

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 7/16

A61K 7/48

C08L 83/04



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00819975.2

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1204870C

[22] 申请日 2000.10.25 [21] 申请号 00819975.2

[86] 国际申请 PCT/US2000/029384 2000.10.25

[87] 国际公布 WO2002/034221 英 2002.5.2

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.21

[71] 专利权人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 T·M·劳勒

审查员 王海鹏

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 沙永生

权利要求书 3 页 说明书 27 页

[54] 发明名称 牙齿护理组合物

[57] 摘要

本发明涉及非挥发性组合物，该组合物包括：
i) 约 0.5% 至约 60% 重量的硅氧烷树脂； ii) 约 0.1% 至约 30% 重量的聚硅氧烷树胶； iii) 约 0.1% 至约 95% 重量的非挥发性聚硅氧烷液体，其粘度为约 0.001 帕·秒至 1 帕·秒； 和 iv) 约 0.01% 至约 50% 重量的口腔护理活性物质，该活性物质选自牙齿颜色改良物质、防牙垢剂、抗牙斑剂、氟离子源、抗微生物剂、营养素、抗氧化剂、H-2 拮抗剂、止痛剂、抗病毒剂、粘膜吸收的药物活性物质及其混合物。 本发明第二方面涉及非挥发性口腔护理聚硅氧烷组合物在口腔中治疗硬和软组织表面的用途，其中该组合物包括： i) 约 0.5% 至约 60% 重量的硅氧烷树脂； ii) 约 0.1% 至约 30% 重量的聚硅氧烷树胶； iii) 约 0.1% 至约 95% 重量的非挥发性聚硅氧烷液体，其粘度为约 0.001 帕·秒至 1 帕·秒。 本发明组合物适于在口腔表面提供足量的组

合物，该组合物可提供预防、治疗或美容的有益效果。

1. 非挥发性口腔护理组合物, 该组合物包括:
 - i) 0.5% 至 60% 重量的硅氧烷树脂;
 - ii) 0.1% 至 30% 重量的聚硅氧烷树胶;
 - iii) 0.1% 至 95% 重量的非挥发性聚二甲基硅氧烷液体, 其粘度为 0.001 帕·秒至 1 帕·秒;
 - iv) 0.01% 至 50% 重量的口腔护理活性物质, 该活性物质选自牙齿颜色改良物质、防牙垢剂、抗牙斑剂、氟离子源、抗菌剂、营养素、抗氧化剂、H-2 拮抗剂、止痛剂、抗病毒剂、粘膜吸收的药物活性物质及其混合物; 和
 - v) 少于 10%重量的挥发性溶剂, 该挥发性溶剂是指在一个大气压下沸点为 200℃或更低的有机溶剂或者是聚硅氧烷。
2. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中硅氧烷树脂选自 MQ 树脂, 其 M:Q 比率为 0.4 至 0.8。
3. 如权利要求 2 所述的组合物, 其中 M:Q 比率为 0.6 至 0.7。
4. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中该组合物包括 2% 至 50%重量的硅氧烷树脂。
5. 如权利要求 4 所述的组合物, 其中该组合物包括 10% 至 40%重量的硅氧烷树脂。
6. 如权利要求 5 所述的组合物, 其中该组合物包括 15% 至 25% 重量的硅氧烷树脂。
7. 如权利要求 1 所述的组合物, 该组合物包括 1% 至 20%重量的聚硅氧烷树胶。
8. 如权利要求 7 所述的组合物, 其中该组合物包括 1% 至 10%重量的聚硅氧烷树胶。
9. 如权利要求 8 所述的组合物, 其中该组合物包括 2% 至 7% 重量的聚硅氧烷树胶。
10. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中聚二甲基硅氧烷液体具有 0.002 帕·秒至 0.5 帕·秒的粘度。

11. 如权利要求 10 所述的组合物, 其中聚二甲基硅氧烷液体具有 0.005 帕·秒至 0.4 帕·秒的粘度。

12. 如权利要求 1 所述的组合物, 该组合物包括 5% 至 90%重量的聚二甲基硅氧烷液体。

13. 如权利要求 12 所述的组合物, 该组合物包括 10% 至 85% 重量的聚二甲基硅氧烷液体。

14. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中硅氧烷树脂与聚硅氧烷树胶之间的重量比范围为 0.1:1 至 9:1。

15. 如权利要求 14 所述的组合物, 其中硅氧烷树脂与聚硅氧烷树胶之间的重量比范围为 1:1 至 7:1。

16. 如权利要求 15 所述的组合物, 其中硅氧烷树脂与聚硅氧烷树胶之间的重量比范围为 1:1 至 5:1。

17. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中聚二甲基硅氧烷液体与高分子量聚硅氧烷树胶之间的重量比范围为 0.1:1 至 20:1。

18. 如权利要求 17 所述的组合物, 其中聚二甲基硅氧烷液体与高分子量聚硅氧烷树胶之间的重量比范围为 1:1 至 10:1。

19. 如权利要求 18 所述的组合物, 其中聚二甲基硅氧烷液体与高分子量聚硅氧烷树胶之间的重量比范围为 2:1 至 8:1。

20. 如权利要求 19 所述的组合物, 其中聚二甲基硅氧烷液体与高分子量聚硅氧烷树胶之间的重量比范围为 2:1 至 5:1。

21. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中口腔护理活性物质选自牙齿颜色改良物质、防牙垢剂、抗牙斑剂、氟离子源、抗微生物剂及其混合物。

22. 如权利要求 21 所述的组合物, 其中口腔护理活性物质选自过氧化物、多磷酸盐、木糖醇、三氯生、氟化亚锡、锌/亚锡离子剂、硝酸钾及其混合物, 优选选自过氧化物、多磷酸盐、木糖醇、三氯生及其混合物。

23. 如权利要求 22 所述的组合物, 其中口腔护理活性物质选自过氧化物、多磷酸盐、木糖醇、三氯生及其混合物。

24. 如权利要求 1 所述的组合物, 该组合物包括 0.01% 至 20% 重量的口腔护理活性物质。

25. 如权利要求 24 所述的组合物, 该组合物包括 0.01% 至 10% 重量的口腔护理活性物质。

26. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中组合物是硅氧烷包水乳液, 并且其中该乳液占该组合物重量的 5% 至 95%。

27. 如权利要求 26 所述的组合物, 其中该乳液占该组合物重量的 25% 至 75%。

28. 如权利要求 27 所述的组合物, 其中该乳液占该组合物重量的 30% 至 60%。

29. 如权利要求 26 所述的组合物, 其中所述乳液水相含有流变改性剂, 该流变改性剂选自纤维素聚合物、黄原胶、卡波姆、无机粘土聚合物、聚羧酸酯、EO/PO 嵌段共聚物增稠的二氧化硅及其混合物。

30. 如权利要求 26 或 27 所述的组合物, 其中该组合物包括 0.001% 至 90%重量的水。

31. 如权利要求 30 所述的组合物, 其中该组合物包括 5% 至 75%重量的水。

32. 如权利要求 31 所述的组合物, 其中该组合物包括 10% 至 60% 重量的水。

33. 非挥发性口腔护理组合物, 该组合物包括:

i) 0.1% 至 30% 重量的甲基取代的聚有机硅氧烷树胶, 其粘度大于 500,000 厘沲;

ii) M:Q 聚有机硅氧烷树脂, 其中 M:Q 的比率范围为 0.6 至 0.7;

iii) 非挥发性聚二甲基硅氧烷流体, 其粘度为 0.005 帕·秒至 0.4 帕·秒;
和

其中聚有机硅氧烷树脂与聚有机硅氧烷树胶的重量比范围为 1:1 至 7:1; 其中聚二甲基硅氧烷流体与聚有机硅氧烷树胶的重量比范围为 2:1 至 8:1; 并且其中最终组合物的粘度为 1 帕·秒至 1000 帕·秒。

牙齿护理组合物

5 发明领域

本发明涉及口腔护理组合物，该组合物包括硅氧烷树脂、聚硅氧烷树脂和硅氧烷液体；本发明还涉及该口腔护理组合物在治疗口腔硬和软组织表面中的用途。尤其是，本发明涉及聚硅氧烷口腔护理组合物，该组合物在牙齿或牙龈表面形成坚固的膜以治疗这些表面；并且该组合物在治疗结束后，可通过刷牙、漱口或吃东西而容易除去。根据本发明的一方面，该组合物还可以包括口腔护理活性物质，并且由此可使该活性物质持续地传送给口腔组织。本发明的组合物尤其适用于传送口腔护理活性物质，该活性物质可以美化牙齿外观或者提供治疗和/或预防疾病的有益效果。

15 发明背景

许多消费者对于保持高标准口腔卫生的预防、治疗和美容的有益效果有很好的理解。这些有益效果包括减少龋齿、牙斑、牙龈炎和牙垢；治疗过敏；使口气清新；使牙齿增白并除去色斑；补充牙齿矿质等。迄今为止，各种各样的口腔护理产品可以购买得到，它们可以在短时间内，通过将各种口腔护理物质或活性物质传送到口腔的硬或软组织，而有助于保持良好的口腔卫生。通常，这些产品以这样的形式存在，即，它们由消费者自己在家中或者在家外使用；和/或由牙科医生/卫生学家施用，作为其口腔卫生治疗的专业常规的一部分。这些产品的具体实例，尤其是由消费者自身使用的那些产品，包括含有例如抗龋齿活性物质和/或抗菌减少牙斑的活性物质的牙膏；含有口气清新的活性物质和/或抗菌活性物质的漱口剂；和含有牙齿增白活性物质的口香糖。

最常用的口腔卫生治疗是由消费者自己实施的，并且在西方世界，这些治疗通常每天实施一次或两次。然而，许多导致口腔组织退化的过程是持续的，因此只能通过持续注意（这是不切实际的）或者通过长期持久治疗，才能进行有效的预防或治疗性治疗。迄今为止，常规的产品形式典型

地不能提供长期持久地、延续地或持续地治疗、预防和/或美容治疗有益效果。相反，该制剂仅在牙齿得到清洁或者口腔得到漱洗的那段相对较短的时间内有效，并且产品使用后，在硬或软口腔组织上，活性物质的含量迅速降低。因此，直到现在，用常规产品达到持续释放活性物质的唯一方法

5 是定期反复使用产品或者使用特殊的传送装置或抑制手段，例如牙套(mouthpiece)。因此，希望有一种口腔护理产品，该产品包括一种或多种活性物质，这些活性物质本身在口腔中是持久的，并且其中口腔护理产品具有令人愉悦的口感，这样其在口腔中长期使用在美学上是可接受的。还希望有一种持久的口腔护理产品，其中活性物质持续释放，并因此能够提供

10 长期持久的有益效果。最后，希望该口腔护理产品易于在治疗结束时除去，以免对口腔的硬或软组织造成损害，并且该口腔护理产品适于由消费者在家庭中使用而无需专业帮助。再者，这样的组合物将会特别适用于世界上许多不发达地区，在这些地区通常很少有预防性的专业牙科卫生保健。

对于增强口腔护理产品的活性组分在口腔中的持久度，已经进行了一些尝试。这些尝试包括使用水溶性成膜聚合物，以传送各种活性物质，例如漂白剂(US 5,425,953, PCT/CN97/00004)；杀菌药物活性物质(US 5,438,076)；抗牙斑阳离子杀菌剂(EP 0,864,315)；氟离子(US 5,989,535)等。然而，因为上述系统是水溶性的，它们易溶于唾液中，因此其耐久性程度相对较低，并且它们不能长期传送活性成分。此外，其水溶性的性质使得它们

20 不能与在以水为基质的膜中不稳定的口腔护理活性物质例如过碳酸钠一起使用。在现有技术中公开的第二种策略，即使用能够吸附到组织上的材料以改善活性物质在口腔中的持久度。例如美国专利 3,956,480 公开了如下组合物，其中阳离子杀菌剂和阴离子聚合物吸附到牙齿的羟基磷灰石表面上；EP0736544 公开了粘附在口腔中特定蛋白质如表膜结构中的抗体的应用；EP

25 1,027,877 和美国专利 5,139,768 公开了含有疏水性聚合物例如纤维素或羧基氧羰基聚合物以获得持久性的组合物；并且 WO 93/24103 公开了载于惰性氧化物合成微粒上的抗微生物剂，该微粒吸附在牙釉质上。然而，这些方法受到一定限制，因为这些材料趋于对口腔硬组织具有优选的亲合力，并且，它们可能受到可掺入的口腔护理活性物质类型的限制。通过在牙齿上

30 使用硬保护涂层，已经达到了较高程度的耐久性。例如美国专利 5,401,528

公开了有机改性硅酸缩聚物的聚合以给牙齿包上涂层；类似地，美国专利 5,888,491 公开了与聚硅氧烷链接枝的聚合物的应用，以为口腔中的硬组织提供高度持久性的涂层。然而，这些完整的涂层系统经常不适合于家庭使用、感觉不自然，并且涂层本身仍然易受到致斑细菌的有害影响。

5 聚硅氧烷在牙科工业中具有广泛多样的用途，包括用作假牙粘性组合物(WO93/14737)；非持久性中性膜(US 5,032,387)和用于取牙齿印模的橡胶材料(EP 822233)。再者，长期以来人们已经认识到，聚硅氧烷可用于口腔护理组合物中以为牙齿提供光滑、非常薄的水排斥性涂层，这些涂层为牙齿提供疏水性表面，因此能够预防龋齿和色斑的形成(GB 686,429、WO
10 93/23009 和 WO95/03776)。研究还表明，聚硅氧烷涂层保留在适当的位置，它能够用作脂溶性活性物质例如抗菌剂的缓释储药(US 5,422,098)。然而，聚硅氧烷本身只在短时间与牙齿粘附，这样就尝试通过改进硅氧烷油加强牢度，例如通过使用季铵化叔环胺(GB 789,851)；季铵基团(US 4,161,518)和与亲脂性活性物质结合的氨基烷基基团(EP 0,528,457)。这些初始工作在以下
15 下申请中得到进一步延伸：WO 96/19190、WO 96/19191、WO 96/19192 和 WO 96/19563，它们公开了用于牙齿或假牙丙烯酸表面的烷基、烷氧基和氨基烷基-二甲基硅氧烷共聚醇口腔组合物，该组合物含有各种牙科用活性物质。这些组合物结合了牢度、应用性能特性和良好的清洁性能的功效。再者，美国专利 5,057,307、美国专利 5,057,309 和美国专利 5,733,529 公开
20 了一种凝胶，该凝胶包括：非离子表面活性剂、不溶于表面活性剂的涂层物质（优选聚硅氧烷聚合物粘度高达 5000 厘泊）、增粘剂，优选纤维素醚和口腔护理活性物质例如氟化亚锡。最后，共同未决申请 PCT/US99/15890 和 PCT/US99/15891 公开了口腔护理组合物，该组合物包括与能增溶树脂的挥发性载体结合的有机硅氧烷树脂和口腔护理活性物质（用于制备在口腔
25 表面变硬的组合物）。现有技术的组合物和公开文献提供了聚硅氧烷在口腔护理组合物中应用的有用的指导，但是这些方法仍然受到限制。总之，没有一种组合物可以提供持久的和长期传送与产品结合的口腔护理活性物质或活性成分的组合作用，所述组合物希望是非干燥的组合物，该组合物易于应用在口腔的所有表面，在口腔表面上的感觉舒服，并且能够用于自行
30 治疗/家庭使用，而且易于除去。

粘合剂聚硅氧烷系统是广为人知的。该系统包括与固化剂(例如催化缩合反应、加热等)结合的聚硅氧烷树胶和硅氧烷树脂的混合物;该系统常被称作压敏粘合剂。在现有技术中,公开该系统的包括美国专利 4016328、美国专利 3,929,704、美国专利 2,814,601、美国专利 2,736,721 和 CA 2085696。该系统本身不适合于口腔的家庭使用,因为它需要苛刻的固化条件。然而,在现有技术中公开了改进这些系统的尝试,这样,其牢度可以在个人护理产品中得到开发利用。该领域的应用包括:WO 93/17660、WO 98/16196、WO 97/17058 和 WO 97/17059,其公开了硅氧烷树脂的应用:在化妆品组合物中树胶与挥发性溶剂的混合;WO 92/08439、美国专利 4,906,459、美国专利 4,902,499、WO 92/10161 和 WO 92/10162,其公开了与表面活性剂结合的硅氧烷树脂/树胶/流体混合物作为头发调理产品的应用;WO 00/06100、WO 00/06107,其公开了硅氧烷树脂在发型保持组合物中的应用;以及 GB 2,289,686 和美国专利 5,523,017,其公开了用于个人护理产品的半透明硅氧烷乳剂系统。尽管现有技术的教导提供了在个人护理产品中使用聚硅氧烷组合物的有用的进展,但是没有足够的有关如何将聚硅氧烷树胶、树脂和流体结合在一起以制备非挥发性、非硬化组合物的教导,这些组合物在口腔表面上是能够持久,易于除去,而且它们也可以任选用于长期传送各种护理口腔护理活性物质。

现在出人意料地发现,当硅氧烷树脂与聚硅氧烷树胶和非挥发性聚二甲基硅氧烷流体结合时,所形成的组合物可以容易地涂敷到口腔的所有表面,并且它们持久地保留在那些表面上。此外,当这些组合物中包含口腔护理活性物质时,该组合物可将各种口腔护理活性物质持续不断的在整个使用期间传送到口腔中。再者,由于该组合物不包括挥发性溶剂,所以它在牙齿上保持流体状态,这样,该组合物在向牙周袋的近端间、龈下和其中传送治疗剂方面尤其有效,并且还是消费者美学上首选的,因为该产品不会在牙齿的表面上形成硬的涂层。最后,由于该膜保持流体状态,所以容易通过简单的刷牙而除去,因此对于消费者自己使用是理想的。本发明还可以通过任选地调配硅氧烷乳剂中的水而增强,其中水溶性口腔护理活性物质可以分散在水相中。

不受理论约束, 据信, 树胶/树脂混合物在口腔的硬和软组织上形成了疏水性表面, 该混合物能够预防牙斑的形成和/或以持续的方式传送口腔护理活性物质。又据信, 向该组合物中加入低粘度流体有利于快速润湿该组合物表面, 这样, 既有助于将该组合物涂布在口腔表面上, 又有利于制备过程。最后, 据信, 如果该系统是硅氧烷包水乳液, 经过一段时间, 由于水从唾液中渗透进内部水相而使水相增重。据信, 这还进一步增强了组合物对口腔表面的牢度。

本发明的一个目的是为牙齿提供持久的涂层, 该涂层具有可接受的口感性质, 并且可以通过持续释放口腔护理活性物质, 预防或治疗性地治疗口腔表面。本发明的另一目的是提供敷用于口腔组织的持久的膜, 该膜不会随时间流逝而变干燥, 因此易于除去, 这样该膜就可以容易地由消费者自己施用。

按照下列公开, 本发明的这些以及其它目的将变得显而易见。

15 发明概述

本发明第一方面涉及非挥发性组合物, 该组合物包括:

- i) 约 0.5% 至约 60% 重量的硅氧烷树脂;
- ii) 约 0.1% 至约 30% 重量的聚硅氧烷树胶;
- iii) 约 0.1% 至约 95% 重量的非挥发性聚二甲基硅氧烷液体, 其粘度为约 0.001 帕·秒至 1 帕·秒(1 厘沲至约 1000 厘沲);
- iv) 约 0.01% 至约 50% 重量的口腔护理活性物质, 该活性物质选自牙齿颜色改良物质、防牙垢剂、抗牙斑剂、氟离子源、抗菌剂、营养素、抗氧化剂、H-2 拮抗剂、止痛剂、抗病毒剂、粘膜吸收的药物活性物质及其混合物。

25 本发明第二方面涉及非挥发性口腔护理聚硅氧烷组合物在口腔中治疗硬和软组织表面的用途, 其中该组合物包括:

- i) 约 0.5% 至约 60% 重量的硅氧烷树脂(silicone resin);
- ii) 约 0.1% 至约 30% 重量的聚硅氧烷树胶(silicone gum);
- iii) 约 0.1% 至约 95% 重量的非挥发性聚二甲基硅氧烷液体(fluid), 其粘度为约 0.001 帕·秒至 1 帕·秒。

本发明第三方面涉及非挥发性组合物，该组合物包括：

i) 约 0.1% 至约 30% 重量的甲基取代的聚有机硅氧烷树胶，其粘度大于 500 帕·秒(500,000 厘沱)；

ii) M:Q 聚有机硅氧烷树脂，其中 M:Q 的比率范围为 0.6 至 0.7；

5 iii) 非挥发性聚二甲基硅氧烷流体，其粘度为约 0.005 帕·秒至 0.4 帕·秒(5 厘沱至约 400 厘沱)；

其中聚有机硅氧烷树脂与聚有机硅氧烷树胶的重量比范围为约 1:1 至约 7:1，其中聚二甲基硅氧烷流体与聚有机硅氧烷树胶的重量比范围为约 2:1 至约 8:1，并且其中最终组合物的粘度范围为约 1 帕·秒至约 1000 帕·秒。

10

发明详述

除非另有指明，本文中使用的百分比和比率均以组合物的总重计，并且所有的测量均在 25°C 进行。除非另有指明，本文中涉及的所有成分的百分比、比率和含量均以成分的实际含量为基础，不包括溶剂、填充剂或其它在市售产品中可以与这些成分结合的物质。

15 除非另外指明，本文引用的所有出版物均全文引入作为参考。

本文所用术语“口腔护理活性物质”是指任何具有如下功能的组合物：具有预防、治疗或美容的良效，它们或者是在口腔内直接作用，或者经口腔吸收、但对其它部位具有重要的有益效果。

20 本文所用术语“治疗”是指将物质敷用到口腔中的过程，以达到预防、治疗或美容的有益效果，其中所述物质可以包括或不包括口腔护理活性物质。

本文所用术语“口腔”是指从唇到会厌的腔。术语“硬组织”包括例如牙齿和牙周支持体等的组织，而“软组织”包括例如牙龈、舌、口腔前庭等的组织。在本申请范围内，还应认为，口腔的硬和软组织包括任何用于其中的装置，例如假牙、部分假牙和矫正器等。

25 本文所用术语“持久的(substantive)”是指足够量的组合物保留在口腔中，这样在经过一段时间后，它们仍可以被消费者看到或者感觉到。本发明组合物预期的体内持久度的指标可以通过体外方法测量。该方法包括使用标准的药物崩解装置，为涂敷凝胶而改进的 Erweka 型 ZT3-2。简而言之，
30 使用刮刀，在显微镜载玻片上形成 50 微米的大面积组合物膜。将该敷用了

组合物的载玻片连续地浸入在试验溶液(人造唾液, 35℃)中、一段时间后取出; 按固定的时间间隔记录膜的重量。持久的组合物定义为: 与溶液接触 2 小时、优选 4 小时、更优选 6 小时后, 它们保留其原始湿重的至少 10%、优选 20%、更优选 50%。

- 5 本文所用术语“安全有效量”是指化合物、组分或组合物的量足以显著地产生积极的疗效, 同时该量又足够低而能防止产生严重的副作用, 即在合理的医学判断范围内, 该量能提供合理的效益风险比。

10 本文所用术语“非挥发性”是指如下的物质, 正如本领域公知和理解的, 它们的环境条件下显示非常低的或者没有明显的蒸汽压。非挥发性物质通常还具有在 1 个大气压下至少 200℃、优选 275℃、更优选至少 300℃ 的沸点。再者, 该术语是指如下的组合物, 该组合物含有少于 10%、优选少于 5%、更优选少于 2% 重量的挥发性物质。如本文所定义, 挥发性物质是在一个大气压下沸点低于 200℃的任何物质。

15 采用本领域专业人员熟知的标准 Brookfield 粘度计技术, 在室温下测量粘度。使用 Brookfield 粘度计(DV-II 型), 用 D 号转子、以 10 转/分的转速在 25℃测量最终产品的粘度。以 1 分钟的间隔记录三个读数, 取平均值作为样品的测量粘度。

20 适用于本发明的活性物质和其它成分可以按照其美容和/或治疗益处或其要求的作用方式进行分类或被描述。然而, 应该理解到, 适用于本发明的活性物质和其它成分在某些实例中可以提供一种以上美容和/或治疗益处, 或者通过一种以上作用方式起作用。因此, 本发明的分类是为了方便, 而非打算将一种成分限制在具体陈述的应用或所列应用上。

25 在下列文献中可以找到有关聚硅氧烷的一般背景材料, 包括讨论硅氧烷液体、树胶和树脂以及聚硅氧烷制备的章节: Encyclopaedia of Polymer Science and Engineering, Volume 15, Second Edition, pp204-308, John Wiley & sons Inc 1989 和 Chemistry and Technology of Silicones, Walter Noll, Academic Press Inc, (Harcourt Brue Javanovich, Publishers, New York), 1968, pp282-287 和 409-426, 这些文献在本文中作为参考。

下面更详细地描述这些组合物的成分。

30 硅氧烷树脂

用于本发明的组合物包括约 0.5% 至约 60%、优选约 2% 至约 50%、更优选约 10% 至约 40%、最优选约 15% 至约 25% 重量的硅氧烷树脂。

在本发明中，硅氧烷树脂是指高度交联的聚硅氧烷系统。所述交联是通过在聚硅氧烷树脂生产期间将三官能和四官能的硅烷与单官能或双官能的硅烷或二者一起掺入来引入的。正如本领域公知的，为了得到聚硅氧烷树脂所需的交联程度，将根据掺入聚硅氧烷树脂中的特定的硅烷单位而变化。一般情况下，具有足够含量的三官能和四官能硅氧烷单体单元（并因此具有足够水平的交联），从而使得它们在变干时形成坚硬或坚固的膜的聚硅氧烷材料可视为聚硅氧烷树脂。氧原子与硅原子的比例是具体聚硅氧烷物质交联水平的指征。每一硅原子具有至少约 1:1 个氧原子的聚硅氧烷物质通常是本发明的聚硅氧烷树脂。优选地，氧原子：硅原子的比例为至少约 1.2:1.0。用于制造聚硅氧烷树脂的典型的硅烷包括一甲基、二甲基、一苯基、二苯基、甲基苯基、一乙烯基和甲基乙烯基氯硅烷和四氯硅烷。优选的树脂是甲基、乙基或苯基取代的硅氧烷树脂。市售硅氧烷树脂通常以粉末或低粘度挥发性、或者优选非挥发性硅氧烷流体的非硬化形式提供。本发明优选使用的硅氧烷树脂是以粉末或者以与非挥发性流体的树脂共混物提供。

根据熟悉本领域的人员已知的缩写命名体系（“MDTQ”命名法），可以较方便地识别聚硅氧烷树脂。在该命名体系下，是依据存在于构成聚硅氧烷的各种硅氧烷单体单位来描述聚硅氧烷。简而言之，符号 M 表示单官能单元 $((\text{CH}_3)_3\text{SiO})_{0.5}$ ；D 表示双官能单元 $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$ ；T 表示三官能单元 $((\text{CH}_3)_3\text{SiO})_{1.5}$ ；和 Q 表示四官能单元 SiO_2 。注意，在加工中得到的树脂结构中也可以存在少量的最多达约 5% 的硅烷醇或烷氧基官能度。前面的单元符号，如 M'、D'、T'、Q' 表示除甲基以外的取代基，必须对每一种情况进行特定定义。典型的其它取代基包括诸如乙烯基、苯基、氨基、羟基等基团。在“MDTQ”体系下，依据表示聚硅氧烷中每一种单元的总数的符号下标，或依据其平均值，或与分子量一起用具体所示比例，完成对该聚硅氧烷材料的不同单元的摩尔比的描述。在聚硅氧烷树脂中，相对于 D、D'、M、M'，较高量的 T、Q、T'、Q' 意味着较高水平的交联。然而，如上所述，总的交联水平还可以通过氧与硅的比值来表示。

优选用于本发明的硅氧烷树脂是 MQ、MT、MTQ 和 MDTQ 树脂；这类 MQ 树脂公开于美国专利 5,330,747 (Krysiak, 1994 年 7 月 19 日)。因此，优选的聚硅氧烷取代基是甲基。特别优选的是 MQ 树脂，其中 M:Q 之比为约 0.4 至约 0.8、优选约 0.6 至约 0.7。优选的硅氧烷树脂在约 25℃ 是固体，并且平均分子量为约 1,000 至约 10,000。优选的树脂是溶解在有机溶剂中的，所述溶剂是例如甲苯、二甲苯、异链烷烃和环硅氧烷及其混合物。如下的有机硅氧烷树脂是可以购买到的，例如，SR 1000 和 GE 1170-002、GE SS4230 和 SS4267（得自 General Electric Company）以及 Wacker 803 和 804（得自 Wacker Silicones corporation of Adrian, Michigan, US）。

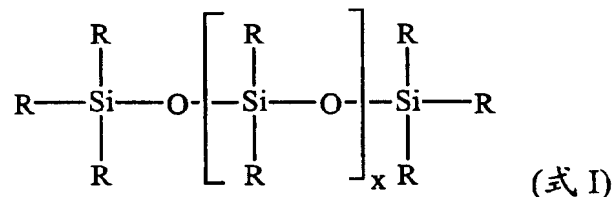
10 聚硅氧烷树胶

用于本发明的组合物含有约 0.1% 至约 30%、优选约 1% 至约 20%、更优选约 1% 至约 10%、最优选约 2% 至约 7% 重量的聚硅氧烷树胶。

“聚硅氧烷树胶”物质是指在 25℃，粘度为约 500 帕·秒至最高达约 50,000 帕·秒(50,000,000 厘泊)的高分子量聚二有机基硅氧烷。可以根据 Dow Corning Corporate 试验方法 CTM004 (1970 年 7 月 20 日)，通过玻璃毛细管粘度计测量物质的粘度。此外，用于本发明的聚硅氧烷树胶也被认为是平均分子量大于 500,000 的聚二有机基硅氧烷。

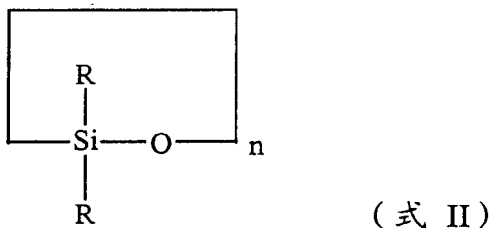
Petrarch 和其它人描述了适用于本发明的聚硅氧烷树胶，包括美国专利 4,152,416 和 Noll, Walter Chemistry and Technology of Silicones New York Academic Press 1968。各种通用电器聚硅氧烷橡胶产品的数据一览表(General Electric Silicone Rubber Product Data Sheets) 还描述了聚硅氧烷树胶。所有这些描述均在本文中作为参考。

最适用于本发明的聚硅氧烷树胶包括通式 I 所示的那些：



25 式中，每个 R 独立地为取代或未取代的脂肪族基团(例如烷基或链烯基)、芳基、芳氧基、烷基芳基、烷氧基、烷氨基(例如烷基或链烯基氨基)、羟基或氢或它们的组合物；并且 x 是足以使该树胶具有所需粘度的整数。

用于本发明的聚硅氧烷树胶可以是线形的或环状的。上述式 I 例举了线形聚硅氧烷。也可以使用支链的。环状聚硅氧烷包括式 II 所示那些：



5 式中，R 如上所定义，并且 n 是足以使该树胶具有所需优选范围粘度的整数。

在硅氧烷链上的取代基 R 可以具有任何结构，只要所得到的聚硅氧烷是疏水的，敷用到人的牙齿时无刺激、无毒而且无害，能够沉积在人的牙齿上，与组合物中的其它组分相容，并且在正常使用和贮存条件下是化学稳定的。

10 优选的烷基和链烯基取代基包括 C1 - C5 烷基和链烯基、更优选 C1 - C4、最优选 C1 - C2。含有烷基、链烯基或炔基的其它基团的脂肪族部分(例如烷氧基、烷基芳基和烷氨基)可以是直链或支链的，并且优选具有 1 至 5 个碳原子、更优选 1 至 4 个碳原子、更优选 1 至 3 个碳原子、最优选 1 至 2 个碳原子。如上所述，此处 R 取代基还可以含有氨基官能团，例如烷氨基，
15 它可以是伯、仲、叔胺或季铵。这些取代基包括一-、二-和三-烷氨基以及烷氧基氨基，其中脂肪族部分链长优选如上所述。该 R 取代基还可以被其它基团取代，如卤素(例如氯化物、氟化物和溴化物)卤代脂肪族基团或芳基和羟基(例如羟基取代的脂肪族基团)。合适的卤代 R 基团可以包括例如三
20 卤代(优选氟)烷基，如-R1-C(F)₃，其中 R1 是 C1-C3 烷基。优选的是甲基取代的聚有机硅氧烷树胶和甲基取代的聚有机甲硅烷醇树胶。

含取代基的芳基包括脂环族和杂环族的 5 元和 6 元芳基环，以及取代基连续稠合 5 元或 6 元环。芳基环本身可以是被取代的或未被取代的。取代基包括脂肪族取代基，并且还可以包括烷氧基取代基、酰基取代基、酮、
25 卤素(例如氯化物、氟化物和溴化物)、胺等。典型的含芳基基团包括取代的和未取代的烷基或链烯基取代基，例如烯丙基苯基、甲基苯基、乙基苯基、乙烯基苯基例如苯乙烯基和苯基炔基(例如苯基 C2-C4 炔基)。杂环芳基包

括得自呋喃、咪唑、吡咯、吡啶等的取代基。稠合的芳基环取代基包括，例如茶、香豆素（couramin）和嘌呤。

优选的硅氧烷树胶的具体实例包括聚二甲基硅氧烷、甲基乙烯基硅氧烷共聚物，聚(二甲基硅氧烷)(二苯基)(甲基乙烯基硅氧烷)共聚物及其混合物。聚二甲基硅氧烷的安全性或其在这些各种产品中的用途已经有文献记载。参见 Rowe 等，Journal of Industrial Hygiene, 30:332-352 (1948)。还参见 Calandra 等，“ACS Polymer Preprints,” 17:1-4 (1976)和 Kennedy 等，J. Toxicol. & Environmental Health, 1:909-920 (1976)。高度优选的聚硅氧烷树胶是得自 General Electric 的 SE30。

对于用于本发明的组合物，高度优选的是硅氧烷树脂与高分子量聚硅氧烷树胶之间的重量比为约 0.1:1 至约 9:1、优选约 1:1 至约 7:1、更优选约 1:1 至约 5:1。

硅氧烷液体

用于本发明的组合物还包括约 0.1% 至约 95%、优选约 5% 至约 90%、更优选约 10% 至约 85% 重量的非挥发性聚硅氧烷液体，其在 25℃的粘度为约 0.001 帕·秒至 1 帕·秒、优选约 0.002 至 0.5 帕·秒(2 厘施至约 500 厘施)、更优选约 0.005 至 0.4 帕·秒(5 厘施至约 400 厘施)。

与树胶一样，用于本发明的聚硅氧烷液体可以是线形的或环状的。它们可以被广泛多样的取代基取代。上面对硅氧烷树胶所述的任何取代基也被认为适宜用作聚硅氧烷液体的取代基。优选的烷基和链烯基取代基包括 C1 - C5 烷基和链烯基、更优选 C1 - C4、最优选 C1-C2，优选的芳基取代基是脂环族和杂环族的 5 元和 6 元芳基环。高度优选的取代基包括甲基、乙基和苯基取代基。甲基是最优选的取代基。

合适的聚硅氧烷液体包括线形聚硅氧烷聚合物，例如聚二甲基硅氧烷和其它低粘度的聚硅氧烷物质的类似物，其在 25℃的粘度优选为 0.2 帕·秒(200 厘施)或更低；和环二甲基硅氧烷，以及其它环硅氧烷，其在 25℃的粘度为 0.2 帕·秒或更低。适用于本发明的物质的市售实例包括得自 Dow Corning 的 DC200 系列液体和得自 Wacker Silicones 的 AK Fluid 系列。

对于本发明组合物来说优选的是，低粘度聚硅氧烷液体与高粘度聚硅氧烷树胶之间的重量比范围为约 0.1:1 至约 20:1、优选为约 1:1 至约 10:1、更优选为约 2:1 至约 8:1、更优选为约 2:1 至约 5:1。

口腔护理活性物质

5 根据本发明的第一方面，本发明组合物含有约 0.01% 至约 50%、优选约 0.01% 至约 20%、更优选约 0.01% 至约 10% 重量的口腔护理活性物质。所述活性物质选自牙齿颜色改良物质、防牙垢剂、抗牙斑剂、氟离子源、抗微生物剂、营养素、抗氧化剂、H-2 拮抗剂、止痛剂、抗病毒剂、粘膜吸收的药物活性物质及其混合物。口腔护理活性物质优选包括如下含量的
10 活性物质，即，在按指导使用期间，使用者所追求的有益效果得到促进、而不损害其敷用的口腔表面。

本发明的口腔护理组合物或物质可以包括现有技术先前讨论的许多活性物质。下面是可用于本发明的口腔护理活性物质的非限制性列表：

1. 牙齿颜色改良物质 牙齿颜色改良物质可以被认为是适用于本发明的
15 的口腔护理活性物质。这些物质适用于改进牙齿的颜色以令消费者满意。这些物质可以是颗粒，当它们敷用到牙齿表面时，它们吸收和/或反射光，从而修饰该表面。当包括这样颗粒的膜(file)敷用于牙齿表面时，这些颗粒提供了外观效果。这样的有益效果可以持续到膜被侵蚀或者被除去（表现为例如牙齿表面看上去斑驳或均匀）。

20 最适用于本发明的颗粒包括常用于化妆品领域的颜料和着色剂。对于用于本发明组合物的颜料和/或着色剂没有特别限制（除了在光源下其对牙齿表面的效果限制之外）。颜料和着色剂包括无机白颜料、无机有色颜料、珠光剂和填充剂粉末等；参见日本专利申请公开 No 9 [1997]-100215（1997 年 4 月 15 日公开），该文献引入本发明作为参考。具体实例选自滑石、云
25 母、碳酸镁、碳酸钙、硅酸镁、碳酸铝镁、二氧化硅、二氧化钛、氧化锌、红色氧化铁、棕色氧化铁、黄色氧化铁、黑色氧化铁、氰亚铁酸铁铵、锰紫、群青、尼龙粉、聚乙烯粉、异丁烯酸酯粉、聚苯乙烯粉、丝粉、结晶纤维素、淀粉、钛酸云母、氧化铁钛酸云母、氯氧化铋及其混合物。最优选的是那些选自二氧化钛、氯氧化铋、氧化锌及其混合物的物质。通常被
30 认为是安全的颜料登录在 CTFA Cosmetic Ingredient Handbook (3rd Edition,

Cosmetic and Fragrances Association Inc., Washington DC (1982))上, 该手册在本文中作为参考。

5 颜料通常用作遮光剂和着色剂。这些颜料可以以经处理的颗粒或未加工颜料本身的形式使用。通常, 根据消费者所希望的特定的效果选择典型的颜料含量。例如, 对于尤其是暗的(dart)或被染色的牙齿, 消费者通常愿意应用足以使牙齿增亮的颜料。另一方面, 如果单个牙齿或牙齿上的斑点比其它牙齿亮, 则可以使用使牙齿变暗的颜料。颜料和着色剂的用量通常为组合物重量的约 0.05% 至约 20%、优选约 0.1% 至约 15%、最优选约 0.25% 至约 10%。高度优选的是, 当用于本发明的组合物包括颜料时, 其还含有另外的口腔护理活性物质。

10 本发明组合物还可以含有除去或漂白牙齿表面内在或外在着色斑的物质。这些物质选自过氧化物、金属亚氯酸盐、过硼酸盐、过碳酸盐、过氧酸、过硫酸盐及其组合。适宜的过氧化物包括过氧化氢、过氧化脲、过氧化钙、过氧化脲及其混合物。最优选的是过氧化脲。合适的金属亚氯酸盐包括亚氯酸钙、亚氯酸钡、亚氯酸镁、亚氯酸锂、亚氯酸钠和亚氯酸钾。

15 此外, 漂白物质可以是次氯酸盐和二氧化氯。优选的亚氯酸盐是亚氯酸钠。优选的过碳酸盐是过碳酸钠。优选的过硫酸盐是过硫酸氢钾。这些物质的含量各自取决于可利用的氧或氯, 这些分子能够提供着色斑的漂白作用。本发明组合物中其用量通常为组合物的约 0.1% 至约 35%、优选约 1% 至约 25%、最优选约 5% 至约 10%。

2. 防牙垢剂 已知用于牙齿护理产品的防牙垢剂包括磷酸盐。磷酸盐包括焦磷酸盐、多磷酸盐、聚磷酸盐及其混合物。其中焦磷酸盐是已知的牙齿护理产品中最常用的, 但是多磷酸盐也非常适用于本发明组合物。适用于本发明组合物的焦磷酸盐包括二碱金属焦磷酸盐、四碱金属焦磷酸盐及其混合物。焦磷酸二氢二钠($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$)、焦磷酸四钠($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)和焦磷酸四钾($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$)及其混合物, 其中未水合的以及水合的形式是优选的。尽管可以使用上述所有焦磷酸盐, 但是优选焦磷酸四钠。例如, 优选多磷酸钠和三乙醇胺多磷酸盐。

25

焦磷酸盐更详细地描述于 Kirk and Othermer, Encyclopediadia of Chemical Technology, 3rd Edition, Volume 17, Wiley Interscience Publishers (1982)中。其

30

它抗结石剂包括焦磷酸盐或多磷酸盐, 它们公开于美国专利 US 4,590,066 (1986 年 5 月 20 日授予 Parran 和 Sakkab); 聚丙烯酸盐或其它聚羧酸盐, 例如公开于美国专利 3,429,963 (1969 年 2 月 25 日授予 Shedlovsky)和美国专利 4,304,766 (1981 年 12 月 8 日授予 Chang)以及美国专利 4,661,341 (1987 年 4 月 28 日授予 Benedict 和 Sunberg)中的那些; 聚环氧琥珀酸盐, 例如公开于美国专利 4,846,650 (1989 年 7 月 11 日授予 Bendict、Bush 和 Sunberg)中的那些; 乙二胺四乙酸, 例如公开于英国专利 490,384 (1937 年 2 月 15 日)中的那些; 次氨基三乙酸和相关的化合物, 公开于美国专利 3,678,154 (1972 年 7 月 18 日授予 Widder 和 Briner); 聚膦酸盐, 公开于美国专利 3,737,533 (1973 年 6 月 5 日授予 Francis)、美国专利 3,988,443 (1976 年 10 月 26 日授予 Ploger、Schmidt-Dunker 和 Gloxhuber)和美国专利 4,877,603 (1989 年 10 月 31 日授予 Degenhardt 和 Kozikowski)。抗结石磷酸盐包括焦磷酸钾和焦磷酸钠; 三聚磷酸钠; 二膦酸盐, 例如乙烷-1-羟基-1,1-二膦酸盐、1-氮杂环庚烷-1,1-二膦酸盐和线形烷基二膦酸酯; 线形羧酸; 和柠檬酸钠锌以及其它可溶性锌盐。

优选的多磷酸盐是如下的多磷酸盐, 其具有 3 个或者更多磷酸盐分子的链长、特别是具有约 4 个或者更多磷酸盐分子的链长, 这些磷酸盐分子包括四多磷酸盐和六偏磷酸盐。比四多磷酸盐大的多磷酸盐更多地以无定性玻璃状物质出现。在本发明中优选的是下式的线形"玻璃状"多磷酸盐:



式中 X 是钠、钾或氢, 并且 n 平均为约 6 至约 125。最优选的是平均链长约 10 至约 30、优选约 15 至 25、更优选约 21 至约 23 的颗粒多磷酸钠。该多磷酸盐由 FMC 公司生产, 并且商业上称为 Sodaphos ($n \approx 6$)、Hexaphos ($n \approx 13$)和 Glass H ($n \approx 21$)。Hexaphos 和 Glass H 是优选的, Glass H 是最优选的多磷酸盐。这些多磷酸盐可以单独使用或者组合使用。

可以代替或者可以与焦磷酸盐组合使用的物质包括已知物质, 例如人工合成的阴离子聚合物, 包括聚丙烯酸盐以及马来酸酐或马来酸与甲基乙烯基醚的共聚物 (例如 Gantrez), 例如在美国专利 4,627,977 (授予 Gaffer 等)中所描述的; 以及例如聚氨基丙烷磺酸(AMPS)、柠檬酸锌三水合物、多磷

酸盐(例如三多磷酸盐;六偏磷酸盐)、二膦酸盐(例如 EHDP; AHP)、多肽(例如聚天冬氨酸和聚谷氨酸)及其混合物。

3. 抗牙斑剂 抗牙斑剂是抑制细菌沉积在口腔表面上的任何物质。其实例包括木糖醇和其它抗微生物剂。

5 4. 氟离子源 氟离子源是公知的用于口腔护理组合物的防龋齿剂。因此,在多数口腔护理组合物、尤其是牙膏中含有氟离子。公开了这些牙膏的专利包括美国专利 3,538,230 (1970 年 11 月 3 日授予 Pader 等);美国专利 3,689,637 (1972 年 9 月 5 日授予 Pader);美国专利 3,711,604 (1973 年 1 月 16 日授予 Colodney 等);美国专利 3,911,104 (1975 年 10 月 7 日授予
10 Harrison);美国专利 3,935,306 (1976 年 1 月 26 日授予 Roberts 等);和美国专利 4,040,858 (1977 年 8 月 9 日授予 Wasson)。

将氟离子敷用于牙釉可以保护牙齿,防止其被蛀。可以使用各种各样产生氟离子的物质作为本发明组合物中的可溶性氟化物源。适宜的产生氟离子的物质可见于美国专利 3,535,421 (1970 年 10 月 20 日授予 Briner 等)和
15 美国专利 3,678,154 (1972 年 7 月 18 日授予 Widder 等)。用于本发明的优选的氟离子源包括氟化钠、氟化钾、氟化亚锡、氟化铵及其混合物。氟化钠尤其是优选的。本发明组合物提供的氟离子在该组合物中约为百万分之 50 至约百万分之 10,000、更优选约百万分之 100 至约百万分之 3000,当使用本发明的传送系统时,它们与牙齿表面接触。

20 5. 抗微生物剂 在本发明口腔护理组合物或物质中还可以存在抗微生物剂。这些抗微生物剂可以包括但不限于: 5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)-苯酚,通常被称作三氯生,并且被描述在下列文献中: Merck Index, 11th Edition, (1989), pp1529 (登录号 9573)、美国专利 3,506,720 和欧洲专利申请 0,251,591 (Beecham Group, Plc, 1988 年 1 月 7 日公布); 邻苯二甲酸及其盐,包括但不限于下列文献中公开的那些: 美国专利 4,994,262 (1991 年 2 月 19 日公布),
25 优选邻苯二甲酸镁一钾、洗必太(Merck Index, No 2090); 阿来西定(Merck Index, No 222); 海克替啶(Merck Index, No 4624); 血根氯铵(Merck Index, No 8320); 苯扎氯铵(Merck Index, No 1066); N-水杨酰苯胺(Merck Index, No 8299); 度米芬(Merck Index, No 3411); 氯化十六烷基吡啶鎓(CPC) (Merck
30 Index, No 2024); 氯化十四烷基吡啶鎓(TPC); 氯化 N-十四烷基-4-乙基吡啶

饹(TDEPC); 奥替尼啉(octenifine); 地莫匹醇; 辛哌醇; 以及其它哌啉衍生物; 烟酸(nicn)制剂; 锌/亚锡离子剂; 抗生素例如奥格门汀(阿莫西林-克拉维酸钾片)、阿莫西林、四环素、强力霉素、二甲胺四环素和甲硝哒唑; 以及上述物质的类似物和盐; 精油包括百里酚、香叶醇、香芹酚、柠檬醛、
5 4-异丙基环庚二烯酚酮、桉叶油素、儿茶酚(特别是 4-烯丙基儿茶酚)及其混合物; 水杨酸甲酯; 过氧化氢; 亚氯酸金属盐以及上述所有物质的混合物。

6. 营养素 营养素可以改善口腔的状况, 并且可以包含在本发明的口腔护理组合物或物质中。营养素包括矿物质、维生素、口腔营养补充剂、肠内营养补充剂、草药补充剂、天然提取物及其混合物。

10 可以包括在本发明组合物中的矿物质包括钙、磷、氟化物、锌、锰、钾及其混合物。这些矿物质公开在 Drug Facts and Comparisons (loose leaf drug information service), Wolters Kluer Company, St Louis, Mo., 1997, pp10-17 中。

15 维生素可以包括在矿物质中或者分别使用。维生素包括维生素 C 和 D、维生素 B1、核黄素、泛酸钙、烟酸、叶酸、烟酰胺、维生素 B6、维生素 B12、对氨基苯甲酸、生物类黄酮及其混合物。这些维生素公开在 Drug Facts and Comparisons (loose leaf drug information service), Wolters Kluer Company, St Louis, Mo., 1997, pp3-10 中。

20 口腔营养补充剂包括氨基酸、抗脂肪肝药、鱼油、辅酶 Q10 及其混合物, 上述公开在在 Drug Facts and Comparisons (loose leaf drug information service), Wolters Kluer Company, St Louis, Mo., 1997, pp54-54e 中。氨基酸包括但不限于 L-色氨酸、L-赖氨酸、甲硫氨酸、苏氨酸、左旋肉毒碱或 L-肉毒碱及其混合物。抗脂肪肝药包括但不限于: 胆碱、肌醇、内铵盐、亚油酸、亚麻酸及其混合物。鱼油含有大量 ω -3 (N-3) 多不饱和脂肪酸、二十碳
25 五烯酸和二十二碳六烯酸。

肠内营养补充剂包括但不限于: 蛋白质产品、葡萄糖聚合物、玉米油、红花油、中链甘油三酯, 上述公开在 Drug Facts and Comparisons (loose leaf drug information service), Wolters Kluer Company, St Louis, Mo., 1997, pp55-57 中。

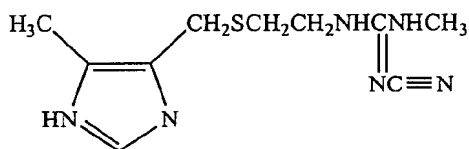
7. 抗氧化剂 抗氧化剂通常被认为是适用于例如本发明组合物的。抗氧化剂公开在许多书中，例如 Cadenas and Packer, The Handbook of Antioxidants, 1996, Marel Dekker, Inc. 可以包含在本发明口腔护理组合物中的抗氧化剂包括但不限于：维生素 E、抗坏血酸、尿酸、类胡萝卜素、
5 维生素 A、黄酮类化合物和多酚、草本植物抗氧化剂、褪黑激素、氨基吡啶、硫辛酸及其混合物。

8. H-2 拮抗剂 组胺-2 (H-2) 受体拮抗剂化合物(H-2 拮抗剂)可用于本发明口腔护理组合物。本文所用的选择性 H-2 拮抗剂是阻断 H-2 受体、而阻断组胺-1 (H-1) 受体的不明显活性的化合物。选择性 H-2 拮抗剂刺激各
10 器官、例如肠和支气管平滑肌收缩；这种作用可以被低浓度美吡拉明 - 一种典型的抗组胺剂所抑制。有关这些对美吡拉明敏感的组胺反应的药理学受体已经被定义为 H-1 受体(Ash, A.S.F & Schild H.O, Brit J Pharmacol Chem 1966, Vol 27, p427)。组胺还刺激胃分泌酸(Loew ER & Chickering O, Proc Soc Exp Biol Med, 1941, Vol 48, p65)、增加心率(Trendelenburg U J. Pharmacol
15 1960, Vol 130 p450)并抑制大鼠子宫的收缩(Dews PB & Graham JDP, Brit J. Pharmacol Chem, 1946, Vol 1, p278)；这些作用不能被美吡拉明和有关的药物拮抗。适用于本发明口腔护理组合物或物质的 H-2 拮抗剂是阻断与对美吡拉明不敏感的非 H-1(H-2)组胺反应有关的受体物质，而不阻断与对美吡拉明敏感的组胺反应有关的受体。

20 选择性 H-2 拮抗剂是那些通过经典的临床前 H-2 拮抗剂功能筛选试验的、被发现是 H-2 拮抗剂的化合物。选择性 H-2 拮抗剂被认为是如下的化合物，它们能（在特异依赖于 H-2 受体功能的筛选模型中）被证明对组胺介导效应具有竞争性或非竞争性抑制剂的作用，但是在依赖于 H-1 受体功能的筛选模型中缺乏明显的组胺拮抗活性。具体地，包括按下列文献分类
25 属 H-2 拮抗剂的化合物：Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Ganelline CR & Parsons EM, "Definitions and Antagonism of Histamine H2-Receptors", Nature 1972, vol 236 pp385-390, 例如，如按 Black 所述在体外用豚鼠自发搏动的右心房和在体内用大鼠胃酸分泌试验进行评价；但按照 Black 所述用豚鼠回肠收缩体外试验或大鼠胃肌肉收缩体内试验进行评价，相对于 H-2 拮抗
30 的活性并不显示明显的 H-1 拮抗剂活性。在上述 H-1 试验中，在合理剂量

水平上, 优选的选择性 H-2 拮抗剂没有显著的 H-1 活性。典型的合理剂量水平是在上述 H-2 试验中达到 90% 组胺被抑制、优选 99% 组胺被抑制的最低剂量水平。

选择性 H-2 拮抗剂包括符合上述标准的化合物, 它们公开在美国专利 5,294,433 和 5,364,616 (Singer 等, 分别于 1994 年 3 月 15 日和 1994 年 11 月 15 日公布, 并转让给 Procter & Gamble) 中, 其中选择性 H-2 拮抗剂选自西咪替丁、依汀替丁、雷尼替丁、ICIA-5165、硫替丁、ORF-17578、鲁匹替丁、多奈替丁、法莫替丁、罗沙替丁(roxatidine)、pifatidine、兰替丁、BL-6548、BMY-25271、唑替丁、尼扎替丁、咪芬替丁、BMY-52368、SKF-94482、BL-6341A、ICI-162846、雷索替丁、Wy-45727、SR-58042、BMY-25405、拉伏替丁、DA-4634、比芬替丁、舒福替丁、乙溴替丁、HE-30-256、D-16637、FRG-8813、FRG-8701、英普咪定、L-643728 和 HB-408.4。尤其优选的是西咪替丁(SKF-92334)、N-氰基-N'-甲基-N''-(2-(((5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)硫基)乙基)胍:



西咪替丁也公开在 Merck Index, 11th editions (1989), p354 (登录号 2279) 和 Physicians' Desk Reference, 46th edition (1992), p2228 中。相关的优选 H-2 拮抗剂包括布立马胺和甲硫米特。

9. 止痛剂 在本发明口腔护理组合物或物质中还可以存在止痛剂或者脱敏剂。这些药剂可以包括但不限于氯化铈、硝酸钾、天然草药例如五倍子、细辛、草澄茄素、高良姜、黄芩、两面针、白芷等。止痛剂还包括抗炎剂。这些药剂可以包括但不限于非甾体抗炎剂 NSAIDs, 例如酮咯酸、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬、萘普生、消炎痛、阿斯匹林、酮洛芬、吡罗昔康和甲氯芬那酸。在美国专利 5,626,838 (公布于 1997 年 5 月 6 日)中要求保护 NSAIDs 例如酮咯酸的用途。其中公开的是: 通过对口腔或口咽的局部施用有效量的 NSAID, 可以预防和/或治疗初发或复发口腔或口咽鳞状细胞癌。

10. 抗病毒剂 适用于本发明组合物的抗病毒剂包括任何已知的常规用于治疗病毒感染的活性物质。抗病毒活性物质公开于 Drug Facts and Comparisons (Loose leaf drug information service), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo, 1997, pp402(a)-407(z)中, 该文献全文引入本文作为参考。具体实例包括公开于美国专利 US 5,747,070 (1998 年 5 月 5 日授予 Satyanarayana Majeti)中的抗病毒活性物质, 该专利全文引入本文作为参考。所述专利公开了亚锡盐在控制病毒中的用途。亚锡盐和其它抗病毒活性物质详细描述在下列文献中: Kirk 和 Othmer, Encyclopaedia of Chemical Technology, 3rd Edition, vol 23, Wiley Interscience Publishers (1982), pp42-71, 该文献全文引入本文作为参考。可用于本发明的亚锡盐包括有机亚锡羧酸盐和无机亚锡卤化物。尽管可以使用氟化亚锡, 但是其典型地仅与另一种亚锡卤化物或者一种或多种亚锡羧酸盐或别的治疗剂组合使用。

11. 粘膜吸收的药物活性剂 镇咳剂是尤其适用于止住无法控制的咳嗽的活性物质。适用于本发明的镇咳剂包括但不限于可待因、右美沙芬、右啡烷, 苯海拉明、氢可酮、那可丁、羟考酮、喷托维林、福尔可定及其混合物。在这些镇咳剂中, 优选的是右美沙芬。安全有效量的其它咳嗽/感冒药物活性物质可以包括在含有右美沙芬的组合物中。尤其适用的是适于通过粘膜组织吸收的活性物质, 它在 J. G. Hardman, The Pharmacologic Basis of Therapeutics, Ninth Edition, McGraw-Hill, New York, 1995 中被描述。通过粘膜吸收的其它活性物质包括抗组胺剂、非镇静性抗组胺剂、解充血药、祛痰剂、黏液溶解药、止痛药、退热抗炎剂, 局部麻醉剂及其混合物。因此, 这些活性物质也可以掺入本发明组合物中。

其它成分

此外, 口腔护理产品可以含有各种非必需的任选组分, 这些任选组分使该组合物更易被接受。这些常规的任选成分是本领域专业人员公知的, 例如防腐剂, 如苯甲醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和咪唑啉基(imidiazolindinyl)脲; 阳离子表面活性剂, 例如氯化鲸蜡基三甲基铵、氯化月桂基三甲基铵、氯化三鲸蜡基甲基铵和氯化二(部分氢化的牛油)二甲基铵; 增稠剂和粘度调节剂, 例如长链脂肪酸的二乙醇酰胺(如 PEG 3 月桂酰胺)、环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物(例如由 BASF Wyandotte 提供的

Pluronic F88)、氯化钠、硫酸钠、聚乙烯醇和乙醇; pH 调节剂和缓冲剂, 例如柠檬酸、琥珀酸、磷酸、氢氧化钠、碳酸钠等; 甜味剂; 矫味剂, 例如薄荷油、黄樟油、丁子香油、薄荷、薄荷醇、茴香脑、百里酚、水杨酸甲酯、桉叶油素、肉桂、乙酸 1-薄荷醇酯、一串红、丁子香酚、欧芹油、
5 oxanone、冬青油、 α -紫罗兰酮、薄荷油、甘牛至草、柠檬、橙、丙烯基愈创木酚(propenyl guaethol)、肉桂及其混合物; 香精; 染料; 和多价螯合剂, 例如乙二胺四乙酸二钠。这些选择性成分单独的用量通常为组合物重量的约 0.001% 至约 10%、优选约 0.5% 至约 5.0%。

用于本发明的组合物含有少于 10%、优选少于 5%、更优选少于 2% 重量的挥发性溶剂。如本文所定义, 挥发性溶剂是指在一个大气压下沸点为 200
10 $^{\circ}\text{C}$ 或更低的任何物质, 其本身是有机的或者是聚硅氧烷。

再者, 用于本发明的组合物无需固化(加热固化或冷却固化)即可使用。因此, 本发明组合物可以单独使用、而无需任何附加的固化剂。

根据本发明第三方面, 该组合物具有约 1 帕·秒至约 1000 帕·秒的粘度。对于本发明的所有方面, 优选的是, 该组合物具有约 2 帕·秒至约 500
15 帕·秒、优选约 5 帕·秒至约 300 帕·秒、更优选约 10 帕·秒至约 250 帕·秒的粘度。

流变改性剂

本发明组合物可以任选含有流变改性剂, 它抑制组分的沉淀和分离, 或者以有利于再分散的方式的控制沉淀, 并且可以控制流变学流动性质。本发明适合的流变改性剂包括有机改性粘土、二氧化硅、纤维素聚合物例如羟丙基甲基纤维素、黄原胶、卡波姆、无机粘土聚合物、聚羧酸酯、EO/PO 嵌段共聚物(泊洛沙姆(poloaxomers))增稠的二氧化硅及其混合物。优选的亲有机物质粘土包括季铵-18 水辉石或水辉石硬脂基二甲基苄基铵
25 (Stearalkonium hectoriate), 例如得自 Rheox 的 Bentone 27 和 38, 有机粘土分散体, 例如 Bentone ISD Gel; 或者膨润土有机改性粘土, 例如得自 Rheox 的 Bentone 34, 或者得自 Southern Clay Products 的 Claytone 系列; 及其混合物。优选的二氧化硅可以是热解法二氧化硅, 例如得自 Degussa 的 Aerosil 系列或者得自 Cabot Corporation 的 Cab-o-Sil 系列, 硅胶例如得自 WR Grace
30 & Co 的 Sylodent 或 Sylox 系列, 或者沉淀二氧化硅例如得自 JM Huber

Corporation 的 Zeothix 265。该流变改性剂在组合物中的含量为组合物重量的约 0.1% 至约 15%、优选约 0.5% 至约 10%、更优选约 1% 至约 3%。

载体

- 用于本发明的组合物可以是各种形式，例如单相聚硅氧烷系统、乳液系统（如硅氧烷包水乳液或硅氧烷包油乳液或分散体）。将附加相组合在本发明组合物中的优点是，该附加相可用于溶解附加成分，例如其自身不溶于聚硅氧烷系统的口腔护理活性物质。高度优选的是，本发明组合物是硅氧烷包水乳液、或者硅氧烷包水分散体，其中，内部水相占最终组合物重量的约 5% 至约 95%、优选约 25% 至约 75%、更优选约 30%至约 60%。
- 此外，优选的是，该系统含有约 0.001% 至约 90%、优选约 5%至约 75%、更优选约 10 % 至约 60% 重量的水。再者，优选的是，如果该组合物是硅氧烷包水乳液或分散体，则内部水相含有流变改性剂。

组合物制备

- 采用本领域专业人员公知的标准技术制备本发明的组合物。如果该组合物含有一个以上的相，则通常以任何顺序加入相分配类似的物质，分别制备不同的相。然后在剧烈搅拌下将两相合并，形成多相系统，例如乳液或分散体。通常，在温和搅拌下在将不同的相混合后，加入高挥发性的、或者在高温下易水解的配方成分。

使用方法

- 本发明第二方面涉及非挥发性口腔护理聚硅氧烷组合物在口腔中的用途，该组合物在硬和软组织表面形成疏水层，其中该组合物含有：
- i) 约 0.5% 至约 60% 重量的硅氧烷树脂；
 - ii) 约 0.1% 至约 30% 重量的聚硅氧烷树胶；
 - iii) 约 0.1% 至约 95% 重量的非挥发性聚硅氧烷液体，其粘度为约 0.001 帕·秒至 1 帕·秒。

- 用涂药器或者用手指将本发明组合物敷用到口腔表面。组合物可以敷用到口腔的一个或多个特定区域，或者广泛地敷用到整个口腔。由于该组合物的湿润性质，因此一经敷用，它们将迅速涂覆广泛的区域。结果是，该组合物可用于牢固地涂覆到口腔区域，例如齿间袋和龈下腔等。再者，由于本发明组合物的持久性，它们将在口腔表面上保留至少 2 小时、优选 4

小时、更优选 6 小时、最优选 8 小时。然后，组合物可以容易地通过正常的口腔卫生技术、例如刷牙从口腔中除去，而不损伤口腔组织。

实例

- 下列实例进一步说明了本发明范围内的优选具体实施方案。给出这些实例仅仅是为了说明本发明，而非解释为对本发明的限制，因为在不背离本发明精神和范围的条件下可以对本发明进行许多改变。除非另外指明，所有的成分均以组合物的重量百分比表示。

实例 1:

成分	重量百分比
硅氧烷树脂 (SR1000; GE Silicones) ¹	30.00
聚硅氧烷树胶 (SE30; GE Silicones) ¹	10.00
硅氧烷液体 (DC200 0.35 帕·秒(350 厘沱); Dow Corning) ²	60.00
总计	100.00

- 10 使用高架混合器，向预称重的硅氧烷液体中缓缓加入聚硅氧烷树胶。一旦混合均匀，在搅拌下缓缓加入树脂，直至组合物肉眼看上去呈现澄清状态。

实例 2:

成分	重量百分比
硅氧烷树脂 (TMS 803, Wacker Chemicals) ³	32.00
聚硅氧烷树胶/流体混合物 (CF1251; GE Silicones) ¹	53.33
硅氧烷液体 (DC200 0.35 帕·秒; Dow Corning) ²	14.67
总计	100.00

使用高架混合器，向预称重的硅氧烷液体/树胶混合物中缓缓加入聚硅氧烷树脂，直至混合均匀，并且该组合物肉眼看上去呈现澄清状态。

实例 3

成分	重量百分比
硅氧烷树脂 (SR1000; GE Silicones) ¹	35.00
聚硅氧烷树胶/流体混合物 (CF1251; GE Silicones) ¹	64.70
三氯生	0.30
总计	100.00

- 5 使用高架混合器，向预称重的硅氧烷液体/树胶混合物中缓缓加入聚硅氧烷树脂，直至混合均匀，并且该组合物肉眼看上去呈现澄清状态。

实例 4

成分	重量百分比
硅氧烷树脂 (SR1000; GE Silicones) ¹	19.82
聚硅氧烷树胶/流体混合物 (SF1236; GE Silicones) ¹	33.31
硅氧烷液体 (DC200 0.1 帕·秒(100 厘沱); Dow Corning) ²	8.47
水	28.30
木糖醇	10.00
对羟基苯甲酸甲酯/丙酯	0.10
总计	100.00

- 10 使用高架混合器，向聚硅氧烷树胶/硅氧烷液体混合物中加入聚硅氧烷液体。向预称重的硅氧烷液体/树胶混合物中缓缓加入聚硅氧烷树脂，直至混合均匀，并且该组合物肉眼看上去呈现澄清状态。分别将木糖醇和对羟基苯甲酸酯溶解在水中。在强烈搅拌下，将其加入聚硅氧烷预混合物中。

实例 5:

成分	重量百分比
硅氧烷树脂 (SR1000; GE Silicones) ¹	20.00
聚硅氧烷树胶/流体混合物 (SF1236; GE Silicones) ¹	33.31
硅氧烷液体 (DC200 0.35 帕·秒; Dow Corning) ²	8.29
三氯生	0.30
水	28.00
木糖醇	10.00
对羟基苯甲酸甲酯/丙酯	0.10
总计	100.00

- 使用高架混合器，向聚硅氧烷树胶/硅氧烷液体混合物中加入聚硅氧烷液体。向预称重的硅氧烷液体/树胶混合物中缓缓加入聚硅氧烷树脂（其中
- 5 预先分散有三氯生），直至混合均匀，并且该组合物肉眼看上去呈现澄清状态。分别将木糖醇和对羟基苯甲酸酯溶解在水中。在强烈搅拌下，将其加入聚硅氧烷预混物中。

实例 6

成分	重量百分比
硅氧烷树脂 (SR1000; GE Silicones) ¹	10.00
聚硅氧烷树胶/流体混合物 (SF1236; GE Silicones) ¹	33.31
硅氧烷液体 (DC200 0.35 帕·秒; Dow Corning) ²	7.99
三氯生	0.30
水	30.00

木糖醇	10.00
甘油	8.00
黄原胶 (Ketrol 1000) ⁴	0.30
对羟基苯甲酸甲酯/丙酯	0.10
总计	100.00

- 使用高架混合器，向聚硅氧烷树胶/硅氧烷液体混合物中加入聚硅氧烷液体。向预称重的硅氧烷液体/树胶混合物中缓缓加入聚硅氧烷树脂（其中预先分散有三氯生），直至混合均匀，并且该组合物肉眼看上去呈现澄清状态。分别将木糖醇和对羟基苯甲酸酯溶解在水中。在强搅拌下，将其加入
- 5 聚硅氧烷预混物中。将黄原胶预先分散在甘油中，并在强搅拌下将其加入批料中。

实例 7

成分	重量百分比
硅氧烷树脂 (SR1000; GE Silicones) ¹	10.00
聚硅氧烷树胶/流体混合物 (SF1236; GE Silicones) ¹	33.31
硅氧烷液体 (DC200 0.350 帕·秒; Dow Corning) ²	7.89
三氯生	0.30
水	30.00
木糖醇	10.00
甘油	8.00
黄原胶 (Ketrol 1000) ⁴	0.30
Pemulen TR2 (BF Goodrich) ⁵	0.10
对羟基苯甲酸甲酯/丙酯	0.10
总计	100.00

- 使用高架混合器，向聚硅氧烷树胶/硅氧烷液体混合物中加入聚硅氧烷
- 10 液体。向预称重的硅氧烷液体/树胶混合物中缓缓加入聚硅氧烷树脂（其中

预先分散有三氯生), 直至混合均匀, 并且该组合物肉眼看上去呈现澄清状态。另外, 在强搅拌下将 Pemulen 分散在水中。将木糖醇和对羟基苯甲酸酯溶解在水/pemulen 混合物中。在强搅拌下, 将其加入聚硅氧烷预混物中。将黄原胶预先分散在甘油中, 并在强搅拌下将其加入批料中。

5

实例 8:

成分	重量百分比
硅氧烷树脂 (TMS 803; Wacker Silicones) ³	10.00
聚硅氧烷树脂/流体混合物 (DC Q2 1403; Dow Corning) ¹	38.46
三氯生	0.30
水	32.64
木糖醇	10.00
甘油	8.00
黄原胶 (Ketrol 1000) ⁴	0.30
Pemulen TR2 (BF Goodrich) ⁵	0.10
对羟基苯甲酸甲酯/丙酯	0.10
总计	100.00

使用高架搅拌器, 向硅氧烷树脂/液体混合物 (其中预先分散有三氯生) 中加入聚硅氧烷树脂, 直至混合均匀, 并且该组合物肉眼看上去呈现澄清状态。另外, 在强搅拌下将 Pemulen 分散在水中。将木糖醇和对羟基苯甲酸酯溶解在水/pemulen 混合物中。在强搅拌下, 将其加入聚硅氧烷预混物中。将黄原胶预先分散在甘油中, 并在强搅拌下将其加入批料中。

1. GE Silicones 260 Hudson River Road, Waterford, New York 12188, USA
2. Dow Corning 62, Rue General De Gaulle, 1310 La Hulpe, Brussels,
15 Belgium
3. Wacker-Chemie GmbH, Silicones Division, Haans-Seidel-Platz 4, D-81737 Munchen, Germany

4. Kelco Dorset House, Regent Park, Kingston Road, Leatherhead, Surrey
KT22 7PL, UK

5. BF Goodrich Rue de Verdunstraat, 742, B-1130, Brussels Belgium

5