



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104023796 B

(45)授权公告日 2018.02.09

(21)申请号 201180075751.4

(22)申请日 2011.12.20

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104023796 A

(43)申请公布日 2014.09.03

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.06.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/066074 2011.12.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/095366 EN 2013.06.27

(73)专利权人 高露洁一棕榄公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 A.摩根 M.乔兹亚克 M.普伦西普

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

代理人 郑斌

(51)Int.Cl.

A61K 8/86(2006.01)

A61K 8/21(2006.01)

A61Q 11/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 1420757 A,2003.05.28,

CN 101977584 A,2011.02.16,

US 2007218018 A1,2007.09.20,

WO 0032160 A1,2000.06.08,

CN 1328441 A,2001.12.26,

EP 0190762 A2,1986.08.13,

CN 1420757 A,2003.05.28,

CN 101977584 A,2011.02.16,

US 2007218018 A1,2007.09.20,

WO 0032160 A1,2000.06.08,

CN 1328441 A,2001.12.26,

审查员 刘艳芳

权利要求书1页 说明书9页

(54)发明名称

口腔护理组合物

(57)摘要

本文公开了包含氟离子源、聚(环氧丙烷)/聚(环氧乙烷)共聚物和任选的微溶酸的组合物;以及使用和制备所述组合物的方法。

1. 一种口腔护理组合物,所述组合物包含:
氟离子源;和
聚(环氧丙烷)/聚(环氧乙烷)共聚物,其量有效提供可溶性氟离子在40℃下3个月后大于90%的回收率,其中所述聚(环氧丙烷)/聚(环氧乙烷)共聚物以所述组合物的2%-10%重量的量存在,其中所述组合物还包含以所述组合物总重量的0.01-0.5%的量存在的富马酸,
其中所述氟离子源以所述组合物总重量的0.01重量%-2重量%的量存在,
其中在未稀释形式中的pH为6.5-7.5,并且其中在使用期间,所述组合物的pH降低0.6-2个pH单位。
2. 权利要求1的组合物,其中所述聚(环氧丙烷)/聚(环氧乙烷)共聚物的分子量为8,000-18,000 g/mol,并且环氧乙烷含量为所述共聚物的30-90%重量。
3. 权利要求1或2的组合物,其中所述聚(环氧丙烷)/聚(环氧乙烷)共聚物的分子量为12,000-15,000 g/mol,并且环氧乙烷含量为所述共聚物的70-80 %重量。
4. 权利要求1或2的组合物,其中所述聚(环氧丙烷)/聚(环氧乙烷)共聚物选自:泊洛沙姆237;泊洛沙姆217;泊洛沙姆184;泊洛沙姆185;泊洛沙姆188;泊洛沙姆338;泊洛沙姆407;和其中的两种或更多种的组合。
5. 权利要求2的组合物,其中所述聚(环氧丙烷)/聚(环氧乙烷)共聚物选自泊洛沙姆237;泊洛沙姆188;泊洛沙姆338;泊洛沙姆407;和其中的两种或更多种的组合。
6. 权利要求1或2的组合物,其中所述聚(环氧丙烷)/聚(环氧乙烷)共聚物选自:泊洛沙姆338;泊洛沙姆407;和其中的两种或更多种的组合。
7. 权利要求1或2的组合物,其中所述聚(环氧丙烷)/聚(环氧乙烷)共聚物以所述组合物的2.5%-5%重量的量存在。
8. 权利要求1或2的组合物,其中所述富马酸以所述组合物总重量的0.01-0.25%的量存在。
9. 权利要求1或2的组合物,其中所述氟离子源选自氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、单氟磷酸钠、氟硅酸钠、氟硅酸铵、氟化胺、氟化铵、氟化钛、六氟硫酸盐、氟化银二胺、氟化铟10、氟化锌,和其中的两种或更多种的组合。
10. 权利要求1或2的组合物,所述组合物还包含钙离子源。
11. 权利要求10的组合物,其中所述钙离子源为磷酸三钙、羟基磷灰石、二水合磷酸二钙、焦磷酸钙、无定形磷酸钙,或它们的混合物,以所述组合物总重量的0.01-1%的量存在。
12. 权利要求1或2的组合物,其形式选自:漱口水、牙膏、牙胶、牙粉、非研磨胶、口腔护理摩丝、泡沫、口腔喷雾、锭剂、片剂、牙齿器具和宠物护理产品。
13. 权利要求1-12中任一项的组合物在制造用于增强氟化物向牙釉质的递送的药物中的用途。
14. 权利要求1-12中任一项的组合物在制造用于增强保护牙齿免于龋齿和蛀洞并提高对酸去矿物质化的耐性的药物中的用途。
15. 权利要求1或2的组合物,其特征在于,用于增强氟化物向牙釉质的递送。
16. 权利要求1或2的组合物,其特征在于,用于增强保护牙齿免于龋齿和蛀洞并提高对酸去矿物质化的耐性。

口腔护理组合物

[0001] 背景

[0002] 氟化物为用于对抗龋齿的最好的已知试剂之一。为了使氟化物有效,其必须可溶于配方并且当稀释后有效递送至釉质表面。制剂成分的选择在确定氟化物在使用时是否有效递送至釉质表面中起到关键的作用。因此,关键的是选择适当的配方赋形剂类型和水平,以确保人们得到在产品中加入的氟化物的全部益处。

[0003] 概述

[0004] 本发明人已观察到,在含氟化物的制剂中单独或与微溶酸组合地加入非离子嵌段共聚物(即,泊洛沙姆(poloxamer))增强其中的氟化物的生物利用度,随后增强氟化物吸收,并且使用这些制剂使釉质表面再矿化。

[0005] 本发明的一些实施方案提供一种口腔护理组合物,所述组合物包含:氟离子源、有效量的聚(环氧丙烷)/聚(环氧乙烷)共聚物;和任选的有效量的微溶酸,用于增强氟化物递送。

[0006] 其它实施方案提供增强氟化物向牙釉质的递送的方法,所述方法包括向有需要的受试者的口腔施用有效量的本文描述的任何组合物。

[0007] 此外,其它实施方案提供增强保护牙齿免于龋齿和蛀洞并提高对酸去矿物质化的耐性的方法,所述方法包括对有需要的受试者的口腔给予本文描述的组合物。

[0008] 还有其它实施方案提供本文描述的组合物在制造用于增强保护牙齿免于龋齿和蛀洞并提高对酸去矿物质化的耐性的药物中的用途。

[0009] 在一些实施方案中,所述组合物展现一定的Vickers硬度值(“VHN”),该值与可接受水平的釉质再矿化有关。

[0010] 详述

[0011] 洁齿剂(例如牙膏或牙胶)的pH应在中性或接近中性,以使制剂在使用前保持稳定。然而,在更加酸性的pH下,增强氟化物向牙釉质的递送。意外地发现,向含氟化物的组合物中加入适量的嵌段共聚物将提供在储存时稳定的组合物(保持接近中性pH),但是当使用时,将降低组合物的pH至足以增强氟离子向牙釉质的递送的程度。氟离子向牙齿的这样的增强递送导致牙釉质表面的再矿化。

[0012] 本文使用的术语“增强的递送”或“增强递送”指成分在目标部位提高的可用性或吸收,例如氟化物在牙釉质中提高的吸收。

[0013] 本发明人意外地发现,在含氟化物的组合物中存在一定量的嵌段共聚物和微溶酸提供这样的组合物:(1) 在包装和储存期间稳定;(2) 当在含水液体中稀释时(例如在刷拭期间),展示降低的pH;从而提供氟化物向牙釉质增强的递送。

[0014] 在一些实施方案中,在使用前,本发明的组合物的pH为约5-约9。在一些实施方案中,在使用前,本发明的组合物的pH为约6-约8。在其它实施方案中,在使用前,本发明的组合物的pH为约6.7-约7.3。在其它实施方案中,在使用前,本发明的组合物的pH为约6.8-约7.2。在一些实施方案中,在使用前,本发明的组合物的pH为约7。

[0015] 在一些实施方案中,本发明提供作为单相组合物的组合物。

[0016] 在典型的应用期间,将本发明的组合物(例如洁齿剂)在含水液体(例如,水或唾液)中稀释为约3:1,其中所述比率为液体:组合物。在一些实施方案中,在使用期间,组合物的pH降低约0.6-约1.5个pH单位。在一些实施方案中,组合物的pH降低约0.7-约1.4个pH单位。在一些实施方案中,在使用期间,组合物的pH降低约0.8-约1.3个pH单位。在一些实施方案中,在使用期间,组合物的pH降低约0.9-约1.2个pH单位。在一些实施方案中,在使用期间,组合物的pH降低约1个pH单位。

[0017] 在一些实施方案中,使用的时间段为约15秒-约180秒。在一些实施方案中,使用的时间段为约30秒-约120秒。在一些实施方案中,使用的时间段为约45秒。在一些实施方案中,使用的时间段为约60秒。在一些实施方案中,使用的时间段为约90秒。在一些实施方案中,使用的时间段为约120秒。

[0018] 在一些实施方案中,使用FDA专著#40评价釉质氟化物吸收(EFU)。在一些实施方案中,EFU可使用本领域技术人员已知的任何合适的手段来评价。

[0019] 在一些实施方案中,本发明的组合物包含氟离子源和聚(环氧丙烷)/聚(环氧乙烷)共聚物,其中共聚物以在储存时有效提供稳定制剂并且在使用期间递送有效量氟化物的量存在。在一些实施方案中,共聚物以有效保持组合物的pH在约6.5-约7.5范围的量存在。在一些实施方案中,共聚物以在使用期间有效将pH降低约1个pH单位的量存在。

[0020] 在一些实施方案中,共聚物以有效提供包含在初始制剂中的理论氟化物浓度的至少约40%的釉质氟化物吸收(例如EFU)的量存在。在一些实施方案中,共聚物以有效提供比合适的对照大至少30%的EFU的量存在。

[0021] 在一些实施方案中,共聚物选自:泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、泊洛沙姆237、泊洛沙姆217、泊洛沙姆124、泊洛沙姆184、泊洛沙姆185,和其中的两种或更多种的组合。在一些实施方案中,共聚物为泊洛沙姆338。在一些实施方案中,共聚物为泊洛沙姆407。在一些实施方案中,共聚物为泊洛沙姆188。在一些实施方案中,共聚物为泊洛沙姆124。

[0022] 在一些实施方案中,共聚物以所述组合物总重量的约0.1-约10%的量存在。在一些实施方案中,共聚物以所述组合物总重量的约2.5%-约5%的量存在。在一些实施方案中,共聚物以所述组合物总重量的约2.5%的量存在。在一些实施方案中,共聚物以所述组合物总重量的5%的量存在。

[0023] 本发明的一些实施方案还包含有效量的微溶酸。本文使用的术语“微溶酸”指在25℃下在水中的水溶解度为约0.1g/100 ml-约30 g/100 ml的酸。在一些实施方案中,微溶酸在25℃下在水中的水溶解度为约0.5g/100 ml-约15 g/100 ml。

[0024] 在一些实施方案中,微溶酸为有机微溶酸。在其它实施方案中,微溶酸为酸式磷酸盐。在一些实施方案中,微溶酸为酸式焦磷酸钠、磷酸铝钠、磷酸单钾,或它们的混合物。在一些实施方案中,微溶酸选自:富马酸、丙酸、戊酸,和其中的两种或更多种的组合。在一些实施方案中,微溶酸为富马酸。

[0025] 在一些实施方案中,微溶酸以所述组合物总重量的约0.01-小于约0.5%的量存在。在一些实施方案中,微溶酸以所述组合物总重量的约0.0125-小于约0.5%的量存在。在一些实施方案中,微溶酸以所述组合物总重量的约0.05-小于约0.5%的量存在。在一些实施方案中,微溶酸以所述组合物总重量的约0.1-小于约0.5%的量存在。在一些实施方案中,微溶酸以所述组合物总重量的约0.25-小于约0.5%的量存在。在一些实施方案中,微溶酸以所述组

合物总重量的约0.05%的量存在。

[0026] 在一些实施方案中,氟离子源选自氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、单氟磷酸钠、氟硅酸钠、氟硅酸铵、氟化胺(例如,N'-十八烷基三亚甲基二胺-N,N,N'-三(2-乙醇)-二氢氟化物)、氟化铵、氟化钛、六氟硫酸盐,和其中的两种或更多种的组合。

[0027] 在一些实施方案中,氟离子源选自氟化钠和单氟磷酸钠。在一些实施方案中,氟离子源包含氟化钠。在一些实施方案中,氟离子源以所述组合物总重量的约0.01%-约2%的量存在。在一些实施方案中,氟离子源以所述组合物总重量的约0.1%-约0.2%的量存在。

[0028] 在一些实施方案中,氟离子源以有效提供大于约1000 ppm氟离子的量存在。在一些实施方案中,氟离子源以有效提供大于约2000 ppm氟离子的量存在。在一些实施方案中,氟离子源以有效提供大于2250 ppm氟离子的量存在。在一些实施方案中,氟离子源以有效提供大于约2500 ppm氟离子的量存在。在一些实施方案中,氟离子源以有效提供大于约2750 ppm氟离子的量存在。

[0029] 在一些实施方案中,组合物还包含钙离子源。在一些实施方案中,钙离子源选自:磷酸三钙、羟基磷灰石、磷酸二钙脱水物、焦磷酸钙、无定形磷酸钙,和其中的两种或更多种的组合。在一些实施方案中,钙离子源包含磷酸三钙。

[0030] 在一些实施方案中,组合物包含约0.01%-约10%重量的钙离子源。在其它实施方案中,组合物包含约0.01%-约1%重量的钙离子源。在其它实施方案中,组合物包含约0.02%-约0.2%重量的钙离子源。在一些实施方案中,组合物包含约0.0775%重量的钙离子源。

[0031] 本发明的一些实施方案包含研磨剂。在一些实施方案中,研磨剂选自:碳酸氢钠、磷酸钙(例如,二水合磷酸二钙)、硫酸钙、沉淀碳酸钙、二氧化硅(例如,水合二氧化硅)、氧化铁、氧化铝、涂布的氧化铝、珍珠岩,和其中的两种或更多种的组合。在一些实施方案中,组合物包含所述组合物总重量的约15%-约70 %。

[0032] 在一些实施方案中,组合物包含小颗粒($d_{50} < 5$ 微米)分数为至少约5%的研磨剂。

[0033] 一些实施方案提供包含选自以下的阴离子表面活性剂的组合物:a. 高级脂肪酸甘油单酸酯单硫酸盐的水溶性盐(例如,氢化椰油脂肪酸的单硫酸盐化甘油单酸酯的钠盐,例如N-甲基N-椰油基牛磺酸钠、椰油甘油单酸酯硫酸钠);b. 高级烷基硫酸盐,例如,月桂基硫酸钠;c. 高级烷基-醚硫酸盐,例如,式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$,其中m为6-16,例如,10,n为1-6,例如,2、3或4,而X为Na或K(例如月桂醇聚醚-2硫酸钠($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$));d. 高级烷基芳基磺酸盐(例如十二烷基苯磺酸钠(月桂基苯磺酸钠));e. 高级烷基磺基乙酸盐(例如月桂基磺基乙酸钠(十二烷基磺基乙酸钠)、1,2-二羟基丙磺酸酯的高级脂肪酸酯、磺基月桂酸酯(sulfocolaurate)(N-2-乙基月桂酸酯钾磺基乙酰胺)和月桂基肌氨酸钠);f. 和它们的混合物。

[0034] “高级烷基”指例如,C₆₋₃₀烷基。在一些实施方案中,阴离子表面活性剂选自月桂基硫酸钠和醚月桂基硫酸钠。

[0035] 在一些实施方案中,阴离子表面活性剂以所述组合物的约0.3%-约4.5%重量的量存在。

[0036] 一些实施方案还包含选自阳离子表面活性剂、两性离子表面活性剂、非离子表面活性剂的表面活性剂,和其中的两种或更多种的组合。

[0037] 在一些实施方案中,组合物还包含湿润剂。在一些实施方案中,湿润剂选自甘油、

山梨醇、木糖醇,和其中的两种或更多种的组合。在一些实施方案中,组合物包含木糖醇。

[0038] 在一些实施方案中,组合物还包含除了聚(环氧丙烷)/聚(环氧乙烷)嵌段共聚物以外的聚合物。在一些实施方案中,另外的聚合物选自聚乙二醇、聚乙烯基甲基醚马来酸共聚物、多糖(例如,纤维素衍生物,例如羧甲基纤维素,或多糖胶,例如,黄原胶或角叉菜胶),和其中的两种或更多种的组合。

[0039] 一些实施方案还包含选自以下的抗菌剂:卤代二苯基醚(例如,三氯生)、木兰醇衍生物、草本提取物或精油(例如,迷迭香提取物、茶提取物、百里酚、薄荷醇、桉叶脑、香叶醇、香芹酚、柠檬醛、日柏酚、儿茶酚、水杨酸甲酯、表没食子酸、表没食子酸盐、没食子酸、米斯瓦克(miswak)提取物、沙枣提取物)、双胍防腐剂(例如,氯己定、阿来西定或奥替尼啶)、季铵化合物(例如,西吡氯铵(CPC)、苯扎氯铵、十四烷基氯化吡啶鎓(TPC)、N-十四烷基-4-乙基氯化吡啶鎓(TDEPC))、酚类防腐剂、海克替啶、奥替尼啶、血根碱、聚维酮碘、地莫匹醇、5-正辛酰-3'-三氟甲基-水杨酰苯胺(salifluor)、金属离子(例如,锌盐,例如,柠檬酸锌、亚锡盐、铜盐、铁盐)、血根碱、蜂胶和氧合剂(例如,过氧化氢、缓冲的过氧硼酸钠或过氧碳酸钠)、邻苯二甲酸及其盐、单过氧邻苯二甲酸或其盐或酯、硬脂酸抗坏血酸酯、油酰基肌氨酸、烷基硫酸酯、磺基琥珀酸二辛酯、N-水杨酰苯胺、度米芬、地莫匹醇、辛哌醇或另一种哌啶子基衍生物、烟酸制备物、亚氯酸盐;和其中的两种或更多种的组合。

[0040] 在一些实施方案中,抗菌剂以所述组合物总重量的约0.01%-约5%的量存在。在其它实施方案中,抗菌剂为三氯生。在一些实施方案中,三氯生以所述组合物总重量的0.01-1%的量存在。一些实施方案提供组合物,其中三氯生以所述组合物总重量的约0.3%的量存在。

[0041] 本发明的一些实施方案提供方法,以:(i)降低或抑制形成龋齿,(ii)降低、修复或抑制釉质的龋齿前损害,例如,通过定量的光诱导荧光(QLF)或电龋齿测量(ECM)检测,(iii)降低或抑制去矿物质化和促进牙齿的再矿化,(iv)降低或抑制牙龈炎,(v)清洁牙齿和口腔,(vi)降低腐蚀,(vii)增白牙齿;和/或(viii)促进整个身体健康。

[0042] 在一些实施方案中,组合物为牙膏形式。

[0043] 一些实施方案还包含抗结石剂。在一些实施方案中,抗结石剂为聚磷酸盐,例如,焦磷酸盐、三聚磷酸盐或六偏磷酸盐,例如,钠盐形式。

[0044] 在一些实施方案中,组合物包含一种或多种另外的研磨剂,例如二氧化硅研磨剂,例如平均粒径高达约20微米的沉淀二氧化硅,例如Zeodent 115[®],由J. M. Huber销售。其它可用的研磨剂还包括偏磷酸钠、偏磷酸钾、硅酸铝、煅烧的氧化铝、膨润土或其它硅质材料,或它们的组合。

[0045] 本文可用的二氧化硅研磨剂以及其它研磨剂通常平均粒径为约0.1-约30微米,约5-约15微米。二氧化硅研磨剂可来自沉淀二氧化硅或二氧化硅凝胶,例如在Pader等人的美国专利号3,538,230和Digiulio的美国专利号3,862,307中描述的二氧化硅干凝胶,二者通过引用结合到本文中。具体的二氧化硅干凝胶以商品名Syloid[®]由W. R. Grace & Co., Davison Chemical Division销售。沉淀二氧化硅材料包括以商品名Zeodent[®]由J. M. Huber Corp.销售的那些,包括名称为Zeodent 115和119的二氧化硅。这些二氧化硅研磨剂描述于Wason的美国专利号4,340,583,其通过引用结合到本文中。

[0046] 在一些实施方案中,研磨剂材料包含大分数的非常小的颗粒,例如, $d_{50} < 5$ 微

米,例如,d50为约3-约4微米的小颗粒二氧化硅 (SPS),例如Sorbosil AC43[®] (Ineos)。这样的小颗粒特别可用于目标为减少过敏的制剂。小颗粒组分可与第二种较大颗粒的研磨剂组合存在。在某些实施方案中,例如,制剂包含约3-约8% SPS和约25-约45%的常规研磨剂。

[0047] 特别可用于本发明的实践的低吸油二氧化硅研磨剂以商品名Sylodent XWA[®]由Davison Chemical Division of W. R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203销售。Sylodent 650 XWA[®]为可用于本发明的实践的低吸油二氧化硅研磨剂的一个实例,其为二氧化硅水凝胶,由胶态二氧化硅的颗粒组成,水含量为29%重量,平均约7-约10微米直径,并且吸油小于约70 cc/100 g二氧化硅。研磨剂以约10-约60%重量的浓度存在于本发明的口腔护理组合物中,在其它实施方案中,约20-约45%重量,在另一实施方案中,约30-约50%重量。

[0048] 本发明的口腔护理组合物还可包含当刷拭口腔时提高产生的泡沫量的剂。提高泡沫量的剂的说明性实例包括但不限于聚氧乙烯和某些聚合物,包括但不限于藻酸盐聚合物。聚氧乙烯可提高泡沫的量和通过本发明的口腔护理载体组分产生的泡沫的厚度。聚氧乙烯还通常称为聚乙二醇(“PEG”)或聚环氧乙烷。适用于本发明的聚氧乙烯的分子量为约200,000-约7,000,000。在一种实施方案中,分子量为约600,000-约2,000,000,在另一实施方案中,约800,000-约1,000,000。Polyox[®]为由Union Carbide生产的高分子量聚氧乙烯的商品名。

[0049] 按重量计,聚氧乙烯可以本发明的口腔护理组合物的口腔护理载体组分的约1%-约90%的量存在,在一种实施方案中,约5%-约50%,在另一实施方案中,约10%-约20%。发泡剂在口腔护理组合物中的剂量(即,单一剂量)为约0.01-约0.9 %重量,约0.05-约0.5%重量,在另一实施方案中,约0.1-约0.2 %重量。

[0050] 本发明的口腔护理组合物还可包含矫味剂。用于本发明的实践的矫味剂包括但不限于精油以及各种矫味的醛、酯、醇和类似的材料。精油的实例包括荷兰薄荷、胡椒薄荷、冬青、黄樟、丁香、鼠尾草、桉树、马郁兰、肉桂、柠檬、酸橙、柚子和橙子的油。还可用的是诸如薄荷醇、香芹酮和茴香脑的化学品。某些实施方案采用胡椒薄荷和荷兰薄荷的油。矫味剂可以约0.1-约5%重量和约0.5-约1.5%重量的浓度加入到口腔组合物中。在单独的口腔护理组合物剂量(即,单一剂量)中,矫味剂的剂量为约0.001-0.05%重量,在另一实施方案中,约0.005-约0.015 %重量。

[0051] 在一些实施方案中,当非阳离子抗菌剂或抗菌剂(例如,三氯生)包括在任何洁齿剂组分中时,还可包括约0.05-约5%的剂,其增强这些剂的递送和保留和它们在口腔表面上的保留。可用于本发明的这样的剂公开于美国专利号5,188,821和5,192,531;且包括合成的阴离子聚合聚羧酸酯,例如马来酸酐或酸与另一种可聚合的烯属不饱和单体的1:4至4:1共聚物,优选分子量(M.W.)为约30,000-约1,000,000,最优选约30,000-约800,000的甲基乙烯基醚/马来酸酐。这些共聚物可例如作为Gantrez得到,例如,AN 139 (分子量500,000),AN 119 (分子量250,000)并优选S-97药物级(分子量700,000),可得自ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805。增强剂(当存在时)以约0.05-约3%重量的量存在。

[0052] 其它有效聚合物包括这些:例如马来酸酐与丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮或乙烯的1:1共聚物,后者可作为例如Monsanto EMA No. 1103(分子量

10,000) 和EMA Grade 61得到;以及丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯或甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯、异丁基乙烯基醚或N-乙烯基-2-吡咯烷酮的1:1共聚物。

[0053] 在制备口腔护理组合物中,有时需要加入一些增稠材料,以提供期望的稠度或稳定或增强制剂的性能。在某些实施方案中,增稠剂为羧基乙烯基聚合物、角叉菜胶、羟乙基纤维素和纤维素醚的水溶性盐,例如羧甲基纤维素钠和羧甲基羟乙基纤维素钠。还可加入天然胶,例如刺梧桐胶、阿拉伯胶和黄蓍胶。胶态硅酸铝镁或细微分散的二氧化硅可用作增稠组合物的组分,以进一步改进组合物的质地。在某些实施方案中,使用其量为组合物总重量的约0.5%-约5.0%重量的增稠剂。

[0054] 在一些实施方案中,本发明的组合物可如下配制。首先将泊洛沙姆溶解于配方量的水中。接着,将氟化物盐、增甜剂和任何其它水溶性赋形剂加入到含有泊洛沙姆的混合物中,混合直至溶解。在单独的容器中,将聚合物胶/粘合剂加入到湿润剂中,混合直至分散。随后将聚合物/湿润剂混合物加入到上述泊洛沙姆/盐混合物中,混合以产生凝胶相。随后在合适的容器中将研磨剂加入到凝胶相中,在真空下混合,以产生光滑的洁齿剂。最后,将表面活性剂、矫味剂和微溶酸加入到洁齿剂,在真空下混合直至均匀。

[0055] 从始至终使用的范围用作描述在该范围内的每个和所有值的缩写。可选择在该范围内的任何值作为范围的端点。此外,本文引用的所有参考文献通过引用而全文结合到本文中。在本公开中的定义与引用的参考文献冲突的情况下,以本公开为准。应理解的是,当描述制剂时,如本领域惯常那样根据它们的成分来描述,而不管在其制备、储存和使用时,这些成分可能在实际的制剂中彼此反应,并且,这样的产物旨在被所描述的制剂涵盖。

[0056] 以下实施例进一步描述和证明在本发明的范围内的说明性实施方案。给出实施例仅用于说明,不应看作是限制本发明,因为在不偏离本发明的精神和范围下,许多变化是可能的。除了本文显示和描述的那些以外,本发明的各种修改对于本领域技术人员来说应该是显而易见的,并且预期落入所附权利要求的范围内。

实施例

[0057] 实施例1

[0058] 表1 (以下) 描述根据本发明的一些实施方案(配方I-VI) 和对比实施例(CI-CIV) 的组合物的制剂。

[0059] 表1

[0060]

成分	I	II	III	IV	V	VI	CI	CH	CHH	CIV
山梨醇	39.5	39.5	39.5	39.5	39.5	39.5	39.5	39.5	39.5	39.5
水	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量
研磨剂	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
二氧化硅										
二氧化硅	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
增稠剂										
聚乙二醇 600	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
月桂基硫 酸钠	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
氯化钠	1.105	1.105	1.105	1.105	1.105	1.105	1.105	1.105	1.105	1.105
香料	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
黄原胶	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
苯甲酸钠	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
糖精钠	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
PEO-PPO 嵌段共聚 物	5	5	5	5	5	5	--	1.5	5	5
雷马酸	--	0.05	0.0125	0.35	--	0.05	--	0.05	0.5	--
酸式焦磷 酸钠	--	--			0.23		--	--	--	0.5
磷酸三钙						0.0775				
磷酸二氢 钠							1.05			
焦磷酸四 钾							0.63			
氢氧化钠 -50% FCC							0.5			

[0061] 实施例2

[0062] 根据FDA专著方法#40评价釉质氟化物吸收(EFU),除了使用0.1M乳酸和0.2% Carbopol 907的溶液形成龋齿损害,并且在pH为5.0下,用羟基磷灰石(HAP) 50%饱和。该方法涉及首先使用上述形成损害的溶液在釉质样品上形成人造龋齿损害。样品随后用去离子水漂洗,随后用相应的洁齿剂的浆料(1份糊膏:3份水)处理。接着,经处理的样品用HC10₄溶液蚀刻15秒,以除去递送的氟离子;蚀刻溶液随后用总离子强度调节缓冲液(TISAB)缓冲至pH 5.2,并且通过离子选择性电极(ISE)分析氟离子。基于校准曲线,测定每一种溶液的氟化物含量。

[0063] 表2

[0064]

组合物	平均EFU	STDEV
CI	1430	57
I	2293	59
II	2883	76

[0065] 在表2 (以上) 中描述的数据证明, 比起不含本文描述的发明组合的组合物, 本发明的组合物向釉质递送氟化物至显著更高的程度。

[0066] 实施例3

[0067] 除了釉质氟化物吸收以外, 使用模拟体内龋齿形成的Vickers硬度方法, 还分析组合物促进釉质损害再矿化的能力。该实验涉及周期处理方案, 包括使用去矿物质化溶液, 使釉质样品受到4小时/天酸刺激, 以及四次1分钟洁齿剂处理。处理后, 样品用DI水漂洗, 并且储存在再矿化溶液中。将该方案重复20天。20天后, 通过测量在处理后的样品的表面微硬度变化和初始微硬度, 确定再矿化的程度。

[0068] 表3 (以下) 说明在20天处理后的表面微硬度变化。在表3中描述的数据证明, 比起不含本文描述的发明组合的含氟组合物, 20天后, 本发明的示例性组合物 (配方II) 促进釉质损害再矿化至显著更大的程度。

[0069] 表3

[0070]

组合物	硬度 (VHN)	STD
CI	10.7	1.1
II	61.1	3.9

[0071] 实施例4

[0072] 使用Vickers硬度方法, 还分析含有钙离子源的本发明的示例性组合物促进釉质损害再矿化的能力。如实施例3 (以上) 中描述的进行实验。将该方案重复10天。10天后, 通过测量在处理后的样品的表面微硬度的变化和初始微硬度, 确定再矿化的程度。

[0073] 在表4 (以下) 中描述的数据进一步说明, 比起不含本文描述的发明组合的含氟组合物, 10天后, 本发明的示例性组合物 (例如配方II和VI) 促进釉质损害再矿化至显著更大的程度。

[0074] 表4

[0075]

组合物	硬度 (VHN)	STD
CI	12.9	1.0
II	53.1	4.0
VI	70.9	6.8

[0076] 实施例5

[0077] 评价本发明的示例性组合物为制剂提供氟化物稳定性的能力。结果在表5 (以下) 中报道。

[0078] 表5

[0079]

组合物	初始 pH	初始可溶性氟化物	可溶性氟化物, 3 个月, 40 °C
CIV	6.93	3720	n/a
配方 II	7.18	5206	5200
配方 V	7.13	4808	4703

[0080] 在表5 (以上) 中描述的数据证明, 当加速老化后, 本发明的组合物 (例如配方II和配方V) 提供 > 90% 可溶性氟化物回收率, 而不包括本发明人发现的发明组合的对比组合物 (CIV) 不能保持足够水平的氟化物稳定性。