



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102711717 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201080031304. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 07. 19

A61K 8/19 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 8/21 (2006. 01)

09166510. 9 2009. 07. 27 EP

A61Q 11/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 01. 11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/042437 2010. 07. 19

(87) PCT申请的公布数据

W02011/016983 EN 2011. 02. 10

(71) 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

(72) 发明人 罗斯·斯特兰德

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 程金山

权利要求书 1 页 说明书 9 页

(54) 发明名称

包含亚锡盐和钾盐的口腔护理组合物

(57) 摘要

本发明涉及单相口腔护理组合物，所述单相口腔护理组合物包含：a. 递送亚锡离子的亚锡盐；b. 递送钾离子的钾盐；c. 融合剂；d. 氟离子源；e. 小于0.01%的烷基硫酸盐或烷基乙氧基化硫酸盐；和f. 表面活性剂，所述表面活性剂选自阳离子表面活性剂、两性表面活性剂、非离子表面活性剂、或它们的混合物；其中所述口腔护理组合物提供大于总氟离子的50%的可溶性氟离子水平。已发现，本发明的组合物允许单相洁齿剂中的亚锡离子与硝酸根离子之间长时间接触，而无毒性效应或不溶性产物。本发明还提供了有效的氟离子水平保持。

1. 一种单相口腔护理组合物,所述组合物包含:

- a. 递送亚锡离子的亚锡盐;
- b. 递送钾离子的钾盐;
- c. 融合剂;
- d. 氟离子源;

e. 小于 0.01% 的烷基硫酸盐或烷基乙氧基化硫酸盐;和

f. 表面活性剂,所述表面活性剂选自阳离子表面活性剂、两性表面活性剂、非离子表面活性剂、或它们的混合物;

其中所述口腔护理组合物提供大于总氟离子的 50% 的可溶性氟离子水平。

2. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述口腔护理组合物包含小于 0.01% 的月桂基硫酸钠。

3. 如前述任一项权利要求所述的组合物,其中所述氟离子源选自氟化钠、氟化钾、氟化亚锡、以及它们的混合物。

4. 如前述任一项权利要求所述的组合物,所述组合物提供大于总氟离子的 75% 的可溶性氟离子水平。

5. 如前述任一项权利要求所述的组合物,其中所述融合剂与由所述亚锡盐递送的亚锡离子的摩尔比为至少 0.70 : 1,并且其中所述融合剂具有小于 1000 的分子量。

6. 如前述任一项权利要求所述的组合物,其中所述融合剂与由所述亚锡盐递送的亚锡离子的重量百分比比率为至少 2 : 1,并且其中所述融合剂具有大于 1000 的分子量。

7. 如前述任一项权利要求所述的组合物,所述组合物还包含表面活性剂,所述表面活性剂选自两性表面活性剂、非离子表面活性剂以及它们的混合物。

8. 如前述任一项权利要求所述的组合物,所述组合物还包含表面活性剂,所述表面活性剂选自椰油酰氨基乙基甜菜碱;椰油酰氨基丙基甜菜碱;月桂酰氨基丙基甜菜碱;月桂基甜菜碱;以及它们的混合物。

9. 如前述任一项权利要求所述的组合物,其中所述亚锡盐选自氯化亚锡、氟化亚锡、葡萄糖酸亚锡、以及它们的混合物。

10. 如前述任一项权利要求所述的组合物,其中所述钾盐选自硝酸钾、葡萄糖酸钾、柠檬酸钾、以及它们的混合物。

11. 如前述任一项权利要求所述的组合物,其中所述口腔护理组合物还包含氢氧化钾。

12. 如前述任一项权利要求所述的组合物,所述组合物还包含锌离子源。

13. 如权利要求 12 所述的组合物,其中所述锌离子由柠檬酸锌、葡萄糖酸锌、乳酸锌以及它们的混合物提供。

14. 如前述任一项权利要求所述的组合物,所述组合物还包含二氧化硅研磨剂。

15. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述亚锡盐为氯化亚锡;所述钾盐为硝酸钾,并且其中所述组合物还包含椰油酰氨基丙基甜菜碱和氟化钠。

16. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述亚锡盐选自氯化亚锡、氟化亚锡、以及它们的混合物;所述钾盐为硝酸钾,并且其中所述组合物还包含椰油酰氨基丙基甜菜碱。

包含亚锡盐和钾盐的口腔护理组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及包含锡 (II) 和钾离子两者的口腔护理组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 牙质超敏被定义为响应于温度、压力或化学的变化的急性的、短时间的、局部的牙齿疼痛。通常因齿龈退缩或釉质缺失而造成的牙质暴露在很多情况下引发超敏。对表面敞开的牙质小管与超敏相关联。牙质小管从牙髓通往牙骨质。当牙根的表面牙骨质被侵蚀或因牙周病而暴露时，小管开始暴露于外部环境，并且提供用于流体通向牙髓神经的通道。

[0004] “神经性脱敏剂”通过改变化学环境，可降低敏感牙齿中的神经兴奋性。已知，钾盐以此方式治疗牙质超敏是有效的。US3863006 公开了当钾盐例如硝酸钾被掺入牙膏中时，其使牙齿脱敏。据信敏感牙质下方的牙髓神经附近高浓度的细胞外钾是包含钾盐的口腔护理产品产生脱敏功效的原因。

[0005] 治疗超敏的供选择的替代方法是使用部分地或完全地堵塞牙质小管的试剂。在口腔组合物中由氟化亚锡和 / 或其它亚锡盐提供的锡 (II) (亚锡) 离子因它们可提供多重有益效果而受到重视，所述有益效果包括抗微生物效果、口臭抑制、牙斑生长和代谢抑制、缓解齿龈炎、减缓牙周病的发展、减少牙冠和牙根龋齿和磨损、以及缓解牙质超敏。已知如 US6592853 等中所公开的，经由该方法，亚锡盐可有效地降低牙质超敏。本领域已知，亚锡堵塞牙质小管，从而显著减少引发疼痛的流体在小管内的流动。

[0006] 现有技术中有两组分脱敏洁齿剂的若干公开，其中第一组分包含钾盐，并且第二组分包含亚锡盐。所述两种组分一般彼此保持分离，直至分配以施用到牙齿。此类组合物公开于 Colgate 专利 US5780015、US5693314、US5932192、US5843409、US6464963 中。据信，亚锡离子将小管部分地堵塞提高了进入牙齿的钾离子流量，这是因为向内扩散流量比向外流体流量更不依赖于小管半径。本领域公开了尝试在单一的脱敏二元组合物中包含脱敏剂例如亚锡盐与钾盐的混合物，以作为向牙齿递送有效量的两种成分的方法，已发现具有有限的功效。US6464963 描述了不溶性锡盐和亚锡化合物是如何在贮藏期间形成的。本发明人通过加入螯合剂克服了该问题。

[0007] US5843409 公开了：单一洁齿剂中亚锡离子与硝酸根离子之间的长时间接触致使这些离子反应，从而造成硝酸根转变成潜在的毒性物质。根据化学第一原理相信，任何此类产物的前体将是亚硝酸根产生的。还原剂如亚锡可将硝酸根转变成亚硝酸根。在酸性条件下，亚硝酸根形成亚硝酸，其质子化并且形成亚硝 镓阳离子。这可与口腔中的胺发生反应而产生毒性物质亚硝胺。通过螯合剂谨慎稳定亚锡能够防止其发生。本发明人已惊奇地发现，无需具有双容器的两组分牙膏来保持亚锡离子与硝酸钾彼此分离。在包含硝酸根和亚锡的洁齿剂的含水样本中，在宽的 pH 范围内没有形成亚硝酸根的迹象。

[0008] 如 EP1040819 中所述，烷基硫酸钠表面活性剂例如月桂基硫酸钠 (SLS) 一般与包含钾的组分不相容，因为当烷基硫酸钠与钾盐混合时，将形成不溶性烷基硫酸钾沉淀。虽然已知钾与 SLS 的组合是不利的，但是许多市售产品仍采用该配方。这一般通过在这些制剂中保持低离子浓度来控制。然而，引入在例如本发明组合物中防止形成不溶性产物所需的

亚锡盐和相关螯合剂致使离子浓度增加并且导致沉淀水平增加。本发明人已发现，将 SLS 排除在本发明口腔护理组合物之外克服了该问题。此外，与采用 SLS 的组合物相比，将 SLS 排除在本发明组合物之外能够保持有效水平的氟化物。不受理论的束缚，据信除去潜在的烷基硫酸钾沉淀改变了所述组合物的整体溶解能力，从而能够保持有效水平的氟化物。本领域所熟知的是，氟离子提供抗龋齿有益效果。氟化物增强矿质补充，起到抗菌作用并强化釉质。因此期望以单一制剂治疗敏感过敏和龋齿。

[0009] **发明概述**

[0010] 本发明涉及单相口腔护理组合物，所述单相口腔护理组合物包含：

[0011] a. 递送亚锡离子的亚锡盐；

[0012] b. 递送钾离子的钾盐；

[0013] c. 融合剂；

[0014] d. 氟离子源；

[0015] e. 小于 0.01% 的烷基硫酸盐或烷基乙氧基化硫酸盐；和

[0016] f. 表面活性剂，所述表面活性剂选自阳离子表面活性剂、两性表面活

[0017] 性剂、非离子表面活性剂、或它们的混合物；其中所述口腔护理组合物提供的可溶性氟离子水平大于总氟离子的 50%。

[0018] 已发现，本发明的组合物允许单相洁齿剂中的亚锡离子与硝酸根离子长时间接触，而无毒性效应或不溶性产物。本发明还提供了有效的氟离子水平的保持。

[0019] **发明详述**

[0020] 除非另外指明，本文中所有百分比和比率均按总组合物的重量计，并且所有的测量均在 25°C 下进行。

[0021] 本发明涉及单相口腔护理组合物。所述组合物可为口喷剂、漱口水或牙膏或凝胶形式。所述组合物优选为适用于刷牙的牙膏或牙胶形式。

[0022] 本文的口腔护理组合物为单相，单相是指所有组合物成分均可包含在容器单室中，并且在使用前无需进一步混合。

[0023] **亚锡离子**

[0024] 本发明口腔护理组合物中的第一成分是锡 (II) (亚锡) 离子源，其优选地提供 0.05 % 至 1.20 % (500–12000ppm) 的亚锡离子，更优选地提供 0.10 % 至 0.80 % (1000–8000ppm) 的亚锡离子，并且甚至更优选地提供 0.25 % 至 0.70 % (2500–7000ppm) 的亚锡离子。适宜的亚锡源包括氟化亚锡、氯化亚锡、乙酸亚锡、葡萄糖酸亚锡、草酸亚锡、硫酸亚锡、乳酸亚锡和酒石酸亚锡。由于氯化亚锡、氟化亚锡、葡萄糖酸亚锡、以及它们的混合物被确定为经临床证实的递送亚锡离子的盐，因此它们是尤其优选的锡 (II) 离子源。

[0025] **钾离子**

[0026] 本发明口腔护理组合物中的第二成分是钾离子源，其优选地提供 0.90 % 至 4.0 % (9000–40000ppm) 的钾离子，更优选地提供 1.50 % 至 3.60 % (15000–36000ppm) 的钾离子，并且甚至更优选地提供 1.90 % 至 2.50 % (19000–25000ppm) 的钾离子。适宜的钾源包括硝酸钾、葡萄糖酸钾、柠檬酸钾、氯化钾、酒石酸钾、碳酸氢钾、草酸钾、以及它们的混合物。由于硝酸钾、葡萄糖酸钾、柠檬酸钾、氯化钾、以及它们的混合物被确定为经临床证实的递送钾离子的盐，因此它们是优选的。在另一个实施方案中，氢氧化钾可被用作钾源。

[0027] 螯合剂

[0028] 本发明的口腔组合物包含一种或更多种螯合剂，其也被称为螯合试剂。如本文所用，术语“螯合剂”是指具有至少两个能够结合亚锡离子并且优选地能够结合其它二价或多价金属离子的基团的二齿或多齿配体，并且至少为螯合剂混合物一部分的螯合剂能够溶解所述口腔组合物中的亚锡离子和其它任选金属离子。能够结合亚锡和其它金属离子的基团包括羧基、羟基和氨基。可用于本文的那些螯合剂通常还可与亚锡离子形成稳定的水溶性配合物。

[0029] 本文适宜的螯合剂包括 C₂-C₆ 二羧酸和三羧酸，例如琥珀酸、苹果酸、酒石酸和柠檬酸；被羟基取代的 C₃-C₆ 一元羧酸，如葡萄糖酸；吡啶甲酸；氨基酸例如甘氨酸；植酸、它们的盐、以及它们的混合物。所述螯合剂还可为聚合物或共聚物，其中所述螯合配体位于相同或邻近的单体上。优选的螯合剂聚合物是多元酸，选自由下列组成的组：单体均聚物、两种或更多种不同单体的共聚物、以及它们的组合，其中所述单体或两种或更多种不同单体中的至少一种选自由下列组成的组：丙烯酸、甲基丙烯酸、衣康酸、马来酸、戊烯二酸、乌头酸、柠檬酸、中康酸、富马酸和甲基巴豆酸。尤其优选的是甲基乙烯基醚 / 马来酸 (PVM/MA) 共聚物。

[0030] 还适于用作螯合剂的是多磷酸盐例如三聚磷酸盐。较长链的线性多磷酸盐虽然是良好的螯合剂，但是其易在含水组合物中水解。水解时，它们形成正磷酸盐，所述正磷酸盐可形成不溶性的锌复合物。因此，它们优选地用于无水组合物中。

[0031] 某些物质（具体地讲正磷酸盐）可被认为是螯合剂，因为它们是具有至少两个能够结合二价金属离子的基团的二齿或多齿配体，然而它们却形成不溶性锌盐，因此不是可用于包含锌离子的组合物中的螯合剂。

[0032] 植酸是本文优选的螯合剂，因为它还提供去污有益效果。然而，由于亚锡植酸部分可溶，因此它优选地不作为唯一的螯合剂使用，并且优选与此部分中所描述的有机酸联合使用。本文优选的有机酸螯合剂包括柠檬酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、以及它们的混合物，无论是以它们的游离酸形式还是盐形式加入。

[0033] 所述组合物中的螯合剂将优选占所述组合物的 0.1% 至 10% 范围以稳定亚锡离子。

[0034] 就具有小于 1000 分子量的螯合剂而言，所用一种或多种螯合剂与由亚锡盐递送的亚锡离子的摩尔比优选为至少 0.70 : 1，更优选至少 0.8 : 1，并且优选 0.70 : 1 至 20 : 1。如果将其它二价金属离子例如锌加入到所述组合物中，则所述螯合剂应优选地增至螯合剂与总金属离子的比率为至少 0.70 : 1。螯合剂与二价金属离子的摩尔比是一种或多种螯合剂总摩尔数与金属离子总摩尔数的比值。

[0035] 就一种或多种螯合剂（尤其是其中一种或更多种螯合剂具有大于 1000 的分子量）与由亚锡盐递送的亚锡离子的重量百分比比率而言，所述组合物将优选地具有至少 2 : 1，更优选至少 5 : 1，并且优选 2 : 1 至 10 : 1 的螯合剂与亚锡离子的比率。如果将其它二价金属离子如锌加入到所述组合物中，则所述螯合剂应优选被增加以保持螯合剂与总金属离子的比率为至少 2 : 1。

[0036] 表面活性剂

[0037] 本发明的组合物将包括阳离子表面活性剂、两性表面活性剂、非离子表面活性剂、或它们的混合物。

[0038] 已知，阴离子烷基硫酸盐表面活性剂（例如月桂基硫酸钠（SLS））和烷基乙氧基化硫酸盐在钾离子的存在下沉淀。虽然已知钾与 SLS 的组合是不利的，但是许多市售产品仍采用该配方；这一般通过保持低离子浓度来控制。然而，本发明人已发现，将烷基硫酸盐（尤其是 SLS）排除在高离子浓度组合物（例如本发明的组合物）之外，解决了该问题，并且与采用烷基硫酸盐例如 SLS 的组合物相比，还能够保持有效水平的氟化物。不受理论的束缚，据信除去潜在的烷基硫酸钾沉淀改变了所述组合物的整体溶解能力，从而能够保持有效水平的氟化物。因此，本发明的口腔护理组合物包含小于 0.01% 的烷基硫酸盐或烷基乙氧基化硫酸盐，优选地小于 0.01% 的烷基硫酸盐，并且甚至更优选地小于 0.01% 的 SLS。烷基硫酸盐和烷基乙氧基化硫酸盐的总水平小于 0.01%。

[0039] 虽然需要注意阳离子表面活性剂与其它成分的相容性，但也可使用阳离子表面活性剂。它们的用量典型地与附加阴离子表面活性剂的那些用量相似。可用于本发明中的阳离子表面活性剂包括具有一个包含 8-18 个碳原子的烷基长链的脂族季铵化合物衍生物，例如月桂基三甲基氯化铵；西吡氯铵；鲸蜡基三甲基溴化铵；二异丁基苯氧乙基二甲基苄基氯化铵；鲸蜡基氟化吡啶；苯扎氯铵；十六烷基三甲基氯化铵；等。这些阳离子表面活性剂中的一些还可用作抗微生物剂。如果需要使用某些非离子表面活性剂来形成定型啫哩，可使用更高水平的某些非离子表面活性剂，例如最多 20%。适宜非离子表面活性剂的实例包括泊洛沙姆、烷基酚的聚环氧乙烷缩合物、长链叔胺氧化物、长链叔膦氧化物、长链二烷基亚砜、椰油酰胺 MEA、椰油酰胺 DEA、以及此类物质的混合物。

[0040] 优选的表面活性剂为两性表面活性剂，其用量通常为按重量计 0.1% 至 2.5%，优选地 0.3% 至 2.5%，并且最优选地 0.5% 至 2.0%。可用的表面活性剂包括椰油酰氨基丙基羟基碘基甜菜碱；椰油酰两性基乙酸钠；椰油酰两性基二乙酸二钠；十二烷基甜菜碱；椰油酰氨基乙基甜菜碱；椰油酰氨基丙基甜菜碱；椰油酰氨基丙基甜菜碱；月桂酰氨基丙基甜菜碱；月桂基甜菜碱、以及它们的混合物。尤其优选的为椰油酰氨基乙基甜菜碱；椰油酰氨基丙基甜菜碱；椰油酰氨基丙基甜菜碱；月桂酰氨基丙基甜菜碱；月桂基甜菜碱、以及它们的混合物。

[0041] 氟离子

[0042] 所述口腔护理组合物包含氟离子源，所述氟离子源将在口腔护理组合物中提供游离的氟离子。在牙粉和其它口腔组合物中存在水溶性氟化物是常见的，其量足以提供可充分赋予防龋功效的氟离子浓度。本文的口腔组合物包含足以提供 0.01% 至 0.35% (100-3500ppm) 氟离子，优选 0.05% 至 0.25% (500-2500ppm) 氟离子的氟离子源。本发明的组合物具有大于总氟离子的 50% 的可溶性氟离子水平，优选地大于 75%。排除 SLS 有利于该有效水平。多种产生氟离子的物质可被用作本发明组合物中的可溶性或微溶性氟离子源。代表性的氟离子源包括：氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、氟化钡、氟化胺、以及许多其它物质。优选的氟离子源是氟化亚锡和氟化钠，以及它们的混合物。与上述氟离子源相比，通常用于口腔护理组合物中的单氟磷酸盐 (MFP) 在水中不提供游离的氟离子。当溶于水中时，MFP 提供单氟磷酸根离子 (FPO_3^{2-})。随时间的推移，它被酶（磷酸酶）分解以原位提供游离氟离子 (F^-)。因此在本发明的口腔护理组合物中不提供游离的氟离子源。

[0043] 本发明口腔组合物内的可溶性氟化物可如下来测量。

[0044] 向 50mL 离心管中, 称量 1g±0.01g 组合物和 9g±0.01g 10% 去离子水。加入 6 个玻璃球并封盖。涡旋 2 分钟, 然后在 37°C 下以 15000rpm 离心 10 分钟。称量 2g±0.01g 上清液放入到烧杯中, 加入 18g±0.01g EDTA/TRIS 缓冲液。充分搅拌至混合。

[0045] 如下制备参比溶液。

[0046] 氟化物原液 500mg/L F⁻

[0047] 称量 1.105g+/-0.001g 氟化钠放入到 1L 容量瓶中。溶解在去离子水中并稀释至体积。

[0048] 将一定量的 EDTA 和 TRIS 称量放到具有指定的水的瓶中并溶解。

[0049]

水体积 (mL)	EDTA 重量 (g)	TRIS 重量 (g)	Triton 体积 (mL)	容量瓶 (L)
1750	148.90	48.46	10	2

[0050] 用 50% 氢氧化钠将 pH 调节至 8.0+/-0.05 并且转移到适当的烧瓶中并稀释至体积。加入 Triton X-100, 然后滗析回瓶中以贮藏。所述溶液可稳定 12 个月。

[0051] 5mg/L 氟化物溶液

[0052] 将 1g+/-0.05g 原液称量放入到 10mmL 塑性瓶中, 加入 9g+/-0.1g 去离子水, 然后加入 90g+/-0.1g EDTA/TRIS 缓冲液。封盖并且混合均匀。

[0053] 25mg/L 氟化物溶液

[0054] 将 5g+/-0.05g 原液称量放入到 10mmL 塑性瓶中, 加入 5g+/-0.1g 去离子水, 然后加入 90g+/-0.1g EDTA/TRIS 缓冲液。封盖并且混合均匀。

[0055] 50mg/L 氟化物溶液

[0056] 将 10g+/-0.1g 原液称量放入到 10mmL 塑性瓶中, 然后加入 90g+/-0.1g EDTA/TRIS 缓冲液。封盖并且混合均匀。

[0057] 使用上述参比溶液 (EDTA/TRIS 缓冲液中具有 5.0、25.0 和 50.0mg/L 氟化物的溶液), 采用任何适宜的离子计和离子选择性电极, 测量氟化物的量。考虑样品和参比两者的稀释因子, 由电极读数计算出可溶性氟化物水平。对于其它氟化物盐, 可相应调整所述方法。

[0058] 在本发明优选的组合物中, 当用去离子水将样品按 1 : 3 稀释时, 测得可溶性氟离子水平在 25–930ppm 范围内, 优选在 130–660ppm 范围内。

[0059] 锌离子

[0060] 口腔组合物中包含锌离子是有利的。锌离子与亚锡离子组合可提供更广谱的抗微生物活性。本发明的组合物可包含锌离子源, 其足以提供按所述组合物的重量计 0.1–1.5%, 优选 0.1–1%, 更优选 0.15–0.5% 的锌离子。可使用不溶性或微溶性锌化合物例如氧化锌或碳酸锌作为锌源。然而优选的锌源是可溶性锌源, 例如氯化锌或硫酸锌。更优选的锌源是锌已经与适宜的螯合剂以盐或其它复合物的形式组合的那些, 例如柠檬酸锌、葡萄糖酸锌、乳酸锌和甘氨酸锌。尤其优选的锌离子源是柠檬酸锌、葡萄糖酸锌、乳酸锌、以及它们的混合物。

[0061] 为避免亚锡沉淀, 优选的本发明组合物 pH 范围小于 7.5, 优选小于 7, 并且更优选

小于 6.5, 例如 4.5–7.5, 更优选 5–7, 并且甚至更优选 5.5–6.5。为了安全起见, 所述口腔护理组合物的 pH 优选不低于 4.5。牙粉组合物的 pH 值是从牙粉的 3 : 1 含水浆液, 即 3 份水比 1 份牙粉中测量的。

[0062] 水

[0063] 术语“口部可接受的载体”是指用于包含本发明活性成分并且将它们递送到口腔中的液体或半固体载体, 例如糊剂或凝胶。水通常用作口腔组合物中的载体材料。水用作加工助剂是有益的, 其对口部温和并且有助于牙膏快速产生泡沫。水可被作为一种成分以其自身合适的方式加入, 或可作为载体存在于其它普通的原材料例如山梨醇中。如本文所用, 术语“总水”是指组合物中存在的水的总量, 无论是单独地加入还是作为其它原材料的溶剂或载体加入, 但是排除某些无机盐中存在的结晶水。本文优选的牙粉组合物是包含 20% 至 65%, 优选 30% 至 55%, 更优选 40% 至 50% 总水的含水组合物。所述载体还可包括口腔护理组合物中的其它常规添加剂, 例如脱敏剂、牙齿美白剂例如过氧化物源、草本植物试剂、缓冲剂、牙齿抗污剂、增稠物质、湿润剂、表面活性剂、调味剂体系、甜味剂和着色剂。

[0064] 其它成分

[0065] 本发明的口腔护理组合物可包含如下文更完备描述的常见的和常规的辅助组分。

[0066] 牙齿研磨剂因其可移除表面色斑和表膜并且将牙齿抛光的能力而可用于例如牙膏和牙胶的口腔组合物中。牙齿研磨剂是本发明组合物的高度优选的成分。可用于本主题发明的口腔组合物中的牙齿研磨剂包括许多不同的材料。所选的材料必须是与相关组合物相容的一种物质, 并且不会过度磨损牙质。适宜的研磨剂包括例如二氧化硅 (包括硅胶和二氧化硅沉淀)、不溶性聚偏磷酸钠、水合氧化铝、和树脂磨料例如尿素与甲醛的颗粒状缩合产物。另一类可用于本发明组合物中的研磨剂是颗粒状热固性聚合树脂, 如美国专利 No. 3,070,510 中所述。合适的树脂包括, 例如, 三聚氰胺、酚醛塑料、尿素塑料、三聚氰胺 – 尿素塑料、三聚氰胺 – 甲醛、尿素 – 甲醛、三聚氰胺 – 尿素 – 甲醛、交联的环氧化物、以及交联的聚酯。

[0067] 各种类型的二氧化硅牙齿研磨剂由于它们优异的牙齿清洁和抛光性能而又不过度磨损牙釉或牙质的独特有益效果, 因此是本文优选的。本文的二氧化硅磨料抛光物质以及其他研磨剂一般具有 0.1–30 μm , 并且优选 5–15 μm 范围内的平均粒度。研磨剂可为沉淀二氧化硅或硅胶, 如美国专利 3,538,230 和 3,862,307 中所描述的二氧化硅干凝胶。实例包括以商品名“Syloid”由 W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division 市售的二氧化硅干凝胶, 以及沉淀二氧化硅物质例如以商品名 Zeodent[®] 由 J.M. 尤其是具有 Zeodent[®] 119、Zeodent[®] 118、Zeodent[®] 109 和 Zeodent[®] 129 名称的二氧化硅。可用于本发明牙膏中的二氧化硅牙齿研磨剂类型更详细地描述于美国专利公开 No. 4,340,583、5,603,920、5,589,160、5,658,553、5,651,958 和 6,740,311 中。

[0068] 可使用研磨剂的混合物, 例如上文所列的各种等级 Zeodent[®] 二氧化硅研磨剂的混合物。本发明牙粉组合物中的研磨剂总量通常在按所述组合物的重量计 6% 至 50% 的范围内。本主题发明的牙齿溶液、口腔喷剂、漱口水和非研磨性凝胶组合物通常很少含或不含研磨剂。

[0069] 本文组合物中一种任选但却优选的组分是湿润剂。湿润剂用于防止牙粉在接触空气后发生硬化, 并赋予口腔湿润感, 并且对于特定的湿润剂来说, 还可赋予理想的芳香滋

味。以纯湿润剂为基础,所述湿润剂的水平按所述组合物的重量计通常为 5%至 70%,优选为 15%至 45%。适宜的湿润剂包括可食用多元醇,例如甘油、山梨醇、木糖醇、丁二醇、聚乙二醇和丙二醇,尤其是山梨醇和甘油。

[0070] 在牙膏或凝胶的制备中,通常需要添加增稠剂或粘合剂以提供所述组合物期望的稠度,以在使用后提供期望的活性释放,提供架藏稳定性,并且提供所述组合物的稳定性等等。增稠剂可包括羧乙烯基聚合物、角叉菜胶、非离子纤维素衍生物例如羟乙基纤维素(HEC)、以及纤维素衍生物的水溶性盐例如羧甲基纤维素钠(NaCMC)。本文还可使用天然树胶,例如刺梧桐树胶、黄原胶、阿拉伯树胶和黄蓍胶。适合的增稠剂水平可在 0.1-5%范围内,并且如果需要可更高。

[0071] 还可使用有机抗微生物剂。包括于上述试剂中的是水不溶性非阳离子抗微生物剂,例如卤代二苯醚,尤其是三氯生和精油例如百里酚。水溶性抗微生物剂包括季铵盐,例如氯化十六烷基吡啶 镑。酶是可用于本发明组合物中的另一种类型的活性物质。可用的酶包括属于蛋白酶、细胞溶解酶、牙斑基质抑制剂和氧化酶类别的那些。除了抗微生物特性外,氧化酶还具有漂白 / 清洁活性。此类试剂公开于美国专利公开 No. 2,946,725 和 4,051,234 中。

[0072] 在本发明组合物中,还优选地包含调味剂和甜味剂。适宜的调味剂和甜味剂是本领域熟知的。本文存在于口腔组合物中的适合调味剂水平按重量计为 0.1%至 5.0%,更优选 0.5%至 1.5%。典型地,可在单独的步骤中制备调味剂油,并且所述调味剂油可包含多种来源于天然和 / 或合成的组分,以提供为广大人群所接受的均衡香味。调味剂组分可选自薄荷、香料、水果、柑橘、草本植物、药材以及普通食物调味剂类型(例如巧克力)。此类组分的例证性而非限制性实例包括烃,例如柠檬烯、石竹烯、月桂烯和葎草烯;醇,例如薄荷醇、里哪醇、3-癸醇和松香芹醇;酮,例如胡椒酮、薄荷酮、香辣酮和 1-香芹酮;醛,例如乙醛、3-己醛、或正辛醛;氧化物,例如薄荷呋喃、胡椒酮氧化物或乙酸香芹酯-7,7 氧化物;酸,例如乙酸和辛烯酸;以及硫化物,例如二甲基硫。组分还包括酯,例如乙酸薄荷酯、异丁酸苄酯和乙酸 3-辛酯。调味剂组分还可包括精油,例如得自例如胡椒薄荷和亚洲薄荷的薄荷油;留兰香油,例如得自小叶薄荷和绿薄荷的那些;鼠尾草油、欧芹油、马郁兰油、桂皮油、丁香芽油、肉桂油、橙油、酸橙油、桉树油和茴香油。其它适宜的组分为肉桂醛、丁子香酚、紫罗酮、对丙烯基茴香醚、桉叶油素、百里酚、水杨酸甲酯、香草醛、乙基香草醛和香草精。调味剂组分被更详细地描述于 Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredient 第三版第 1 和 2 卷(CRC Press, Inc., 1995),和 Steffen Arctander's Perfume and Flavour Chemicals 第 1 和 2 卷(1969)中。还可将生理冷却剂掺入到调味剂油中。冷却剂可为任何各种物质。包括在此类物质中的是羧酰胺、薄荷醇、乙缩醛、缩酮、二醇、以及它们的混合物。本文优选的冷却剂包括对薄荷烷甲酰胺试剂,例如 N-乙基 - 对薄荷烷 -3- 羧酰胺(商业上称为“WS-3”)以及它们的混合物,和薄荷酮甘油乙缩醛(商业上称为“MGA”)。适用于本发明的其它冷却剂公开于 WO 97/06695 中。

[0073] 本文的组合物还可包括草本植物成分例如春黄菊、橡树树皮、蜜蜂花、迷迭香和鼠尾草的提取物。能够以仅足以提供香味的水平包含这些以及某些以上提到的香草衍生的调味组分(例如百里酚),或它们能够以更高的水平加入以便提供更多的治疗效果,例如 1%或更多。

[0074] 可使用的甜味剂包括蔗糖、葡萄糖、糖精、三氯蔗糖、右旋糖、左旋糖、乳糖、甘露糖醇、山梨醇、果糖、麦芽糖、木糖醇、糖精盐、奇甜蛋白、天冬甜素、D-色氨酸、二氢查尔酮、丁磺氨和环己氨基磺酸盐，尤其是环己氨基磺酸钠、三氯蔗糖和糖精钠、以及它们的混合物。组合物优选地包含0.1%至3%的这些试剂，更优选地0.1%至1%。

[0075] 组合物还可包含常规颜料、染料和遮光剂，例如二氧化钛。应当理解，用于组合物的所选组分必须是化学上和物理上彼此相容的。

[0076] 实施例

[0077] 下列实施例进一步描述和展示了在本发明范围内的牙膏实施方案。给出这些实施例仅是为了例证的目的，不应理解为是对本发明的限定，因为可能对其进行许多变型。

[0078] 如本发明所述的牙膏组合物示于下文中，组分量以重量%计。这些组合物使用常规方法制备。

[0079]

成分	参比	A	B	C	D	E	F	G	H	I
山梨醇溶液 (70%)	37.00 0									
植酸 (50%溶液)	0.800	0.800	0.800	1.200	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800
氧化锌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.213
一水合柠檬酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.365
柠檬酸锌	0.533	0.533	0.533	0.533	-	0.533	0.533	0.533	0.533	0.533
硝酸钾	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000			5.000	5.000
氟化亚锡	-	-	0.454	-	-	-	-	-	-	-
氟化钠	0.321	0.321	-	0.321	0.321	0.243	0.243	0.243	0.243	0.243
葡萄糖酸钾	-	-	-	-	-	3.300	-	-	-	3.664
氯化钾	-	-	-	-	-	-	3.690	-	-	-
柠檬酸钾	-	-	-	-	-	-	-	5.05	-	-
葡萄糖酸钠	1.064	1.864	1.864	3.364	3.364	-	3.364	3.364	1.864	-
氯化亚锡	1.160	1.160	0.506	1.160	1.160	0.506	0.506	0.506	0.506	1.160
Gantrez® S-97*	-	-	-	-	-	-	-	-	2.000	-
HEC	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300
Na CMC	1.300	1.300	1.300	1.300	1.300	1.300	1.300	1.300	1.300	1.300
角叉菜胶	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700
二氧化硅研磨剂	15.00 0									
TiO ₂ (锐钛矿)	0.525	0.525	0.525	0.525	0.525	0.525	0.525	0.525	0.525	0.525

[0080]

SLS (28%溶液)	5.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
椰油酰氨基丙基 甜菜碱	-	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000
糖精钠	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300
调味剂	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
KOH (50%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.800
NaOH 32%	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	-
水和微量组分， 例如有着色溶液	适量									
目标 pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0

[0081] * 甲基乙烯基醚 / 马来酸共聚物

[0082] 使用上述方法测定参比样品与实施例 A 和 B 的可溶性氟化物水平, 发现在以 1 : 3 稀释的组合物中, 所述氟化物水平分别为 220ppm、330ppm 和 325ppm。

[0083] 不应将本文所公开的量纲和值理解为严格限于所引用的精确值。相反, 除非另外指明, 每个这样的量纲旨在表示所引用的值和围绕该值功能上等同的范围。例如, 公开为“40mm”的量纲旨在表示“约 40mm”。