



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103189036 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 03

-
- (21) 申请号 201080070115. 8 *A61K 8/368* (2006. 01)
- (22) 申请日 2010. 11. 12 *A61K 8/49* (2006. 01)
- (85) PCT申请进入国家阶段日 *A61Q 11/00* (2006. 01)
2013. 05. 13
- (86) PCT申请的申请数据
PCT/US2010/056514 2010. 11. 12
- (87) PCT申请的公布数据
W02012/064339 EN 2012. 05. 18
- (71) 申请人 高露洁一棕榄公司
地址 美国纽约州
- (72) 发明人 C. 卢斯 G. 塞夫茨克 S. 梅洛
K. 史密斯-韦布斯特 J. 内斯塔
R. 迪龙 E. S. 阿瓦尼蒂多 C. 丘勒
- (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 周李军 李炳爱
- (51) Int. Cl.
A61K 8/03 (2006. 01)
A61K 8/34 (2006. 01)
A61K 8/36 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

口腔护理产品及其使用和制造方法

(57) 摘要

本发明涉及一种双相漱口水以及使用和制备所述组合物的方法,所述双相漱口水包含亲水相、疏水相和水溶助长剂,其中所述亲水相包含有效量的选自甲基异噻唑啉酮、苯甲酸钠、山梨酸钾和它们的组合的防腐剂。

1. 一种双相漱口水,所述双相漱口水包含亲水相、疏水相、水溶助长剂和有效量的选自甲基异噻唑啉酮、苯甲酸钠、山梨酸钾和它们的组合的防腐剂。
2. 权利要求 1 的漱口水,其中所述水溶助长剂组分包含甘油和 / 或丙二醇。
3. 前述权利要求中任一项的漱口水,其中所述疏水相包含选自肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、食用油和它们的组合的油。
4. 前述权利要求中任一项的漱口水,其中所述亲水相包含水溶助长剂组分。
5. 前述权利要求中任一项的漱口水,其中所述防腐剂单独或组合存在,其量按重量计为:MIT 0.0005-0.15%;苯甲酸钠 0.1-0.5%;山梨酸钾 0.05%-0.5。
6. 前述权利要求中任一项的漱口水,所述漱口水包含 (i) 0.05%-0.5% 苯甲酸钠和 (ii) 0.05%-0.2% 山梨酸钾和 / 或 0.0005 %-0.01% MIT。
7. 前述权利要求中任一项的漱口水,其中所述亲水相还包含十六烷基氯化吡啶鎓,例如,其量为 0.01-0.1%,例如,0.05%。
8. 前述权利要求中任一项的漱口水,所述漱口水还包含焦磷酸盐。
9. 前述权利要求中任一项的漱口水,所述漱口水还包含合成的阴离子的聚合聚羧酸酯。
10. 前述权利要求中任一项的漱口水,所述漱口水还包含氟化物离子源。
11. 前述权利要求中任一项的漱口水,其不含乙醇。
12. 前述权利要求中任一项的漱口水,所述漱口水还包含一种或多种湿润剂、调味剂和表面活性剂。
13. 前述权利要求中任一项的漱口水,其中所述亲水相包含有效量的所述防腐剂。
14. 一种改善口腔健康的方法,所述方法包含向有需要的受试者的口腔施用有效量的前述权利要求中任一项的漱口水,以
 - a. 减少或抑制龋齿形成,
 - b. 降低、修复或抑制早期牙釉质损害,
 - c. 降低或抑制牙齿的去矿物质化和促进牙齿的再次矿物质化,
 - d. 降低牙齿的过敏性,
 - e. 减少或抑制牙龈炎,
 - f. 促进口腔中溃疡或创口的愈合,
 - g. 抑制在口腔中微生物生物膜的形成,
 - h. 在糖攻击后提高和 / 或保持牙斑 pH 在至少 pH 5.5 的水平,
 - i. 降低牙斑积累,
 - j. 治疗、减轻或降低口干,
 - k. 增白牙齿,
 - l. 增强全身健康,包括心血管健康,
 - m. 降低牙齿的腐蚀,
 - n. 使牙齿对致龋细菌和它们的作用免疫,和 / 或
 - o. 清洁牙齿和口腔。

口腔护理产品及其使用和制造方法

发明领域

[0001] 本发明涉及一种用于双相漱口水组合物的防腐剂体系以及使用和制备这些组合物的方法,所述组合物包含(i) 包括水溶助长剂的亲水相、(ii) 疏水相和(iii) 选自甲基异噻唑啉酮、苯甲酸钠和山梨酸钾和它们的组合的防腐剂。

[0002] 发明背景

由于漱口水的高水含量,它们在防止微生物污染中呈现特定的困难。双相漱口水呈现特定的困难,因为亲水相和疏水相应保持分离,并且当混合时形成暂时的乳液。在静置后乳液自发回复为两个原始相,而不形成乳液。参见,例如,美国专利公开 20090311200,其内容通过引用结合到本文中。选择既有效又不会削弱双相制剂的物理性质的防腐剂不是无足轻重的。此外,一些防腐剂不利地影响产品的味道或美观。最后,对于某些指示或在具体市场中,常规的试剂,例如乙醇和对羟基苯甲酸酯防腐剂,可能是不期望的。

[0003] 因此,需要确定用于双相漱口水的改进的防腐剂。

[0004] 发明概述

现在意外地发现包含以下的双相漱口水稳定并且有效:(i) 包括水溶助长剂的亲水相、(ii) 疏水相和(iii) 选自甲基异噻唑啉酮、苯甲酸钠和山梨酸钾和它们的组合的防腐剂。

[0005] 因此,本发明包括口腔护理组合物和使用所述组合物的方法,所述组合物有效抑制或降低斑块的积累、降低产酸(致龋)细菌的水平、使牙齿再次矿物质化以及抑制或减少牙龈炎。本发明还包括清洁口腔并且提供促进口腔健康和/或全身健康(包括心血管健康)的改进的方法(例如,通过降低经由口腔组织的全身感染的可能性)的组合物和方法。

[0006] 因此,本发明提供了一种漱口水组合物(本发明的组合物),所述组合物包含(i) 包括水溶助长剂的亲水相、(ii) 疏水相和(iii) 选自甲基异噻唑啉酮、苯甲酸钠、山梨酸钾和它们的组合的防腐剂。

[0007] 本发明的组合物可包含另外的成分,例如,所述成分选自水、表面活性剂、溶剂、维生素、矿物质、聚合物、酶、湿润剂、增稠剂、另外的抗微生物剂、另外的防腐剂、调味剂、着色剂和/或它们的组合之中的一种或多种。在具体实施方案中,本发明可包含抗结石剂,例如多聚磷酸盐,例如,焦磷酸盐、三聚磷酸盐或六偏磷酸盐,例如,为碱金属盐(例如,钠或钾盐)形式,和/或可包含合成的阴离子的聚合聚羧酸酯,例如马来酸酐或马来酸与另一种可聚合的乙烯式不饱和单体的1:4-4:1的共聚物,例如甲基乙烯基醚/马来酸酐的共聚物。

[0008] 在本发明的组合物中,单独或组合的防腐剂的有效量按重量计例如如下:MIT: 小于0.1%,例如,0.0005-0.1%,例如0.001%、0.01%或0.05%;苯甲酸钠小于1%,例如0.1-0.5%,例如,0.11%或0.44%;山梨酸钾小于1%,例如0.05%-0.5%,例如,0.1%。

[0009] 本发明还包括包含以下的方法:施用当施用于口腔时(例如,漂洗口腔,任选与刷结合)有效的组合物,以(i) 减少或抑制形成龋齿,(ii) 降低或抑制牙齿的去矿物质化和促进牙齿的再次矿物质化,(iii) 降低牙齿的过敏性,(iv) 减少或抑制牙龈炎,(v) 促进口腔中溃疡或创口的愈合,(vi) 降低产酸细菌的水平,(vii) 提高溶精氨酸菌

(arginolytic bacteria) 的相对水平, (viii) 抑制在口腔中微生物生物膜的形成, (ix) 在糖攻击后提高和 / 或保持牙斑 pH 在至少 pH 5.5 的水平, (x) 降低牙斑积累, (xi) 治疗、减轻或降低口干, (xii) 清洁牙齿和口腔, (xiii) 降低腐蚀, (xiv) 增白牙齿, (xv) 使牙齿对致龋细菌免疫; 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。

[0010] 发明详述

因此, 在第一实施方案中, 本发明提供了一种双相漱口水 (组合物 1.0), 所述双相漱口水包含

包括水溶助长剂的亲水相、疏水相和有效量的选自甲基异噻唑啉酮、苯甲酸钠、山梨酸钾和它们的组合的防腐剂。

[0011] 例如, 以下组合物中的任一种:

1.0.1. 组合物 1.0, 其中所述其中疏水相和亲水相在这些相混合后自发分离, 并且在室温下在混合后 1 小时基本上不乳化。

[0012] 1.0.2. 前述组合物中的任一种, 其中所述亲水相的水溶助长剂组分包含聚乙二醇、多元醇或它们的混合物。

[0013] 1.0.3. 前述组合物中的任一种, 其中所述水溶助长剂组分包含乙二醇、丙二醇、甘油、一缩二乙二醇、一缩二丙二醇、二缩三丙二醇、苯二甲醇、1,3-丁二醇、1,4-丁二醇、1,2,6-己三醇、山梨糖醇、木糖醇或它们的组合。

[0014] 1.0.4. 前述组合物中的任一种, 其中所述水溶助长剂组分包含甘油和 / 或丙二醇。

[0015] 1.0.5. 前述组合物中的任一种, 其中所述水溶助长剂组分包含山梨糖醇。

[0016] 1.0.6. 前述组合物中的任一种, 其中所述疏水相包含选自肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、食用油和它们的组合的油。

[0017] 1.0.7. 前述组合物中的任一种, 所述组合物包含按体积计 1%-90% 的亲水相。

[0018] 1.0.8. 前述组合物中的任一种, 所述组合物具有 15:85 的疏水与亲水重量比。

[0019] 1.0.9. 前述组合物中的任一种, 其中所述亲水相包含水溶助长剂组分。

[0020] 1.0.10. 前述组合物中的任一种, 所述组合物基本上不含阳离子表面活性剂。

[0021] 1.0.11. 前述组合物中的任一种, 其中所述防腐剂单独或组合存在, 其量按重量计为: MIT: 小于 0.1%, 例如, 0.0005-0.1%, 例如 0.001%、0.01% 或 0.05%; 苯甲酸钠小于 1%, 例如 0.1-0.5%, 例如, 0.11% 或 0.44%; 山梨酸钾小于 1%, 例如 0.05%-0.5%, 例如, 0.1%。

[0022] 1.0.12. 前述组合物, 其中所述防腐剂包含苯甲酸钠。

[0023] 1.0.13. 前述组合物, 其中所述防腐剂包含苯甲酸钠和山梨酸钾。

[0024] 1.0.14. 前述组合物, 所述组合物包含 (i) 0.05%-0.5% 苯甲酸钠和 (ii) 0.05%-0.2% 山梨酸钾和 / 或 0.0005 %-0.01% MIT。

[0025] 1.0.15. 前述组合物中的任一种, 其中所述亲水相还包含十六烷基氯化吡啶鎓, 例如, 其量为 0.01-0.1%, 例如, 0.05%。

[0026] 1.0.16. 前述组合物中的任一种, 其中所述亲水相还包含酸, 例如有机酸, 例如, 柠檬酸。

[0027] 1.0.17. 前述组合物中的任一种, 所述组合物还包含抗结石剂, 例如多聚磷酸盐,

例如,焦磷酸盐、三聚磷酸盐或六偏磷酸盐,例如,为盐形式,例如,钠或钾盐形式,例如,其量为 0.1-3%。

[0028] 1.0.18. 前述组合物,其中所述抗结石剂为选自焦磷酸四钠和焦磷酸四钾和它们的混合物的焦磷酸盐。

[0029] 1.0.19. 前述组合物,所述组合物包含 0.1-1% 焦磷酸四钠和 1-2% 焦磷酸四钾,例如 0.25-0.75% 焦磷酸四钠和 1.0-1.5% 焦磷酸四钾。

[0030] 1.0.20. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含至少一种选自以下的聚合物:聚乙二醇;合成的阴离子的聚合聚羧酸酯,例如聚乙烯基甲基醚马来酸共聚物;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);和它们的组合。

[0031] 1.0.21. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含合成的阴离子的聚合聚羧酸酯,例如,其量为 1-10%,例如,2.5-7.5%。

[0032] 1.0.22. 前述组合物,其中所述合成的阴离子的聚合聚羧酸酯为马来酸酐或马来酸与另一种可聚合的乙烯式不饱和单体的 1:4-4:1 的共聚物,例如分子量 (M.W.) 为 30,000-5,000,000 道尔顿(例如 1000kD-3000kD) 的甲基乙烯基醚/马来酸酐。

[0033] 1.0.23. 前述组合物,所述组合物包含具有通式 $\text{-(CH}_2\text{-CH(OCH}_3\text{)-CH(COOH)-CH(COOH)-)}_n$ 的甲基乙烯基醚/马来酸酐的共聚物,在 25 °C 时 CP 粘度为 1-3kCP,例如, 1.7×10^3 CP,标称分子量为 1000kD-3000kD,例如, 1.98×10^6 ,例如其量按重量计为 1-10%,例如,5%。

[0034] 1.0.24. 前述组合物中的任一种,其不含乙醇。

[0035] 1.0.25. 前述组合物中的任一种,所述组合物还包含游离或盐形式的碱性氨基酸,例如精氨酸,例如其量为 0.1-3%,例如 0.8%。

[0036] 1.0.26. 前述组合物中的任一种,所述组合物还包含可溶性钙盐,例如,选自甘油磷酸钙和可溶性羧酸的盐,和它们的混合物,例如,其中所述钙盐选自柠檬酸钙、苹果酸钙、乳酸钙、甲酸钙、富马酸钙、葡糖酸钙、葡糖酸乳酸钙、天冬氨酸钙和丙酸钙和它们的混合物。

[0037] 1.0.27. 前述组合物中的任一种,所述组合物还包含氟化物源,例如,氟化物盐(例如氟化钠)或其中所述氟化物与另一个原子共价键合,例如,单氟磷酸盐(例如单氟磷酸钠)、氟硅酸盐(例如,氟硅酸钠或氟硅酸铵)或氟硫酸盐(例如,六氟硫酸盐)、氟化胺和它们的组合。

[0038] 1.0.28. 前述组合物,其中所述氟化物盐以提供 100-250 ppm 可用的氟化物的量存在。

[0039] 1.0.29. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含氟化钠,其量为 0.01-0.1%,例如,0.05%。

[0040] 1.0.30. 前述组合物中的任一种,其中 pH 为 5-6.5,例如 5.5。

[0041] 1.0.31. 前述组合物中的任一种,所述组合物还包含研磨剂或颗粒。

[0042] 1.0.32. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含非离子表面活性剂,例如,其量为 0.5-5%,例如 1-2%,选自 polaxamers(例如,polaxamer 407)、聚山梨酸酯(例如,聚山梨酸酯 20)、聚羟氧基氢化蓖麻油(例如,聚羟氧基 40 氢化蓖麻油),和它们的混合物。

- [0043] 1. 0. 33. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含至少一种湿润剂。
- [0044] 1. 0. 34. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含至少一种选自甘油、山梨糖醇、丙二醇和它们的组合的湿润剂,例如,总量为 10-40%。
- [0045] 1. 0. 35. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含聚合物膜。
- [0046] 1. 0. 36. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含调味剂、香料和 / 或颜料。
- [0047] 1. 0. 37. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含至少 50% 水。
- [0048] 1. 0. 38. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含选自以下的抗菌剂: 卤代二苯基醚(例如三氯生)、草本提取物和精油(例如,迷迭香提取物、茶提取物、木兰提取物、百里酚、薄荷醇、桉叶脑、香叶醇、香芹酚、柠檬醛、日柏酚、儿茶酚、水杨酸甲酯、表棓儿茶素没食子酸盐、表棓儿茶素、没食子酸、密斯瓦克(miswak)提取物、沙棘提取物)、双胍防腐剂(例如,氯己定、阿来西定或奥替尼啶)、季铵化合物(例如,十六烷基氯化吡啶鎓(CPC)、苯扎氯铵、十四烷基氯化吡啶鎓(TPC)、N-十四烷基-4-乙基氯化吡啶鎓(TDEPC))、苯酚防腐剂、海克替啶、奥替尼啶、血根碱、聚维酮碘、地莫匹醇、5-正辛酰-3'-三氟甲基-水杨酰苯胺(salifluor)、其它金属离子(例如,锌盐(例如柠檬酸锌)、亚锡盐、铜盐、铁盐)、血根碱、蜂胶和氧化试剂(例如,过氧化氢、缓冲的过氧硼酸钠或过氧碳酸钠)、邻苯二甲酸及其盐、单过氧邻苯二甲酸(monoperthalic acid)及其盐和酯、硬脂酸抗坏血酸酯、肌氨酸油酰基酯、硫酸烷基酯、硫代琥珀酸二辛酯、水杨酰苯胺、度米芬、地莫匹醇、辛哌醇和其它哌啶子基衍生物、烟酸制剂、亚氯酸盐;和前述中的任一种的混合物。
- [0049] 1. 0. 39. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含抗氧化剂,例如,选自辅酶 Q10、PQQ、维生素 C、维生素 E、维生素 A、茴三硫(anethole-dithiothione)和它们的混合物。
- [0050] 1. 0. 40. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含增白剂。
- [0051] 1. 0. 41. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含选自增白活性物质的增白剂,所述增白活性物质选自过氧化物、金属亚氯酸盐、过硼酸盐、过碳酸盐、过氧酸、次氯酸盐和它们的组合。
- [0052] 1. 0. 42. 前述组合物中的任一种,所述组合物还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复合物(例如,诸如过氧磷酸盐、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、过氧碳酸钠、过氧磷酸钠和过硫酸钾),或过氧化氢聚合物复合物例如过氧化氢-聚乙烯基吡咯烷酮聚合物复合物。
- [0053] 1. 0. 43. 前述组合物中的任一种,所述组合物还包含干涉或防止细菌附着的试剂,例如,对羟基苯甲酸甲酯或壳聚糖。
- [0054] 1. 0. 44. 前述组合物中的任一种,所述组合物还包含生理学上可接受的钾盐,例如,硝酸钾或氯化钾,其量有效降低牙齿敏感性。
- [0055] 1. 0. 45. 前述组合物中的任一种,所述组合物包含 0.01%-1% 的生理学上可接受的钾盐,例如,硝酸钾和 / 或氯化钾。
- [0056] 1. 0. 46. 前述组合物中的任一种,其在施用于口腔时有效,例如,通过漂洗,任选与刷结合,以 (i) 减少或抑制形成龋齿, (ii) 降低、修复或抑制牙釉质的龋齿前损害,其由例如定量光诱导的荧光(QLF)或电龋齿测量(ECM)检测, (iii) 降低或抑制牙齿去矿物质化和促进牙齿再次矿物质化, (iv) 降低牙齿的过敏性, (v) 减少或抑制牙龈炎, (vi) 促进口腔中溃疡或创口的愈合, (vii) 降低产酸细菌的水平, (viii) 提高溶精氨酸菌

(arginolytic bacteria) 的相对水平, (ix) 抑制口腔中微生物生物膜形成, (x) 在糖攻击后, 提高和 / 或保持斑块 pH 在至少 pH 5.5 的水平, (xi) 减少斑块积累, (xii) 治疗、减轻或降低口干, (xiii) 清洁牙齿和口腔, (xiv) 降低腐蚀, (xv) 防止污渍和 / 或增白牙齿, (xvi) 使牙齿对致龋细菌免疫 ; 和 / 或 (xvii) 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。

[0057] 1. 0. 47. 一种通过组合前述组合物的任一种中所述的成分而获得或可获得的组合物。

[0058] 活性成分的水平基于递送体系和特定活性物质的性质而变化。例如, 锌盐可存在的量为例如 0.05-2 重量 %, 例如, 0.1-1 重量 %。氟化物可存在的量为例如 25-250 ppm, 或最多为专业或处方治疗产品的 10 倍高。另外的抗菌剂的量类似地变化, 这取决于所用的试剂。例如, 三氯生漱口水可含有例如 0.03 重量 % 三氯生。

[0059] 在另一种实施方案中, 本发明包括一种改善口腔健康的方法, 所述方法包括向有需要的受试者的口腔中施用有效量的上述实施方案中的任一种的口腔组合物, 例如, 一种方法使得

- i. 减少或抑制形成龋齿,
- ii. 降低、修复或抑制早期牙釉质损害, 其由例如定量光诱导的荧光 (QLF) 或电龋齿测量 (ECM) 检测,
- iii. 降低或抑制牙齿去矿物质化和促进牙齿再次矿物质化,
- iv. 降低牙齿的过敏性,
- v. 减少或抑制牙龈炎,
- vi. 促进口腔中溃疡或创口的愈合,
- vii. 抑制口腔中微生物生物膜的形成,
- viii. 在糖攻击后提高和 / 或保持斑块 pH 在至少 pH 5.5 的水平,
- ix. 减少斑块积累,
- x. 治疗口干,
- xi. 增强全身健康, 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,
- xii. 增白牙齿,
- xiii. 降低牙齿的腐蚀,
- xiv. 使牙齿对致龋细菌和它们的作用免疫 (或保护牙齿), 和 / 或
- xv. 清洁牙齿和口腔。

[0060] 本发明还包含甲基异噻唑啉酮、苯甲酸钠、山梨酸钾和它们的组合中的任一种在制造本发明的组合物中的用途, 例如, 用于以上方法中所述的任一指示。

[0061] 本发明的组合物包含亲水相和疏水相以及水溶助长剂组分, 当混合时, 它们形成暂时的水包油型乳液, 其在混合后 5 秒至 1 小时内分解并分离返回至疏水相和亲水相。意外地测定出亲水相和疏水相的分离完全, 例如, 在两相之间不存在乳液。不旨在受限于理论, 认为疏水相的高 HLB 允许两相完全分离。

[0062] 本发明的组合物的疏水相可含有任何口腔可接受的 (例如, 一般公认为安全的) 疏水液体。这样的材料为本领域已知, 并且可包括肉豆蔻酸异丙酯、液体石蜡 (矿物油)、食

用油例如橄榄油、玉米油、椰油、豆油和它们的组合。优选的疏水相包含液体石蜡、肉豆蔻酸异丙酯。优选，疏水相的 HLB 为 7-12，例如，10。

[0063] 本发明的组合物的亲水相基于水性，例如，具有按重量计 40%-95% 的水。其它可用的材料还可包括口腔可接受的醇、湿润剂或聚合物。在一种实施方案中，湿润剂（基于纯的湿润剂）通常按重量计构成漱口水组合物的 10%-50%，或者在另一实施方案中，为 15%-25%。亲水相可任选包括一种或多种聚合物，例如，在亲水相中，例如聚乙烯基甲基醚马来酸共聚物、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）。本发明的组合物可含有口腔可接受的聚乙烯基甲基醚 / 马来酸酐 (PVME/MA) 共聚物。PVME/MA 共聚物按重量计以 0.1%-20%，例如 0.5%-10% 存在。通常，共聚物中的甲基乙烯基醚与马来酸酐的比率为 1:4-4:1，并且共聚物的平均分子量为 30,000-1,000,000，例如 30,000-500,000。优选的 PVME/MA 共聚物包括以 GANTREZ 商标得自 ISP (Wayne, N. J.) 的那些。如果以增强抗菌的有效量存在，则 PVME/MA 共聚物也可用作抗菌增强剂。

[0064] 水溶助长剂为本领域已知，并且包括在水溶液中使疏水化合物增溶的化合物。水溶助长剂为低分子量两亲化合物，其类似表面活性剂，因为它们具有亲水性基团，并且在表面活性剂术语中，其可描述为低分子量疏水物。亲水性基团可与有机部分连接，该有机部分为太短的基团以至于不能赋予真正的表面活性性质。可用于本发明的水溶助长剂可包括芳族磺酸酯、芳族磷酸酯、二羧酸酯和聚羧酸酯、聚乙二醇和醇（包括多元醇）。可用于本发明的水溶助长剂的 HLB 值为 7-18。虽然任何水溶助长剂可用于本发明（优选 GRAS），但是水溶助长剂可具有与疏水相类似的 HLB 值，因此，可用于所述组合物的确切水溶助长剂将取决于疏水相的组成。优选，偶合体系的 HLB 大于疏水相的 HLB，例如，比疏水相的 HLB 大 10%、15%、20% 或 30%。测定 HLB 的方法为本领域技术人员熟知。本发明中的水溶助长剂组分包含一种或多种聚乙二醇和 / 或多元醇，优选二醇和 / 或三醇。优选，偶合体系包含甘油和丙二醇。偶合体系中甘油与丙二醇的确切比率将取决于本发明的水溶助长剂组分的期望的 HLB。由于水溶助长剂缺乏表面活性剂性质，油相在水中的分散不是热动力学稳定的，通过将两相混合而形成的乳液在混合后立即回复成为分开的和不同的相。

[0065] 本发明的组合物结合一种或多种本领域已知的表面活性剂。合适的表面活性剂包括在整个宽的 pH 范围内相当稳定的那些，例如，阴离子、阳离子、非离子或两性离子表面活性剂。优选的表面活性剂为非离子表面活性剂。优选，降低本发明组合物中的表面活性剂的量，使得在产生乳液时疏水相在亲水相中的分散体最小化，所述乳液在这些相混合后 2 分钟内不分离。意外地发现使表面活性剂含量最小化和水溶助长剂的存在允许两相的有效分离。在本发明的一种实施方案中，口腔组合物不含或基本上不含表面活性剂，尤其是阴离子、阳离子和两性离子表面活性剂。非离子表面活性剂可以有限的量用于本发明。这样的非离子表面活性剂可定义为通过氧化烯基团（亲水性质）与有机疏水性化合物（其可为脂族或烷基芳族性质）缩合而生产的化合物。合适的非离子表面活性剂的实例包括但不限于普卢兰尼克 (Pluronic)、烷基苯酚的氧化乙烯缩合物、由氧化乙烯与氧化丙烯和乙二胺的反应产物的缩合衍生的产物、脂族醇的氧化乙烯缩合物、长链叔胺氧化物、长链叔磷氧化物、长链二烷基亚砷和这些材料的混合物。本发明的组合物可含有按重量计 0.0001%-0.01% 的表面活性剂。

[0066] 本发明的组合物旨在口腔中的局部使用，因此用于本发明的盐按提供的量和浓度

应对于这种使用是安全的。合适的盐包括本领域已知的药学上可接受的盐,通常认为其按提供的量和浓度是生理学上可接受的。生理学上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机或有机的酸或碱的那些,例如由形成生理学上可接受的阴离子的酸形成的加酸盐 (acid addition salt),例如,盐酸或溴化物盐,以及由形成生理学上可接受的阳离子的碱形成的加碱盐 (base addition salt),例如衍生自碱金属 (例如钾和钠) 或碱土金属 (例如钙和镁) 的那些。可使用本领域已知的标准程序得到生理学上可接受的盐,例如,通过使碱性足够的化合物 (例如胺) 与提供生理学上可接受的阴离子的合适的酸反应。

[0067] 氟化物离子源: 口腔护理组合物还可包括一种或多种氟化物离子源,例如,可溶性氟化物盐。各种各样产生氟化物离子的材料可用作本发明组合物中的可溶性氟化物源。合适的产生氟化物离子的材料的实例可见于 Briner 等人的美国专利号 3, 535, 421 ;Parran, Jr. 等人的美国专利号 4, 885, 155 和 Widder 等人的美国专利号 3, 678, 154, 其通过引用结合到本文中。代表性氟化物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、氟化铵和它们的组合。在某些实施方案中,氟化物离子源包括氟化亚锡、氟化钠、单氟磷酸钠以及它们的混合物。当制剂包含钙盐时,氟化物盐优选为其中氟化物与另一个原子共价键合 (例如,如在单氟磷酸钠中) 而不是仅离子键合 (例如,如在氟化钠中) 的盐。

[0068] 调味剂

本发明的口腔护理组合物也可包含调味剂。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、醇和类似的材料,以及增甜剂,例如糖精钠。精油的实例包括以下的油: 留兰香、胡椒薄荷、冬青、黄樟、丁香、鼠尾草、桉树、马郁兰、肉桂、柠檬、酸橙、葡萄柚和橙。还可用的是诸如薄荷醇、香芹酮和茴香脑的化学物质。某些实施方案采用胡椒薄荷和留兰香的油。

[0069] 调味剂以 0.01-1 重量 % 的浓度加入到口腔组合物中。

[0070] 螯合剂和抗结石剂

本发明的口腔护理组合物也可任选包含一种或多种能络合存在于细菌细胞壁中的钙的螯合剂。该钙的结合减弱细菌细胞壁并且加强细菌溶解。

[0071] 适于用作本发明中的螯合剂或抗牙斑剂的一组试剂为可溶性焦磷酸盐。用于本发明的组合物中的焦磷酸盐可为任何碱金属焦磷酸盐。在某些实施方案中,盐包括四碱金属焦磷酸盐、二碱金属二酸焦磷酸盐、三碱金属一元酸焦磷酸盐和它们的混合物,其中所述碱金属为钠或钾。盐可按其水合和非水合形式两者使用。可用于本发明组合物的有效量的焦磷酸盐通常足以提供至少 0.5 重量 % 焦磷酸盐离子,0.9-3 重量 %。

[0072] 这些化合物也通过降低水活度有助于组合物的防腐。

[0073] 酶

本发明的口腔护理组合物也可任选包括一种或多种酶。可用的酶包括任何可用的蛋白酶、葡聚糖水解酶、内切糖苷酶、淀粉酶、齿斑葡聚糖酶、脂肪酶和黏蛋白酶或它们的相容混合物。在某些实施方案中,酶为蛋白酶、葡聚糖酶、内切糖苷酶和齿斑葡聚糖酶。在另一实施方案中,酶为木瓜蛋白酶、内切糖苷酶、或葡聚糖酶和齿斑葡聚糖酶的混合物。适用于本发明的另外的酶公开于 Dring 等人的美国专利号 5, 000, 939 ;美国专利号 4, 992, 420 ;美国专利号 4, 355, 022 ;美国专利号 4, 154, 815 ;美国专利号 4, 058, 595 ;美国专利号 3, 991, 177 ;

和美国专利号 3,696,191,均通过引用结合到本文中。本发明中若干相容的酶的混合物的酶在一种实施方案构成 0.002%-2.0%,或在另一实施方案中为 0.05%-1.5%,或在又一实施方案中为 0.1%-0.5%。

[0074] 水

水存在于本发明的口腔组合物中。用于制备商品口腔组合物的水应为去离子的并且不含有机杂质。水通常构成组合物的余量,并且按重量计占口腔组合物的 10%-90%,例如,40%-70%。所述水的量包括加入的游离水加上连带其它材料(例如连带山梨糖醇或本发明的任何组分)被引入的量。

[0075] 湿润剂

在口腔组合物的某些实施方案中,还期望加入湿润剂,通过降低水活度以降低蒸发并有助于防腐。某些湿润剂也可为组合物赋予期望的甜味或香味。在一种实施方案中,湿润剂(基于纯的湿润剂)通常按重量计占组合物的 15%-70%,或者在另一实施方案中为 30%-65%。

[0076] 合适的湿润剂包括可食用的多元醇,例如甘油、山梨糖醇、木糖醇、丙二醇以及其它多元醇和这些湿润剂的混合物。在某些实施方案中,可使用甘油和山梨糖醇的混合物作为本文组合物的湿润剂组分。

[0077] 本发明在其方法方面涉及向口腔施用安全和有效量的本文描述的组合物。

[0078] 本发明的组合物和方法可用于一种方法,以通过促进修复和再次矿物质化而保护牙齿,特别是减少或抑制形成龋齿,降低或抑制牙齿去矿物质化和促进牙齿再次矿物质化,降低牙齿的过敏性,和降低、修复或抑制早期牙釉质损害,其由例如定量光诱导的荧光(QLF)或电龋齿测量(ECM)检测。

[0079] 增强口腔健康也提供全身健康方面的益处,因为口腔组织可为全身感染的入口。良好的口腔健康与全身健康相关,包括心血管健康。因此,本发明的组合物和方法可用于增强全身健康,包括心血管健康。

[0080] 从始至终使用的“范围”用作描述该范围内的每个和所有值的简记。可选择该范围内的任何值作为该范围的端点。此外,本文引用的所有参考文献通过引用以其全文结合到本文中。在本公开内容与引用的参考文献的定义冲突的情况下,以本公开内容为准。应理解的是,当描述制剂时,如本领域所常见,可在它们的成分方面作描述,然而在其制备、储存和使用,这些成分可能在实际制剂中彼此反应,并且这些产品旨在被所描述的制剂涵盖。

[0081] 以下实施例进一步描述和表明本发明范围内的说明性实施方案。给出实施例仅用于说明,并且不看作是本发明的限制,因为在不偏离本发明的精神和范围下,许多变化是可能的。除了本文显示和描述的那些以外,本发明的各种修改对于本领域技术人员应该是显而易见的,并且旨在落入所附权利要求内。

[0082] 实施例 1 - 漱口水

使用以下成分制备本发明的制剂,重量百分比相对于最终的双相制剂而给出

成分	A相(疏水)	B相(亲水)
甘油	---	7.5
矿物油	12	---
氯化钠	---	0.05
糖精钠	---	0.08
无水柠檬酸	---	0.01
无水磷酸一钠	---	0.05
表面活性剂	---	0.1
调味剂	1.1	---
染料	0.00012	0.004
山梨酸钾	---	0.1
苯甲酸钠	---	0.11
十六烷基氧化吡啶鎓	---	0.05
水	---	余量
pH	N/A	5.5

[0083] 为了优化防腐剂体系,用不同的防腐剂代替以上制剂中的山梨酸钾和 / 或苯甲酸钠,并且针对亲水相的抗微生物功效、味道影响和美观影响测试了制剂的特性。

[0084] 借助双攻击测试,抗微生物防腐效力测试用于测定水基产品制剂的抗微生物防腐效力。开发产品以承受正常的消费者使用而引入的微生物攻击。对经老化的样品(13周,40°C)进行测试。该测试使用两种微生物集合:细菌/酵母和霉菌。在第0天和第7天,以1%水平攻击该产品。在28天期间监测接种体的减少。以下为漱口水配方的接受标准。

[0085] -按每次接种后的第7天通过平板计数测定,细菌和酵母必须显示细菌接种体的99.9%减少(3 logs)。在数据的正常变化以内,在第二次接种的第7天后以及在该测试的剩余时间没有增加。

[0086] -按第二次接种后的第14天(第21天)通过平板计数测定,霉菌必须显示霉菌接种体的90.0%减少(1 log)。在数据的正常变化以内,该测试的第二次接种的第14天至第21天没有提高。

[0087] 通过经过训练的调味师由器官感觉评价来评价味道。

[0088] 通过与具有相同类型和水平的着色剂和调味剂的对照样品视觉比较来评价美观。

[0089] 对比测试的结果如下,其中“√”表示满足标准,而“X”表示不满足标准。

防腐剂	苯甲酸钠,0.44%	苯甲酸钠,0.11%	0.11% 苯甲酸钠 /0.1% 山梨酸钾	0.11%Na/0.001%MIT
微观强度	√	X	√	√
体外效力	√	√	√	√
味道影响	X	√	√	√
美观影响	√	√	√	√

[0090] 0.44% 单独的苯甲酸钠提供可接受的微生物控制,但是该含量对味道具有不利的影响。当苯甲酸钠的量降低时,微观强度的水平降低。理想的制剂为0.11% 苯甲酸钠与低含量的山梨酸钾(0.1%)或甲基异噻唑啉酮(MIT)(0.001%)的组合,其具有良好的抗微生物功效,而没有对产品味道或外观的有害影响。