



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104853728 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 19

(21) 申请号 201280077901. X

A61K 8/20(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 12. 19

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2015. 06. 19

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/070534 2012. 12. 19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02014/098828 EN 2014. 06. 26

(71) 申请人 高露洁一棕榄公司
地址 美国纽约州

(72) 发明人 刘志强 L. 潘 S. 袁 J. 马泰
J. G. 马斯特斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
代理人 初明明 林森

(51) Int. Cl.
A61K 8/27(2006. 01)
A61K 8/44(2006. 01)
A61Q 11/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

牙齿增白方法、视觉可感知的信号及为此包
含锌氨基酸卤化物的组合物

(57) 摘要

本文描述了清洁牙齿的方法,其包括给予包
含锌氨基酸卤化物络合物的组合物至口腔;和保
持组合物在口腔中足够长的时间来形成沉淀物。

1. 一种清洁牙齿的方法,其包括
给予包含锌氨基酸卤化物络合物的组合物至口腔;和
保持组合物在口腔中足够长的时间来形成沉淀物。
2. 权利要求 1 的方法,其中所述沉淀物提供信号给用户。
3. 权利要求 2 的方法,其中所述信号是视觉可感知的信号。
4. 权利要求 2 或权利要求 3 的方法,其中所述信号指示组合物已被使用适当的时间。
5. 前述权利要求的任一项的方法,其中所述组合物在口腔中 30 秒后被稀释至足以形成沉淀物的程度。
6. 前述权利要求的任一项的方法,其中所述组合物在口腔中 90 秒后被稀释至足以形成沉淀物的程度。
7. 前述权利要求的任一项的方法,其中所述组合物在口腔中 120 秒后被稀释至足以形成沉淀物的程度。
8. 前述权利要求的任一项的方法,其中所述沉淀物是白色沉淀物且其中所述沉淀物给牙齿提供增白益处。
9. 前述权利要求的任一项的方法,其中所述锌氨基酸卤化物络合物是锌赖氨酸氯化物络合物或锌精氨酸氯化物络合物。
10. 前述权利要求的任一项的方法,其中所述锌氨基酸卤化物络合物是具有化学结构 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ 的锌赖氨酸氯化物络合物。
11. 前述权利要求的任一项的方法,其中洁齿剂呈现为透明的凝胶形式,其经稀释时提供氧化锌沉淀物。
12. 前述权利要求的任一项的方法,其还提供选自以下的口腔护理益处:减少和抑制牙釉质的酸侵蚀,清洁牙齿,减少细菌-生成的生物膜和牙菌斑,减轻牙龈炎,抑制龋齿和牙洞的形成,和/或减少牙本质超敏反应。
13. 前述权利要求的任一项的方法,其是用于增白牙齿的方法。
14. 前述权利要求的任一项的方法,其是用于清洁牙齿一段特定的时间的方法。
15. 锌氨基酸卤化物络合物在依据前述权利要求的任一项的方法中的用途,或在制备用于依据前述权利要求的任一项的方法的洁齿剂中的用途。
16. 一种包含锌氨基酸卤化物络合物的组合物,其中当所述组合物保留在口腔中足以形成沉淀物的时间时,所述沉淀物提供信号给用户。
17. 依据权利要求 16 的组合物,其中所述沉淀物是白色沉淀物且其中所述沉淀物给牙齿提供增白益处。

牙齿增白方法、视觉可感知的信号及为此包含锌氨基酸卤化物的组合物

[0001] 背景

对增白牙齿的口腔护理产品存在着需求。漂白材料例如过氧化物通常用来增白牙齿，但过氧化物难以配制和以足够的浓度传递以提供良好的增白作用。也使用白色色素例如氧化锌，但这样的不溶性的色素也难以配制和传递。

[0002] 还需要改进的、消费者 - 友好的产物和方法，以鼓励用户刷牙较长的时间段。建议儿童应该刷牙至少 45-60 秒，和成人刷牙至少 90-120 秒。大多数人，尤其是儿童，并没有刷牙足够的时间段以获得最大利益，而且难以精确估计刷牙所必需的时间。包含在足够刷牙时释放色素的着色薄膜碎片或包裹的牙膏是已知的，但这些色素对牙齿不提供特殊的益处。

[0003] 概述

令人惊奇地发现，虽然锌氨基酸卤化物络合物在浓缩的水性溶液中，甚至在中性 pH 下是可溶性、无色和稳定的，但锌氨基酸卤化物络合物在更加稀释的溶液中分解，以提供相对不溶性的含锌沉淀物，例如氧化锌沉淀物。这种动力学是令人惊奇的，因为人们预期，当溶液变得更加稀释时，离子络合物保持在溶液中。这种沉淀可有效地发出信号，指示最低刷牙时间已过，和此外所述沉淀提供白色含锌沉淀物在牙齿上的受控制的沉积。

[0004] 本发明因此在一个实施方案中提供 (i) 指示用于刷牙的时间量和 / 或 (ii) 增白牙齿的方法，其包括在存在水时用包含锌氨基酸卤化物络合物的洁齿剂刷牙，直至锌氨基酸卤化物络合物从洁齿剂和水中提供锌沉淀物。所述方法包括用含有锌氨基酸卤化物络合物的洁齿剂刷牙，直至锌氨基酸卤化物络合物分解以提供白色含锌的沉淀物。时间可以是，例如，30-120 秒，例如对于儿童为 45-60 秒或对于成人为 90-120 秒。

[0005] 例如，在一个实施方案中，洁齿剂是透明的凝胶。在刷牙期后，例如，至少 30 秒，锌氨基酸卤化物络合物被崩解，而透明的凝胶牙膏突然呈现白色并由于沉淀物而变得不透明，发信号传递给用户，以使他或她刷牙足够的时段。

[0006] 在一个特定的实施方案中，锌 - 氨基酸络合物是锌 - 赖氨酸 - 氯化物络合物，例如称为 ZLC 的新的络合物，其可从氧化锌和盐酸赖氨酸的混合物形成。ZLC 具有化学结构 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ ，并可以阳离子 $([\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+)$ 和氯阴离子的溶液存在，或可以是固体盐，例如，晶体，任选地为一 - 或二水合物的形式。

[0007] 本发明的可适用的其它领域将从此后提供的详细描述中变得显而易见。应该理解，详细的描述和具体的实施例，虽然指明了本发明的优选实施方案，但仅仅是打算为了举例说明的目的，而不意欲限制本发明的范围。

[0008] 详细描述

优选的实施方案的以下描述实质上仅仅是示例性的并且决不是意欲限制本发明、其应用或用途。

[0009] 本发明因此在特定的实施方案中提供一种清洁和 / 或增白牙齿的方法 (方法 1)，其包括在水的存在下，用包含锌 - 氨基酸 - 卤化物络合物的洁齿剂刷牙，直至络合物崩解，

其中这样形成的白色沉淀物提供给用户充分刷牙的信号,和 / 或给牙齿提供增白益处,例如,

1. 1. 方法 1,其中络合物崩解前的刷牙时间在 30 和 180 秒之间,例如,对于儿童使用牙膏为约 45-60 秒和对于成人使用牙膏为约 90-120 秒。

[0010] 1. 2. 方法 1,其中在络合物中的氨基酸选自赖氨酸和精氨酸,呈现游离的或口腔可接受的酸加成盐形式,例如,盐酸盐形式。

[0011] 1. 3. 任何一种前述方法,其中在络合物中的卤化物选自氯化物、氟化物、溴化物及其混合物,例如氯化物。

[0012] 1. 4. 任何一种前述方法,其中络合物中的 Zn: 氨基酸的摩尔比是 3:1-1:5,例如约 1:2,和 Zn : 卤化物的摩尔比是 3:1-1:3,如约 1:2。

[0013] 1. 5. 任何一种前述方法,其中锌以洁齿剂的 0.05-10% 重量,任选地,洁齿剂的至少 0.1、至少 0.2、至少 0.3、至少 0.4、至少 0.5、至少 1、至少 2、至少 3 或至少 4 至最多 10% 重量,例如约 1-3%,例如,约 2-2.7% 重量的量存在。

[0014] 1. 6. 任何一种前述方法,其中氨基酸以洁齿剂的 0.05-30% 重量,任选地至少 0.1、至少 0.2、至少 0.3、至少 0.4、至少 0.5、至少 1、至少 2、至少 3、至少 4、至少 5、至少 10、至少 15、至少 20 至最多 30% 重量,例如,约 1-10% 重量的量存在。

[0015] 1. 7. 任何一种前述方法,其中洁齿剂包含的锌与氨基酸的摩尔比是 2:1-1:4,任选地 1:1-1:4、1:2-1:4、1:3-1:4、2:1-1:3、2:1-1:2 或 2:1-1:1,例如,约 1:2 或 1:3。

[0016] 1. 8. 任何一种前述方法,其中锌氨基酸络合物是锌赖氨酸氯化物络合物(如, $(\text{ZnLys}_2\text{Cl})^+\text{Cl}^-$ 或 $(\text{ZnLys}_3)^{2+}\text{Cl}_2^-$) 或锌精氨酸氯化物络合物。

[0017] 1. 9. 任何一种前述方法,其中锌氨基酸络合物是锌赖氨酸氯化物络合物,例如, ZLC, 例如,具有化学结构 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ 的锌赖氨酸氯化物络合物,其呈阳离子(如, $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+$) 和氯阴离子的溶液或呈固体盐的形式,例如,晶体形式,任选地为 - 或二水合物形式。

[0018] 1. 10. 任何一种前述方法,其中洁齿剂呈现为透明的凝胶形式,其经稀释时提供氧化锌沉淀物。

[0019] 1. 11. 任何一种前述方法,其中锌 - 氨基酸 - 卤化物络合物以有效量存在于洁齿剂中,例如,以相当于 0.1-3% 重量的锌,例如,约 0.2-1% 重量的锌的量存在于洁齿剂中。

[0020] 1. 12. 任何一种前述方法,其还提供选自减少和抑制牙釉质的酸侵蚀,清洁牙齿,减少细菌 - 生成的生物膜和牙菌斑,减少牙龈炎,抑制龋齿和牙洞的形成,和 / 或减少牙本质超敏反应的口腔护理益处。

[0021] 1. 13. 任何一种前述方法,其中洁齿剂呈现为透明的凝胶形式,其中锌 - 氨基酸 - 卤化物络合物是具有化学结构 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ 的锌 - 赖氨酸 - 氯化物络合物,其以相当于基于洁齿剂重量的 0.1-2%,例如,约 0.5% 锌的量存在,且还包含例如 45-65%,例如,约 50-60% 的量的保湿剂,例如,山梨醇、丙二醇及其混合物;例如 0.1-2% 的量的增稠剂,例如,纤维素衍生物,例如,选自羧甲基纤维素 (CMC)、三甲基纤维素 (TMC) 及其混合物;甜味剂和 / 或矫味剂,和水,例如,其中洁齿剂是口腔凝胶,其包含:

成分	%
山梨醇	40-60%，例如，50-55%
ZLC	提供0.1-2%Zn，例如约0.5% Zn
羧甲基纤维素(CMC)和 三甲基纤维素(TMC)	0.5-1%，例如，约0.7%
矫味剂和/或甜味剂	0.01-1%
丙二醇	1-5%，例如，约3.00%

本发明还提供锌氨基酸卤化物络合物在依据前述方法 1 以及其以下方法的任何一种的方法中或在制备用于前述方法 1 以及其以下方法的任何一种的洁齿剂中的用途。

[0022] 锌、氨基酸和卤化物在水性媒介中的组合形成阳离子络合物 - 卤化物盐。锌氨基酸卤化物是从锌的卤酸加成盐（如，氯化锌）和氨基酸，或从氨基酸的卤酸加成盐（如，盐酸赖氨酸）和锌离子源，例如氧化锌或 TBZC，和 / 或从氢卤酸、氨基酸和锌离子源的所有 3 种的组合形成的水溶性络合物。

[0023] 与氨基酸氢卤化物或氨基酸加氢卤酸组合的锌离子源可以有效地提供 Zn^{++} 离子的任何来源，例如氧化锌、氯化锌、四碱式氯化锌、碳酸锌、硝酸锌、柠檬酸锌和磷酸锌。氧化锌是不溶于水的白色粉末。四碱式氯化锌 (TBZC) 或氯化锌氢氧化物一水合物是具有式 $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$ 的羟基锌化合物，也称为碱式氯化锌、羟基氯化锌或氯氧化锌。它是不溶于水的无色晶体固体。已发现这两种材料在氨基酸的存在下是可溶于水的并提供锌离子源，同时限制可利用的阴离子，因为过量的阴离子可干扰络合物形成。

[0024] 氨基酸源可以是任何氨基酸。氨基酸的实例包括，但不限于，常见的天然氨基酸，如：赖氨酸、精氨酸、组氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、硒代半胱氨酸、脯氨酸、丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、天冬氨酸和谷氨酸。

[0025] 在一些实施方案中，氨基酸是碱性氨基酸。所谓“碱性氨基酸”意指天然存在的碱性氨基酸，例如精氨酸、赖氨酸和组氨酸，以及在分子中具有羧基和氨基的任何碱性氨基酸，其是水溶性的并提供具有约 7 或更高的 pH 的水性溶液。因此，碱性氨基酸包括，但不限于，精氨酸、赖氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、肌氨酸、组氨酸、二氨基丁酸、二氨基丙酸、其盐或其组合。在某些实施方案中，氨基酸是赖氨酸。在其它实施方案中，氨基酸是精氨酸。然而，中性氨基酸，例如甘氨酸，和甚至酸性氨基酸，例如天冬氨酸，也能够与强酸（例如氢卤酸）形成盐。在一些实施方案中，氨基酸是中性或酸性氨基酸，如甘氨酸。

[0026] 卤化物源可以是锌源的部分，例如氯化锌或四碱式氯化锌。卤化物源可以是氨基酸的部分，例如氨基酸氢卤化物。此外，卤化物源可以是氢卤酸。卤化物可以是氯化物、溴化物或碘化物，最通常是氯化物。氨基酸和氢卤酸（如，HCl、HBr 或 HI）的酸加成盐有时在本文称为氨基酸氢卤化物。因此氨基酸氢卤化物的一个实例是盐酸赖氨酸。另一个是盐酸甘氨酸。

[0027] 在某些实施方案中，锌氨基酸卤化物在用于上述方法的组合物中的量是组合物的 0.05-40% 重量。在某些实施方案中，前体，例如氧化锌和氨基酸氢卤化物，以这样的量存在，所述量使得当化合成锌氨基酸卤化物时，锌氨基酸卤化物将以组合物的 0.05-40 % 重量的量存在。在这些实施方案的任何一个中，锌氨基酸卤化物的量可根据所需的目的（例如抗

菌剂或作为止汗药)而变化。在其它实施方案中,锌氨基酸卤化物以组合物的0.05-40%重量,任选地组合物的至少0.1、至少0.2、至少0.3、至少0.4、至少0.5、至少1、至少2、至少3或至少4至最多40%重量,或任选地,组合物的0.1至最多30%、至最多20%、至最多10%、至最多5%、至最多4%、至最多3%、至最多2%或至多1%重量的量存在。

[0028] 当锌氨基酸卤化物由前体材料形成时,前体材料优选地以生产所需的锌氨基酸卤化物大致需要的摩尔比使用,虽然过量的一种材料或另一种在某些制剂中可能是需要的,例如,针对其它制剂成分平衡pH,提供另外的抗菌的锌,或提供氨基酸缓冲液。然而,优选地,卤化物的量受到限制,因为稍稍限制卤化物的水平促进锌和氨基酸之间的相互作用。例如,在一个生产锌赖氨酸氯化物($\text{ZnLys}_3\text{Cl}_2$)的实施方案中,前体材料中各要素的摩尔比包括约1摩尔当量 Zn^{2+} :3摩尔当量Lys:2摩尔当量 Cl^- 。

[0029] 在一些实施方案中,用于本发明的洁齿剂中的锌总量是洁齿剂的0.05-3%重量。在其它实施方案中,锌总量是洁齿剂的至少0.1、至少0.2、至少0.3、至少0.4、至少0.5或至少1至最多2.5或3%重量。在其它实施方案中,洁齿剂中锌的总量是组合物的少于5、少于4、少于3、少于2或少于1-0.05%重量。

[0030] 在某些实施方案中,用于本发明方法的洁齿剂中的锌与氨基酸的摩尔比是至少2:1。在其它实施方案中,摩尔比是至少1:1、至少1:2、至少1:3、至少1:4、2:1-1:4、1:1-1:4、1:2-1:4、1:3-1:4、2:1-1:3、2:1-1:2、2:1-1:1,或1:3。在1:4以上时,预期锌将完全溶解。

[0031] 在某些实施方案中,锌氨基酸卤化物是具有式 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ (本文有时称为“ZLC”)的锌-赖氨酸络合物。

[0032] 在某些实施方案中,锌氨基酸卤化物具有式 $\text{ZnAA}_3\text{Hal}_2$,其中Zn是二价锌离子,AA是氨基酸残基,和Hal是卤化物离子。

[0033] 本发明的一些实施方案提供清洁牙齿的方法,其包括:给予包含锌氨基酸卤化物络合物的组合物至口腔;和保持组合物在口腔中足够长的时间来形成沉淀物。在一些实施方案中,沉淀物提供信号给用户。在一些实施方案中,信号是视觉可感知的信号。在一些实施方案中,信号指示组合物已被使用适当的时间。

[0034] 在一些实施方案中,组合物在口腔中30秒后形成沉淀物。在一些实施方案中,组合物在口腔中90秒后形成沉淀物。在一些实施方案中,组合物在口腔中120秒后形成沉淀物。

[0035] 用于本文方法中的组合物和制剂关于其成分进行了描述,如在本领域中常用的。如对本领域技术人员显而易见的,在某些情况下成分之间可彼此反应,以致最终制剂的真实组成可能不与所列的成分精确地对应。因此,应该理解,本发明延伸到所列成分的组的产品。

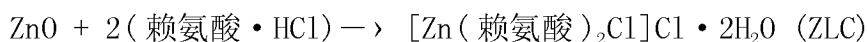
[0036] 如贯穿本文所用的,范围被用作描述在该范围内的每一个和所有值的速记。可选择在该范围内的任何值作为该范围的端值。此外,本文引用的所有参考文献均通过引用以其全部结合到本文中。在本公开的定义和引用的参考文献的定义有抵触的情况下,以本公开为准。

[0037] 除非另外指明,否则本文和在说明书别处表示的所有百分比和量应被理解是指重量百分比。给出的量是基于材料的活性重量。

实施例

[0038] 实施例 1

用于形成 ZLC 的通用反应如下：



于室温下搅拌约 12 小时，制备 2:1 摩尔比的 ZnO: 赖氨酸·HCl 的混悬液。离心混合物。将 1ml 上清液转移到 NMR 管中。然后将 NMR 管置于一密闭的用乙醇填充的试管中供晶体生长。1 周后形成许多无色的立方体晶体。ZLC 结晶的晶体结构通过单晶 X-射线衍射确定。这种结构的关键参数是：结晶系统：单斜晶系，空间群：P 2₁。晶胞参数：a = 5.2751(8) Å, b = 17.055(3) Å, c = 11.4072(18) Å。α = 90°, β = 94.064(2)°, γ = 90°。在这种络合物中，Zn 阳离子通过两个赖氨酸配体用来自 NH₂基团的两个 N 原子和来自羧基的 O 原子在赤道面内配位。其显示一个扭曲的四方锥体几何结构，由 Cl 原子占据锥顶位置。这种新的结构产生正电阳离子部分，其与 Cl 阴离子结合形成离子盐。

[0039] *纯 ZLC 粉末的实验室放大合成*：于室温、搅拌下，使 2 摩尔的赖氨酸 HCl 溶于 1000ml DI 水，在搅拌下将 1 摩尔的固体 ZnO 缓慢加入到赖氨酸 HCl 溶液中并于室温下继续搅拌过夜（约 12 小时）。以高速离心混悬液 15 分钟。将上清液缓慢倾入 EtOH 中。立即形成沉淀。需要约 5-8ml EtOH 得到 1g 粉末。过滤含有粉末的 EtOH 溶剂，得到灰白色粉末。将粉末置于 50°C 烘箱中干燥，以 88% 产率获得产物。PXRD 证实与 ZLC 结晶比较的 ZLC 粉末的纯度。

[0040] 实施例 2

配制含有作为活性成分的 ZLC 的口腔凝胶牙膏并与其它含有 ZnCl₂、ZnO 和 NaF 的制剂比较。只有 ZLC 制剂显示与目前的含有 NaF 的凝胶相有竞争力的透明性。通过水解反应研究还调查了 ZLC 凝胶相的沉淀特性，提供当用含有 ZLC 活性剂的牙膏刷牙时，在刷牙过程中形成的不溶性颗粒可渗透到牙本质小管并阻塞小管，产生抗 - 敏感作用和对消费者的信号的证据。

[0041] 用在表 8 中所示的成分配制含有 NaF（对照）、ZLC、ZnCl₂和 ZnO 作为活性成分的 4 批次 500.0g 凝胶相。比较含有不同活性剂的样品的透明度，并评价通过稀释的 ZLC 凝胶相的沉淀特征。锌离子在 ZLC 溶液中的浓度是 25300 ppm（经 ICP 获得），其在溶液中明确给出大致 17% 重量的 ZLC 活性剂。在以下批次中的锌离子浓度全部按 0.5%（w/w）锌水平制备。

表1

含ZLC (2.53% Zn)的口腔凝胶			
成分	%	载荷(g)	实际(g)
山梨醇70%溶胶	76.03	380.15	380.14
ZLC水性溶液2.53%Zn	20	100	100
羧甲基纤维素(CMC)和 三甲基纤维素(TMC)	0.70	3.5	3.51
糖精钠	0.27	1.35	1.35
丙二醇	3	15	15
总计	100	500	500
%Zn	0.506		0.5060%

含ZnCl ₂ (47.97% Zn)的口腔凝胶			
成分	%	载荷(g)	实际(g)
山梨醇70%溶胶	80	400	399.99
ZnCl ₂ 47.97%Zn	1.06	5.275	5.27
CMC TMC	0.7	3.5	3.5
糖精钠	0.27	1.35	1.35
丙二醇	3	15	14.98
DI水	14.98	74.875	74.91
总计	100	500	500
%Zn	0.508		0.5056%

含ZnO (80.34% Zn)的口腔凝胶			
成分	%	载荷(g)	实际(g)
山梨醇70%溶胶	80.2	401	400.99
ZnO 80.34%Zn	0.63	3.15	3.15
CMC TMC	0.7	3.5	3.5
糖精钠	0.27	1.35	1.35
丙二醇	3	15	15
DI水	15.2	76	75.99
总计	100	500	499.98
%Zn	0.505		0.5062%

含NaF的口腔凝胶			
成分	%	载荷(g)	实际(g)
山梨醇70%溶胶	80.20	401	401
NaF	0.76	3.8	3.79
CMC TMC	0.7	3.5	3.51
糖精钠	0.27	1.35	1.35
丙二醇	3	15	15.01
DI水	15.07	75.35	75.36
总计	100	500	500.02

[0042] Lambda 25 UV/VIS 分光计 (PerkinElmer) 被用来获得所有样品的吸光度信息, 以比较不同活性剂之间凝胶相的透明度。吸光度是当光通过一物质时被吸收的光量的对数度

量。由于凝胶中的颗粒吸收光,因此溶液中存在的颗粒越多,则被凝胶吸收的光就越多。因此,凝胶的吸光度的数值小表示较高的透明度。吸光度通过使用去离子 (DI) 水作为空白对照溶液,在 610nm 的光源波长下校正。ZnO 是不溶性的并悬浮于凝胶相中,产生高的吸光度。即使 ZnCl_2 可溶于水,含有 ZnCl_2 的凝胶也显示浑浊的。只有用 ZLC 配制的凝胶相形成匀相溶液并显示与用 NaF 配制的凝胶相有竞争力的透明性。所有样品的吸光度和 pH 示于表 2。

[0043] 表 2

	NaF	ZLC	ZnCl_2	ZnO
吸光度	0.0344	0.1765	0.9204	2.4626
pH	7.63	7.37	5.25	8.30

稀释实验:将所有原始凝胶相批次稀释成 2 倍、4 倍、8 倍、16 倍和 32 倍。随着 ZnCl_2 凝胶和 ZnO 凝胶被进一步稀释,有吸光度的减少,而在进一步稀释的 ZLC 凝胶溶液中吸光度增加。该观察结果证实,当 ZLC 凝胶用水稀释时形成沉淀。2 倍、4 倍、8 倍、16 倍和 32 倍稀释的 ZLC 凝胶溶液的 pH 分别是 7.71、7.91、8.03、8.12 和 8.14。

[0044] 表 3

活性成分	2 倍稀释	4 倍稀释	8 倍稀释	16 倍稀释	32 倍稀释
NaF	0.0106	0.0104	0.0107	0.0075	0.0137
ZLC	0.1436	0.1887	0.1860	0.1336	0.2998
ZnCl_2	0.7315	0.3700	0.1701	0.0570	0.0280
ZnO	2.4630	2.5340	2.1883	1.8638	1.0492

以上凝胶可单独使用 (优选在目的是提供充分刷牙时间的信号给用户的情况下) 或以具有凝胶相和研磨剂糊相的牙膏使用。ZLC 作为牙膏制剂的凝胶相中的活性成分。与用 ZnCl_2 和 ZnO 配制的凝胶相批次比较,只有含作为活性剂的 ZLC 的制剂显示与用于市售产品 (NaF 作为活性成分) 的制剂有竞争力的透明性和 pH。稀释实验显示,只有 ZLC 凝胶相在经稀释时可从透明的凝胶形成不溶性沉淀物。通过稀释形成的不溶性沉淀物促进在使用该型牙膏后在牙本质小管中形成“塞子”,其增白牙齿,且其在消费者使用期间提供白色沉淀物的信号。

[0045] 实施例 3

制备 ZLC 的各种稀释液以评价其产生明显沉淀物和 / 或絮凝的效率,所述沉淀物和 / 或絮凝可被传递至牙齿表面 (牙本质和 / 或牙釉质) 用于增白益处。

[0046] 通过以下操作制备 ZLC 的纯溶液:1), 于室温下,使 0.5 摩尔的 ZnO 粉末与 1 摩尔的赖氨酸 HCl 在 1 升水中反应约 2 小时,和 2) 通过离心收集上清液,接着使用 0.45 微米膜过滤。纯溶液具有 2.39% 重量的锌浓度,和约 7.03 的 pH。

[0047] 稀释实验通过混合纯溶液与去离子水进行。纯溶液按 2x、4x、6x、7x、8x、10x、12x、16x、20x、24x、28x 和 32x 稀释,分别对应于 1.20 %、0.598 %、0.398 %、0.341 %、0.299%、0.239 %、0.199%、0.149 %、0.120 %、0.0996 %、0.0854%、0.0747% 重量的初始锌浓度。将稀释的样品于 37°C 保持,并监测絮凝 / 沉淀发生的速率。0.149 % 和 0.199 % 的初始锌浓度的稀释液能够在从储备液与水混合的时间点的 30 分钟内生成一些可视的絮凝。从混合的 1 小时起,在 0.0854 % 和 0.239 % 之间的初始锌浓度的稀释液中观察到明显的絮凝。混合后 1 个半小时,在 0.0747% 和 0.239% 之间的初始锌浓度的稀释液中观察到明显的絮凝。混合后 2 小时,具有 0.299% 初始锌浓度的另外样品也显示絮凝的存在。总共 19 小时后,絮凝和 / 或沉淀可在所有样品中观察到,除了具有 1.20 % 初始锌浓度的样品外,并且具有 0.0747

% 和 0.239 % 之间的初始锌浓度的样品显示最多的沉淀物。

[0048] 最终稀释的样品的 pH 值适合于口腔护理应用。具有 0.0747 %、0.0854 %、0.0996 %、0.120 %、0.149 %、0.199 wt% 和 0.239 % 的初始锌浓度的样品分别具有 7.99、8.13、8.11、7.97、7.99、6.80 和 6.70 的最终 pH 值。这些 pH 值完全在 5.5-10 的范围内,该范围限定了口腔护理制剂的合适范围。

[0049] 锌主要以氧化锌的形式存在于沉淀物中。赖氨酸作为其完整组分和 / 或作为杂质存在于沉淀物中。

[0050] 实施例 4

共焦图像显示 ZLC 在可形成明显沉淀的条件下,在牙本质表面生成沉积物的效率。所述沉积物赋予牙本质表面可经肉眼检查的白色。

[0051] 沉积 / 闭塞测定使用人牙本质切片和实施例 3 的纯溶液进行。牙本质切片通过将人牙齿切成约 800 微米厚度的薄的牙本质切片来制备,指定测试侧面,使用约 600 粒粗砂的砂纸打磨所述测试侧面,使用 Buehler 抛光布和 5 微米 Buehler 氧化铝抛光所述测试侧面,在 1 % (按重量计) 柠檬酸溶液中酸 - 蚀刻所述牙本质切片约 20 秒,超声处理所述牙本质切片 10 分钟,并将所述牙本质切片在磷酸盐缓冲盐水 (PBS, pH 7.4, Gibco Cat. No. 10010) 中贮存。

[0052] 为了处理,用水将纯溶液稀释 16 倍,得到一种含约 0.149% 重量的初始锌浓度的处理溶液。于 37°C 将牙本质切片浸入处理溶液 1 小时。然后将处理的牙本质切片从处理溶液中移出,并淋洗 4 次,每次使用 1 mL 的 PBS。然后使用纸 - 基纸巾干燥牙本质切片并在共焦显微镜下,以 XYZ 和 XYZ 两种模式检查。以相同的方式进行随后的处理。

[0053] 经由共焦成像可观察渐进性沉积和闭塞。第一次处理导致显著的沉积。第二次处理导致完全的表面覆盖,包括阻塞基本所有的小管开口。表面沉积物的厚度可以是 10 微米或更厚。在第三次处理后,观察到完全的表面覆盖和完全阻塞小管开口。表面沉积物的厚度可以是 25 微米或更厚。

[0054] 实施例 5

共焦图像显示在不能观察到明显的沉淀的条件下,ZLC 在牙本质表面生成沉积物的效率。

[0055] 如按照实施例 4 中的程序制备的新的牙本质切片用含 0.0747% 重量的初始锌浓度的 ZLC 稀释液重复处理。每次处理包括 32 mL 的稀释溶液 (来自实施例 3 的 1 mL 纯溶液和 31 mL 去离子水) 并于 37°C 持续 10 分钟,在这段时间,经肉眼未观察到沉淀。在每次处理后,在共焦显微镜下检查牙本质切片。在 4 次连续的处理后,观察到明显的表面沉积。在 12 次连续的处理后,观察到完全的表面覆盖,未留下存在小管开口的迹象。

[0056] 因此,表面沉积可在按照不产生明显沉淀的稀释比和处理持续时间的条件下发生。结果,可在比可从实施例 3 和 4 直接推断的更宽范围的稀释比和更短的处理时间下获得增白益处。

[0057] 实施例 6

光谱光度测量的分析证明 ZLC 处理的增白功效。在第三次处理后,干燥实施例 4 的牙本质切片并在 Spectroshade™ 分光光度计 (Handy Dental Type 71, 3000) 下检查。经处理的牙本质区域包括在内,而牙釉质边缘则从检查和随后的数据处理中排除。CIELAB 颜色读数

是 $L^*=86.6$, $a^*=-1.7$, 和 $b^*=1.5$ 。未处理的类似制备的牙本质切片得到 $L^*=72.5$, $a^*=-1.9$, 和 $b^*=10.3$ 的读数。通常应理解, 通过定义, $L^*=0$ 指空白和 $L^*=100$ 表示扩散的白色, 负 a^* 值表示绿色, 而正值表示红紫色, 和负 b^* 值表示蓝色和正值表示黄色。可以得出结论, ZLC 处理提高整体的白色并减少牙本质表面的黄色。

[0058] 虽然已经借助于包括实施本发明的当前优选模式的具体实施例描述了本发明, 但本领域技术人员将意识到, 有许多以上描述的系统和技术的变化和改变。应该理解, 在不背离本发明的范围的情况下, 可以利用其它实施方案和可以进行结构和功能的修饰。因此, 本发明的范围应当按所附权利要求书所述广泛地进行解释。