



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108348414 A

(43)申请公布日 2018.07.31

(21)申请号 201580084433.2

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2015.11.13

A61K 8/24(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.05.08

A61K 8/21(2006.01)

A61Q 11/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2015/094508 2015.11.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/079956 EN 2017.05.18

(71)申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

(72)发明人 杨宏梅 陈海靖 R·斯特朗德

(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

权利要求书2页 说明书10页

(54)发明名称

具有双氟化物源与改善的氟化物摄取的牙粉组合物

(57)摘要

本发明公开了具有相对高水含量和含钙磨料,以及双氟化物源的某些碱性牙粉组合物具有令人惊讶的高氟化物摄取。

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0.0025%至2%的单氟磷酸钠;
 - (d) 按所述组合物的重量计0.0025%至2%的碱金属氟化物;并且其中所述组合物具有大于7.8的pH。
2. 根据权利要求1所述的牙粉组合物,其中所述组合物包含按所述组合物的重量计,0.2%至1.5%,优选地0.5%至1%,更优选地0.6%至0.9%的单氟磷酸钠。
3. 根据权利要求1或2所述的牙粉组合物,其中所述组合物包含0.01%至0.3%,优选地0.01%至0.2%,更优选地0.05%至0.15%的碱金属氟化物,优选地所述碱金属氟化物为氟化钠。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的牙粉组合物,其中所述含钙磨料包含碳酸钙,按所述组合物的重量计优选地27%至47%,更优选地27%至37%的碳酸钙。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的牙粉组合物,其中所述pH大于8.1,优选地大于pH 8.5,更优选地大于pH 9,或者pH 9.0至pH 10.5。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的牙粉组合物,其中所述组合物包含按所述组合物的重量计50%至60%的水;优选地,所述组合物为单相组合物。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的牙粉组合物,还包含增稠体系,其中所述增稠体系还包含增稠聚合物、增稠二氧化硅或它们的组合;优选地,所述增稠聚合物选自羧甲基纤维素、直链硫酸化多糖、天然树胶、以及它们的组合。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的牙粉组合物,其中所述增稠体系包含至少增稠聚合物,其中所述增稠聚合物选自:
 - (a) 按所述组合物的重量计,0.01%至3%的羧甲基纤维素("CMC"),优选地按所述组合物的重量计0.1%至2.5%,更优选地0.2%至1.5%的CMC;
 - (b) 按所述组合物的重量计,0.01%至2.5%,优选地0.05%至2%,更优选地0.1%至1.5%的直链硫酸化多糖,优选地其中所述直链硫酸化多糖为角叉菜胶;
 - (c) 按所述组合物的重量计,0.01%至7%,优选地0.1%至4%,更优选地0.1%至2%,还更优选地0.2%至1.8%的天然树胶;以及
 - (d) 它们的组合。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的牙粉组合物,其中所述增稠体系包含增稠二氧化硅,其中优选地所述增稠二氧化硅按所述组合物的重量计为0.01%至10%,更优选地0.1%至9%,还更优选地1%至8%。
10. 根据权利要求7、8和9中任一项所述的牙粉组合物,其中增稠体系的含量按所述组合物的重量计为0.5%至4%,优选地0.8%至3.5%,更优选地1%至3%,还更优选地1.3%至2.6%。
11. 根据前述权利要求中任一项所述的牙粉组合物,其中所述组合物包含按所述组合物的重量计0%至15%,优选地0%至10%,更优选地0%至5%,更优选地0%至3%,甚至更优选地0%至1%的甘油或山梨醇或它们的组合。
12. 根据前述权利要求中任一项所述的牙粉组合物,其中所述组合物包含按所述组合

物的重量计0%至5%，优选地0%至3%的甘油、山梨醇、或它们的组合；更优选地所述组合物基本上不含甘油和山梨醇两者。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的牙粉组合物，还包含按所述组合物的重量计0.1%至12%的表面活性剂，优选地0.2%至9%，更优选地按所述组合物的重量计0.3%至6%的所述表面活性剂，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包括月桂基硫酸钠。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的牙粉组合物，其中所述组合物包含按所述组合物的重量计0%至5%，优选地0%至3%，更优选地0%至1%的硅酸盐；还更优选地所述组合物基本上不含硅酸盐。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的任何牙粉组合物的用途，其用于提供大于500份每百万份（“ppm”），优选地大于700ppm，更优选地大于900ppm，还更优选地大于1,100ppm的平均氟化物摄取（如本文所述）。

具有双氟化物源与改善的氟化物摄取的牙粉组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有改善的氟化物摄取的牙粉组合物。

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>44重量%)并且碳酸盐含量高(例如>24重量%)的制剂底物是高性价比的。牙斑是持续在牙齿表面上形成的粘性无色细菌沉积物。唾液、食物和流体组合以产生在牙齿和牙龈接合处聚集的这些沉积物。牙斑积聚是口腔健康不佳的主要因素,可导致龋齿和牙周(牙龈)疾病,包括齿龈炎。牙粉组合物有助于预防和控制牙斑的一种方式是利用抗菌剂。然而,缺点和制剂挑战在于抗菌剂与包含碳酸钙基质的制剂成分和环境的非预期反应性。这可包括氧化-氧氢化物质的氧化降解、水解、吸附或沉淀,其中任一种可影响抗菌剂的生物利用率。持续需要提供有助于预防牙齿上的牙斑形成和/或使抗菌剂的使用最小化的此类制剂,尤其是在高水含量和高碳酸盐含量牙粉制剂底物中。

发明内容

[0003] 令人惊讶的发现是pH在高水含量和高碳酸盐含量牙粉制剂中的作用。具体地讲,碱性pH,即高于7.8,优选地高于pH 8,有助于向本文所述的牙粉组合物提供抗牙斑或牙斑减轻有益效果。碱性pH有助于对许多类型的细菌提供不友好的环境。此外,包含双氟化物源,具体地讲单氟磷酸钠和碱土金属氟化物的牙粉制剂提供优异的氟化物摄取结果。

[0004] 本发明的一个方面提供一种牙粉组合物,所述牙粉组合物包含:按所述组合物的重量计45%至75%的水;按所述组合物的重量计25%至50%的-含钙磨料;按所述组合物的重量计0.0025%至2%的单氟磷酸钠;按所述组合物的重量计0.0025%至2%的碱金属氟化物;并且pH大于7.8。

[0005] 本发明的另一个方面提供处理牙釉的方法,所述方法包括用本发明的牙粉组合物刷牙的步骤。

[0006] 本发明的另一个方面提供预防或减轻牙釉上的牙斑形成的方法,所述方法包括用本发明的牙粉组合物刷牙的步骤。

[0007] 对于本领域技术人员来说,通过下面的具体实施方式,本发明的这些和其它的特征、方面和优点将变得显而易见。

具体实施方式

[0008] 定义

[0009] 如本文所用,术语“包括”是指可加入除具体提及的那些之外的步骤和成分。该术语包括“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限制条件、以及本文所述的任何附加的或任选的成分、组分、步骤或限制条件组成。

[0010] 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。优选地,本发明的牙粉组合物为单相组合物。如本文所用,术语“牙齿”是指自然牙齿以及人造牙齿或假牙。

[0011] 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。

[0012] 如本文所用,当用于权利要求中时,包括“一个”和“一种”的冠词应被理解为是指一种或多种受权利要求书保护或所描述的物质。

[0013] 如本文所用,术语“包括”、“包含”、“含有”的含义是非限制性,即可添加不影响最终结果的其它步骤和其它部分。以上术语涵盖术语“由……组成”和“基本上由……组成”。

[0014] 如本文所使用,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。

[0015] 水

[0016] 本文中,本发明的牙粉组合物包含按所述组合物的重量计45%至75%的水。优选地,牙粉组合物包含按所述组合物的重量计45%至65%,更优选地45%至55%,还更优选地46%至54%的水。可将水加入到所述制剂中,和/或水可因包含其它成分而进入所述组合物中。优选地,水为USP水。

[0017] 含钙磨料

[0018] 本发明的组合物包含按所述组合物的重量计25%至50%的含钙磨料,其中优选地所述含钙磨料选自碳酸钙、甘油磷酸钙、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。优选地,所述组合物包含按所述组合物的重量计27%至47%,更优选地27%至37%,甚至更优选地28%至34%,甚至还更优选地29%至33%、或者它们的组合的含钙磨料。

[0019] 优选地,所述含钙磨料为碳酸钙。更优选地,含钙磨料选自经精细研磨的天然白垩、经研磨的碳酸钙、沉淀的碳酸钙、以及它们的组合。

[0020] 经精细研磨的天然白垩(FGNC)是可用于本发明的更优选的含钙磨料之一。其可获自石灰石或大理石。还可在研磨期间通过涂覆或在研磨之后通过热处理对FGNC进行化学或物理改性。典型的涂覆材料包括硬脂酸镁或油酸酯。还可通过使用不同的研磨技术,例如球磨、空气分级器研磨或螺旋喷射研磨,在研磨过程期间对FGNC的形态进行改变。天然白垩的一个示例描述于WO 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目的粒度,或者选自325目、400目、600目、800目或它们的组合;另选地,粒度为0.1至30微米,或0.1至20微米,或5至20微米。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5%,优选地0%至3%,更优选地0%至1%的硅酸盐;还更优选地所述组合物基本上不含硅酸盐。

[0021] 双氟化物离子源

[0022] 值得注意的是,本发明的牙粉组合物具有双氟化物离子源,具体地讲单氟磷酸钠

和碱金属氟化物。这些氟化物离子源的含量包括：按所述组合物的重量计0.0025%至2%的单氟磷酸钠，和按所述组合物的重量计，0.0025%至2%的碱金属氟化物。优选地，牙粉组合物包含按所述组合物的重量计0.2%至1.5%，更优选地0.5%至1%，还更优选地0.6%至0.9%的单氟磷酸钠。优选地，牙粉组合物包含按所述组合物的重量计0.01%至0.3%，优选地0.01%至0.2%，更优选地0.05%至0.15%的碱金属氟化物。优选地，所述碱性金属氟化物为氟化钾、氟化钠，更优选地氟化钠。

[0023] pH

[0024] 牙粉组合物的pH值可以大于pH 8，优选地大于pH 8，更优选地大于pH 8至pH 11。优选地，所述pH大于8.1，更优选地所述pH大于pH 8.5，甚至更优选地所述pH大于pH 9，或者pH为pH 9.0至pH 10.5，或者pH 9至pH 10。本发明组合物的相对高pH是为了氟化物稳定性。不受理论的束缚，在低于pH 8下，钙离子可与氟化物结合。因此，希望具有大于pH 8.0的牙粉组合物以使氟化物离子源的稳定性最大化。下文提供的分析方法提供了对用于评估牙粉pH的方法的描述。出于清楚的目的，尽管分析方法描述了在新鲜制备时测试牙粉组合物，但出于保护本发明的目的，pH可在产品的合理寿命期间的任何时间获取（包括但不限于，从商店购买产品并带到消费者家中的时间）。

[0025] pH调节剂

[0026] 本文的牙粉组合物可包含有效量的pH调节剂，另选地其中所述pH调节剂为pH缓冲剂。如本文所用，pH调节剂是指可用于将所述牙粉组合物的pH调节至上文确定的pH范围内的试剂。所述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（磷酸二氢钠或“MSP”）、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%，优选地0.1%至1%的TSP，和按所述组合物的重量计0.001%至2%，优选地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，从而提供一定的单氟磷酸盐稳定性（包含单氟磷酸盐的那些制剂中）。

[0027] 本发明描述了一种用于评估牙粉pH的方法。通过具有自动温度补偿（ATC）探头的pH计来测量pH。所述pH计能够读至0.001pH单位。pH电极可以选自下列中的一个：(i) Orion Ross Sure-Flow组合：玻璃体-VWR#34104-834/Orion#8172BN或者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；或者(ii) Orion PerpHect组合：VWR#34104-843/Orion#8203BN半微量玻璃体；或(iii) 合适的等同物。自动温度补偿探头为Fisher Scientific，目录号13-620-16。

[0028] 采用去离子水制备按重量计25%的洁齿剂浆液，然后使用SORVALL RC 28S离心机和SS-34转子（或等效重力，在24149g力下）以15000转每分钟离心10分钟。在一分钟之后或获取的读数稳定之后，测定上清液中的pH。在每次pH测定（assessment）之后，用去离子水冲洗电极。用实验室级薄纸擦拭多余的水。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。

[0029] 增稠体系

[0030] 本发明的牙粉组合物可包含增稠体系。优选地,牙粉组合物包含按所述组合物的重量计0.5%至4%,优选地0.8%至3.5%,更优选地1%至3%,还更优选地1.3%至2.6%的增稠体系。更优选地,所述增稠体系包含增稠聚合物、增稠二氧化硅、或它们的组合。更优选地,当增稠体系包含增稠聚合物时,所述增稠聚合物选自羧甲基纤维素、直链硫酸化多糖、天然树胶、以及它们的组合。还更优选地,当增稠体系包含增稠聚合物时,所述增稠聚合物选自:(a)按所述组合物的重量计,0.01%至3%的羧甲基纤维素(“CMC”),优选地按所述组合物的重量计0.1%至2.5%,更优选地0.2%至1.5%的CMC;(b)按所述组合物的重量计,0.01%至2.5%,优选地0.05%至2%,更优选地0.1%至1.5%的直链硫酸化多糖,优选地其中所述直链硫酸化多糖为角叉菜胶;(c)按所述组合物的重量计,0.01%至7%,优选地0.1%至4%,更优选地0.1%至2%,还更优选地0.2%至1.8%的天然树胶;(d)它们的组合。优选地,当增稠体系包含增稠二氧化硅时,所述增稠二氧化硅按所述组合物的重量计为0.01%至10%,更优选地0.1%至9%,还更优选地1%至8%。

[0031] 优选地,所述直链硫酸化多糖为角叉菜胶(也被称为角叉菜胶)。角叉菜胶的示例包括 κ -角叉菜胶、 ι -角叉菜胶和 λ -角叉菜胶、以及它们的组合。

[0032] 在一个示例中,所述增稠二氧化硅通过用酸去稳定化以产生非常细的颗粒而由硅酸钠溶液获得。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)。

[0033] 在一个示例中,CMC通过用碱和单氯乙酸或其钠盐处理而由纤维素制得。不同变体在商业上由粘度表征。一个可商购获得的示例为得自Ashland Special Ingredients的AqualonTM品牌CMC(例如,AqualonTM 7H3SF;AqualonTM 9M3SF AqualonTM TM9A;AqualonTM TM12A)。

[0034] 优选地,天然树胶选自:刺梧桐树胶、阿拉伯树胶(也称为阿拉伯胶)、黄蓍胶、黄原胶以及它们的组合。更优选地,所述天然树胶为黄原胶。黄原胶为由野油菜黄单胞菌(*Xanthomonas campestris*)分泌的多糖。一般来讲,黄原胶由戊糖重复单元构成,所述戊糖重复单元分别包含摩尔比为2:2:1的葡萄糖、甘露糖和葡糖醛酸。化学式(单体的)为C₃₅H₄₉O₂₉。在一个示例中,黄原胶得自CP Kelco Inc (Okmulgee,US)。

[0035] 粘度

[0036] 优选地,本发明的牙粉组合物具有150,000厘泊至850,000厘泊(“cP”)的粘度范围。本发明描述了评估粘度的方法。粘度计为Brookfield[®]粘度计,型号DV-I Prime,其具有Brookfield“Helipath”支架。将粘度计放置在Helipath支架上,并且通过水准器调平。将E心轴附接,并且将粘度计设定为2.5RPM。拆卸心轴,使粘度计规定,并且安装E心轴。然后,降低心轴直至横杆部分地浸入浆液中,然后开始测量。同时打开粘度计和升降架上的电源开关以使心轴开始向下旋转。将计时器设置为48秒,并将计时器与马达和升降架同时开启。48秒后获取读数。读数以cP为单位。

[0037] PEG

[0038] 本发明的组合物可任选包含聚乙二醇(PEG),其具有占所述组合物的不同重量百分比以及不同平均分子量范围。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0.01%至8%,优选地0.1%至5%,更优选地0.2%至4.8%,还更优选地0.3%至4.2%,还更优选地0.5%至4%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: $H-(OCH_2CH_2)_n-OH$ 。PEG的一个供应商是CARBOWAX™品牌的Dow Chemical Company。不受理论的束缚,在牙粉组合物中具有一些PEG可有助于物理稳定性。

[0039] 甜味剂

[0040] 本文的口腔护理组合物可包含甜味剂。这些包括甜味剂,所述甜味剂可包括: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(neotame)以及它们的混合物。甜味剂在口腔组合物中的用量按所述组合物的重量计一般为0.005%至5%,或0.01%至1%,或0.1%至0.5%,或它们的组合。

[0041] 抗牙结石剂

[0042] 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,其含量可以为按所述组合物的重量计0.05%至50%,或按所述组合物的重量计0.05%至25%,或0.1%至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(TSP)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,TSP可不仅提供钙螯合作用,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)。

[0043] 表面活性剂

[0044] 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为按所述总组合物的重量计0.1%至10%,0.025%至9%,0.05%至5%,0.1%至2.5%,0.5%至2%,或0.1%至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参考文献的第37段中的那些;并且非离子表面活性剂可包括描述于参考文献第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%,优选地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)。

[0045] 低含量或不含湿润剂

[0046] 本文组合物可基本上不含或不含湿润剂,或包含低含量的湿润剂。就本发明目的而言,术语“湿润剂”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,所述湿润剂是多元醇,优选地其中所述多元醇选自:山梨醇、甘油、以及它们的组合。在另一个实施方案中,所述湿润剂为山梨醇。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5%的湿润剂,按所述组合物的重量计,按重量计,优选地0%至4%,或0%至3%,或0%至2%,或0%至1%的湿润剂。不受理论的束缚,具有不含或基本上不含湿润剂的牙粉组合物的潜在优点是不含多元醇(例如,甘油和山梨醇)或具有其相对低含量的那些牙粉组合物,相比于具有高含量的此类多元醇(或者就此而

言为湿润剂)的那些组合物,可提供更好的氟化物摄取。在一个示例中,本发明的牙粉组合物包含按所述组合物的重量计,0%至5%,优选地0%至3%,更优选的0%至1%的甘油、山梨醇、或它们的组合;还更优选地,所述组合物基本上不含甘油和山梨醇两者。

[0047] 着色剂

[0048] 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。二氧化钛的含量按所述组合物的重量计一般可为0.25%至5%。

[0049] 风味剂

[0050] 本文的组合物可包含按所述组合物的重量计0.001%至5%,或者0.01%至4%,或者0.1%至3%,或者0.5%至2%,或者1%至1.5%,或者0.5%至1%,或者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。风味成分可包括描述于US 2012/0082630 A1第39段中的那些;并且感觉剂和感觉剂成分可包括描述于第40-45段中的那些,其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)。

[0051] 实施例

[0052] 牙斑中的氟化物摄取是评估本文所述的牙粉组合物的抗牙斑或牙斑减轻有益效果的功效的重要指标。已知氟化物有可能在很大程度上通过三种机制来施加抗龋齿有益效果;抑制脱矿质,促进再矿化和干扰细菌生长和代谢。氟化物含量的较小但持久的升高通过对牙齿矿物质的直接影响而与改善脱矿质/再矿化平衡有关。在提供抗龋齿时,牙斑氟化物含量已在临床上与剂量响应相关。因此氟化物药代动力学储库以及氟化物在唾液中,并因此在牙斑流体中的生物利用率在预防纯矿物质缺乏方面起到至关重要的作用。氟化物源也能够起到重要作用,因为使用的源将导致刷牙后的不同唾液氟化物浓度。氟化钠(Na-F)在唾液中立即解离,然而,单氟磷酸钠(Na-MFP)需要水解以释放游离的氟离子。不同的溶解特性可导致牙斑中的不同氟化物浓度,因此影响牙斑氟化物含量的龋齿预防效果。氟化物与牙斑储库结合并且从储库释放是复杂的多重机制;结合细菌壁上的阴离子位点,经由钙桥接结合在牙斑基质成分内,结合到钙化核或基于特定牙斑基质的扩散动力学。

[0053] 双氟化物源/高水含量/高碳酸盐含量牙粉组合物中的改善的氟化物摄取

[0054] 提供数据以展示本发明实施例1在氟化物摄取方面的优越性。相比于实施例2和3,以及包括市售牙膏产品的对照组合物,实施例1的双氟化物源、不存在多元醇湿润剂,pH 9.5的牙粉制剂提供了更好的结果。下表1详细说明了五种组合物的组分,基于重量百分比(重量%)计。描述了包括确定平均氟化物摄取在内的方法。最后,数据提供于表2中。

[0055] 组成成分

[0056] 表1:本发明实施例1、比较例2和3、和对照组合物A和B的组成组分。

[0057]

组分: (重量%)	实施例 1 (本发明) 双氟化物源	实施例 2 单氟化物源	实施例 3 单氟化物和湿 润剂	对照 A 单氟化物	对照 B 单氟化物
水	59	58.7	31	98.9	98

[0058]

CaCO ₃	32	32	42	0	0
单氟磷酸钠 (“Na-MFP”)	0.76	1.1	1.1	0	0
氟化钠 (“Na-F”)	0.1	0	0	0.32	0.62
甘油	0	0	0	0	0
山梨醇	0	0	17	0	0
羧甲基纤维素钠	0.9	0.9	1.3	0	0
角叉菜胶	1.2	1.2	0	0	0
增稠二氧化硅	2.6	2.6	3	0	0
月桂基硫酸钠	1	1	2	0	0
焦磷酸四钠	0.6	0.6	0	0	0
风味剂	1	1	1	0	0
一磷酸钠	0.1	0.1	0.1	0	0
三磷酸钠	0.4	0.4	0.4	0	0
钠糖精	0.25	0.25	0.25	0	0
对羟基苯甲酸甲酯	0.05	0.05	0	0	0
对羟基苯甲酸丙酯	0.05	0.05	0	0	0
总计:	100	100	100	100	100
pH:	9.5	9.5	8.8	8	8

[0059] 参见表1,值得注意的是,本发明组合物(实施例1)包含0.76重量%单氟磷酸钠(Na-MFP)和0.1重量%氟化钠(Na-F)的双氟化物源体系;不存在多元醇湿润剂(即不存在甘油且不存在山梨醇);并且处于pH 9.5。实施例1还具有相对较高含量的水(59重量%)和碳酸盐(32重量%)。比较例2和3也处于相对高的pH(9.5和8.9),并且包含相对高含量的水和碳酸盐,但仅具有单氟化物源,1.1重量%Na-MFP。该含量高于本发明组合物。实施例3还具有多元醇湿润剂山梨醇(17重量%)。对照A与对照B两者均具有单氟化物源Na-F(分别为0.32重量%和0.62重量%)并且两者均具有pH 8。值得注意的是,对照B是临床上验证的阳性对照(内部未公布的数据)。

[0060] 分析方法

[0061] 描述了用于评定“平均氟化物摄取”的方法。将玻棒(Tianjin Hope Biotech Co., Ltd.)在车床上用精细的湿/干600号砂纸进行抛光。玻棒在四位小数天平上((Sartorius, BP210S)称重。然后使用橡胶O形环将玻棒安装在不锈钢支架上,以使用垫片固定来控制深度。

[0062] 用60g TSB(Becton, Dickinson and Company)、60g蔗糖(Becton, Dickinson and Company)和2000ml DI水制备培养基并高压灭菌。将180ml汇集的新鲜唾液与120ml蔗糖/TSB溶液混合以形成培养混合物。用repeater移液管将7ml该混合物移液到置于计量架中的

16×100mm硼硅酸盐管中。将玻棒支架和计量投放溶液架放置在培养箱中过夜并开启双列直插马达。在早晨和下午重复混合和生长步骤,并且然后温育过夜。培养混合物更换总共五次。

[0063] 牙粉处理物通过将15g牙粉与45g新鲜汇集的唾液(即1:3重量比)充分混合来制备。牙斑棒在10ml浆液中浸渍两分钟,并且然后将棒在DI水中冲洗十秒。将其重复进行总共两次冲洗。重复处理两分钟并冲洗两次。

[0064] 小刮勺用70%酒精消毒。将牙斑棒小心地插入无菌标记的预称重1.5ml Eppendorf™管中并且在管的侧面上擦拭。将牙斑在60℃培养箱中在Eppendorf™管中干燥过夜直至干燥。在四位小数天平上称量Eppendorf™管中的经干燥牙斑。计算纯牙斑重量。将10ul的1.0M高氯酸加入Eppendorf™管中。将管在通风橱中于室温下温育过夜。在早晨,添加100ml 1.0M NaOH以将pH提高至5.0。

[0065] 由与分析同一天获得的校准曲线确定氟化物浓度。该标准曲线使用离子选择性电极(Orion,型号9609BNWP)和先前制得的氟化物标准品制备。这些标准品使用1.0mL氟化物标准品和1.0mL TISAB II (1:1)来制备。使用以下份每百万份(“ppm”)F标准品:250、100、50、25、10、5、2.5、1.0、0.5、0.1、0.05、0.025和0.01ppm F。然后对于上述标准品的每一种通过将log ppm F相对于Re1 mV读数作图,并获得线性拟合线和公式来获得log ppm F的公式。在Eppendorf™管中,加入200ul的TISAB II缓冲液并使其静置10分钟以缓冲pH;此后,用离子选择性电极测量氟化物,针对标准曲线进行校准。数据在下表2中提供。

[0066] 数据

[0067] 表2:各种牙粉产品/制剂中的牙斑中的平均氟化物摄取

[0068]

产品	pH	湿润剂	MFP 离子 (ppm)	F 离子 (ppm)	可溶性 F (ppm)	氟化物源 (ppm)	牙斑平均氟化物摄取量 ±(SEM)	统计
实施例 1	9.5	不存在	4340	563	1246	1450 总氟化物 (0.76 重量% Na-MFP, 0.1 重量%的 Na-F)	1141	A
实施例 2	9.5	不存在	6000	304	1244	1450 总氟化物 (1.1 重量% Na-MFP)	417	B
实施例 3	8.8	山梨醇 (17 重量%)	4130	189	837	1450 总氟化物 (1.1 重量% Na-MFP)	74	D
A ¹	8	不存在	不适用	1450	-	1450 总氟化物 (0.32 重量% NaF)	97	D
B ²	8	不存在	不适用	2800	-	2800 总氟化物 (0.62 重量% NaF)	200	C
C ³	8.6	甘油 (~20 重量%)	4500	117	823	1450 总氟化物 (0.76 重量% Na-MFP, 0.1 重量%的 Na-F)	90	D
D ⁴	8.8	甘油 (~20 重量%) 山梨醇 (~10 重量%)	6200	131	1086	1450 总氟化物 (1.1 重量% Na-MFP)	68	D

[0069] ¹表1中提供的对照A。

[0070] ²表1中提供的对照B。

[0071] ³对照C产品为COLGATE Maxima Protection Anticaries,批号:EXP1213(L) 1364MX1124,具有约25重量%水。

[0072] ⁴对照D产品为COLGATE Maxima Protection Anticaries,批号:EXP02152055BR12JH,具有约25重量%水。

[0073] 表2总结了由测量确定的实施例和对照中的牙斑中的平均氟化物摄取获得的结果。第一栏标示了产品名称。实施例1是具有双氟化物源的本发明牙粉组合物,然而实施例2和3是比较组合物(不在本发明的范围内)实施例2和3具有单氟化物源(即,1.1重量%Na-MFP),并且实施例3还具有多元醇湿润剂,即山梨醇(17重量%)。还提供了对照A和B,其中组成组分在上表1中提供。附加的对照C和D在表2中提供,其为商业化产品。值得注意的是,对照D具有包含Na-MFP的单氟化物源,然而对照C为具有配制含量与本发明组合物相同(0.76重量%Na-MFP,和0.1重量%Na-F)的Na-MFP和Na-F的双氟化物源。然而,对照C和对照D两者

分别具有相对高含量的甘油、或甘油和山梨醇。

[0074] 第二栏标示了组合物的pH。所有样品均为pH碱性的,介于pH 8至9.5之间。第三栏标示了湿润剂类型和重量百分比(如果存在的话)。实施例1、2以及对照A和B不包含任何湿润剂。第四栏标示了基于份每百万份计(ppm),牙粉组合物中的MFP离子量(如果存在的话)。第五栏标示了基于ppm计,牙粉组合物中的氟离子量(如果存在的话)。第六栏标示了基于ppm计的可溶性氟化物。第七栏标示了组合物中的氟化物源以及总氟化物浓度(份每百万份(ppm))。商业产品中氟化物源的重量百分比可由包装上示出的ppm含量推导出来。值得注意的是,本发明实施例1和对照C为双氟化物源组合物。转到第八栏,按照先前所述的方法和均值标准误差(SEM)来评估平均氟化物摄取。最后,标记为“统计”的最后栏示出任何测试产品为A、B、C还是D(其中在氟化物摄取方面,A为表现最好的样品,并且D为表现最差的样品)。使用Gate-keeper Tukey成对比较统计分析方法将处理物分组和评定相关统计值。

[0075] 表2中,本发明实施例1展示出1141的最高平均氟化物摄取水平。“A”的“统计”表示本发明组合物,其中作为比较、对照和商业化组合物,全部均具有较低的平均氟化物摄取值,并且“统计”低于A。值得注意的是,本发明实施例1相对于比较例2和3之间的关键区别在于实施例1包含双氟化物源(而不是单氟化物源)。另外,实施例3包含多元醇湿润剂山梨醇,其可有助于三个实施例之间的最差结果。不受理论的束缚,湿润剂的存在抑制了平均氟化物摄取。尽管具有双氟化物源,但对照C不如本发明1那样表现良好。不受理论的束缚,湿润剂的存在可以是导致本发明制剂的结果更好的一个因素。本发明制剂与该商业产品的不同之处还在于至少具有较高含量的水和更高的pH。

[0076] 湿润剂对可溶性氟化物含量(栏6)的潜在负面效应易于通过比较不具有润湿剂的实施例1和2以及具有润湿剂山梨醇的实施例3来最好地说明。实施例1和2分别具有1246和1244的含量,然而实施例3为837。然而,如先前所讨论的,本发明实施例1具有比比较例2更高的平均氟化物摄取。

[0077] 本发明的一个方面提供了根据本发明的任何牙粉组合物用于提供大于500ppm,优选地大于700ppm,更优选地大于900ppm,还更优选地大于1,100ppm的平均氟化物摄取(如本文所述)的用途。

[0078] 本文所公开的量纲和值不应理解为严格限于所引用的精确数值。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同的范围。例如,公开为“40mm”的量纲旨在表示“约40mm”。

[0079] 除非明确地排除或换句话讲有所限制,本文中引用的每一篇文献,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其有益效果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冲突时,应当服从在本发明中赋予该术语的含义或定义。

[0080] 虽然已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它变化和修改。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变化和修改。