(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104398396 A
(43)申请公布日 2015.03.11

(21)申请号 201410756129.5

(22)申请日 2009.02.06

(30)优先权数据
61/027432 2008.02.08 US
61/027435 2008.02.08 US
61/027420 2008.02.08 US
61/027431 2008.02.08 US
61/027438 2008.02.09 US
61/027442 2008.02.09 US

(62)分案原申请数据
200980104891.2 2009.02.06

(71)申请人 高露洁－棕榄公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 R. 科利 R. 罗宾逊 R. 萨利文
D. 库明斯 N. 贾亚拉曼
M. 费拉德尔菲－克什

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 李进 李炳爱

(51)Int.Cl.
A61K 8/44(2006.01)
A61K 31/198(2006.01)
A61Q 11/00(2006.01)
A61P 1/02(2006.01)

权利要求书3页 说明书13页

(54)发明名称

用于治疗口腔干燥的组合物和方法

(57)摘要

本发明涉及用于治疗口腔干燥的组合物和方法。本发明涉及包含碱性氨基酸如精氨酸的方法和组合物,用于治疗口干。

CN 104398396 A

1. 一种治疗、改善、抑制或预防口干的方法，所述方法包括向有需要患者的口腔给予包含游离形式或盐形式的碱性氨基酸的组合物。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述碱性氨基酸是精氨酸。

3. 权利要求 2 的方法，其中所述精氨酸是精氨酸碳酸氢盐的形式。

4. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中所述组合物还包括以下的一种或多种 ：

a. 钙离子源，

b. 磷酸根离子源，

c. 钾离子源

d. 镁离子源，

e. 氟化物源，

f. 促进唾液流的矫味剂，

g. 多元醇保湿剂，

h. 及其组合。

5. 权利要求 4 的方法，其中所述钙离子源是氯化钙，钾离子源是氯化钾或磷酸钾，磷酸根离子源是磷酸钾，镁离子源是氯化镁，多元醇是木糖醇。

6. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述患者容易口干。

7. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述患者患有口干症。

8. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述患者由于口干具有食物咀嚼困难。

9. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述患者由于口干具有吞咽困难。

10. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述患者由于口干具有说话困难。

11. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述患者还由于口干而遭受舌条件性感染。

12. 前述权利要求中任一项的方法，其中口干由疾病引起。

13. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述患者正接受药物治疗，所述药物引起所述口干。

14. 前述权利要求中任一项的方法，其中口干是慢性的。

15. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述组合物是洁牙剂。

16. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述组合物是漱口剂。

17. 权利要求 16 的方法，其中所述漱口剂是包含选自钙、磷酸根、钾、镁及其组合的离子的人工唾液。

18. 前述权利要求中任一项的方法，所述方法减少或抑制龋齿的发展。

19. 一种人工唾液，所述唾液包含游离形式或盐形式的精氨酸以及以下的一种或多种 ：

a. 钙离子源，

b. 磷酸根离子源，

c. 钾离子源，

d. 镁离子源，

e. 氟化物源，

f. 促进唾液流的矫味剂，和 / 或

g. 多元醇保湿剂。

20. 权利要求 19 的人工唾液，其中所述钙离子源是氯化钙，钾离子源是氯化钾或磷酸钾，磷酸根离子源是磷酸钾，镁离子源是氯化镁，多元醇是木糖醇。

21. 游离形式或盐形式的碱性氨基酸在制备药物中的用途，所述药物用于治疗、改善、抑制或预防口干。

22. 权利要求 21 的用途，其中所述碱性氨基酸是精氨酸。

23. 权利要求 22 的用途，其中所述精氨酸是精氨酸碳酸氢盐的形式。

24. 权利要求 21-23 中任一项的用途，所述药物还包括以下的一种或多种：

a. 钙离子源，

b. 磷酸根离子源，

c. 钾离子源，

d. 镁离子源，

e. 氟化物源，

f. 促进唾液流的矫味剂，

g. 多元醇保湿剂，

h. 及其组合。

25. 权利要求 24 的用途，其中所述钙离子源是氯化钙，钾离子源是氯化钾或磷酸钾，磷酸根离子源是磷酸钾，镁离子源是氯化镁，多元醇是木糖醇。

26. 权利要求 24 的用途，其中所述药物是洁牙剂。

27. 权利要求 24 的用途，其中所述药物是漱口剂。

28. 权利要求 27 的用途，其中所述漱口剂是包含选自钙、磷酸根、钾、镁及其组合的离子的人工唾液。

29. 一种游离形式或盐形式的碱性氨基酸，其用于治疗、改善、抑制或预防口干。

30. 权利要求 29 的碱性氨基酸，其中所述碱性氨基酸是精氨酸。

31. 权利要求的 30 碱性氨基酸，其中所述精氨酸是精氨酸碳酸氢盐的形式。

32. 权利要求 29-31 中任一项的碱性氨基酸，所述氨基酸在组合物中，所述组合物还包括以下的一种或多种：

a. 钙离子源，

b. 磷酸根离子源，

c. 钾离子源，

d. 镁离子源，

e. 氟化物源，

f. 促进唾液流的矫味剂，

g. 多元醇保湿剂，

h. 及其组合。

33. 权利要求 32 的碱性氨基酸，其中所述钙离子源是氯化钙，钾离子源是氯化钾或磷酸钾，磷酸根离子源是磷酸钾，镁离子源是氯化镁，多元醇是木糖醇。

34. 权利要求 32 的碱性氨基酸，其中所述组合物是洁牙剂。

35. 权利要求 32 的碱性氨基酸，其中所述组合物是漱口剂。

36. 权利要求 35 的碱性氨基酸，其中漱口剂是包含选自钙、磷酸根、钾、镁及其组合的

离子的人工唾液。

用于治疗口腔干燥的组合物和方法

[0001] 本申请是申请日为 2009 年 2 月 6 日，申请号为 200980104891.2（国际申请号为 PCT/US2009/033291），发明名称为“用于治疗口腔干燥的组合物和方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请权利要求 2008 年 2 月 9 日申请的美国专利申请顺序号 61/027,438 的权益，还要求 2008 年 2 月 9 日申请的美国专利申请顺序号 61/027,442 以及均为 2008 年 2 月 8 日申请的美国专利申请顺序号 61/027,432、61/027,431、61/027,420 和 61/027,435 的权益，所述申请的内容通过引用结合到本文中。

[0003] 发明背景

[0004] 口干或口腔干燥是主要因缺乏唾液而引起的急性或慢性疾病。该病可由下列疾病引起，例如斯耶格伦综合征(Sjögren's syndrome)、脱水、唾液腺创伤、酒精消耗或药物副作用。它还被鉴定为是一种在普通人群中日趋增加的疾病。大约 15％ -20％的年青人自诉口干，30-40％年龄为 60-80 的人自诉口干。

[0005] 口腔干燥可为患者带来多种并发症。唾液可能减少，可能为泡沫样、粘稠并成粘丝状。舌会干燥，出现裂缝，分成小叶状，并且可能被各种细菌和酵母感染。面颊常常干燥、暗沉和苍白。口内水分减少给进食时造成困难，因为缺少唾液使食物咀嚼和吞咽恶化。这还会干扰人品尝食物和说话的能力。此外，口部湿润有益于人类的亲密关系，这也可能因口干受到损害。

[0006] 患有口腔干燥的患者还受到广泛蛀牙所困，例如龋齿，包括不易蛀牙的区域，例如下切牙和牙根。一种可能的解释是，存在于唾液中的薄膜在酸和齿面之间提供了一层保护性屏障，而这类屏障在缺少唾液时减少。

[0007] 存在可用于缓解口干的多种产口，包括口腔湿润漱口剂、凝胶和合成唾液喷雾，但是几乎没有提供防龋作用的产品。现有的用于治疗口干的口腔用产品需要高浓度的氟化物以降低其发生龋齿的风险。

[0008] 对于开发治疗患有口干的人的口腔护理组合物和方法持续存在需求。对于开发抑制患有口干的人发生龋齿的口腔护理组合物和方法同样存在持续的需求。对于开发可能有助于患有口干的人摄入食物和说话的口腔护理组合物同样也有持续需要。

[0009] 发明概述

[0010] 在牙膏制剂中使用碱性氨基酸（例如精氨酸）是本领域已知的，然而，本发明的发明人出乎预料和惊讶地发现，当患有口腔干燥的人使用包含精氨酸碳酸氢盐的牙膏时，结果是这类组合物缓解、治疗和抑制口干。相信在有或没有氟化物时，碱性氨基酸（例如精氨酸）可防止龋洞，因为碱性氨基酸盐（例如精氨酸 - 碳酸氢盐）与典型洁牙研磨剂不溶性钙盐的组合模拟唾液抗龋齿的保护作用，通过包覆牙齿而为牙釉质和牙根提供完全保护。

[0011] 因此，本发明包括组合物 1.0，一种用于治疗、预防、改善或抑制口干的口腔护理组合物，所述口腔护理组合物包含有效量的游离形式或盐形式的碱性氨基酸如精氨酸，例如，当制剂是洁牙剂时，存在的量为至少 1％（以游离碱的重量计），或当制剂是漱口剂时为 0.1％；所述制剂任选还包含以下的一种或多种：

[0012] i. 钙和 / 或磷酸根离子源，例如碳酸钙和 / 或可溶性钙盐，例如氯化钙、乳酸钙；

[0013] ii. 可溶性磷酸盐，例如磷酸二氢钾或磷酸氢二钾；和 / 或

[0014] iii. 磷酸钙，例如磷酸氢钙；钾离子源，例如氯化钾，磷酸二氢钾或磷酸氢二钾，和 / 或硝酸钾；

[0015] iv. 氟化物源，例如可溶性氟化物盐，例如氟化钠或单氟磷酸钠；

[0016] v. 镁源，例如氯化镁；引起唾液流 (saliva flow) 的矫味剂，例如辣椒素；和 / 或

[0017] vi. 多元醇保湿剂，例如选自甘油、糖醇（例如山梨醇、木糖醇）及其组合，

[0018] 例如任何下列组合物：

[0019] 1.0.1 组合物 1.0，其中碱性氨基酸是精氨酸、赖氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、肌酸、组氨酸、二氨基丁酸、二氨基丙酸其盐和 / 或其组合。

[0020] 1.0.2 组合物 1.0 或 1.0.1，其中碱性氨基酸具有 L- 构型。

[0021] 1.0.3 任何前述组合物，其以包含碱性氨基酸的二肽或三肽或其盐的形式提供。

[0022] 1.0.4 任何前述组合物，其中碱性氨基酸是精氨酸。

[0023] 1.0.5 任何前述组合物，其中碱性氨基酸是 L- 精氨酸。

[0024] 1.0.6 任何前述组合物，其中碱性氨基酸部分或全部为盐的形式。

[0025] 1.0.7 组合物 1.0.6，其中碱性氨基酸是磷酸精氨酸。

[0026] 1.0.8 组合物 1.0.6，其中碱性氨基酸是盐酸精氨酸的形式。

[0027] 1.0.9 组合物 1.0.6，其中碱性氨基酸是硫酸精氨酸。

[0028] 1.0.10 组合物 1.0.6，其中碱性氨基酸是精氨酸碳酸氢盐。

[0029] 1.0.11 任何前述组合物，其中碱性氨基酸的盐通过用酸或酸的盐中和碱性氨基酸而在制剂中原位形成。

[0030] 1.0.12 任何前述组合物，其中碱性氨基酸的盐是通过在与氟化盐混合之前中和碱性氨基酸形成预混合料而形成的。

[0031] 1.0.13 任何前述组合物，其中碱性氨基酸存在的量相当于组合物总重量的约 0.1％～约 20％，例如约 1％重量～约 10％重量，以游离碱形式计算碱性氨基酸的重量。

[0032] 1.0.14 组合物 1.0.11，其中碱性氨基酸存在的量是组合物总重量的约 7.5％重量。

[0033] 1.0.15 组合物 1.0.11，其中碱性氨基酸存在的量是组合物总重量的约 5％重量。

[0034] 1.0.16 组合物 1.0.11，其中碱性氨基酸存在的量是组合物总重量的约 3.75％重量。

[0035] 1.0.17 组合物 1.0.11，其中碱性氨基酸存在的量是组合物总重量的约 1.5％重量。

[0036] 1.0.18 任何前述组合物，其中氟化盐是氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、单氟磷酸钠、氟硅酸钠、氟硅酸铵、胺氟化物（例如 N′ - 十八烷基三亚甲基二胺 -N，N，N′ - 三 (2- 乙醇)- 二氟化氢)、氟化铵、氟化肽、六氟硫酸盐及其组合。

[0037] 1.0.19 任何前述组合物，其中氟化盐是氟磷酸盐。

[0038] 1.0.20 任何前述组合物，其中氟化盐是单氟磷酸钠。

[0039] 1.0.21 任何前述组合物，其中氟化盐是氟化钠。

[0040] 1.0.22 任何前述组合物，其中氟化盐存在的量是组合物总重量的约 0.01％重量～约 2％重量。

[0041] 1.0.23 任何前述组合物，其中氟化盐提供氟离子的量是组合物总重量的约 0.1 ～约 0.2％重量。

[0042] 1.0.24 任何前述组合物，其中可溶性氟化盐提供氟离子的量为约 50-10,000ppm。

[0043] 1.0.25 任何前述组合物，所述组合物是具有 100 ppm～约 250ppm 可利用氟离子的漱口剂。

[0044] 1.0.26 任何前述组合物，所述组合物是具有约 750-2000 ppm 可利用氟离子的洁牙剂。

[0045] 1.0.27 任何前述组合物，其中组合物包含 750-2000 ppm 氟离子。

[0046] 1.0.28 任何前述组合物，其中组合物包含 1000-1500 ppm 氟离子。

[0047] 1.0.29 任何前述组合物，其中组合物包含约 1450 ppm 氟离子。

[0048] 1.0.30 任何前述组合物，其中 pH 在约 6 和约 9 之间，例如 6.5 和 7.4 之间或 7.5 和 9 之间。

[0049] 1.0.31 任何前述组合物，其中 pH 在约 6.5 和约 7.4 之间。

[0050] 1.0.32 任何前述组合物，其中 pH 在约 6.8 和约 7.2 之间。

[0051] 1.0.33 任何前述组合物，其中 pH 大致为中性。

[0052] 1.0.34 任何前述组合物还包含研磨剂或微粒。

[0053] 1.0.35 前一项的组合物，其中胶粘剂 (adhesive) 或微粒选自碳酸氢钠、磷酸钙（例如磷酸氢钙二水合物）、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、珍珠岩、塑料颗粒如聚乙烯及其组合。

[0054] 1.0.36 前一项的组合物，其中研磨剂或微粒选自磷酸钙（例如磷酸氢钙二水合物）、硫酸钙、沉淀碳酸钙、二氧化硅（例如水合二氧化硅）及其组合。

[0055] 1.0.37 任何前述组合物，所述组合物包含研磨剂的量是组合物总重量的约 15％重量～约 70％重量。

[0056] 1.0.38 任何前述组合物，所述组合物包含的微粒研磨剂部分的至少 5％其 d50 ＜ 5 微米。

[0057] 1.0.39 任何前述组合物，所述组合物的 RDA 小于 150，例如约 40-140。

[0058] 1.0.40 任何前述组合物，其中阴离子表面活性剂选自

[0059] a. 高级脂肪酸单甘油酯单硫酸盐的水溶性盐（例如氢化椰油脂肪酸的单硫酸单甘油酯的钠盐，例如 N- 甲基 N- 椰油酰基牛磺酸钠、椰油酸单甘油酯硫酸钠 (sodium cocomo-glyceride sulfate)，

[0060] b. 高级烷基硫酸盐，例如月桂基硫酸钠，

[0061] c. 高级烷基醚硫酸盐，例如式 $CH_3(CH_2)_mCH_2(OCH_2CH_2)_nOSO_3X$ 的高级烷基醚硫酸盐，其中 m 为 6-16，例如 10，n 为 1-6，例如 2、3 或 4，X 为 Na 或 K（例如月桂基聚氧乙烯 (2) 醚硫酸钠 ($CH_3(CH_2)_{10}CH_2(OCH_2CH_2)_2OSO_3Na$)），

[0062] 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）），

[0063] e. 高级烷基磺基乙酸盐（例如磺基乙酸月桂酯钠（磺基乙酸十二烷酯钠）、1，

2- 二羟基丙磺酸盐的高级脂肪酸酯、磺基月桂酸 (sulfocolaurate)(N-2- 乙基月桂酸钾磺基乙酰胺）和月桂基肌氨酸钠），

[0064] f. 及其混合物。

[0065] “高级烷基”是指例如 C_{6-30} 烷基。在具体实施方案中，阴离子表面活性剂选自月桂基硫酸钠和月桂基醚硫酸钠。

[0066] 1.0.41 任何前述组合物，其中阴离子表面活性剂选自月桂基硫酸钠、月桂基醚硫酸钠及其混合物。

[0067] 1.0.42 任何前述组合物，其中阴离子表面活性剂存在的量从约 0.3％重量到约 4.5％重量不等。

[0068] 1.0.43 任何前述组合物，所述组合物另包含选自以下的表面活性剂：阳离子表面活性剂、两性离子表面活性剂和非离子表面活性剂及其混合物。

[0069] 1.0.44 任何前述组合物，所述组合物包含至少一种保湿剂。

[0070] 1.0.45 任何前述组合物，所述组合物包含至少一种选自甘油、山梨醇及其组合的保湿剂。

[0071] 1.0.46 任何前述组合物，所述组合物包含木糖醇。

[0072] 1.0.47 任何前述组合物，所述组合物包含至少一种聚合物。

[0073] 1.0.48 任何前述组合物，所述组合物包含至少一种选自以下的聚合物：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胶，例如黄原胶或角叉菜胶）及其组合。

[0074] 1.0.49 任何前述组合物，所述组合物包含树胶条或树胶片段。

[0075] 1.0.50 任何前述组合物，所述组合物包含矫味剂、香料和 / 或着色剂。

[0076] 1.0.51 任何前述组合物，所述组合物包含水。

[0077] 1.0.52 任何前述组合物，所述组合物还包含选自以下抗菌剂：卤代二苯醚（例如三氯生）、药草提取物和精油（例如迷迭香提取物、茶提取物、木兰提取物、百里酚、薄荷脑、桉树脑、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）、双胍抗菌剂（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鎓 (CPC)、苯扎氯铵、氯化十四烷基吡啶鎓 (TPC)、氯化 N- 十四烷基 -4- 乙基吡啶鎓 (TDEPC)）、酚类抗菌剂、海克西定、奥替尼啶、血根碱、聚维酮碘、地莫匹醇、salifluor、金属离子（例如锌盐、例如柠檬酸锌、二价锡盐、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钠）、苯二甲酸及其盐、单过氧邻苯二甲酸及其盐和酯、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、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；以及前述任何的混合物。

[0078] 1.0.53 任何前述组合物，所述组合物还包含抗炎化合物，例如至少一种选自以下的宿主促炎因子的抑制剂：基质金属蛋白酶 (MMP)、环加氧酶 (COX)、PGE_2、白介素 1(IL-1)、IL-1β 转化酶 (ICE)、转化生长因子 β1(TGF-β1)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、透明质酸酶、组织蛋白酶、核因子 κB(NF-κB) 和 IL-1 受体相关激酶 (IRAK)，例如选自阿司匹林、酮咯酸、氟比洛芬、布洛芬、奈普生、吲哚美辛、阿司匹林、酮洛芬、吡罗昔康、甲氯芬那

酸、去甲二氢愈创木酸 (nordihydoguaiaretic acid) 及其混合物。

[0079] 1.0.54 任何前述组合物，所述组合物还包含例如选自以下的抗氧化剂：辅酶 Q10、PQQ、维生素 C、维生素 E、维生素 A、茴香脑 - 二硫代硫酮 (anethole-dithiothione) 及其混合物。

[0080] 1.0.55 任何前述组合物，其中抗微生物剂难溶。

[0081] 1.0.56 任何前述组合物，所述组合物包含三氯生。

[0082] 1.0.57 任何前述组合物，所述组合物包含三氯生和木糖醇。

[0083] 1.0.58 任何前述组合物，所述组合物包含三氯生、木糖醇和沉淀碳酸钙。

[0084] 1.0.59 任何前述组合物，所述组合物包含的抗菌剂的量为组合物总重量的约 0.01％～约 5％重量。

[0085] 1.0.60 所述组合物包含的三氯生的量为组合物总重量的约 0.01％～约 1％重量。

[0086] 1.0.61 任何前述组合物，所述组合物包含的三氯生的量为组合物总重量的约 0.3％。

[0087] 1.0.62 任何前述组合物，所述组合物包含增白剂。

[0088] 1.0.63 任何前述组合物，所述组合物包含选自以下增白活性物质的增白剂：过氧化物、金属亚氯酸盐、过硼酸盐、过碳酸盐、过氧酸、次氯酸盐及其组合。

[0089] 1.0.64 任何前述组合物，所述组合物包含过氧化氢或过氧化氢源，例如过氧化脲或过氧化盐或络合物 (例如过氧磷酸盐 (peroxyphosphate)、过碳酸钠、过硼酸盐、过氧硅酸盐或过二硫酸盐；例如过氧磷酸钙、过硼酸钠、过碳酸钠、过氧磷酸钠和过硫酸钾)。

[0090] 1.0.65 任何前述组合物，所述组合物还包含防碍或阻止细菌附着的成分，例如 solbrol 或脱乙酰壳多糖。

[0091] 1.0.66 任何前述组合物，所述组合物还包含选自以下的钙源和磷酸源：(i) 钙 - 玻璃复合物 (calcium-glass complexe)，例如磷硅酸钙钠，和 (ii) 钙 - 蛋白质复合物，例如酪蛋白磷酸肽 - 非晶型磷酸钙。

[0092] 1.0.67 任何前述组合物，所述组合物还包含可溶性钙盐，例如选自硫酸钙、氯化钙、硝酸钙、乙酸钙、乳酸钙及其组合。

[0093] 1.0.68 任何前述组合物还包含生理上可接受的钾盐，例如其量有效降低牙质敏感性的硝酸钾或氯化钾。

[0094] 1.0.69 任何前述组合物，所述组合物包含约 0.1％～约 7.5％的生理上可接受的钾盐，例如硝酸钾和 / 或氯化钾。

[0095] 1.0.70 任何前述组合物，所述组合物是包含以下的牙膏：精氨酸盐例如精氨酸盐酸盐、磷酸精氨酸或精氨酸碳酸氢盐；三氯生；阴离子表面活性剂，例如月桂基硫酸钠；以及可溶性氟化物盐，例如单氟磷酸钠或氟化钠。

[0096] 1.0.71 任何前述组合物，所述组合物应用于口腔 (例如擦刷) 以有效地：减轻口干和 / 或产生水化效果的感觉，并且任选 (i) 减少或抑制龋齿形成，例如由于唾液流减少和口干所导致的龋齿，(ii) 减少、修复或抑制早期釉质病变，例如通过定量光诱导荧光法 (QLF) 或电龋齿测量法 (ECM) 检测，(iii) 减少或抑制脱矿质化并促进牙的再矿化，(iv) 减轻牙过敏，(v) 减轻或抑制龈炎，(vi) 促进口内口疮或创口愈合，(vii) 降低产酸细菌的水

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) 在糖刺激后提高和 / 或保持牙斑 pH 在至少 pH 5.5 的水平，(xi) 减少牙斑积聚，(xiii) 增进全身健康，包括心血管健康，例如通过降低口腔组织引起的全身感染的可能性，和 / 或 (xiv) 减轻牙侵蚀，(xv) 增白牙齿，(xvi) 使牙免疫生龋细菌，(xvii) 清洁牙与口腔，和 (xviii) 减少由于口干导致的睡眠中断。

[0097] 1.0.72 通过将任何前述组合物的所列成分组合而获得或可获得的组合物。

[0098] 1.0.73 任何前述组合物，所述组合物呈选自以下的形式：漱口剂、牙膏、洁牙胶 (tooth gel)、牙粉、无研磨剂凝胶 (non-abrasive gel)、摩丝、泡沫剂、口腔喷雾剂、锭剂、口含片、牙科用具和宠物护理产品。

[0099] 1.0.74 任何前述组合物，其中组合物是牙膏。

[0100] 1.0.75 任何前述组合物，其中组合物是牙膏，任选还包含以下的一种或多种：水、研磨剂、表面活性剂、发泡剂、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。

[0101] 1.0.76 任何前述组合物 1.0-1.0.72，其中组合物是漱口剂。

[0102] 1.0.77 任何前述组合物 1.0-1.0.72，其中组合物是口香糖。

[0103] 1.0.78 任何前述组合物还包含口腔清新剂、香料或矫味剂。

[0104] 活性成分的水平将随递送系统和具体活性物质的性质而改变。例如，碱性氨基酸可存在的水平为例如约 0.1％重量到约 20％重量 (用游离碱的重量表示)，例如，对于漱口剂为约 0.1％重量～约 3％重量，对于日用牙膏为约 1％重量～约 10％重量，或对于专业或处方治疗产品为约 7％重量～约 20％重量。氟化物可存在的水平为例如约 25ppm ～约 25,000ppm，例如，对于漱口剂为约 25ppm ～约 250ppm，对于日用牙膏为约 750ppm ～约 2,000ppm，或对于专业或处方治疗产品为约 2,000ppm ～约 25,000ppm。抗菌剂水平类似可发生变化，例如，用于牙膏的水平比用于漱口剂的高约 5 倍～约 15 倍。例如，三氯生漱口剂可含有例如约 0.03％重量的三氯生，而三氯生牙膏可含有约 0.3％重量的三氯生。

[0105] 本发明还包括方法 2.0，是一种用于治疗、抑制或缓解口干的方法，包括将包含游离形式或盐形式的碱性氨基酸的口腔护理组合物 (例如组合物 1.0 ～ 1.0.78 中的任一种) 引入有需要患者 (例如患有口干的患者) 的口腔中。

[0106] 本发明另外的实施方案还包括下列方法：

[0107] 2.1 2.0 的方法，其中所述方法还有效地：(i) 减少或抑制龋齿形成，(ii) 减少、修复或抑制早期釉质病变，例如通过定量光诱导荧光法 (QLF) 或电龋齿测量法 (ECM) 检测，(iii) 减少或抑制脱矿质化并促进牙的再矿化，(iv) 减轻牙过敏，(v) 减轻或抑制龈炎，(vi) 促进口内口疮或创口愈合，(vii) 降低产酸细菌的水平，(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) 在糖刺激后提高和 / 或保持牙斑 pH 在至少 pH 5.5 的水平，(xi) 减少牙斑积聚，(xiii) 增进全身健康，包括心血管健康，例如通过降低经口腔组织引起的全身感染的可能性，和 / 或 (xiv) 减轻牙侵蚀，和 / 或 (xv) 清洁牙与口腔。

[0108] 2.2 方法 2.0 或 2.2 的方法，其中组合物包含至少 7.5％的精氨酸。

[0109] 2.3 2.0-2.2 的方法，其中组合物包含至少 10％的精氨酸碳酸氢盐。

[0110] 2.4 2.0-2.3 的方法，其中组合物包含至少 5％的保湿剂。

[0111] 2.5 2.0-2.4 的方法，其中患者容易口干。

[0112] 2.6 2.0-2.5 的方法，其中患者患有口干症。

[0113] 2.7 2.0-2.6 的方法，其中患者由于口干具有食物咀嚼困难。

[0114] 2.8 2.0-2.7 的方法，其中患者由于口干具有吞咽困难。

[0115] 2.9 2.0-2.8 的方法，其中患者由于口干具有说话困难。

[0116] 2.10 2.0-2.9 的方法，其中患者还由于口干而遭受舌条件性感染。

[0117] 2.11 2.0-2.10 的方法，其中口干由疾病引起。

[0118] 2.12 2.0-2.11 的方法，其中患者正接受药物治疗，所述药物引起所述口干。

[0119] 2.13 2.0-2.12 的方法，其中口干是慢性的。

[0120] 2.14 2.0-2.13 的方法，其中组合物包含约 7.5％至约 25.0％的精氨酸。

[0121] 2.15 2.0-2.14 的方法，其中组合物是洁牙剂。

[0122] 2.16 2.0-2.15 的方法，其中组合物是牙膏。

[0123] 2.17 2.0-2.16 的方法，其中组合物是凝胶。

[0124] 2.18 2.0-2.17 的方法，其中组合物用牙刷施用于口腔。

[0125] 2.19 2.0-2.15 的方法，其中组合物是漱口剂。

[0126] 2.20 2.0-2.19 的方法，其中患者一天使用该方法超过一次。

[0127] 2.21 2.0-2.20 的方法，其中患者每天使用该方法。

[0128] 本发明还包括使用例如在任何组合物 1.0 ～ 1.0.78 中提供的游离形式或盐形式的碱性氨基酸（例如精氨酸），用于治疗、改善、抑制和 / 或预防口干。

[0129] 本发明还提供游离形式或盐形式的碱性氨基酸在制备药物中的用途，所述药物用于治疗、改善、抑制或预防口干。

[0130] 本发明还提供游离形式或盐形式的碱性氨基酸，其用于治疗、改善、抑制或预防口干。

[0131] 发明详述

[0132] 本发明提供用于治疗、预防、管理或抑制受累患者中的口腔干燥的方法和组合物。在一个实施方案中，患者由于疾病或损伤而患有口腔干燥或容易口腔干燥。在另一个实施方案中，患者由于用引起口腔干燥的药物治疗而患有口腔干燥或容易口腔干燥，其中口干是所述药物的副作用。

[0133] 本文使用的术语“治疗”或“改善”是指给予本发明的组合物减轻患者、优选哺乳动物、更优选人的疾病。

[0134] 本文使用的术语“抑制”是指给予本发明的组合物延迟起病，例如达给予组合物后的 6 小时、12 小时、24 小时、48 小时或 96 小时。

[0135] 术语“预防”并不意味着未来可以完全避免特定疾病，而是可以避免所述特定疾病直到能够在第二时间点给予患者本发明的组合物，例如在初次给药后的 12 小时、24 小时、48 小时或 96 小时内。

[0136] 虽无意受特定理论的束缚，但推测在精氨酸的有益作用中一个重要因素是某种类型的细菌可代谢精氨酸和其它碱性氨基酸，例如血链球菌 (S. sanguis)，血链球菌不是生龋细菌，并且与生龋细菌例如变异链球菌 (S. mutans) 竞争牙上和口腔中的位置。精氨酸分解细菌 (arginolytic bacteria) 可以利用精氨酸和其它碱性氨基酸产生氨，因而使其环境的

pH 升高，而生龋细菌代谢糖产生乳酸，这倾向于降低牙斑 pH 并且对牙脱矿质，最终导致龋洞。相信经常使用本发明的组合物，随时间的推移可导致精氨酸分解细菌相对增加和生龋细菌相对减少，产生较高的牙斑 pH（尽管本发明的组合物本身一般是 pH 中性，碱性氨基酸被无机含氧酸中和）。相信这种 pH 升高的作用可用基本上不含氟化物的组合物实现。还相信这种升高 pH 的作用与氟化物促进再矿化和加固牙釉质中的作用在机理上是独立的，并且是对氟化物作用的补充。

[0137] 用于防龋作用的口腔护理组合物中精氨酸的浓度可为约 1.5％。较高精氨酸的浓度可用来缓解牙敏感，例如约 3.75％～约 7.50％的精氨酸，因为制剂物理阻塞开放的牙质小管（疼痛途径），并且有效提供止痛。虽不受特定理论的束缚，但推测甚至更高水平的精氨酸，例如大于 7.50％，即约 7.50％～约 25％，约 8.0％～约 20％，约 9％～约 15％或约 10％，包覆牙、牙龈和 / 或口腔，留下口被润湿或含水的感觉。

[0138] 本发明的组合物可为洁牙剂的形式，所述洁牙剂包含选自以下一种或多种的其它成分：水、研磨剂、表面活性剂、发泡剂、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。

[0139] 可用于本发明组合物和方法的碱性氨基酸不仅仅包括天然存在的碱性氨基酸，例如精氨酸、赖氨酸和组氨酸，而且还包括分子中具有羧基和氨基的任何碱性氨基酸，所述氨基酸是水溶性的，并且提供 pH 为 7 或更高的水溶液。因此，碱性氨基酸包括但不限于精氨酸、赖氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、肌酸、组氨酸、二氨基丁酸、二氨基丙酸、其盐或其组合。在一个具体的实施方案中，碱性氨基酸选自精氨酸、瓜氨酸鸟氨酸。在某些实施方案中，碱性氨基酸是精氨酸，例如 L- 精氨酸或其盐。

[0140] 预期本发明的组合物用于口内局部用途，因此所提供的用于本发明的盐的量和浓度对于这类用途都应是安全的。一般认为合适的盐，包括本领域已知的药学上可接受的盐，在所提供的量和浓度方面应是生理上可接受的。生理上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机酸或有机酸或者无机碱或有机碱的盐，例如由形成生理上可接受的阴离子的酸所形成的酸加成盐，例如盐酸盐或溴化物盐；以及由形成生理上可接受的阳离子的碱所形成的碱加成盐，例如衍生自碱金属如钾和钠或碱土金属如钙和镁的盐。生理上可接受的盐可以采用本领域的标准方法获得，例如通过使足够碱性的化合物（例如胺）与合适的酸反应，得到生理上可接受的阴离子。

[0141] 在各种实施方案中，碱性氨基酸存在的量是组合物总重量的约 7.5％重量～约 25％重量，是组合物总重量的约 1％重量～约 10％重量，例如组合物总重量的约 1.5％重量、3.75％重量、5％重量或 7.5％重量。

[0142] 口腔护理组合物还包括一种或多种氟离子源，例如，可溶性氟化物盐。可以利用多种产生氟离子的物质作为本发明组合物中可溶性氟化物的来源，这类物质为本领域技术人员所知。产生氟离子的物质的合适实例参见 Briner 等人的美国专利第 3,535,421 号；Parran，Jr. 等人的美国专利第 4,885,155 号；以及 Widder 等人的美国专利第 3,678,154 号，通过引用结合到本文中。

[0143] 代表性的氟离子源包括但不限于氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、单氟磷酸钠、氟硅酸钠、氟硅酸铵、胺氟化物、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、单氟磷酸钠以及其混合物。

[0144] 在某些实施方案中，本发明的口腔护理组合物还可含有氟离子源或提供氟的成分，其量足以供应约 25ppm～约 25,000ppm 的氟离子，一般至少约 500ppm，例如约 500ppm～约 2000ppm，例如约 1000ppm～约 1600ppm，例如约 1450ppm。氟化物的适当水平将取决于具体应用。例如，漱口剂通常可具有约 100ppm～约 250ppm 氟化物。普通日用牙膏通常可具有约 1000ppm～约 1500ppm，儿童牙膏略少。专业应用的洁牙剂或牙贴片 (coating) 可具有高达约 5,000ppm 或甚至约 25,000ppm 的氟化物。

[0145] 在某些实施方案中，本发明的口腔护理组合物可含有氟离子源或提供氟的成分，其量人足以供应约 100ppm～ 10,000ppm 的氟离子，例如 1000-2000ppm。

[0146] 本发明的组合物可包含磷酸钙研磨剂，例如磷酸三钙 ($Ca_3(PO_4)_2$)、羟基磷灰石 ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) 或磷酸氢钙二水合物 ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$，本文有时亦称 DiCal) 或焦磷酸钙。

[0147] 组合物可包括一种或多种本领域技术人员已知的其它研磨剂，例如二氧化硅研磨剂，例如平均粒径最高约 20 微米的沉淀二氧化硅，例如由 J.M.Huber 销售的 Zeodent 115®。其它有用的研磨剂还包括偏磷酸钠、偏磷酸钾、硅酸铝、煅烧氧化铝、皂土或其它硅质材料或其组合。

[0148] 用于本文的二氧化硅研磨剂磨光材料以及其它研磨剂的平均粒径范围一般为约 0.1 微米至约 30 微米，约 5 微米至约 15 微米。二氧化硅研磨剂可得自沉淀二氧化硅或硅胶，例如二氧化硅干凝胶，参见 Pader 等人的美国专利第 3,538,230 号及 Digiulio 的美国专利第 3,862,307 号，两份专利都通过引用结合到本文中。具体的二氧化硅干凝胶以 Syloid® 的商品名由 W.R.Grace&Co.，Davison 化学分部销售。沉淀二氧化硅材料包括以 Zeodent® 的商品名由 J.M.Huber Corp. 销售的沉淀二氧化硅材料，包括带有 Zeodent 115 和 119 名称的二氧化硅。这些二氧化硅研磨剂可参见 Wason 的美国专利第 4,340,583 号，通过引用结合到本文中。

[0149] 在某些实施方案中，用于本发明口腔护理组合物实践中的研磨材料包括吸油值小于约 100cc/100g 二氧化硅和在约 45cc/100g～约 70cc/100g 二氧化硅范围内的硅胶和沉淀非晶型二氧化硅。吸油值采用 ASTA Rub-Out 方法 D281 测量。在某些实施方案中，二氧化硅是平均粒径约 3 微米～约 12 微米和约 5 微米～约 10 微米的胶粒。

[0150] 在具体实施方案中，研磨材料包含大比例的极微小微粒，例如其 d50 ＜ 5 微米，例如 d50 为约 3 微米～约 4 微米的微粒二氧化硅 (SPS)，例如 Sorbosil AC43® (Ineos)。这类微粒特别用于目的是减轻过敏的制剂。微粒组分可与第二种较大的颗粒研磨剂组合存在。例如，在某些实施方案中，制剂包含约 3%～约 8%的 SPS 和约 25%～约 45%的常规研磨剂。

[0151] 特别用于本发明实践中的低吸油量二氧化硅研磨剂以商品名 Sylodent XWA® 由 W.R.Grace&Co. 的 Davison 化学分部 (Baltimore，Md.21203) 销售。Sylodent 650 XWA® 是一种二氧化硅水凝胶，由含水量为 29%重量、直径平均为约 7 微米～约 10 微米且吸油量小于约 70cc/100g 二氧化硅的胶态二氧化硅颗粒组成，是可用于本发明实践中的低吸油量二氧化硅研磨剂的实例。存在于本发明口腔护理组合物的研磨剂的浓度为约

10％重量～约 60％重量，在其它实施方案中约 20％重量～约 45％重量，在另一个实施方案中约 30％重量～约 50％重量。

[0152] 本发明的口腔护理组合物还可包括增加擦刷口腔时所产生的泡沫量的物质。这类物质为本领域技术人员所知。增加泡沫量的物质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。

[0153] 聚氧乙烯可以增加本发明口腔护理载体组分产生的泡沫的泡沫量和稠度。聚氧乙烯通常亦称聚乙二醇（“PEG”）或聚环氧乙烷。适用于本发明的聚氧乙烯的分子量可为约 200,000 ～约 7,000,000。在一个实施方案中，分子量可为约 600,000 ～约 2,000,000，在另一个实施方案中约 800,000 ～约 1,000,000。Polyox®，是由 Union Carbide 生产的高分子量聚氧乙烯的商品名。

[0154] 聚氧乙烯可以存在的量是本发明口腔护理组合物中的口腔护理载体组分重量的约 1％～约 90％，在一个实施方案中约 5％～约 50％，在另一个实施方案中约 10％～约 20％。口腔护理组合物中发泡剂的剂量（即单剂量）为约 0.01％重量～约 0.9％重量、约 0.05％重量～约 0.5％重量，在另一个实施方案中约 0.1％重量～约 0.2％重量。

[0155] 任选包括在本发明口腔护理组合物中的另一种成分是表面活性剂或相容表面活性剂的混合物。合适的表面活性剂是在大的 pH 范围内合理稳定的表面活性剂，例如阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂或两性离子表面活性剂。有关合适表面活性剂的更多详情参见例如 Agricola 等人的美国专利第 3,959,458 号；Haefele 的美国专利第 3,937,807 号；以及 Gieske 等人的美国专利第 4,051,234 号，所述专利通过引用结合到本文中。优选的表面活性剂是月桂基硫酸钠。

[0156] 表面活性剂或相容表面活性剂的混合物可存在于本发明组合物中的量是组合物总重量的约 0.1％～约 5.0％，在另一个实施方案中约 0.3％～约 3.0％，在另一个实施方案中约 0.5％～约 2.0％。

[0157] 本发明的口腔护理组合物还可包含矫味剂。用于本发明实践中的矫味剂是本领域技术人员已知的，可包括精油以及各种矫味的醛、酯、醇和类似物质。以大约 0.1％重量～约 5％重量和约 0.5％重量～约 1.5％重量的浓度，将矫味剂掺入口腔用组合物中。个人口腔护理组合物剂量中矫味剂的剂量（即单剂量）约为 0.001-0.05％重量，在另一个实施方案中约 0.005％重量～约 0.015％重量。

[0158] 本发明的口腔护理组合物和方法还可任选包括一种或多种能够络合细菌细胞壁中存在的钙的螯合剂。钙的这种结合削弱细菌细胞壁并且加大细菌溶解。螯合剂为本领域技术人员所熟知，例如水合形式或非水合形式的可溶性焦磷酸盐。用于本发明组合物的有效量的焦磷酸盐一般足以提供至少 1.0％重量的焦磷酸根离子、约 1.5％重量～约 6％重量、约 3.5％重量～约 6％重量的这种离子。

[0159] 本发明的口腔护理组合物或方法还任选包括本领域技术人员已知的一种或多种聚合物。这类聚合物可包括聚乙二醇、聚乙烯基甲基醚马来酸共聚物、多糖（例如纤维素衍生物如羧甲基纤维素，或多糖胶如黄原胶或角叉菜胶）。适用的聚合物可包括 GAF Chemicals Corporation 的 Gantrez AN 139（分子量 500,000）、AN 119（分子量 250,000）和 S-97 药用级（分子量 70,000）。合适的聚合物还可包括取代丙烯酰胺的均聚物和 / 或不饱和磺酸及其盐的均聚物，特别是其中聚合物基于不饱和磺酸，所述不饱和磺酸选自丙

烯酰胺基烷烃磺酸，例如分子量约 1,000 ～约 2,000,000 的 2- 丙烯酰胺 2- 甲基丙磺酸，参见 Zahid 的美国专利第 4,842,847 号 (1989 年 6 月 27 日)，通过引用结合到本文中。其它有用的聚合物包括聚氨基酸特别是含有阴离子表面活性氨基酸（例如天冬氨酸、谷氨酸和磷酸丝氨酸）部分的聚氨基酸，通过引用结合到本文中，参见 Sikes 等人的美国专利第 4,866,161 号，通过引用结合到本文中。

[0160] 本发明的组合物和方法还可包含增稠剂以提供所需要的稠度或者稳定或提高制剂的性能。这类增稠剂是本领域技术人员已知的，例如羧基乙烯基聚合物、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。还可掺入天然树胶，例如刺梧桐树胶、阿拉伯树胶和西黄蓍胶。胶态硅酸镁铝或微粒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，使用的增稠剂的量占组合物总重量约 0.5% ～约 5.0%。

[0161] 本发明的组合物和方法还可任选包括一种或多种酶。有用的酶包括本领域技术人员已知的酶，可包括蛋白酶、葡聚糖水解酶、内切糖苷酶、淀粉酶、mutanase、脂肪酶和黏蛋白酶或其相容的混合物。适用于本发明的酶参见 Dring 等人的美国专利第 5,000,939 号、美国专利第 4,992,420 号 ;美国专利第 4,355,022 号 ;美国专利第 4,154,815 号 ;美国专利第 4,058,595 号 ;美国专利第 3,991,177 号 ;以及美国专利第 3,696,191 号，所有专利均通过引用结合实际到本文中。本发明中若干相容酶的酶混合物在一个实施方案中占约 0.002% ～约 2.0%，或在另一个实施方案中占约 0.05% ～约 1.5%，或在又一个实施方案中占约 0.1% ～约 0.5%。

[0162] 水也可存在于本发明的口腔用组合物中。在制备商业化口腔用组合物中所采用的水优选是去离子水，并且不含有机杂质。水通常构成组合物的其余部分，并且包括所加入的游离水加上与其它物质（例如与山梨醇或本发明的任何组分）一起引入的水。

[0163] 本发明可包含保湿剂，以防止组合物在暴露于空气中时硬化，并有助于口的水化。某些保湿剂还可赋予洁牙剂组合物所需要的甜味或香味。以纯的保湿剂计，在一个实施方案中保湿剂一般占约 15% ～约 70%，或者在另一个实施方案中是洁牙剂组合物的约 30% ～约 65% 重量。

[0164] 合适的保湿剂包括可食用的多元醇，例如甘油、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，甘油和山梨醇的混合物可用作本文的牙膏组合物的保湿剂组分。

[0165] 除上述组分以外，本发明的实施方案可含有各种任选的洁牙剂成分，其中一些如下所述。例如，任选成分包括但不限于胶粘剂、起泡剂、矫味剂、甜味剂、其它防牙斑剂、研磨剂和着色剂。这些成分和其它任选组分的更多详情参见 Majeti 的美国专利第 5,004,597 号 ;Agricola 等人的美国专利第 3,959,458 号和 Haefele 的美国专利第 3,937,807 号，所有所述专利都通过引用结合到本文中。

[0166] 本发明的组合物和方法用于治疗口干的方法，并且该方法任选通过促进修复和再矿化，特别是减少或抑制龋齿形成，减少或抑制脱矿质化并促进牙的再矿化，减轻牙过敏，以及减轻、修复或抑制釉质龋变前损伤，如通过定量光诱导荧光法 (QLF) 或电龋齿测量法 (ECM) 检测，来保护牙齿。定量光诱导荧光法是允许早期检测釉质龋变前损伤的可见光系统。正常牙在可见光下发出荧光 ;脱矿质化牙不发荧光或只发现较低程度的荧光。可以定

量测定脱矿质化面积并且监测进展。电导测量利用以下事实，即釉质脱矿质化和侵蚀时暴露的充满流体的牙质小管导电。因此，患者牙的导电性加大可表明脱矿质化。因此，与缺乏有效量的氟和 / 或精氨酸的组合物相比，本发明的组合物可用于减少釉质龋变前损伤（通过 QLF 或 ECM 测量）的方法。

[0167] 因为这类本发明的组合物不仅仅用于治疗口干，而且还用于治疗口中的其它口腔疾病，清洁口腔，并提供增进口腔健康的改进方法。

[0168] 增进口腔健康还对全身健康提供益处，因为口腔组织可为全身感染的关口。良好的口腔健康与包括心血管健康在内的全身健康相关。本发明的组合物和方法提供特殊益处，因为碱性氨基酸，尤其是精氨酸，是供应 NO 合成途径的氮源，因此提高口腔组织中的微循环。提供较低酸性口腔环境还有助于减轻胃痛，并产生对与胃溃疡有关的螺杆菌属 (Heliobacter) 较为不利的环境。特定免疫细胞受体（例如 T 细胞受体）的高表达特别需要精氨酸，使得精氨酸可提高有效的免疫应答。因此，本发明的组合物和方法可用于增进包括心血管健康在内的全身健康。

[0169] 可将本发明的组合物和方法与用于口齿护理的口腔用组合物结合，例如牙膏、透明牙膏、凝胶、口腔冲洗剂、喷雾剂和口香糖。

[0170] 正如贯穿全文所使用的一样，作为简写使用的范围用于描述该范围内的每个和各个值。在该范围内的任何值都可选作该范围的端值。另外，本文所引述的所有参考文献都通过引用以其整体结合到本文中。在本公开内容中的定义与所引用参考文献中的定义相抵触的情况下，以本公开内容为准。要了解的是，当描述制剂时，是从其成分方面来描述的，正如本领域常见的一样，尽管如此，这些成分在实际制剂的制造、贮存和使用中可能彼此发生反应，并且这类产物包括在本文所述的制剂中。

[0171] 下面的实施例进一步描述和说明本发明范围内的说明性实施方案。给出的实施例只是为了说明，不得解释为对本发明的限制，因为在不偏离其精神和范围的情况下，可以有许多变动。除了本文所显示和描述的部分外，对本领域技术人员而言，对本发明的各种修改是显而易见的，并且都将落入所附权利要求书的范围内。

[0172] 实施例 1- 牙膏制剂

[0173] 由下列成分制备牙膏组合物，以产生具有 7.50％重量精氨酸的牙膏。

[0174]

去离子水	7.400
甘油	21.000
羧甲基纤维素	0.500
糖精	0.250
碱性氨基酸盐(精氨酸碳酸氢盐)	10.000
碳酸钙	29.000
水合二氧化硅	31.000
调味剂	0.750
着色液(1% FD&C Blue #1)	0.100

[0175] 实施例 2- 患者研究

[0176] 向患有口干的 8 名患者提供实施例 1 的组合物。指导患者用实施例 1 的组合物刷

牙，一天两次，在使用前、第 4 天和第 8 天记录对他们口干症的观察结果。

[0177] 在使用该牙膏前，7 名患者整天受困于口干；4 名患者还患有嘴唇干燥和舌干燥；2 名患者吞咽困难；3 名患者由于口干而具有进食、说话和睡眠困难。

[0178] 在第 4 天，大多数患者感到组合物使他们的口内水化，并且使得口内感觉舒适。无患者认为该组合物使口内更干燥。25％的患者表示口内感觉平滑、湿润和水化。

[0179] 在第 8 天，大多数患者认为该组合物使口干缓解，使他们的口内感觉湿润、舒适和平滑。

[0180] 实施例 3：包含精氨酸的人工唾液制剂

[0181] 人工唾液制剂由下列成分制备：

[0182]

原料	重量%
去离子水	96.26815
木糖醇	2.00000
L-精氨酸	0.50000
羟乙基纤维素	0.43000
调味剂	0.40000
对羟基苯甲酸甲酯	0.20000
磷酸氢二钾	0.08000
氯化钾	0.06200
磷酸二氢钾	0.04300
氯化钙二水合物	0.01000
氯化镁	0.00590
食品着色剂	0.00050
氟化钠	0.00045
合计	100.00000