



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 94194840.4

[43]公开日 1997年3月19日

[11] 公开号 CN 1145583A

[22]申请日 94.12.19

[30]优先权

[32]93.12.22[33]US[31]08 / 171,798

[86]国际申请 PCT / US94 / 14662 94.12.19

[87]国际公布 WO95 / 17158 英 95.6.29

[85]进入国家阶段日期 96.7.16

[71]申请人 史密斯科莱恩-比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72]发明人 安德鲁·R·盖洛普 内迪尔·I·伊博

雷希姆

萨尔维托·马扎诺比尔

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 巫肖南

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 牙齿增白制剂

[57]摘要

本发明涉及增白牙齿和修复齿的组合物，所述组合物含水溶性碱金属三聚磷酸盐，含或不含活性氧源和酶水解剂。

# 权 利 要 求 书

---

1、一种减少或除去沉积于天生齿和修复齿表面的色素斑的组合物，该组合物含一种牙齿可接受的制剂，该制剂含约 5 - 15 % 重量水溶性碱金属三聚磷酸盐。

5        2、一种减少或除去沉积于天生齿和修复齿表面的色素斑的组合物，该组合物含一种牙齿可接受的制剂，该制剂含约 1 - 25 % 重量水溶性碱金属三聚磷酸盐、有效量活性氧源，和/或有效量酶水解剂。

10       3、一种减少或除去沉积于天生齿和修复齿表面的色素斑的方法，该方法包括将表面有色素斑的牙齿或修复牙，与含至少约 5 - 15 % 重量水溶性碱金属三聚磷酸盐的牙齿可接受的组合物接触。

4、一种减少或除去沉积于牙齿和修复齿表面的色素斑的方法，该方法包括将表面有色素斑的所述牙齿或修复齿，与含至少约 1 - 25 % 重量水溶性碱金属三聚磷酸盐、和有效量活性氧源、和/或有效量酶水解剂的牙齿可接受的组合物接触。

# 说明书

## 牙齿增白制剂

5 本发明涉及增白天生齿和修复齿的方法。该增白作用是通过使用一种碱金属三聚磷酸盐而达到的，该聚磷酸盐在单独使用时，其在牙齿可接受的载体中的含量为 5 - 25 % 重量。所述聚磷酸盐可与能提供活性氧和/或酶水解剂的化合物结合；当其与这些试剂之一或二者相结合时，该聚磷酸盐可占 1 - 25 % 重量。任何口腔内可接受的使用方式，或适宜于假牙的使用方式，均可应用于本发明。

10 有很多因素可致使珐琅变色，但确信三个主要因素是：i) 牙齿表面形成斑点和牙石基质，然后载留下色素斑， ii) 在牙齿形成过程中摄入了某些药物，及 iii) 珐琅形成期间口腔受伤，由于血污渗入牙齿的矿化面而使其变色。本发明主要考虑牙齿变色的第一个因素或原因，即自然沉积于牙齿上的色素斑。

业已开发出无需处方可合法销售的牙齿增白制剂，据称它对表面截留物引起的  
15 牙齿珐琅变色，具有胜过恢复其光泽而美化的许多优点，所谓增亮一词，也常与这些产物的广告和销售联系在一起，虽然所有的洁牙剂和口腔清洗剂均含某些清洗剂和光亮剂，但某些珐琅沉积物，仍然难于在一般使用条件下被这些剂除去。也可能这些制剂在试剂用量和类型上未按要求配制，因而不能使由于过度暴露于污染物造成的色素斑和变色完全消除。这种变色是例如由于呼出的香烟烟雾中的焦油和颗粒  
20 沉积于牙齿上，因而抽烟者的珐琅变色通常更甚。很多食物也可污染或变色牙齿珐琅，茶这种饮料便是一例，其中的单宁可沉积于牙齿珐琅上。某些药剂也由于截留于牙齿上而引起色斑或变色，但是此种作用不是该类色斑的最常见原因。

目前有三种方法普遍用于珐琅增白。这些方法基于使用摩擦剂，采用氧化剂或利用水解物来分解色素斑，例如以酶为基础的产物。

25 第一种方法基本上是一种摩擦作用除去色素斑。硬性摩擦剂，也称之为抛光剂，它比一般用于牙膏制剂中的擦粉更硬，此种摩擦剂可用于该方法。即使不是全部，这些制剂的大部分均制成牙膏、凝胶或粉末洁牙剂，其要求与牙齿紧密接触。需要辅以刷擦或类似的擦洗或摩光作用，作为成功去除色素斑的补充手段。此种产物的例子是 Smoker Topol，由 Topol - Dep 公司制造并向抽烟和饮茶者销售，作  
30 为除去由吸烟和饮茶(或类似饮料)引起色素斑的一种工具。

氧化剂代表美国市场上最多广泛流行和使用的口腔制剂中作为珐琅增白剂的试剂。所有这些产物是膏状或凝胶状。过氧化脲，过氧化氢，或过氧化钙是这些产品中最为常见的。目前在美国有 30 种以上此类产品无需处方而合法销售。虽然，  
35 这些氧化剂的作用原理是，释放出自由基，将斑点/色素复合物分解成可用一种擦剂擦洗掉或除去的产物。这些处理方法需要一定时间方能达到良好的效果，一般需

1 天半至 8 天，或 2 - 3 个月不等，视具体所用过氧化物源及其浓度而定。

目前催化体系再受青睐，已被加以包装与其它口腔保健品一起通过零售渠道销售。选择的催化剂是解蛋白酶，特别是木瓜蛋白酶。柠檬酸盐之类的辅助活性物，已至少有一家厂商使用。这些产品均为膏状或凝胶状，宣称通过除去可截留色素的

5 斑块而使牙齿增白。

本发明提供一种独特替代法。该方法利用碱金属三聚磷酸盐，加有(或不加)过氧化物和/或水解剂，除去色素斑和增白牙齿珐琅。

本发明包括一种减少或除去天生齿和修复齿表面沉积色素斑的组合物，该组合物包括一种含约 5 - 25 % 重量水溶性碱金属三聚磷酸盐的牙齿可接受之制剂。

10 本发明第二方面涉及一种减少或除去天生齿和修复齿表面沉积色素的组合物，该组合物包括一种含约 1 - 25 % 重量水溶性碱金属三聚磷酸盐、有效量活性氧源、和/或有效量酶水解剂的牙齿可接受之制剂。

此外，本发明还涉及减少或除去天生齿和修复齿表面沉积的色素斑的方法，该方法包括将表面有色素斑的牙齿或修复齿，与含至少约 5 - 15 % 重量水溶性碱金属三聚磷酸盐的牙齿可接受的组合物接触。

15 如果还有另一方案，本发明涉及减少或除去牙齿或假齿表面沉积之色素的另一方法，该方法包括将所述表面有色素斑的牙齿或修复齿，与含至少约 1 - 25 % 重量水溶性碱金属三聚磷酸盐，和有效量活性氧源，和/或有效量酶水解剂的牙齿可接受的组合物接触。

20 本发明的目的是除去牙齿或修复齿表面粘附的色斑或截面的污渍。天生齿和修复齿(例如假牙)均可用本发明方法处理。本发明也可用于预防粘附表面的污渍形成，实质上这也就是在周期性地除去少量新沉积物质，这些物质就是色素本身或可截留有有色物的基质。尽管预防本身可以不包括在本发明中，但也并不被排除。这就是说，以这些制剂处理牙齿，可以预防某种形式的色素斑粘附或截留。无论这些现象

25 是否其中之一或二者都存在，均不必挂虑，因为事实上经常使用这些制剂，可达到使用者不会觉察其牙齿被污染的状态。同时经常使用可避免这样的情况再现。

术语“色素斑”(stain)或“起色斑”(staining)可同“变色”(discoloration)互换使用，一般指珐琅(或修复物)表面染上不希望有的或非天生的、不同于其所依附的珐琅本色的色素。该两词本文中所给定意义相同，正如目前在口腔或牙医保健技术领域

30 领域中通用的一样。

本发明所公开的制剂和方法针对人类使用，尽管也同样可将其用于别的物种，例如用作宠物保健产品。

本发明的主要活性成分包括水溶性碱金属三聚磷酸盐。虽然该盐的钾盐、或钠盐和钾盐的混合物均可使用，但优选其钠盐形式，正如一优选实施方案所述。该

35 盐所有物理形式均可，例如水合物或脱水形式。

三聚磷酸盐在固体制剂中单独使用时，其量占制剂的 5 - 15 % 重量，即在该

限定范围内，其它两种活性物均不存在。固体制剂包括膏状、凝胶状、粉末等等。当其在固体制剂中单独使用时，该盐优选量为约 10 % 重量/重量。

至于液体制剂，例如口腔清洗剂或漱洗液等，其三聚磷酸盐量为 0.1 - 15 % 重量/体积。更为优选的该量为 1 - 约 10 % 重量/口腔清洁剂或漱洗液体积。

5 若固体制剂，或口腔清浩剂之类的液体制剂中，有过氧化物或水解酶同三聚酸盐一起加入时，磷酸盐量是固体制剂中含 1 - 25 % 重量/重量，液体制剂中含约 0.1 - 15 % 重量/体积。多组份固体制剂中优选磷酸盐量为 5 - 10 % (W/W)，最优选约 10 %。

10 活性氧源意指含可以断裂的 O - O 键而得到氧活性物种的物质。本发明优选使用过氧化物和氢过氧化物。优选过氧化物的例子是无机过氧化物，例如过氧化氢、过碳酸钠、钾和钙之类的碱金属过碳酸盐、过氧化钠、钙、锶、钡、锌或镁，以及过硼酸盐。含结晶过氧化氢的无机化合物，例如  $2\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}_2$  和  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot n\text{H}_2\text{O}_2$  也可使用。此外本发明也可用某些有机过氧化物。例如过乙酸、过氧化苯甲酰、单过邻苯二甲酸镁、间过氯苯甲酸、和过氧氢化异丙苯之类的过氧  
15 化合物均能用于本发明。上面只是列举一些有代表性的例子，并不试图以任何方式或形式来对本发明实践中要含什么活性氧化合物加以限制。

组合物的最终形式中活性氧化合物(AOCs)的浓度，在正要与牙齿或修复牙接触之前测定。该百分含量可在 AOC 为固体而洁牙刷也为固体时，以其重量为基础计算。假如 AOC 是液体而洁牙剂为固体，该百分比以体积/重量为基础计算。同样，  
20 若 AOC 是固体，而被加入到液体(即口腔清洁剂)中，该百分比则以重量和体积为基础计算。假如 AOC 和终产物均为液体，便以体积/体积为基础计算。本文为方便起见，AOC 百分比的表述应读作上述所有四种形式，可留待专业人员根据其所配制的具体制剂，来选择适当计算方式。

能分解蛋白、脂肪或糖的酶可加到这些制剂中。本文中所用简写形式之短语“酶  
25 分解剂”意味着涉及酶的类型，这些酶是酶学技术领域已知的。它们通常分别是指蛋白酶、脂酶和淀粉酶。许多文章和综述均论及这些酶活性以及物理和生物特性。例如参见“Advances in Enzymology and Related Subjects, John Wiley & Sons, Inc. all editions”和“Methods in Enzymology, Academic Press, New York, all editions”二书。

30 该水解剂可以只含一种酶，或含指定一类酶的混合物，或者还可以含两类或三类酶的混合物。优选单一蛋白酶与其它活性物(一种或多种)的结合，最优选只用一种蛋白酶。但淀粉酶或脂酶可分别与蛋白酶结合，或二者一起加入蛋白酶中，提供酶促降解蛋白、脂肪和糖的手段。

所有水解剂均可与三聚磷酸盐结合，而对试剂活性或磷酸盐本身活性无付效  
35 应。某些配方参数，例如 PH 值，可以影响给定的酶活性。众所周知酶活性受 PH 值影响，例如某些酶于 PH 7 以下更活泼，而某些却于中性 PH 时最活泼，还有些

则于 PH 7 以上时最活泼。在以具体酶配制时，必需考虑选取目标酶最为活泼的 PH 值。此外，产品使用期间的 PH 值也对选择酶有影响。本发明使用的某些碱金属三聚磷酸盐，在碱性 PH 条件下非常稳定。因此可优选使用当暴露于碱性 PH 值时能保持其活性的酶，或者以某些形式，例如囊封，来对酶加以保护，或将其用另外的容器分装，使用时再与磷酸盐结合。

某些需要重金属离子方发挥功能的酶，不能具体用于有给定三聚磷酸盐的本发明中。但可以在该制剂中补充所述离子，由此使其浓度足以保持该酶活性，而不致于使该三聚磷酸盐对色素斑的作用受到不良影响。

在另一实施方案中，某些酶可与活性氧成分结合，提供具三种活性物的洁牙剂。过氧化物之类的氧化剂能将酶降解，很快使其失活，但也发现，某些酶的降解速度也不会快到能立即(例如不到 1 分钟)使其完全失去水解效应的程度。并且也发现，此种残留活性之高，也足以使蛋白及其它色素斑在 5 - 10 分钟内水解。因为本发明的方法一般在 1 - 10 分钟期间完成，因此本发明也设想一种三组分制剂，即将三聚磷酸盐，活性氧源，和在该时间范围内能保持有用活性的水解剂相结合。这些相对稳定的酶，本文中称之为过氧化物活性酶。

过氧化物活性酶，是在 3 % (W/V) 过氧化氢水溶液中，于标准温度和压力下，具可测的活性的任何酶，所述测定方法如用 Azocoll 法之类的比色测定法(Tomarelli, R.M.等人, J.Lab, Clin Med., 34,428(1994))或采用测定解蛋白活性的二甲基酪蛋白法(Yaun Lin 等人, J.Bid.Chem., 244:(4)789 - 793(1969))。

这些稳定酶可来源于任何植物或动物，包括微生物和哺乳动物，可以是中性、酸性或碱性酶。解蛋白酶具部分或完全水解肽酰胺键之能力，此类酶具有解蛋白活性同时，还带有一些固有的解脂肪和/或解淀粉活性。优选的解蛋白酶是基本上无硫氢基团或硫醚键的酶，若存在这两种情况，则它们可与活性氧反应，其结果既损害活性氧的活性，又使该酶过早失活。有二价金属离子(例如钙、镁或锌)键合于蛋白上的金属蛋白酶也能用，但前面有所告戒：磷酸盐对此种酶活性有影响。一类更为优选的过氧化物稳定性解蛋白酶是丝氨酸蛋白酶，尤其是衍生自杆菌属和链霉菌属细菌，以及曲雷属雷菌的该蛋白酶。而这类酶中，更为优选的是衍生碱性蛋白酶(一般称为枯草杆菌蛋白酶)的杆菌属(Bacillus)。参见 Deayl.L., Moser, P.W.和 Wildi, B.S., "Proteases of the Genus Bacillus II alkaline Proteases" (Biotechnology and Bioengineering, Vol. XII, PP 213 - 249(1970)), 和 Keay, L.及 Moser, P.W., "Differentiation of Alkaline Prateases form Bacillus Species" (Biochemical and Biophysical Research comm Vol 34, No.5, pp 600 - 604(1969)两文献。枯草杆菌蛋白酶分为两个亚纲: 枯草杆菌 A 和枯草杆菌 B。枯草杆菌 A 是从枯草杆菌(B.subtilis)、地衣形杆菌(B.licheniformis)、和短小杆菌(B.pumilis)这些种类衍生的酶。该亚纲生物体中，极少产生，或不产生中性蛋白酶或淀粉酶。枯草杆菌 B 亚纲所包括的酶，来自枯草杆菌、枯草杆菌变种淀粉解糖杆菌、解淀粉杆菌、及枯草杆菌 NRRL B3411

这些生物体。这些生物体，能与其产生碱性蛋白酶大约相同的水平产生中性蛋白酶和淀粉酶。此外，其它优选的酶，例如是胰酶，胰蛋白酶、胶原酶、角蛋白酶、羧化酶、氨肽酶、弹性蛋白酶、和曲霉肽酶 A 和 B，链霉蛋白酶 E(来自灰色链霉菌)以及分散酶(来自 B.多粘菌)。

5 优选蛋白酶是木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶，以及上述各种枯草杆菌酶。

酶的鉴定，分离和提纯是已知技术。许多鉴定和分离技术在一般有关酶分离的科学文献中均有记载，包括具解蛋白活性的酶，解蛋白/解淀粉混合活性的酶，或者解蛋白/解脂肪活性的酶等等。本发明所涉及的酶可以很容易地用已知技术从植物、动物、或微生物源获得。随着重组 DNA 技术的出现，预示着将获得新的酶源，  
10 及新型酶。这些新造的酶应考虑落入本发明范围之内，只要其满足本文所述的稳定性及活性标准即可。

本发明的实践中需使用有效量的酶。制得有效洁牙剂所需酶量由多种因素决定，包括酶的固有活性、PH 值、盐浓变，以及假如与过氧化物结合，其对过氧化物攻击的敏感性等等。按基本标准来说，该有作用制剂含酶的量应足以使其每使用  
15 一次，能提供约 0.001 - 5 Anson 单位活性，优选 0.01 - 1 Anson 单位，较高或较低量均可。若比上述酶浓度较低，可能有助于除去造成色素斑的表面物质，特别是若用于清洁能从口中取出的假牙，将其浸泡较长时间(比如过液)较为有利。因为酶制剂不可能很纯，因此在最后使用制剂中，若以重量/重量或重量/体积百分比表示，则所用酶源要求达 0.003 - 15 % 的量。精确用量随酶的纯度而异，并需按批  
20 最后测定。

该制剂应以能在口腔内安全使用的形式存在，即使偶然不注意吞下也无不良影响。口腔保健技术已开发出制剂类型的基本实体，并鉴定和试验出一系列能以安全有效方式应用于这些制剂中的很多配料。调制或制造这些制剂，以及安全包装和贮存在现有技术中均有许多文献报导。

25 为达到最优增白效果，所用制剂的 PH 值应为 7.0 - 9.0。以 PH 值约 8 时要达到最佳清洁效果，还关系到如何使用该制剂在口腔刷牙的问题，例如牙膏制剂在刷牙时，通常在口中由 1 加 2，或 1 加 3 倍体积的水/唾液所稀释，这样，最佳增白的膏或胶，要按能使其实际用于刷洗或处理牙齿时，PH 值为约 7 - 9 的条件来配制。可用酸或碱来调节制剂的 PH 值，由有关口控制剂的专业人员来挑选。具体制剂  
30 在使用之前，为稳定性考虑，其最佳 PH 值视所用赋形剂和添加剂不同，可在上述范围内改变，也可取不同的最佳 PH 值。

若该制剂可以以任何形式存在，则可设想某些方案，使之与同配料混合物相比，能提供较好和较快效果，同时也使其受更多使用者喜爱。例如可以以漱口液、口香糖、膏体、凝胶或粉末之类的洁牙剂形式提供该制剂，或者用活性物浸渍牙签  
35 或牙线。也可使用镶嵌料及口腔片，该制剂被放于牙齿几个小时，带有(或不带)复盖膜保证它们在该处的安全。虽这种方法要由专业人员处置而实施，但主要应倾向

于采用自我处理方式。

此外，该保健过程可以包括两种或多种制剂。例如，口腔清洗剂可与牙膏合用，二者含两种不同配料。该方法对口腔保健可产生最佳效果，尤其是那些通常都使用两种产品的消费者。用牙线与牙膏配合也是一种有效的处理方法。

5 设想本发明所用的制剂的配制原则，要遵从使其在使用形式和时间上，一般能使消费者均可联系到已有的使用法为准。例如，假如口腔清洗剂有活性物质，那么其配制原则要使得该制剂的使用方法应与普通已被接受的口腔清洗剂使用方法相一致。对于洁牙剂，牙签，或牙线，以及口香糖或泡泡糖等亦如此。本发明实践无特定时间要求。如果使用镶嵌料或口腔片法，那么必需保持该物质在牙齿上多达几个  
10 小时或更长时间。这只有在需延长处理时间的情况下才采用。

优选将活性物配入牙膏、液体膏或凝胶中。例如，将 10 % 三聚磷酸钠(STP)与其它口腔可接受的配料混合，制成包装成常用形式的牙膏或胶。消费者将此种牙膏或胶放一些在牙刷上，以不连续的方式刷牙，正如其使用任何其它牙膏一样。大多数牙医和研究人员建议每次刷牙至少要刷 3 分钟，以达到最佳效果，但这不  
15 是一种普遍适用的标准。对于速溶牙膏或胶也推荐相似标准，但预期只要经常使用(即每天用)，不遵从该标准仍可获得所需效果。

任何口腔可接受的一种载体(或多种载体)均可使用，但其限制条件是要将多价金属离子消除或降至最小，否则这些离子将与活性物形成配合物，能过早使其全部或部分失效。另外，应不用氧化剂，以免其同还原剂反应。此外，该两种活性物可  
20 与任何能与之相配伍的，并且口腔内使用可接受的辅剂一起配制。

## 口腔制剂

### 洁牙剂

可用于本发明的牙膏、液体膏、凝胶和牙粉均含常用载体、粘合剂、表面活性剂、润湿剂、着色剂、颜料、去斑剂、抗菌剂、生物粘附型试剂、磨擦剂、防龋剂、  
25 香料、甜味剂、填充剂等等可配制膏状和粉末的试剂。膏和胶含有水，但也可无水。

牙用磨擦剂与这些活性物一起使用，作为一种去除磷酸盐已作用过的物质的物理方法。牙用磨擦剂的典型例是焦磷酸钙、二氧化硅磨剂、氧化铝、不溶性偏磷酸盐、颗粒状热固性高聚物树脂、和碳酸氢钠。专利和科技文献中对这些摩擦剂多有  
30 记载。例如美国专利 4,822,599 列出一系列洁牙摩擦剂，并指出其商业来源，及其制备参考文献。

所挑选的摩擦剂，应能与磷酸盐活性物，以及任何添加剂(其本身作用也可以是活性物，例如氟离子及抗菌剂)相配伍。但与任何其它膏、胶或粉一样，摩擦剂的选择，要受具体摩擦剂与另一种添加剂结合结果的影响。例如，如果这些制剂中包括氟离子和焦磷酸钙离子，那么应将  $\gamma$  态焦磷酸盐经 700  $^{\circ}\text{C}$  - 900  $^{\circ}\text{C}$  加热，使其  
35 从  $\gamma$  态转化成  $\beta$  态，如美国专利 3,112,247 所指出的那样。某些以季铵为基础的抗菌剂也不可某些二氧化硅摩擦剂相配伍。对该作用来说，二氧化硅是优选摩擦



剂。

摩擦剂的含量选择范围很宽。制剂中摩擦剂含量范围定为 5 - 80 % 重量 (取决于具体所用摩擦剂), 第二含量范围是 10 - 50 % (取决于所挑选的摩擦剂)。本文中优选的摩擦剂二氧化硅加入量为 10 - 20 % 重量。

5 这些制剂中可包括氟离子源。现有在有很多氟离子源。例如美国专利 3,535,421 列出了很多可在牙医技术领域使用的盐。虽然这些氟离子源的任一种均能用, 但氟化钠、氟化亚锡和单氟磷酸钠显示其是大多数洁牙剂中的优选离子源。

10 氟离子按足以提供多达 3500 ppm 氟离子(优选 1100 ppm)的量, 以常规方式加入洁牙剂中。如果一种制剂配制法是将该氟离子限定为该制剂的一种成分, 而使用时再与其它成分混合, 则应将该氟离子的量上调, 使该产品使用时, 足以提供氟离子高达约 3500 ppm(但优选 1100 ppm)的浓度。

至于其它成分、香料、着色剂、甜味剂、湿润剂、增稠剂、粘合剂及表面活性剂等是洁牙剂中最为普遍使用的。

15 加入少量香味剂来调味, 该成分也使口中留有清爽感觉。现有的很多薄荷类香味剂可用于洁牙剂中, 如何选择香料及试验消费者对其的适应性, 是本技术领域所熟知的。香味剂常规用量为 0.1 - 5 % 重量。

洁牙剂技术领域常用以调色的是染料, 沉淀色素和二氧化钛, 若用二氧化钛, 则得到白色膏体或粉末。这些物质来源广泛, 常用于此种制剂, 并为牙技师所熟知。着色剂一般含量为 0.1 - 5 %。

20 常加入甜味剂提高消费者的可接受性。今天使用所谓人造甜味剂, 以避免用大部分糖和其它甜味引起龋齿的危险。目前常规使用的无龋齿甜味剂例子, 如糖精、天冬酰苯丙氨酸甲酯、D - 色氨酸、二氢查耳酮、环己氨基磺酸盐、木糖醇、和双氧噻嗪等。制剂中的甜味剂含量约 0.1 - 5 %。

25 胶和膏中加入润湿剂, 避免暴露空气中时变干, 刷牙时也可使口腔内有“润湿”感觉。某些润湿剂, 例如山梨醇, 还有甜味。洁牙剂中可用作润湿剂的化合物, 是例如甘油、山梨醇、聚乙二醇等多羟醇。优选山梨醇(通常 20 % 山梨醇/水)和甘油。膏和胶中通常用一种或两种湿润剂, 其量为 20 - 40 %。

30 可加入粘合剂和增稠剂, 保证膏体、凝胶及液体膏的物理整体性。这些胶的例子, 如苍耳胶和阿拉伯胶、角叉胶等树胶, 羧甲基纤维素之类的纤维素、普卢兰尼克(Pluronic) 高聚物等聚氧烷基高分子, PVP 材料, 以及由羧乙烯基高聚物(Gantrez 等)所代表的某些高分子。后面这些高分子(或许还有其他高分子), 其粘附性质除作粘合剂用外, 还可用作其它目的, 即可粘附于牙齿表面, 由此使活性成分在牙齿上能粘结较长时间。Gantrez 便是用于该双重目的聚丙烯酸酯材料的典型例。

35 通常粘合剂的加入量为 0.1 - 5.5 % 重量。

一般将表面活性剂加入洁牙剂中有助于除去腐质碎屑。所有类型的表面活性

剂、如阴离子型、阳离子型、两性型、非离子型及以两性离子型为基础的表面活性剂均可用于这些制剂。这些化合物，以及那些在牙医技术领域非常有用的化合物，在文献中多有记载。参见美国专利 4,822,599 详细列举了有用的表面活性剂。表面活性剂可购自很多厂商，或可按文献上已知方法制备。

5 在膏和胶中，表面活性剂一般用量为约 0.5 - 5 %，但在某些牙粉中用量较高些。表面活性剂也可作为胶化剂使用。

可以加入呼吸清新剂(如碳酸氢钠)，可包括在磷酸盐制剂中，或者可如前面所述作为附属品，即分装入两个容器运输。

10 根据本发明，镶嵌料可提供除去色素斑的有效手段。该料可制成软的或粘性材料形式，该材料很容易按牙齿的形状镶嵌。然后用手将其压在牙齿上或放进塑料固位体，插进嘴里并咬进牙齿中，保持一定时间，例如 15 - 30 分钟。当取出该镶嵌片时，造成色素斑的腐质碎屑便被除去，然后将其弃之。

15 也可将活性物(一种或多种)配成口腔清洗剂或漱洗液。该制剂含最高达 95 % 的水，最高达 30 % 的醇、香料、多羟醇、抗龋齿剂、去斑剂、甜味剂、染料及沉淀色素，某些情况下还含防腐剂，以及足量的水配成一定体积。也可将活性物掺入现有制剂、例如 Cepacol(Lakeside Pharmaceuticals), Plax(Pfizer), Listerine(Warner - Lambert), Scope(Procter & Gamble)等中。

20 活性磷酸盐在这些产品中的含量为约 1 - 15 % (重量/体积)范围，优选 1 - 5 %。AOC 可与磷酸盐混合，或按配量分装，使用时再与含磷酸盐制剂结合。同样，酶也可以同磷酸盐混合，或者可以分装，待使用时再与磷酸盐混合。假如三种成分都要加入口腔清洗剂或漱洗液中，那么考虑将酶分开包装。这些成分任何一种可以作为混合用的粉末来包装，然后在临使用前，于含其它各配料的液体中稀释。

25 用于浸泡和清洗假牙件的溶液也可用该两种活性成分配制。设想此种制剂可含水、表面活性剂、起泡剂，以及其它任意可加，可不加成分。取出假牙，放入含三聚磷酸盐的溶液中，浸泡几小时，然后再用推荐的洁牙剂刷洗，或简单漂洗，再放入口中。此处磷酸盐活性物含量大约 1 - 20 % 左右。

下面提供一些实施例具体说明本发明，而并不试图以此限制本发明的范围。

### 实施例 1

#### 牙齿增白牙膏的配制

30 为实施本发明所制备的有代表性的牙膏，按表 I 和表 II 所列成分和百分比配制。

表 I  
(10/15 % STP)

成分	含量(W/W %)	
35 水(去离子)	28.402	23.402
山梨醇, 70 %	26.410	26.410

	摩擦剂二氧化硅	14.00	14.00
	三聚磷酸钠(STP)	10.00	15.00
	甘油	10.000	10.000
	增稠剂二氧化硅	4.00	4.00
5	聚乙二醇 400 , NF	3.00	3.00
	月桂基硫酸钠	1.150	1.150
	二氧化钛	0.995	0.995
	糖精钠	0.20	0.20
	苍耳胶	0.800	0.800
10	香料	0.800	0.800
	氟化钠	0.243	0.243
	总量	100.00	100.00

表 II  
(10 % STP 和过氧化氢)

15	成分	A 分	B 分
	山梨醇溶液(USP 70 %)	23.0901	-
	甘油 99.5 %。 USP	10.000	88.00
	PEG 8	3.00	-
	二氧化硅(Zeofree 153)	4.500	-
20	二氧化硅(Zeodent 113)	10.000	-
	二氧化钛	1.447	-
	月桂基硫酸钠, NF	1.150	-
	糖精, 钠盐粉末 USP	0.40	-
	苯甲酸钠, NF	0.100	-
25	苍耳胶	0.700	-
	三聚磷酸钠	20.000	-
	氢氧化钠 50 % 溶液	0.900	-
	聚羧乙烯 974 P	-	2.000
	过氧化氢(35 %)	-	10.000
30	香料(不过量)	1.5	
	水	补足	
	总量	100.00	100.00

该两种制剂按相等的体积分装入两容器中; 然后取 A 分、 B 分按 1:1 比例组成的产品刷牙齿或假齿。

表 III  
(5 % STP 任意含或不含 木瓜蛋白酶)

35

	<u>成分</u>	<u>含量(W/W %)</u>	
	水(去离子)	28.402	23.302
	山梨醇, 70 %	31.410	31.410
	摩擦剂二氧化硅	14.00	14.00
5	三聚磷酸钠(STP)	5.00	5.00
	甘油	10.00	10.00
	增稠剂二氧化硅	4.00	4.00
	聚乙二醇 400, NF	3.00	3.00
	月桂基硫酸钠	1.150	1.150
10	二氧化钛	0.995	0.995
	糖精钠	0.200	0.200
	苍耳胶	0.800	0.800
	香料	0.800	0.800
	氟化钠	0.243	0.243
15	木瓜蛋白酶		0.100
	总量	100.00	100.00

### 实施例 2

由下述方法测定牙齿增白作用:

20 将牙医技术领域常规用于测定洁牙剂擦净度的体系加以修改, 用来测定增白作用。

从本埠屠宰场获得牛颌骨, 并取出其天生牙齿, 事先不作清洁处理。将该牙齿用牙用丙烯酸固定在帽形盘中, 使其与色度计和刷擦仪器的配置相吻合, 现详述如下: 首先用 Crest Regular 牙膏浆液刷洗, 所用牙刷为 Oral B40, 刷毛系中等刚度。然后用色度计(Hunter)测定最初 L 值, 此值为原始白度值。该摩擦试验装置由 Rame - Hart(Mountain Lakes, New Jersey)制造, 该仪器常用于试验牙用制剂的擦净度。牙刷被固定并对准牙齿。膏浆与水按 1:3 倾入盘中然后开始刷洗总共 6 小时, 且该浆液每小时更换一次。于 3 小时和 6 小时时测定一次 L 值, 该测定方法是首先用去离子水漂洗该牙齿, 然后将其放入 100 % 湿度的密闭容器中 1 小时, 再读出色度计上读数, 获得 3 小时及 6 小时的 L 值。

30 试验各种牙膏浆的增白效果。膏浆配制举例说明如下:

空白对照剂使用表 I 所列配料(但不加 STP)配制。然后取其一份加入 STP, 其量为 5 %, 10 % 或 15 %, 使 STP 和基本膏体混合直至完全结合在一起。加入 STP 后该制剂 PH 值的为 8.5。若要配制 PH 值较高的浆液, 则以 3 M NaOH 调节 PH 值, 若要使 PH 值降低, 则用 3M HCl 调节。所有浆液均立即使用。其结果表明, 35 加有 10 % 或更多 STP 时, 与基本空白剂相比, 具有极佳牙齿增白作用, 该最好效果于 PH 8.0 左右获得。