(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105530910 B
(45)授权公告日 2018.09.18

(21)申请号 201280077473.0

(22)申请日 2012.12.03

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105530910 A

(43)申请公布日 2016.04.27

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.06.03

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2012/074286 2012.12.03

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/086391 EN 2014.06.12

(73)专利权人 加巴国际控股有限公司
地址 瑞士泰维尔

(72)发明人 T.波特 A.布鲁内拉 R.埃希勒

(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 黄希贵

(51)Int.Cl.
A61K 8/362(2006.01)
A61Q 11/00(2006.01)
A61K 8/21(2006.01)

(56)对比文件
CN 1443061 A,2003.09.17,
WO 2004/039343 A1,2004.05.13,
EP 0162574 A2,1985.11.27,

审查员 顾瑜尉

权利要求书2页 说明书10页

(54)发明名称

口腔护理组合物

(57)摘要

本文描述了一种口腔护理组合物,其包含口腔可接受的媒介物、氟化物离子和pK_a小于7.0的缓冲剂,其中口腔组合物的pH大于3.5且小于5.0,和其中口腔组合物具有大于4.5的酸值。

CN 105530910 B

1.一种口腔护理组合物,其包含

口腔可接受的媒介物,

氟化物离子,其为胺氟化物,和

pK_a小于7.0的缓冲剂

其中所述缓冲剂包含酸和所述酸的盐的水溶液,且其中酸:盐的比率为2:1-1:2,

其中所述口腔组合物的pH大于3.5且小于5.0,和

其中所述口腔组合物的酸值大于6.0,

并且其中所述酸选自琥珀酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、谷氨酸、乳酸、辛二酸、己二酸、癸二酸、戊二酸、壬二酸和它们的组合。

2.权利要求1的口腔护理组合物,其中所述酸选自富马酸、琥珀酸、苹果酸和它们的组合。

3.权利要求1的口腔护理组合物,其中酸:盐的比率为1.5:1-1:1.5。

4.权利要求1的口腔护理组合物,其中所述缓冲剂存在的水平为0.05-5.00重量%,基于所述组合物的总重量。

5.权利要求4的口腔护理组合物,其中所述缓冲剂存在的水平为0.50-2.00%重量%,基于所述组合物的总重量。

6.权利要求1的口腔护理组合物,其中所述氟化物离子存在的水平为100ppm-10000ppm。

7.权利要求1的口腔护理组合物,其中所述口腔组合物的pH大于4.0。

8.权利要求7的口腔护理组合物,其中所述口腔组合物的pH为4.2-4.8。

9.权利要求1的口腔护理组合物,其中所述缓冲剂的pK_a为2.5-6.0。

10.权利要求9的口腔护理组合物,其中所述缓冲剂的pK_a为3.5-5.6。

11.权利要求10的口腔护理组合物,其中所述缓冲剂的pK_a为4.0-5.6。

12.权利要求11的口腔护理组合物,其中所述缓冲剂的pK_a为4.2-5.6。

13.权利要求1的口腔护理组合物,其中所述酸值小于25。

14.权利要求1的口腔护理组合物,其中所述口腔组合物为牙粉、牙膏、漱口液、口香片或固体或液体凝胶。

15.权利要求14的口腔护理组合物,其中所述口腔组合物为牙粉或漱口液。

16.权利要求1的口腔护理组合物,其中所述缓冲剂选自琥珀酸和琥珀酸的钠或钾盐的水溶液、酒石酸和酒石酸的钠或钾盐的水溶液、苹果酸和苹果酸的钠或钾盐的水溶液、富马酸和富马酸的钠或钾盐的水溶液、谷氨酸和谷氨酸的钠或钾盐的水溶液、乳酸和乳酸的钠或钾盐的水溶液、辛二酸和辛二酸的钠或钾盐的水溶液、己二酸和己二酸的钠或钾盐的水溶液、癸二酸和癸二酸的钠或钾盐的水溶液、戊二酸和戊二酸的钠或钾盐的水溶液、壬二酸和壬二酸的钠或钾盐的水溶液,和它们的组合,

其中所述缓冲剂的存在水平为0.05-5.00重量%,基于所述组合物的总重量

其中所述组合物的pH为4.2-4.8。

17.权利要求1的口腔护理组合物,其中所述缓冲剂将所述组合物的pH控制为大于3.5且小于5.0,并缓冲所述组合物,使得所述组合物具有大于6.0的酸值。

18.权利要求1的口腔护理组合物,其中所述胺氟化物是olaflur(N′-十八烷基三亚甲

基二胺-N,N,N′-三(2-乙醇)-二氢氟化物)。

19.权利要求1-18中任一项的组合物在制备用于提供氟化物离子到哺乳动物口腔的组合物中的用途。

20.权利要求1-18中任一项的组合物在制备用于治疗或预防哺乳动物口腔的疾病或状况的组合物中的用途。

21.权利要求1-18中任一项的组合物在制备用于减少哺乳动物牙齿内牙腔形成的组合物中的用途。

22.权利要求1-18中任一项的组合物在制备用于使哺乳动物牙齿再矿化的组合物中的用途。

23.具有小于7.0的pK_a的缓冲剂用于控制包含氟化物的口腔护理组合物的pH的用途,所述氟化物为胺氟化物,其中所述缓冲剂包含酸和所述酸的盐的水溶液,且其中酸:盐的比率为2:1-1:2,所述缓冲剂控制所述组合物的pH,使得所述pH大于3.5且小于5.0,和缓冲所述组合物,使得所述组合物具有大于6.0的酸值,并且其中所述酸选自琥珀酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、谷氨酸、乳酸、辛二酸、己二酸、癸二酸、戊二酸、壬二酸和它们的组合。

24.权利要求23的用途,其中所述胺氟化物是olaflur(N′-十八烷基三亚甲基二胺-N,N,N′-三(2-乙醇)-二氢氟化物)。

口腔护理组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及包含氟化物离子源和缓冲剂的口腔护理组合物。本发明还涉及提供氟化物到哺乳动物口腔的方法。本发明进一步涉及处理或预防哺乳动物口腔的疾病或状况的方法。本发明进一步涉及将缓冲剂用于控制包含氟化物的口腔护理组合物pH的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 通常接受氟化物防龋功效与在釉质表面CaF_2沉积(理想地以层形式)的预先形成有关(Rølla G.,ACTA ODONTOL SCAND 46(1988))。对于CaF_2的有效形成,条件需要为稍微酸性,因为在中性pH条件下,磷酸钙比CaF_2更容易形成,即使在唾液中几乎没有磷酸盐可用。由于唾液相对高的缓冲能力(高水平的碳酸盐离子的结果),在产品应用的整个持续时间内,口腔内的pH条件很少保持在有利的稍微酸性的水平。

[0004] 氟化物可通过口腔护理产品提供。大多数口腔护理产品在中性pH配制。因此,它们不能有效形成CaF_2层且在牙齿釉质表面上有差的氟化物吸收。一些口腔护理产品在稍微酸性的pH下配制,但是未将口腔内pH保持在口腔护理产品应用期间的所需水平。

[0005] EP0691124公开尝试通过将聚合物添加至口腔护理组合物来提高氟化物吸收。N-乙烯基吡硌烷酮和丙烯酸的共聚物用于提高杀菌化合物的生物附着和/或提供提高的氟化物吸收。

[0006] 可期望提高从含氟化物的口腔护理产品的氟化物吸收。目前意外发现,可通过提供包含缓冲剂的口腔护理组合物来提高从口腔护理产品的氟化物吸收,所述缓冲剂可抵消唾液的缓冲效果并将口腔护理组合物的pH保持在需要的稍微酸性的水平以保证CaF_2层的形成。缓冲剂能在所需的pH下缓冲口腔护理组合物并且也产生稳定的产物。

[0007] 发明概述

[0008] 根据本发明的第一方面,提供了包含口腔可接受媒介物、氟化物离子源和具有小于7.0的pK_a的缓冲剂的口腔护理组合物,其中口腔组合物的pH大于3.5且小于5.0,和其中口腔组合物具有大于或等于4.5的酸值。

[0009] 任选地,所述缓冲剂选自α-羟基酸、二羧酸、磷酸、氨基酸、二磷酸、α-羟基酸的盐、二羧酸的盐、磷酸的盐、氨基酸的盐、二磷酸的盐和它们的组合。任选地,所述缓冲剂可选自琥珀酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、谷氨酸、乳酸、辛二酸、己二酸、癸二酸、戊二酸、壬二酸、琥珀酸的盐、酒石酸的盐、苹果酸的盐、富马酸的盐、谷氨酸的盐、乳酸的盐、辛二酸的盐、己二酸的盐、癸二酸的盐、戊二酸的盐、壬二酸的盐和它们的组合。优选地,缓冲剂选自富马酸、富马酸的盐、苹果酸、苹果酸的盐、琥珀酸、琥珀酸的盐和它们的组合。缓冲剂可为这些酸和盐的任何一个或任何组合的混合物。任选地,缓冲剂包含酸和盐的水溶液。

[0010] 任选地,缓冲剂包含酸和所述酸的盐的水溶液,酸:盐的比率为2:1-1:2。任选地,缓冲剂包含酸和所述酸的盐的水溶液,酸:盐的比率为1.5:1-1:1.5。在一个实施方案中,酸:盐的比率为1:1。

[0011] 任选地,缓冲剂的存在水平为0.05-5.00重量%或0.1-3.00重量%,基于组合物的总重量。此外任选地,缓冲剂的存在水平为0.50-2.00%重量%,基于组合物的总重量。在一个实

施方案中，缓冲剂存在水平为0.7-1.8重量%。在另一个实施方案中，缓冲剂存在水平为1.4-1.6重量%。

[0012] 任选地，氟化物离子选自氟化钠、氟化钾、氟化亚锡、胺氟化物和它们的组合。任选地，氟化物离子的存在水平为100ppm-10000ppm。此外任选地，氟化物离子的存在水平为150ppm-2000ppm，150ppm-1800ppm或150-1500ppm。此外任选地，氟化物离子的存在水平为250ppm-2000ppm，250ppm-1800ppm或250-1500ppm。

[0013] 任选地，口腔组合物的pH大于或等于3.5。进一步任选地，口腔组合物的pH为4.2-4.8、4.3-4.7、4.4-4.7或4.4-4.6。任选地，组合物的pH为4.5。

[0014] 任选地，缓冲剂具有2.5-6.0的pK_a。进一步任选地，缓冲剂具有3.5-5.6、4.0-5.6或4.2-5.6的pK_a。

[0015] 任选地，口腔组合物的酸值大于或等于4.5。任选地，酸值大于或等于6.0、6.45、7.0、8.0、9.0或10.0。任选地，酸值小于25或进一步任选小于18。

[0016] 任选地，口腔组合物为牙粉、牙膏、嗽口液、嗽口剂、口香片(strip)或固体或液体凝胶。优选，口腔组合物为牙粉或嗽口液。

[0017] 任选地，所述缓冲剂选自琥珀酸和琥珀酸的钠或钾盐的水溶液、酒石酸和酒石酸的钠或钾盐的水溶液、苹果酸和苹果酸的钠或钾盐的水溶液、富马酸和富马酸的钠或钾盐的水溶液、谷氨酸和谷氨酸的钠或钾盐的水溶液、乳酸和乳酸的钠或钾盐的水溶液、辛二酸和辛二酸的钠或钾盐的水溶液、己二酸和己二酸的钠或钾盐的水溶液、癸二酸和癸二酸的钠或钾盐的水溶液、戊二酸和戊二酸的钠或钾盐的水溶液、壬二酸和壬二酸的钠或钾盐的水溶液，和它们的组合；缓冲剂存在水平为0.05-5.00重量%，基于组合物的总重量；组合物的pH为4.2-4.8和口腔护理组合物的酸值大于或等于6.0。

[0018] 根据本发明的另一方面，提供了提供氟化物离子到口腔的方法，其包含将本发明的组合物与口腔接触。

[0019] 根据本发明的另一方面，提供了处理或预防哺乳动物口腔疾病或状况的方法，其包含将本发明的组合物施用到口腔。

[0020] 根据本发明的另一方面，提供了减少在哺乳动物牙齿内牙腔形成的方法，其包含将本发明的组合物施用到哺乳动物的口腔。

[0021] 根据本发明的另一方面，提供了使哺乳动物牙齿再矿化的方法，其包含将本发明的组合物施用到哺乳动物的口腔。

[0022] 根据本发明的另一方面，提供了本发明的组合物在提供氟化物离子到哺乳动物口腔的方法中的用途。

[0023] 根据本发明的另一方面，提供了本发明的组合物在处理或阻止哺乳动物口腔疾病或状况的方法中的用途。

[0024] 根据本发明的另一方面，提供了本发明的组合物在减少哺乳动物牙齿内牙腔形成的方法中的用途。

[0025] 根据本发明的另一方面，其提供了本发明的组合物在使哺乳动物牙齿再矿化的方法中的用途。

[0026] 根据本发明的另一方面，提供了具有小于7.0的pK_a的缓冲剂用于控制口腔护理组合物pH的用途，所述口腔护理组合物包含氟化物离子源，所述缓冲剂控制所述组合物的pH

使得pH大于3.5且小于5.0，并缓冲所述组合物使得所述口腔护理组合物具有大于或等于4.5的酸值。

[0027] 根据本发明的另一方面，还提供了包含口腔可接受媒介物、氟化物离子源和具有小于7.0的pK_a的缓冲剂的口腔护理组合物，其中口腔组合物的pH大于3.5且小于5.0，和其中口腔组合物具有大于或等于4.5的酸值，其中缓冲剂将组合物的pH控制在大于3.5和小于5.0，且缓冲所述组合物使得口腔护理组合物具有大于或等于4.5的酸值。

[0028] 组合物可包含另外的治疗和非治疗组分。

[0029] 本发明基于本发明人的以下发现：包含氟化物的口腔护理组合物中，在口腔护理组合物的应用期间，从口腔护理组合物的氟化物吸收可通过包括在口腔护理组合物中的缓冲剂使口腔内pH保持在稍微酸性水平来提高。

[0030] 发明详述

[0031] 本发明的特征和益处参考优选实施方案说明。因此，本发明明确地不应限于这些优选实施方案，所述优选实施方案说明了可单独存在或以特征的其它组合存在的特征的一些可能的非限制性组合。应理解，当表明本发明的实施方案时，详述和具体实例旨在仅用于说明目的且不旨在限制本发明的范围。

[0032] 如本文所提及，所有组合百分数按总组合物的重量计，除非另作说明。

[0033] 口腔可接受的媒介物

[0034] 本发明的牙粉组合物包含口腔可接受的媒介物。如本文所用，“口腔可接受的媒介物”是指一种材料或材料组合，其安全用于本发明的组合物，与合理的益处/风险比相称。

[0035] 组合物可包含任何常规的赋形剂或载体，虽然这些将基于所选的剂型或配料方式改变。赋形剂或载体可包括，例如，保湿剂、甘油、山梨糖醇、木糖醇和/或丙二醇、水或其它溶剂。

[0036] 如果需要，可包括表面活性剂。适合的表面活性剂的实例包括高级脂肪酸单甘油酯单硫酸盐的水溶性盐，例如氢化椰油脂肪酸的单硫酸化单甘油酯的钠盐；高级烷基硫酸盐例如月桂基硫酸钠；烷基芳基磺酸盐例如月桂基苯磺酸钠；高级烷基硫代乙酸盐，例如月桂基硫代乙酸钠；1,2-二羟基丙烷磺酸的高级脂肪酸酯；和低级脂族氨基羧酸类化合物的基本饱和的高级脂族酰胺，例如在脂肪酸、烷基或酰基中具有12-16个碳的那些；等等。上述酰胺的实例包括N-月桂基肌氨酸，和N-月桂基、N-肉豆蔻酰或N-棕榈酰肌氨酸的钠、钾和乙醇胺盐。其它的包括，例如，非阴离子聚氧乙烯表面活性剂，例如Polyoxamer 407、Steareth 30、Polysorbate 20和蓖麻油；和两性表面活性剂，例如椰油酰胺丙基甜菜碱(tegobaine)，和椰油酰胺丙基甜菜碱月桂基葡糖苷；环氧乙烷与不同含氢化合物的缩合产物，所述含氢化合物与其有反应性且具有长烃链(例如，12-20个碳原子的脂族链)，所述缩合产物(乙氧聚合物(ethoxamers))包含亲水的聚氧乙烯部分，例如聚(环氧乙烷)与脂肪酸、脂肪醇、脂肪酰胺和其它脂肪部分，和与环氧丙烷和聚环氧丙烷的缩合产物。

[0037] 在一个实施方案中，口腔组合物包括月桂基硫酸钠(SLS)的表面活性剂体系。

[0038] 任选地，口腔可接受的媒介物包含山梨糖醇，其存在的量为10-25重量%，基于组合物的重量，此外任选地为12-18重量%，基于组合物的重量。

[0039] 氟化物离子源

[0040] 可使用任何口腔可接受的颗粒氟化物离子，包括钾、钠和铵的氟化物和一氟磷酸

盐、氟化亚锡、氟化铟、胺氟化物例如olaflur(N'-十八烷基三亚甲基二胺-N,N,N'-三(2-乙醇)-二氢氟化物)和它们的混合物。任选地,一种或多种氟化物离子以提供可溶氟化物离子的临床有效量至口腔组合物的量存在。任选地,氟化物离子的存在水平为100ppm-10000ppm,基于组合物的总重量。此外任选地,氟化物离子的存在水平为150ppm-2000ppm、150ppm-1800ppm或150-1500ppm。此外任选地,氟化物离子的存在水平为250ppm-2000ppm、250ppm-1800ppm或250ppm-1500ppm。

[0041] 任选地,牙膏组合物进一步包含量为0.75-1.5重量%的单氟磷酸钠,基于组合物的重量。

[0042] 缓冲剂

[0043] 缓冲剂在弱酸和它的共轭碱或弱碱和它的共轭酸的水溶液中。缓冲溶液通过酸和它的共轭碱(或碱和它的共轭酸)之间的平衡来保持溶液的pH。

[0044] 酸的pK_a值为溶液中酸强度的度量。K_a或酸解离常数(也称为酸度常数或酸电离常数)为酸(HA)解离为它的共轭碱(A-)和质子(H+)的平衡常数。pK_a为对数度量和等于$-\log_{10}K_a$。可失去多于一个质子的多质子酸可具有连续的pK_a解离值,对应于连续的质子解离。酸的pK_a可通过滴定测定。pK_a在25℃下测定,除非另有说明。除了需要的酸-碱性质,缓冲剂需要充分溶于口腔护理配方主要成分。作为游离酸相当难溶但是以碱盐的形式易溶的酸形成不在溶液中的酸的储存体,且因此味道上表现中性。然而,其可用于缓冲。虽然在产物的口腔内施用期间发生缓冲,但酸以相同的速率溶解,因为质子被唾液消耗。因为游离的溶解酸的浓度在该过程期间仍然是小的,所以对味道的影响极小。根据所述机理,富马酸是可起作用的酸。

[0045] 酸值

[0046] 酸值为量化产品的缓冲能力的度量。酸数或酸值表示中和存在于1g产品中的游离酸所需的氢氧化钾的量(以毫克计)。该测定可按以下进行:例如,通过修改根据欧洲药典7.0的2.5.1.节描述的规程的方法来进行,将样品溶解在水中而不是醇/石油醚中;和用pH电极而不是酚酞指示剂监控终点。

[0047] 样品制备:将样品称量在150ml的烧杯中。样品的量取决于期望的酸值。作为指导,使用约5.0g的牙膏或凝胶或约10mL-20mL的漱口液。添加先前制备的50mL pH9的水并搅动样品直到其完全溶解或直到得到的悬浮液均匀。使用0.1N的氢氧化钾溶液缓慢滴定并搅拌样品溶液。当该溶液的pH精确为9.00且其保持稳定至少15秒时(偏差应小于0.1pH单位/分钟,或在15秒内小于0.025pH单位),达到滴定终点。如上所述完成酸值计算。该参数产生所中和的质子的量但是不提供缓冲发生时的pH的信息。产品可具有高的酸值,但是对于将pH保持恒定在关注的特定pH下不太有用。因此,该缓冲物质必须还具有接近于应保持不变的所需pH的pK_a。理想地,缓冲剂的pK_a在所需pH±1的范围内。口腔组合物的酸值为至少大于或等于4.5。任选地,酸值大于或等于6.0。任选地,酸值大于或等于6.45、7.0、8.0、9.0或10.0。任选地,酸值小于25或进一步任选地小于18。

[0048] pH

[0049] 为了提高从该组合物的氟化物吸收,本发明的组合物经缓冲将pH保持在稍微酸性的水平。"稍微酸性"是指口腔组合物具有小于7.0但是大于3.5的pH。视为稍微酸性的pH的实例为3.5-6.0或4.0-6.0,或3.5-5.0或4.0-5.0的pH。在本发明的上下文中,4.5的pH被认

为是稍微酸性的。pH的测量可通过基于欧洲药典7.0的2.2.36节描述的方法的程序进行。氟化物浓度在恒定的离子强度下通过使用氟化物选择性电极测量。通过使用TISAB(总离子强度调节缓冲剂)来保证测量溶液中恒定的离子强度。氟化物始终作为离子氟化物(F-)测量。通过测量浸在测量溶液中的氟化物选择性(ISE)电极和参比电极的电势差进行分析。

[0050] 牙膏的样品制备:称量约200mg (精确到0.1毫克)的样品到50mL塑料烧杯的底部,并精确添加20.0mL去离子水。搅拌5分钟或直到样品完全溶解且得到的悬浮液均匀。如上所述进行pH测量。

[0051] 漱口液的样品制备:在50mL塑料烧杯中称量约1000mg (精确到毫克)的样品并添加19.0mL的去离子水。搅拌直到样品溶液均匀。如上所述进行pH测量。

[0052] 任选地,口腔组合物的pH大于4.0。进一步任选地,口腔组合物的pH为4.2-4.8。进一步任选地,口腔组合物的pH为4.5。

[0053] 增稠体系

[0054] 本发明的组合物可任选地包含另外的口腔可接受的增稠剂,其选自但不限于以下的一个或多个:二氧化硅、聚乙烯基吡咯烷酮(其可为线性或交联的)、卡波树脂(carbomers,也称为羧乙烯基聚合物)、角叉胶(也称为Irish moss,和更特别地,卡拉胶(ι-卡拉胶))、高分子量聚乙二醇(例如CARBOWAX®,可从Dow Chemical Company获得)、纤维素聚合物例如羟乙基纤维素、羧甲基纤维素(CMC)和它们的盐、例如CMC钠、天然树胶例如刺梧桐胶、黄原胶、阿拉伯胶和黄芪胶、和胶态硅酸镁铝,以及它们的混合物。

[0055] 纤维素聚合物可选自羟丙甲基纤维素(HPMC)、羟乙丙基纤维素(HEPC)、羟丁甲基纤维素(HBMC)和羧甲基纤维素(CMC)中的一个或多个。

[0056] 任选地,这些另外的增稠剂存在的总量为0.1重量%-50重量%,例如0.1重量%-35重量%或1重量%-15重量%,基于组合物的重量。

[0057] 本发明的组合物还可包括聚合粘附材料,其附着在哺乳动物牙齿表面,和/或附着于也可存在于牙齿表面的不均质生物薄膜。可通过任何方法发生附着,例如离子相互作用、范德华力、疏水-亲水相互作用等。粘附材料可为,例如,附着于牙齿表面的任何均聚物或共聚物(在下文中统一称作"聚合物")。例如,组合物可还包括聚(环氧乙烷)聚合物(例如来自Dow Chemical的POLYOX)、线性PVP和交联PVP、PEG/PPG共聚物(例如BASF Pluracare L1220)、环氧乙烷(EO)-环氧丙烷(PO)嵌段共聚物(例如得自BASF公司的以商标Pluronic销售的聚合物)、酯胶、虫胶、压敏材料硅酮胶(例如来自Dow -Corning的BioPSA)、甲基丙烯酸酯或它们的混合物。在一个实施方案中,共聚物包含(PVM/MA)。在一个实施方案中,共聚物包含聚(甲基乙烯基醚/马来酸酐)。在另一个实施方案中,共聚物包含聚(甲基乙烯基醚/马来酸)。在另一个实施方案中,共聚物包含聚(甲基乙烯基醚/马来酸)半酯。在另一个实施方案中,共聚物包含聚(甲基乙烯基醚/马来酸)混合盐。

[0058] 在一些实施方案中,组合物还包含选自以下的聚合物增稠剂:(i)聚乙二醇,(ii)分子量为至少5000的聚乙二醇-聚丙二醇嵌段共聚物和(iii)它们的组合。在一些实施方案中,组合物包含式$(环氧乙烷)_x$-$(环氧丙烷)_y$的环氧乙烷、环氧丙烷嵌段共聚物,其中x为80-150的整数,例如100-130,例如118,和y为30-80的整数,例如60-70,例如66,其具有大于5000的平均分子量,例如8000-13000Da,例如9800;

[0059] 在一些实施方案中,组合物包含平均分子量大于5000Da的环氧乙烷、环氧丙烷的

嵌段共聚物，基本没有平均分子量小于5000Da的环氧乙烷、环氧丙烷嵌段共聚物。任选地，环氧乙烷、环氧丙烷嵌段共聚物的存在量为5重量%-10重量%，基于组合物的重量。环氧乙烷/环氧丙烷的嵌段共聚物为有用的，但是优选较高分子量，例如>5000Da，例如包括PLURACARE® L1220(可得自BASF，Wyandotte，Mich.，美国)。在一些实施方案中，组合物还包含平均分子量为400-800Da，例如600Da的聚乙二醇。低或中分子量的聚乙二醇，例如PEG400、PEG600、PEG800、PEG1000和它们的混合物可用于本发明的一些实施方案的组合物。还任选地，聚乙二醇可以5重量%-15重量%的量存在，基于组合物的重量。

[0060] 可使用任何分子量的聚合物，包括，例如50,000-500,000、500,000-2,500,000或2,500,000-10,000,000的分子量(通过数均或重均计算)。

[0061] 市售可得的聚合物可用于本发明。应理解，随着时间，市售可得的聚合物的精确尺寸、重量和/或组成可能改变。基于本文阐述的公开内容，技术人员应理解怎样确定这些聚合物是否可用于本发明。

[0062] 研磨体系

[0063] 一些实施方案可能还包含研磨剂。任选地，口腔护理组合物可包含5-15重量%的研磨剂，基于组合物的重量。当存在研磨剂时，平均粒度通常为0.1-30微米，例如1-20或5-15微米。

[0064] 研磨剂可包含钙研磨剂，例如磷酸钙盐(例如焦磷酸钙、正磷酸二钙二水合物，磷酸三钙，焦磷酸钙)、硫酸钙和/或聚偏磷酸钙。口腔组合物可包含选自以下的研磨颗粒：碳酸氢钠、二氧化硅、氧化铁、氧化铝、珍珠岩、塑料颗粒例如聚乙烯，和它们的组合。可使用任何类型的二氧化硅，例如水合氧化硅，沉淀二氧化硅或二氧化硅凝胶。任选地，组合物可包含量为1-3重量%(基于组合物的重量)的二氧化硅颗粒，作为增稠剂以及研磨剂。在典型实施方案中，钙研磨剂包含焦磷酸钙。在另一个实施方案中，钙研磨剂包含碳酸钙。任选地，组合物为包含焦磷酸钙研磨剂的牙膏。还任选地，焦磷酸钙存在的量为10重量%-20重量%，基于组合物的重量。

[0065] 组合物可包含二氧化硅，其在组合物中的颗粒大小和量和分布使得该二氧化硅具有双功能，且不仅作为牙管堵塞颗粒而且作为研磨颗粒起作用。这种双功能颗粒可通过市售可得的二氧化硅提供，例如INEOS AC43，市售得自Ineos Silicas，Warrington，英国。在一个实施方案中，这种二氧化硅具有小于8μm的中值粒径，例如3μm-5μm。

[0066] 本发明的组合物还可包含可用于例如抛光剂的研磨剂。可使用任何口腔可接受的研磨剂，但是应选择研磨剂的类型、精细度(粒度)和量使得在组合物的正常使用中牙釉质不会过分磨蚀。适合的研磨剂包括二氧化硅，例如沉淀二氧化硅或与氧化铝、不溶性磷酸盐和它们的混合物混合的形式。可用作研磨剂的不溶性磷酸盐有正磷酸盐、聚偏磷酸盐和焦磷酸盐。说明性实例为正磷酸二钙二水合物、焦磷酸钙、焦磷酸钙、磷酸三钙、聚偏磷酸钙和不溶性聚偏磷酸钠。

[0067] 在一个实施方案中，研磨颗粒可以所需颗粒尺寸初始存在于牙膏组合物中，或可以较大尺寸初始存在于组合物中，只要颗粒的结构可使得在施加机械力时(通过，例如牙刷，在刷拭时)其破碎或破裂为所需颗粒尺寸。

[0068] 其他成分

[0069] 如果需要的话，在组合物中可包括香料、增甜剂、着色剂、泡沫调节剂、口感剂及其

他添加剂。这些可包括一种或多种其他成分的任何组合。

[0070] 本发明的组合物可包含表面活性剂(表面活性剂)。适合的表面活性剂包括而不限于以下物质的水溶性盐:C_{8-20}烷基硫酸盐、C_{8-20}脂肪酸的磺化单甘油酯、肌氨酸盐、牛磺酸盐、月桂基硫酸钠、椰油酰单甘油酯磺酸钠、月桂基肌氨酸钠、月桂基异硫代硫酸钠、月桂醚羧酸钠和十二烷基苯磺酸钠和椰油酰胺基丙基甜菜碱。在一些实施方案中,组合物可还包含表面活性剂,例如月桂基硫酸钠(SLS)。

[0071] 口腔护理组合物可按需包括任何其它的治疗、美容和/或美感材料。实例包括脱敏剂(例如硝酸盐、精氨酸酯、碳酸氢盐、硝酸钾、精氨酸-碳酸盐-己醇六磷酸盐复合物、柠檬酸钾和精氨酸,以及其它)、化学增白剂(例如释放过氧化物的化合物)、不透明增白剂(例如羟磷灰石)和抗牙石剂。

[0072] 本发明的组合物还可包含一种或多种其它剂,通常选自:抗牙斑剂、抗龋剂、增白剂、脱敏剂、抗微生物剂、抗菌剂、清洁剂、增香剂、甜味剂、粘附剂、粘度调节剂、稀释剂、表面活性剂、泡沫调节剂、乳化剂、研磨剂、pH调节剂、保湿剂、口感剂、着色剂、防腐剂、牙垢控制(抗牙石)剂、唾液刺激剂、营养剂和它们的组合。

[0073] 保湿剂可选自例如:甘油、丙二醇或它们的组合。在一些实施方案中,口腔护理组合物包含20-60重量%的保湿剂,基于组合物的重量。在一些实施方案中,组合物包含10重量%-20重量%量的丙二醇,基于组合物的重量。在一些实施方案中,组合物包含25重量%-40重量%的甘油,基于组合物的重量。

[0074] 适合的抗牙石剂包括而不限于磷酸盐和多磷酸盐(例如焦磷酸盐)、聚氨基丙磺酸(AMPS)、六偏磷酸盐、柠檬酸锌三水合物、多肽、聚烯烃磺酸盐、聚烯烃磷酸盐、二磷酸盐。通常,存在的抗牙石剂为0.1重量%-30重量%,基于组合物的重量。口腔组合物可包括不同的抗牙石剂的混合物。在一些实施方案中,组合物还包含牙垢控制剂,例如选自焦磷酸四钠(TSPP)和三磷酸钠(STPP)。在一个实施方案中,使用焦磷酸四钠(TSPP)和三磷酸钠(STPP)。抗牙石剂包含1-2重量%的TSPP和7重量%-10重量%的STPP,各自基于组合物的重量。

[0075] 组合物可包括亚锡离子或亚锡离子源。适合的亚锡离子源包括而不限于氟化亚锡、其它的亚锡卤化物,例如氯化亚锡二水合物、焦磷酸亚锡、有机亚锡羧酸盐例如亚锡的甲酸盐、醋酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、乙二酸盐、丙二酸盐和柠檬酸盐,亚锡乙烯果绿定等。一种或多种亚锡离子源任选地和说明性地以0.01%-10重量%的总量存在,例如0.1重量%-7重量%或1重量%-5重量%,各自基于组合物的重量。

[0076] 在一些实施方案中,本发明的组合物任选地包含抗微生物(例如抗菌)剂,例如三氯生。有用的抗菌剂的其它说明性列表提供于,例如,在美国专利号5,776,435,Gaffar等列出的那些,其内容通过引用并入本文。任选地,一种或多种抗菌剂以抗微生物药有效总量存在,通常为0.05重量%-10重量%,例如0.1重量%-3重量%,各自基于组合物的重量。

[0077] 在一些实施方案中,本发明的组合物任选地包含抗氧化剂。可使用任何口腔可接受的抗氧化剂,包括丁羟基茴香醚(BHA)、丁羟基甲苯(BHT)、维生素A、类胡萝卜素、维生素E、类黄酮、多酚、抗坏血酸、草本抗氧化剂、叶绿素、褪黑素和它们的混合物。

[0078] 本发明的组合物可任选地包含催涎剂或唾液刺激剂、抗牙斑剂、抗炎剂和/或脱敏剂。

[0079] 优选当口腔护理组合物为牙粉时,媒介物成分特别提供具有10,000CPS-700,

000CPS粘度的牙粉，优选30,000CPS-300,000CPS。

[0080] 着色剂可在单相牙膏或双相牙膏中使用，以形成条纹牙膏。这样的着色剂可选自颜料、染料、色淀和给予特定光泽或反射率的剂，例如珠光剂。在各种实施方案中，着色剂有效在牙齿表面提供白色或浅色涂层，用作已经被组合物有效接触的牙齿表面位置的指示剂，和/或修饰组合物的外观，特别是颜色和/或不透明度，以增强对消费者的吸引力。可使用任何口腔可接受的着色剂，包括FD&C染料和颜料、滑石粉、云母、碳酸镁、硅酸镁、二氧化硅、二氧化钛、氧化锌、红色、黄色、褐色和黑色氧化铁、铁铵亚铁氰化物、锰紫、群青、钛酸盐云母、氯氧化铋和它们的混合物。任选地，一种或多种着色剂的存在总量为0.001%-20%，例如0.01%-10%或0.1%-5%。

[0081] 任选地，牙膏组合物还包含0.05-0.15重量%量的二氧化钛，基于组合物的重量。已发现这样的二氧化钛添加使牙膏稍微淡黄的外观变白，所述淡黄外观由于添加瓜尔胶粘合剂引起。

[0082] 虽然有时通过分类确定本文的成分，例如，保湿剂、抗氧化剂、增稠剂等，但该识别是为了方便和清楚，但是不期望为限制性的。组合物中所有的成分可具有除了它们的主要功能以外的功能，且可对组合物的总体特性有所贡献，包括它的稳定性、功效、稠度、口感、味道、气味等。

[0083] 应理解，虽然以上材料分类各自的一般特征可能不同，但可能有一些通用的属性，且任何给定的材料可在两种或更多种这些材料分类内用作多种目的。优选地，选择载体以与组合物的其它成分有相容性。

[0084] 制备

[0085] 本发明的牙膏组合物可通过本领域已知的任何方法制备。

实施例

[0086] 基于二氧化硅基底的牙膏制剂通过使用不同浓度的1:1缓冲溶液制备，所述缓冲溶液由酸和它们的钠/钾盐制备。在最终制剂中有0.5%-2.00%的总缓冲剂浓度水平下使用酸/盐混合物。产生的牙膏在40℃下加速老化6个月后，满足所有的稳定性标准。

[0087] 膏体经受根据FDA Method#40的釉质氟化物吸收(EFU)测试。该方法测定了进入类似龋齿的表面损伤的氟化物吸收，所述表面损伤通过用牙膏浆料对牙齿样品的体外处理造成。缓冲配方与没有缓冲物质的相同配方的牙膏作对比。表1为测试的配方。结果概括在表2中。

[0088] 表1:配方

[0089]

成分	量(%)					
	1	2	3	4	5	6
氟化胺(1.4% F)	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
琥珀酸	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0
苹果酸	1.5	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0
山梨糖醇 70%	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0
Luwax PE 10 M	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
Tixosil	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
二氧化钛	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
甲基纤维素	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
Aerosil R-972	1.8	1.8	1.8	1.8	0.0	1.8
Sylodent TM614	0.0	0.0	0.0	0.0	1.8	0.0

[0090] 表2:有缓冲和无缓冲的牙膏的EFU数据

[0091]

牙膏	pH	缓冲剂	酸值	缓冲剂水平(%)	釉质氟化物吸收 (ppm)
1	4.5	苹果酸	8.44	1.53	2013±219
2	4.5	无缓冲剂	4.30	0.00	1382±252
3	4.5	琥珀酸	10.95	1.53	2153±193
4	4.5	无缓冲剂	4.30	0.00	1429±183
5	4.5	苹果酸	6.45	0.50	1682±230
6	4.5	无缓冲剂	4.30	0.00	1364±193

[0092] 对于具有附加缓冲剂的所有膏体,氟化物吸收显著比相应的对照组更高。也观察了使用的缓冲剂的量的剂量效果。

[0093] 此外,测试所选膏体的再矿化潜力。为此,源自人牙齿的样品初始经去矿化(基线),然后交替暴露于酸试验(去矿化,pH5.00,每天4h)和牙膏浆料(再矿化,每天4次处理)20天。在酸暴露和处理之间,样品储存在唾液中。样品的矿化度通过微硬度测定(VMH)研究并与基线对比。获得的硬度越高,所用产物的再矿化潜力越有效。该膏体再次与具有相同配方但无缓冲物质的膏体对比。结果概括在表3中。

[0094] 表3:有缓冲和无缓冲牙膏两者的硬度改进值

[0095]

牙膏	pH	缓冲剂	缓冲剂水平(%)	相对于基线、20天的维氏硬度数的硬度改善
1	4.5	苹果酸	1.53	+30.3±17.8
2	4.5	无缓冲剂	0.00	+16.1±9.8
3	4.5	琥珀酸	1.53	+23.6±6.6
4	4.5	无缓冲剂	0.00	+19.0±5.4

[0096] 在所有情况下，硬度改善显著比相应的对照组牙膏更高。该结果与EFU数据一致。有缓冲的牙膏也显示与现有技术的牙膏相比提高的再矿化潜力。

[0097] 可见，具有提高的缓冲能力的膏体带来改进的进入类似龋齿的损伤的氟化物吸收。因此，与现有技术的膏体相比，本发明的膏体具有提高的抗龋作用。