

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 7/16



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99802469.4

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1168436C

[22] 申请日 1999.1.28 [21] 申请号 99802469.4

[30] 优先权

[32] 1998. 2. 3 [33] US [31] 09/018,127

[86] 国际申请 PCT/US1999/002022 1999.1.28

[87] 国际公布 WO1999/038480 英 1999.8.5

[85] 进入国家阶段日期 2000.7.27

[71] 专利权人 高露洁 - 棕榄公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 J·C·布拉姆斯 S·A·鲁彻斯

F·G·肖德斯 A·加法

S·沙皮洛

审查员 卫 军

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

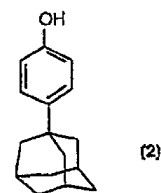
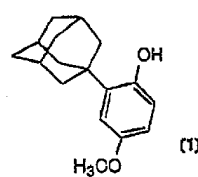
代理人 王其灏

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 抗牙斑口腔用组合物及其用途

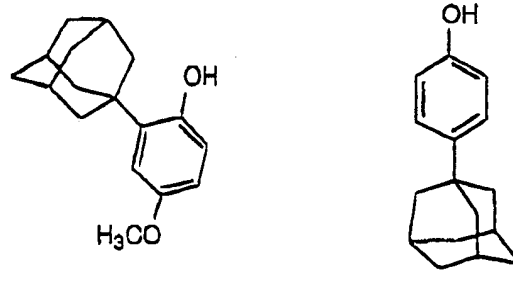
[57] 摘要

一种口腔用组合物, 包括口腔可接受的载体和有效抗牙斑量的至少一种具有式(1)和(2)的基本上不溶于水的非阳离子型抗菌剂。



1. 一种口腔用组合物，包括口可接受的载体和有效抗牙斑量的至少一种具有下式的基本上不溶于水的非阳离子型抗菌剂及其混合物

10



15

2. 权利要求1的组合物，其中该口腔用组合物中抗菌剂的数量范围以重量计占0.003-5.0%。

3. 权利要求1的组合物，其中该组合物中包含阴离子型聚羧酸酯抗菌增强剂。

4. 权利要求3的组合物，其中该阴离子型聚羧酸酯为乙烯基醚马来酐共聚物。

20

5. 根据权利要求1的组合物，其中该组合物的剂型为嗽口剂。

6. 根据权利要求1的组合物，其以洁齿剂的形式存在，并且含有牙齿可接受的磨光剂以及含水和保湿剂的载体。

7. 权利要求1所定义的组合物在制备促进口腔卫生的药物中的用途。

抗牙斑口腔用组合物及其用途

5

发明背景

发明领域

本发明涉及一种含有基本上不溶于水、非阳离子型抗菌酚化合物的抗菌抗牙斑口腔用组合物，以下将对其进行更为完整地描述。

现有技术

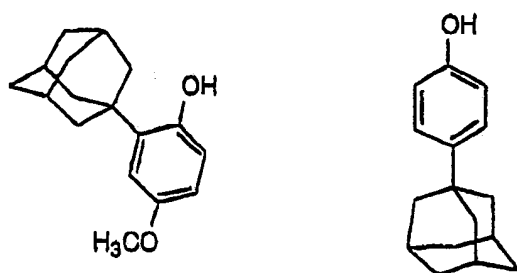
- 10 口腔牙斑是一种在牙齿上形成的软沉积，它与沉积在牙齿上的坚硬钙化的牙石相对应。与牙石不同的是，牙斑可在牙齿表面的任何部位形成，尤其包括牙缘。因此，除了难看以外，它还意味着龈炎的发生。

- 本领域中已将阳离子型抗菌物质如洗必太、氯化苯铈和十六烷基吡啶氯化物作为抗菌抗牙斑剂用于口腔用组合物中。但是，这些药剂与阴离子物质成分如
15 口腔用组合物诸如牙膏和嗽口剂等的有效性能所需的阴离子型表面活性剂合用时一般不会有效。非阳离子抗菌物质可以与口腔用组合物中的阴离子组分相容，而卤化的非阳离子对羟基联苯醚类如三氯生已作为抗菌抗牙斑剂在与口腔用组合物制剂中所用的保湿剂、磨擦剂和增稠剂等中性物质混合时而被有效地用于口腔用组合物中。

- 20 已知酚和被烷基取代的酚为广泛使用的抗菌剂。但仍难预测这些抗菌剂被混入口腔用组合物载体中时作为抗牙斑剂的功能性。例如，麝香草酚（2-异丙基-5-甲基酚）是一种商用口腔冲洗制剂中的活性抗菌剂，但是却认为它的抗菌活性较低并且可能不足，例如它的活性仅仅是三氯生活性的一小部分。

发明概括

- 25 本发明提供了一种口用抗牙斑组合物，该组合物包含口腔可接受的载体和有效抗牙斑量的至少一种基本不溶于水的非阳离子的被金刚烷基取代的酚抗菌剂及其混合物，该抗菌剂具有下式：



虽然已知被金刚烷基取代的酚化合物（化学文摘登记号 41031-50 和 29799-07-03），但它们作为抗牙斑剂被口腔可接受的载体携带的应用在现有技术中仍是未知的。

5 优选实施方案详述

本发明的口腔用组合物中包含无毒、有效抗牙斑量的被金刚烷基取代的酚化合物，通常该化合物的含量以重量计约为 0.003-5%，优选约为 0.005-3%，更优选约为 0.02-1%。

为增强被金刚烷基取代的酚抗菌剂的抗菌活性，该口腔用组合物中可包含抗
10 菌增强剂。现有技术如美国专利 5,188,821 和 5,192,531 已知这些抗菌增强剂可与不溶于水的非阳离子型抗菌化合物合用。

实施本发明所用的优选的抗菌增强剂包括天然或合成的分子量约为 1,000-5,000,000，优选为 30,000-500,000 的阴离子聚合的聚羧酸酯。合成的阴离子聚合的聚羧酸酯类一般以它们的自由酸的形式被应用，优选为部分更优选为完全中和
15 的水溶性碱金属（如钾以及优选为钠）或铵盐。优选 1:4-4:1 的马来酐或酸与另一种可聚合的烯键不饱和单体的共聚物，优选为分子量(M.W)约为 30,000-1,000,000，优选为 30,000-500,000 的甲基乙烯基醚 / 马来酐。这些共聚物都是可获得的，如 Gantrez®、AN139(M.W.500,000)、AN119(M.W.250,000)；优选为 GAF 公司的药用级(M.W.70,000)的 S-97。

20 其它用于实施本发明中的的聚合的聚羧酸酯类包括 1:1 的马来酐与丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸羟乙基酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮或乙烯的共聚物，后者是可获得的，如 Monsanto EMA®No1103, M.W.10,000 和 Grade 61，这些聚羧酸酯还包括 1:1 的丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯或甲基丙烯酸羟乙基酯、丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸异丁酯、异丁基乙烯基醚或 N-乙烯基-2-吡咯烷酮的共聚物。

25 其它有效用的聚羧酸酯化合物包括马来酐和苯乙烯、异丁烯或乙基乙烯基

醚、聚丙烯酸、聚衣康酸和聚马来酸的共聚物。而 M.W 低至 1,000 的磺基丙烯酸低聚物可由 Uniroyal®ND-2 获得。

在本发明的实施中还可采用所谓的羧基乙烯基聚合物，它可以从商业上获得，如购自 B.F.Goodrich 的商标为 Carbopol®934、940 和 941 的物质。这些聚合物由与约 0.75%-2.0% 的交联剂聚烯丙基蔗糖或聚烯丙基季戊四醇交联的凝胶水溶性聚丙烯酸聚合物组成，这些交联剂的 M.W 最高为 4-5 百万或更大。

采用该抗菌增强剂时，其在本发明组合物中的重量数约为 0.05-5%，优选约为 0.1-3%。

在本发明中可选择将线性分子脱水的聚磷酸盐用作抗牙石剂。已知它们一般以其被水溶性碱金属（如钾或优选钠）或铵盐的完全或部分被中和的形式被使用，或以它们的任意混合物形式被使用。代表性的实施例包括三多磷酸钠、焦磷酸三价一钠、焦磷酸三价二钠、焦磷酸单价三钠和焦磷酸四钠、相应的钾盐等。在本发明中，可以将它们以约 0.1-3% 的重量数用于口腔用组合物中，经常为 1-2.5%，更经常为 1.5-2%，尤其约为 2%。特别理想的抗牙石剂为焦磷酸四碱金属盐如焦磷酸四钠和四钾以及它们的混合物。

在本发明的口腔用组合物中也适合含有氟化物离子以提供防龋效果。这些物质为无机氟化盐如可溶性碱金属氟化盐如氟化钠和氟化钾，氟化铵，一氟磷酸钠，和六氟硅酸钠，优选碱金属和锡的氟化物如氟化钠和氟化亚锡，一氟磷酸钠及其混合物。

在该口腔用组合物中供氟盐的量一般为以重量计浓度约为 0.0005-3.0%。可以使用任何最低数量的这种盐，但优选使用充足的氟化物盐以释放出约 300-2,000ppm，更优选约为 800-1,500ppm 的氟化物离子。

本发明口腔用组合物可以是组分的溶液如嗽口剂，也可以是半固体如牙膏或凝胶洁齿剂或口香糖或固状锭剂。

在本发明的一方面，如果该口腔用组合物为凝胶或膏，则其中含有口部可接受的载体，包括含保湿剂的水相，这些保湿剂优选甘油或山梨醇或烯化二醇如聚乙二醇或丙二醇，其中水的量以重量计一般约为 15-40%，而甘油、山梨醇和 / 或烯化二醇（优选为丙二醇）的总量以重量计一般约为口腔用组合物的 20-75%，更常用为以重量计约 25-60%。

如果该口腔用组合物的性状基本上为半固体或膏如牙膏或凝胶，则洁齿剂赋

形剂可含有牙齿可接受的磨擦剂物质如碳酸氢钠或不溶于水的磨擦剂物质如偏磷酸钠、偏磷酸钾、磷酸三钙、二水化磷酸二钙、无水磷酸钙、焦磷酸钙、碳酸钙、硅酸铝、水合氧化铝、煅氧化铝、二氧化硅、膨润土及其混合物。

在膏或凝胶组合物中磨擦剂物质的重量浓度一般约为 10-60%，优选在凝胶中
5 约为 10-30%而在软膏中约为 25-60%。

牙膏和凝胶洁齿剂一般含有约 0.1-10%重量，优选约 0.5-5%重量的天然或合成的增稠剂或胶凝剂。适宜的增稠剂或胶凝剂包括爱尔兰藓、iota-角叉菜聚糖、kappa-角叉菜聚糖、西黄蓍胶、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟乙基丙基纤维素、羟丁基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素和羧甲基纤维素钠。

10 在本发明的一方面，如果该口腔用组合物的性状基本上为液体如嗽口剂或口腔冲洗剂，则其载体一般为水-醇混合物。一般来说，水与醇的重量比范围约为 3:1-10:1，优选约为 4:1-6:1。该醇为无毒醇如乙醇或异丙醇。保湿剂如甘油、山梨醇或烯化二醇如聚乙二醇或优选为丙二醇，其用量以重量计约为 10-30%。嗽口剂一般含有以重量计约 50-85%的水、约 0-20%的无毒醇和约 10-40%的保湿剂。

15 本发明的组合物中使用有机表面活性剂以增强预防疾病的作用并有助于使被金刚烷基取代的酚抗菌剂经过口腔时得到充分完全地分散。该有机表面活性物质优选为阴离子型，适宜的实例包括水溶性的高级脂肪酸单硫酸单甘油酯的盐诸如氢化椰子油单硫酸化脂肪酸单甘油酯的钠盐；高级烷基硫酸盐诸如十二烷基硫酸钠；烷基芳基磺酸盐诸如十二烷基苯基磺酸钠；高级烷基磺基乙酸盐；1,2-二羟基
20 丙烷磺酸盐的高级脂肪酸酯类和基本饱和的低级脂肪族氨基酸羧基化合物的高级脂族酰胺类诸如在脂肪酸上具有 12 到 16 个碳原子的高级脂族酰胺类；烷基或酰基和烷氧基牛磺酸等。最后所提到的酰胺类和牛磺酸盐的实例为 N-月桂酰肌氨酸和 N-月桂酰、N-肉豆蔻酰或 N-棕榈酰肌氨酸的钠、钾和乙醇胺盐，这些物质基本不含皂或高级脂肪酸物质以及 N-甲基-N-椰基（或油酰基或棕榈酰基）牛磺酸类。

25 可以使用任何合适的调味剂和甜味剂。适宜的调味剂组分的实例为调味油如薄荷油、欧薄荷油、冬青油、黄樟油、丁子香油、鼠尾草油、桉树油、肉桂油、柠檬油和橙油以及水杨酸甲酯。适宜的甜味剂包括蔗糖、乳糖、麦芽糖、木糖醇、磺酸钠、紫苏亭、天冬氨酰苯基丙氨酸甲基酯、糖精等。适宜的调味和甜味剂可以分别或共同约占该制剂的 0.1%-5%或更多。

30 本发明的口腔用组合物中也可含有以重量计约为 0.1-10%浓度的用于减小牙

齿敏感度的试剂如氯化锶、硝酸钾和柠檬酸钾。

在本发明的口腔用组合物中可含有的各种其它物质包括增白剂如过氧化脲、过氧化氢；防腐剂如苯甲酸钠；维生素和叶绿素化合物。该组合物中如果存在这些佐剂，那么它们的量以基本不对所需性状和特性产生不利影响为宜。

5 本发明的口腔用组合物可通过适宜的混合组分的方法制得。例如，在制备嗽口剂中，将被金刚烷基取代的酚抗菌剂分散在组分的混合物如醇、保湿剂、表面活性剂中；随后加入盐如氟化钠和调味剂并进行混合；接着在真空下将这些组分混合约 15-30 分钟；然后将所得的嗽洗产品包装。洁齿剂可类似地制得，但在其制备的最后或倒数第二步中另外要加入增稠剂和磨光剂。

10 可通过以下方法将本发明的组合物合入锭剂、口香糖或其它产品中，如将其搅拌加入热树胶基质中或在其外表面包上一层树胶基质，例如这些物质为适当含有常规的增塑剂或软化剂、食糖或其它的甜味剂或糖类如葡萄糖、山梨醇等的节路顿胶、胶乳、聚乙酸乙烯酯树脂类。

在片剂或锭剂中的赋形剂或载体为非致龋齿的固体水溶性多羟基醇(多元醇)
15 如甘露醇、木糖醇、山梨醇、麦芽糖醇，氢化淀粉水解产物氢化葡萄糖，氢化二糖类或氢化多糖类，这些物质在整个组合物中的量以重量计约占 90-98%。可用盐如碳酸氢钠、氯化钠、碳酸氢钾或氯化钾来全部或部分地代替多元醇载体。在片剂或锭剂配方中可含有以重量计约占 0.1-5%的微量的片剂润滑剂以方便片剂和锭剂的制备。合适的润滑剂包括植物油如椰子油、硬脂酸镁、硬脂酸铝、滑石、淀粉和 Carbowax®。
20

锭剂配方中含有约 2%的树胶作为阻挡剂以形成与片剂光滑外表相对的发亮的表面。合适的非致龋齿树胶包括 kappa-角叉菜聚糖、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、Gantrea®等等。

可以用包衣材料如蜂蜡、虫胶、羧甲基纤维素、聚乙烯 / 马来酐共聚物或 k-
25 角叉菜胶聚糖锭剂或片剂进行任意包衣以进一步延长片剂或锭剂溶于口中的时间。未包衣的片剂或锭剂溶解慢，活性成分持续释放的速度约为 3-5 分钟。因此，本发明的固体制剂片剂和锭剂组合物使牙齿与活性成分在口腔内的接触时间更长。。

以下实施例进一步解释了本发明，但是应该理解本发明并不限于这些实施
30 例。除非另加说明，本文及所附权利要求书中所指出的所有的用量和比例都以重

量计。

实施例

采用以下成分制备嗽口剂:

成分	组合物 A (克)	组合物 B (克)
甘油 (99.7%原料)	10.0	10.000
山梨醇 (70%原料)	10.0	10.000
乙醇	15.0	15.0
丙二醇	15.0	15.0
十二烷基硫酸钠	0.3	0.3
牛磺醇	0.3	0.300
氟化钠	0.243	0.243
p-(1-金刚烷基)酚	0.03	—
2-(1-金刚烷基)p-甲酚	—	0.03

根据测定细菌生长被完全抑制时嗽口剂的最小 ppm 浓度的 MIC (最小抑制浓
5 度) 试验来对嗽口剂组合物 A 和 B 的抗菌功效进行评估。MIC 越小, 则受试的嗽
口剂的抗菌活性越大。以水为对照。在美国专利号 5,275,805 的第 11 栏第 54-68
行中对这些 MIC 试验进行了更为详尽地描述, 本文在此对该描述加以引用。

将 MIC 试验的结果记载成下表。

表

粘放线菌 (*A. viscosus*)
(以 ppm 计的 MIC)

嗽口剂 A	15.6
嗽口剂 B	15.6
对照 (水)	<125

10 表中记录的结果表明含有被金刚烷基取代的酚的嗽口剂是一种有效的抗牙斑
口腔用组合物。