



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101534785 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 13

(21) 申请号 200780027534. 1

A61Q 11/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 07. 18

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

198367/2006 2006. 07. 20 JP

US 3956480 , 1976. 05. 11, 参见说明书第 1 栏第 1-7 行, 第 4 栏实施例 1.

EP 0528035 A1, 1993. 02. 24, 参见说明书第

2 页第 29-40 行, 第 17 页第 1 行 - 第 18 页第 2 行.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2009. 01. 20

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/JP2007/064185 2007. 07. 18

审查员 于莉

(87) PCT 申请的公布数据

W02008/010517 JA 2008. 01. 24

(73) 专利权人 国立大学法人冈山大学

地址 日本冈山县冈山市

(72) 发明人 吉田靖弘 难波尚子 长冈纪幸

松浦香织 高柴正悟 铃木一臣

石野博重 关口卓宏 冈田浩一

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公

司 72001

代理人 熊玉兰 李平英

(51) Int. Cl.

A61K 8/60 (2006. 01)

A61K 8/49 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 4 页

(54) 发明名称

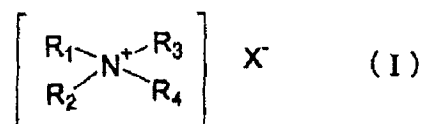
牙科口腔用组合物

(57) 摘要

一种含有磷酸化糖 (a)、阳离子性杀菌剂 (b) 及溶剂 (c) 的牙科口腔用组合物。使用本发明的牙科口腔用组合物能够长时间抑制口腔内细菌附着在牙齿表面, 可以适用于例如漱口剂、牙膏剂、漱口液、口腔喷雾、对牙面或牙科用修补物的涂覆剂或贴剂、知觉过敏抑制剂、涂布在牙周袋内的牙周病治疗剂等。

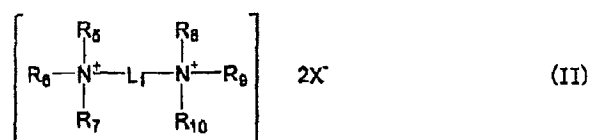
1. 一种牙科口腔用组合物,是含有数均分子量为 10000 ~ 100000 的磷酸化普鲁兰糖 (a)、阳离子性杀菌剂 (b) 及溶剂 (c) 的牙科口腔用组合物,其中, (a) 成分和 (b) 成分溶解在溶剂 (c) 中,磷酸化普鲁兰糖 (a) 和阳离子性杀菌剂 (b) 的配合比例 ((a)/(b)) 为 0.2 ~ 5 (重量比),并且阳离子性杀菌剂 (b) 是从由通式 (I) 表示的季铵盐、通式 (II) 表示的季铵盐、通式 (IV) 表示的季铵盐、通式 (V) 表示的吡啶𬝓盐以及通式 (VII) 表示的季铵盐组成的组中选择的至少一种阳离子性杀菌剂:

[化 1]



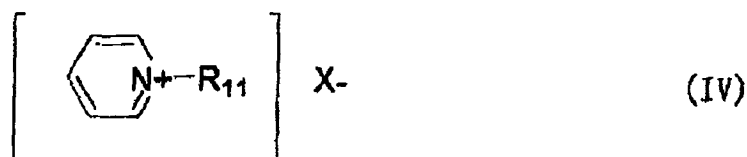
式 (I) 中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 分别独立地表示取代或无取代、饱和或不饱和、及支链或直链的具有 1 ~ 30 个碳原子的脂肪族基团,或芳香族基团,另外 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 中的任 2 个或 3 个可以连接形成环, X^- 表示选自卤化物、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、高氯酸盐、四氟硼酸盐的阴离子,

[化 2]



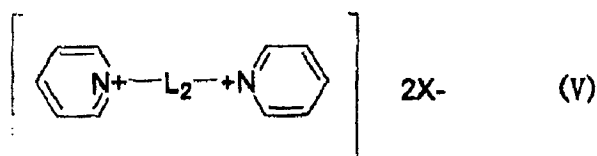
式 (II) 中, R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 分别独立地表示取代或无取代、饱和或不饱和、及支链或直链的具有 1 ~ 30 个碳原子的脂肪族基团,或芳香族基团,另外 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 中的任 2 个或 3 个可以连接形成环, L_1 表示取代或无取代的 2 价连接基团, X^- 表示选自卤化物、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、高氯酸盐、四氟硼酸盐的阴离子,

[化 3]



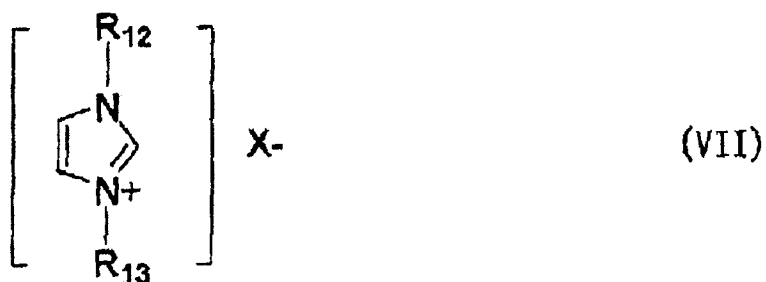
式 (IV) 中, R_{11} 表示取代或无取代、饱和或不饱和、及支链或直链的具有 1 ~ 30 个碳原子的脂肪族基团,或芳香族基团, X^- 表示选自卤化物、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、高氯酸盐、四氟硼酸盐的阴离子,

[化 4]



式 (V) 中, L_2 表示取代或无取代的 2 价连接基团, X^- 表示选自卤化物、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、高氯酸盐、四氟硼酸盐的阴离子,

[化 5]



式 (VII) 中, R₁₂、R₁₃ 分别独立地表示取代或无取代、饱和或不饱和、及支链或直链的具有 1 ~ 30 个碳原子的脂肪族基团, 或芳香族基团, X⁻ 表示选自卤化物、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、高氯酸盐、四氟硼酸盐的阴离子。

2. 如权利要求 1 所述的牙科口腔用组合物, 其中, 上述脂肪族基团为烷基, 上述芳香族基团为芳基或烷基芳基, 上述卤化物表示氯化物、溴化物、碘化物, 2 价连接基团为亚烷基、亚芳基, 硫酸盐为烷基硫酸盐、芳基硫酸盐、烷基芳基硫酸盐。

3. 如权利要求 2 所述的牙科口腔用组合物, 其中, 上述烷基为芳基烷基、烷氧基烷基、聚氧烷基、烷基酰胺烷基、烷基磺酰胺烷基、羟基烷基或卤原子取代烷基, 上述亚烷基为芳基亚烷基。

4. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的牙科口腔用组合物, 其中, 是羟基的 0.5 ~ 15 个数% 被磷酸化的磷酸化普鲁兰糖。

5. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的牙科口腔用组合物, 其中, 磷酸化普鲁兰糖的含量为 0.001 ~ 10 重量%。

6. 如权利要求 4 所述的牙科口腔用组合物, 其中, 磷酸化普鲁兰糖的含量为 0.001 ~ 10 重量%。

7. 如权利要求 1 所述的牙科口腔用组合物, 其中, 溶剂 (c) 包括水、乙醇、或水与乙醇的混合液。

8. 如权利要求 1、2、3、6 或 7 所述的牙科口腔用组合物, 其中, 溶剂的量为 70 ~ 99.998 重量%。

9. 如权利要求 4 所述的牙科口腔用组合物, 其中, 溶剂的量为 70 ~ 99.998 重量%。

10. 如权利要求 5 所述的牙科口腔用组合物, 其中, 溶剂的量为 70 ~ 99.998 重量%。

牙科口腔用组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及牙科口腔用组合物。更详细而言,涉及一种牙科口腔用组合物,所述牙科口腔用组合物抑制细菌附着在口腔内的牙齿或粘膜表面,结果能够抑制牙的表面形成牙垢(牙菌斑)或牙石,进而作为龋齿、牙周病、口臭的预防材料是有用的。

背景技术

[0002] 作为口腔内疾病,可以举出龋齿症、牙周病(牙龈炎、牙周炎等)、口疮等。其中,龋齿症是牙齿的代表性疾病,由口腔内的微生物产生的酸溶解牙质而发病。口腔内的微生物中,变形链球菌(*Streptococcus mutans*、以下有时记载为 *S. mutans*) 是龋齿的病原菌之一。另外,作为牙周组织的炎症性疾病的牙周炎也因口腔内细菌而发病。一般来说,如果上述龋齿病原菌附着在牙齿表面,则形成牙垢(牙菌斑),导致龋齿或牙周病等各种口腔疾病。

[0003] 所以,提出了一种应用通过用特定的药剂或聚合物涂覆牙齿表面、抑制细菌附着而防止牙菌斑形成的技术的牙科口腔用组合物。其中,为了实现上述目的,常使用含有对口腔细菌的杀菌活性高的、十六烷基氯化吡啶鎓、苯索氯铵、氯己定等阳离子性杀菌剂的组合物。但是,由于上述阳离子性杀菌剂即使单独使用也不能长期停留在牙齿表面,所以存在效果的持续性差、缺少实用性的缺点。

[0004] 为了解决上述问题,公开了下述技术,例如组合 N- 长链酰基碱性氨基酸低级烷基酯和阳离子性杀菌剂,促进杀菌剂的吸附作用的技术(例如参见专利文献 1),将多磷酸和聚甘油脂肪酸酯与阳离子性杀菌剂组合的技术(例如参见专利文献 2),作为阳离子性杀菌剂使用二甲基二烯丙基氯化铵的聚合物的技术(例如参见专利文献 3)。

[0005] 专利文献 1:特开平 9-286712 号公报

[0006] 专利文献 2:特开 2006-117574 号公报

[0007] 专利文献 3:特开平 9-175965 号公报

[0008] 发明的摘要

[0009] 本发明涉及含有磷酸化糖(a)、阳离子性杀菌剂(b)及溶剂(c)的牙科口腔用组合物。

附图说明

[0010] [图 1] 实施例 1 的细菌在磷灰石表面的附着性试验的电子显微镜照片。需要说明的是,图中的比例尺为 20 μm 。

[0011] [图 2] 实施例 2 的细菌在磷灰石表面的附着性试验的电子显微镜照片。需要说明的是,图中的比例尺为 20 μm 。

[0012] [图 3] 实施例 3 的细菌在磷灰石表面的附着性试验的电子显微镜照片。需要说明的是,图中的比例尺为 20 μm 。

[0013] [图 4] 比较例 1 的细菌在磷灰石表面的附着性试验的电子显微镜照片。需要说明的是,图中的比例尺为 20 μm 。

[0014] [图 5] 比较例 2 的细菌在磷灰石表面的附着性试验的电子显微镜照片。需要说明的是,图中的比例尺为 20 μm 。

[0015] [图 6] 比较例 3 的细菌在磷灰石表面的附着性试验的电子显微镜照片。需要说明的是,图中的比例尺为 20 μm 。

[0016] [图 7] 比较例 4 的细菌在磷灰石表面的附着性试验的电子显微镜照片。需要说明的是,图中的比例尺为 10 μm 。

[0017] [图 8] 评价实施例 1 及比较例 4 对磷灰石表面的吸附的结果。

发明内容

[0018] 根据现有技术,为了表现出抑制细菌附着的效果,必须使组合物中的杀菌剂的配合比例为较高浓度,所以容易出现生体安全性方面的问题,另外,杀菌剂在牙齿表面的残留性尚不充分,难以维持效果。因此,希望开发出用简便的方法有效抑制口腔内细菌附着在牙齿表面、并且其效果长时间持续的牙科口腔用组合物。

[0019] 本发明是为了满足上述需求而完成的,涉及一种牙科口腔用组合物,提高阳离子性杀菌剂在牙齿表面的残留性、能够长时间抑制口腔内细菌附着在其表面。另外,涉及一种牙科口腔用组合物,该牙科口腔用组合物以较少的杀菌剂配合量即可有效抑制细菌附着,生体安全性优异。

[0020] 本发明人等发现磷酸化糖促进阳离子性杀菌剂吸附在牙齿表面、同时还提高在表面的残留性,完成本发明。

[0021] 使用本发明的牙科口腔用组合物时,能够长时间抑制口腔内细菌附着在牙齿表面,所以不易在牙齿表面附着牙菌斑或牙石,有助于预防龋齿、牙周病、口臭、吸入性肺炎等。另外,如果用在牙周袋,则难以在牙齿和牙龈的间隙形成牙菌斑,有助于预防和治疗牙周病。另外,由于即使组合物中的杀菌剂的配合量少也能够表现出高效果,所以在口腔内使用本发明的组合物时的安全性也优异。

[0022] 以下,具体说明本发明。

[0023] 本发明的牙科口腔用组合物含有磷酸化糖 (a)、阳离子性杀菌剂 (b) 及溶剂。

[0024] 本发明的磷酸化糖 (a) 的使用目的是促进阳离子性杀菌剂 (b) 吸附在牙齿表面,并且提高在表面的残留性。通过并用磷酸化糖 (a) 和阳离子性杀菌剂 (b),特别显著地改善杀菌剂在牙齿表面的吸附及残留性的理由尚未阐明,本发明人等推测如下。即,磷酸化糖在分子内具有磷酸基,该磷酸基与作为牙质主成分的羟基磷灰石的亲和性高,所以磷酸化糖容易吸附并保持在牙齿表面。本发明中,通过上述磷酸化糖,静电性或物理性保持阳离子性杀菌剂,所以可以使阳离子性杀菌剂特异性地留在牙齿表面,并持续其作用。此处,“静电性保持阳离子性杀菌剂”是指,主要是阴离子性的磷酸化糖和阳离子性的杀菌剂静电性地形成复合体,由此使阳离子性杀菌剂以复合体的形态吸附在牙齿表面的状态;“物理性保持阳离子性杀菌剂”是指阳离子性杀菌剂缠绕在链状的磷酸化糖上而被保持的状态。

[0025] 作为磷酸化糖 (a),例如可以举出将单糖类、多糖类及糖醇的部分或全部羟基磷酸化而得到的物质。需要说明的是,上述磷酸化糖 (a) 的一部分或全部可以形成盐。作为其盐,可以举出钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐等。

[0026] 作为上述单糖类,例如可以举出葡萄糖、半乳糖、果糖、甘露糖、木糖、阿拉伯糖、核

糖等。作为多糖类,例如可以举出琼脂糖、普鲁兰糖等。作为糖醇,例如可以举出丙三醇、赤藓醇、季戊四醇、二季戊四醇、阿糖醇、核糖醇、木糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇、半乳糖醇、肌醇、栎醇等。其中,从在口腔内不易被淀粉酶等代谢、难以成为细菌的营养的观点考虑,更优选使用普鲁兰糖。

[0027] 本发明中使用的磷酸化糖可以通过将选自上述单糖类、多糖类及糖醇组成的组的至少 1 种糖的羟基磷酸化的公知方法而制造。例如可以使用在 Carbohydrate Research 第 302 卷(1997 年)27 ~ 34 页中记载的使其与偏磷酸钠反应的方法,在特开 2005-330269 号公报、特开 2005-330270 号公报中记载的使其与磷酸钠反应的方法等。另外,也优选使用如 W087/07142 号公报所述使五氧化磷与普鲁兰糖反应得到磷酸化普鲁兰糖的方法。

[0028] 作为本发明中使用的磷酸化糖,可以使用将选自上述单糖类、多糖类及糖醇组成的组的至少 1 种糖的羟基磷酸化而得到的物质,例如可以举出磷酸化葡萄糖、磷酸化半乳糖、磷酸化果糖、磷酸化甘露糖、磷酸化木糖、磷酸化阿拉伯糖、磷酸化核糖、磷酸化琼脂糖、磷酸化普鲁兰糖、磷酸化丙三醇、磷酸化赤藓醇、磷酸化季戊四醇、磷酸化二季戊四醇、磷酸化阿糖醇、磷酸化核糖醇、磷酸化木糖醇、磷酸化山梨糖醇、磷酸化甘露糖醇、磷酸化半乳糖醇、磷酸化肌醇、磷酸化栎醇等。

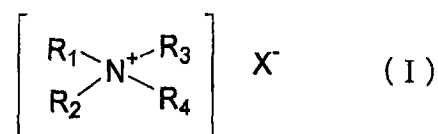
[0029] 上述磷酸化糖中,从通过保持阳离子性杀菌剂而取得的抑制细菌附着的效果、制造成本及保存稳定性等观点考虑,优选磷酸化普鲁兰糖,另外,从在口腔内不易被淀粉酶等代谢、难以成为细菌的营养的观点考虑,优选磷酸化普鲁兰糖。另外,在上述磷酸化糖中,优选来自糖的羟基的 0.5 ~ 15 个数%被磷酸化的磷酸化糖。需要说明的是,磷酸化糖中被磷酸化的羟基的个数比例可以进行磷酸化糖的元素分析测定磷的含量,按测定的磷全部来自被磷酸化的羟基进行计算(参见后述的实施例)。

[0030] 本发明中适合使用的磷酸化普鲁兰糖优选普鲁兰糖的羟基中、优选 0.5 ~ 15 个数%、更优选 2 ~ 10 个数%的羟基被磷酸化的磷酸化普鲁兰糖。另外,从物理性保持阳离子性杀菌剂的观点考虑,磷酸化普鲁兰糖的优选数均分子量 Mn 在 5,000 ~ 500,000、更优选 10,000 ~ 100,000 的范围内。

[0031] 作为本发明中使用的阳离子性杀菌剂 (b),是对口腔内细菌具有杀菌作用的物质,例如可以举出下述通式 (1) 表示的季铵盐:

[0032] [化 1]

[0033]



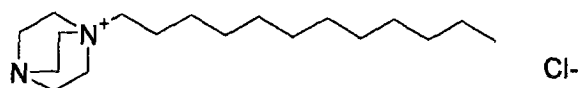
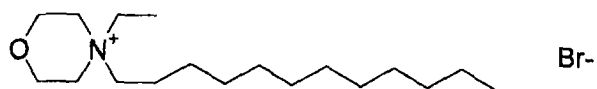
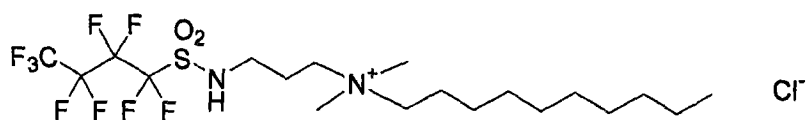
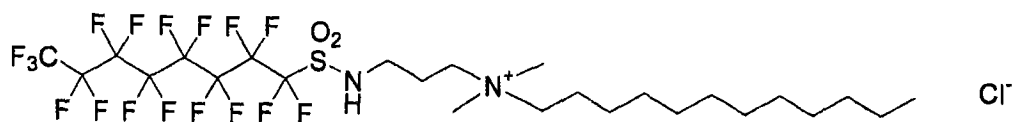
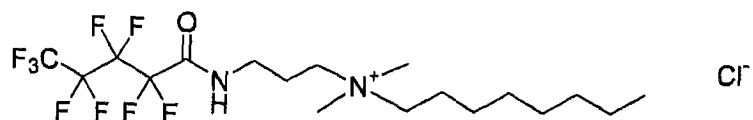
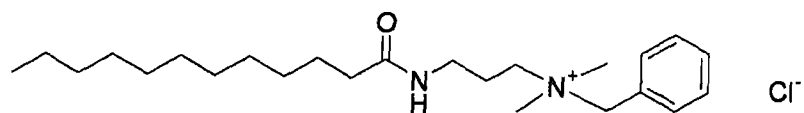
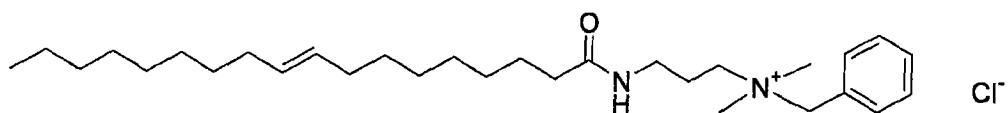
[0034] (式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 分别独立地表示取代或无取代、饱和或不饱和、及支链或直链的具有 1 ~ 30 个碳原子的脂肪族基团,例如烷基、芳基烷基、烷氧基烷基、聚氧化烷基、烷基酰胺烷基、烷基磺酰胺烷基、羟基烷基或卤原子取代烷基等,或芳香族基团,例如芳基或烷基芳基等,另外 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 中的任 2 个或 3 个可以连接形成环, X^- 表示选自卤化物(例如表示氯化物、溴化物、碘化物)、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、烷基硫酸盐、芳基硫酸盐、烷基芳基硫酸盐、高氯酸盐、四氟硼酸盐的阴离子)。

[0035] 作为具体例,可以举出十二烷基三甲基氯化铵、十四烷基三甲基氯化铵、十六烷基

三甲基氯化铵、十八烷基三甲基氯化铵、十二烷基二甲基苄基氯化铵、十四烷基二甲基苄基氯化铵、十六烷基二甲基苄基氯化铵、十八烷基二甲基苄基氯化铵、十八烷基二甲基苄基溴化铵、十八烷基二甲基苄基碘化铵、(十二烷基苯基甲基)三甲基氯化铵、二(十八烷基)二甲基氯化铵、二(十八烷基)二苄基氯化铵、三(十八烷基)苄基氯化铵、十八烷基三羟基乙基氯化铵等。另外,作为通式(I)的例子也可以举出以下的化合物。

[0036] [化 2]

[0037]

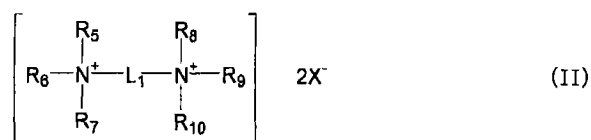


[0038] 另外,作为本发明中使用的阳离子性杀菌剂,可以举出下述通式

[0039] (II) 表示的季铵盐:

[0040] [化 3]

[0041]

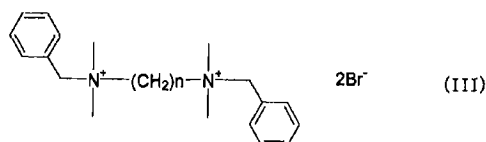


[0042] (式中, R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 分别独立地表示取代或无取代、饱和或不饱和、及支链或直链的具有 1 ~ 30 个碳原子的脂肪族基团, 例如烷基、芳基烷基、烷氧基烷基、聚氧化烷基、烷基酰胺烷基、烷基磺酰胺烷基、羟基烷基或卤原子取代烷基等, 或芳香族基团, 例如芳基或烷基芳基等, 另外 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 中的任 2 个或 3 个可以连接形成环, L_1 表示取代或无取代的 2 价连接基团, 例如亚烷基、亚芳基、或芳基亚烷基, X^- 表示选自卤化物 (例如氯化物、溴化物、碘化物)、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、烷基硫酸盐、芳基硫酸盐、烷基芳基硫酸盐、高氯酸盐、四氟硼酸盐的阴离子)。

[0043] 作为通式 (II) 的具体例, 可以举出下述通式 (III) 表示的化合物、

[0044] [化 4]

[0045]

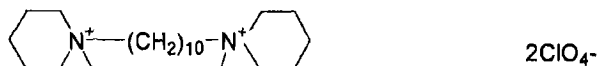
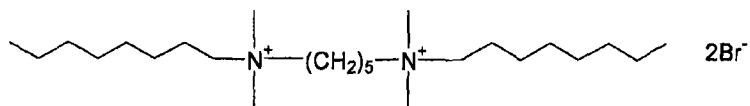
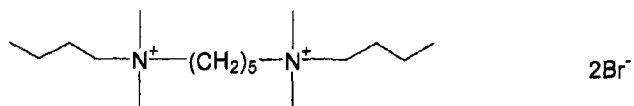
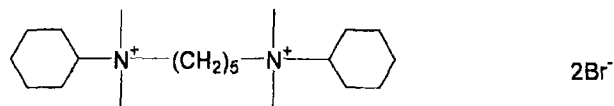


[0046] (式中, n 表示 2 ~ 12 的整数)

[0047] 或以下的化合物等:

[0048] [化 5]

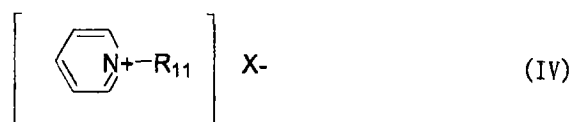
[0049]



[0050] 另外, 作为本发明中使用的阳离子性杀菌剂, 可以举出下述通式 (IV) 表示的季铵盐:

[0051] [化 6]

[0052]

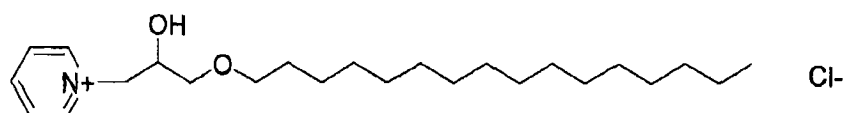


[0053] (式中, R_{11} 表示取代或无取代、饱和或不饱和、及支链或直链的具有 1 ~ 30 个碳原子的脂肪族基团, 例如烷基、芳基烷基、烷氧基烷基、聚氧化烷基、烷基酰胺烷基、烷基磺酰胺烷基、羟基烷基或卤原子取代烷基等, 或芳香族基团, 例如芳基或烷基芳基等, X^- 表示选自卤化物 (例如氯化物、溴化物、碘化物)、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、烷基硫酸盐、芳基硫酸盐、烷基芳基硫酸盐、高氯酸盐、四氟硼酸盐的阴离子)。

[0054] 作为具体例, 可以举出十二烷基氯化吡啶鎓、十四烷基氯化吡啶鎓、十六烷基氯化吡啶鎓、12-甲基丙烯酰氧基十二烷基溴化吡啶鎓等。另外, 作为通式 (IV) 的例子也可以举出以下的化合物。

[0055] [化 7]

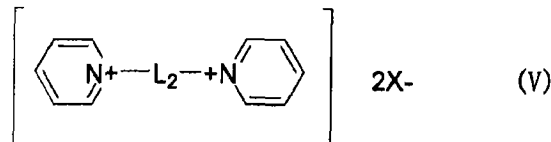
[0056]



[0057] 另外, 作为本发明中使用的阳离子性杀菌剂, 可以举出下述通式 (V) 表示的吡啶鎓盐:

[0058] [化 8]

[0059]

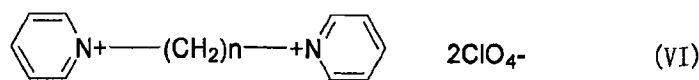


[0060] (式中, L_2 表示取代或无取代的 2 价连接基团, 例如亚烷基、亚芳基、或芳基亚烷基, X^- 表示选自卤化物 (例如氯化物、溴化物、碘化物)、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、烷基硫酸盐、芳基硫酸盐、烷基芳基硫酸盐、高氯酸盐、四氟硼酸盐的阴离子)。

[0061] 作为通式 (V) 的具体例, 可以举出下述通式 (VI) 表示的化合物:

[0062] [化 9]

[0063]

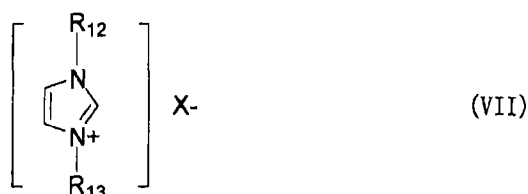


[0064] (式中, n 表示 2 ~ 12 的整数)。

[0065] 另外, 作为本发明中使用的阳离子性杀菌剂, 可以举出下述通式 (VII) 表示的季铵盐:

[0066] [化 10]

[0067]

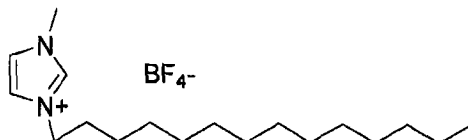


[0068] (式中, R_{12} 、 R_{13} 分别独立地表示取代或无取代、饱和或不饱和、及支链或直链的具有 1 ~ 30 个碳原子的脂肪族基团, 例如烷基、芳基烷基、烷氧基烷基、聚氧化烷基、烷基酰胺烷基、烷基磺酰胺烷基、羟基烷基或卤原子取代烷基等, 或芳香族基团, 例如芳基或烷基芳基等, X^- 表示选自卤化物 (例如氯化物、溴化物、碘化物)、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、烷基硫酸盐、芳基硫酸盐、烷基芳基硫酸盐、高氯酸盐、四氟硼酸盐的阴离子)。

[0069] 作为通式 (VII) 的具体例, 可以举出以下的化合物。

[0070] [化 11]

[0071]

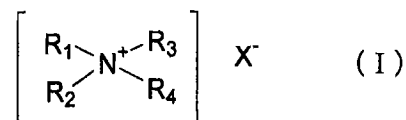


[0072] 其中, 优选上述任一个通式中的氮原子上的取代基 $R_1 \sim R_{13}$ 分别独立地表示取代或无取代、饱和或不饱和、及支链或直链的、烷基或芳基烷基的化合物, 更优选上述取代基为无取代、饱和或不饱和、及支链或直链的、烷基或芳基烷基的化合物, 更优选上述取代基为无取代并且直链的、烷基或芳基烷基的化合物。

[0073] 另外, 上述阳离子性杀菌剂中, 考虑到本发明的组合物有时用于口腔内, 从安全性和杀菌效果的平衡的观点考虑, 优选使用上述通式 (1) 表示的季铵盐:

[0074] [化 12]

[0075]

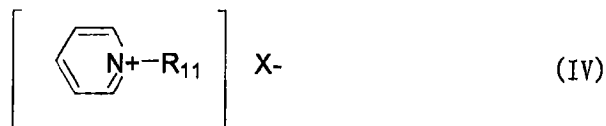


[0076] (式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 分别独立地表示取代或无取代、饱和或不饱和、及支链或直链的具有 1 ~ 30 个碳原子的脂肪族基团, 例如烷基、芳基烷基、烷氧基烷基、聚氧化烷基、烷基酰胺烷基、烷基磺酰胺烷基、羟基烷基或卤原子取代烷基等, 或芳香族基团, 例如芳基或烷基芳基等, 另外 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 中的任 2 个或 3 个可以连接形成环, X^- 表示选自卤化物 (例如表示氯化物、溴化物、碘化物)、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、烷基硫酸盐、芳基硫酸盐、烷基芳基硫酸盐、高氯酸盐、四氟硼酸盐的阴离子。)

[0077] 及上述通式 (IV) 表示的季铵盐:

[0078] [化 13]

[0079]



[0080] (式中, R_{11} 表示取代或无取代、饱和或不饱和、及支链或直链的具有 1 ~ 30 个碳原子的脂肪族基团, 例如烷基、芳基烷基、烷氧基烷基、聚氧化烷基、烷基酰胺烷基、烷基磺酰胺烷基、羟基烷基或卤原子取代烷基等, 或芳香族基团, 例如芳基或烷基芳基等, X^- 表示选自卤化物 (例如氯化物、溴化物、碘化物)、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、烷基硫酸盐、芳基硫酸盐、烷基芳基硫酸盐、高氯酸盐、四氟硼酸盐的阴离子)。

[0081] 上述通式 (I) 及 (IV) 表示的化合物中, 优选使用临界胶束浓度在 10mM 以下的化合物, 更优选使用临界胶束浓度在 1mM 以下、进一步优选临界胶束浓度为 0.001 ~ 0.5mM 的化合物。具体而言, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 中的至少 1 个、或 R_{11} 的碳原子数在 12 以上, 作为平衡阴离子优选为氯化物、磷酸盐。作为上述化合物, 可以举出十八烷基三甲基氯化铵、十四烷基二甲基苄基氯化铵、十八烷基二甲基苄基氯化铵、十六烷基氯化吡啶鎓等, 优选十八烷基二甲基苄基氯化铵、十六烷基氯化吡啶鎓。

[0082] 除以上化合物以外, 例如也可以使用包含《13398 的化学商品 (化学工业日报社)》1203 ~ 1205 页、《Handbook of Industrial Surfactants, 2nd Edition, Vol. 2》(Gower)、《Surfactant systems》(Chapman andhall) 或《Industrial surfactants》(NOYES)、《新版表面活性剂手册》(工学图书) 等中记载的市售品的阳离子表面活性剂。作为市售品, 有脂肪族季铵盐、苯扎铵盐、苯索氯铵、吡啶鎓盐、咪唑啉鎓盐等, 可以优选使用脂肪族季铵盐、苯扎铵盐, 更优选使用苯扎铵盐。作为市售的苯扎铵盐, 可以举出 Cation F2-35R、Cation F2-40E、Cation F2-50、Cation F2-50E (以上为日本油脂 (株) 制)、ARQUAD CB-50 (LION 社制)、CATIOGEN S、CATIOGEN TMS-C (以上为第一工业制药社制)、Texnol (日本乳化剂社制) 等。

[0083] 所述阳离子性杀菌剂的使用不限于 1 种, 可以以任意的比率混合多种阳离子性杀菌剂。另外, 可以使用为烷基等不同的多种化合物的混合物的市售阳离子性杀菌剂。

[0084] 本发明中使用的溶剂 (c) 是常压 (101.3kPa) 下的沸点为 40 ~ 180℃ 范围内的液体, 例如可以举出水, 或甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、丁醇、环己醇等醇类, 氯仿、二氯甲烷、氯苯等卤素类, 己烷、环己烷、甲苯、二甲苯等烃类, 丙酮、甲基乙基酮、环己酮等酮类, 乙酸乙酯、乙酸丁酯等酯类, 醚等, 本发明并不只限定于上述例子。但是, 鉴于本发明的组合物主要在口腔内使用的情况, 在上述溶剂中, 优选水及乙醇。另外, 可以以任意比例适当混合水和乙醇进行使用。

[0085] 从使阳离子性杀菌剂有效留在牙的表面的观点考虑, 磷酸化糖 (a) 的含量在组合物中优选为 0.001 ~ 10 重量%、更优选为 0.005 ~ 2 重量%、进一步优选 0.01 ~ 1 重量%。

[0086] 从安全性和杀菌效果的平衡、及杀菌效果的持续性观点考虑, 阳离子性杀菌剂 (b) 的含量在组合物中优选为 0.0001 ~ 5 重量%、更优选为 0.0005 ~ 2 重量%、进一步优选为 0.001 ~ 1 重量%。

[0087] 从赋予组合物良好的操作性、使杀菌剂或磷酸化糖均匀地溶解的观点考虑, 溶剂 (c) 的含量在组合物中优选为 50 ~ 99.998 重量%、更优选为 70 ~ 99.998 重量%、进一步优选为 90 ~ 99.998 重量%。

[0088] 另外, 磷酸化糖 (a) 和阳离子性杀菌剂 (b) 的配合比例优选为 (a)/(b) = 0.05 ~ 200 (重量比) 的范围、更优选为 0.1 ~ 100、进一步优选为 0.1 ~ 50、进一步优选为 0.2 ~

50、进一步优选为 0.2 ~ 10、进一步优选为 0.2 ~ 5、进一步优选为 0.5 ~ 2 的范围。另外，如果以 (a) 和 (b) 的总和为 1 重量份，则溶剂 (c) 的配合量优选为 1 ~ 49,999 重量份的范围、更优选为 100 ~ 10,000 重量份的范围。

[0089] 由于假想本发明的组合物在口腔内使用，所以希望其 pH 在中性附近。另外，从最大限度发挥本发明组合物中含有的杀菌剂的效果的观点考虑，本发明组合物的 pH 的范围优选调整为 4 ~ 9、更优选为 5 ~ 8、进一步优选为 6 ~ 7.5。本发明组合物的 pH 可以根据所使用的磷酸化糖 (a) 和阳离子性杀菌剂 (b) 的种类、各自的配合比例或浓度进行调整。另外，可以进一步添加 pH 调整剂。作为上述 pH 调整剂，没有任何限制地使用公知的物质，例如可以举出乙酸、柠檬酸、DL-苹果酸、琥珀酸、脂肪酸等有机酸类及其盐类；碳酸钠、碳酸钙等碳酸盐类；磷酸等磷酸类及其盐类；甘氨酸、丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等各种氨基酸类及其盐类；三乙醇胺等胺类。

[0090] 进而，可以根据需要，在本发明的牙科口腔用组合物中配合香料、非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、粘度调整剂、多元醇、缓冲剂、其他药效剂、甜味剂、着色剂、抗氧化剂、抛光剂等。

[0091] 作为香料的例子，优选使用油溶性香料，例如可以举出薄荷醇、香芹酮、茴香脑、丁香酚、桉树脑、麝香草酚、水杨酸甲酯、胡薄荷酮、薄荷酮、蒎烯、柠檬烯、乙酸薄荷酯等合成香料，以及薄荷素油 (PEPPERMINT OIL)、留兰香油 (SPEARMINT OIL)、薄荷油等薄荷油，柠檬、橙、葡萄柚、梨莓等柑橘油，桉、鼠尾草、迷迭香、百里香、月桂、罗勒、紫苏、月桂叶、草蒿、欧芹、芹菜、芫荽等香草油，桂皮、胡椒、肉豆蔻种核 (NUTMEG)、肉豆蔻皮 (MACE)、丁香、生姜、小豆蔻、茴香等香料油等天然精油，苹果、香蕉、甜瓜、葡萄、桃子、草莓、蓝莓、山莓、黑醋栗、荔枝、杨桃、西番莲、洋李、菠萝、麝香葡萄等水果香料等。上述油溶性香料中，从赋予口腔内清凉感或清爽感方面考虑，更优选薄荷醇、香芹酮、薄荷素油、留兰香油、薄荷油、水杨酸甲酯、桉树脑、柠檬烯、蒎烯。上述油溶性香料可以组合 1 种或 2 种以上进行使用。从掩盖阳离子性杀菌剂的异味的效果方面考虑，上述油溶性香料在本发明牙科口腔用组合物中的含量优选为 0.1 ~ 1 重量%、更优选为 0.2 ~ 0.6 重量%、进一步优选为 0.3 ~ 0.5 重量%。

[0092] 作为非离子表面活性剂，可以举出糖脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、聚氧化乙烯氢化蓖麻子油、脂肪酸山梨糖醇酐酯、聚氧化乙烯聚氧化丙烯嵌段共聚物型非离子表面活性剂、脂肪酸烷醇酰胺类、聚氧化乙烯脂肪酸酯类、脂肪酸单甘油酯类、聚氧化乙烯烷基醚类等。其中，从抑制牙垢形成的观点考虑，优选加入聚甘油脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、麦芽糖脂肪酸酯或乳糖脂肪酸酯。上述非离子表面活性剂在本发明牙科口腔用组合物中的含量优选为 0.01 ~ 2 重量%、更优选为 0.05 ~ 1 重量%、进一步优选为 0.1 ~ 0.8 重量%。

[0093] 作为阴离子表面活性剂，可以举出十二烷基硫酸钠、十四烷基硫酸钠等烷基硫酸酯盐；十二烷基肌氨酸钠等 N-酰基氨基酸盐；十二烷基甲基牛磺酸钠等酰基牛磺酸盐；椰子油脂肪酸乙基酯磺酸钠盐等脂肪酸酯磺酸盐等。

[0094] 从刺激及阳离子性杀菌剂吸附在牙齿等上的观点考虑，上述阴离子表面活性剂在牙科口腔用组合物中的含量优选在 0.01 重量%以下 (0 ~ 0.01 重量%)。

[0095] 作为粘度调整剂，可以举出羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素等纤维素衍生物；褐藻酸钠、褐藻酸丙二醇等褐藻酸衍生物；角叉菜胶、黄原胶、结冷胶、西黄耆胶、刺槐树胶等树

胶类；聚乙烯醇、聚丙烯酸钠、羧基乙烯基聚合物等合成粘结剂；AEROSIL（高分散性二氧化硅）、VEEGUM、LAPONITE 等无机粘结剂；糊精、还原糊精等淀粉分解物等。上述粘度调整剂可以使用 1 种或混合 2 种以上进行使用。

[0096] 作为多元醇，可以举出丙二醇、丙三醇、聚乙二醇等。作为缓冲剂，可以举出柠檬酸及其盐、苹果酸及其盐、磷酸及其盐等。作为甜味剂，可以举出糖精钠、安赛蜜、蛇菊苷、新橙皮甙二氢查尔酮、甘草甜素、紫苏醛- α -反式肼、索马甜、天冬氨酰苯基丙氨酰甲基酯、蔗糖素等。

[0097] 作为其他药效剂，可以举出凝血酸、 ϵ -氨基己酸等抗血纤维蛋白溶酶剂；抗坏血酸、生育酚酯等维生素类；甘草甜素盐类、尿囊素类、黄檗、黄芩、母菊、棕榈、没药等植物提取物；葡聚糖酶、变聚糖酶、氯化溶菌酶等酶；氯化钠、硝酸钾、碳酸盐、碳酸氢盐、倍半碳酸盐等盐类；叶绿酸铜钠、葡糖酸铜、氯化锌、沸石、水溶性无机磷酸化合物、乳酸铝等中的 1 种或 2 种以上。

[0098] 作为着色剂，可以举出红色 1 号、红色 3 号、红色 105 号、黄色 4 号、黄色 203 号、蓝色 1 号、蓝色 2 号、绿色 3 号、绿色 201 号等法定色素、氧化钛、群青等颜料。

[0099] 另外，还优选配合氟化钠、单氟磷酸钠、氟化锡等水溶性金属氟化物。如果配合上述金属氟化物，本发明的组合物与牙齿表面接触时，氟离子进入牙质内、生成牙齿表面的氟磷灰石，所以可以期待提高牙的耐龋齿性的效果。

[0100] 本发明的组合物只要以规定含量含有磷酸化糖 (a)、阳离子性杀菌剂 (b)、溶剂 (c) 即可，没有特别限定，本领域技术人员可以采用公知的方法容易地制造。

[0101] 实施例

[0102] 以下，通过实施例具体地说明本发明，但是本发明并不限于下述实施例。

[0103] (制造例 1)

[0104] (磷酸化普鲁兰糖的合成)

[0105] 在内容积 500mL 的烧瓶内，室温下使普鲁兰糖（由林原商事购入）8.5g 溶解在蒸馏水 38.5mL 中。边搅拌该溶液，边经 10 分钟添加 1M 的磷酸水溶液（用氢氧化钠调整 pH 为 5.5）189g，添加后再继续搅拌 1 小时。然后，在 100℃～103℃之间蒸馏除去蒸馏水约 200mL，接下来，在 170℃下继续搅拌 5 小时后，将反应物冷却至室温。将反应物取出，用乳钵粉碎，得到茶色固体 23.43g。

[0106] 使上述得到的茶色固体 23.43g 溶解在蒸馏水 680mL 中。边搅拌该溶液，边经 10 分钟添加 99.5%乙醇 1100mL。在添加的同时，确认析出物的生成。添加结束后，再继续搅拌 1 小时。然后，静置分层，用倾斜法除去上清液，将残留的沉淀用 50 容量%乙醇水 250mL 洗涤 2 次。将该沉淀溶解在蒸馏水（30mL）中，用 5 分钟将该溶液一点点地添加到搅拌状态的乙醇（700mL）中。将析出的沉淀用玻璃过滤器（3G）过滤除去，用 99.5%乙醇（50mL）洗涤后，在减压下（1.5kPa）于 60℃干燥 3 小时，得到略带茶色的白色固体 8.5g。

[0107] 对得到的白色固体进行 IR 分析（KBr 片剂法）时，在 1000～1200 cm^{-1} 观测到来自磷酸基部位的峰。另外，通过 ICP 发光分析进行磷原子的元素分析，可知磷的含量为 2.52 重量%。由该结果判断普鲁兰糖的羟基的约 4.7 个数%被磷酸化。另外，进行 GPC 分析（柱：TSKgel α -M、流动相：0.1M-NaCl 水溶液），结果数均分子量（Mn）为 18,500。需要说明的是，ICP 发光分析如下进行：称取上述白色固体 40mg，以 5N 浓硝酸 20mL 为吸收液，实施氧烧瓶

燃烧,以该吸收液为试样溶液。分析装置及测定条件如下所述。

[0108] • ICP 发光分析装置:Jarrell-Ash 社制 IRIS-AP 型

[0109] • 高频输出频率:1150W

[0110] • 辅助气体流量 (Ar):0.5L/min

[0111] • 雾化器流量 (Ar):180kPa

[0112] • 泵旋转数:130r/min

[0113] 由如上所述得到的磷的元素分析值,采用以下方法计算在普鲁兰糖的羟基中被磷酸化的羟基的比例。

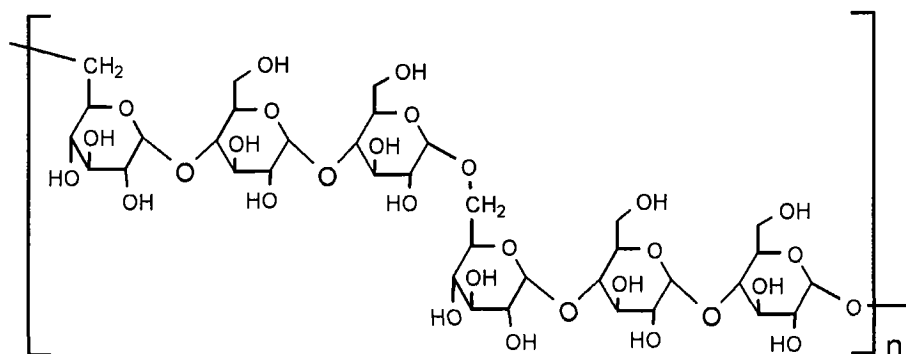
[0114] 普鲁兰糖的结构式是下述结构的重复单元。因此,普鲁兰糖的分子式用 $(C_{36}H_{60}O_{30})_n$ 即 $\{C_{36}H_{42}O_{12}(OH)_{18}\}_n$ 表示。该结构的羟基中,如果 x 个羟基被磷酸化,则分子式用 $[C_{36}H_{42}O_{12}(OH)_{18-x}\{OP(O)(OH)_2\}_x]_n$ 表示。该分子式的磷的元素分析值为 2.52%,所以推导出下述关系式。

$$[0115] \quad 30.97 \times x / \{12.01 \times 36 + 1.008 \times 42 + 16.00 \times 12 + 17.01 \times (18 - x) + 96.99 \times x\} \times 100 = 2.52$$

[0116] 求解上述式, $x = 0.85$ 。因此,可知在普鲁兰糖的羟基中, $0.85/18 \times 100 = 4.7$ 个数(%)的羟基被磷酸化。

[0117] [化 14]

[0118]



[0119] 分子式 $(C_{36}H_{60}O_{30})_n C_{36}H_{60}O_{30} = C_{36}H_{42}O_{12}(OH)_{18}$

[0120] (实施例 1)

[0121] 将作为阳离子性杀菌剂的十六烷基氯化吡啶鎓(以下称为 CPC)0.1g、作为磷酸化糖的上述制造例 1 中合成的磷酸化普鲁兰糖 0.1g 溶解在 10g 水(以下调制组合物使用的水是指蒸馏水)中得到的溶液用水稀释 100 倍,调制含有 CPC、磷酸化普鲁兰糖各 0.01 重量%、水 99.98 重量%的组合物,制成本发明实施例 1 的组合物。需要说明的是,该组合物的 pH 为 7.0。

[0122] (实施例 2)

[0123] 将作为杀菌剂的 CPC 0.1g、作为磷酸化糖的制造例 1 中合成的磷酸化普鲁兰糖 0.1g 溶解在 10g 水中,调制含有 CPC、磷酸化普鲁兰糖各 1 重量%、水 98 重量%的组合物,制成本发明实施例 2 的组合物。需要说明的是,该组合物的 pH 为 6.6。

[0124] (实施例 3)

[0125] 将作为杀菌剂的 CPC 0.1g、作为磷酸化糖的制造例 1 中合成的磷酸化普鲁兰糖 0.2g 溶解在 10g 水中得到的溶液用水稀释 100 倍,调制含有 CPC 0.01 重量%、磷酸化普鲁

兰糖 0.02 重量%、水 99.97 重量%的组合物,制成本发明实施例 3 的组合物。需要说明的是,该组合物的 pH 为 6.9。

[0126] (比较例 1)

[0127] 调制不含 CPC 及磷酸化普鲁兰糖、只含水的组合物,以其为比较例 1 的组合物(对照)。需要说明的是,该组合物的 pH 为 6.9。

[0128] (比较例 2)

[0129] 将 CPC 0.1g 用 10g 水溶解,调制含有 CPC 1 重量%、水 99 重量%的组合物,以其为比较例 2 的组合物。需要说明的是,该组合物的 pH 为 6.0。

[0130] (比较例 3)

[0131] 将磷酸化普鲁兰糖 0.1g 用 10g 水溶解,调制含有磷酸化普鲁兰糖 1 重量%、水 99 重量%的组合物,以其为比较例 3 的组合物。需要说明的是,该组合物的 pH 为 6.9。

[0132] (比较例 4)

[0133] 将 CPC 0.1g 溶解在 10g 水中得到的溶液用水稀释 100 倍,调制含有 CPC 0.01 重量%、水 99.99 重量%的组合物,以其为比较例 4 的组合物。需要说明的是,该组合物的 pH 为 6.7。

[0134] 按以下试验例 1~2 的方法研究得到的实施例 1~3 及比较例 1~4 的特性。需要说明的是,对于试验例 2,只对实施例 1 及比较例 4 的组合物进行评价。

[0135] 试验例 1 (细菌在牙齿表面的附着性试验)

[0136] 作为评价实施例 1~3 及比较例 1~4 的组合物抑制细菌对牙齿表面的附着性的效果的试验方法,预先在合成磷灰石表面涂布该组合物,通过电子显微镜观察 *S. mutans* 在其表面的附着量进行评价。具体顺序如下所述。需要说明的是,实施例 1~3 及比较例 1~4 的评价结果分别示于图 1~7。

[0137] (1) *S. mutans* 的培养

[0138] 作为口腔内细菌,使用为龋齿病原菌的变形链球菌 (*Streptococcus mutans*) 854S (*S. mutans*)。 *S. mutans* 使用在 triptic soy broth (Bacto™ Tryptic Soy Broth; Soybeen-Casein Digest Medium; Becton, Dickinson and Company 社制) 中添加 0.5% 酵母浸膏 (Bacto™ Yeast Extract; Becton, Dickinson and Company 社制) 得到的培养基 (TSBY), 在嗜氧条件下于 37℃ 进行培养。需要说明的是,使 *S. mutans* 形成生物薄膜时,将在 TSBY 中添加 5 重量%蔗糖得到的物质用作培养基。将 *S. mutans* 培养至对数增殖期后,以 570nm 波长测定吸光度 (SPECTRONIC 20A、SPECTRONIC 社制), 使用在 TSBY 中添加 5 重量%蔗糖至 1×10^5 cfu/mL 得到的培养基,调制 *S. mutans* 的悬浮液。

[0139] (2) 对磷灰石表面的处理

[0140] 在直径 22mm、深度 17.5mm 的圆柱状容器中取 4mL 实施例 1~3 或比较例 1~4 的组合物,将磷灰石试验板 (10×10×2mm、Pentax 株式会社制、磷灰石片 APP-101、表面抛光成镜面状) 浸渍在其中。在 37℃ 浸渍 12 小时后,取出磷灰石试验板,放入新的圆柱状容器,在蒸馏水中浸渍,洗涤 2 次,风干。

[0141] (3) *S. mutans* 在磷灰石表面增殖

[0142] 将用前述 (1) 的方法调制的 *S. mutans* 的悬浮液 4mL 分注到直径 22mm、深度 17.5mm

的圆柱状容器中,浸渍按上述(2)的方法用实施例1~3或比较例1~4的组合物处理的磷灰石试验板。在嗜氧条件下,于37℃培养12小时后,取出磷灰石试验板,按以下顺序用扫描型电子显微镜(SEM)观察其表面附着的*S. mutans*,观察其增殖状态。

[0143] (4) 用电子显微镜观察磷灰石表面上的*S. mutans*

[0144] 在1升蒸馏水中溶解0.01mol的卡可基酸钠和0.15mol的氯化钠,制作卡可基酸缓冲溶液(pH7.0±0.2)。将上述(3)的培养后的磷灰石试验板浸渍在保温于37℃的该卡可基酸缓冲溶液中,放置10分钟。将该操作进行2次,洗涤磷灰石试验板。

[0145] 将洗涤后的试验板浸渍在固定液(由1%戊二醛、0.01M卡可基酸钠、0.15M NaCl构成的溶液)中,放置10分钟。然后,取出试验板,再浸渍在新的同样的固定液中,放置30分钟,固定*S. mutans*。

[0146] 将试验板移入新的卡可基酸缓冲溶液中,浸渍15分钟进行洗涤,将该洗涤操作重复2次。然后,将试验板顺次在50%乙醇、70%乙醇、90%乙醇、95%乙醇(容量比)中各浸渍15分钟,最后将在100%乙醇中浸渍的操作重复2次,进行脱水(各15分钟)。

[0147] 然后,将该试验板浸渍在乙酸异戊酯中,将乙醇换成乙酸异戊酯。在乙酸异戊酯中浸渍的操作重复2次,第1次浸渍时间为30分钟,第2次浸渍为12小时。然后,通过临界点干燥装置进行干燥,将得到的试验板用离子镀膜机进行Pt-Pd涂覆,制作SEM观察用试验板,用SEM进行观察。

[0148] 试验例2(组合物在牙齿表面的吸附试验)

[0149] 作为评价组合物在牙齿表面的吸附的模型试验,使用水晶振子微平衡(以下称为QCM)测定装置(D300型、Q-Sense社制、作为磷灰石板使用Q-Sense Crystal QSX-327)进行评价。其评价方法利用在以一定频率振动的磷灰石表面吸附杀菌剂等成分时振动频率改变的性质。即,频率变化越大,表示吸附的成分的量越多。

[0150] 具体顺序如下所述。需要说明的是,实施例1及比较例4的组合物在牙齿表面的吸附情况的结果示于图8(横轴为经过时间、纵轴为频率的变化)。

[0151] 在QCM测定装置的测定室内放置磷灰石板,边以25MHz使其振动,边将蒸馏水导入室内,将磷灰石板浸渍在蒸馏水中(温度:23.5℃)。维持4分钟上述状态,确认振动数稳定地推移后,将实施例1或比较例4的组合物导入室内,将传感器放置在室内测定振动频率。导入组合物经过3分钟后,将室内的溶液换成蒸馏水,再测定振动频率。

[0152] 由试验例1的结果可知,以并用杀菌剂(CPC)及磷酸化普鲁兰糖的实施例1~3的组合物进行了表面处理的磷灰石表面几乎没有附着细菌。由试验例2的结果确认实施例1的组合物使频率迅速降低,测定频率显示在1分钟后降低至211Hz、2分钟后降低至220Hz、3分钟后降低至224Hz、2分钟以降接近平衡状态的状态。即,暗示在1分钟的浸渍处理中组合物吸附达到平衡状态(3分钟后的状态)的94%。另外,3分钟后频率仍在降低显示一旦吸附磷酸化普鲁兰糖和CPC,则基本上不发生剥离。综合以上结果,认为通过并用磷酸化普鲁兰糖和杀菌剂,一旦利用磷酸化普鲁兰糖保持杀菌剂,即使在洗涤后杀菌剂仍保持在磷灰石表面,所以能够有效地抑制细菌的繁殖。特别是由使用实施例1的组合物试验结果可知,杀菌剂迅速被吸附,即使是0.01重量%的极低浓度也能够发挥所希望的效果,另外效果持续12小时的长时间。

[0153] 另一方面,用缺少杀菌剂或磷酸化普鲁兰糖的比较组合物(比较例2~4)进行了

表面处理的磷灰石表面的细菌的附着性与用对照组合物（比较例 1）进行了表面处理的磷灰石表面基本没有差异，附着大量细菌（试验例 1）。另外，由试验例 2 的结果可知，比较例 4 的组合物只是在 CPC 溶液中浸渍时频率略降低 4.0Hz，与实施例 1 的组合物确认频率降低 224Hz 的结果相比，暗示仅含 CPC 的溶液在磷灰石表面吸附的 CPC 的量极少。由此可知，试验例 1 中的比较例 2、4，涂布的杀菌剂基本上没有保持在磷灰石表面而流出，所以认为与用对照组合物进行了表面处理的磷灰石表面同等程度地附着细菌。另外，试验例 1 中的比较例 3 在磷灰石表面只存在磷酸化普鲁兰糖，所以无法抑制细菌附着。由上述结果确认仅磷酸化普鲁兰糖的话没有抑制细菌附着的效果。

[0154] 由以上结果可知磷酸化普鲁兰糖对保持杀菌剂承担重要的作用，通过并用磷酸化普鲁兰糖和杀菌剂，可以长期抑制细菌附着。

[0155] 本发明的牙科口腔用组合物例如可以适用于漱口剂、牙膏剂、漱口液、口腔喷雾、对牙面或牙科用修补物的涂覆剂或贴剂、知觉过敏抑制剂、涂布在牙周袋上的牙周病治疗剂等。



图 1



图 2

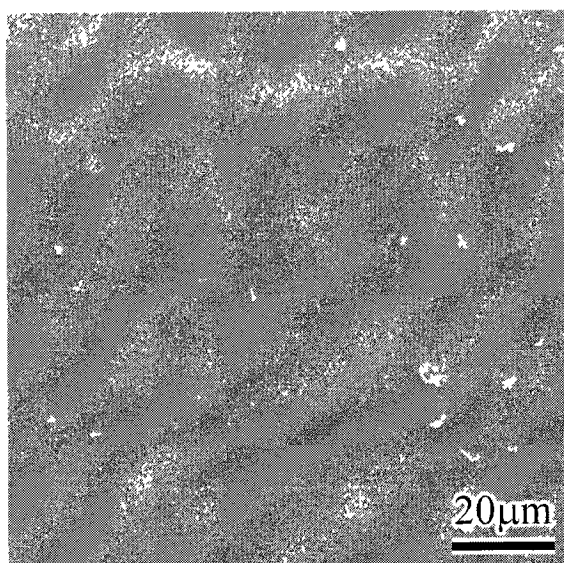


图 3

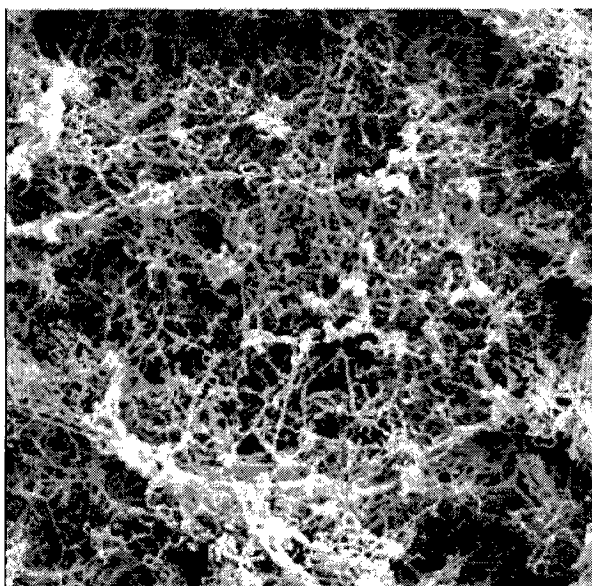


图 4

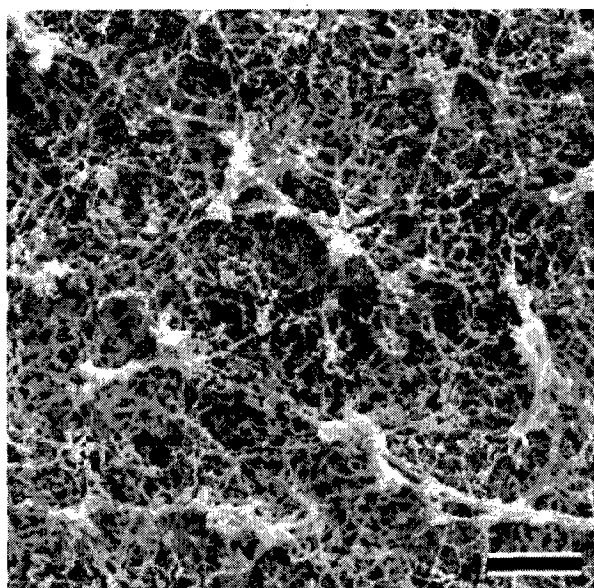


图 5

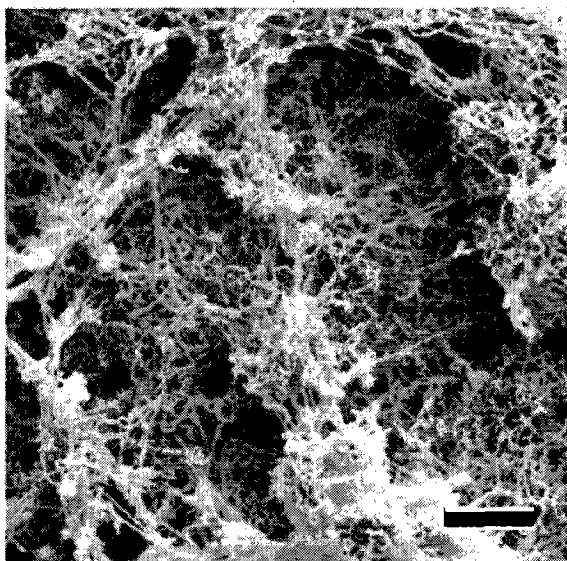


图 6

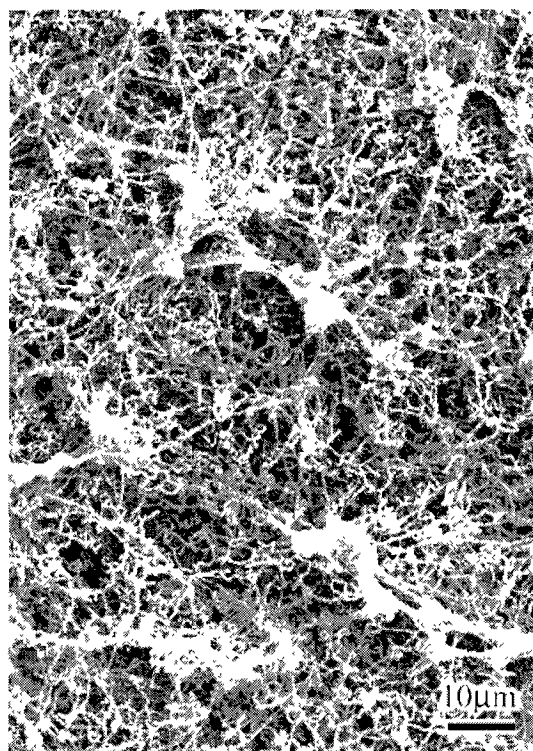


图 7

频率偏移 [MHz]

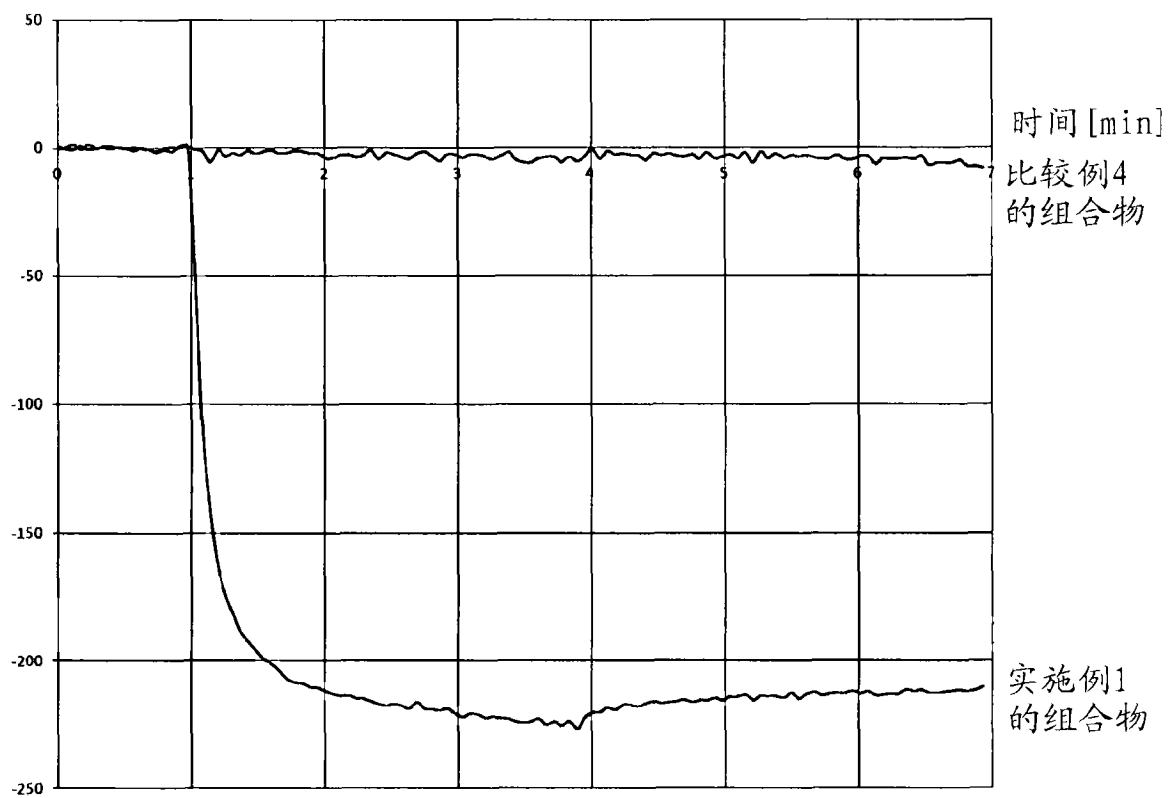


图 8