



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110302085 A

(43)申请公布日 2019.10.08

(21)申请号 201910652331.6

L • 蔡德尔 S • K • 乔普拉 Q • 王
G • E • 坦布斯 V • M • 巴恩斯
A • M • 摩根 R • 科利
R • S • 罗宾逊 S • 莱特
E • A • 西蒙

(22)申请日 2008.03.28

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 郑斌 张福誉

(30)优先权数据

61/027,432 2008.02.08 US

61/027,420 2008.02.08 US

61/027,431 2008.02.08 US

61/027,442 2008.02.09 US

(62)分案原申请数据

200880126894.1 2008.03.28

(51)Int.Cl.

A61K 8/44(2006.01)

A61K 8/46(2006.01)

A61K 8/81(2006.01)

A61Q 11/00(2006.01)

A61K 31/198(2006.01)

A61P 1/02(2006.01)

(71)申请人 高露洁-棕榄公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 M • 普伦西普 G • 徐

R • 苏布拉曼亚姆 D • 吴

D • 库明斯 R • J • 萨利文

R • P • 桑塔皮亚 S • V • 梅洛

权利要求书1页 说明书11页

(54)发明名称

精氨酸盐及其治疗口腔疾病的用途

(57)摘要

本申请涉及精氨酸盐及其治疗口腔疾病的用途。本发明涉及新的精氨酸盐、包含它们的组合物及其用途。

1. 精氨酸与一种或多种下列共轭酸的盐：
 - a. 酸性聚合物；
 - b. 阴离子型表面活性剂盐的共轭酸；或
 - c. 酸性抗微生物剂。
2. 固体形式的权利要求1的盐。
3. 权利要求1的盐，其中所述共轭酸是酸性聚合物。
4. 权利要求1的盐，其中所述共轭酸是阴离子型表面活性剂盐的共轭酸。
5. 权利要求1的盐，其中所述共轭酸是酸性抗微生物剂。
6. 权利要求3的盐，其中所述酸性聚合物是聚羧酸酯聚合物。
7. 权利要求6的盐，其中所述聚羧酸酯聚合物是甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物。
8. 权利要求4的盐，其中所述酸是月桂酰硫酸。
9. 权利要求5的盐，其中所述酸是被羧基和一个或多个羟基任选取代的苯甲酸。
10. 权利要求9的盐，其中所述酸性抗微生物剂是没食子酸。
11. 一种包含上述权利要求中任一项的盐的口腔护理组合物。
12. 一种方法，所述方法包括将有效量的权利要求1-10的任一种盐或权利要求11的组合物施用于有需要的对象口腔中，以用于
 - i. 减少或抑制龋齿的形成，
 - ii. 减少、修复或抑制早期牙釉质缺损，
 - iii. 减少或抑制牙齿的去矿化并促进牙齿的再矿化，
 - iv. 降低牙的超敏性，
 - v. 减少或抑制牙龈炎，
 - vi. 促进口腔内疮或伤口的愈合，
 - vii. 降低产酸菌水平，
 - viii. 提高精氨酸分解细菌的相对水平，
 - ix. 抑制口腔中微生物生物膜的形成，
 - x. 在糖攻击之后升高和/或维持牙菌斑pH水平为至少pH约5.5，
 - xi. 减少牙菌斑的积聚，
 - xii. 治疗、减轻或减少口干症，
 - xiii. 美白牙齿，
 - xiv. 增强系统健康，包括心血管健康，
 - xv. 减少对牙齿的侵蚀，
 - xvi. 使牙齿对致龋菌免疫，和/或
 - xvii. 清洁牙齿和口腔。

精氨酸盐及其治疗口腔疾病的用途

[0001] 本申请是申请日为2008年3月28日、申请号为“200880126894.1”、发明名称为“精氨酸盐及其治疗口腔疾病的用途”的中国专利申请的分案申请，原申请是国际申请PCT/US2008/058658的中国国家阶段申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2008年2月9日提交的美国申请系列号61/027,442、2008年2月8日提交的美国申请系列号61/027,432、2008年2月8日提交的美国申请系列号61/027,431和2008年2月8日提交的美国申请系列号61/027,420的权益，其全部内容都通过引用结合到本文中。

技术领域

[0004] 本发明涉及新的精氨酸盐和包含它们的组合物。

背景技术

[0005] 已经建议将精氨酸和其它碱性氨基酸用于口腔保健，并且据信在对抗蛀洞形成和牙敏感性方面具有显著益处。然而，将这些碱性氨基酸与具有口腔保健益处的矿物质(例如氟化物和钙)结合而构成具有可接受的长期稳定性的口腔护理产品，已经证明是具有挑战性的。具体地讲，碱性氨基酸可升高pH并促进钙离子离解，所述钙离子可与氟离子反应形成不溶性沉淀。此外，更高的pH具有引起刺激的可能。然而，在中性pH或酸性pH时，系统利用精氨酸碳酸氢盐(其是本领域是优选的)可释放二氧化碳，导致容器膨胀和爆裂。此外，预期将pH降低至中性或酸性条件将会降低制剂的功效，因为精氨酸可形成不溶性精氨酸-钙复合物，其对牙齿表面具有不良亲和性，而且降低pH将会降低制剂可具有的对缓冲口腔内致龋的乳酸的任何效果。部分因为这些未解决的制剂上的障碍和部分因为在本领域通常认为精氨酸是氟化物的潜在替代物(alternative)而不是协同活性物(co-active)，所以没有什么动机来制备包含精氨酸和氟化物二者的口腔护理产品。另外的障碍可能是由添加抗微生物剂而引起的。市售可获得的基于精氨酸的牙膏，例如ProClude®和DenClude®，含有例如精氨酸碳酸氢盐和碳酸钙，但不含氟化物，也不含任何抗微生物剂。

[0006] 同时，许多牙科医师已经认可抗微生物剂例如三氯生在牙膏中的价值。然而，这些药物在将有效量传递到牙齿和牙龈方面具有挑战性，并且其溶解度、传递到牙齿并保留在牙齿上，都是制剂依赖性的。例如，三氯生(5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)酚)仅微溶于水。

[0007] 因此，需要稳定的口腔护理产品来提供精氨酸，并改进有益矿物质(例如氟化物和钙)和难溶解的活性物的传递。

发明内容

[0008] 现已惊奇地发现这些问题可使用精氨酸的功能性盐(functional salts)来解决。

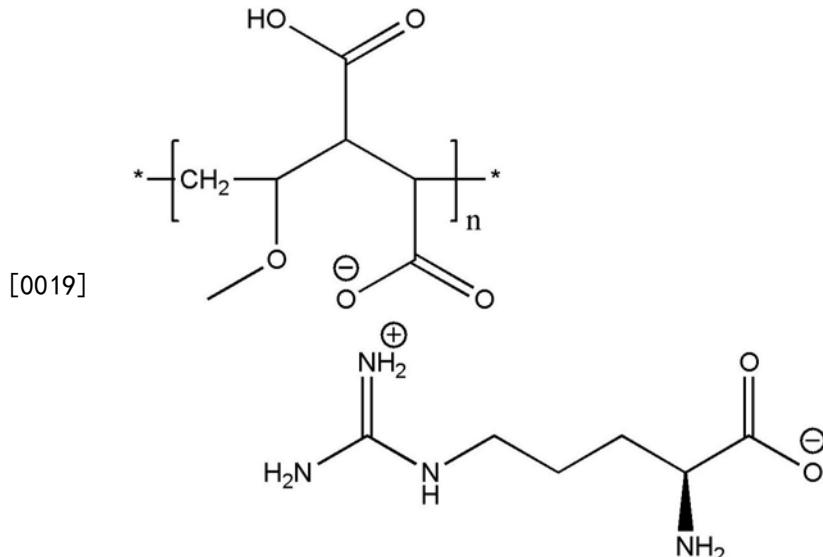
[0009] 本发明因此在一个实施方案中提供精氨酸与一种或多种下列阳离子的盐：

[0010] i. 酸性聚合物，例如聚羧酸酯聚合物；

- [0011] ii. 阴离子型表面活性剂的共轭酸, 例如月桂酰硫酸;
- [0012] iii. 多磷酸或聚磷酸, 例如六偏磷酸; 或
- [0013] iv. 酸性抗微生物剂, 例如没食子酸。
- [0014] 在其它实施方案中, 本发明提供包含本发明的盐的口腔和个人护理产品, 以及制备和使用所述盐和产品的方法。
- [0015] 所述盐可用于组合物, 以促进口腔健康和/或系统健康, 包括心血管健康, 例如通过降低经口腔组织所致的全身感染的可能性。

具体实施方式

- [0016] 在第一实施方案(盐1.0)中, 本发明提供精氨酸与酸性聚合物的盐, 所述酸性聚合物为例如聚合的聚羧酸酯(polymeric polycarboxylate), 例如,
- [0017] 1.0.1. 盐1.0, 其中所述聚合的聚羧酸酯是马来酸酐或酸与另一可聚合的(polymerizable)乙烯(ethylenically)不饱和单体的1:4至4:1共聚物。
- [0018] 1.0.2. 盐1.0.1, 其中所述聚羧酸盐酯包含由马来酸酐和甲基乙烯基醚所形成的单元, 例如在pH 7时如下所示:



- [0020] 1.0.3. 盐1.0.2, 其中所述甲基乙烯基醚/马来酸酐的分子量(M.W.)为约30,000至约1,000,000。

- [0021] 1.0.4. 盐1.0.3, 其中所述甲基乙烯基醚/马来酸酐的分子量(M.W.)为约700,000。

- [0022] 在另一个实施方案中, 本发明提供精氨酸与阴离子型表面活性剂盐的共轭酸的盐(盐2.0)。例如本发明提供下列盐:

- [0023] 2.0.1. 盐2.0, 其中所述共轭酸是选自以下阴离子型表面活性剂盐的共轭酸:

- [0024] a. 高级脂肪酸单甘油酯单硫酸盐(例如单硫酸化的氢化椰子油脂肪酸单甘油酯的盐, 例如N-甲基N-椰油基(cocoyl)牛磺酸钠、椰油基甘油酯硫酸钠(sodium cocomo-glyceride sulfate)),

- [0025] b. 高级烷基硫酸盐, 例如十二烷基硫酸钠,

- [0026] c. 高级烷基醚硫酸盐, 例如式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{H}$ 的烷基醚硫酸盐, 其中m为6-16, 例如10, n为1-6, 例如2、3或4, 且X为Na或K(例如聚氧乙烯十二烷基硫酸钠(sodium

laureth-2 sulfate) (CH₃ (CH₂)₁₀CH₂ (OCH₂CH₂)₂OSO₃Na)) ,

[0027] 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)) ,

[0028] 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)、1,2二羟基丙烷磺酸盐的高级脂肪酸酯、磺基月桂酸盐(sulfocolaurate) (N-2-乙基月桂酸钾磺乙酰胺) 和月桂基肌氨酸钠) ,

[0029] f. 及其混合物;

[0030] 例如其中“高级烷基”是指C₆₋₃₀烷基, 例如C₈₋₁₈。

[0031] 2.0.2. 盐2.0或2.0.1, 所述盐是精氨酸与月桂酰硫酸的盐。

[0032] 在另一个实施方案中, 本发明提供精氨酸多磷酸盐或精氨酸聚膦酸盐(盐3.0), 例如:

[0033] 3.0.1. 盐3.0, 当精氨酸与聚乙烯膦酸成盐时。

[0034] 3.0.2. 盐3.0, 当精氨酸与多磷酸成盐时。

[0035] 3.0.3. 盐3.0, 当精氨酸与六偏磷酸成盐时。

[0036] 3.0.4. 盐3.0, 当精氨酸与焦磷酸成盐时。

[0037] 3.0.5. 盐3.0, 当精氨酸与三聚磷酸盐成盐时。

[0038] 在另一个实施方案中, 本发明提供精氨酸与抗细菌的酸的盐(盐4.0)。在一个具体的实施方案(盐4.0.1)中, 本发明提供精氨酸与被羧基和/或一个或多个例如1、2或3个羟基任选取代的苯甲酸的盐, 所述任选取代的苯甲酸有例如苯甲酸、邻苯二甲酸、水杨酸或三羟基苯甲酸, 例如没食子酸。

[0039] 本发明还提供口腔护理组合物(组合物1.1), 所述组合物包含盐1.0-1.0.4; 2.0-2.0.2; 3.0-3.0.5或4.0-4.0.1中的任一种, 例如:

[0040] 1.1.1. 组合物1.1, 其还包含抗细菌剂。所述抗细菌剂可选自卤代二苯基醚(例如三氯生)、草药提取物和精油(例如迷迭香提取物、茶提取物、木兰提取物、麝香草酚、薄荷醇、桉树脑、香叶醇、香芹酚、柠檬醛、扁柏酚、儿茶酚、水杨酸甲酯、表没食子儿茶素没食子酸酯、表没食子儿茶素、没食子酸、miswak提取物、沙棘提取物)、双胍防腐剂(例如氯己定、阿来西定或奥替尼啶)、季铵化合物(例如氯化十六烷基吡啶翁(CPC)、苯扎氯铵、氯化十四烷基吡啶翁(TPC)、氯化N-十四烷基-4-乙基吡啶翁(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'-三氟甲基苯基水杨酰胺(salifluor)、金属离子(例如锌盐, 例如柠檬酸锌、锡盐、铜盐、铁盐)、血根碱、蜂胶和氧化剂(例如过氧化氢、缓冲过硼酸钠或过碳酸盐)、邻苯二甲酸及其盐、单过氧邻苯二甲酸及其盐和酯、抗坏血酸硬脂酸酯、油酰肌氨酸、硫酸烷基酯、磺化琥珀酸二辛酯、水杨酰苯胺、度米芬、地莫匹醇、辛哌醇和其它哌啶子基衍生物、nicin制剂、亚氯酸盐; 和上述任何物质的混合物。

[0041] 1.1.2. 组合物1.1.1, 其中所述抗细菌剂是三氯生。

[0042] 1.1.3. 上述组合物中的任一种, 所述组合物包含三氯生和Zn²⁺离子源, 例如柠檬酸锌。

[0043] 1.1.4. 上述组合物中的任一种, 所述组合物还包含抗牙结石剂(anti-calculus agent)。

[0044] 1.1.5. 上述组合物中的任一种, 所述组合物还包含为多磷酸盐的抗牙结石剂, 所述多磷酸盐为例如呈钠盐形式的焦磷酸盐、三聚磷酸盐或六偏磷酸盐。

[0045] 1.1.6. 上述组合物中的任一种, 所述组合物还包含氟离子源。

[0046] 1.1.7. 组合物1.1.6, 其中所述氟离子源是选自以下的可溶性氟盐: 氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、一氟磷酸钠、氟硅酸钠、氟硅酸铵、氟化胺(例如N'-十八烷基三甲烯二胺-N, N,N'-三(2-乙醇)-二氢氟化物)、氟化铵、氟化钛、六氟硫酸盐, 及其组合。

[0047] 1.1.8. 上述组合物中的任一种, 所述组合物还包含表面活性剂。

[0048] 1.1.9. 上述组合物中的任一种, 所述组合物还包含干扰或防止细菌附着的试剂, 例如对羟基苯甲酸(solbro1)或脱乙酰壳多糖。

[0049] 1.1.10. 呈牙膏形式的上述组合物中的任一种, 所述组合物任选还包含一种或多种水、研磨剂、表面活性剂、泡沫剂、维生素、聚合物、酶、保湿剂、增稠剂、抗微生物剂、防腐剂、矫味剂、着色剂和/或其组合。

[0050] 本发明还包括改善口腔健康的方法, 所述方法包括将有效量的盐1.0-1.0.4; 2.0-2.0.2、3.0-3.0.5或4.0-4.0.1中的任一种或组合物1.1-1.1.9中的任一种施用于有需要的患者口腔中, 以用于

[0051] i. 减少或抑制龋齿的形成,

[0052] ii. 减少、修复或抑制早期牙釉质缺损,

[0053] iii. 减少或抑制牙齿去矿化并促进牙齿再矿化,

[0054] iv. 降低牙的超敏性,

[0055] v. 减少或抑制牙龈炎,

[0056] vi. 促进口腔内疮或伤口的愈合,

[0057] vii. 降低产酸菌水平,

[0058] viii. 提高精氨酸分解细菌的相对水平,

[0059] ix. 抑制口腔中微生物生物膜的形成,

[0060] x. 在糖攻击之后升高和/或维持牙菌斑pH水平为至少pH约5.5,

[0061] xi. 减少牙菌斑的积聚,

[0062] xii. 治疗、减轻或减少口干症,

[0063] xiii. 美白牙齿,

[0064] xiv. 增强系统健康, 包括心血管健康, 例如通过降低经口腔组织所致的全身感染的可能性,

[0065] xv. 减少对牙齿的侵蚀,

[0066] xvi. 使牙齿对致龋菌免疫, 和/或

[0067] xvii. 清洁牙齿和口腔。

[0068] 本发明还提供盐1.0-1.0.4; 2.0-2.0.2、3.0-3.0.5或4.0-4.0.1中的任一种或组合物1.1-1.1.9中的任一种在以上列出的适应症中的任一种中的用途。

[0069] 在本发明组合物的不同实施方案中, 碱性氨基酸以占总组合物重量的约0.5%重量至约20%重量, 占总组合物重量的约1%重量至约10%重量, 例如占总组合物重量的约1.5%重量、3.75%重量、5%重量或7.5%重量的量存在。

[0070] 氟离子源

[0071] 口腔护理组合物还可包含一种或多种氟离子源, 例如可溶性氟化物盐。多种多样的产生氟离子的原料都可用作本发明组合物中的可溶性氟化物的来源。合适的产生氟离子

的原料的实例可参见Briner等的美国专利号3,535,421;Parran,Jr.等的美国专利号4,885,155和Widder等的美国专利号3,678,154,这些专利通过引用结合到本文中。

[0072] 代表性的氟离子源包括但不限于氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、一氟磷酸钠、氟硅酸钠、氟硅酸铵、氟化胺、氟化铵,及其组合。在某些实施方案中,氟离子源包括氟化亚锡、氟化钠、一氟磷酸钠及其混合物。

[0073] 在某些实施方案中,本发明的口腔护理组合物也可含有氟离子源或提供氟的成分,其含量足以提供约25ppm至约25,000ppm氟离子,通常至少约500ppm,例如约500至约2000ppm,例如约1000至约1600ppm,例如约1450ppm。氟化物的合适水平将取决于具体应用。例如漱口剂通常应含有约100至约250ppm氟化物。普通消费者使用的牙膏通常含有约1000至约1500ppm,而儿童牙膏含有稍微少的量。专业应用的牙膏或涂覆物可含有多达约5,000ppm或甚至约25,000ppm氟化物。

[0074] 可将氟离子源添加到本发明组合物中,其添加水平在一个实施方案中为组合物重量的约0.01%重量至约10%重量,或在另一个实施方案中为约0.03%重量至约5%重量,而在另一个实施方案中为组合物重量的约0.1%重量至约1%重量。提供合适氟离子水平的氟化物盐重量显然将随盐中抗衡离子重量的不同而异。

[0075] 研磨剂

[0076] 本发明的组合物可包括磷酸钙研磨剂,如磷酸三钙($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、羟基磷灰石($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)或磷酸二钙二水合物($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,在本文中有时也称为DiCal)或焦磷酸钙。

[0077] 组合物可包含一种或多种额外的研磨剂,例如二氧化硅研磨剂例如平均粒径至多约20微米的沉淀二氧化硅,例如由J.M.Huber销售的Zeodent115[®]。其它有用的研磨剂也包括偏磷酸钠、偏磷酸钾、硅酸铝、煅烧氧化铝、皂土或其它硅土原料,或其组合。

[0078] 本文所用的二氧化硅研磨抛光材料以及其它研磨剂,通常平均粒径为约0.1至约30微米,约5至约15微米。二氧化硅研磨剂可来自沉淀的二氧化硅或硅胶,例如以下文献中描述的二氧化硅干凝胶(silica xerogel):Pader等的美国专利号3,538,230和Digiulio的美国专利号3,862,307,这两篇文献都通过引用结合到本文中。具体的二氧化硅干凝胶是由W.R.Grace&Co.,Davison Chemical Division供应市场的,商标名为Syloid[®]。沉淀的二氧化硅材料包括由J.M.Huber Corp.供应市场的商标名为Zeodent[®]的那些,包括具有名称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中,该专利文献通过引用结合到本文中。

[0079] 在某些实施方案中,用于依据本发明的口腔护理组合物的实践的研磨材料包括硅胶和沉淀的非晶形二氧化硅,其油吸收值约小于100cc/100g二氧化硅或约45cc/100g至约70cc/100g二氧化硅。使用ASTM Rub-Out Method D281测定油吸收值。在某些实施方案中,二氧化硅是平均粒径约3微米至约12微米和约5至约10微米的胶体颗粒。

[0080] 在具体的实施方案中,研磨材料包括大部分非常小的颗粒,例如具有小于约5微米的d50,例如,具有3-4微米的d50的小颗粒二氧化硅(SPS),例如Sorbosil AC43[®](Ineos)。这类小颗粒在旨在降低超敏性的制剂中是特别有用的。小颗粒成分可与第二种较大颗粒研磨剂并存。在某些实施方案中,例如,制剂包含约3至约8%SPS和约25至约45%常规研磨剂。

[0081] 在本发明实践中特别有用的低油吸收的二氧化硅研磨剂是由Davison Chemical Division(W.R.Grace&Co.,Baltimore,Md.21203)供应市场的,商标名为Sylodent XWA[®]。

Sylodent 650 XWA[®] (一种由胶态二氧化硅颗粒组成的二氧化硅水凝胶,其含水量为29%重量,直径平均为约7至约10微米,油吸收值小于约70cc/100g二氧化硅)是在本发明实践中有用的低油吸收的二氧化硅研磨剂的实例。本发明的口腔护理组合物中存在的研磨剂的浓度为约10-60%重量,在其它实施方案中,为约20-45%重量,在另一个实施方案中为约30-50%重量。

[0082] 增加泡沫量的试剂

[0083] 本发明的口腔护理组合物也可包括在洗刷口腔时增加所产生的泡沫量的试剂。

[0084] 增加泡沫量的试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。

[0085] 聚氧乙烯可增加本发明口腔护理载体组分所产生的泡沫量和泡沫的浓稠度(thickness)。聚氧乙烯也通称为聚乙二醇(“PEG”)或聚环氧乙烷。适于本发明的聚氧乙烯的分子量应为约200,000至约7,000,000。在一个实施方案中,分子量为约600,000至约2,000,000,而在另一实施方案中为约800,000至约1,000,000。Polyox[®]是由Union Carbide生产的高分子量聚氧乙烯的商标名。

[0086] 聚氧乙烯的含量可以占本发明口腔护理组合物的口腔护理载体成分重量的约1%至约90%,在一个实施方案中占约5%至约50%,和在另一个实施方案中占约10%至约20%重量。在口腔护理组合物中泡沫剂的用量(即单次用量)为约0.01至约0.9%重量,约0.05至约0.5%重量,在另一个实施方案中为约0.1至约0.2%重量。

[0087] 表面活性剂

[0088] 本发明口腔护理组合物任选包含的另一试剂是表面活性剂或相容性表面活性剂的混合物。合适的表面活性剂是在宽pH范围内都相当稳定的那些,例如阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、非离子型表面活性剂或两性离子型表面活性剂。

[0089] 合适的表面活性剂在以下文献中有充分描述:例如,Agricola等的美国专利号3,959,458;Haefege的美国专利号3,937,807;和Gieske等的美国专利号4,051,234,这些专利文献通过引用结合到本文中。

[0090] 在某些实施方案中,本文所用的阴离子型表面活性剂包括在烷基中具有约10至约18个碳原子的硫酸烷基酯的水溶性盐和磺酸酯化的脂肪酸(具有约10至约18个碳原子)单甘油酯的水溶性盐。十二烷基硫酸钠、月桂酰肌氨酸(sarcosinate)钠和椰油基(coconut)单甘油酯磺酸钠就是这一类阴离子型表面活性剂的实例。也可使用阴离子型表面活性剂的混合物。

[0091] 在另一个实施方案中,本发明所用的阳离子型表面活性剂可广泛定义为具有一个含约8至约18个碳原子的长烷基链的脂族季铵化合物的衍生物,例如十二烷基三甲基氯化铵、氯化十六烷基吡啶翁、十六烷基三甲基溴化铵、二异丁基苯氧基乙基二甲基苄基氯化铵、椰油基烷基三甲基亚硝酸铵、氟化十六烷基吡啶翁,及其混合物。

[0092] 说明性的阳离子型表面活性剂是描述于Briner等的美国专利号3,535,421中的季铵氟化物,该专利通过引用结合到本文中。某些阳离子型表面活性剂也可用作所述组合物中的杀菌剂。

[0093] 可用于本发明组合物的说明性非离子型表面活性剂可广泛定义为环氧烷烃基团(在性质上是亲水的)与性质上可以是脂族或烷基芳族的有机疏水化合物缩合产生的化合

物。合适的非离子型表面活性剂的实例包括但不限于Pluronics、聚环氧乙烷与烷基酚的缩合物、环氧乙烷与环氧丙烷和乙二胺的反应产物缩合而来的产物、脂肪醇的环氧乙烷缩合物、长链叔胺氧化物、长链叔膦氧化物、长链二烷基亚砜和这类材料的混合物。

[0094] 在某些实施方案中,可用于本发明的两性离子型合成表面活性剂可广泛定义为脂族季铵、(phosphonium) 和锍化合物的衍生物,其中所述脂族基团可以是直链或支链,且其中脂族取代基中的一个含有约8至约18个碳原子,而另一个含有阴离子型水溶性基团,例如羧基、磺酸基、硫酸基、磷酸基或膦酸基。适于掺入所述组合物的表面活性剂的说明性实例包括但不限于烷基硫酸钠、月桂酰肌氨酸钠、椰油酰胺基(cocoamido)丙基甜菜碱和聚山梨酯20,及其组合。

[0095] 在一个具体的实施方案中,本发明的组合物包含阴离子型表面活性剂、例如十二烷基硫酸钠。

[0096] 表面活性剂或相容性表面活性剂混合物可以以占总组合物重量的约0.1%至约5.0%,在另一个实施方案中占约0.3%至约3.0%,而在另一个实施方案中占约0.5%至约2.0%的量存在于本发明组合物中。

[0097] 矫味剂

[0098] 本发明的口腔护理组合物也可包含矫味剂。本发明实践所用的矫味剂包括但不限于精油以及各种矫味用的醛、酯、醇和类似原料。精油的实例包括留兰香油、薄荷油、冬青油、黄樟油、丁香油、鼠尾草油、桉树油、甘牛至油、肉桂油、柠檬油、白柠檬油、葡萄柚油和甜橙油。也可使用这样的化合物如薄荷醇、香芹酮和茴香脑。某些实施方案使用薄荷油和留兰香油。

[0099] 将矫味剂以约0.1至约5%重量和约0.5至约1.5%重量的浓度掺入到口服组合物中。在单个口腔护理组合物用量中矫味剂的用量(即单次剂量)为约0.001-0.05%重量,而在另一个实施方案中为约0.005-0.015%重量。

[0100] 融合剂

[0101] 本发明的口腔护理组合物也可任选包含能与细菌细胞壁中存在的钙复合的一种或多种融合剂。对钙的结合削弱了细菌细胞壁并增加细菌的溶胞裂解。

[0102] 适合用作本发明融合剂的另一类试剂是可溶性焦磷酸盐。用于本发明组合物的焦磷酸盐可以是任何碱金属焦磷酸盐。在某些实施方案中,盐包括四碱金属盐焦磷酸、焦磷酸二元酸的二碱金属盐(dialkali metal diacid pyrophosphate)、焦磷酸一元酸的三碱金属盐(trialkali metal monoacid pyrophosphate)及其混合物,其中所述碱金属是钠或钾。盐可以以其水合物和非水合物形式来使用。可用于本发明组合物的有效量的焦磷酸盐通常足以提供至少1.0%重量焦磷酸离子,约1.5%重量至约6%重量,约3.5%重量至约6%重量的这类离子。

[0103] 聚合物

[0104] 本发明的口腔护理组合物也任选包含一种或多种聚合物,例如聚乙二醇、聚乙烯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)或多糖树胶(例如黄原胶或角叉菜胶)。可以按其游离酸或者部分或完全中和的水溶性碱金属(例如钾和钠)或铵盐的形式来提供酸性聚合物,例如聚丙烯酸酯凝胶。

[0105] 尤其是当非阳离子型抗细菌剂或抗细菌剂(例如三氯生)包含在任何牙膏成分中

时,也优选包含约0.05%至约5%能增强其传递和保留药物并将其保留在口腔表面的试剂。可用于本发明的这类试剂公开于美国专利号5,188,821和5,192,531中;并包含合成阴离子型聚合物的聚羧酸盐(酯),例如马来酸酐或酸与另一可聚合的乙烯不饱和单体的1:4-4:1的共聚物,优选甲基乙烯基醚/马来酸酐的分子量(M.W.)为约30,000至约1,000,000,最优选约30,000至约800,000。这些共聚物是可获得的,例如Gantrez. 例如AN 139 (M.W. 500,000)、AN 119 (M.W. 250,000) 和优选S-97药用级 (M.W. 700,000),其来自ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805。这些增强剂当存在时其含量为约0.05至约3%重量。

[0106] 其它操作性聚合物包括以下那些: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(后者可得自例如Monsanto EMA No. 1103, M.W. 10,000和EMA Grade 61),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、异丁基乙烯醚或N-乙烯基-2-吡咯烷酮的1:1共聚物。

[0107] 合适的通常是含有活化碳-碳烯双键和至少一个羧基的聚合烯或乙烯不饱和羧酸,也就是说,含有在聚合中容易起作用的烯属双键的酸,因为在单体分子中烯属双键可存在于羧基的 α - β 位或作为末端亚甲基的组成部分。这类酸的实例是丙烯酸、甲基丙烯酸、利尿酸(ethacrylic)、 α -氯代丙烯酸、巴豆酸、 β -丙烯酰丙酸、山梨酸、 α -氯代山梨酸(chlorsorbic acid)、肉桂酸、 β -肉桂酸(β -苯乙烯基丙烯酸)、粘康酸、衣康酸、柠康酸、中康酸、戊烯二酸、乌头酸、 α -苯基丙烯酸、2-苄基丙烯酸、2-环己基丙烯酸、当归酸、伞形酸、富马酸、马来酸和酸酐。可与这类羧基单体共聚的其它不同的烯烃单体包括乙酸乙烯酯、氯乙烯、马来酸二甲酯等。对于水溶性而言,共聚物含有足够的羧酸盐基团。

[0108] 另一类聚合试剂包括含有取代丙烯酰胺均聚物和/或不饱和磺酸和其盐的均聚物的组合物,尤其是当聚合物是基于选自丙烯酰胺基烷基磺酸(acrylamidoalkane sulfonic acid)的不饱和磺酸,例如分子量为约1,000至约2,000,000的2-丙烯酰胺-2-甲基丙烷磺酸,其描述于Zahid的美国专利号4,842,847(1989年6月27日)中,该专利通过引用结合到本文中。另一类有用的聚合试剂包括聚氨基酸、尤其是含有部分阴离子型表面活性氨基酸(例如天冬氨酸、谷氨酸和磷酸丝氨酸)的那些,其公开于Sikes等人的美国专利号4,866,161中,该专利通过引用结合到本文中。

[0109] 在口腔护理组合物的制备中,有时需要添加某些增稠原料,以提供想要的稠度或者稳定或增强制剂的功能。在某些实施方案中,增稠剂是羧基乙烯聚合物、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)。也可掺入天然树胶,例如卡拉胶、阿拉伯树胶和西黄蓍胶。胶态硅酸铝镁或细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稠密度(texture)。在某些实施方案中,可以使用含量为总组合物的约0.5%至约5.0%重量的增稠剂。

[0110] 酶

[0111] 本发明的口腔护理组合物也可任选包含一种或多种酶。有用的酶包括任何可用的蛋白酶、葡聚糖水解酶、内切糖苷酶(endoglycosidases)、淀粉酶、非水溶性葡聚糖酶(mutanases)、脂肪酶和粘蛋白酶或其相容性混合物。在某些实施方案中,酶是蛋白酶、葡聚糖酶、内切糖苷酶和非水溶性葡聚糖酶。在另一个实施方案中,酶是木瓜蛋白酶、内切糖苷酶或者葡聚糖酶与非水溶性葡聚糖酶的混合物。适用于本发明的其它的酶公开于Dring等的美国专利号5,000,939;美国专利号4,992,420;美国专利号4,355,022;美国专利号4,

154,815;美国专利号4,058,595;美国专利号3,991,177;和美国专利号3,696,191,全都文献通过引用结合到本文中。在本发明中几种相容性酶的混合物中一种酶的含量在一个实施方案中为约0.002%至约2.0%,或者在另一个实施方案中为约0.05%至约1.5%,或者在再一个实施方案中为约0.1%至约0.5%。

[0112] 水

[0113] 水也可存在于本发明的口腔组合物中。用于制备市售口腔组合物的水应当是去离子的而且不含有机杂质。水通常补足了组合物的平衡并占口腔组合物重量的约10%至约90%,约20%至约60%或约10%至约30%重量。这一数量的水包括了添加的游离水再加上伴随的其它原料例如随山梨醇或本发明的任何成分而带入的量。

[0114] 保湿剂

[0115] 在口腔组合物的某些实施方案中,也最好掺入保湿剂,以防组合物因暴露在空气中而变硬。某些保湿剂也可给牙膏组合物带来想要的甜度或香味。在纯保湿剂基础上,在一个实施方案中,保湿剂通常占牙膏组合物重量的约15%至约70%,或者在另一个实施方案中占约30%至约65%。

[0116] 合适的保湿剂包括可食用的多羟基醇,例如丙三醇、山梨醇、木糖醇、丙二醇以及其它多元醇和这些保湿剂的混合物。在某些实施方案中,丙三醇和山梨醇的混合物可用作本文的牙膏组合物的保湿剂成分。

[0117] 除了上述成分之外,本发明的实施方案可含有各种各样的任选牙膏成分,其中的一些描述如下。任选的成分包括例如但不限于粘合剂、起泡剂、矫味剂、甜味剂、其它的抗牙菌斑试剂、研磨剂和着色剂。这些和其它任选成分进一步描述于Majeti的美国专利号5,004,597;Agricola等的美国专利号3,959,458和Haefele的美国专利号3,937,807中,全都文献通过引用结合到本文中。

[0118] 制备方法

[0119] 本发明的组合物可使用口腔产品领域中的常见方法来制备。

[0120] 在一个说明性实施方案中,盐的制备如下:用共轭酸中和处于凝胶相的精氨酸并混合,得到预混料1,将pH调节到所需水平,然后与其它配料混合。将维生素、CPC、氟化物、研磨剂和任何其它所需活性成分等活性物添加到预混料1中并混合,得到预混料2。当终产物是牙膏时,将牙膏基础例如磷酸二钙或二氧化硅添加到预混料2中并混合。最终的浆状物组成口腔护理产品。

[0121] 组合物的应用

[0122] 本发明在其方法方面包括将安全和有效量的本文所述的组合物施用于口腔。

[0123] 本发明的组合物和方法可用于保护牙齿的方法,即通过促进修复和再矿化,尤其是减少或抑制龋齿的形成,减少或抑制牙齿去矿化并促进牙齿再矿化,降低牙超敏性,及减少、修复或抑制早期牙釉质缺损,例如经定量光导荧光(QLF)或龋齿的电学监测(ECM)所检测的。

[0124] 定量光导荧光是一种可见光荧光,其可检测早期缺损并纵向监测其进展或消退。正常牙发出可见光荧光;去矿化牙不发光或仅发较少程度的光。可以定量测定去矿化面积并监测其进展。蓝色激光用于使牙齿自动发射荧光。去矿的区域具有较少荧光并表现出比正常牙表面更黑。使用软件来定量测定来自缺损相关的白斑或面积/体积的荧光。通常,招

募具有现有白斑缺损的患者作为试验小组成员 (panelists)。测量是在体内用真实牙齿进行的。在临床开始时测量缺损面积/体积。在使用产品6个月结束时测量缺损面积/体积的减少 (改善)。数据通常报告为相对于基线的百分改善率。

[0125] 龋齿的电学监测 (Electrical Caries Monitoring) 是用于检测牙齿矿物质含量的基于电阻的技术。电导率的测定利用了这一事实:在脱矿后暴露的填充有流体的缝隙 (tubules) 和牙釉质的侵蚀可导电。随着牙齿丢失矿物质,因为孔隙增加,对电流的阻力变小。因此,患者牙齿的电导增加可指示脱矿。通常,在具有现有缺损的牙根表面进行研究。测量是在体内用真实牙齿进行。在治疗之前和治疗之后6个月电阻有所改变。另外,使用触觉探针对牙根表面进行传统的龋齿评分。硬度按3点等级进行分类:硬、韧 (leathery) 或软。在这类研究中,通常结果报告为ECM测量的电阻 (数目越高越好) 和基于触觉探针评分的缺损硬度的改善。

[0126] 相对于缺乏有效量的氟和/或精氨酸的组合物而言,因此本发明的组合物可用于减少牙釉质早期缺损 (经QLF或ECM检测) 的方法。

[0127] 本发明的组合物还可用于减少口腔中有害细菌的方法,例如减少或抑制牙龈炎,降低产酸菌水平,增加精氨酸分解细菌的相对水平,抑制口腔中的微生物生物膜形成,在糖攻击之后升高和/或维持牙菌斑pH水平为至少pH约5.5,减少牙菌斑的积聚和/或清洁牙齿和口腔的方法。

[0128] 最终,通过提高口腔内的pH和阻止病原菌,本发明的组合物可用于促进口腔内疮或伤口的愈合。

[0129] 依据本发明的组合物和方法可与口腔组合物结合用于口腔和牙齿的护理,所述口腔组合物有例如牙膏、透明牙膏 (transparent paste)、凝胶剂、漱口液、喷雾剂和香口胶。

[0130] 增强口腔健康也对系统健康提供益处,因为口腔组织可以是全身感染的门户 (gateways)。良好的口腔健康与系统健康包括心血管健康相关。本发明的组合物和方法提供特别的益处,因为碱性氨基酸、尤其是精氨酸,是供应NO合成途径的氮来源,因此增强口腔组织的微循环。提供更少酸性的口腔环境也有助于降低胃病并创建不太适合与胃溃疡有关的螺杆菌 (Helicobacter) 的环境。对于特异性免疫细胞受体 (例如T细胞受体) 的高表达而言特别需要精氨酸,所以精氨酸可增强有效的免疫应答。本发明的组合物和方法因此可用于增强系统健康,包括心血管健康。

[0131] 如全文所用的,范围用于描述该范围内表示的各值和所有值。范围内的任何值都可选择作为该范围的终点。另外,本文所引用的所有参考文献都通过引用全部结合到本文中。在本公开的定义与所引用参考文献的定义有矛盾的情况下,以本说明书为准。可以理解,当描述制剂时,可以对它们的配料进行描述,正如本领域常见的那样,尽管这些配料在所制备、贮存和使用的实际制剂中可能彼此发生反应,而且所描述的制剂预期涵盖这类产品。

[0132] 本申请还涉及以下实施方案:

[0133] 1. 精氨酸与一种或多种下列共轭酸的盐:

[0134] a. 酸性聚合物;

[0135] b. 阴离子型表面活性剂盐的共轭酸;

[0136] c. 多磷酸或聚磷酸,或

- [0137] d. 酸性抗微生物剂。
- [0138] 2. 固体形式的实施方案1的盐。
- [0139] 3. 实施方案1的盐, 其中所述共轭酸是酸性聚合物。
- [0140] 4. 实施方案1的盐, 其中所述共轭酸是阴离子型表面活性剂盐的共轭酸。
- [0141] 5. 实施方案1的盐, 其中所述共轭酸是多磷酸。
- [0142] 6. 实施方案1的盐, 其中所述共轭酸是聚膦酸。
- [0143] 7. 实施方案1的盐, 其中所述共轭酸是酸性抗微生物剂。
- [0144] 8. 实施方案3的盐, 其中所述酸性聚合物是聚羧酸酯聚合物。
- [0145] 9. 实施方案8的盐, 其中所述聚羧酸酯聚合物是甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物。
- [0146] 10. 实施方案4的盐, 其中所述酸是月桂酰硫酸。
- [0147] 11. 实施方案5的盐, 其中所述多磷酸是六偏磷酸。
- [0148] 12. 实施方案7的盐, 其中所述酸是被羧基和一个或多个羟基任选取代的苯甲酸。
- [0149] 13. 实施方案12的盐, 其中所述酸性抗微生物剂是没食子酸。
- [0150] 14. 一种包含上述实施方案中任一项的盐的口腔护理组合物。
- [0151] 15. 一种方法, 所述方法包括将有效量的实施方案1-13的任一种盐或实施方案14的组合物施用于有需要的患者口腔中, 以用于
 - [0152] i. 减少或抑制龋齿的形成,
 - [0153] ii. 减少、修复或抑制早期牙釉质缺损,
 - [0154] iii. 减少或抑制牙齿的去矿化并促进牙齿的再矿化,
 - [0155] iv. 降低牙的超敏性,
 - [0156] v. 减少或抑制牙龈炎,
 - [0157] vi. 促进口腔内疮或伤口的愈合,
 - [0158] vii. 降低产酸菌水平,
 - [0159] viii. 提高精氨酸分解细菌的相对水平,
 - [0160] ix. 抑制口腔中微生物生物膜的形成,
 - [0161] x. 在糖攻击之后升高和/或维持牙菌斑pH水平为至少pH约5.5,
 - [0162] xi. 减少牙菌斑的积聚,
 - [0163] xii. 治疗、减轻或减少口干症,
 - [0164] xiii. 美白牙齿,
 - [0165] xiv. 增强系统健康, 包括心血管健康,
 - [0166] xv. 减少对牙齿的侵蚀,
 - [0167] xvi. 使牙齿对致龋菌免疫, 和/或
 - [0168] xvii. 清洁牙齿和口腔。