙烯、马来酸二甲酯等。共聚物含有足够的羧酸盐基团以具有水溶性。

[0118] 另一类聚合作用剂包括含有取代的丙烯酰胺的均聚物和/或不饱和磺酸和其盐的均聚物的组合物,尤其是在聚合物基于不饱和磺酸的情况下,所述不饱和磺酸选自丙烯酰胺基烷磺酸,例如2-丙烯酰胺2甲基丙磺酸,其分子量约为约1,000至约2,000,000,描述于美国专利号4,842,847 (1989年6月27日,Zahid)中。另一类有用的聚合作用剂包括聚氨基酸,其含有一定比例的阴离子表面-活性氨基酸,例如天冬氨酸、谷氨酸和磷酸丝氨酸,例如公开于美国专利号4,866,161 (Sikes等人)。

[0119] 口腔组合物可包含显著水平的水。在制备商业口腔组合物中使用的水应是去离子的,并且不含有有机杂质。组合物中的水量包括加入的游离水,加上由其它物质引入的量。

[0120] 在口腔组合物的某些实施方案中,还需要的是,加入湿润剂,以防止组合物在暴露于空气时硬化。某些湿润剂还可以赋予洁齿组合物合乎需要的甜味或香味。合适的润湿剂包括可食用的多羟基醇例如甘油、山梨醇、木糖醇、丙二醇以及其它多元醇和这些润湿剂的混合物。在本发明的一个实施方案中,主要润湿剂是甘油,其可以大于25%、例如25-35%、约30%的水平存在,其它润湿剂为5%或更少。

[0121] 除了上述组分之外,本发明的实施方案还可以含有各种任选的洁齿剂成分,其中的一些如下所述。任选的成分例如包括但不限于粘合剂、起泡剂、调味剂、甜味剂、其它抗牙斑剂、研磨剂和着色剂。这些及其它任选的组分进一步描述于美国专利号5,004,597 (Majeti);美国专利号3,959,458 (Agricola等人)和美国专利号3,937,807 (Haefele),所有都通过引用结合到本文中。

[0122] 除非另外指明,否则本说明书中给出的组合物成分的所有百分比是基于100%的总组合物或制剂重量计的百分比。

[0123] 除非另外明确指出,否则用于本发明的组合物和制剂中的成分优选地是美容上可接受的成分。所谓“美容上可接受的”是指适合用于局部施用到人类皮肤的制剂。美容上可接受的赋形剂,例如,是在本发明的制剂所预期的量和浓度中适合外用的赋形剂,并且包括例如美国食品和药品管理局的“一般认为安全”(GRAS)的赋形剂。

[0124] 本文提供的组合物和制剂是根据其成分而描述和要求保护,这在本领域是常见的。本领域技术人员显而易见的是,所述成分在某些情况下可以彼此反应,使得最终制剂的真实组成可能并非准确对应于所列成分。因此,应当理解,本发明扩展至所列成分的组合物。

[0125] 如全文所用,范围用作用于描述该范围内的每个值和所有值的速记。可选择该范围内的任何值作为该范围的端值。另外,本文引用的所有参考文献通过引用全部结合到本文中。若本公开中的定义与所引用参考文献的定义相冲突时,以本公开为准。

[0126] 除非另外指明,否则说明书中此处和别处表达的所有百分比及量均应该理解为重量百分比。给出的量是基于材料的活性重量。

实施例

[0127] 实施例1

[0128] 比较TBZC的Zn浓度与TBZC和多种氨基酸。将成分分散在水中,平衡1小时,通过原子吸收分析上清液的游离Zn²⁺。表1显示TBZC和与不同氨基酸混合的TBZC的游离Zn浓度的比较。

[0129] 表1

[0130]

	游离Zn (ppm)
TBZC+精氨酸(4+4%)	1819.00
TBZC+赖氨酸-HCl (4+4%)	6000.00
TBZC+赖氨酸(4+4%)	5000.00
TBZC (4%)	64.80

[0131] 表1(以上)所示数据证明当加入氨基酸时锌溶解度的急剧增加。例如,当加入精氨酸时,溶解度增加28倍,当盐酸赖氨酸与TBZC混合时,溶解度增加接近100倍。

[0132] 实施例2

[0133] 使用赖氨酸、甘氨酸和精氨酸作为氨基酸,制备TBZC-氨基酸络合物的稳定溶液,用于进一步测试。

[0134] A. TBZC-赖氨酸: 样品A1, TBZC-赖氨酸,制备如下:在室温下,将2.7601g (0.005mol) TBZC粉末缓慢加入1M赖氨酸水溶液(0.05mol赖氨酸,在50ml去离子水中)。将混合物搅拌3小时。未反应的TBZC通过离心,再通过0.45μm膜过滤除去。在酸消化后,通过原子吸收光谱法测定锌浓度。

[0135] 表2

	TBZC	赖氨酸
[0136] 加入的量	2.7601g, 0.005mol	7.3101g, 0.05mol
终溶液的 pH	10.8	
储液的 Zn 含量(w/w%)	1.95%	
用于处理的储液:水的比例(v/v)	1:8	

[0137] 重复该程序以形成样品A2,因为实验变异, 其具有稍微较低的锌含量:

[0138] 表3

	TBZC	赖氨酸
[0139] 加入的量	2.7612g, 0.005mol	7.3097g, 0.05mol
终溶液的 pH	10.7	
储液的 Zn 含量(w/w%)	1.44%	
用于处理的储液:水的比例(v/v)	1:8	

[0140] B. TBZC-甘氨酸: 样品B, TBZC-甘氨酸, 制备如下: 在室温下, 将2.7599g (0.005mol) TBZC粉末缓慢加入1M赖氨酸水溶液(0.05mol甘氨酸, 在50ml去离子水中)。将混合物搅拌3小时。未反应的TBZC通过离心, 再通过0.45 μ m膜过滤除去。在酸消化后, 通过原子吸收光谱法测定锌浓度。

[0141] 表4

[0142]

	TBZC	甘氨酸
加入的量	2.7599g, 0.005mol	7.3540g, 0.05mol
终溶液的 pH	6.7	
储液的 Zn 含量(w/w%)	2.78%	
用于处理的储液:水的比例(v/v)	1:8	

[0143] C. TBZC-精氨酸: 样品C1, TBZC-精氨酸, 制备如下。在约37 $^{\circ}$ C, 在搅拌下, 将TBZC加入精氨酸水溶液(0.05mol精氨酸, 在50ml去离子水中)。将混合物搅拌约2小时, 然后高速离心以分离未反应的TBZC。上清液通过0.45 μ m膜过滤。在酸消化后, 通过原子吸收光谱法测定锌浓度。

[0144] 表5

	TBZC	精氨酸
[0145] 加入的量	2.7608g, 0.005mol	8.7104g, 0.05mol
终溶液的 pH	11.3	
储液的 Zn 含量(w/w%)	2.50%	
用于处理的储液:水的比例(v/v)	1:8	

[0146] 重复该程序以形成样品C2, 这次使用更高浓度的TBZC, 以及用更高的最终水稀释。

[0147] 表6

	TBZC	精氨酸
[0148] 加入的量	5.5186g, 0.01mol	8.7145g, 0.05mol
终溶液的 pH	10.4	
溶液的 Zn 含量(w/w%)	1.53%	
用于处理的储液:水的比例(v/v)	1:15	

[0149] 实施例3

[0150] TBZC-氨基酸溶液当施用到牙齿并稀释而触发沉淀时,显示出能有效阻塞牙本质小管。这种沉积和小管阻塞应减少敏感性并提供锌库以帮助保护牙釉质免遭侵蚀和细菌定殖。

[0151] 牙本质切片制备如下:将完整人牙齿切割成薄的牙本质切片(厚度约800微米),指定测试面,用约600砂(grit)的砂纸打磨所述测试面以除去所述测试面上的任何牙釉质,用Buehler抛光布和5微米Buehler氧化铝抛光所述测试面,在1% (重量)柠檬酸溶液中将所述牙本质切片酸蚀刻约20秒,对所述牙本质切片超声处理10分钟,和在磷酸盐缓冲盐水(PBS, pH 7.4, Gibco目录号10010)中贮存所述牙本质切片。

[0152] 在共聚焦显微镜上对人牙本质部分的薄切片成像,用于基线表征。以XYZ模式采集顶视图,并以XZY模式采集侧视图。用50x物镜和用x4数字放大,采集典型图像。当需要较低放大倍数的更全面视图时,以x1数字放大采集图像。

[0153] 使用各自的处理溶液,按照以下给出的程序,处理人牙本质部分的薄切片。三种不同的处理程序包括A)用测试溶液(TBZC-精氨酸、TBZC-甘氨酸和TBZC-赖氨酸)处理1小时, B)用替代方法,用TBZC-赖氨酸处理,和C)用更短持续时间和更多重复来处理。在共聚焦显微镜下检查处理的薄切片表面的阻塞和沉积迹象。使用与先前处理相同或基本相同的处理程序,相同的TBZC-氨基酸溶液,和在大多数情况下相同批次的处理溶液,在处理盘上进行重复处理。在一次或多次重复处理后,采集共聚焦图像以监测额外阻塞和沉积的进展。

[0154] A. 用TBZC-精氨酸、TBZC-赖氨酸和TBZC甘氨酸的一小时处理:将TBZC-氨基酸的储液与水混合后加入牙本质盘。TBZC-氨基酸的储液首先在小管中与适量的水混合,如表2、3、4、5和6所示(例如,1mL储液与8 mL去离子水,用于比例为1:8储液:水的系统)。在数秒种内,将牙本质切片加到小管中并将小管盖帽和贮存于37°C温箱达1小时,进行处理。在处理结束时,从温箱中取出小管,并用移液管取出液体和沉淀(如果有的话)。将牙本质盘清洗4次,每次用1mL PBS (pH=7.4)溶液。用纸巾干燥牙本质盘。

[0155] 具有类似锌浓度的3个不同的TBZC-氨基酸络合物系统以不同速率产生不同量的沉淀。TBZC-赖氨酸在起始混合后立即或在数秒中内产生沉淀,在1小时孵育结束时在小管底部可见白色沉淀。TBZC-精氨酸在起始混合后不产生沉淀,但系统变浑浊并且在1小时孵育结束时在小管底部可见一些沉淀。TBZC-甘氨酸不产生任何沉淀,并且在1小时孵育期自始至终都保持透明和澄清。

[0156] 在1小时处理后,TBZC-精氨酸基本上完全阻塞牙本质小管并在牙本质切片的表面上形成基本上完全的覆盖。2批次的络合物溶液(来自以上实施例2的C1和C2)在功效上显示出无定性差异。

[0157] 共聚焦图像的演化指示渐进的沉积和阻塞。基线图像指示开放的小管和开口之间的洁净表面。在单次处理后,观察到明显的小管阻塞,以及小管开口之间的明显沉积。在第

二次和第三次处理后,基本上所有小管开口都被阻塞并且基本上小管开口之间的所有表面都被沉积物覆盖。侧视图指示一些沉积物的存在,其厚度为个位数以上的微米或更厚。在两个单独的牙本质盘上进行实验,结果在定性上是相同的。

[0158] TBZC-赖氨酸也显示出基本上阻塞牙本质小管并形成相当多的表面沉积物,尤其是在每次1小时的重复处理后。

[0159] 共聚焦图像再次显示进展。基线图像指示开放的小管和开口之间的洁净表面。在一次处理后,观察到小管开口之间的一些沉积,和一些小管至少被部分地阻塞。在二次处理后,结果与第一次处理后没有定性上的差异。尽管代表重复实验的两个盘,定性地显示最初两次处理之间没有不同结果,但在第三次处理后两个牙本质盘之间的结果有更显著差异。在一个盘上,有大量的表面沉积物和一些阻塞。在第二个盘上,有完全覆盖表面的沉积物,以及完全阻塞。在重复处理时沉积/阻塞的显著增加表明,盘表面被先前的处理条件化并且在后续处理期间能够接受更多沉积物/阻塞物。用来自以上实施例2的溶液A1和A2也观察到类似结果。

[0160] 共聚焦图像显示TBZC-甘氨酸在每次1小时的重复处理后提供有限的阻塞和表面沉积物。尽管TBZC-甘氨酸并非无效,但沉积不如TBZC-赖氨酸或TBZC-精氨酸的那样明显。基线图像指示开放的小管和小管开口之间的洁净表面。在一次处理后,图像指示极少(如果有的话)的阻塞和表面沉积物。在两次处理后也是同样。在三次处理后,两个盘显示相同沉积物。因此,相比TBZC-精氨酸或TBZC-赖氨酸,TBZC-甘氨酸至少在所测浓度时具有阻塞牙本质小管和在表面形成沉积物的更有限的能力。

[0161] *B. 用TBZC-赖氨酸的替代处理程序:* 在替代程序中,尤其是对于TBZC-赖氨酸样品,将牙本质盘首先加入到TBZC-赖氨酸储液,随后加入合适量的水。其余的处理程序与对于1小时处理的默认程序相同。

[0162] 以下观察结果促成了替代方法的使用:在TBZC-赖氨酸储液和全部量的水混合后数秒钟内发生沉淀。在该替代处理方法中,允许盘接触TBZC-赖氨酸储液,然后再加水。这种变化将允许盘表面与初生沉淀相互作用,可能导致更明显的表面沉积和阻塞。另一方面,可以想得到,在重复处理时,储液可能溶解一些已有的表面沉积物和/或阻塞颗粒。

[0163] 用该替代方法处理的牙本质盘的共聚焦图像指示表面沉积和阻塞的成功。在替代处理后可观察到发生明显的表面沉积和小管阻塞。这支持了以下方案:施用更浓的TBZC-氨基酸络合物溶液,然后稀释以触发沉淀。

[0164] *C. 用较短持续时间(1分钟)的重复处理:* 在这种用较短持续时间的重复处理中,对牙本质盘每次处理1分钟,而非1小时。另外,进行更多次重复处理。另外,处理程序与以上部分A所给出的相同。

[0165] 如前所述,当TBZC-赖氨酸与合适量的水混合时立即发生沉淀。TBZC-赖氨酸系统的快速反应使得能够进行短而有效的处理,这比包括在以上讨论的默认和替代处理方法中的1小时处理更优选。预期短持续时间,例如每次1分钟,结合多次重复以补偿每次处理中可能的功效损失,可为典型的使用者提供更愉快的体验和更好的依从性。

[0166] 用该方法处理3次和6次的牙本质盘的共聚焦图像证实了该处理方法的價值。每次持续仅1分钟的3次处理后,可见明显的表面沉积和阻塞。6次处理后可见类似结果。在较低分辨率采集的图像指示该现象是普遍的。

[0167] 因此,对于TBZC-赖氨酸可采用短的处理持续时间。如果需要的话,处理持续时间可以进一步缩短到不足1分钟,而不会明显妨碍功效。

[0168] 尽管以上测试显示了一系列浓度的TBZC-氨基酸的功效,但许多其它浓度也有效产生沉淀并导致表面沉积。要注意的是,甚至是在缺乏肉眼可见的沉淀形成(因为不适宜的浓度和/或短的处理持续时间)的情况下,可由显微颗粒的形成而导致表面沉积和/或小管阻塞。这样的作用可能使得有必要超过3次重复处理,以达到明显的或完全的表面覆盖和小管阻塞。在这一点上,活性成分的可操作的浓度和可操作的处理持续时间乐于比根据上述实施例和随后3段可推测的更宽的范围。

[0169] 使用样品A1 (TBZC-赖氨酸),用1:1稀释度(0.975wt%锌)在1小时内可以形成一些沉淀,并且在1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8和1:9稀释度(以重量计,分别是0.65%、0.488%、0.39%、0.325%、0.278%、0.244%、0.217%、0.195%的锌)可见明显的沉淀量。更高的稀释度预期也是有效的,并且通常在更高稀释度中沉淀发生得更快。因此,稀释度1:1和以上(锌浓度为约0.975%和更低)的TBZC-赖氨酸样品将产生沉淀并导致沉积。

[0170] 使用样品A2 (TBZC-赖氨酸),用1:6和1:7稀释度(以重量计,0.205%和0.18%的锌)可见沉淀,并且更高的稀释度预期也同样有效。因此,锌浓度为0.205wt%和更低的TBZC-赖氨酸样品将有效产生沉淀和沉积。与样品A1的差异是因为样品变化所致。

[0171] 使用样品C2 (TBZC-精氨酸),用1:5、1:11、1:12、1:13和1:14稀释度(以重量计,0.255%、0.128%、0.118%、0.109%和0.102%的锌)可见沉淀。更高的稀释度预期也是有效的。通常在更高稀释度中沉淀发生得更快。因此,锌浓度为0.255wt%或更低的TBZC-精氨酸样品将有效产生沉淀和沉积。

[0172] 沉淀含有氧化锌和其它含锌种类(例如氢氧化锌)以及相应的氨基酸。如果沉淀没有用水清洗时,氨基酸含量特别高。

[0173] 不希望受到理论的束缚,推定牙本质表面的沉积物由双组分结构组成,例如以核-壳形式,或以双层方式。外层由无定形锌种类(其并非ZnO)组成。外层还含有氨基酸。可通过简单的水清洗容易地除去外层。外层之下是主要由ZnO以及氨基酸组成的组分。

[0174] 更复杂的结构将控制释放的概念带到一个新的水平。起初,启用控制释放的概念是因为锌可以随时间的推移而从ZnO中释放,以及氨基酸从沉积物中释放。现在,具有这种新结构,我们具有更可溶的锌和氨基酸的外层,和较低溶解度的内层。

[0175] 本发明的独特方面是提供控制释放系统和用于在延长的时间周期内持续释放锌离子和氨基酸的方法。阻塞颗粒和表面沉积物可在延长的时间周期内将锌离子和氨基酸释放到唾液或牙斑液体中,在比典型的现有制剂长得多的时间周期内提供口腔护理益处。

[0176] 阻塞颗粒和表面沉积物的结构特别适于锌离子和氨基酸的控制释放。如上所述,推定这些颗粒和沉积物具有主要包含非ZnO锌种类和氨基酸的外层,和主要包含ZnO和一些氨基酸的内层。外层在清洗期间可以容易地溶解,因此提供锌和氨基酸源,用于快速释放。这可能是因为两个因素。首先,非-ZnO锌种类可能具有大于ZnO的溶解度。第二,氨基酸,例如精氨酸和赖氨酸,可以增强含锌化合物的溶解度。内层可以在长时间周期内溶解,因此提供锌和氨基酸源,用于更持续的释放。

[0177] TBZC-氨基酸可以促进生物膜聚集。聚集物不有效附着在牙表面和因此可以被更容易地除去。因此,生物膜聚集的促进是额外的生物相关益处。

[0178] 实施例4

[0179] 包含TBZC-赖氨酸、1450 ppm氟化物和磷酸盐的本发明的示例性的洁齿剂,描述于下表7。

[0180] 表7

[0181]

成分	%重量
PEG600	3
CMC-7	0.65
黄原胶	0.2
山梨醇	27
甘油	20
糖精	0.3
焦磷酸四钠	0.5
焦磷酸钙	0.25
磷酸氢二钠	3.5
氟化钠 (以提供 1450 ppm 氟化物)	0.32
二氧化钛	0.5
研磨剂二氧化硅	8
增稠剂二氧化硅	8
月桂基硫酸钠	1.5
调味剂	1.2
TBZC-赖氨酸	7 (TBZC[2]+赖氨酸[5])
水	足量

[0182] 实施例5

[0183] 本发明的示例性的漱口剂制剂描述于表8 (以下)。

[0184] 表8

[0185]

成分	%重量
山梨醇	5.5
甘油	7.5
丙二醇	7
糖精钠	0.02
柠檬酸(无水)	0.05
TBZC	0.028
L-赖氨酸	0.05
调味剂/染料	0.12
山梨酸钾	0.05
椰油酰胺基丙基甜菜碱	1
水	足量
总计	100

[0186] 尽管对于具体的实施例描述了本发明,所述实施例包括进行本发明的现有优选的模式,但本领域技术人员将会知道,上述系统和技术有多种变动和改变。应当知道,可以使

用其它实施方案,并且在不偏离本发明的范围的情况下可以进行结构和功能的改动。因此本发明的范围应如所附权利要求书所述进行宽泛地解释。