



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90107973.1

[45]授权公告日 1998 年 9 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1039965C

[22]申请日 90.9.25 [24]颁证日 98.6.13

[21]申请号 90107973.1

[30]优先权

[32]89.9.25 [33]JP[31]248664 / 89

[73]专利权人 新时代株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 森茂树 横须贺直美

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王 惠 齐曾度

审查员 47 07

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 水基凝胶形式的洁牙剂组合物

[57]摘要

公开了一种水基凝胶形式的洁牙剂组合物。该组合物稳定地含有氯化十六烷基吡啶，并在低温下具有改进的外形保持性。该组合物含有：以组合物总重量计 15—80%（重量）的一种聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物表面活性剂、以组合物总重量计 0.001—5%（重量）的氯化十六烷基吡啶、以聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物重量计比例为 1/200 至 1/4 的平均分子量为 2,000—20,000 的聚乙二醇。

权 利 要 求 书

1. 一种水基凝胶形式的洁牙剂组合物, 其中包括:

以组合物总重量计为 15 - 80 % (重量) 作为胶凝剂的聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物表面活性剂, 该表面活性剂中包括分子量为 1400 - 4000 的聚氧丙烯疏水基团和按该表面活性剂总重量计为 30 - 80 % (重量) 的聚氧乙烯亲水基团,

以组合物总重量计为 0.001 - 5 % (重量) 的氯化十六烷基吡啶鎓, 以及

以嵌段共聚物表面活性剂计比例为 $1/200 - 1/4$ 的平均分子量为 2000 - 20000 的聚乙二醇。

2. 根据权利要求 1 的洁牙剂组合物, 其中所含的嵌段共聚物表面活性剂的量按组合物总重量计为 20 - 50 % (重量)。

3. 根据权利要求 1 的洁牙剂组合物, 其中所含的氯化十六烷基吡啶鎓的量按组合物总重量计为 0.01 - 0.5 % (重量)。

说明书

水基凝胶形式的洁牙剂组合物

本发明涉及一种水基凝胶形式的洁牙剂组合物。更具体地说，本发明涉及一种稳定地含有阳离子型杀菌剂氯化十六烷基吡啶鎓作为有效成分的洁牙剂组合物。

氯化十六烷基吡啶鎓是一种用于抑制牙斑形成的阳离子型杀菌剂，一直被建议添加到洁牙剂中。但由于常规洁牙剂中所用的各种成分如发泡剂等通常是阴离子型的，氯化十六烷基吡啶鎓与它们起反应而导致其杀菌活性丧失。因此在使用时必须采取可稳定氯化十六烷基吡啶鎓的措施。

在这些情况下，本发明人研究了如何将十六烷基吡啶鎓稳定地配入洁牙剂中。结果发现，含有聚氧乙烯—聚氧丙烯嵌段共聚物表面活性剂的水基凝胶具有理想的洁牙剂性质，并能特异地稳定氯化十六烷基吡啶鎓。

美国专利 3, 740, 421 公开了含有聚氧乙烯—聚氧丙烯嵌段共聚物表面活性剂的水基凝胶用于各种不同的领域，如化妆品和药物，因而这种水基凝胶是已知的。但正如文献所公开的，这种水基凝胶有一个问题，即在低温下会引起凝胶向溶胶的相转变，从而导致粘度下降 (International Journal of Pharmaceutics 39: 121-127, 1987)。因此，在用这种水基凝胶制备洁牙剂组合物时，有诸如在低温下由于粘性下降而使外形保持性恶化、使用时口感不良、以及由于磨光剂沉降而出现固液分离等问题，使洁牙剂组合物难于制备。

为解决这些问题，并获得稳定含有改进了低温稳定性的氯化十六烷基吡啶鎓的洁牙剂组合物，本发明人进一步进行了深入研究。结果发现，使用具有特定分子量的聚乙二醇能够达到所期望的目标。

本发明的主要目的是提供一种稳定含有氯化十六烷基吡啶鎓作为有效成分的洁牙剂组合物。

本领域技术人员从下面的说明中将会明了本发明的上述目的及其它目的和优点。

本发明提供一种水基凝胶形式的洁牙剂组合物，其中含有：以组合物总重量计15—80%（重量）的聚氧乙烯—聚氧丙烯嵌段共聚物表面活性剂，以组合物总重量计0.001—5%（重量）的氯化十六烷基吡啶鎓，以聚氧乙烯—聚氧丙烯嵌段共聚物重量计比例为1/200至1/4的平均分子量为2,000—20,000的聚乙二醇。

用于本发明的聚氧乙烯—聚氧丙烯嵌段共聚物表面活性剂，是一种由聚氧乙烯—聚氧丙烯二醇组成的已知表面活性剂，美国BASF公司有售，商品名为“PLURONIC”。这种表面活性剂的化学结构一般用聚氧丙烯疏水部分的分子量和总分子量中聚氧乙烯亲水部分的量（重量百分比）来表示。一种优选的表面活性剂中，疏水基团（聚氧丙烯）的分子量为1,400—4,000，总分子量中亲水基团（聚氧乙烯）的量在30—80%（重量）的范围内。

加到组合物中的聚氧乙烯—聚氧丙烯嵌段共聚物表面活性剂的量，按组合物总重量计为15—80%（重量），优选20—50%（重量）。如果加入的表面活性剂的量少于15%（重量），则胶凝作用不足，从而由于固液分离而引起稳定性问题。另一方面，如果加入量

超过80%（重量），则胶凝作用过强，很难达到适合于洁牙剂的粘度。

本发明所用的聚乙二醇是平均分子量为2,000-20,000的聚乙二醇。使用聚乙二醇是为了改进聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物表面活性剂的低温稳定性。因此如果其平均分子量小于2,000，则抑制低温下粘度下降的作用不足。如果其平均分子量超过20,000，则会在制备过程的某些步骤中引起水溶性低等问题。加入聚乙二醇的重量比，按聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物表面活性剂的重量计，为1/200至1/4。如果这个量低于1/200，则抑制低温下粘度下降的作用不足。如果这个量高于1/4，由聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物表面活性剂引起的胶凝作用则会受到抑制，造成胶凝作用过弱，很难达到适合于洁牙剂组合物的粘度。

这种聚乙二醇还可以作为在聚氧乙烯-聚氧丙烯二醇制备过程中形成的副产物而存在，在本发明中，包括这样一种副产物在内的聚乙二醇应以上述比例包含在组合物中。

在本发明中用作有效成分的氯化十六烷基吡啶鎓在配制时的用量，按组合物的总重量计，通常为0.001-5%（重量），优选约0.01-0.5%（重量）。如果用量低于0.001%（重量），则不能期望有足够的杀菌活性；如果用量高于5%（重量），则所得的洁牙剂对口腔粘膜有刺激性，在实际应用中会造成麻烦。

本发明的洁牙剂组合物可用已知方法制成牙膏、浆糊等形式。如果需要，可适当地配入磨光剂、湿润剂、风味剂、甜味剂和其它有效成分，前提是它们不影响本发明的效果。

如上所述，本发明能够得到一种稳定含有氯化十六烷基吡啶鎓、

并在低温下具有良好外形保持性的洁牙剂组合物。

下列实施例和比较例进一步详细说明本发明。在实施例和比较例中，所有百分比均为重量百分比，除非另外指出。

实施例 1 - 4 和比较例 1 - 5

按表 1 所示的配方用常规方法制备牙膏。表 1 中所有成分的量均为重量百分比。

用下列方法测定所得牙膏的杀菌活性和低温稳定性。

杀菌活性测试

称取每种牙膏（约 6.0 克）并悬浮在蒸馏水中，得到上清液。所得上清液用蒸馏水稀释，使氯化十六烷基吡啶鎓的浓度变为 0.0001%、0.0002% 和 0.0004%。

另一方面，将氯化十六烷基吡啶鎓溶于蒸馏水中，使其浓度变为 0.0001%、0.0002% 和 0.0004%。用这些溶液作标准溶液测定最低杀菌浓度（以下简称为 MBC）。

在制得的每个样品（10 毫升）中，加入 $10^8 - 10^9$ CFU / 毫升的突变链球菌（*Streptococcus mutans*）细胞悬浮液（0.1 毫升），在 37℃ 水浴中进行杀菌反应 15 分钟。反应完全后，从每个样品中取出一环铺在含有 0.5% 聚氧乙烯单油酸酯和 0.07% 卵磷脂的胰酶解酪蛋白大豆琼脂（TSA）平板上。然后，将其在无氧条件下（ $N_2/H_2/CO_2 = 85/10/5$ ）于 37℃ 保温 2 天，并测定 MBC。

标准溶液的 MBC 为 0.0002%。

按下列原则评定样品：

A：所测样品的 MBC 与标准溶液相同。

B：所测样品的 M B C 大于标准溶液。

低温稳定性测试

粘度的测量

将牙膏装入一个玻璃瓶中，于 25℃ 和 -5℃ 放置一周。然后测定每个温度下的粘度。用布氏粘度计和 Helipal 测量轴 F 以 20 转/分测量 1 分钟。两个温度间粘度的变化定义如下：

$$\text{低温粘度保持率 (\%)} = \frac{\text{-5℃ 下的粘度}}{\text{25℃ 下的粘度}} \times 100$$

低温外形保持性

将牙膏填入一个薄片管中，于 -5℃ 下放置一周。然后从管中挤出牙膏。肉眼观察固液分离现象，并按下列原则评定：

A：未观察到固液分离现象。

B：观察到固液分离现象。

最后，按下列原则评定总的低温稳定性：

A：粘度保持率为 80% 或更高，低温稳定性评定为 A。

B：粘度保持率低于 80%，并且/或者低温稳定性评定为 B。

结果示于表 1。

表 1

成分

成分	实施例编号				比较例编号				
	1	2	3	4	1	2	3	4	5
聚氧乙烯 (196)*	20.0	-	-	-	-	-	-	-	-
聚氧丙烯二醇 (67)*									
聚氧乙烯 (194)*		20.0	-	-	-	-	-	-	-
聚氧丙烯二醇 (39)*									
聚氧乙烯 (42)*	-	-	20.0	-	-	-	-	-	-
聚氧丙烯二醇 (47)*									
聚氧乙烯 (124)*	-	-	-	20.0	-	-	-	-	-
聚氧丙烯二醇 (39)*									
聚氧乙烯氢化蓖麻油 (60 E.O.)	-	-	-	-	20.0	-	-	-	-
聚氧乙烯山梨糖醇单月桂酸酯 (20 E.O.)	-	-	-	-	-	20.0	-	-	-
聚氧乙烯壬基苯基醚 (10 E.O.)	-	-	-	-	-	-	20.0	-	-
蔗糖脂肪酸酯	-	-	-	-	-	-	-	20.0	-
二乙醇胺月桂酸酯	-	-	-	-	-	-	-	-	20.0

注：

*：括号内的数字指平均聚合度。

表 1 (续)

成 分	实施例编号				比较例编号				
	1	2	3	4	1	2	3	4	5
氯化十六烷基吡啶鎓	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
聚乙二醇 #6000 (平均分子量: 8500)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
磷酸氢钙	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
甘油	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
糖精钠	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
风味剂	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
蒸馏水	(加至 100 %)								
杀菌活性	A	A	A	A	B	B	B	B	B
粘度保持率 (%)	98	95	90	98	20	10	15	10	20
低温稳定性	A	A	A	A	B	B	B	B	B
低温稳定性的总评定	A	A	A	A	B	B	B	B	B

如表 1 所示, 本发明的洁牙剂组合物具有改进的低温稳定性, 同时又没有丧失氯化十六烷基吡啶鎓的杀菌活性。

实施例 5

按下列配方用常规方法制备一种牙膏。

成 分	重量百分比
氯化十六烷基吡啶鎓	0. 1
PLURONIC F127	30. 0
(聚合度: 环氧乙烷: 196 环氧丙烷: 67)	
聚乙二醇#6000	1. 0
(平均分子量: 8500)	
磷酸氢钙	20. 0
甘油	20. 0
糖精钠	0. 2
风味剂	1. 2
蒸馏水	加至100%

实施例 5 的组合物也显示出良好的杀菌活性和低温稳定性。

实施例 6-13 和比较例 6-11

按表 2 和表 3 给出的配方制备牙膏。在表 1-3 中, 配入的所有成分的量均为重量百分比。

如表 2 和表 3 所示, 按照以聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物总重量计 1/200 至 1/4 的比例配入平均分子量为 2,000-20,000 的聚乙二醇, 得到了在低温下具有良好的外形保持性的洁牙剂组合物。

表 2

成分

	实施例编号					比较例编号				
	6	7	8	9	10	6	7	8	9	
聚乙二醇 #20000 (平均分子量: 20000)	1.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
聚乙二醇 #11000 (平均分子量: 10500)	-	1.0	-	-	-	-	-	-	-	-
聚乙二醇 #6000 (平均分子量: 8500)	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-	-
聚乙二醇 #4000 (平均分子量: 3000)	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-
聚乙二醇 #2000 (平均分子量: 2000)	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-
聚乙二醇 #1540 (平均分子量: 1450)	-	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-
聚乙二醇 #1000 (平均分子量: 1000)	-	-	-	-	-	-	1.0	-	-	-
聚乙二醇 #400 (平均分子量: 400)	-	-	-	-	-	-	-	1.0	-	-

表 2 (续)

成 分	实施例编号					比较例编号				
	6	7	8	9	10	6	7	8	9	
聚氧乙烯 (196)*	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	
聚氧丙烯二醇 (67)*										
氯化十六烷基吡啶鎓	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
磷酸氢钙	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	
甘油	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	
糖精钠	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
风味剂	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
蒸馏水	(加至 100 %)									
杀菌活性	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
粘度保持率 (%)	120.0	110.0	100.0	95.0	90.0	85.0	60.0	50.0	50.0	
低温稳定性	A	A	A	A	A	B	B	B	B	
低温稳定性的总评定	A	A	A	A	A	B	B	B	B	

注:

*: 括号内的数字指平均聚合度。

表 3

成 分

	实施例编号			比较例编号		
	11	12	13	10	11	
聚乙二醇 #6000 (平均分子量: 8500)	0.15 [1:200]**	3.0 [1:10]**	7.5 [1:4]**	0.075 [1:400]**	10.0 [1:3]**	
聚氧乙烯 (196)*	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	
聚氧丙烯二醇 (67)*						
氯化十六烷基吡啶翁	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
磷酸氢钙	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	
甘油	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	
糖精钠	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
风味剂	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
蒸馏水	(加至 100 %)					
杀菌活性	A	A	A	A	A	
低温粘度保持率 (%)	90.0	100.0	90.0	70.0	100.0	
低温稳定性	A	A	A	B	B	
低温稳定性的总评定	A	A	A	B	B	

注:

*: 括号内的数字指平均聚合度。

**: 聚乙二醇与聚氧乙烯-聚氧丙烯二醇的重量比。