

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480034220.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/785 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61K 8/84 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年12月20日

[11] 公开号 CN 1882353A

[22] 申请日 2004.11.16

[21] 申请号 200480034220.0

[30] 优先权

[32] 2003.11.19 [33] JP [31] 388809/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2004/017328 2004.11.16

[87] 国际公布 WO2005/049050 日 2005.6.2

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.19

[71] 申请人 明治制果株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 鱼谷和道 窪田英俊 远藤裕也
常田文彦

[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
代理人 陈昕

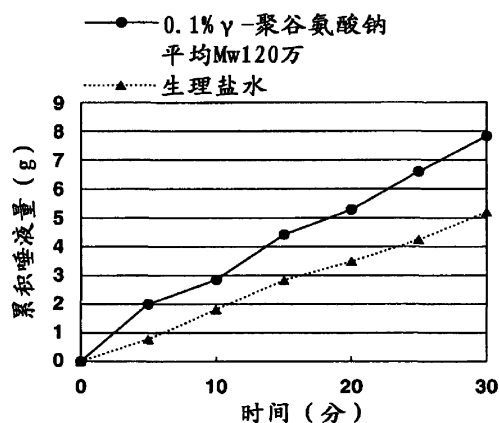
权利要求书 1 页 说明书 15 页 附图 2 页

[54] 发明名称

催涎剂和混合该催涎剂的口腔用组合物以及
食品组合物

[57] 摘要

一种催涎剂，其特征在于：包括聚谷氨酸或其盐。该催涎剂混合至口腔用组合物或食品组合物中。通过本发明的催涎剂，对严重的口腔干燥症也能够使口腔粘膜具有湿润感。



-
- 1、一种催涎剂，其特征在于：包括聚谷氨酸或其盐。
 - 2、一种口腔用组合物，其特征在于：混合权利要求 1 所述的催涎剂而制成。
 - 3、一种食品组合物，其特征在于：混合权利要求 1 所述的催涎剂而制成。
 - 4、聚谷氨酸或其盐作为催涎剂的用途。

催涎剂和混合该催涎剂的口腔用 组合物以及食品组合物

技术领域

本发明涉及治疗口腔干燥的催涎剂和混合该催涎剂的口腔用组合物、以及食品组合物。

背景技术

人们在日常生活中都体验过口腔干燥，会伴有黏糊糊的不舒服，说话变得困难，并产生口臭。如果进一步发展为疾病，那么口腔内的菌丛发生变化，因而会产生龋齿、牙周病、粘膜感染病等口腔功能紊乱。因此，对于保持口腔清爽，预防口腔疾病来说，促进唾液分泌，使口腔湿润是很重要的。

因此，为了保持口腔清爽，预防口腔疾病，需要使口腔湿润，例如在 W000/56344 号公报中提出了利用作为保湿剂的透明质酸。另外，还提出了积极地促进唾液分泌使口腔湿润的方案，例如，在特开昭 56-22719 号公报中以及在特开平 7-101856 号公报中分别提出了使用日本咸梅干或日本梅醋以及有机酸作为催涎剂。除了利用酸味刺激分泌唾液之外，在特开平 10-182392 号公报中提出了使用柯拉子 (*Colanths (sterculiaceae)*) 以及在特开 2002-265375 号公报中，提出了使用马槟榔 (*Capparis masaikai*) (山柑科 *Capparidaceae*)、*Capparis pterocarpa* Chun (山柑科 *Capparidaceae*)、积雪草 (*Centella asiatica*) (伞形科) 作为催涎剂。

但是，虽然透明质酸具有保湿效果，但是，并没有证实积极地促进唾液分泌的效果。另一方面，上述催涎剂多少有些味道，因而用途受到限制。

发明内容

本发明目的在于提供无味，而且具有保湿效果的催涎剂和混合该催涎剂的牙膏、漱口剂、人造唾液、假牙稳定剂、带有供水吸入功能的口腔护理系统用溶液等口腔用组合物以及助咽剂、口香糖、糖果、饮料和树胶（gummi）等食品组合物。

本发明者为了达到上述目的，进行了精心研究，结果发现：聚谷氨酸及其盐具有优异的催涎活性和保湿效果，而且几乎没有味道，混合在口腔用组合物、食品组合物中也不会破坏其味道，从而完成本发明。

因而，本发明提供一种催涎剂和混合该催涎剂的口腔用组合物、以及食品组合物，其特征在于：包括聚谷氨酸及其盐。

利用本发明的催涎剂，针对严重的口腔干燥症也能够使口腔粘膜湿润。从而能够迅速地解除口腔干燥带来的黏糊糊的不舒服、说话困难、口臭的产生等。另外，能够预防龋齿、牙周病、粘膜感染病等口腔功能障碍。此时，由于几乎没有味道，因而能够混合在口腔用组合物、食品组合物中而没有用途限制。此外，还知道本发明的催涎剂是发酵大豆（纳豆）的粘性成分，安全性高，作为口腔用品、食品材料是最佳的。

附图的简要说明

图 1 是表示实验例 1 的平均分子量 120 万的 γ - 聚谷氨酸钠随时间变化的累积唾液量的图表。

图 2 是表示实验例 1 的平均分子量 120 万的 γ - 聚谷氨酸钾随时间变化的累积唾液量的图表。

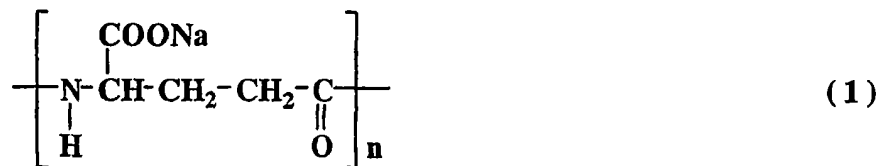
图 3 是表示实验例 1 的平均分子量 30 万的 γ - 聚谷氨酸钠随时间变化的累积唾液量的图表。

图 4 表示实验例 1 的透明质酸钠随时间变化的累积唾液量的图表。

具体实施方式

作为本发明中被用作催涎剂的聚谷氨酸，可以使用化学合成的 α 或 γ -聚谷氨酸或者由作为各种菌株的发酵产物而制得的天然 α 或 γ -聚谷氨酸及其盐。此时，鉴于混合至口腔用组合物、食品中，优选天然的聚谷氨酸，能够在工业上大量生产的 γ -聚谷氨酸是最佳的。聚谷氨酸可以是D型，也可以是L型。聚谷氨酸是水不溶性的，成盐后就成为水溶性。作为此时的盐，只要能够用作口腔用组合物、食品，就可以是钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、铵盐、乙醇胺盐、碱性氨基酸盐等任何盐类。对于本发明使用的盐的中和度，可以在其1质量%浓度的水溶液pH为1~14的范围内，根据目的任意地选择。本发明使用的聚谷氨酸的分子量没有特别地限制，由后述方法测定的换算成钠盐的重均分子量为1万~500万，优选为2万~400万，更优选为4万~300万，进一步优选为5万~200万，并能够根据产品的种类而使用各种分子量的聚谷氨酸。

作为特别优选的物质，可以列举以下式(1)表示的聚谷氨酸钠。



(其中，n是66~33112、特别是331~13245的整数)

当把本发明的催涎剂(聚谷氨酸或其盐)用于口腔用组合物、食品组合物时，优选将混合聚谷氨酸或其盐混合成使用时的浓度为总量的0.001~10%(质量%，以下相同)，优选为0.005~7%，更优选为0.01~5%，进一步优选为0.05~3%。如果浓度过低，有不能发挥良好的效果的情况，如果浓度过高，粘度提高，可能会影响使用感。

此时，本发明的催涎剂的给予量是催涎的有效量，可以适当地选定，一次给予剂量通常为0.01~1g，并可以一天服药1~6次。

本发明的催涎剂可以混合至口腔用组合物(牙膏类、漱口剂、咀嚼片、口腔软膏、漱口片、片剂、人造唾液、假牙稳定剂、带有供水吸入功能的口腔护理系统用溶液等)、食品组合物(助咽剂、口香糖、糖果、饮料和树胶等)，除了上述必需成分之外，还可以根据其种类、

剂型混合其他公知的添加剂作为任意成分。

例如，在漱口液等液态口腔用组合物以及糊剂状口腔用组合物的情况下，可以混合增稠剂、粘结剂、表面活性剂、甜味剂、防腐剂、着色剂、香料、各种有效成分等。可以将这些成分与水混合进行制造。另外，如果是牙膏组合物的情况，可以混合研磨剂。

其中，作为增稠剂，可以列举山梨醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇等多元醇。当形成糊剂状组合物时，这些多元醇的混合量为组合物总量的 5~50%，特别地优选为 20~45%。当形成液态组合物时，可以混合 0~50%，特别优选混合 1~20%。

作为粘结剂，可以列举角叉菜胶、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、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸乙二醇酯、聚丙烯酸、聚丙烯酸钠、黄原胶、talha gum (タラガム)、瓜尔胶、槐树豆胶、jellangum (ジェランガム)、明胶、凝胶多糖、阿拉伯树胶、琼脂、果胶、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、芽霉菌糖等。粘结剂的混合量可以根据剂型进行调节，在牙膏等糊剂状组合物中，可以混合 0.1~5%，在液态牙膏以及漱口剂等液态组合物中，可以混合 0~5%。

作为表面活性剂，可以混合阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂等，具体地可以列举十二烷基硫酸钠、 α -烯磺酸钠、N-乙酰谷氨酸酯、2-烷基-N-羧基甲基-N-羟乙基咪唑啉鎓甜菜碱、N-乙酰牛磺酸酯、蔗糖脂肪酸酯、烷基醇酰胺、聚氧乙烯固化芝麻油、聚甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯聚氧化丙二醇、聚氧乙烯脱水山梨糖醇酐单硬脂酸盐、月桂酰肌氨酸钠、烷基聚葡糖苷、聚氧乙烯烷基醚磺基琥珀酸盐等。表面活性剂的混合量通常为组合物总量的 0.5~5%。

作为甜味剂，可以列举糖精酸钠、卡哈苡苷、甜叶菊提取物、对羟甲基肉桂醛、新桔皮苷氢查耳酮、紫苏亭等，作为着色剂，可以列举蓝色 1 号、黄色 4 号、二氧化钛等。作为防腐剂，可以列举对羟基苯甲酸酯、苯甲酸钠等。

作为香料，可以列举 1-薄荷醇、香芹酮、茴香脑、柠檬烯等萜烯类或其衍生物、或薄荷油等。

此外，在液态组合物中，还可以混合 0~30%，特别优选 1~25% 的乙醇等无毒溶剂。

作为研磨剂，可以列举硅胶、沉淀二氧化硅、硅铝酸盐、硅锆酸盐等二氧化硅类研磨剂、磷酸氢钙二水合物以及脱水物、焦磷酸钙、磷酸钙、羟基磷灰石、碳酸钙、氢氧化铝、氧化铝、碳酸镁、磷酸镁、沸石、硅酸锆、合成树脂类研磨剂等。

研磨剂的混合量可以根据剂型进行调节，优选在牙膏中混合 10~50%，在液态牙膏中混合 0~30%。

另外，在人造唾液中，可以混合 0.1~0.2% 氯化钾、0.05~0.1% 氯化钠、0.01~0.02% 氯化钙、0.004~0.006% 氯化镁，根据需要混合 0.01~0.05% 磷酸氢二钾。

此外，当把口腔用组合物制成片剂、片剂等固体制剂时，可以混合无毒赋形剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂以及上述的表明活性剂、甜味剂、香料等。

作为赋形剂，可以列举纤维素及其衍生物、淀粉及其衍生物、糖类、糖醇类等，具体地可以列举结晶纤维素、乳糖、白糖、甘露糖醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、羟丙基淀粉、硅酸钙、磷酸氢钙无水物、偏硅酸铝镁等。

作为粘结剂，可以列举羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、糊精、淀粉和 α 化淀粉。

作为崩解剂，可以列举羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、低取代度羟丙基纤维素、低取代度羧甲基淀粉钠、交聚维酮。

作为润滑剂，可以列举硬脂酸镁、硬脂酸钙、蔗糖脂肪酸酯、硅酸酐、轻硅酸酐、富马酸硬脂酯钠盐。

而且，赋形剂的混合量可以为 1~10%，特别优选为 3~5%，粘结剂的混合量可以为 0.1~1%，特别优选为 0.2~0.3%。

另一方面，在食品组合物中，还可以使用与食品种类相应的食品材料。例如，如果是口香糖，可以含有 10~50% 的砂糖等糖类、50~90% 的树脂碱、如果是糖果等甜食，可以含有 35~40% 的饴糖、60~60% 的砂糖。

以下，通过实验例以及实施例，详细地描述本发明，但是，本发明并不限于下述实施例。而且，在下述例子中，如果没有特别指出，% 都表示质量%。另外，下述例子中的重均分子量 M_w 是通过 GPC 法测定的值。

GPC 法

称取 2mg 聚谷氨酸，将其溶解在 2mL 的 0.1mol/L 磷酸缓冲液（约 pH7.0），制成试样溶液。此外，分别称取 2mg 芽孢霉糖 P-82（P-10，P-50，P-200，P-1600），将其溶解在 2mL 的 0.1mol/L 磷酸缓冲液中，作为标准溶液。通过下列条件，对 50 μ L 试样溶液以及标准溶液进行 GPC 试验，利用岛津 C-R7A·GPC 程序求得峰顶分子量，将该值作为分子量。

<分析条件>

检测器：示差折射计

预柱：Shodex Asahipak GS-IG 7B（昭和电工（株式）生产），7.6mmID \times 100mm 或等同物

主柱：Shodex Asahipak GF-710 HQ（昭和电工（株式）生产），7.6mmID \times 300mm + Shodex Asahipak GF-510HQ（昭和电工（株式）生产），7.6mmID \times 300mm 或等同物

柱温：40 $^{\circ}$ C 附近的恒温

流动相：0.1mol/L 磷酸缓冲液

将 7.1g 磷酸氢二钠无水物（ Na_2HPO_4 ）以及 6.8g 磷酸二氢钾（ KH_2PO_4 ）溶于水中，定容为 1L。

流量：0.5mL/min

测定时间：60 分

实验例 1 催涎效果

用水调节各含 0.1% 的 γ -聚谷氨酸盐以及透明质酸钠的被测漱口液，通过下述方法评价催涎效果。

催涎评价试验方法：

选取试验前天进行激烈运动等，达到口渴状态的 3 名试验组成员，按照以下顺序，对上述试验成员测定唾液分泌量。

(1) 利用 20mL 生理盐水漱口 30 秒。

(2) 然后，将唾液吐入痰盂处理器，同时每隔 5 分钟测定累加的唾液量，持续 30 分钟。

(3) 然后，利用 20mL 被测液漱口 30 秒。

(4) 与 (2) 同样地重新测定 30 分钟的累积唾液量。

相对于试验组 3 名成员 30 分钟的生理盐水(对照)漱口后的唾液分泌量的被测液漱口后唾液分泌量平均增加率示于表 1。另外，每隔 5 分钟的累积唾液量随时间变化的情况示于图 1~图 4。

表 1

被测漱口液	增加率 (%)
0.1% γ -聚谷氨酸钠 (平均分子量 120 万)	151
0.1% γ -聚谷氨酸钾 (平均分子量 120 万)	128
0.1% γ -聚谷氨酸钠 (平均分子量 30 万)	132
0.1% 透明质酸钠 (比较例)	109

根据表 1 以及图 1~图 4 的结果，证实 γ -聚谷氨酸具有催涎效果。

实验例 2 湿润感以及味道强度

调制表 2 所示的各试样的 0.1% 水溶液, 3 名试验成员利用各 20mL 溶液漱口 30 秒, 并将其吐出。根据下述基准, 评价 15 分钟后的口腔湿润感的强度以及口中的清新感, 由 3 名试验成员的总分得到的评价结果示于表 2。

表 2

被测试样	湿润	味道	味道的特征
γ -聚谷氨酸钠 (平均分子量 120 万)	○	○	无味
γ -聚谷氨酸钾 (平均分子量 120 万)	○	○	无味
γ -聚谷氨酸钠 (平均分子量 30 万)	○	○	无味
柠檬酸 (比较例)	×	×	酸味
柯拉子: 水提取物 (比较例)	×	△	弱香味
马槟榔种子: 50% 乙醇提取物 (比较例)	×	×	苦甜味
透明质酸钠 (比较例)	○	○	无味

*使用与实验例 1 相同的 γ -聚谷氨酸

湿润感强度的评价

评分标准:

强度	强	弱	微弱	无
评分	3	2	1	0

评价:

评分的总计	7~9	4~6	1~3	0
强度	强	弱	微弱	无
评价	○	○	△	×

味道的强度的评价

强度	无	弱	强
评价	○	△	×

以下表示处方例（实施例 1~18）。而且，聚谷氨酸盐的中和度都是 pH7。下述的口腔用组合物以及食品组合物都具有良好的催涎效果。

实施例 1 牙膏

沉淀二氧化硅	25.00 %
甘油	25.00
山梨醇 (Sorbit)	15.00
木糖醇	10.00
月桂酰十甘油酯	1.00
肉豆蔻酸二乙醇酰胺 (myristic acid diethanol amide)	2.00
香料	1.00
糖精钠	0.20
γ-聚谷氨酸钾 (Mw100 万)	0.10
精制水	其余
合计	100.0 %

实施例 2 液态牙膏

氢氧化铝	25.00 %
甘油	40.00
山梨糖醇	15.00
羧基甲基纤维素 (聚合度 = 500)	0.20
丙二醇	2.00
十二烷基硫酸钠	1.50
十甘油单月桂酸酯	1.00

香料	1.00
糖精钠	0.10
γ -聚谷氨酸钠 (Mw150万)	0.10
精制水	其余
合计	100.0%

实施例3 口腔用软膏

液体石蜡	15.00%
鲸蜡醇	10.00
甘油	20.00
聚氧乙烯脱水山梨糖醇酐脂肪酸酯	5.00
香料	0.50
糖精钠	0.10
γ -聚谷氨酸赖氨酸盐 (Mw30万)	0.20
精制水	其余
合计	100.0%

实施例4 漱口液

乙醇	20.00%
香料	1.00
聚氧乙烯 (E060) 固化蓖麻油	0.30
单氟磷酸钠	0.10
糖精钠	0.05
γ -聚谷氨酸钠 (Mw120万)	0.20
精制水	其余
合计	100.0%

实施例5 漱口用片剂

碳酸氢钠	53.0%
------	-------

柠檬酸	18.0
无水硫酸钠	12.0
磷酸氢二钠	10.0
聚乙二醇	3.0
香料	2.0
γ -聚谷氨酸铵 (Mw8 万)	2.0
合计	100.0%

实施例 6 片剂

木糖醇	92.0%
阿拉伯胶	5.0
滑石	2.0
硬脂酸镁	0.7
γ -聚谷氨酸钾 (Mw120 万)	0.3
合计	100.0%

实施例 7 咀嚼片

赤藓醇	85.0%
马铃薯淀粉	4.0
滑石	3.5
硬脂酸镁	1.5
柠檬酸	5.0
γ -聚谷氨酸精氨酸盐 (Mw120 万)	1.0
合计	100.0%

实施例 8 假牙稳定剂 (胶状)

乙酸乙烯酯树脂	60.0%
轻质碳酸钙	3.0
蜂蜡	3.0

聚丙二醇	3.0
γ -聚谷氨酸乙醇胺盐 (Mw 150 万)	1.0
60% 乙醇	其余
合计	100.0%

实施例 9 假牙稳定剂 (粉末)

羧甲基纤维素钠	74.0%
聚氧乙烯	24.0
γ -聚谷氨酸 (Mw30 万)	2.0
合计	100.0%

实施例 10 假牙稳定剂 (糊剂状)

羧甲基纤维素钠	32.0%
聚氧乙烯	13.0
凡士林	40.0
γ -聚谷氨酸精氨酸盐 (Mw100 万)	1.0
pH 调节剂	0.2
香料	0.1
防腐剂	微量
色素	微量
液体石蜡	其余
合计	100.0%

实施例 11 口腔清新剂

乙醇	30.0%
木糖醇	10.0
香料	2.0
聚氧乙烯 (E060) 固化蓖麻油	1.5
γ -聚谷氨酸钾 (Mw100 万)	1.0

精制水	其余
合计	100.0%

实施例 12 带有供水吸入功能的口腔护理系统用溶液

甘油	2.0%
木糖醇	2.0
聚氧乙烯 (E060) 固化蓖麻油	1.0
γ -聚谷氨酸乙醇胺盐 (Mw120 万)	0.5
pH 调节剂	0.2
香料	0.2
防腐剂	微量
色素	微量
精制水	其余
合计	100.0%

实施例 13 人造唾液

氯化钾	0.15%
氯化钠	0.06
氯化镁	0.005
氯化钙	0.015
羟丙基纤维素	0.1
甘油	1.0
γ -聚谷氨酸钙 (Mw150 万)	0.5
香料	0.02
防腐剂	微量
精制水	其余
合计	100.0%

实施例 14 助咽剂 (100ml 水 4.5g)

黄原胶	20.0%
瓜尔胶	4.0
γ -聚谷氨酸铵 (Mw30万)	1.0
糊精	其余
合计	100.0%

实施例 15 糖果

砂糖	50.0%
水饴	33.0
有机酸	2.0
香料	0.2
γ -聚谷氨酸钠 (Mw30万)	0.1
精制水	其余
合计	100.0%

实施例 16 口香糖

砂糖	53.4%
树脂碱	20.0
葡萄糖	10.0
饴糖	16.0
香料	0.5
γ -聚谷氨酸 (Mw8万)	0.1
合计	100.0%

实施例 17 饮料

葡萄糖	1.35%
果糖	1.35
乳成分	0.1
γ -聚谷氨酸钠 (Mw8万)	0.1

氯化钠	0.029
维生素 C	0.03
维生素 B ₁	0.00022
缬氨酸	0.0384
亮氨酸	0.0462
异亮氨酸	0.0154
柠檬酸	0.01
苹果酸	0.01
香料	0.01
水	其余
合计	100.0%

实施例 18 树胶

砂糖	40.2%
水饴	48.2
明胶	8.0
果汁	2.0
柠檬酸	0.5
苹果酸	0.5
香料	0.5
γ -聚谷氨酸钙 (Mw30 万)	0.1
合计	100.0%

图1

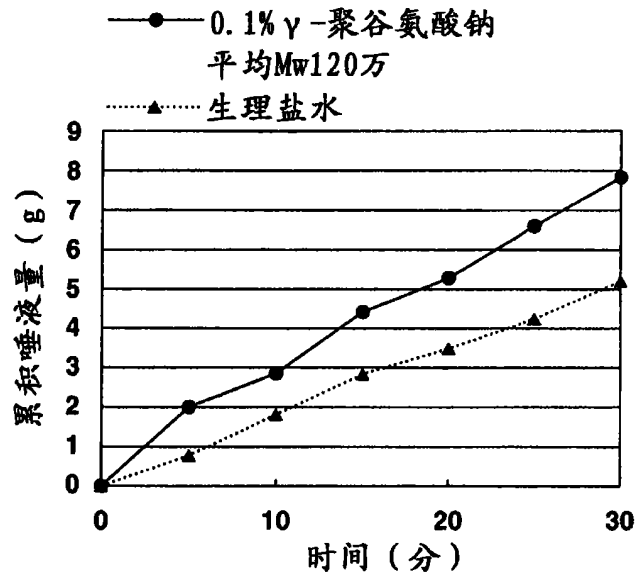


图2

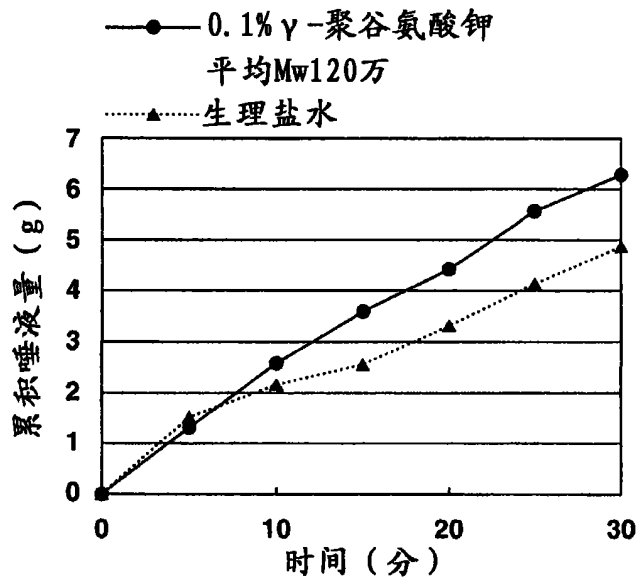


图3

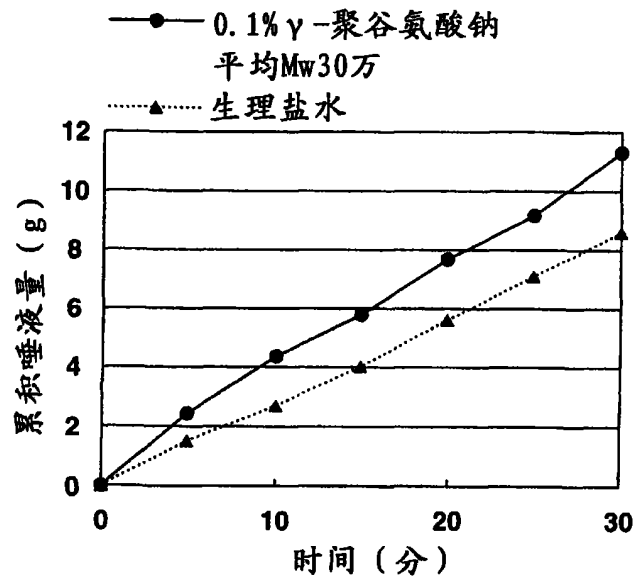


图4

