



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106232087 B

(45)授权公告日 2019.07.12

(21)申请号 201480078138.1

(22)申请日 2014.05.15

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106232087 A

(43)申请公布日 2016.12.14

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.10.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2014/077527 2014.05.15

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/172342 EN 2015.11.19

(73)专利权人 宝洁公司
地址 美国俄亥俄州

(72)发明人 R·斯特朗德 韦薇 杨红梅

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 樊云飞

(51)Int.Cl.
A61K 8/19(2006.01)
A61K 8/34(2006.01)
A61K 8/37(2006.01)
A61Q 11/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 102283795 A,2011.12.21,
CN 102283794 A,2011.12.21,
WO 0123517 A1,2001.04.05,

审查员 张志鸣

权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54)发明名称

具有最优化防腐剂的牙粉组合物

(57)摘要

具有苯醇和对羟基苯甲酸酯的组分的某些牙粉组合物在碱性pH下展示抗微生物活性协同效应。

1. 一种牙粉组合物,所述牙粉组合物包含:
 - (a) 按所述组合物的重量计45%至75%的水;
 - (b) 按所述组合物的重量计25%至50%的含钙磨料;
 - (c) 按所述组合物的重量计大于0.10%至0.30%的苜醇;
 - (d) 按所述组合物的重量计0.01%至0.11%的对羟基苯甲酸酯;和
 - (e) 碱性pH。
2. 根据权利要求1所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计50%至60%的水。
3. 根据权利要求1所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计27%至47%的含钙磨料。
4. 根据权利要求1所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计27%至37%的含钙磨料。
5. 根据权利要求1所述的组合物,所述含钙磨料包含碳酸钙。
6. 根据权利要求1所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.15%至0.25%的苜醇。
7. 根据权利要求1所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.17%至0.23%的苜醇。
8. 根据权利要求1所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.02%至0.10%的对羟基苯甲酸酯。
9. 根据权利要求1所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.03%至0.09%的对羟基苯甲酸酯。
10. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述碱性pH大于8.0。
11. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述碱性pH大于8.5。
12. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述碱性pH大于9。
13. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述对羟基苯甲酸酯选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、或它们的组合。
14. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述对羟基苯甲酸酯包括对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的组合,其中对羟基苯甲酸甲酯与对羟基苯甲酸丙酯的重量比为5:3至15:3。
15. 根据权利要求1或2所述的组合物,所述组合物还包含按所述组合物的重量计0.0025%至2%的氟化物离子源。
16. 根据权利要求15所述的组合物,所述组合物还包含按所述组合物的重量计0.5%至1.5%的氟化物离子源。
17. 根据权利要求15所述的组合物,所述氟化物离子源为单氟磷酸钠。
18. 根据权利要求1或2所述的组合物,所述组合物还包含按所述组合物的重量计0.1%至12%的表面活性剂。
19. 根据权利要求18所述的组合物,所述组合物还包含按所述组合物的重量计1%至9%的表面活性剂。
20. 根据权利要求18所述的组合物,所述表面活性剂为阴离子表面活性剂。

21. 根据权利要求20所述的组合物,所述阴离子表面活性剂为月桂基硫酸钠。
22. 根据权利要求1或2所述的组合物,所述组合物还包含按所述组合物的重量计0.01%至2%的薄荷醇。
23. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述碱性pH为9至12。
24. 根据权利要求1或2所述的组合物,所述组合物还包含:
按所述组合物的重量计0.01%至小于1.4%的角叉菜胶;和
按所述组合物的重量计大于0.4%至2%的羧甲基纤维素。
25. 根据权利要求24所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.1%至1.3%的角叉菜胶。
26. 根据权利要求24所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.5%至1.3%的角叉菜胶。
27. 根据权利要求24所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.5%至1.8%的羧甲基纤维素。
28. 根据权利要求24所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.6%至1.8%的羧甲基纤维素。
29. 根据权利要求24所述的组合物,所述组合物还包含按所述组合物的重量计0.5%至5%的增稠二氧化硅。
30. 根据权利要求29所述的组合物,所述组合物还包含按所述组合物的重量计1%至4%的增稠二氧化硅。
31. 一种处理牙釉的方法,所述方法包括用根据权利要求1-30中任一项所述的牙粉组合物刷牙的步骤。

具有最优化防腐剂的牙粉组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有最优化防腐剂和防腐剂含量的牙粉组合物。

背景技术

[0002] 牙粉组合物熟知用于牙齿和口腔卫生护理。对于许多市场和消费者而言,水含量高(例如>45重量%)并且碳酸盐含量高(例如>25重量%)的制剂底物是高性价比的。给定碳酸盐含量,这些组合物通常在更高pH下配制。苜醇和对羟基苯甲酸酯一般被称为防腐剂。然而,因成本和其它原因,需要减少它们的使用。还熟知,每个微生物菌种具有优选的pH范围和pH耐受范围。盐单胞菌是已知能够在碱性pH中生长的熟知的细菌属。优化牙粉制剂中防腐剂的许多方法涉及中性pH体系(如硅酸盐基牙粉制剂)。然而,需要优化高pH(例如pH~9)体系中的防腐剂,并且基于更适应该高pH体系的微生物体系来优化。

发明内容

[0003] 本发明部分基于令人惊奇的发现:水含量高并且碳酸盐含量高的牙粉制剂中一定含量的苜醇和对羟基苯甲酸酯在达到盐单胞菌菌株最大对数降低方面存在协同效应。令人惊奇地发现,典型含量的苜醇和对羟基苯甲酸酯可在24小时内达到盐单胞菌最大对数降低。其它令人惊奇的发现示出,某些较低含量的苜醇和对羟基苯甲酸酯可在72小时内仍达到盐单胞菌最大对数降低。

[0004] 一个优点是水含量高并且碳酸盐含量高的牙粉制剂通过苜醇和对羟基苯甲酸酯的协同组合,在24小时内达到最大盐单胞菌杀减作用。

[0005] 另一个优点是水含量高并且碳酸盐含量高的牙粉制剂通过苜醇和对羟基苯甲酸酯的协同组合,在72小时内达到最大盐单胞菌杀减作用,同时使这些成分的使用最小化。

[0006] 本发明的一个方面提供牙粉组合物,所述组合物包含:(a)按所述组合物的重量计45%至75%的水,优选50%至60%的水;(b)按所述组合物的重量计25%至50%,优选27%至47%,优选27%至37%的含钙磨料,优选地,其中所述含钙磨料包含碳酸钙;(c)按所述组合物的重量计大于0.10%至0.30%,优选0.15%至0.25%,更优选0.17%至0.23%的苜醇;(d)按所述组合物的重量计0.01%至0.11%,优选0.02%至0.10%,更优选0.03%至0.09%的对羟基苯甲酸酯;和(e)碱性pH。在一个实施方案中,所述碱性pH大于8.0,优选大于8.5,更优选等于或大于pH 9,或pH8至13,或pH 9至12,或它们的组合。在另一个实施方案中,所述对羟基苯甲酸酯选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、或它们的组合;另选地,其中存在更大重量比的对羟基苯甲酸甲酯与对羟基苯甲酸丙酯。在另一个实施方案中,所述牙粉组合物还包含按所述组合物的重量计0.0025%至2%,优选0.5%至1.5%的氟化物离子源,优选地,其中所述氟化物离子源为单氟磷酸钠。

[0007] 在一个实施方案中,所述牙粉组合物还包含按所述组合物的重量计0.1%至12%的表面活性剂,优选1%至9%的表面活性剂,更优选地,其中所述表面活性剂为阴离子表面活性剂,还更优选地,其中所述阴离子表面活性剂为月桂基硫酸钠。在另一个实施方案中,

所述组合物还包含0.01至2%的薄荷醇。

[0008] 在一个实施方案中,所述组合物还包含粘合剂。例如,所述粘合剂可包含:(a)按所述组合物的重量计0.01%至小于1.4%,优选0.1%至1.3%,更优选0.5%至1.3%的角叉菜胶;和(b)按所述组合物的重量计大于0.4%至2%,优选0.5%至1.8%,更优选0.6%至1.8%的羧甲基纤维素。在另一个实施方案中,所述粘合剂还包含按所述组合物的重量计0.5%至5%,优选1%至4%的增稠二氧化硅。

[0009] 本发明的另一个方面提供处理牙釉的方法,所述方法包括用本文所述牙粉组合物刷牙的步骤。

[0010] 虽然说明书最后由权利要求书具体地指出并清楚地要求保护本发明,但据信本发明将由以下说明更好地理解本发明。

附图说明

[0011] 图1描述了实施例1-11的牙粉制剂,其中实施例8、9、10和11为对照制剂。

具体实施方式

[0012] 定义

[0013] 如本文所用,术语“口服载体”是指合适的载体和成分,其可用于形成本发明的组合物和/或以安全且有效的方式将本发明的组合物施用于口腔中。

[0014] 如本文所用,术语“包括(包含)”意指可添加除具体提及的那些之外的步骤和成分。该术语涵盖了术语“由……组成”和“基本上由……组成”。本发明的组合物可包含、由并基本上由本文所述的本发明基本成分和显著条件、以及本文所述的任何附加的或任意的成分、组分、步骤或限制条件组成。

[0015] 如本文所用,术语“有效量”是指化合物或组合物的量足以促成积极的有益效果,口腔健康有益效果,和/或足够低的量以避免严重的副作用,即在技术人员的合理判断范围内提供合理的效险比。在一个实施方案中,“有效量”是指按所述组合物的重量计至少0.01%,或至少0.1%的材料。

[0016] 如本文所用,除非另外指明,术语“牙粉”是指用于清洁口腔表面的糊剂、凝胶、粉末、片剂、或液体制剂。如本文所用,术语“牙齿”是指自然牙齿以及人造牙齿或假牙。

[0017] 除非另外说明,所有百分比、份数和比率均基于本发明组合物的总重量计。除非另外指明,所有这些涉及所列成分的重量均基于活性物质含量计,并因此不包括可包含于可商购获得的材料中的溶剂或副产物。本文中,术语“重量百分比”可表示为“重量%”。除非另外指明,如本文所用,所有分子量为重均分子量,其以克/摩尔表示。

[0018] 如本文所用,当用于权利要求中时,冠词“一个”和“一种”被理解为是指一种或多种受权利要求书保护的或根据权利要求书所述的物质。

[0019] 如本文所用,术语“包含”、“包括”、“含有”、“具有”的含义是非限制性的,即可加入不影响最终结果的其它步骤和其它成分。以上术语涵盖术语“由……组成”和“基本上由……组成”。

[0020] 如本文所用,单词“优选的”、“优选地”和它们的变体是指在特定环境下能够提供特定有益效果的本发明的实施方案。然而,其它的实施方案在相同或其它的环境下也可为

优选的。此外,一个或多个优选实施方案的表述并不表示其它实施方案是不可用的,并且不旨在从本发明的范围中排除其它的实施方案。

[0021] 防腐剂

[0022] 本发明的牙粉组合物包含苯醇和对羟基苯甲酸酯。所述对羟基苯甲酸酯可包括对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或它们的组合。苯醇的含量可包括按所述组合物的重量计大于0.10%至0.30%,优选0.15%至0.25%,更优选0.17%至0.23%,或0.18%至0.22%,或0.19%至0.21%,或约0.2%,或它们的组合的苯醇。对羟基苯甲酸酯的含量可包括按所述组合物的重量计0.01%至0.11%,优选0.02%至0.10%,更优选0.03%至0.09%,或它们的组合的对羟基苯甲酸酯。在一个实施方案中,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.005%至0.01%,优选0.01%至0.05%,或0.01%至0.03%,或它们的组合的对羟基苯甲酸丙酯。在另一个实施方案中,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.01%至0.1%,优选0.02%至0.07%,或0.03%至0.05%,或它们的组合的对羟基苯甲酸甲酯。

[0023] 在另一个实施方案中,所述对羟基苯甲酸酯包含对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的组合,其中存在更大重量比的对羟基苯甲酸甲酯与对羟基苯甲酸丙酯。在另一个实施方案中,所述对羟基苯甲酸酯为对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯,其中对羟基苯甲酸甲酯与对羟基苯甲酸丙酯的重量比分别为5:3至15:3,优选大于5:3至15:3,更优选6:3至15:3,还更优选7:3至12:3,或7:3至11:3,或它们的组合。

[0024] 在一个实施方案中,本发明的牙粉组合物基本上不含三氯生(即5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)苯酚),优选不含三氯生。

[0025] 本发明的一个方面包括根据下述USP/NF或欧洲药典方法,在72小时内,或48小时内,或24小时内,或3小时内达到盐单胞菌菌株最大降低的组合物,所述盐单胞菌菌株为接种用菌株。

[0026] 水

[0027] 本文中,本发明的组合物包含按所述组合物的重量计45%至75%的水。在一个实施方案中,所述组合物包含按所述组合物的重量计40%至70%,或45%至65%,或40%至60%,或50%至70%,或50%至60%,或45%至55%,或55%至65%,或50%至60%,或约55%,或它们的组合的水。可将水加入到所述制剂中,并且/或者水可因包含其它成分而进入所述组合物中。优选地,所述水为USP水。

[0028] 含钙磨料

[0029] 本发明的组合物包含25重量%至50重量%的含钙磨料,其中所述含钙磨料选自碳酸钙、磷酸二钙、磷酸三钙、正磷酸钙、偏磷酸钙、聚磷酸钙、钙氧磷灰石、碳酸钠、以及它们的组合。在优选的实施方案中,所述组合物包含按所述组合物的重量计25%至60%,更优选25%至50%,甚至更优选25%至40%,还甚至更优选26%至39%,或27%至47%,或27%至37%,或30%至35%,或30%至34%,或它们的组合的含钙磨料。

[0030] 在一个实施方案中,所述含钙磨料为碳酸钙。在优选的实施方案中,所述含钙磨料选自精细研磨的天然白垩、研磨的碳酸钙、沉淀碳酸钙、以及它们的组合。

[0031] 精细研磨的天然白垩(FGNC)是可用于本发明中的更优选含钙磨料中的一种。它得自石灰石或大理石。FGNC也可通过在研磨期间涂覆或研磨后热处理来化学或物理改性。典型的涂覆材料包括硬脂酸镁或油酸镁。FGNC的形态可在研磨过程期间,通过使用不同研磨

技术如球磨、气流分级研磨或螺旋喷射研磨来改变。天然白垩的一个示例描述于W0 03/030850中,其具有1至15 μm 的中值粒度和0.5至3 m^2/g 的BET表面积。天然碳酸钙可具有325至800目,或选自325、400、600、800目、或它们组合的粒度;或者,所述粒度为0.1至30微米,或0.1至20微米,或5至20微米。

[0032] 在一个实施方案中,本发明的组合物不含或基本上不含硅酸盐。

[0033] PEG

[0034] 本发明的组合物可包含聚乙二醇(PEG),其具有占所述组合物的不同重量百分比以及各种平均分子量范围。在本发明的一个方面,所述组合物具有按所述组合物的重量计0.1%至15%,优选0.2%至12%,更优选0.3%至10%,还更优选0.5%至7%,或1%至5%,或1%至4%,或1%至2%,或2%至3%,或4%至5%,或它们的组合的PEG。在本发明的另一个方面,PEG为具有100道尔顿至1600道尔顿,优选200至1000,或400至800,或500至700道尔顿,或它们的组合的平均分子量范围的PEG。PEG是通过环氧乙烷与具有以下通式的乙二醇等同物的加成反应形成的水溶性线型聚合物: $\text{H}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 。PEG的一个供应商是CARBOWAX™品牌的Dow Chemical Company。

[0035] 甜味剂

[0036] 本文的口腔护理组合物可包括甜味剂。这些包括甜味剂如糖精、右旋糖、蔗糖、乳糖、麦芽糖、左旋糖、天冬甜素、环己氨基磺酸钠、D-色氨酸、二氢查耳酮、丁磺氨、三氯蔗糖、纽甜、以及它们的混合物。甜味剂一般以按所述组合物的重量计0.005%至5%,或0.01%至1%,或0.1%至0.5%,或它们的组合的含量用于口腔组合物中。

[0037] 氟化物离子源

[0038] 所述组合物可包含有效量的抗龋齿剂。在一个实施方案中,抗龋齿剂是氟化物离子源。可存在足量的氟化物离子以在25 $^{\circ}\text{C}$ 组合物中提供氟离子浓度,和/或在一个实施方案中,可以按所述组合物的重量计约0.0025%至约5%,或按所述组合物的重量计约0.005%至约2.0%的含量使用,以提供抗龋齿功效。适宜的产生氟化物离子的材料的示例公开于美国专利3,535,421和3,678,154中。代表性的氟化物离子源包括:氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、氟化胺、单氟磷酸钠和氟化锌。在一个实施方案中,所述牙粉组合物包含氟离子源,所述氟离子源选自氟化亚锡、氟化钠、以及它们的混合物。在一个实施方案中,所述氟化物离子源为单氟磷酸钠,并且其中所述组合物包含按所述组合物的重量计0.0025%至2%,或0.5%至1.5%,或0.6%至1.7%,或它们的组合的单氟磷酸钠。在另一个实施方案中,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.0025%至2%的氟化物离子源。

[0039] pH

[0040] 牙粉组合物的pH可大于pH 7.8,或pH 8至13,更优选9至12,或大于pH 8,或大于9,或9至11,或9至10,或它们的组合。

[0041] 描述了评定牙粉pH的方法。经由具有自动温度补偿(ATC)探头的pH计,来测量pH。所述pH计能够读至0.001pH单位。所述pH电极可选自以下中的一种:(i) Orion Ross Sure-Flow组合:玻璃体-VWR #34104-834/Orion #8172BN或VWR#10010-772/Orion#8172BNWP;环氧树脂体-VWR #34104-830/Orion #8165BN或VWR#10010-770/Orion #8165BNWP;半微量环氧树脂体-VWR #34104-837/Orion #8175BN或VWR#10010-774/Orion #3175BNWP;或(ii) Orion PerpHect组合:VWR #34104-843/Orion #8203BN半微量玻璃体;或(iii) 适宜的等同

物。自动温度补偿探头为Fisher Scientific目录号13-620-16。

[0042] 用去离子水配制25重量%的牙粉浆液,然后使用SORVALL RC 28S离心机和SS-34转子,在15000转每分钟下离心10分钟(或等同引力,24149g力)。一分钟后或读数稳定后,评定上清液的pH。每次pH评定后,用去离子水洗涤电极。用实验室级薄纸擦去任何过量的水。当不使用时,使电极保持浸没在pH 7缓冲液或适当电极储存液中。

[0043] pH调节剂

[0044] 本文牙粉组合物可包含有效量的pH调节剂,或其中所述pH调节剂为pH缓冲剂。如本文所用,pH调节剂是指可用于将牙粉组合物的pH调节至上文确定的pH范围的试剂。pH调节剂可包括碱金属氢氧化物、氢氧化铵、有机铵化合物、碳酸盐、倍半碳酸盐、硼酸盐、硅酸盐、磷酸盐、咪唑、以及它们的混合物。具体的pH试剂包括磷酸一钠(磷酸二氢钠)、磷酸三钠(磷酸三钠十二水合物或“TSP”)、苯甲酸钠、苯甲酸、氢氧化钠、氢氧化钾、碱金属碳酸盐、碳酸钠、咪唑、焦磷酸盐、葡萄糖酸钠、乳酸、乳酸钠、柠檬酸、柠檬酸钠、磷酸。在一个实施方案中,使用按所述组合物的重量计0.01%至3%,优选0.1%至1%的TSP,和按所述组合物的重量计0.001%至2%,优选0.01%至0.3%的磷酸一钠。不受理论的束缚,TSP和磷酸一钠也可具有钙离子螯合活性,从而提供一些单氟磷酸盐稳定性(包含单氟磷酸盐的那些制剂中)。

[0045] 抗牙结石剂

[0046] 所述牙粉组合物可包含有效量的抗牙结石剂,在一个实施方案中,其含量可为按所述组合物的重量计约0.05%至约50%,或按所述组合物的重量计约0.05%至约25%,或约0.1%至约15%。非限制性示例包括US 2011/0104081 A1第64段中所述的那些,和US 2012/0014883 A1第63至68段中所述的那些,以及其中引用的参考文献中所述的那些。一个示例是作为焦磷酸根离子源的焦磷酸盐。在一个实施方案中,所述组合物包含焦磷酸四钠(TSPP)或焦磷酸二钠,或它们的组合,包含按所述组合物的重量计优选0.01%至2%,更优选0.1%至1%的焦磷酸盐。不受理论的束缚,TSPP不仅可提供钙螯合作用,从而减少牙斑形成,而且还可提供附加的单氟磷酸盐稳定有益效果(在包含单氟磷酸盐的那些制剂中)。

[0047] 表面活性剂

[0048] 本文牙粉组合物可包含表面活性剂。所述表面活性剂可选自阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、两性表面活性剂、两性离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、或它们的混合物。所述组合物可包含含量按所述总组合物的重量计约0.1%至约10%,约0.025%至约9%,约0.05%至约5%,约0.1%至约2.5%,约0.5%至约2%,或约0.1%至约1%的表面活性剂。阴离子表面活性剂的非限制性示例可包括描述于US 2012/0082630 A1第32、33、34、和35段中的那些。两性离子或两性表面活性剂的非限制性示例可包括描述于US 2012/0082630 A1第36段中的那些;阳离子表面活性剂可包括描述于所述参考文献第37段中的那些;并且非离子表面活性剂可包括描述于所述参考文献第38段中的那些。在一个实施方案中,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.1%至5%,优选0.1%至3%,或0.3%至3%,或1.2%至2.4%,或1.2%至1.8%,或1.5%至1.8%,或它们的组合的阴离子表面活性剂月桂基硫酸钠(SLS)。

[0049] 增稠剂

[0050] 本文的牙粉组合物可包含一种或多种增稠剂。增稠剂可以按所述组合物的重量计约0.01%至约15%,或约0.1%至约10%,或约0.1%至约5%的量使用。非限制性示例可包

括US 2008/0081023 A1第134至137段中以及其中引用的参考文献中所述的那些。

[0051] 在实施方案中,所述组合物包含直链硫酸化多糖作为增稠剂。角叉菜胶或卡拉胶是直链硫酸化多糖的一个示例。一般来讲,角叉菜胶可基于硫酸盐化程度而变化,其包括:k-角叉菜胶、ι-角叉菜胶和λ-角叉菜胶。可使用角叉菜胶的组合。在一个实施方案中,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.1%至3%,优选0.5%至2%,或0.6%至1.8%,或它们的组合的直链硫酸化多糖。在一个实施方案中,使用ι-角叉菜胶。

[0052] 在一个实施方案中,所述组合物包含二氧化硅试剂,优选由硅酸钠溶液获得的通过用酸去稳定化以获得非常精细颗粒的增稠二氧化硅。一个可商购获得的示例为得自Huber Engineered Materials的ZEODENT[®]品牌二氧化硅(例如ZEODENT[®]103、124、113、115、163、165、167)。在一个实施方案中,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.5%至5%的二氧化硅试剂,优选按所述组合物的重量计1%至4%,或1.5%至3.5%,或2%至3%,或2%至5%,或1%至3%,或它们的组合的二氧化硅试剂。

[0053] 在一个实施方案中,所述组合物包含羧甲基纤维素(“CMC”)。CMC通过用强碱和一氯乙酸或其钠盐处理,由纤维素制得。不同的变体在商业上由粘度来表征。一个可商购获得的示例是得自Ashland Special成分的Aqualon[™]品牌CMC(例如Aqualon[™]7H3SF; Aqualon[™]9M3SF Aqualon[™]TM9A; Aqualon[™]TM12A)。在一个实施方案中,所述组合物包含按所述组合物的重量计0.1%至3%的CMC,优选按所述组合物的重量计0.5%至2%,或0.6%至1.8%,或它们的组合的CMC。

[0054] 在另一个实施方案中,所述增稠剂可包含直链硫酸化多糖(例如角叉菜胶)、CMC,并且为成本节约的目的优选还包含增稠二氧化硅,同时达到粘度和弹性的恰当平衡。在一个实施方案中,所述组合物包含增稠剂,所述增稠剂包含:(a)按所述牙粉组合物的重量计0.01%至小于1.4%,优选0.1%至1.3%,更优选0.5%至1.3%的角叉菜胶;和(d)按所述牙粉组合物的重量计大于0.4重量%至2重量%,优选0.5%至1.8%,更优选0.6%至1.8%的羧甲基纤维素(CMC)。在另一个实施方案中,上述增稠剂还包含按所述牙粉组合物的重量计0.5%至5%,优选1%至4%的增稠二氧化硅。

[0055] 低含量或不含润湿剂

[0056] 本文组合物可基本上不含或不含润湿剂,或包含低含量的润湿剂。就本发明目的而言,术语“润湿剂”包括可食用多元醇如甘油、山梨醇、木糖醇、丁二醇、丙二醇、以及它们的组合。在一个实施方案中,所述湿润剂选自山梨醇、甘油、以及它们的组合。在另一个实施方案中,所述润湿剂为山梨醇。在一个实施方案中,所述组合物包含按所述组合物的重量计0%至小于20%的润湿剂,优选按所述组合物的重量计0%至10%,或0%至5%,或0%至3%,或0%至2%,或0%至1%,或小于20%,或小于19%,18%,15%,12%,8%,7%,6%,4%,3%,2%,1%,或小于0.5%;或大于1%,或大于2%,5%,10%,或15%;或它们的组合的润湿剂。在另一个实施方案中,所述组合物包含按所述组合物的重量计小于20%的山梨醇。

[0057] 在另选的实施方案中,本发明的组合物包含润湿剂,优选按所述组合物的重量计1%至15%的润湿剂。

[0058] 着色剂

[0059] 本文组合物可包含着色剂。二氧化钛是着色剂的一个示例。二氧化钛是给组合物

增加不透明度的白色粉末。二氧化钛的含量一般可为按所述组合物的重量计约0.25%至约5%。

[0060] 风味剂

[0061] 本文的组合物可包含按所述组合物的重量计约0.001%至约5%，或约0.01%至约4%，或约0.1%至约3%，或约0.5%至约2%，或1%至1.5%，或0.5%至1%，或它们的组合的风味剂组合物。在最广泛的意义上，使用术语风味剂组合物包括风味剂成分、或感觉剂、或感觉试剂、或它们的组合。风味剂成分可包括US 2012/0082630 A1第39段中描述的那些；并且感觉剂和感觉剂成分可包括第40-45段所述的那些，将所述文献以引用方式并入本文。不包括在风味剂组合物定义中的是“甜味剂”（如上所述）。

[0062] 数据

[0063] 分析方法

[0064] 实验和对照制剂示例提供于图1中。这些示例接种盐单胞菌菌株以测定每个样品在3小时、24小时、72小时、7天和14天时间点抑制微生物生长的能力。以下方法一般根据可见于USP/NF<51>中的“Antimicrobial Effectiveness Testing”和可见于欧洲药典<5.1.3>中的“Efficacy of Antimicrobial Preservation”。

[0065] 如前所述，由于盐单胞菌在各种温度和pH条件（具体涉及碱性pH）下成功生长的能力，选择所述盐单胞菌。参见例如Lee, JC、Jeon, CO、Lim, JM、Lee, SM、Lee, JM、Song, SM、Park, DJ、Li, WJ、Kim, CJ (2005) “Halomonas taeanensis sp. nov., a novel moderately halophilic bacterium isolated from a solar saltern in Korea”, Int J Syst Evol Microbiol 55 (Pt 5): 2027-32; Romano, I、Giordano, A、Lama, L、Nicolaus, B、Gambacorta, A (2005) “Halomonas campaniensis sp. nov., a haloalkaliphilic bacterium isolated from a mineral pool of Campania Region, Italy”, Syst Appl Microbiol 28 (7): 610-8; Romano, I.、Lama, L.、Nicolaus, B.、Poli, A.、Gambacorta, A. & Giordano, A. (2006) “Halomonas alkaliphila sp. nov., a novel halotolerant alkaliphilic bacterium isolated from a salt pool in Campania (Italy)” J Gen Appl Microbiol 52, 339-348; 和Wu, G.、Wu, X.-Q.、Wang, Y.-N.、Chi, C.-Q.、Tang, Y.-Q.、Kida, K.、Wu, X.-L. & Luan, Z.-K. (2008) “Halomonas daqingensis sp. nov., a moderately halophilic bacterium isolated from an oilfield soil” Int J Syst Evol Microbiol 58, 2859-2865。

[0066] 方法的简要介绍包括使每个样品接种介于 1×10^5 至 1×10^6 cfu/g（菌落形成单位数/克）之间的盐单胞菌菌株。在所选时间间隔下，用顶置式搅拌器以800转每分钟速率将每种测试材料搅拌5分钟，以确保它均匀，然后对搅拌过的样品进行细菌对数下降评定。进行稀释和铺板，以回收并计算以10为底对数（Log₁₀）标度的存活生物体的估计浓度。通过从初始理论浓度中减去计算的浓度，确定每种样品在每个时间间隔的Log₁₀下降估值（下表1中提供的）。

[0067] 下表1总结实施例和每个时间间隔的Log₁₀下降估值。4.2的Log₁₀下降浓度示出最大下降。

[0068] 表1:

[0069]

制剂	防腐剂 (重量%)	Log ₁₀ 下降 3 小时	Log ₁₀ 下降 24 小时	Log ₁₀ 下降 72 小时	Log ₁₀ 下降 7 天
实施例 1	BA (0.29)	1.0	2.6	4.2	4.2
实施例 2	PA (0.11)	0.5	-1.0	-0.3	-0.3
实施例 3*	BA (0.2) ; PA (0.08)	0.9	1.8	4.2	4.2
实施例 4*	BA (0.2) ; PA (0.04)	0.17	0.8	1.5	1.7
实施例 5	BA (0.1) ; PA (0.08)	0.1	-0.7	0.6	-0.3
实施例 6	BA (0.1) ; PA (0.04)	-0.1	-1.1	-0.5	-0.3
实施例 7*	BA (0.29) ; PA (0.11)	4.2	4.2	4.28	4.2
实施例 8 对照物 B	无 (薄荷醇)	-0.3	0.5	-0.3	-0.3
实施例 9 对照物 C	PA (0.08)	-1.0	-1.3	-0.5	1.3

[0070]

实施例 10 对照物 D	BA (0.2)	-0.3	-0.3	-0.2	1.6
实施例 11 对照物 A	无	-0.1	1.2	-0.6	0.7

[0071] 实施例3、4和7是本发明的牙粉制剂。显著具有0.29重量百分比(重量%) 苜醇(BA)和0.11%对羟基苯甲酸酯(PA)的实施例7在仅3小时示出最大下降。这与具有0.29重量%的相同BA含量(但无PA)的实施例1形成对比,所述实施例1在72小时才达到最大下降(即长达约24倍)。实施例2具有0.11重量%的相同PA含量(但无BA),但直至7天后未达到最大下降。然而,当使用BA和PA的组合时,实施例7示出协同效应。

[0072] 与对照制剂相比,实施例3是72小时内达到最大降低的本发明制剂。实施例3具有0.2重量%的BA,并且PA为0.08重量%。将本发明实施例3与对照物相比,实施例10(对照物D)具有相同量的BA(0.2重量%),但是没有PA。甚至7天后,仍未达到最大下降。实施例9(对照物C)具有与本发明实施例3相同含量的PA(0.08重量%);然而,至少在7天后,未达到最大下降。然而,如实施例3所示出的,BA和PA以所示含量组合,在72小时达到最大下降,展示协同效应。

[0073] 尽管也许不那么显著,实施例4还通过在72小时达到1.5Log₁₀下降,展示BA和PA之间的协同效应。实施例4具有0.2重量%的BA和0.04重量%的PA。将本发明实施例4与对照物相比较,具有相同量的BA但无PA的实施例10(对照物D)在可比的72小时处未能达到任何Log₁₀下降。类似地,具有两倍量PA但无BA的实施例9(对照物C)在可比的72小时处未能达到任何Log₁₀下降。然而,如实施例4所示出的,BA和PA以所示含量组合,在72小时达到1.5Log₁₀

下降,展示协同效应,而对照物未能如此。

[0074] 本文所公开的量纲和值不应被理解为严格限于所引用的精确值。相反,除非另外指明,否则每个这样的量纲旨在表示所述值以及围绕该值功能上等等的范围。例如,公开为“40mm”的量纲旨在表示“约40mm”。

[0075] 除非明确排除或换句话讲有所限制,将本文引用的每篇文献,包括任何交叉引用或相关专利或专利申请以及本申请对其要求优先权或权益的任何专利申请或专利,均据此全文以引用方式并入本文。任何文献的引用不是对其作为与本发明任何公开或本文受权利要求书保护的现有技术的认可,或不是对其自身或与任何其它参考文献或多个参考文献的组合提出、建议或公开了此发明任何方面的认可。此外,当本发明中术语的任何含义或定义与以引用方式并入的文件中相同术语的任何含义或定义矛盾时,应当服从在本发明中赋予该术语的含义或定义。

[0076] 虽然已经举例说明和描述了本发明的具体实施方案,但是对于本领域技术人员来说显而易见的是,在不脱离本发明实质和范围的情况下可作出多个其他改变和变型。因此,本文旨在于所附权利要求中涵盖属于本发明范围内的所有这些改变和变型。

组分: (重量%)	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	实施例8 对照物B	实施例9 对照物C	实施例10 对照物D	实施例11 对照物A
水	59.89	60.07	59.9	59.94	60	60.04	59.78	60.18	60.1	59.98	60.67
羧甲基纤维素钠	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91
角叉菜胶	1.20	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
增稠二氧化硅	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62
碳酸钙	32.	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
月桂基硫酸钠	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1
碳酸钠	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
薄荷醇	0.49	0.49	0.49	0.49	0.49	0.49	0.49	0.49	0.49	0.49	0
苯醇	0.29	0	0.2	0.2	0.1	0.1	0.29	0	0	0.2	0
对羟基苯甲酸甲酯	0	0.07	0.05	0.03	0.05	0.03	0.07	0	0.05	0	0
对羟基苯甲酸丙酯	0	0.04	0.03	0.01	0.03	0.01	0.04	0	0.03	0	0
总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
pH	9.63	9.38	9.46	9.49	9.52	9.68	9.59	9.69	9.57	9.56	9.9

图1