

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 7/16
A61K 7/18 A61P 1/02



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97199931.7

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 3 日 [11] 授权公告号 CN 1129420C

[22] 申请日 1997. 11. 18 [21] 申请号 97199931.7
[30] 优先权
[32] 1996. 11. 21 [33] US [31] 08/754,577
[86] 国际申请 PCT/US97/21029 1997. 11. 18
[87] 国际公布 WO98/22079 英 1998. 5. 28
[85] 进入国家阶段日期 1999. 5. 20
[71] 专利权人 普罗克特和甘保尔公司
地址 美国俄亥俄州
[72] 发明人 D·J·小怀特
S·F·姆克拉纳汉
P·D·埃斯蒂斯
W·M·格兰多尔夫
E·R·考克斯
审查员 刘 锋

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 陈文青

权利要求书 2 页 说明书 12 页

[54] 发明名称 含有多磷酸盐和氟化物的洁牙剂组合物

[57] 摘要

本发明公开了一种包含在洁牙剂配料器物理上分开区室内的经口配方，它包含第一洁牙剂组合物和第二洁牙剂组合物。第一洁牙剂组合物包含有效量的一种或多种平均链长度大于或等于 4 的线状多磷酸盐、有效量的缓冲剂和一种或多种水性载体，其中第一洁牙剂组合物总含水量约为 5 - 20%。第二洁牙剂组合物包含可溶性氟离子源、有效量的缓冲剂和一种或多种水性载体。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种经口配方，其包含在洁牙剂配料器物理上分开的区室内，它包含：
a. 第一洁牙剂组合物，它包含：
5 (i) 有效量的一种或多种平均链长度大于或等于 4 的线状多磷酸盐，其中一种或多种多磷酸盐的含量为 0.5-20%；
(ii) 有效量的缓冲剂；
(iii) 50-99% 的一种或多种水性载体；
其中所述第一洁牙剂组合物总含水量为 5-20%；和
10 b. 第二洁牙剂组合物，它包含：
(i) 能提供 50-3500ppm 游离氟化物离子的可溶性氟化物源；
(ii) 有效量的缓冲剂；和
(iii) 70-99% 一种或多种水性载体。
2. 根据权利要求 1 所述的经口配方，其中第二洁牙剂组合物中的可溶性氟化物源是氟化钠。
15
3. 根据权利要求 2 所述的经口配方，其中第一洁牙剂组合物中的一种或多种多磷酸盐的链长度大于或等于 6。
4. 根据权利要求 3 所述的经口配方，其中第一洁牙剂组合物中的一种或多种多磷酸盐的每一种的含量为 4-15%。
- 20 5. 根据权利要求 1 所述的经口配方，其中第一洁牙剂组合物中的一种或多种多磷酸盐的每一种选自线状“玻璃态”多磷酸盐，其化学式为
- $$\text{XO}(\text{XPO}_3)_n\text{X}$$
- 其中 X 是钠或钾，n 平均在 6 至 21 之间。
6. 根据权利要求 5 所述的经口配方，其中第一洁牙剂组合物还包含 0.5-40%
25 的碱金属碳酸氢盐。
7. 根据权利要求 6 所述的经口配方，其中第一洁牙剂组合物中的缓冲剂是碳酸钠。
8. 根据权利要求 7 所述的经口配方，其中第二洁牙剂组合物中的缓冲剂是焦磷酸盐。
- 30 9. 根据权利要求 8 所述的经口配方，其中第一和第二洁牙剂组合物中的缓冲剂的量为 0.1-30%。
10. 根据权利要求 9 所述的经口配方，其中第一洁牙剂组合物还包含选自二氧化硅、氧化铝、磷酸盐、正磷酸盐、多偏磷酸盐、β焦磷酸钙、碳酸钙及其混

合物的研磨抛光材料。

11. 根据权利要求 10 所述的经口配方, 其中第二洁牙剂组合物还包含选自二氧化硅、 β 焦磷酸钙及其混合物的研磨抛光材料。

12. 根据权利要求 11 所述的经口配方, 其中第一洁牙剂组合物还包含 0.01-5 10% 的过氧化物源。

13. 根据权利要求 12 所述的经口配方, 其中第一洁牙剂组合物中的过氧化物源是过氧化钙。

14. 根据权利要求 13 所述的经口配方, 其中第一洁牙剂组合物的总含水量为 7-14%。

15 15. 根据权利要求 14 所述的经口配方, 其中第一和第二洁牙剂组合物中的水性载体选自表面活性剂、增稠物质、润湿剂、水、二氧化钛、调味系统、增甜剂、木糖醇、着色剂及其混合物。

16. 根据权利要求 15 所述的经口配方, 其中第一洁牙剂组合物是软膏, 第二洁牙剂组合物是凝胶。

15 17. 一种经口配方, 其包含在洁牙剂配料器物理上分开的区室内, 它包含:

a. 第一洁牙剂组合物, 它包含:

(i) 3-10% 的一种或多种平均链长度大于或等于 6 的线状多磷酸盐;

(ii) 0.5-40% 的碱金属碳酸氢盐;

(iii) 0.1-30% 的碱金属碳酸盐;

20 (iv) 0.01-5% 的过氧化钙;

(v) 10-70% 的研磨抛光材料; 和

(vi) 40-87% 的一种或多种水性载体;

其中第一洁牙剂组合物的总含水量为 7-14%; 和

b. 第二洁牙剂组合物, 它包含:

25 (i) 能提供 50-3500ppm 游离氟化物离子的氟化钠源;

(ii) 1.5-10% 的焦磷酸盐;

(iii) 10-50% 的二氧化硅; 和

(iv) 40-89% 的一种或多种水性载体。

30 18. 一种减少牙釉质上形成牙石的方法, 该方法包括使口内牙釉质表面与权利要求 2 所述的经口配方接触。

19. 一种减少牙釉质上形成牙石的方法, 该方法包括使口内牙釉质表面与权利要求 17 所述的经口配方接触。

含有多磷酸盐和氟化物的洁牙剂组合物

背景技术

牙石(或有时也称酒石)是一种在牙龈边缘牙齿表面上形成的沉积物。上牙龈牙石主要出现在唾液导管口附近的区域;例如下方前齿向舌的表面上,上方第一个和第二个臼齿的颊表面上,以及后臼齿的远端表面上。

成熟的牙石包括无机部分,其主要是以类似于骨、牙釉质和牙质的羟基磷灰石晶格结构排列的磷酸钙。牙石中还存在有机部分,其由脱皮的上皮细胞、白细胞、唾液沉淀、食物残渣和各种微生物组成。

随着成熟牙石的长大,如果不用一些外部试剂来染色或褪色,它将变成可见的白色或浅黄色。从美学角度来说,这是不希望的。

牙医定期机械除去牙石是牙防所中的常规方法。已经建议采用多种化学和生物试剂来抑制牙石形成或除去已形成的牙石。焦磷酸盐是已知能抑制牙石形成的化学试剂,例如在美国专利 4,999,184(1991 年 3 月 12 日授予 Parran, Jr 等)中所述的,该专利全部纳入本文作参考。

除了焦磷酸盐外,还知道其它多磷酸盐可有助于抑制牙石形成。美国专利 4,627,977(1986 年 12 月 9 日授予 Gaffar 等)公开了用脱水的多磷酸盐线状分子与抑制多磷酸盐酶促水解的两种附加成分的组合应用。美国专利 4,247,526(1981 年 1 月 27 日授予 Jarvis 等)公开了药学上可接受的浓缩的磷酸盐(除磷酸二钙二水合物和磷酸三镁外)的应用。也已知道,玻璃态(glassy)的多磷酸盐可与离子性氟化物反应,但这是在极端温度(800 °C -900 °C)下进行的。尽管含有多磷酸盐的口腔护理产品是已知的,但是仍然需要开发出改进的产品。

本发明者已经发现某些多磷酸盐,尤其是平均链长度大于 4 的线状多磷酸盐,可在室温下与经口组合物中的离子性氟化物发生明显反应,产生单氟磷酸根离子,此外还改变了组合物的 pH。该反应协调了经口组合物向口腔表面提供稳定的离子性氟化物和多磷酸盐的能力。

因此,本发明的目的是提供稳定的经口配方,其包含两个洁牙剂组合物,它们被包含在物理上分开的区室中,使得能向口腔最大程度地递送氟化物和多磷酸盐。第一洁牙剂组合物包含多磷酸盐和缓冲剂,而第二组合物包含可溶性氟化物离子源和缓冲剂。本发明的另一个目的是提供包含多磷酸盐、碱金属碳酸氢盐、

碱金属碳酸盐、过氧化钙和研磨抛光材料的第一洁牙剂组合物，以及包含氟化钠、焦磷酸盐混合物和二氧化硅的第二组合物。本发明还有一个目的是提供一种洁牙剂组合物，通过使用多磷酸盐能获得改善的抗酒石活性。

从下文的详细描述中，本发明的这些和其它目的是显而易见的。

- 5 本文所用的所有百分数和比例均以具体洁牙剂组合物的重量计，而不是以输送的经口配方总量计，除非另有特指。所有测定均在 25 °C 下进行，除非另有特指。

发明内容

- 10 本发明涉及一种包含在洁牙剂配料器物理上分开的区室内的经口配方，该配方包含：第一洁牙剂组合物，该组合物包含有效量的一种或多种平均链长度大约等于 4 或更长的线状多磷酸盐、有效量的缓冲剂，约 50-99%的一种或多种水性载体，其中第一洁牙剂组合物的总含水量约为 5-20%；第二洁牙剂组合物，该组合物包含能提供约 50-3500ppm 游离氟化物离子的可溶性氟化物源、有效量的缓冲剂
15 和约 70-99%的一种或多种水性载体。

- 本发明的经口配方可以是牙膏或洁牙剂形式。本文所用的术语“洁牙剂”指软膏、凝胶或液体配方，除非另有特指。洁牙剂组合物可以是任何所需要的形式，
20 如深色条纹、表面带条纹、多层、软膏周围有凝胶，或这些形式的任何组合。各种洁牙剂组合物均包含在配料器物理上分开的区室内并并排配料。

 本文所用的术语“配料器”指适用于配制软膏的泵、管或容器。

- 本文所用的术语“经口配方”指输送给口腔表面的总的洁牙剂。经口配方是两种或多种洁牙剂组合物的组合。经口配方是一种产品，在正常使用时，并不是
25 以将其吞下来给予全身特定治疗剂为目的，而是将其含在口腔内足够长的时间，以使其与基本上所有牙表面和/或口腔组织充分接触的口腔活性为目的。

 本文所用的术语“水性载体”指用于本发明组合物的任何安全有效的材料。这些材料包括研磨抛光材料、过氧化物源、碱金属碳酸氢盐、增稠材料、润湿剂、水、表面活性剂、二氧化钛、调味系统，增甜剂、木糖醇、着色剂及其混合物。

- 30 本发明组合物包含必需组分和任选组分。下段描述了本发明组合物的必需组分和任选组分。

 多磷酸盐来源

本发明的第一洁牙剂组合物中包括多磷酸盐来源。多磷酸盐通常被理解成由主要以线状构型排列的两个或多个磷酸盐分子组成(但是也可能存在一些环状衍生物)。尽管焦磷酸盐是一种多磷酸盐,但是所需的多磷酸盐是有四个或更多的磷酸分子的那些。对焦磷酸盐分开进行讨论。所需的无机多磷酸盐中包括四聚磷酸盐5 和六偏磷酸盐。大于四聚磷酸盐的多磷酸盐通常以非晶形玻璃态物质存在。本发明中较佳的是有下式的线状“玻璃态”多磷酸盐:



其中 X 是钠或钾, n 在大约 6-125 之间。较佳的多磷酸盐是 FMC Corporation 生产的商品名为 Sodaphos(n 约为 6)、Hexaphos(n 约为 13)、Glass H(n 约为 21)的多10 磷酸盐。这些多磷酸盐可单独或组合使用。

磷酸盐来源在 Kirk & Othmer, Encyclopeida of Chemical Technology, 第四版, 18 卷, Wiley-Interscience Publishers(1996)中有更详细的描述, 这些内容以及结合到 Kirk&Othmer 的所有参考文献均全部纳入本文作参考。多磷酸盐源通常约占洁牙剂组合物重量的 0.5-20%, 较佳的约 4-15%, 更佳的约 6-10%, 最佳的15 约 7-9%。

氟化物离子源

本发明的第二洁牙剂组合物中掺入了能提供游离氟化物离子的可溶性氟化物离子源。较佳的可溶性氟化物离子源包括氟化钠、氟化亚锡、氟化铟和单氟磷酸钠。氟化钠是最佳的氟化物离子源。Norris 等的美国专利 2,946,725(1960 年 720 月 26 日授权)和 Widder 等的美国专利 3,678,154(1972 年 7 月 18 日授权)中公开这些以及其它氟化物离子源。两篇专利均全部纳入本文作参考。

本发明组合物含有的可溶性氟化物离子源能提供约 50-3500ppm(较佳的约 500-3000ppm)的游离氟化物离子。

缓冲剂

25 本发明的组合物各自含有缓冲剂。本文所用的缓冲剂指可用来将组合物 pH 调节至约 pH6.5-pH10 范围内的试剂。这些试剂包括碱金属的氢氧化物、碳酸盐、倍半碳酸盐、硼酸盐、硅酸盐、磷酸盐、咪唑及其混合物。具体的缓冲剂包括磷酸二氢钠、磷酸三钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碱金属碳酸盐、碳酸钠、咪唑、焦磷酸盐、柠檬酸和柠檬酸钠。缓冲剂的用量约占本发明组合物重量的 0.1-30%,30 较佳的约为 1-10%, 更佳的约为 1.5-3%。

焦磷酸盐

焦磷酸盐是第二洁牙剂组合物中较佳的缓冲剂。用于本发明组合物的焦磷酸

盐包括焦磷酸二碱金属盐、焦磷酸四碱金属盐及其混合物。非水合物和水合物形式的焦磷酸二氢二钠($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$)、焦磷酸四钠($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)是较佳的种类。在本发明的组合物中,焦磷酸盐可以以下三种方式中的一种方式存在:主要溶解的、主要不溶解的或溶解和不溶解的焦磷酸盐的混合物。

- 5 包含主要溶解的焦磷酸盐的组合物指组合物中至少一种焦磷酸盐离子源的量足以提供至少约 1.0%的游离的焦磷酸根离子。游离的焦磷酸根离子的量可占组合物重量的大约 1-15%,较佳的约占 1.5-10%,最佳的约占 2-6%。根据组合物的 pH,游离的焦磷酸根离子可以各种质子化状态存在。

- 10 包含主要不溶解的焦磷酸盐的组合物指组合物所含全部焦磷酸盐中不超过约 20%的盐溶解于组合物中,较佳的是少于全部焦磷酸盐的 10%溶解在这些组合物中。焦磷酸四钠是这些组合物中的较佳的焦磷酸盐。焦磷酸四钠可以是无水盐形式或十水合物形式,或是在洁牙剂组合物中以固体形式稳定的任何其它种类。该盐呈固体颗粒形式,它可以是晶性和/或非晶性状态,盐的粒径最好足够小,以使其美观并在使用时容易溶解。在制备这些组合物时,有用的焦磷酸盐用量是任何能有效控制酒石的量,通常约占组合物重量的 1.5-15%,较佳的约占 2-10%,最佳的约占 2.5-8%。焦磷酸四钠中的一些或全部可以不溶于产品中而是以焦磷酸四钠颗粒存在。根据组合物的 pH,并且如果部分焦磷酸四钠溶解,则还可以存在不同质子化状态下的焦磷酸根离子(如 $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$)。

- 20 组合物还包含溶解和不溶解的焦磷酸盐混合物。可采用任何上述的焦磷酸盐。

焦磷酸盐在 Kirk & Othmer, *Encyclopedea of Chemical Technology*, 第三版, 17 卷, Wiley-Interscience Publishers(1982)中有更详细的描述,这些内容以及结合到 Kirk&Othmer 的所有参考文献均全部纳入本文作参考。

- 25 用来代替或与焦磷酸盐组合的任选试剂包括已知可有效减少与钙石形成有关的磷酸钙矿物沉积的物质。包括的试剂是合成的阴离子聚合物[包括聚丙烯酸酯和马来酸酐或马来酸与甲基乙烯基醚的共聚物(如 Gantrez),例如美国专利 4,627,977(授予 Gaffar 等)中描述的,该专利全部纳入本文作参考;以及例如,多氨基丙磺酸(AMPS)]、三水合柠檬酸锌、二膦酸类(如 EHDP、AHP)、多肽(如聚天冬氨酸和聚谷氨酸)、及其混合物。

- 30 水性载体

在制备本发明组合物时,希望在组合物中加入一种或多种水性载体。这些物质是本领域中熟知的,本领域技术人员很容根据待制备组合物所需的物理和美学

性能来选择。水性载体通常占洁牙剂组合物重量的约 40-99%，较佳的约占 70-98%，更佳的约占 90-95%。

研磨抛光材料

在牙膏组合物中还可加入研磨抛光材料。打算用于本发明组合物的研磨抛光材料可以是不过分磨损牙质的任何材料。典型的研磨抛光材料包括：二氧化硅，包括凝胶和沉淀；氧化铝；磷酸盐，包括正磷酸盐、多偏磷酸盐和焦磷酸盐；及其混合物。具体的例子包括二水合正磷酸二钙、焦磷酸钙、磷酸三钙、多偏磷酸钙、不溶性多偏磷酸钠、水合氧化铝、 β 焦磷酸钙、碳酸钙和树脂研磨材料，如脲和甲醛的颗粒状缩合产物，以及 Cooley 等在美国专利 3,070,510(1962 年 12 月 25 日，纳入本文作参考)中公开的其它物质，也可采用研磨剂混合物。

各种二氧化硅牙用研磨剂是较佳的，因为它们独特的优点是能提供优良的清洁和磨光牙齿的性能且不会过度地磨损牙釉质或牙质。这里的二氧化硅研磨抛光材料以及其它研磨剂的平均颗粒大小通常在约 0.1-30 微米间，较佳的在 5-15 微米间。研磨剂可以是二氧化硅沉淀物或二氧化硅凝胶，如 Pader 等的美国专利 3,538,230(1970 年 3 月 2 日授权)和 DiGiulio 的美国专利 No. 3,862,307(1975 年 1 月 21 日授权)中描述的二氧化硅干凝胶，这些专利均纳入本文作参考。较佳的是 W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division 出售的商品名“Syloid”的二氧化硅干凝胶。二氧化硅沉淀物也是较佳的，如由 J.M. Huber Corporation 以商品名“Zeodent”出售的那些，尤其是名称为“Zeodent 119”的二氧化硅。用于本发明牙膏中的二氧化硅研磨剂类型在 Wason 等的美国专利 No. 4,340,583(1982 年 7 月 29 日授权)中有所描述，该专利纳入本文作参考。美国专利申请 08/434,147 和 08/434,149(均于 1995 年 5 月 2 日提交)中描述的二氧化硅研磨剂液纳入本文作参考。本文所述的牙膏组合物的研磨剂含量通常约占组合物重量的 6-70%。较佳的，牙膏含有的研磨剂约占洁牙剂组合物重量的 10-50%。

过氧化物来源

本发明的第一洁牙剂组合物中可包括过氧化物源。过氧化物源选自过氧化氢、过氧化钙、过氧化脲及其混合物。较佳的过氧化物源是过氧化钙。下列用量表示过氧化物原料的量，但是过氧化物源还可含有过氧化物原料外的其它组分。本发明组合物含有的过氧化物源约占洁牙剂组合物重量的 0.01-10%，较佳的约占 0.1-5%，更佳的约占 0.2-3%，最佳的约占 0.3-0.8%。

碱金属碳酸氢盐

本发明还可包括碱金属的碳酸氢盐。如果存在的话，该碳酸氢盐通常在第一

洁牙剂组合物中。碱金属碳酸氢盐可溶于水，除非稳定化，否则它将在水性系统中释放出二氧化碳。碳酸氢钠(也称为小苏打)是较佳的碱金属碳酸氢盐。碱金属碳酸氢盐还可作为缓冲剂。本发明组合物可含有的碱金属碳酸氢盐约占洁牙剂组合物重量的 0.5-50%，较佳的约占 0.5-30%，更佳的约占 2-20%，最佳的约占 5-18%。

其它水性载体

本发明的牙膏形式的组合物通常含有一些增稠材料或粘合剂来提供所需的稠度。较佳的增稠剂是羧乙烯基聚合物、角叉菜胶、羟乙基纤维素和纤维素醚的水溶性盐(如羧甲基纤维素钠和羟乙基纤维素钠)。还可采用天然树胶，如刺梧桐树胶、黄原胶、阿拉伯树胶和黄蓍树胶。胶态硅酸镁铝或细分的二氧化硅可作为增稠剂的一部分，以进一步改善质地。增稠剂的用量可约占洁牙剂组合物重量的 0.1-15%。

这里所需的另一任选的组合物组分是润湿剂。润湿剂可防止牙膏组合物暴露在空气下时发生硬化，某些润湿剂还为牙膏组合物提供了所需的甜味。适用于本发明的润湿剂包括甘油、山梨糖醇、聚乙二醇、丙二醇和其它可食的多元醇。润湿剂通常约占组合物重量的 0-70%，较佳的约占 15-55%。

在制备商售经口组合物时采用的水最好应含较少的离子且没有有机杂质。在第二洁牙剂组合物中，水通常约占这里的组合物重量的 5-70%，较佳的约占 10-50%。第一洁牙剂组合物将含更少的水，约占洁牙剂组合物重量的 5-20%，较佳的约占 7-14%，更佳的约占 7-12%。水的用量包括加入的游离水以及和其它物质(如山梨糖醇、二氧化硅、表面活性剂溶液和/或着色溶液)一起加入的水。

本发明组合物还可包含表面活性剂(通常也称为起泡剂)。合适的表面活性剂是在较宽 pH 范围内相当稳定且起泡的那些表面活性剂。表面活性剂可以是阴离子、非离子、两性、两性离子、阳离子型表面活性剂或其混合物。本文所用的阴离子表面活性剂包括水溶性烷基硫酸盐(如烷基硫酸钠)(烷基具有 8-20 个碳原子)和具有 8-20 个碳原子的磺化的脂肪酸甘油酯的水溶性盐。此类阴离子表面活性剂的典型例子是月桂基硫酸钠和椰子单甘油酯磺酸钠。其它合适的阴离子表面活性剂是肌氨酸盐(如月桂酰肌氨酸钠)、牛磺酸盐、月桂基磺基乙酸钠、月桂酰羟乙磺酸钠、月桂醇聚氧乙烯醚(laureth)羧酸钠和月桂基苯磺酸钠。还可采用阴离子表面活性剂的混合物。许多合适的阴离子表面活性剂公开在 Agricola 等美国专利 3,959,458(1976 年 5 月 25 日授权)中，该专利纳入本文作参考。可用于本发明组合物的非离子型表面活性剂可广泛定义成通过烯化氧基团(特征是亲水性)与疏水性

有机化合物(可以是脂族或烷基-芳族)缩合产生的化合物。合适的非离子型表面活性剂例子包括泊洛沙姆(Poloxamer)(以 Pluronic 的商品名出售)、聚氧乙烯、聚氧乙烯山梨糖醇酯(以 Tween 的商品名出售)、脂肪醇乙氧基化物、烷基苯酚的聚氧乙烯缩合物、环氧丙烷与乙二胺的反应产物和环氧乙烷缩合衍生获得的产品、脂族醇的环氧乙烷缩合物、长链叔胺氧化物、长链叔膦氧化物、长链二烷基亚砷以及这些材料的混合物。用于本发明的两性表面活性剂可以广泛描述成脂族仲胺和叔胺的衍生物,其中脂族基团可以是直链或支链,且其中一个脂族取代基含有约 8-18 个碳原子,一个含有阴离子水溶性基团如羧酸盐、磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐或膦酸盐。其它合适的两性表面活性剂是内铵盐、具体是椰油酰胺丙基(cocamidopropyl)内铵盐。还可采用两性表面活性剂的混合物。Gieske 等的美国专利 4,051,234(1977 年 9 月 27 日授权)中公开许多这些合适的非离子和两性表面活性剂,该专利纳入本文作参考。本发明组合物通常包含一种或多种表面活性剂,其含量各自约占组合物重量的 0.25-12%,较佳的约 0.5-8%,最佳的约 1-6%。

本发明组合物中还可加入二氧化钛。二氧化钛是白色粉末,它增加了组合物的不透明度。二氧化钛通常约占组合物重量的 0.25-5%。

本发明组合物中还可加入着色剂。着色剂可以是水溶液形式,较佳的是 1% 的着色剂在水中的溶液。着色液通常约占组合物重量的 0.01-5%。

该组合物中还可加入调味系统。合适的调味剂组分包括冬青油、薄荷油、留兰香油和丁香蕾油、薄荷醇、茴香脑、水杨酸甲酯、桉树脑、肉桂皮、乙酸 1-萘酯、一串红、丁子香酚、欧芹油、噁烷酮(oxanone)、 α -紫罗兰酮、甘牛至草、柠檬、橙、丙烯酸 guaethol、肉桂、香草醛、乙基香草醛、天芥菜精、4-顺式-庚烯醛(heptenal)、二乙酰基、甲基-对-叔丁基苯基乙酸酯及其混合物。清凉剂也可作为调味系统的一部分。本发明组合物中较佳的清凉剂是对萘羧酰胺试剂,如 N-乙基-对-萘-3-羧酰胺(商业上称“WS-3”)及其混合物。组合物中采用的调味系统通常约占组合物重量的 0.001-5%。

本发明还包含木糖醇。木糖醇是一种用作增甜剂和润湿剂的糖醇。木糖醇可提供治疗效果,例如抗菌或防龋效果。本发明组合物含有的木糖醇通常约占总组合物重量 0.01-25%,较佳的约占 3-15%,更佳的约占 5-12%,最佳的约占 9-11%。另外,如果用木糖醇作为增甜剂,其含量可较低,如约占洁牙剂组合物重量的 0.005-5%。

组合物中可加入增甜剂。它们包括糖精、葡萄糖、蔗糖、乳糖、麦芽糖、左旋糖、天冬酰苯丙氨酸甲酯、环己烷氨基磺酸钠、D-色氨酸、二氢查尔酮、乙酰

舒泛(acesulfame)及其混合物。本发明中还可掺入各种着色剂。增甜剂和着色剂在牙膏中的用量通常约占组合物重量的 0.005-5%。

本发明还包括其它试剂，如抗微生物剂。这些试剂中包括不溶于水的非阳离子抗微生物剂，如卤化的二苯醚、酚类化合物包括苯酚及其同系物、单和多烷基和芳族卤代苯酚、间苯二酚及其衍生物、双酚化合物和卤化的水杨酰苯胺、苯甲酸酯和卤化的 N-碳酰苯胺。水溶性抗微生物剂中包括季胺盐和双缩二脲。三氯生单磷酸酯是另一种水溶性抗微生物剂。季胺盐包括季氮上一个或两个取代基的碳链长度(通常是烷基)为 8-20，典型为 10-18 个碳原子，而其余的取代基(通常是烷基或苄基)有较少的碳原子数，例如从 1-7 个碳原子，典型的为甲基或乙基。典型的季胺抗微生物剂例子是：十二烷基三甲基溴化铵、氯化十四烷基吡啶鎓、度米芬、氯化 N-十四烷基-4-乙基吡啶鎓、十二烷基二甲基(2-苯氧乙基)溴化铵、苄基二甲基硬脂基氯化铵、氯化十六烷基吡啶鎓、季胺化的 5-氨基-1,3-双(2-乙基-己基)-5-甲基六氢嘧啶、苯扎氯铵、苄索氯铵和甲基苄索氯铵。其它化合物是公开在美国专利 4,206,215(1980 年 6 月 3 日授予 Bailey)中的双[4-(R-氨基)-1-吡啶鎓]烷，其纳入本文作参考。还可加入亚锡盐(如焦磷酸亚锡和葡糖酸亚锡)和其它抗微生物剂(如二甘氨酸铜(copper bisglycinate)、甘氨酸铜(copper glycinate)、柠檬酸锌和乳酸锌)。另外可用酶，包括内切糖苷酶、木瓜酶、葡聚糖酶、齿斑葡聚糖酶及其混合物。这些试剂公开在美国专利 2,946,725(1960 年 7 月 26 日授予 Norris 等)和美国专利 4,051,234(1977 年 9 月 27 日授予 Gieske 等)，这些专利纳入本文作参考。具体的抗微生物剂包括洗必太、三氯生、三氯生单磷酸盐和调味油如百里酚。三氯生和其它此类试剂公开在 Parran, Jr.等的美国专利 5,015,466(1991 年 5 月 14 日授权)和美国专利 4,894,220(1990 年 1 月 16 日授予 Nabi 等)中并纳入本文作参考。水不溶性抗微生物剂、水溶性试剂和酶可存在于第一或第二洁牙剂组合物中。季胺试剂、亚锡盐和取代的胍宜在第二洁牙剂组合物中。这些试剂的含量约占洁牙剂组合物的 0.01%-1.5%。

第一和第二洁牙剂组合物在洁牙剂配料器中是物理上分开的。洁牙剂组合物可以是软膏、凝胶或其任何构型或组合。较佳的是，第一洁牙剂组合物是软膏，而第二洁牙剂组合物是凝胶。配料器是适于用来配制牙膏的管、泵或其它任何容器。适用于此目的的双区室袋在美国专利 4,528,180(1985 年 7 月 9 日)、美国专利 4,687,663(1987 年 8 月 18 日)和 4,849,213(1989 年 7 月 18 日，均授予 Shaeffer)中有所描述并全部纳入本文作参考。配料器通过一个开口递送大约等量的各洁牙剂组合物。组合物可在配料时混合。或者，经口配方可从含两个分开的配料器的试

剂盒获得，这两个配料器用来递送同时使用的两种洁牙剂组合物。

治疗方法

本发明组合物还涉及减少牙釉质上产生牙石的方法。该治疗方法包括使口中的牙釉质表面与本发明的经口组合物接触。

5

具体实施方式

下列实施例进一步描述和证明了本发明范围内的例子。给予这些实施例只是为了描述，它们并不应被理解成限制了本发明，因为在不脱离其精神和范围下还可作许多变动。

实施例 1

第一洁牙剂组合物		第二洁牙剂组合物	
组分	重量%	组分	重量%
羧甲基纤维素	0.60	色料	0.30
水	7.00	水	33.0
调味剂	1.00	调味剂	0.40
甘油	43.2	甘油	44.514
泊洛沙姆 407	5.00	泊洛沙姆 407	21.00
丙二醇	5.00	氟化钠	0.486
烷基硫酸钠 ^(a)	4.00	糖精钠	0.30
二氧化硅	20.0		
碳酸钠	2.00		
糖精钠	0.50		
二氧化钛	0.50		
黄原胶	0.20		
Glass H 多磷酸盐	7.00		
聚乙二醇	3.00		
过氧化钙	1.00		
(a)27.9%溶液			

实施例 II

第一洁牙剂组合物		第二洁牙剂组合物	
组分	重量%	组分	重量%
羧甲基纤维素	0.60	卡波姆(Carbomer)	0.200
水	7.00	色料	0.400

调味剂	1.00	水	25.1
甘油	26.8	调味剂	0.90
泊洛沙姆 407	5.00	甘油	9.00
丙二醇	5.00	聚乙二醇	3.00
烷基硫酸钠 ^(a)	4.00	烷基硫酸钠 ^(a)	4.00
二氧化硅	22.0	二氧化硅	22.5
碳酸氢钠	15.0	糖精钠	0.50
碳酸钠	2.00	山梨糖醇	29.594
糖精钠	0.50	酸式焦磷酸钠	0.50
二氧化钛	0.50	焦磷酸四钠	3.22
黄原胶	0.20	黄原胶	0.60
Glass H 多磷酸盐	7.00	氟化钠	0.486
聚乙二醇	3.00		
过氧化钙	0.40		
(a)27.9%溶液			

实施例 III

第一洁牙剂组合物		第二洁牙剂组合物	
组分	重量%	组分	重量%
羧甲基纤维素	0.60	卡波姆	0.200
水	7.00	色料	0.400
调味剂	1.00	水	25.1
甘油	24.2	调味剂	0.90
泊洛沙姆 407	5.00	甘油	9.00
丙二醇	5.00	聚乙二醇	3.00
烷基硫酸钠 ^(a)	4.00	烷基硫酸钠 ^(a)	4.00
二氧化硅	22.0	二氧化硅	22.5
碳酸氢钠	15.0	糖精钠	0.50
碳酸钠	2.00	山梨糖醇	29.644
糖精钠	0.50	酸式焦磷酸钠	0.75
二氧化钛	0.50	焦磷酸四钠	2.92
黄原胶	0.20	黄原胶	0.60
Sogaphos 多磷酸盐	7.00	氟化钠	0.486

聚乙二醇	3.00
过氧化钙	0.40
(a)27.9%溶液	

实施例 IV

第一洁牙剂组合物		第二洁牙剂组合物	
组分	重量%	组分	重量%
羧甲基纤维素	0.60	卡波姆	0.200
水	7.00	色料	0.400
调味剂	1.00	水	22.834
甘油	27.2	调味剂	0.90
泊洛沙姆 407	5.00	甘油	9.00
丙二醇	5.00	聚乙二醇	3.00
烷基硫酸钠 ^(a)	4.00	烷基硫酸钠 ^(a)	4.00
二氧化硅	22.0	二氧化硅	22.5
碳酸氢钠	15.0	糖精钠	0.50
碳酸钠	2.00	山梨糖醇	24.00
糖精钠	0.50	酸式焦磷酸钠	2.10
二氧化钛	0.50	焦磷酸四钠	2.05
黄原胶	0.20	黄原胶	0.60
Glass H 多磷酸盐	7.00	氟化钠	0.486
聚乙二醇	3.00	三氯生	0.60
(a)27.9%溶液		焦磷酸四钾 ^(b)	6.830
(b)60%溶液			

5

实施例 V

第一洁牙剂组合物		第二洁牙剂组合物	
组分	重量%	组分	重量%
羧甲基纤维素	0.60	卡波姆	0.200
水	7.00	色料	0.400
调味剂	1.00	水	25.1
甘油	31.2	调味剂	0.90
泊洛沙姆 407	5.00	甘油	9.00

丙二醇	5.00	聚乙二醇	3.00
烷基硫酸钠 ^(a)	4.00	烷基硫酸钠 ^(a)	4.00
二氧化硅	27.0	二氧化硅	22.5
碳酸氢钠	5.0	糖精钠	0.50
碳酸钠	2.00	山梨糖醇	33.314
糖精钠	0.50	黄原胶	0.60
二氧化钛	0.50	氟化钠	0.486
黄原胶	0.20	.	
Glass H 多磷酸盐	7.00		
聚乙二醇	3.00		
过氧化钙	1.00		
(a)27.9%溶液			

5 如下方式制备第一洁牙剂组合物。在混合容器中加入水和糖精。将增稠剂、羧甲基纤维素钠和黄原胶分散在甘油中。将该甘油中的分散增稠剂混合物加入混合容器中充分混合，加热至至少 40 ℃。将调味剂混合在泊洛沙姆中并加入混合物中。加入聚乙二醇、丙二醇和碳酸钠。充分混合。然后，加入二氧化钛和二氧化硅。混合后，加入碳酸氢钠(如果用的话)和烷基硫酸钠。最后，加入多磷酸盐和过氧化钙(如果用的话)。继续搅拌混合物直至均匀。

第二洁牙剂组合物用标准洁牙剂制备过程制得。