



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101098676 B

(45) 授权公告日 2010.12.15

(21) 申请号 200580046359.1

(22) 申请日 2005.12.13

(30) 优先权数据

371205/2004 2004.12.22 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.07.11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2005/022831 2005.12.13

(87) PCT申请的公布数据

W02006/068001 JA 2006.06.29

(73) 专利权人 狮王株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 福田康 齐藤浩一

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 陈昕

(51) Int. Cl.

A61K 8/64 (2006.01)

A61K 8/21 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

(56) 对比文件

JP 2001288061 A, 2001.10.16, 全文.

JP 2001226243 A, 2009.08.21, 全文.

JP 200006325 A, 2000.02.29, 全文.

审查员 张路

权利要求书 1 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

含有水解丝的口腔用组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种口腔用组合物,其特征在于,含有以总氮量和氨基氮量计算的数均分子量为200~6000的水解丝和氟化合物。

1. 口腔用组合物,其特征在于,含有以总氮量和氨基氮量计算的数均分子量为 200 ~ 6000 的水解丝素和氟化合物,

所述水解丝素的数均分子量由分子中的总氮量、氨基氮量、组成氨基酸的平均分子量按下述式 (1) 算出:

$$\text{数均分子量} = \frac{(\text{组成氨基酸的平均分子量} - 18) \times \text{总氮量}}{\text{氨基氮量}} + 18 \quad (1)$$

上式 (1) 中,组成氨基酸的平均分子量用通常的氨基酸分析求出的组成氨基酸的存在比率乘以各氨基酸的分子量所得的数值之和来表示,总氮量通过气相色谱法测定,氨基氮量通过甲醛滴定法测定,

所述水解丝素的配合量为组合物总量的 0.1 ~ 10 质量%,氟化合物的配合量为组合物总量的 0.02 ~ 3 质量%。

2. 权利要求 1 所述的口腔用组合物,其中,所述水解丝素通过磷酸水解而得。

3. 权利要求 1 或 2 所述的口腔用组合物,其特征在于,还含有水难溶性非离子型抗菌剂和表面活性剂,所述表面活性剂选自平均添加摩尔数为 5 ~ 100 的聚氧乙烯氢化蓖麻油和烷基硫酸酯盐。

4. 权利要求 1 或 2 所述的口腔用组合物,其特征在于,还含有水难溶性非离子型抗菌剂和醇,所述醇选自丙二醇、聚乙二醇 200 ~ 6000、乙二醇、丙三醇、山梨糖醇和乙醇的至少 1 种。

5. 权利要求 3 所述的口腔用组合物,其中,所述水难溶性非离子型抗菌剂为三氯生或异丙基甲酚。

6. 权利要求 4 所述的口腔用组合物,其中,所述水难溶性非离子型抗菌剂为三氯生或异丙基甲酚。

7. 权利要求 3 所述的口腔用组合物,其中,所述水难溶性非离子型抗菌剂的配合量为组合物总量的 0.01 ~ 2 质量%,并且表面活性剂的配合量为组合物总量的 0.1 ~ 5 质量%。

8. 权利要求 4 所述的口腔用组合物,其中,所述水难溶性非离子型抗菌剂的配合量为组合物总量的 0.01 ~ 2 质量%,并且醇的配合量为组合物总量的 0.1 ~ 50 质量%。

含有水解丝的口腔用组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及如下的口腔用组合物:通过在牙齿上覆盖对牙齿的牙本质具有高吸附性能的水解丝来阻隔成为龋齿成因的菌或酸、酶等,有效保护牙齿,并提高氟或抗菌剂的滞留性,显著预防牙质的溶解·分解,从而飞跃性地提高牙本质的龋齿预防效果。

背景技术

[0002] 以往,作为使有效成分对牙齿发挥作用的方法,一直采用牙膏、漱口水、凝胶、片剂、树胶(gummy)、口香糖等方法。但是,存在牙膏或漱口水吐出后在口腔中的有效成分的量不足,乳膏和凝胶的使用性差,嵌入固体的情况下会伴随痛苦的问题。另外,在所有的情况下都存在因唾液的清净作用导致有效成分的浓度降低、效果降低的问题。

[0003] 另一方面,牙本质比牙釉质更具有多孔且富含有机质的构造,其大部分有机质为 I 型胶原。牙本质龋齿的发病机理如下所述:首先,牙垢附着在牙本质表面,通过牙垢中的细菌进行糖的代谢,产生酸。通过该酸使牙本质的矿物质成分溶出(脱矿质),露出胶原质。进而胶原质被来自细菌或唾液的胶原酶分解,形成龋洞(凹洞)。牙本质龋齿通过不断重复这些脱矿质和胶原分解而发展为更深的龋齿。由此可知,为了提高牙本质龋齿的预防效果,有效抑制脱矿质和胶原分解两者至关重要。

[0004] 对此,提案了针对牙质保护的技术。例如,通过天然或合成的阳离子化肽/蛋白质和非离子型或两性表面活性剂的组合,使组合物的外观性提高的技术(特开平 6-9354 号公报),该技术虽然也以提高氟的齿面吸收为目的,但在阳离子化的肽或蛋白质通过使用时间 1 小时的长时间处理来发挥效果方面,效果不充分。含有胶原或明胶的漱口水(特开 2003-119157 号公报)对眼的玻璃体和软骨中含有的 II 型胶原具有很强的吸附力,但另一方面其对牙本质和骨、口腔粘膜中含有的 I 型胶原的吸附力很小,因此组合物对牙齿的吸附是个大的课题。含有脂肪酸盐的齿面覆盖剂(特开 2000-103726 号公报)利用脂肪酸盐本身的表面活性作用,通过药物处理后的含漱,有效成分从口腔内流出,在脂肪酸盐的齿面覆盖效果及有效成分的齿面滞留性方面尚存大的课题。另外,含有茶多酚、氟、铝盐的牙质耐酸性强化组合物(特开平 6-298632 号公报)的口味差,且在酸性条件下才能发挥效果,牙膏和漱口水等通常在使用下的 pH 为中性左右,在氟和铝离子之间,进而在使用牙膏时,和研磨剂之间也会形成不溶性沉淀,无法期待氟的牙质吸收提高效果。

[0005] 进而,作为使用丝的技术,有含有丝蛋白分解物的应激抑制剂(特开 2003-81868 号公报)和来自丝蛋白水解物的生理活性作用组合物(特开平 11-139986 号公报),但这些不是作为牙膏或漱口水等口腔用组合物而进行的处方设计,效果尚不明确。另外,有含有丝心蛋白的擦洗剂(特开 2003-113072 号公报),不过其本身用于口腔内时,仅确认有磨洗效果,未确认有牙质保护效果。进而,含有丝心蛋白的口腔用组合物(特开 2001-226242 号公报)与特开 2003-113072 号公报同样因为不是水解丝,所以丝心蛋白的数均分子量很大,约为 350000,对舌和颊粘膜等粘膜的成膜保护效果优良,但对坚硬的牙齿的吸附效果低,因此齿面保护效果差。一般而言,来自天然的多肽化合物分子量越小渗透性、吸附性就越高,另

一方面成膜性就越低；分子量越大渗透性、吸附性就越低，另一方面成膜性就越高。例如根据（株）成和化成的产品目录（Promois（注册商标）），胶原多肽分子量越小对毛发的吸附性和渗透性就越高，分子量变大则成膜性提高，但另一方面渗透性、吸附性就降低。

[0006] 这样，所有的公知技术在经短时间处理的对牙齿牙本质的吸附、保护效果，氟、抗菌剂等有效成分的齿面滞留性，在制剂中的稳定性，组合物的香味等方面都存在大的课题。

[0007] 为解决这些问题，期望兼备经短时间处理的对牙齿牙本质的有效吸附性能，氟、抗菌剂等有效成分的齿面滞留化功能，在制剂中的稳定性，香味等的组合物。

发明内容

[0008] 发明要解决的课题

[0009] 本发明的目的是提供解决上述问题、经短时间处理的对牙本质的龋齿预防效果高的口腔用组合物。

[0010] 解决课题的方法

[0011] 本发明人等为了达成上述目的反复深入研究，结果发现通过将精制丝线得到的丝心蛋白再用酸·碱、酶等水解而得的多肽化合物与氟化合物组合，对含有以 I 型胶原为主的有机质的牙本质具有优良的胶原分解抑制能力、脱矿质抑制能力。发现通过进一步加入水难溶性非离子型抗菌剂，更加提高了胶原分解抑制能力、脱矿质抑制能力，至此完成了本发明。

[0012] 因此，本发明提供：

[0013] 口腔用组合物，其特征在于，含有以总氮量和氨基氮量计算的数均分子量为 200 ~ 6000 的水解丝和氟化合物；

[0014] 如 [I] 所述的口腔用组合物，其中，所述水解丝通过磷酸水解而得；

[0015] 如 [I] 或 [II] 所述的口腔用组合物，其中，所述水解丝的配合量为组合物总量的 0.1 ~ 10 质量%，氟化合物的配合量为组合物总量的 0.02 ~ 3 质量%；

[0016] 如 [I] ~ [III] 中任一项所述的口腔用组合物，其特征在于，还含有水难溶性非离子型抗菌剂和表面活性剂及 / 或醇类；

[0017] 如 [IV] 所述的口腔用组合物，其中，所述水难溶性非离子型抗菌剂为三氯生或异丙基甲酚，表面活性剂为平均添加摩尔数为 5 ~ 100 的聚氧乙烯氢化蓖麻油或烷基硫酸酯盐，醇为丙二醇、聚乙二醇 (#200 ~ 6000)、乙二醇、丙三醇、山梨糖醇或乙醇；

[0018] 如 [IV] 或 [V] 所述的口腔用组合物，其中，水难溶性非离子型抗菌剂的配合量为组合物总量的 0.01 ~ 2 质量%，表面活性剂的配合量为组合物总量的 0.1 ~ 5 质量%，醇的配合量为组合物总量的 0.1 ~ 50 质量%。

[0019] 发明效果

[0020] 根据本发明，可以通过使用特定的数均分子量的水解丝和氟化合物显著抑制牙本质的胶原分解和脱矿质。可以提供通过进一步加入水难溶性非离子型抗菌剂和使其可溶的表面活性剂及 / 或醇类，以提高牙本质的胶原分解抑制效果和脱矿质抑制效果这两者，从而飞跃性地提高牙本质龋齿的预防效果的口腔用组合物。

具体实施方式

[0021] 本发明的口腔用组合物的特征是含有水解丝。

[0022] 在此,水解丝可以通过对蚕吐的茧丝进行精制而得的丝心蛋白用酸·碱、酶等进行水解而得到。已知茧丝中心部位存在丝心蛋白,周围存在丝胶蛋白,存在的比率一般为丝心蛋白:丝胶蛋白=70~80%:20~30%(质量百分率)。

[0023] 丝线首先是养蚕农家生产的茧经过干茧、煮茧后纺丝而制作生丝,接着对生丝进行精练成为丝线或丝织物。作为精练方法,最普遍的是在含有碱性钠盐或肥皂的水溶液中煮沸的方法(碱性肥皂精制),通过这种精练,丝线外侧的丝胶蛋白被除去,精制为仅剩中心部位的丝心蛋白。水解丝是将该丝心蛋白(平均分子量:约350000)用酸·碱、酶等水解得到的,可根据水解程度制成各种分子量的水解丝。另外,本发明特别优选通过磷酸水解得到的水解丝。

[0024] 本发明所用的水解丝的数均分子量为200~6000,但优选为500~5000,更优选为500~1000。数均分子量小于200时,对牙齿虽有吸附性,但成膜性极低,超过6000时,成膜性高但吸附性降低,因此效果降低。水解丝有各种数均分子量的品级,由各公司出售,可根据需要分别使用。市售品中,利用磷酸水解得到的水解丝可举出丝BN-P((株)NDC制,数均分子量500),利用酶水解得到的水解丝可举出丝肽M-500(Cosmo食品(株)制,数均分子量500),利用其他制法得到的水解丝可举出Promois(注册商标)丝1000p((株)成和化成制,数均分子量1000)、丝肽5(Kanebo(株)制,数均分子量1500)、丝粉FD(Kanebo(株)制,数均分子量5000)等。本发明的水解丝为非阳离子型或阴离子型。

[0025] 测定数均分子量一般采用凝胶渗透色谱法(GPC)、通过分析氮值的计算算出的方法,不过对于像本发明所用的水解丝这样的多肽化合物而言,多采用后者。进一步详述,本发明的水解丝的数均分子量由分子中的总氮量、氨基氮量、组成氨基酸的平均分子量按下述式(1)算出。

[0026]

$$\text{数均分子量} = \frac{(\text{组成氨基酸的平均分子量} - 18) \times \text{总氮量}}{\text{氨基氮量}} + 18 \quad (1)$$

[0027] 上式(1)中,组成氨基酸的平均分子量用通常的氨基酸分析求出的组成氨基酸的存在比率(%)乘以各氨基酸的分子量所得的数值之和来表示,总氮量可通过化妆品原料标准一般试验法的氮定量法第一法或气相色谱法(GC)测定,氨基氮量可通过甲醛滴定法测定。

[0028] 上述水解丝的配合量没有特殊限制,但优选为组合物总量的0.1~10%(质量百分率,下同),特别优选为0.5~5%。低于0.1%时不能充分得到本发明的效果,超过10%往往味道或使用感变差。

[0029] 本发明的口腔用组合物中配合有氟化合物。作为本发明所用的氟化合物可举出氟化钠、单氟磷酸钠、氟化亚锡等,特别优选为氟化钠、单氟磷酸钠。从预防龋齿的观点出发,优选以组合物总量的0.02~3%配合这些氟化合物,特别是氟化钠优选配合为组合物总量的0.02~1%,更优选为0.02~0.7%,单氟磷酸钠优选配合为组合物总量的0.05~3%,更优选为0.07~2.5%。

[0030] 另外,本发明优选还配合有水难溶性非离子型抗菌剂。水难溶性非离子型抗菌剂可举出三氯生(在水中的溶解度:0.001g/100mL(20℃),环境省主页记载值)、异丙基甲酚

(在水中的溶解度:0.015g/100mL(25℃),大坂化成(株)目录记载值)、麝香草酚(在水中的溶解度:0.098g/100mL(25℃),大坂化成(株)目录记载值)等在20~25℃下的水中溶解度为0.1g/100mL以下的非离子型抗菌剂,其中优选为三氯生、异丙基甲酚。本发明中,可以组合使用上述水难溶性非离子型抗菌剂的1种或2种以上。配合量优选为组合物总量的0.001~2%,更优选为0.01~1%。小于0.001%时,往往无法充分发挥杀菌效果,另外,超过2%时,抗菌剂变得难以溶于制剂中,味道和使用性也往往变差。

[0031] 进而,为了提高本发明的口腔用组合物中水难溶性非离子型抗菌剂和油溶性香料的溶解性,可以配合表面活性剂。作为表面活性剂,优选为聚氧乙烯氢化蓖麻油或烷基硫酸酯盐。聚氧乙烯氢化蓖麻油中环氧乙烷的平均添加摩尔数为5~100,特别是对牙膏而言优选为5~20,对漱口液而言优选为40~100。平均添加摩尔数小于5则油溶性升高,导致起泡能力降低,超过100则水难溶性非离子型抗菌剂的稳定性往往降低。聚氧乙烯氢化蓖麻油的配合量相对于组合物为0.1~5%,特别是相对于牙膏优选为0.5~2.5%,相对于漱口液优选为0.2~2%。小于0.1%无法充分得到水难溶性非离子型抗菌剂的稳定化效果,超过5%则往往无法得到充分的起泡力。

[0032] 作为烷基硫酸酯盐,例如可举出辛基硫酸盐、癸基硫酸盐、十二烷基硫酸盐、十四烷基硫酸盐、十六烷基硫酸盐、十八烷基硫酸盐等的钠、钾、锂等的碱性金属盐,其中最优选起泡力优良的十二烷基硫酸钠。烷基硫酸酯盐的配合量优选为0.05~5%,在牙膏中时更优选为0.1~2.5%,在漱口液中时更优选为0.1~0.5%。小于0.05%时无法得到充分的起泡性,超过5%则发泡性强,使用感低下。

[0033] 另外,可以配合醇类代替表面活性剂,或者同时配合表面活性剂和醇类。醇类可使用丙二醇、聚乙二醇(#200~6000)、乙二醇、丙三醇、山梨糖醇、乙醇等的1种或2种以上,配合量优选为组合物总量的0.1~50%,更优选为1~40%。少于0.1%时,往往不能稳定地配合水难溶性非离子型抗菌剂,超过50%则往往味道和使用性变差。

[0034] 进而,作为其他的龋齿预防成分,可使用具有效果的已知药物,可以将氯化钙、硝酸钙、硫酸钙、甘油磷酸钙、氢氧化钙等无机钙化合物,或乳酸钙、乙酸钙、马来酸钙、柠檬酸钙、葡糖酸钙、甘油酸钙、酒石酸钙、植酸钙等有机钙化合物和葡聚糖酶、变构酶(mutanase)、溶菌酶等酶剂组合使用。这些试剂的配合量优选为组合物总量的0.005~10%的范围内,特别优选在0.05~5%的范围内。少于0.005%时无法现出效果,而超过10%时味道或使用性往往出现问题。

[0035] 本发明的口腔用组合物可以是牙膏、牙粉、液体牙膏等牙膏类、漱口液、口腔清凉剂、含漱用片剂、假牙用清洗剂、口香糖等形式,这些组合物可以根据其特征,在不损害本发明效果的范围内使用其他成分,以常规方法配制。此时,牙膏中通常可配合研磨剂、润湿剂、粘合剂等。

[0036] 作为研磨剂,可举出沉淀二氧化硅、硅胶、硅铝酸盐、沸石、硅钨酸盐、磷酸氢钙·二水合物及无水物、焦磷酸钙、碳酸钙、氢氧化铝、氧化铝、碳酸镁、磷酸镁、不溶性偏磷酸钠、不溶性偏磷酸钾、氧化钛、羟基磷灰石、合成树脂类研磨剂等(配合量:通常占组合物总量的5~50%)。

[0037] 作为润湿剂,可举出上述醇类中的多元醇等(配合量:通常占组合物总量的10~50%)。

[0038] 作为粘合剂,可举出角叉菜胶、羟乙基纤维素钠、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸丙二醇酯、聚丙烯酸、聚丙烯酸钠、黄原胶、塔拉胶、瓜尔豆胶、刺槐豆胶、结冷胶、明胶、凝胶多糖、阿拉伯胶、琼脂、果胶、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、茁霉多糖等(配合量:通常占组合物总量的0.1~5%)。

[0039] 另外,根据需要可以在上述表面活性剂以外配合阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、非离子型表面活性剂等,例如以组合物总量的0~5%配合 α -烯烴磺酸钠、N-酰基谷氨酸盐、2-烷基-N-羧甲基-N-羟乙基咪唑啉甜菜碱、N-酰基牛磺酸盐、蔗糖脂肪酸酯、烷基醇酰胺、聚甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、聚氧乙 烯山梨糖醇酐单硬脂酸酯、月桂酰肌氨酸钠、烷基多糖苷、聚氧乙烯烷基醚磺基琥珀酸盐等。

[0040] 另外,在漱口液等液体口腔用组合物中可以配合上述增稠剂或其他表面活性剂。

[0041] 进而,本发明的口腔用组合物中可以根据需要配合糖精、木糖醇等甜味剂、其他防腐剂、香料、着色剂、pH调整剂、赋形剂、各种药效成分等。

[0042] 本发明组合物的pH只要在口腔内和人体中没有安全性问题的范围内就没有特别的限定,但优选为pH4~10,更优选为pH5.5~9。pH小于4时,根据使用时间有脱矿质的可能,pH超过10时,使用性或味道往往变差。作为pH调整剂,可适量配合乙酸、盐酸、硫酸、硝酸、柠檬酸、磷酸、氢氧化钠、氢氧化钾、乙酸钠、碳酸钠、柠檬酸钠、柠檬酸氢钠、磷酸钠、磷酸氢钠等。

[0043] 实施例

[0044] 以下示出实施例和比较例,具体地说明本发明,但本发明并不局限于下述实施例。应予说明,各例中的%都表示质量百分率。另外,下述例中的数均分子量是以前述式(1)计算的数均分子量。

[0045] 实验1:初期脱矿质牙本质的胶原分解抑制实验

[0046] (1) 模型牙膏的配制(实施例1~7)

[0047] 根据下述表1的处方配制模型牙膏。利用磷酸水解法得到的水解丝使用数均分子量500的(株)NDC制的丝BN-P。作为磷酸水解法以外得到的水解丝,使用丝肽M-500(Cosmo食品(株)制,数均分子量500)、Promois(注册商标)丝1000p((株)成和化成制,数均分子量1000)、丝肽5(Kanebo(株)制,数均分子量1500)、丝粉FD(Kanebo(株)制,数均分子量5000)。另外,7%丝心蛋白水溶液使用参考特开2001-226242号公报的参考例1(丝心蛋白水溶液的制法)配制的产品,同样的,丝心蛋白洗涤剂使用参照特开2003-113072号公报的实施例1配制的产品。进而,猪皮胶原使用日本Meat Packers公司制的NMP胶原PS,阳离子化丝使用(株)成和化成制的20%高级烷基阳离子化丝肽溶液(Promois(注册商标)S-CAQ)。

[0048] 作为牙膏的配制方法,配制使水溶成分(氟化钠、单氟磷酸钠、水解丝、阳离子化丝、猪皮胶原等)在常温下混合溶解于净化水中的A相。应予说明,因为氟化钠、单氟磷酸钠在日本国内许可的含量以氟离子计为1000ppm以下,所以实施例中主要配合氟化钠0.21%、单氟磷酸钠0.73%。另一方面,配制使聚丙烯酸钠(Rheogic 250H,日本纯药(株)制)在常温下分散于净化水中的B相。向搅拌中的A相中添加混合B相,使聚丙烯酸钠溶胀,配制C相。再在常温下使用1.5L混合机(有限会社石山工作所制)向C相中混合其他成分(丝心蛋白洗涤剂、聚氧乙烯(20摩尔)氢化蓖麻油)等成分,减压至4kPa,进行脱泡,

得到牙膏 1.0kg。

[0049] 应予说明,水解丝、丝心蛋白、猪皮胶原的数均分子量通过式(1)算出,其中总氮量根据化妆品原料标准一般试验法的氮定量法第一法测定、氨基氮量根据甲醛滴定法测定。

[0050] (2) 牙膏的配制(实施例 8~19)

[0051] 配制使水溶成分(水解丝、氟化钠、单氟磷酸钠、糖精钠、木糖醇、70%山梨糖醇等)在常温下混合溶解于净化水中的 A 相。在此,水解丝与上述(1)同样,作为利用磷酸水解法得到的水解丝,使用数均分子量 500 的(株)NDC 制的丝 BN-P。作为磷酸水解法以外得到的水解丝,使用丝肽 M-500(Cosmo 食品(株)制,数均分子量 500),Promois(注册商标)丝 1000p((株)成和化成制,数均分子量 1000)、丝肽 5(Kanebo(株)制,数均分子量 1500)、丝粉 FD(Kanebo(株)制,数均分子量 5000)。另外因为氟化钠、单氟磷酸钠在日本国内许可的含量以氟离子计为 1000ppm 以下,所以实施例中主要配合氟化钠 0.21%、单氟磷酸钠 0.73%。另一方面,配制使三氯生、异丙基甲酚、麝香草酚、聚丙烯酸钠(Rheogic 250H,日本纯药(株)制)、黄原胶、羧甲基纤维素钠等在常温下溶解、分散于丙二醇中的 B 相。接着,向搅拌中的 A 相中添加混合 B 相,进而根据情况配合聚氧乙烯氢化蓖麻油,配制 C 相。在常温下使用 1.5L 混合机(有限会社石山工作所制)向 C 相中混合香料、硅酸酐、其他成分(葡聚糖酶、十二烷基硫酸钠),减压至 4kPa 进行脱泡,得到牙膏 1.0kg。

[0052] (3) 漱口液的配制(实施例 20,21)

[0053] 向装有具有三一电机和搅拌浆的搅拌机的不锈钢制容器中加入规定量的净化水,边搅拌边加入配合成分中的水解丝等水溶性成分,使其溶解。另一方面,向另外的装有具有三一电机和搅拌浆的搅拌机的不锈钢制容器中加入规定量的乙醇等有机溶剂,边搅拌边加入配合成分中的油溶性成分,使其溶解。进而,向溶解有水溶性成分的容器中加入上述油溶性成分,搅拌 1 分钟~30 分钟,制成均匀溶液,得到漱口液。

[0054] (4) 牙本质胶原分解抑制实验

[0055] 参考 JM, Ten Cate 等人的文献(The influence of the organic matrix on demineralization of bovine root dentin invitro, Journal of Dental Research 73(9):p1523-1529, September, 1994)进行牛牙牙本质胶原分解试验。

[0056] 具体而言,切出从健康牛上拔出的门牙的根面牙本质,制作长 5mm×宽 5mm×高 3mm 的牙本质块。进而将块的一个表面用 #4000 的耐水砂纸进行镜面抛光,除该面上 2mm×2mm 的部分之外,以市售的指甲油涂布整个面,制作大小为 2mm×2mm 的受试面(窗口部)。该受试面以 0.1M 乙酸(pH5.0)脱矿质 2 日,得到深约 300 μm 的脱矿质层,即胶原层。

[0057] 实施例 1~19 和比较例 1~6 的模型牙膏、牙膏,考虑到人使用时的用法容量,以蒸馏水稀释 3 倍,将该稀释液作为处理液。另外,实施例 20、21 的漱口液将原液作为处理液。

[0058] 将上述牛牙牙本质块的受试面在各实施例和比较例的处理液中于室温下浸渍 3 分钟,对于牙膏,考虑到用法容量而以蒸馏水充分清洗后,漱口液则不用蒸馏水清洗,而用来自溶组织梭菌的胶原酶(VII 型, Sigma 制)溶液(400 单位/mL 50mMHEPES, pH7.8)处理 18 小时。重复 3 次该处理后,用微切机(MC-201, Maruto(株)制)在与受试面垂直的方向上切出厚约 200 μm 的切片,制作湿态的显微镜用标本。

[0059] 最后,用偏光显微镜(BH-2,奥林巴斯光学工业公司制)取得各切片的胶原分解层的图像,用图像分析装置(PIAS-V, Pias(株)制)求出胶原分解深度(μm)。进而以仅进行胶原分解处理的样品的平均胶原分解深度为基准,算出各实施例和比较例的胶原分解抑制率(下述式(2))。应予说明,一系列的实验操作各实施例和比较例各进行 $N=3$ 次,算出其平均值。牙本质胶原分解抑制效果的评价标准如下所示。

[0060]

牙本质胶原分解抑制率 =

[0061]

$$\frac{\text{(无处理组的胶原分解深度)} - \text{(实施例·比较例的胶原分解深度)}}{\text{无处理组的胶原分解深度}} \times 100 \quad (2)$$

[0062] 评价标准:牙本质胶原分解抑制率为:

[0063] ◎:80%以上

[0064] ○~◎:60%以上且小于80%

[0065] ○:40%以上且小于60%

[0066] △:20%以上且小于40%

[0067] ×:小于20%

[0068] 实验2:使用人工牙垢的健全牙本质脱矿抑制实验

[0069] 本实验对原因菌在牙本质表面的吸附、原因菌的糖代谢所产生的酸、原因菌产生的各种酶等引起的综合性脱矿现象进行评价,以更接近实际的人口腔内环境进行评价实验。与实验1同样,切出从健康牛上拔出的门牙的根面牙本质,制作长 $5\text{mm} \times$ 宽 $5\text{mm} \times$ 高 3mm 的牙本质块。进而将块的一个表面用#4000的耐水砂纸进行镜面抛光,除该面上 $2\text{mm} \times 2\text{mm}$ 的部分之外,以市售的指甲油涂布整个面,制作大小为 $2\text{mm} \times 2\text{mm}$ 的受试面(窗口部)。用钴 60γ 射线照射该样品,以 10.4kJ/kg 的剂量进行灭菌处理。

[0070] 所用制剂可直接使用实验1配制的模型牙膏、牙膏和漱口水。实施例1~19和比较例1~6的模型牙膏、牙膏用蒸馏水稀释3倍,用离心机(日立05PR-22,日立工机(株)制)在室温下以 3000rpm 的转速离心10分钟,得上清液再用小孔径 $0.22\mu\text{m}$ 的滤膜(Millex-GS,日本Millipore(株)制)进行过滤灭菌,制成处理液。另外,实施例20、21因为是漱口水,将原液过滤灭菌即得处理液。

[0071] 接着,在室温下用各实施例和比较例的处理液浸渍上述牛牙牙本质块的受试面3分钟,用灭菌蒸馏水充分清洗后,放入含有作为龋齿成因菌的变形链球菌(*Streptococcus mutans* ATCC25175)的THB(ToddHewitt Broth, Difco制)培养基 1.5mL 中,在 37°C 、厌氧状态下培养1日,在牙本质块的受试面表面形成人工牙垢。此时,实施例20、21因为是漱口水,不用以灭菌蒸馏水清洗。之后,取出牙本质块,再次用实施例和比较例的处理液在室温下浸渍已形成人工牙垢的受试面3分钟,用灭菌蒸馏水充分清洗后,放入含有1%蔗糖的THB培养基 1.5mL 中,在 37°C 、厌氧状态下培养1日。此时,实施例20、21因为是漱口水,不用以灭菌蒸馏水清洗。该处理1日1次,共重复4日。应予说明,经试剂处理后浸渍的培养基每次都要使用新的。之后,小心地用笔除去受试面的人工牙垢,在流水下用微切机(MC-201, Maruto(株)制)小心地在与受试面垂直的方向上切出厚约 $200\mu\text{m}$ 的切片。进而,在湿润状态下,用软X射线发生装置(CMR11, Softex(株)制)在软X射线用膜(SO-343, 柯达公司

制) 上以 2.8mA、18kVp 照射 60 分钟,取得各切片的 TMR(Transverse Micro Radiography) 图像。

[0072] 最后,算出各切片的脱矿质程度:根据和切片一起摄取的 15 个楔形铝梯的 TMR 图像,用图像分析装置 (PIAS-V, Pias(株) 制) 绘出与各 TMR 图像对应的矿质剖面图,算出矿质丧失量 ΔZ (脱矿质量)。进而以未经试剂处理 (仅经培养) 的样品的平均 ΔZ 为基准脱矿质量,算出各实施例和比较例的牙本质脱矿质抑制率 (下述式 (3))。应予说明,一系列的实验操作各实施例和比较例各进行 $N = 3$ 次,计算其平均值。评价标准如下。

[0073]

$$\text{牙本质脱矿质抑制率 (\%)} =$$

[0074]

$$\frac{(\text{无处理组的平均 } \Delta Z) - (\text{实施例} \cdot \text{比较例的平均 } \Delta Z)}{\text{无处理组的平均 } \Delta Z} \times 100 \quad (3)$$

[0075] 评价标准:牙本质的脱矿质抑制率为:

[0076] ◎ :70%以上

[0077] ○ :50%以上且小于 70%

[0078] △ :30%以上且小于 50%

[0079] × :小于 30%

[0080] 实施例 1 ~ 7 和比较例 1 ~ 6 的评价结果总结于表 1 中。实施例 8 ~ 21 的评价结果总结于表 2 中。

[0081] 表 1

[0082]

	实 施 例 1	实 施 例 2	实 施 例 3	实 施 例 4	实 施 例 5	实 施 例 6	实 施 例 7	比 较 例 1	比 较 例 2	比 较 例 3	比 较 例 4	比 较 例 5	比 较 例 6
水解丝 *1 (数均分子量 500)	1					2	1.5	-	1				
水解丝 *2 (数均分子量 500)		1											
水解丝 (数均分子量 1000)			1										
水解丝 (数均分子量 1500)				1									
水解丝 (数均分子量 5000)					1								
7%丝心蛋 白溶液 (数 均分子量 35 万)										20			
丝心蛋白 (洗涤剂)											2		
猪皮胶原 (数均分子量 40 万)												1.5	
阳离子化丝													7.5

氟化钠	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21		0.21	-	0.21	0.21	0.21	0.21
单氟磷酸钠							0.73						
聚氧乙烯 (20 摩尔) 氢化蓖麻油													0.7
聚丙烯酸钠	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
净化水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量
合计	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
牙本质胶原 分解 抑制效 果	○~ ◎	○	○~ ◎	○	○	○~ ◎	○~ ◎	×	△	△	×	△	△
牙本质脱矿 质 抑制效果	○	○	○	○	○	○	○	△	×	△	△	△	△

[0083] *1 利用磷酸水解法得到的丝 BN-P

[0084] *2 利用酶水解法得到的丝肽 M-500

[0085] 如实施例 1 ~ 7, 含有数均分子量 500 ~ 5000 的水解丝和氟化合物的口腔用组合物显示了优良的牙本质胶原分解抑制效果和脱矿质抑制效果。其中, 特别是含有数均分子量 500 ~ 1000 的水解丝和氟化合物的组合物显示了很高的牙本质胶原分解抑制效果。另外, 与相同数均分子量的水解丝的效果相比较时, 特别是含有磷酸水解的水解丝和氟化合物的组合物比含有未进行磷酸水解的水解丝和氟化合物的组合物显示了更高的牙本质胶原分解抑制效果。推测这是因为由磷酸水解的水解丝的肽含量高。另一方面, 如比较例所示, 仅含有水解丝时、仅含有氟化合物时, 或者含有阳离子化丝或数均分子量很大的丝心蛋白或胶原时, 不能得到充分的牙本质胶原分解抑制效果和脱矿质抑制效果。

[0086] 牙膏

[0087] 硅酸酐 15.0

[0088] 氟化钠 0.21

[0089] 水解丝 (数均分子量 :500) 1.0

[0090] (丝 BN-P, (株)NDC 制)

[0091] 十二烷基硫酸钠 0.1

[0092] 聚丙烯酸钠 0.8

[0093] 黄原胶 0.3

[0094] 香料 0.1

[0095] 净化水 余量

[0096] 合计 100.0%

[0097] 牙膏

[0098] 硅酸酐 15.0

[0099] 氟化钠 0.21

[0100] 水解丝 (数均分子量 :500) 1.0

[0101] (丝肽 M-500, Cosmo 食品 (株) 制)

[0102] 十二烷基硫酸钠 0.1

[0103] 聚丙烯酸钠 0.8

[0104] 黄原胶 0.3

[0105] 香料 0.1

[0106] 净化水 余量

[0107]	合计	100.0%
[0108]	牙膏	
[0109]	硅酸酐	15.0
[0110]	氟化钠	0.21
[0111]	水解丝（数均分子量：5000）	1.0
[0112]	（丝粉 FD, Kanebo（株）制）	
[0113]	十二烷基硫酸钠	0.1
[0114]	聚丙烯酸钠	0.8
[0115]	黄原胶	0.8
[0116]	糖精钠	0.02
[0117]	香料	0.1
[0118]	净化水	余量
[0119]	合计	100.0%
[0120]	牙膏	
[0121]	硅酸酐	15.0
[0122]	氟化钠	0.21
[0123]	水解丝（数均分子量：1000）	1.0
[0124]	（Promois（注册商标）丝 1000p,（株）成和化成制）	
[0125]	十二烷基硫酸钠	0.1
[0126]	聚丙烯酸钠	0.5
[0127]	羧甲基纤维素钠	0.3
[0128]	黄原胶	0.5
[0129]	木糖醇	9.0
[0130]	柠檬酸钠	0.3
[0131]	香料	0.1
[0132]	净化水	余量
[0133]	合计	100.0%
[0134]	牙膏	
[0135]	硅酸酐	15.0
[0136]	氟化钠	0.21
[0137]	水解丝（数均分子量：1500）	1.0
[0138]	（丝肽 5, Kanebo（株）制）	
[0139]	十二烷基硫酸钠	0.1
[0140]	聚丙烯酸钠	0.3
[0141]	羧甲基纤维素钠	0.5
[0142]	黄原胶	0.8
[0143]	木糖醇	2.0
[0144]	葡聚糖酶	0.3
[0145]	香料	0.1

[0146]	净化水	余量
[0147]	合计	100.0%
[0148]	牙膏	
[0149]	氟化钠	0.21
[0150]	水解丝 (数均分子量 :500)	1.0
[0151]	(丝 BN-P, (株)NDC 制)	
[0152]	三氯生	0.05
[0153]	聚氧乙烯 (20 摩尔) 氢化蓖麻油	1.4
[0154]	十二烷基硫酸钠	1.0
[0155]	70%山梨糖醇	40.0
[0156]	丙二醇	5.0
[0157]	聚丙烯酸钠	0.8
[0158]	羧甲基纤维素钠	0.4
[0159]	黄原胶	0.4
[0160]	香料	0.5
[0161]	净化水	余量
[0162]	合计	100.0%
[0163]	牙膏	
[0164]	氟化钠	0.21
[0165]	水解丝 (数均分子量 :500)	1.0
[0166]	(丝 BN-P, (株)NDC 制)	
[0167]	异丙基甲酚	0.05
[0168]	聚氧乙烯 (20 摩尔) 氢化蓖麻油	1.4
[0169]	十二烷基硫酸钠	1.0
[0170]	70%山梨糖醇	40.0
[0171]	丙二醇	5.0
[0172]	聚丙烯酸钠	0.4
[0173]	羧甲基纤维素钠	0.2
[0174]	黄原胶	0.2
[0175]	香料	0.5
[0176]	净化水	余量
[0177]	合计	100.0%
[0178]	牙膏	
[0179]	硅酸酐	15.0
[0180]	氟化钠	0.21
[0181]	水解丝 (数均分子量 :500)	1.0
[0182]	(丝 BN-P, (株)NDC 制)	
[0183]	麝香草酚	0.05
[0184]	聚氧乙烯 (20 摩尔) 氢化蓖麻油	1.4

[0185]	十二烷基硫酸钠	1.0
[0186]	70%山梨糖醇	40.0
[0187]	丙二醇	5.0
[0188]	聚丙烯酸钠	0.5
[0189]	黄原胶	0.8
[0190]	木糖醇	9.0
[0191]	香料	0.5
[0192]	净化水	余量
[0193]	合计	100.0%
[0194]	牙膏	
[0195]	氟化钠	0.21
[0196]	水解丝(数均分子量:500)	1.0
[0197]	(丝 BN-P, (株)NDC 制)	
[0198]	三氯生	0.05
[0199]	异丙基甲酚	0.05
[0200]	聚氧乙烯(20 摩尔)氢化蓖麻油	1.4
[0201]	十二烷基硫酸钠	1.0
[0202]	70%山梨糖醇	40.0
[0203]	丙二醇	5.0
[0204]	聚丙烯酸钠	0.8
[0205]	羧甲基纤维素钠	0.8
[0206]	氢氧化钠	0.3
[0207]	糖精钠	0.05
[0208]	木糖醇	9.0
[0209]	香料	0.5
[0210]	净化水	余量
[0211]	合计	100.0%
[0212]	牙膏	
[0213]	磷酸氢钙	15.0
[0214]	单氟磷酸钠	0.73
[0215]	水解丝(数均分子量:500)	1.0
[0216]	(丝 BN-P, (株)NDC 制)	
[0217]	三氯生	0.03
[0218]	聚氧乙烯(20 摩尔)氢化蓖麻油	1.2
[0219]	十二烷基硫酸钠	0.8
[0220]	70%山梨糖醇	40.0
[0221]	丙二醇	5.0
[0222]	聚丙烯酸钠	0.5
[0223]	羧甲基纤维素钠	0.5

[0224]	氢氧化钠	0.3
[0225]	糖精钠	0.05
[0226]	木糖醇	9.0
[0227]	香料	0.5
[0228]	净化水	余量
[0229]	合计	100.0%
[0230]	牙膏	
[0231]	氟化钠	0.4
[0232]	水解丝 (数均分子量 :500)	0.5
[0233]	(丝 BN-P, (株)NDC 制)	
[0234]	异丙基甲酚	0.05
[0235]	聚氧乙烯 (20 摩尔) 氢化蓖麻油	1.4
[0236]	十二烷基硫酸钠	0.5
[0237]	70%山梨糖醇	30.0
[0238]	丙二醇	5.0
[0239]	聚丙烯酸钠	0.5
[0240]	氢氧化钠	0.3
[0241]	糖精钠	0.05
[0242]	葡聚糖酶	0.3
[0243]	香料	0.5
[0244]	净化水	余量
[0245]	合计	100.0%
[0246]	牙膏	
[0247]	硅酸酐	15.0
[0248]	氟化钠	0.21
[0249]	水解丝 (数均分子量 :500)	2.0
[0250]	(丝 BN-P, (株)NDC 制)	
[0251]	三氯生	0.1
[0252]	聚氧乙烯 (10 摩尔) 氢化蓖麻油	0.8
[0253]	十二烷基硫酸钠	1.0
[0254]	70%山梨糖醇	40.0
[0255]	丙二醇	5.0
[0256]	聚丙烯酸钠	0.8
[0257]	羧甲基纤维素钠	0.5
[0258]	黄原胶	0.3
[0259]	氢氧化钠	0.3
[0260]	糖精钠	0.05
[0261]	香料	0.5
[0262]	净化水	余量

[0263]	合计	100.0%
[0264]	漱口水	
[0265]	水解丝 (数均分子量 :500)	1.5
[0266]	(丝 BN-P, (株)NDC 制)	
[0267]	氟化钠	0.05
[0268]	三氯生	0.02
[0269]	聚氧乙烯 (60 摩尔) 氢化蓖麻油	0.3
[0270]	乙醇	10.0
[0271]	柠檬酸	0.01
[0272]	柠檬酸三钠	0.3
[0273]	糖精钠	0.1
[0274]	木糖醇	5.0
[0275]	0.1%绿色 3 号	0.8
[0276]	香料	0.3
[0277]	净化水	余量
[0278]	合计	100.0%
[0279]	漱口水	
[0280]	水解丝 (数均分子量 :1000)	2.0
[0281]	(Promois(注册商标) 丝 1000p, (株)成和化成制)	
[0282]	氟化钠	0.05
[0283]	异丙基甲酚	0.08
[0284]	三氯生	0.05
[0285]	聚氧乙烯 (60 摩尔) 氢化蓖麻油	0.3
[0286]	乙醇	10.0
[0287]	柠檬酸	0.01
[0288]	柠檬酸三钠	0.3
[0289]	糖精钠	0.1
[0290]	葡聚糖酶	3.0
[0291]	0.1%绿色 3 号	0.8
[0292]	香料	0.3
[0293]	净化水	余量
[0294]	合计	100.0%
[0295]	表 2	
[0296]		

	实施 例 8	实 施 例 9	实 施 例 10	实 施 例 11	实 施 例 12	实 施 例 13	实 施 例 14	实 施 例 15	实 施 例 16	实 施 例 17	实 施 例 18	实 施 例 19	实 施 例 20	实 施 例 21
牙本质 胶原分解 抑制效果	○ ~ ◎	○	○	○ ~ ◎	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

牙本质 脱矿质 抑制效果	○	○	○	○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

[0297] 从表 2 可知,含有数均分子量 500 ~ 5000 的水解丝和氟化合物的口腔用组合物显示了优良的牙本质胶原分解抑制效果和脱矿质抑制效果。其中,特别是含有数均分子量 500 ~ 1000 的水解丝和氟化合物的组合物显示出很高的牙本质胶原分解抑制效果。另外,与相同数均分子量的水解丝的效果相比时,特别是含有由磷酸水解得到的水解丝和氟化合物的组合物比含有未进行磷酸水解的水解丝和氟化合物的组合物显示出更高的牙本质胶原分解抑制效果。推测这与前述同样,是因为磷酸水解而成的水解丝的肽含量高。显示通过进一步并用水难溶性非离子型抗菌剂和使其可溶的表面活性剂及 / 或醇类,可以更加提高牙本质的胶原分解抑制效果和脱矿质抑制效果,从而飞跃性地提高牙本质的龋齿预防效果。

[0298] 从上述实验例可以推测,实施例 1 ~ 21 与比较例 1 ~ 6 相比,可经短时间处理保护牙本质,有效抑制牙本质胶原的分解,进而大幅度提高氟化合物和抗菌剂在齿面的滞留性,从而具有协同的高脱矿质抑制效果。

[0299] 因此,根据本发明,通过使用特定的数均分子量的水解丝和氟化合物,可以显著抑制牙本质的胶原分解和脱矿质。可以提供如下的口腔用组合物:通过进一步加入水难溶性非离子型抗菌剂和使其可溶的表面活性剂及 / 或醇类,提高牙本质的胶原分解抑制效果和脱矿质抑制效果这两者,从而飞跃性地提高牙本质龋齿的预防效果。