(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104887538 B
(45)授权公告日 2019.03.29

(21)申请号 201510253087.8

(22)申请日 2008.03.28

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104887538 A

(43)申请公布日 2015.09.09

(30)优先权数据
61/027431 2008.02.08 US
61/027420 2008.02.08 US
61/027432 2008.02.08 US

(62)分案原申请数据
200880126057.9 2008.03.28

(73)专利权人 高露洁－棕榄公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 R.科利 R.S.罗宾逊 S.莱特
E.A.西蒙 R.J.萨利文
R.P.萨塔皮亚三世 M.普伦西普
R.苏布拉曼亚姆 S.V.梅洛
吴冬辉 S.K.乔普拉 A.M.摩根
D.库明斯 L.蔡德尔 王琴
G.E.坦布斯 V.M.巴恩斯

(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

(51)Int.Cl.
A61K 8/44(2006.01)
A61K 8/21(2006.01)
A61K 8/24(2006.01)
A61K 8/19(2006.01)
A61Q 11/00(2006.01)
A61K 31/198(2006.01)
A61P 1/02(2006.01)

(56)对比文件
CN 1701815 A,2005.11.30,
US 4064138 A,1977.12.20,
EP 0569666 A2,1993.11.18,

审查员 张志鸣

权利要求书1页 说明书27页

(54)发明名称

口腔护理产品及其使用和制造方法

(57)摘要

本发明涉及口腔护理组合物，其包含有效量的碱性氨基酸的盐，该盐在未缓冲溶液中具有小于约7.5的pH；包含有效量的可溶性氟化物盐；且包含微粒材料，其在未缓冲溶液中具有小于约7.5的pH；还涉及使用和制造该种组合物的方法。

CN 104887538 B

1.口腔组合物,所述组合物包含碱性氨基酸、磷酸、可溶性氟化物盐和无机酸的钙盐,该组合物用于治疗对象口腔内去矿化牙齿和釉质损伤的至少一种;其中所述碱性氨基酸为精氨酸,其存在的量为总组合物重量的1-10wt%;所述可溶性氟化物盐为一氟磷酸钠,其存在量在总组合物重量中提供750-2000ppm的氟离子重量;并且所述钙盐是磷酸氢钙二水合物,其中精氨酸和磷酸的比为2.5∶1至3∶1。

2.如权利要求1所述的口腔护理组合物,其中所述可溶性氟化物盐存在的量为总组合物的0.01-2wt%。

3.如权利要求1或2所述的口腔护理组合物,其中所述碱性氨基酸存在的量为总组合物的1.5wt%。

4.如权利要求1或2所述的口腔护理组合物,其中所述可溶性氟化物盐的存在量在总组合物中提供1450ppm的氟离子重量。

5.碱性氨基酸在包含磷酸、可溶性氟化物盐和无机酸的钙盐的口腔护理组合物中的用途,该组合物用于促进对象口腔内牙齿的矿化,其中所述碱性氨基酸为精氨酸,其存在的量为总组合物重量的1-10wt%;所述可溶性氟化物盐为一氟磷酸钠,其存在量在总组合物重量中提供750-2000ppm的氟离子重量;并且所述钙盐是磷酸氢钙二水合物,其中精氨酸和磷酸的比为2.5∶1至3∶1。

6.如权利要求5所述的用途,其中所述可溶性氟化物盐存在的量为总组合物的0.01-2wt%。

7.如权利要求5或6所述的用途,其中所述碱性氨基酸存在的量为总组合物的1.5wt%。

8.如权利要求5或6所述的用途,其中所述可溶性氟化物盐的存在量在总组合物中提供1450ppm的氟离子重量。

9.碱性氨基酸在制造包含磷酸、可溶性氟化物盐和无机酸的钙盐的药剂中的用途,该药剂促进对象口腔内牙齿的矿化,其中所述碱性氨基酸为精氨酸,其存在的量为总组合物重量的1-10wt%;所述可溶性氟化物盐为一氟磷酸钠,其存在量在总组合物重量中提供750-2000ppm的氟离子重量;并且所述钙盐是磷酸氢钙二水合物,其中精氨酸和磷酸的比为2.5∶1至3∶1。

口腔护理产品及其使用和制造方法

[0001] 本申请是以下申请的分案申请:申请日:2008年3月28日;申请号:200880126057.9(PCT/US2008/058696);发明名称:“口腔护理产品及其使用和制造方法”。

[0002] 本申请主张2008年2月8日提交的美国专利申请61/027,420、2008年2月8日提交的美国专利申请61/027,431以及2008年2月8日提交的美国专利申请61/027,432的权益,其内容在此引入作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及口腔护理组合物,例如,其包含在溶液中pH小于7.5的碱性氨基酸的盐、在溶液中pH小于7.5的磨料以及氟离子源,还涉及这些组合物的使用和制备方法。

背景技术

[0004] 精氨酸以及其它碱性氨基酸已被提出用于口腔护理,并被认为在对抗空腔形成和牙敏感症方面具有明显的益处。然而,将这些碱性氨基酸与具有口腔护理作用的矿物质(例如,氟化物和钙)组合形成具有可接受的长期稳定性的口腔护理产品被证明是具有挑战性的。具体而言,该碱性氨基酸可提高pH,并促进能与氟离子反应形成不溶性沉淀物的钙离子的解离。此外,更高的pH有可能引起刺激。然而,在中性pH或酸性pH下,采用精氨酸碳酸氢盐(在本领域的教导中优选采用)可释放二氧化碳,导致容器的膨胀和破裂。此外,可预期将pH降低至中性或酸性条件将减少该制剂的效力,因为精氨酸可形成不溶性精氨酸-钙络合物,其对牙表面具有相对较差的亲和性,此外,降低pH将减少该制剂可能具有的对于缓冲口腔中生龋齿乳酸的作用。部分由于这些未处理的制剂障碍,且部分由于精氨酸已在本领域被普遍认为可潜在替换氟化物而非相互作用,极少有人有动机制备同时包含精氨酸和氟化物的口腔护理产品。其它的障碍潜在地来自于抗菌剂的添加。例如,已有市售的基于精氨酸的牙膏,例如ProClude®和DenClude®,包含精氨酸碳酸氢盐和碳酸钙,但不包含氟化物和任意抗菌剂。

[0005] 相应地,需要能够提供碱性氨基酸和提供有益矿物质如氟化物和钙的稳定口腔护理产品。

[0006] 发明综述

[0007] 本发明包括口腔护理组合物及其使用方法,该组合物可有效抑制或减少牙斑累积、减少产酸(生龋齿)的细菌的水平、再矿化牙齿以及抑制或减少齿龈炎。本发明还包括清洁口腔的组合物和方法,并提供促进口腔健康和/或例如通过减少经口腔组织的全身感染可能性而促进全身健康(包括心血管健康)的改良方法。

[0008] 因此,本发明包括口腔护理组合物(本发明的组合物),例如洁牙剂,其包含:

[0009] i.有效量的碱性氨基酸(例如,精氨酸)的盐,例如,其存在的量为至少约1%,如约1至约15%,其在未缓冲溶液中的pH小于约7.5,例如约6至约7.4,例如约6.8至约7.2,例如约为中性pH;

[0010] ii.有效量的可溶性氟化物盐,例如,氟化钠、氟化锡或一氟磷酸钠,例如,其提供

约100至25000ppm氟离子，如约750至约2000ppm氟离子；

[0011] iii.微粒材料，例如硅石或磷酸氢钙，其在未缓冲溶液中具有小于约7.5的pH，例如约6.5至约7.4的pH，如约6.8至约7.2的pH，例如约中性pH。

[0012] 在一个实施方式中，本发明包括本发明的组合物(组合物1.1)，其包含

[0013] i.有效量的(a)无机酸如无机含氧酸(oxoacid)的盐，以及(b)碱性氨基酸的盐；

[0014] ii.无机酸如无机含氧酸和钙的盐；以及

[0015] iii.有效量的可溶性氟化物盐。

[0016] 该无机酸可以是无机含氧酸，例如磷酸。该碱性氨基酸可以是例如精氨酸。该氟化物盐可以是例如一氟磷酸钠。因此，本发明的组合物可包括包含(i)精氨酸磷酸盐，(ii)磷酸氢钙二水合物，以及(iii)一氟磷酸钠的洁牙剂。

[0017] 在另一实施方式中，本发明包括本发明的组合物(组合物1.2)，其包含

[0018] i.有效量的碱性氨基酸的盐；

[0019] ii.有效量的可溶性氟化物盐；

[0020] iii.阴离子表面活性剂，例如，月桂基硫酸钠。

[0021] 在另一实施方式中，本发明包括本发明的组合物(组合物1.3)，其包含

[0022] i.有效量的碱性氨基酸的盐；

[0023] ii.有效量的可溶性氟化物盐；

[0024] iii.抗菌剂，例如，三氯生；

[0025] iv.任选的阴离子表面活性剂，例如，月桂基硫酸钠；

[0026] v.任选的阴离子聚合物，例如，甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物。

[0027] 在另一实施方式中，本发明包括本发明的组合物(组合物1.4)，其包含

[0028] i.有效量的碱性氨基酸的盐；

[0029] ii.有效量的可溶性氟化物盐；和

[0030] iii.小颗粒研磨料，其RDA约小于160，例如，约40至约140，例如，其包含至少约5％的d50小于约5微米的研磨料，例如，d50约3至约4微米的硅石。

[0031] 在具体的实施方式中，本发明的组合物为洁牙剂形式，其包含选自水、研磨料、表面活性剂、起泡剂、维生素、聚合物、酶、润湿剂、增稠剂、抗菌剂、防腐剂、调味剂、着色剂和/或其组合的一种或多种附加成分。

[0032] 不希望受限于特定理论，假设精氨酸的有益效果的重要因素在于精氨酸和其它碱性氨基酸可被特定类型的细菌(例如血链球菌)所代谢，所述细菌不生龋齿且与生龋齿细菌(例如变形链球菌)竞争，以定位在牙齿上和口腔中。这种精氨酸水解(arginolytic)细菌可利用精氨酸和其它碱性氨基酸生成氨，从而提高它们环境的pH，而生龋齿细菌代谢糖以生成乳酸，这容易降低牙斑pH并使牙齿去矿化，最终导致空腔。据信在一段时间内本发明组合物的规律使用可导致精氨酸水解细菌的相对增加和生龋齿细菌的相对减少，形成更高的牙斑pH(尽管本发明的组合物本身通常为pH中性，该碱性氨基酸已被无机含氧酸中和)。据信该pH上升作用可从氟化物促进牙釉质再矿化和强化的作用机械分离并对其进行补充。

[0033] 然而，不管确切的机制，已令人惊奇地发现，在根据本发明的口腔护理产品中氟化物和碱性氨基酸(例如，精氨酸)的组合在促进再矿化、修复早期釉质损伤和增强口腔健康方面显示了意料不到的的益处，其超出了使用包含有效量的各单独化合物的组合物所观察

到的效果且与之性质不同。此外还发现这种作用可通过添加小颗粒研磨料进一步加强，该小颗粒研磨料可用于帮助填充釉质中的显微裂纹和牙本质中的微管。

[0034] 还令人惊奇地发现碱性氨基酸的存在可减少吸附至牙齿表面的细菌，特别是当该碱性氨基酸与阴离子表面活性剂组合提供时。该碱性氨基酸和该阴离子表面活性剂的组合还促进抗菌剂(特别是三氯生)的传递。

[0035] 因此，本发明进一步包括(i)减少或抑制龋齿的形成，(ii)减少、修复或抑制早期釉质损伤，例如，由定量光导荧光技术(QLF)或电子龋齿测定(ECM)测得，(iii)减少或抑制牙齿的去矿化和促进牙齿的再矿化，(iv)减少牙齿的过敏性，(v)减少或抑制齿龈炎，(vi)促进口部溃疡或伤口的愈合，(vii)减少产酸菌的水平，(viii)提高精氨酸水解菌的相对水平，(ix)抑制口腔中微生物的生物膜形成，(x)在糖攻击(sugar challenge)后提高和/或维持牙斑pH为至少pH5.5的水平，(xi)减少牙斑积累，(xii)治疗口腔干燥，和/或(xiii)清洁牙齿和口腔的方法，该方法包括将本发明的组合物应用至口腔，例如，通过将本发明的组合物应用至有此需要的患者的口腔。

[0036] 发明详述

[0037] 一般描述

[0038] 因此，本发明包括口腔护理组合物(组合物1.0)，其包含

[0039] i.有效量的碱性氨基酸(例如，精氨酸)的盐，例如，其存在的量至少为约1％，如约1至约15％，其在未缓冲溶液中的pH小于约7.5，例如约6.5至约7.4，例如约6.8至约7.2，例如约为中性pH；

[0040] ii.有效量的氟化物源，例如，可溶性氟化物盐，例如一氟磷酸钠，其提供约100至25000ppm氟离子，如约750至约2000ppm氟离子；

[0041] iii.微粒，例如硅石或磷酸氢钙，其在未缓冲溶液中具有小于约7.5的pH，例如约6至约7.4的pH，如约6.8至约7.2的pH，例如约中性pH。

[0042] 例如任意如下的组合物：

[0043] 1.0.1.组合物1.0，其中该碱性氨基酸为精氨酸、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。

[0044] 1.0.2.组合物1.0或1.0.1，其中该碱性氨基酸具有L-构型。

[0045] 1.0.3.任意前述组合物以包含该碱性氨基酸的二肽或三肽的盐的形式提供。

[0046] 1.0.4.任意前述组合物，其中该碱性氨基酸为精氨酸。

[0047] 1.0.5.任意前述组合物，其中该碱性氨基酸为L-精氨酸。

[0048] 1.0.6.任意前述组合物，其中该碱性氨基酸的盐为精氨酸磷酸盐。

[0049] 1.0.7.任意前述组合物，其中该碱性氨基酸的盐为精氨酸盐酸盐。

[0050] 1.0.8.任意前述组合物，其中该碱性氨基酸的盐为精氨酸硫酸盐。

[0051] 1.0.9.任意前述组合物，其中该碱性氨基酸的盐通过用酸或酸的盐中和该碱性氨基酸在该制剂中原位形成。

[0052] 1.0.10.任意前述组合物，其中该碱性氨基酸的盐通过中和该碱性氨基酸以在与氟化物盐组合前形成预混合物而形成。

[0053] 1.0.11.任意前述组合物，其中该碱性氨基酸存在的量对应于组合物总重的约0.1至约20％，例如约1wt.％至约15wt.％，该碱性氨基酸的重量作为游离碱形式计算。

[0054] 1.0.12.组合物1.0.11,其中该碱性氨基酸存在的量约为该组合物总重的约7.5wt.%。

[0055] 1.0.13.组合物1.0.11,其中该碱性氨基酸存在的量约为该组合物总重的约5wt.%。

[0056] 1.0.14.组合物1.0.11,其中该碱性氨基酸存在的量约为该组合物总重的约3.75wt.%。

[0057] 1.0.15.组合物1.0.11,其中该碱性氨基酸存在的量约为该组合物总重的约1.5wt.%。

[0058] 1.0.16.任意前述组合物,其中该氟化物盐为氟化锡、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′-十八基三亚甲基二胺-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。

[0059] 1.0.17.任意前述组合物,其中该氟化物盐为氟磷酸盐。

[0060] 1.0.18.任意前述组合物,其中该氟化物盐为一氟磷酸钠。

[0061] 1.0.19.任意前述组合物,其中该氟化物盐存在的量为该组合物总重的约0.01wt.%至约2wt.%。

[0062] 1.0.20.任意前述组合物,其中该可溶性氟化物盐提供该组合物总重约0.1wt.%至约0.2wt.%的量的氟离子。

[0063] 1.0.21.任意前述组合物,其中该可溶性氟化物盐提供约50至25,000ppm的量的氟离子。

[0064] 1.0.22.任意前述组合物,其为具有约100至约250ppm有效氟离子的漱口剂。

[0065] 1.0.23.任意具有约750至约2000ppm有效氟离子的洁牙剂。

[0066] 1.0.24.任意前述组合物,其中该组合物包含约750至约2000ppm氟离子。

[0067] 1.0.25.任意前述组合物,其中该组合物包含约1000至约1500ppm氟离子。

[0068] 1.0.26.任意前述组合物,其中该组合物包含约1450ppm氟离子。

[0069] 1.0.27.任意前述组合物,其中该pH介于约6和约7.4之间。

[0070] 1.0.28.任意前述组合物,其中该pH介于约6.8和约7.2之间。

[0071] 1.0.29.任意前述组合物,其中该pH接近中性。

[0072] 1.0.30.任意前述组合物,进一步包含研磨料或微粒材料。

[0073] 1.0.31.上一组合物,其中该研磨料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、沉淀的碳酸钙、硅石(例如,水合硅石)、氧化铁、氧化铝、珍珠岩、塑料颗粒(例如,聚乙烯)及其组合。

[0074] 1.0.32.上一组合物,其中该研磨料或微粒选自磷酸钙(例如,磷酸氢钙二水合物)、硫酸钙、沉淀的碳酸钙、硅石(例如,水合硅石)及其组合。

[0075] 1.0.33.任意前述组合物,其包含该组合物总重的约15wt.%至约70wt.%的量的研磨料。

[0076] 1.0.34.任意前述组合物,其包含至少5%具有小于约5微米的d50的小颗粒研磨料组分。

[0077] 1.0.35.任意前述组合物,其具有小于约150(例如,约40-约140)的RDA。

[0078] 1.0.36.任意前述组合物,其包含至少一种表面活性剂。

[0079] 1.0.37.任意前述组合物，其包含至少一种选自月桂基硫酸钠、椰油酰胺基丙基甜菜碱(cocamidopropyl betaine)及其组合的表面活性剂。

[0080] 1.0.38.任意前述组合物，其包含阴离子表面活性剂。

[0081] 1.0.39.任意前述组合物，其包含月桂基硫酸钠。

[0082] 1.0.40.任意前述组合物，其包含至少一种润湿剂。

[0083] 1.0.41.任意前述组合物，其包含至少一种选自甘油、山梨糖醇及其组合的润湿剂。

[0084] 1.0.42.任意前述组合物，其包含至少一种聚合物。

[0085] 1.0.43.任意前述组合物，其包含至少一种选自聚乙二醇、聚乙烯基甲醚马来酸共聚物、多糖(例如，纤维素衍生物，例如羧甲基纤维素，或者多糖胶，例如黄原胶或角叉菜胶)及其组合的聚合物。

[0086] 1.0.44.任意前述组合物，其包含胶质条或片段。

[0087] 1.0.45.任意前述组合物，其包含调味剂、芳香剂和/或着色剂。

[0088] 1.0.46.任意前述组合物，其包含水。

[0089] 1.0.47.任意前述组合物，其包含抗菌剂。

[0090] 1.0.48.任意前述组合物，其包含抗菌剂，所述抗菌剂选自卤化二苯基醚(例如三氯生)、植物提取物和精油(例如，迷迭香提取物、茶提取物、木兰提取物、百里香酚、薄荷醇、桉油醇、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、表没食子儿茶精、胆汁酸、miswak提取物、沙棘提取物)、双胍啶杀菌剂(例如，氯己定、双胍啶或癸双辛胺啶)、季铵化合物(例如，氯化十六烷吡啶(CPC)、氯化苯甲烃铵、氯代十四烷吡啶(TPC)、N-十四烷基-4-乙基氯化吡啶(TDEPC))、酚类杀菌剂、海克替啶、癸双辛胺啶、血根碱、聚乙烯吡酮碘、地莫匹醇、salifluor、金属离子(例如，锌盐，例如，柠檬酸锌，锡盐，铜盐，铁盐)、血根碱、蜂巢蜡胶和氧化剂(例如，过氧化氢、缓冲过二硫酸钠或过氧碳酸钠)、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、烷基硫酸、磺基琥珀酸二辛酯、水杨酰苯胺、溴化度灭芬、地莫匹醇、辛哌醇以及其它哌啶子基衍生物、糖球菌素制备物、氯酸盐;以及任意前述物质的混合物。

[0091] 1.0.49.任意前述组合物，其包含抗炎化合物，例如，至少一种选自基质金属蛋白酶(MMP)、环氧酶(COX)、PGE_2、白介素1(IL-1)、IL-1β转换酶(ICE)、转化生长因子β1(TGF-β1)、可诱导一氧化氮合成酶(iNOS)、透明质酸酶、组织蛋白酶、核因子kappa B(NF-κB)、以及IL-1受体相关酶(IRAK)的宿主促炎因子的抑制剂，例如，选自阿司匹林、酮咯酸、氟联苯丙酸、布洛芬、甲氧萘丙酸、消炎痛、阿司匹林、酮基布洛芬、吡罗昔康、甲氯灭酸、去甲二氢化愈创木酸及其混合物。

[0092] 1.0.50.任意前述组合物包含增白剂。

[0093] 1.0.51.任意前述组合物，其包含选自增白活性剂的增白剂，该增白活性剂选自过氧化物、金属氯酸盐、过硼酸盐、过碳酸盐、过羟基酸、次氯酸盐及其组合。

[0094] 1.0.52.任意前述组合物，其进一步包含过氧化氢或过氧化氢源，例如，尿素过氧化物或过氧化物盐或复合物(例如，过氧化磷酸盐、过氧化碳酸盐、过硼酸盐、过氧化硅酸盐或过硫酸盐;例如过氧化磷酸钙、过硼酸钠、碳酸钠过氧化物、过氧化磷酸钠以及过硫酸钾)，或者过氧化氢聚合物络合物，例如过氧化氢-聚乙烯吡咯烷酮聚合物络合物。

[0095] 1.0.53.任意前述组合物，其包含抗氧化剂，例如，选自辅酶Q10、PQQ、维生素D、维生素C、维生素E、维生素A、茴香脑-二硫代硫酮及其混合物的抗氧化剂。

[0096] 1.0.54.任意前述组合物，其包含三氯生。

[0097] 1.0.55.任意前述组合物，其包含三氯生和Zn^{2+}离子源，例如，柠檬酸锌。

[0098] 1.0.56.任意前述组合物，其包含该组合物总重的约0.01wt.％至约5wt.％的量的抗菌剂。

[0099] 1.0.57.任意前述组合物，其包含该组合物总重的约0.01wt.％至约1wt.％的量的三氯生。

[0100] 1.0.58.任意前述组合物，其包含该组合物总重的约0.3wt.％的量的三氯生。

[0101] 1.0.59.任意前述组合物，其进一步包含干扰或阻止细菌附着的试剂，例如，对羟基苯甲酸甲酯或壳聚糖。

[0102] 1.0.60.任意前述组合物，进一步包含抗结石剂。

[0103] 1.0.61.任意前述组合物，进一步包含抗结石剂，其为多磷酸盐，例如焦磷酸盐、三聚磷酸盐或六甲磷酸盐，例如，呈钠盐形式。

[0104] 1.0.62.任意前述组合物，进一步包含钙和磷酸盐源，其选自(i)钙-玻璃复合物，例如，磷硅酸钙钠，以及(ii)钙-蛋白复合物，例如，酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙。

[0105] 1.0.63.任意前述组合物，进一步包含可溶性钙盐，例如，选自硫酸钙、氯化钙、硝酸钙、醋酸钙、乳酸钙及其组合。

[0106] 1.0.64.任意前述组合物，进一步包含生理上可接受的钾盐，例如，硝酸钾或氯化钾，其含量可有效减少牙本质敏感性。

[0107] 1.0.65.任意前述组合物，进一步包含从约0.1％至约7.5％的生理上可接受钾盐，例如，硝酸钾和/或氯化钾。

[0108] 1.0.66.任意前述组合物，其在例如通过刷擦应用至口腔时可有效地：(i)减少或抑制龋齿形成，(ii)减少、修复或抑制蛀牙前釉质损伤，例如，通过定量光导荧光技术(QLF)或电子龋齿测定(ECM)测得，(iii)减少或抑制牙齿的去矿化和促进牙齿的再矿化，(iv)减少牙齿的过敏性，(v)减少或抑制齿龈炎，(vi)促进口部溃疡和伤口的愈合，(vii)降低产酸菌水平，(viii)增加精氨酸水解细菌的相对水平，(ix)抑制口腔中微生物生物膜形成，(x)在糖攻击后将牙斑pH升高和/或维持在至少pH5.5的水平，(xi)减少牙斑积累，(xii)治疗、缓解或减少口腔干燥，(xiii)清洁牙齿和口腔，(xiv)减少腐蚀，(xv)增白牙齿，(xvi)使牙齿对生龋齿细菌免疫，和/或(xvii)例如通过减少经口腔组织的全身感染的可能性促进全身健康，包括心血管健康。

[0109] 1.0.67.通过将任意前述组合物中列举的成分结合而获得或可由此获得的组合物。

[0110] 1.0.68.任意前述组合物，其呈选自漱口液、牙膏、牙凝胶、牙粉、非研磨料凝胶、奶油冻、泡沫、口腔喷雾、糖锭、口服片剂、牙科工具以及宠物护理产品的形式。

[0111] 1.0.69.任意前述组合物，其中该组合物为牙膏。

[0112] 1.0.70.任意前述组合物，其中该组合物为牙膏，任选地进一步包含水、研磨料、表面活性剂、起泡剂、维生素、聚合物、酶、润湿剂、增稠剂、抗菌剂、防腐剂、调味剂、着色剂和/或其组合中的一种或多种。

[0113] 1.0.71.任意前述组合物1.0-1.0.67,其中该组合物为漱口剂。

[0114] 在一个实施方式中,本发明包括口腔护理组合物(组合物1.1),例如,根据前述组合物1.0-1.0.71的任意一个,其包含

[0115] i.无机酸和碱性氨基酸的盐,

[0116] ii.钙盐;以及

[0117] iii.可溶性氟化物盐。

[0118] 因此,本发明包括,例如,组合物1.1的如下实施方式:

[0119] 1.1.1.组合物1.1,其中与碱性氨基酸形成盐的无机酸为无机含氧酸。

[0120] 1.1.2.组合物1.1.1,其中该无机含氧酸选自磷酸和硫酸。

[0121] 1.1.3.组合物1.1.2,其中该无机含氧酸和碱性氨基酸的盐为磷酸盐。

[0122] 1.1.4.任意前述组合物,其中该钙盐为钙和无机酸的盐。

[0123] 1.1.5.组合物1.1.4,其中该钙盐为钙和无机含氧酸的盐,例如,磷酸钙或硫酸钙或其混合物。

[0124] 1.1.6.组合物1.1.5,其中该钙盐为磷酸钙。

[0125] 1.1.7.组合物1.1.6,其中该钙盐为磷酸氢钙($CaHPO_4$)。

[0126] 1.1.8.组合物1.1.7,其中该磷酸氢钙为二水合物($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$)的形式。

[0127] 1.1.9.组合物1.5及以下,其中该钙盐为硫酸钙($CaSO_4$)。

[0128] 1.1.10.任意前述组合物1.1及以下,其中(i)碱性氨基酸的盐和(ii)钙盐的阴离子相同。

[0129] 1.1.11.任意前述组合物1.1及以下,其包含(i)至少一种碱性氨基酸的磷酸盐;(ii)至少一种磷酸钙盐;以及(iii)至少一种可溶性氟化物盐。

[0130] 1.1.12.任意前述组合物1.1及以下,其中该碱性氨基酸为精氨酸、赖氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、肌酸、组氨酸、二氨基丁酸、二氨基丙酸、其盐及其组合。

[0131] 1.1.13.任意前述组合物1.1及以下,其中该碱性氨基酸具有L构型。

[0132] 1.1.14.任意前述组合物1.1及以下,其中该无机含氧酸和碱性氨基酸的盐通过碱性氨基酸与无机含氧酸和/或(ii)其碱或铵盐的反应形成。

[0133] 1.1.15.任意前述组合物1.1及以下,其包含通过碱性氨基酸与磷酸或与磷酸的碱或铵盐的反应形成的碱性氨基酸的磷酸盐。

[0134] 1.1.16.任意前述组合物1.1及以下,其中该碱性氨基酸为精氨酸或其盐。

[0135] 1.1.17.任意前述组合物1.1及以下,其包含精氨酸磷酸盐。

[0136] 1.1.18.任意前述组合物1.1及以下,其中该氟化物盐为氟化锡、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。

[0137] 1.1.19.任意前述组合物1.1及以下,其中该氟源为氟磷酸盐。

[0138] 1.1.20.任意前述组合物,其中该氟源为一氟磷酸钠。

[0139] 1.1.21.任意前述组合物1.1及以下,其中该碱性氨基酸存在的量对应于组合物总重的约1wt.%至约10wt.%,该碱性氨基酸的重量作为游离碱形式计算。

[0140] 1.1.22.组合物1.1.18,其中该碱性氨基酸存在的量约为该组合物总重的约7.5wt.%。

[0141] 1.1.23.组合物1.1.18,其中该碱性氨基酸存在的量约为该组合物总重的约

5wt.%。

[0142] 1.1.24.组合物1.1.18,其中该碱性氨基酸存在的量约为该组合物总重的约3.75wt.%。

[0143] 1.1.25.组合物1.1.18,其中该碱性氨基酸存在的量约为该组合物总重的约1.5wt.%。

[0144] 1.1.26.任意前述组合物1.1及以下,其中该钙盐存在的量为该组合物总重的约20wt.%至约60wt.%。

[0145] 1.1.27.任意前述组合物1.1及以下,其中磷酸钙存在的量为该组合物总重的约40wt.%至约50wt.%。

[0146] 1.1.28.任意前述组合物1.1及以下,其中碱性氨基酸的磷酸盐通过与磷酸或磷酸盐的反应形成,以提供约中性的pH,例如,约pH6.8至约pH7.2。

[0147] 1.1.29.任意前述组合物1.1及以下,其中碱性氨基酸的硫酸盐通过与硫酸或硫酸盐的反应形成,以提供约中性的pH,例如,约pH6.8至约pH7.2。

[0148] 1.1.30.任意前述组合物1.1及以下,其中该氟化物盐存在的量为该组合物总重的约.01wt.%至约2wt.%。

[0149] 1.1.31.任意前述组合物1.1及以下,其中该氟化物盐提供了该组合物总重约0.1wt.%至约0.2wt.%的量的氟离子。

[0150] 1.1.32.任意前述组合物1.1及以下,例如,以洁牙剂形式,其中该组合物包含约500至约15000ppm的氟离子。

[0151] 1.1.33.任意前述组合物1.1及以下,其中该组合物包含约1000至约1500ppm氟离子。

[0152] 1.1.34.任意前述组合物1.1及以下,其中该组合物包含约1450ppm氟离子。

[0153] 1.1.35.任意前述组合物1.1及以下,其中该pH小于约7.5。

[0154] 1.1.36.任意前述组合物,其中该pH介于约6和约7.3之间。

[0155] 1.1.37.任意前述组合物1.1及以下,其中该pH介于约6.8和约7.2之间。

[0156] 1.1.38.任意前述组合物1.1及以下,其在例如通过刷擦应用至口腔时可有效地:(i)减少或抑制龋齿形成,(ii)减少、修复或抑制蛀牙前釉质损伤,例如,通过定量光导荧光技术(QLF)或电子龋齿测定(ECM)测得,(iii)减少或抑制牙齿的去矿化和促进牙齿的再矿化,(iv)减少牙齿的过敏性,(v)减少或抑制齿龈炎,(vi)促进口部溃疡和伤口的愈合,(vii)降低产酸菌水平,(viii)增加精氨酸水解细菌的相对水平,(ix)抑制口腔中微生物生物膜形成,(x)在糖攻击后将牙斑pH升高和/或维持在至少pH5.5的水平,(xi)减少牙斑积累,(xii)减少口腔干燥,(xiii)清洁牙齿和口腔,(xiv)减少腐蚀,(xv)增白牙齿,和/或(xvi)使牙齿对生龋齿细菌免疫。

[0157] 1.1.39.任意前述组合物1.1及以下,其包含碱性氨基酸的磷酸盐、磷酸盐研磨料材料和氟磷酸盐。

[0158] 1.1.40.任意前述组合物1.1及以下,其包含精氨酸磷酸盐、磷酸氢钙二水合物和一氟磷酸钠。

[0159] 1.1.41.任意前述组合物1.1及以下,其通过或可通过如下步骤获得:将碱性氨基酸与磷酸、无机磷酸盐或其组合结合获得约7的pH以形成预混合物,该预混合物用于制备所

需组合物。

[0160] 1.1.42.任意前述组合物1.1及以下，其通过或可通过如下步骤获得：将碱性氨基酸与磷酸、无机磷酸盐或其组合结合获得约7的pH以形成预混合物，并将该预混合物与磷酸氢钙、氟离子源结合。

[0161] 1.1.43.任意前述组合物1.1及以下，其通过或可通过方法2和下文所述方法中的任意方法获得。

[0162] 1.1.44.通过将任意前述组合物中列举的成分结合而获得或可由此获得的组合物。

[0163] 1.1.45.任意前述组合物1.1及以下，其中该组合物为牙膏。

[0164] 1.1.46.组合物1.1.42，其中该组合物为牙膏，任选地进一步包含水、研磨料、表面活性剂、起泡剂、维生素、聚合物、酶、润湿剂、增稠剂、抗菌剂、防腐剂、调味剂、着色剂和/或其组合中的一种或多种。

[0165] 1.1.47.任意前述组合物1.1-1.1.41，其中该组合物为漱口剂。

[0166] 在另一实施方式中，本发明包括本发明组合物(组合物1.2)，例如，根据前述组合物1.0-1.0.71的任意一个，其包含

[0167] i.有效量的碱性氨基酸的盐；

[0168] ii.有效量的可溶性氟化物盐；

[0169] iii.阴离子表面活性剂，例如，月桂基硫酸钠。

[0170] 在另一实施方式中，本发明包括本发明组合物(组合物1.3)，例如，根据前述组合物1.0-1.0.71的任意一个，其包含

[0171] i.有效量的碱性氨基酸的盐；

[0172] ii.有效量的可溶性氟化物盐；

[0173] iii.阴离子表面活性剂，例如，月桂基硫酸钠；

[0174] iv.阴离子聚合物，例如，甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物；以及

[0175] v.抗菌剂，例如，三氯生。

[0176] 在另一实施方式中，本发明包括本发明组合物(组合物1.4)，例如，根据前述组合物1.0-1.0.71的任意一个，其包含

[0177] i.有效量的碱性氨基酸的盐；

[0178] ii.有效量的可溶性氟化物盐；和

[0179] iii.微粒材料，

[0180] 该组合物的RDA小于约160，例如，约40至约140，例如，其包含至少约5％的d50小于约5微米的微粒，例如，d50约3至约4微米的硅石。

[0181] 在另一实施方式中，本发明包括制备口腔组合物(例如，前文1.0、1.1、1.2、1.3或1.4的组合物)的方法，其包括：

[0182] i.通过在凝胶相内的碱性氨基酸与酸和/或其盐结合以获得小于约7.5的pH，从而形成预混合物，以及

[0183] ii.将该预混合物与其它制剂成分(包括可溶性氟化物盐)结合。

[0184] 因此，方法2包括，例如，如下实施方式：

[0185] 2.1.方法2，其中与碱性氨基酸结合的酸为矿酸。

[0186] 2.2.方法2.1,其中该矿酸为无机含氧酸。

[0187] 2.3.方法2.2,其中该无机含氧酸为磷酸。

[0188] 2.4.任意前述方法,其中该制剂的其它成分包括磷酸钙盐。

[0189] 2.5.前述方法,其中该磷酸钙为磷酸氢钙二水合物。

[0190] 2.6.任意前述方法,其中该氟化物盐选自氟化锡、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。

[0191] 2.7.任意前述方法,其中该氟化物盐为氟磷酸盐。

[0192] 2.8.任意前述方法,其中该氟化物盐为一氟磷酸钠。

[0193] 2.9.任意前述方法,其中该碱性氨基酸选自精氨酸、赖氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、肌酸、组氨酸、二氨基丁酸、二氨基丙酸盐及其组合。

[0194] 2.10.任意前述方法,其中该碱性氨基酸具有L-构型。

[0195] 2.11.任意前述方法,其中该碱性氨基酸为精氨酸。

[0196] 2.12.任意前述方法,其中该预混合物具有约6至约7.3的pH。

[0197] 2.13.任意前述方法,其中该预混合物具有约6.8至约7.2的pH。

[0198] 2.14.任意前述方法,其中该预混合物具有约7的pH。

[0199] 2.15.在室温和室压下进行的任意前述方法。

[0200] 2.16.任意前述方法,其中该成分及其相应的量如组合物1.0、1.1、1.2、1.3或1.4的任意实施方式所列举。

[0201] 在另一实施方式中,本发明包括改善口腔健康的方法(方法3),其包括向有此需要的对象的口腔应用有效量的组合物1.0、1.1、1.2、1.3或1.4的任意实施方式的口腔组合物,例如,该方法可以

[0202] i.减少或抑制龋齿形成,

[0203] ii.减少、修复或抑制早期釉质损伤,例如,如通过定量光导荧光技术(QLF)或电子龋齿测定(ECM)所测得,

[0204] iii.减少或抑制牙齿的去矿化和促进牙齿的再矿化,

[0205] iv.减少牙齿的过敏性,

[0206] v.减少或抑制齿龈炎,

[0207] vi.促进口部溃疡或伤口的愈合,

[0208] vii.降低产酸菌的水平,

[0209] viii.提高精氨酸水解细菌的相对水平,

[0210] ix.抑制口腔中微生物生物膜形成,

[0211] x.在糖攻击后将牙斑pH升高和/或维持在至少pH5.5的水平,

[0212] xi.减少牙斑积累,

[0213] xii.治疗、缓解或减少口腔干燥,

[0214] xiii.清洁牙齿和口腔,

[0215] xiv.减少腐蚀,

[0216] xv.增白牙齿,

[0217] xvi.使牙齿对生龋齿细菌免疫;和/或

[0218] xvii.例如通过减少经口腔组织的全身感染的可能性促进全身健康,包括心血管

健康。

[0219] 本发明进一步包括精氨酸在例如用于方法3中列举的任意适应症的本发明的组合物的制造中的用途。

[0220] 本发明进一步提供口腔组合物，其包含游离或盐形式的碱性氨基酸、可溶性氟化物盐或无机酸的钙盐，该组合物用于治疗对象口腔内去矿化牙齿和釉质损伤中的至少一种，或者用于增强对象口腔内牙齿的矿化。已经令人惊奇地发现，该种组合物显示了甚至在龋齿形成之前的牙齿去矿化或损伤的增强的治疗。

[0221] 本发明进一步提供游离或盐形式的碱性氨基酸在用于增强对象口腔内牙齿矿化的口腔护理组合物中的用途，所述口腔护理组合物包含可溶性氟化物盐和无机酸的钙盐，以及游离或盐形式的碱性氨基酸在用于增强对象口腔内牙齿矿化的药物制造中的用途，所述药物包含可溶性氟化物盐和无机酸的钙盐。

[0222] 本发明进一步提供了在对象口腔内对去矿化牙齿和釉质损伤中的至少一种进行矿化的方法，该方法包括用包含游离或盐形式的碱性氨基酸、可溶性氟化物盐和无机酸的钙盐的口腔护理组合物处理口腔。

[0223] 本发明进一步提供了包含通过无机酸中和的碱性氨基酸的盐的口腔护理组合物，从而在以该口腔护理组合物处理对象口腔时，通过提高对象口腔中的牙斑pH减少或抑制龋齿形成。业已令人惊奇地发现，该种组合物显示升高的牙斑pH，其可在龋齿形成前减少或抑制龋齿的形成。

[0224] 本发明进一步提供了通过无机酸中和的碱性氨基酸的盐在口腔护理组合物中的用途，从而在以该口腔组合物处理对象口腔时，通过提高对象口腔中的牙斑pH而减少或抑制龋齿形成，还提供了通过无机酸中和的碱性氨基酸的盐在生产药物中的用途，该药剂用于通过在以该药物处理对象口腔时提高牙斑pH而减少或抑制龋齿形成。

[0225] 本发明进一步提供了提高对象口腔中的牙斑pH的方法，该方法包括用包含以无机酸中和的碱性氨基酸的盐的口腔护理组合物来处理该口腔。

[0226] 本发明进一步提供了包含碱性氨基酸和无机酸的盐、可溶性氟化物盐和无机酸的钙盐的口腔护理组合物。已经令人惊奇地发现，该种组合物在一段时间内显示了更强的组合物中氟化物稳定性。

[0227] 本发明进一步提供了包含可溶性氟化物盐和无机酸的钙盐以及用于提高组合物中氟化物稳定性的碱性氨基酸和无机酸的盐的口腔护理组合物。

[0228] 本发明进一步提供生产口腔护理组合物的方法，该方法包括步骤：

[0229] i.提供碱性氨基酸和无机酸，并以该无机酸中和该碱性氨基酸以形成碱性氨基酸的盐；

[0230] ii.将该碱性氨基酸的盐与至少一种可溶性氟化物盐和一种无机酸的钙盐结合以形成该口腔护理组合物。

[0231] 本发明进一步提供了生产口腔护理组合物的方法，该方法包括步骤：将碱性氨基酸成分、可溶性氟化物盐和无机酸钙盐结合在一起，其中为了提高组合物中的氟化物稳定性，该碱性氨基酸在结合步骤之前被无机酸中和以形成碱性氨基酸的盐。

[0232] 本发明进一步提供了碱性氨基酸的盐在口腔护理组合物中作为口腔护理组合物添加剂以提高该组合物中氟化物稳定性的用途，该盐通过以无机酸中和该碱性氨基酸形

成，该组合物包含至少一种可溶性氟化物盐和一种无机酸钙盐。

[0233] 因此，在口腔护理领域的技术人员可以看到可由根据本发明的一个或多个方面的口腔护理组合物(例如洁牙剂)的制剂和使用取得一系列不同的令人惊奇的技术效果和优点，本发明的这些方面涉及提供不同的活性组分或成分的组合，优选地涉及它们在组合物中的各自的量。

[0234] 活性成分的水平将基于传递系统性质和特定活性而变化。例如，该碱性氨基酸存在的水平为，例如，约0.1至约20wt％(表示为游离碱的重量)，例如漱口液中约0.1至约3wt％，牙膏中约1至约10wt％，或专业或处方处理产品中约7至约20wt％。氟化物存在的量为，例如，约25至约25000ppm，例如，漱口液中约25至约250pppm，牙膏中约750至约2000ppm，或者专业或处方处理产品中约2000至约25000ppm。抗菌剂的水平将类似地变化，其在牙膏中的水平比例如用于漱口液中高约5至约15倍。例如，三氯生漱口液可包含，例如，约0.03wt％三氯生，而三氯生牙膏可包含约0.3wt％三氯生。

[0235] 碱性氨基酸

[0236] 可在本发明的组合物和方法中使用的碱性氨基酸不仅包括天然存在氨基酸，例如精氨酸、赖氨酸和组氨酸，还包括在分子中具有羧基基团和氨基基团的任意碱性氨基酸，其具有水溶性并提供pH为7或更高的水溶液。

[0237] 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。在一具体实施方式中，该碱性氨基酸选自精氨酸、瓜氨酸和鸟氨酸。

[0238] 在某些实施方式中，该碱性氨基酸为精氨酸，例如L-精氨酸，或其盐。

[0239] 在一些实施方式中，该碱性氨基酸包含精氨酸脱亚胺酶系统中生成的至少一种中间体。在精氨酸脱亚胺酶系统中生成的中间体可用于口腔组合物中以提供牙斑中和，从而进行龋的控制和/或预防。精氨酸是一种可在口腔中发现的天然碱性氨基酸。精氨酸在口腔中可被特定的牙斑菌株(例如血链球菌、格氏链球菌、副血链球菌、仓鼠链球菌、可变链球菌、咽峡炎链球菌、粪链球菌、内氏放线菌、龋齿放线菌、纤维二糖乳杆菌、短乳杆菌、发酵乳杆菌、牙龈卟啉菌和齿垢密螺旋体)利用以供其存活。该种生物可在存在于接近牙齿表面区域的酸性环境中腐烂，在该区域中生酸和耐酸菌株可利用糖生成有机酸。这样，这些精氨酸水解菌株可将精氨酸降解为氨以提供碱性从而存活，同时缓冲牙斑并为生龋齿系统制造不利环境。

[0240] 该种精氨酸水解生物可通过被称为“精氨酸脱亚胺酶系统”的内部细胞酶途径系统分解代谢精氨酸，由此形成该途径的中间体。在该途径中，L-精氨酸可通过精氨酸脱亚胺酶降解为L-瓜氨酸和氨。然后L-瓜氨酸可在无机磷酸盐存在下由鸟氨酸氨基甲酰转移酶降解为L-鸟氨酸和氨甲酰磷酸。然后氨基甲酸激酶可降解氨甲酰磷酸形成另一分子的氨和二氧化碳，在该过程中还形成ATP(腺苷5′-三磷酸)。ATP可被精氨酸水解细菌用作生长能源。因此，精氨酸脱亚胺酶系统在使用时可产生两分子的氨。

[0241] 已经发现，在一些实施方式中，氨可帮助中和口腔牙斑pH以控制和/或预防龋齿。

[0242] 本发明一些实施方式的口腔护理组合物可包含精氨酸脱亚胺酶系统中生成的中间体。该种中间体可包括瓜氨酸、鸟氨酸和氨甲酰磷酸。在一些实施方式中，其它护理组合物包含瓜氨酸。在一些实施方式中，该口腔护理组合物包含鸟氨酸。在一些实施方式中，该

口腔护理组合物包含氨甲酰磷酸。在其它实施方式中，该口腔护理组合物包含瓜氨酸、鸟氨酸、氨甲酰磷酸和/或精氨酸脱亚胺酶系统生成的其它中间体的任意组合。

[0243] 该口腔护理组合物可包含有效量的上述中间体。在一些实施方式中，该口腔护理组合物包含约1mmol/L至约10mmol/L的中间体。在其它实施方式中，该口腔护理组合物包含约3mmol/L至约7mmol/L的中间体。在其它实施方式中，该口腔护理组合物包含约5mmol/L的中间体。

[0244] 本发明的组合物意欲在口腔中局部使用，因此本发明中所用的盐在所提供的量和浓度下可安全用于该用途。合适的盐包括本领域已知的药学可接受的盐，其通常在所提供的量和浓度下被认为是生理上可接受的。生理可接受的盐包括从药学可接受的无机或有机酸或碱衍生的盐，例如通过形成生理可接受的阴离子的酸形成的酸加成盐(例如，盐酸盐或溴盐)，以及通过形成生理可接受阳离子的碱形成的碱加成盐(例如由碱金属如钾和钠或者碱土金属如钙和镁形成的盐)。生理可接受的盐可通过本领域已知的标准步骤得到，例如，通过将充足的碱化合物如胺与合适的提供生理可接受的阴离子的酸反应。

[0245] 在各种实施方式中，该碱性氨基酸存在的量为该组合物总重的约0.5wt.％至约20wt.％，该组合物总重的约1wt.％至约15wt.％，例如该组合物总重的约1.5wt.％、约3.75wt.％、约5wt.％或约7.5wt.％或约10wt.％。

[0246] 无机酸，无机含氧酸，及其盐

[0247] 术语“无机酸”指不包含碳的酸，例如，矿物酸，例如，盐酸。在具体实施方式中，该无机酸为“无机含氧酸”，其表示包含了氧和至少一种其它元素的酸，例如磷酸或硫酸，该酸具有至少一个与氧连接的氢原子，其通过损失一个或多个质子形成离子，且该酸不包含碳。

[0248] 在某些实施方式中，本发明的组合物基本不含有机磷酸盐，例如，烷基磷酸盐或植酸盐和/或基本不含碳酸盐或碳酸氢盐。在本文中“基本不合”表示如存在时其存在的量为相对于该无机酸或无机含氧酸小于5％，例如，小于1％。

[0249] 在本发明范围内的无机含氧酸包括，但不限于，硫酸、磷酸(即，正磷酸或H_3PO_4)和磷酸的缩合物，例如，焦磷酸或三聚磷酸。在一些实施方式中，与碱性氨基酸或与钙形成盐的酸以另一种盐的形式提供。在本发明中用于中和碱性氨基酸的该种盐为具有相对高溶解度的盐，例如，正磷酸的碱盐和铵盐，例如正磷酸钾、钠或铵，该盐能将碱性氨基酸缓冲至pH低于约7.5。

[0250] 该含氧酸存在的量足以中和钙和碱性氨基酸，从而提供接近中性的pH，例如，约6.8至约7.2的pH。

[0251] 在具体实施方式中，该提供钙盐的阴离子的含氧酸与提供碱性氨基酸的盐的阴离子的含氧酸相同，因为据相信相同的离子效应有助于制剂的稳定性。

[0252] 氟离子源

[0253] 该口腔护理组合物可进一步包含一个或多个氟离子源，例如，可溶性氟化物盐。多种产氟离子材料可被用作本组合物中的可溶性氟化物来源。合适的产氟离子材料的范例可参见Briner等人的美国专利3,535,421；Parran，Jr.等人的美国专利4,885,155，以及Widder等人的美国专利3,678,154，在此引入作为参考。

[0254] 代表性的氟离子源包括，但不限于，氟化锡、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。在某些实施方式中，该氟离子源包括氟化锡、氟化

钠、一氟磷酸钠及其混合物。

[0255] 在某些实施方式中，本发明的口腔护理组合物还包含数量上足以提供约25ppm-25,000ppm的氟离子(通常至少约500ppm，例如，约500ppm至约2000ppm，例如，约1000ppm至约1600ppm，例如，约1450ppm)的氟离子源或供氟成分。氟化物的合适水平将取决于具体应用。例如，漱口剂通常具有约100至约250ppm的氟化物。供普通消费者使用的牙膏通常具有约1000至约1500ppm，而儿科牙膏通常含量稍微较低。洁牙剂或专业应用的涂层具有高达5000或甚至25000ppm的氟化物。

[0256] 氟离子源在本发明组合物中的添加水平可以是在一个实施方式中该组合物重量的约0.01wt.％至约10wt.％，或在另一实施方式中约0.03wt.％至约5wt.％，在另一实施方式中约0.1wt.％至约1wt.％。提供合适的氟离子水平的氟化物盐的重量将显然地基于盐中平衡离子的重量。

[0257] 微粒和研磨料

[0258] 本发明的组合物可包含磷酸钙研磨料，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($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$，此处有时也称为DiCal)或者焦磷酸钙。替代性地，碳酸钙，特别是沉淀的碳酸钙，可被用作研磨料。

[0259] 该组合物可包含一种或多种额外的微粒材料，例如，硅石研磨料，例如，平均粒度最大为约20微米的沉淀硅石，例如J.M.Huber销售的Zeodent**115**®。其它有用的研磨料还包括偏磷酸钠、偏磷酸钾、硅酸铝、煅烧氧化铝、斑脱土或其它硅酸材料，或其组合。

[0260] 此处所用的硅石研磨料磨光材料以及其它研磨料通常具有范围约0.1和约30微米之间、约5和约15微米之间的平均粒度。该硅石研磨料可来自于沉淀硅石或硅石凝胶，例如Pader等人的美国专利3,538,230以及Digiulio的美国专利3,862,307中所述的硅石干凝胶。具体硅石干凝胶由W.R.Grace&Co.的Davison化学部以商品名**Syloid**®销售。沉淀的硅石材料包括由J.M.Huber Corp.以商品名**Zeodent**®销售的那些，包括代号为Zeodent 115和Zeodent 119的硅石。这些硅石研磨料描述于Wason的美国专利4,340,583中，其在此引入作为参考。

[0261] 在某些实施方式中，可用于根据本发明的口腔护理组合物的实践的研磨料包括硅石凝胶和沉淀无定形硅石，其吸油值(oil absorption value)约小于100cc/100g硅石且在约45cc/100g硅石至约70cc/100g硅石之间的范围内。吸油值可采用ASTA Rub-Out方法D281测得。在某些实施方式中，该硅石为平均粒度为约3微米至约12微米和约5至约10微米的胶状颗粒。

[0262] 在具体实施方式中，该微粒或研磨料材料包含大比例的极小颗粒，例如，d50小于约5微米的颗粒，例如d50为约3至约4微米的小颗粒硅石(SPS)，例如Sorbosil **AC43**®(Ineos)。该种小颗粒在针对减少过敏性的制剂中特别有用。该小颗粒成分可与另一较大颗粒研磨料组合。在某些实施方式中，例如，该制剂包含约3至约8％SPS和约25至约45％的常规研磨料。

[0263] 在本发明的实践中特别有用的低吸油硅石研磨料由W.R.Grace&Co.的Davison化学部(Baltimore,Md.21203)以商品名Sylodent **XWA**®销售。Sylodent 650 **XWA**®，一种

由含水量约为29％(重量)、直径约7至约10微米、吸油值小于约70cc/100g硅石的胶状硅石颗粒组成的硅石水凝胶，是可用于本发明实践的低吸油硅石研磨料的一个范例。该研磨料在本发明的口腔护理组合物中存在的浓度为约10至约60％(重量)，在其它实施方式中为约20至约45％(重量)，在另一实施方式中为约30至约50％(重量)。

[0264] 在一些实施方式中，该碱性氨基酸被结合入具有基本制剂的洁牙剂组合物，该组合物包含作为研磨料的碳酸钙，特别是沉淀的碳酸钙。L-精氨酸和精氨酸盐例如精氨酸重碳酸盐本身具有明确的苦味，且在水溶液中还可能产生腥味。因此，预期当L-精氨酸和精氨酸盐以能够有效赋予防蛀和脱敏效果的浓度(例如基于该洁牙剂制剂总重为2-10wt％)被结合进入口腔护理组合物如洁牙剂制剂时，该洁牙剂制剂的味道和口感相对于未添加L-精氨酸或精氨酸盐的相同制剂有所降低。

[0265] 然而，意外地发现，根据本发明的这一方面，向包含碳酸钙的基本洁牙剂制剂添加L-精氨酸或精氨酸盐可由于该洁牙剂制剂和由于该产品对消费者总体接受度的上升而明显提高味道和口感。

[0266] 提高发泡量的试剂

[0267] 本发明的口腔护理组合物还可包含在口腔中刷擦时所生成的泡沫量的试剂。

[0268] 提高泡沫量的试剂的示范性实例包括，但不限于，聚氧乙烯和某些聚合物，其包括但不限于，藻酸盐聚合物。

[0269] 聚氧乙烯可增加本发明的口腔护理载体成分所生成的泡沫量和泡沫厚度。聚氧乙烯也常被称为聚乙二醇(″PEG″)或聚乙烯氧化物。适合本发明的聚氧乙烯将具有约200000至约7000000的分子量。在一个实施方式中，该分子量为约60000至约2000000，以及在另一实施方式中，为约800000至约1000000。**Polyox®**是由Union Carbide生产的高分子量聚氧乙烯的商品名。

[0270] 该聚氧乙烯存在的量可以是本发明的口腔护理组合物的口腔护理载体成分重量的约1％至约90％，在一个实施方式中约5％至约50％，在另一实施方式中约10％至约20％。发泡剂在该口腔护理组合物中的剂量(即，单独剂量)为约0.01至约0.9％(重量)，约0.05至约0.5％(重量)，以及在另一实施方式中约0.1至约0.2％(重量)。

[0271] 表面活性剂

[0272] 任选地包含在本发明的口腔护理组合物中的另一试剂为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较大pH范围内保持合理稳定的表面活性剂，例如，阴离子、阳离子、非离子或两性离子表面活性剂。

[0273] 合适的表面活性剂更全面地描述于，例如，Agricola等人的美国专利3,959,458；Haefele的美国专利3,937,807，以及Gieske等人的美国专利4,051,234，其均在此引入作为参考。

[0274] 在某些实施方式中，用于本文的阴离子表面活性剂包括在烷基基团中具有约10至约18个碳原子的烷基硫酸盐的水溶性盐以及具有约10至约18个碳原子的脂肪酸的磺酸化甘油单酯的水溶性盐。月桂基硫酸钠、月桂基肌氨酸钠以及椰子油酸甘油单酯磺酸钠是该类阴离子表面活性剂的范例。也可使用阴离子表面活性剂的混合物。

[0275] 在另一实施方式中，用于本发明的阳离子表面活性剂可被宽泛的定义为具有一个含约8至约18个碳原子的长烷基链的脂肪族季铵化合物的衍生物，例如月桂基三甲基氯化

铵、十六烷基氯化吡啶、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、椰子油烷基三甲基亚硝酸铵、十六烷基氟化吡啶及其混合物。

[0276] 示范性的阳离子表面活性剂为Briner等人在美国专利3,535,421中(在此引入作为参考)描述的氟化季铵。某些阳离子表面活性剂还可在组合物中用作杀菌剂。

[0277] 可用于本发明组合物的示范性非离子表面活性剂可被宽泛的定义为通过亚烷基氧化物基团(具有亲水性质)与有机疏水化合物(可以是脂肪族或烷基芳香族性质)缩合生成的化合物。合适的非离子表面活性剂包括,但不限于,普朗尼克类、烷基苯酚的聚氧化乙烯缩合物、由环氧乙烷与环氧丙烷和乙二胺的反应产物缩合得到的衍生产物、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、长链二烷基硫氧化物及这些材料的混合物。

[0278] 在某些实施方式中,用于本发明的两性离子合成表面活性剂可被宽泛的定义为脂肪族季铵、鏻和锍化合物的衍生物,其中该脂肪族基团可以是直连或支链,且其中该脂肪族取代基之一包含约8至约18个碳原子,且一个包含阴离子水助溶基团,例如,羧基、磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐或膦酸盐。适于包含在该组合物中的表面活性剂的范例包括,但不限于,烷基硫酸钠、月桂酰基肌氨酸钠、可可酰胺丙基甜菜碱和聚山梨酯20及其组合。

[0279] 在具体实施方式中,本发明的组合物包含阴离子表面活性剂,例如,月桂基硫酸钠。

[0280] 该表面活性剂或相容表面活性剂的混合物在本发明的组合物中存在的量可以为该总组合物重量的约0.1%至约5.0%,在另一实施方式中为约0.3%至约3.0%,以及在另一实施方式中约0.5%至约2.0%。

[0281] 调味剂

[0282] 本发明的该口腔护理组合物还可包含调味剂。用于本发明的实践的调味剂包括但不限于,精油以及各种调味醛、酯、醇以及类似材料。精油的范例包括留兰香、薄荷、冬青、樟、丁香、鼠尾草、桉树、马郁兰、肉桂、柠檬、酸橙、葡萄柚和橙的油。此外有用的是如薄荷醇、香芹酮和茴香烯的化学品。某些实施方式采用薄荷和留兰香的油。

[0283] 结合在该口腔组合物中的调味剂的浓度为约0.1至约5%(重量)和约0.5至约1.5%(重量)。在单独口腔护理组合物剂量(即,单独剂量)中的调味剂的剂量为约0.001至约0.05%(重量),在另一实施方式中为约0.005至约0.015%(重量)。

[0284] 螯合剂

[0285] 本发明的口腔护理组合物还可任选地包含一种或多种能够与细菌的细胞壁中发现的钙络合的螯合剂。这种钙的结合可弱化细胞壁并增加细菌溶解。

[0286] 适合在本发明中用作螯合剂的另一组试剂为可溶性焦磷酸盐。在本发明中所用的焦磷酸盐可以是任意碱金属焦磷酸盐。在某些实施方式中,盐包括四碱金属焦磷酸盐、二碱金属二酸焦磷酸盐、三碱金属单酸焦磷酸盐及其混合物,其中该碱金属为钠或钾。该盐可以水合物和非水合物形式使用。本发明组合物中所用的焦磷酸盐的有效量通常足以提供至少约1.0wt.%焦磷酸根离子,约1.5wt.%至约6wt.%,约3.5wt.%至约6wt.%的该种离子。

[0287] 聚合物

[0288] 本发明的口腔护理组合物还可任选地包含一种或多种聚合物,例如聚乙二醇、聚乙烯基甲醚马来酸共聚物、多糖((例如,纤维素衍生物,如羧甲基纤维素,或者多糖胶如黄

原胶或角叉菜胶)。酸性聚合物,例如聚丙烯酸酯凝胶,以其游离酸或者部分或全部中和的水溶性碱金属(例如,钾和钠)或铵盐提供。某些实施方式包括马来酸酐或酸与另一可聚合烯键式不饱和单体如甲基乙烯基醚(甲氧基乙烯)的约1:4至约4:1共聚物,其分子量(M.W.)为约30,000至约1,000,000。该共聚物可由例如GAF ChemicalsCorporation作为Gantrez AN 139(M.W.500,000)、AN 119(M.W.250,000)和S-97药物级(M.W.70,000)获得。

[0289] 其它可操作聚合物包括那些例如马来酸酐与丙烯酸乙酯、羟乙基甲基丙烯酸酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮或乙烯的1:1共聚物后者可例如作为Monsanto EMA No.1103,M.W.10,000和EMA Grade 61获得,以及丙烯酸与甲基或羟乙基甲基丙烯酸酯、甲基或乙烯丙烯酸酯、异丁基乙烯基醚或N-乙烯基-2-吡咯烷酮的1:1共聚物。

[0290] 通常合适的是聚合烯烃式或烯键式不饱和羧酸,其包含活化的碳碳烯烃双键和至少一个羧基基团,即,含有烯烃双键的酸,该双键容易形成聚合,因为它以相对于羧基基团的alpha-beta位置或作为末端亚甲基基团存在于单体分子中。该种酸的范例为丙烯酸、甲基丙烯酸、利尿酸(ethacrylic)、alpha-氯代丙烯酸、巴豆酸、beta-丙烯氧基丙酸、山梨酸、alpha-氯代山梨酸、肉桂酸、beta-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、alpha-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、马来酸以及酸酐。其它可与该种羧酸单体共聚的不同烯烃单体包括乙烯基乙酸酯、乙烯基氯化物、二甲基马来酸酯等。共聚物包含了足够的羧酸盐基团以具有水溶性。

[0291] 其它的聚合剂包括含有取代的丙烯基酰胺的均聚物和/或未取代的磺酸的均聚物及其盐的组合物,特别是基于选自丙烯酰胺烷磺酸如2-丙烯酰胺2甲基丙烷磺酸的不饱和磺酸的聚合物,其分子量为约1000至约2000000,描述于Zahid在1989年6月27日提交的美国专利4,842,847,在此引入作为参考。

[0292] 另一类有用的聚合剂包括聚氨基酸,特别是含一定比例阴离子表面活性氨基酸如天冬氨酸、谷氨酸和磷酸丝氨酸的那些聚合剂,其披露于Sikes等人的美国专利4,866,161,在此引入作为参考。

[0293] 在制备口腔护理组合物时,有时需要添加一些增稠材料,以提供所需的稠度或者稳定或增强制剂性能。在某些实施方式中,该增稠剂为羧基乙烯基聚合物、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。还可结合天然的胶例如卡拉牙胶、阿拉伯胶和黄芪树胶。胶状硅酸镁铝或磨碎的硅石可被用作该增稠组合物的成分以进一步改良组合物的质地。在某些实施方式中,增稠剂的量以总组合物重量的约0.5%至约5.0%使用。

[0294] 酶

[0295] 本发明的口腔护理组合物还可任选地包含一种或多种酶。可用的酶包括任意可用的蛋白酶、葡聚糖水解酶、内切糖苷酶、淀粉酶、变聚糖酶、脂酶以及粘蛋白酶或其相容性混合物。在某些实施方式中,该酶为蛋白酶、葡聚糖酶、内切糖苷酶和变聚糖酶。在另一实施方式中,该酶为木瓜蛋白酶、内切糖苷酶或者葡聚糖酶和变聚糖酶的混合物。其它适用于本发明的酶披露于Dring等人的美国专利5,000,939、美国专利4,992,420、美国专利4,355,022、美国专利4,154,815、美国专利4,058,595、美国专利3,991,177以及美国专利3,696,191,均在此引入作为参考。在本发明中几种相容性酶的混合物的酶在一个实施方式中占约0.002%至约2%,在另一实施方式中约0.05%至约1.5%,在仍然另一实施方式中约0.1%

至约0.5％。

[0296] 水

[0297] 本发明的口腔组合物中还可有水。在商业口腔组合物的制备中所用的水应当去离子并不含有机杂质。水通常平衡该组合物，且占该口腔组合物重量的约10％至约90％、约20％至约60％或约10％至约30％。水的这一量包括添加的游离水加上与其它材料例如山梨糖醇或本发明任意成分所引入的水的量。

[0298] 润湿剂

[0299] 在该口腔组合物某些实施方式中，还需要结合润湿剂以防止该组合物在暴露至空气时硬化。某些润湿剂还可赋予该洁牙剂组合物所需的甜味和香味。在一个实施方式中，该润湿剂(在纯润湿剂的基础上)通常占该洁牙剂组合重量中约15％至约70％，或在另一实施方式中约30％至约65％。

[0300] 合适的润湿剂包括可食用的多元醇如甘油、山梨糖醇、木糖醇、丙二醇以及其它多元醇以及这些润湿剂的混合物。在某些实施方式中，甘油和山梨糖醇的混合物可作为本文牙膏组合物的润湿剂成分。

[0301] 除了上述成分，本发明的实施方式可包含各种可选的洁牙剂成分，部分该种洁牙剂成分在下文描述。任选的成分包括，例如，但不限于，粘合剂、起泡剂、调味剂、甜味剂、额外的抗斑剂、研磨料以及着色剂。这些以及其它的任选成分进一步描述于Majeti等人的美国专利5,004,597、Agricola等人的美国专利3,959,458以及Haefele的美国专利3,937,807，均在此引入作为参考。

[0302] 制造方法

[0303] 本发明的组合物可通过口腔产品领域常见的方法制备。

[0304] 在一个示范性实施方式中，该口腔组合物通过上述方法2制备，例如，用磷酸中和凝胶相中的精氨酸并混合形成预混合物1。

[0305] 活性剂，例如，维生素、CPC、氟化物、研磨料以及任意其它所需的活性成分被添加至预混合物1并混合形成预混合物2。

[0306] 牙膏基质，例如磷酸氢钙，被添加至预混合物2并混合。最终的浆液形成为口腔护理产品。

[0307] 组合物用途

[0308] 本发明在其方法方面包括向口腔施用安全和有效量的本文所述的组合物。

[0309] 根据本发明的组合物和方法可用于通过促进修复和再矿化、特别是减少或抑制龋齿形成、减少或抑制去矿化并促进牙齿再矿化、减少牙齿过敏性、以及减少、修复或抑制早期釉质损伤(例如，通过定量光导荧光技术(QLF)或电子龋齿测定(ECM))以保护牙齿的方法。

[0310] 定量光导荧光技术是能够检测早期损伤和纵向监测进展或复原的可见光荧光。正常的牙齿在可见光下发荧光；去矿化牙齿不发荧光或仅发相对少量的荧光。该去矿化区域可被定量并监测其进展。蓝激光被用于使牙齿自动发荧光。损失矿物质的区域具有较低的荧光，并与光滑牙齿表面相比显得较暗。使用软件从与损伤相关的白点或区域/容积对荧光定量。一般而言，召集存在白点损伤的对象进行分组。该测量在体内用真实的牙齿进行。在临床开始时测量损伤区域/容积。在使用产品6个月末期测量损伤面积/容积的减少(增加)。

该数据通常报道为相对基线的百分比增加。

[0311] 电子龋齿监测是一种基于电阻测量牙齿矿物含量的技术。电导测量发现如下事实:在去矿化后暴露了液体填充的小管,并损伤了釉质导电性。随着牙齿损失矿物质,它由于孔隙度增加而导致对电流的电阻下降。因此,患者牙齿的电导率上升可能意味着去矿化。通常对具有损伤的牙根表面进行研究。该测量在体内用真实的牙齿进行。测定进行处理6个月之前和之后的电阻变化。此外,使用感触探针进行牙根表面的经典龋评分。硬度被按照三个等级评分:硬、皮质或软。在该类研究中,通常该结果报道为ECM测量电阻(数值高时更佳)以及基于感触探针评分的损伤处硬度的增加。

[0312] 因此,本发明的组合物可用于相对于缺乏有效量的氟和/或精氨酸的组合物减少早期釉质损伤(通过QLF或ECM测得)的方法。

[0313] 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,减少或抑制齿龈炎、减少产酸细菌水平、增加精氨酸水解细菌的相对水平、抑制口腔中微生物生物膜形成、在糖攻击后将牙斑pH升高和/或维持在至少约pH5.5的水平、减少牙斑积累、治疗口腔干燥和/或清洁牙齿和口腔的方法。

[0314] 最后,通过提高口部的pH和阻止病原性细菌,本发明的组合物可用于促进口部溃疡和伤口的愈合。

[0315] 根据本发明的组合物和方法可被结合进入口部和牙齿护理的口腔组合物例如牙膏、透明胶、凝胶、漱口液、喷雾和口香糖。

[0316] 促进口腔健康还有益于全身健康,因为口腔组织可以是全身感染的门户。良好的口腔健康与全身健康(包括心血管健康)有关。本发明的组合物和方法提供了特别的益处,因为碱性氨基酸,特别是精氨酸,是提供NO合成途径的氮源,因此增加了口腔组织的微循环。提供较低酸性的口腔环境还有助于减少胃部不适并为与胃溃疡有关的幽门日光属杆菌提供更差的环境。特异性免疫细胞受体(例如T细胞受体)的高表达特别需要精氨酸,因而精氨酸可以促进有效免疫应答。本发明的组合物和方法因此可用于促进全身健康,包括心血管健康。

[0317] 在上下文中所用的范围是用作对该范围内每个值的概括。该范围内的任意值可被选为该范围的端点。此外,本文引用的所有参考文献在此全文引入作为参考。当本披露的定义与所引用的参考文献存在冲突时,以本披露的定义为准。可以理解,当对制剂进行描述时,它们可按本领域常见的方式以成分进行描述,尽管这些成分可在实际制剂的制备、贮存和使用中彼此反应,且这些产品意在被此处描述的制剂所涵盖。

[0318] 以下实施例进一步描述和证实了本发明范围内的示范性实施方式。这些实施例仅为示范目的提供,而非限制本发明,因为有可能进行多种变化而不脱离本发明的精神和范围。除了此处显示和描述的,本发明的各种修改应对本领域技术人员显而易见,且意在落入附加的权利要求的范围内。

实施例

[0319] 实施例1-精氨酸碳酸氢盐制剂的稳定性测试

[0320] 当精氨酸碳酸氢盐被置于pH中性二钙基牙膏制剂中时,发现它不稳定,因为碳酸氢盐降解为二氧化碳,导致牙膏管的膨胀和炸裂:

	产品	初始外观	12 周加速 (40 °C)
[0321]	Dical + 2.0%精氨酸-碳酸氢盐	OK	剧烈膨胀，管炸裂
[0322]	Dical + 3.75% L-精氨酸	OK	OK

[0323] Dical＝磷酸氢钙二水合物

[0324] 实施例2-氟化物稳定性

[0325] 由下表可见，简单地将精氨酸添加至磷酸氢钙/含氟化物基底并调节至中性pH得到了较差的氟化物稳定性，氟化物在数周内下降至次有效水平。我们出人意料地发现在添加磷酸氢钙二水合物研磨料前用磷酸中和凝胶相中的精氨酸导致了氟化物稳定性的提高。

[0326]

产品	初始氟化物	4 周(40°C)	8 周(40°C)	12 周(40°C)
Dical + 1.5% L-精氨酸	1442 ppm	1049 ppm	693 ppm	366 ppm
Dical+ 3.75% L-精氨酸	953 ppm	812 ppm	680 ppm	51 ppm
Dical + 1.5% L-精氨酸 + 0.6% H_3PO_4	1516 ppm	1372 ppm	1325 ppm	1208 ppm
Dical+ 3.75% L-精氨酸 + 1.25% H_3PO_4	1489 ppm	1319 ppm	1294 ppm	1138 ppm

[0327] 注:Dical＝磷酸氢钙二水合物

[0328] 磷酸提供为85％溶液

[0329] 用该酸中和精氨酸的程度与氟化物稳定性的维持有关，太少或太多均会导致稳定性的一些损失，如以下研究所见：

[0330]

产品	初始氟化物	4 周(40°C)	8 周(40°C)	12 周(40°C)
Dical + 1.5% L-精氨酸 + 0.5% H_3PO_4	1419 ppm	1335 ppm	1269 ppm	1107 ppm
Dical + 1.5% L-精氨酸 + 0.6% H_3PO_4	1516 ppm	1372 ppm	1325 ppm	1208 ppm
Dical + 1.5% L-精氨酸 + 0.75% H_3PO_4	1439 ppm	1264 ppm	1184 ppm	1029 ppm
Dical+ 3.75% L-精氨酸 + 1.0 % H_3PO_4	1356 ppm	1098 ppm	882 ppm	634 ppm
Dical+ 3.75% L-精氨酸 + 1.25% H_3PO_4	1489 ppm	1319 ppm	1294 ppm	1138 ppm
Dical+ 3.75% L-精氨酸 + 1.45% H_3PO_4	1385 ppm	1219 ppm	1117 ppm	958 ppm

[0331]

[0332] 注:Dical＝磷酸氢钙二水合物

[0333] 氟化物提供为一氟磷酸钠,单位为ppm氟

[0334] 因此,理想地,可达到最佳氟化物稳定性的精氨酸与磷酸的比例约为2:1至约4:1,例如,从约2.5:1至3:1,例如1.5%精氨酸对0.6%磷酸或3.75%精氨酸对1.25%磷酸(磷酸为85%溶液)。然而,对于给定制剂的最佳比例将一定程度取决于该特定制剂中的其它成分。

[0335] 实施例3:制剂

[0336] 通过如下成分制备优化的精氨酸/钙/氟化物牙膏制剂:

[0337]

材料	重量%
去离子水	21.479
甘油	22.000
羧甲基纤维素	1.100
糖精钠	0.200
一氟磷酸钠	1.100
焦磷酸四钠	0.500
磷酸 85%	0.600
L-精氨酸	1.500
磷酸氢钙二水合物	46.500
月桂基硫酸钠 35%	4.071
香料	0.950
总计	100.000

[0339] 该制剂证实具有良好的保质期、外观稳定性和氟化物稳定性。

[0340] 实施例4-再矿化效力

[0341] 在去矿化/再矿化的临床研究中相对于没有精氨酸的磷酸氢钙/氟化物制剂测试了中和的磷酸氢钙/精氨酸磷酸盐/氟化物制剂。

[0342] 在该模型中，釉质样品在口中经历了去矿化和再矿化条件。去矿化条件通过将该样品浸在糖溶液中生成。该生龋齿细菌形成酸并使得pH下降。在该模型中，制备抛光平整至镜面光洁度的牛样品块。微观硬度测试仪被用于测量釉质样品在基线的硬度(M1)。该微观硬度测试仪采用带有金刚石尖端的探针，从而通过已知的和恒定的载荷在釉质样品上形成凹坑。该凹坑的长度与釉质的硬度成反比。釉质硬度与矿物含量直接关联。该样品覆盖了涤纶网，然后固定在定位器中。该样品每天24小时磨损，持续5天。在这5天中，每组将它们的定位器每天4次浸入蔗糖溶液。该处理引起pH波动。该小组每天用指定洁牙剂刷牙两次，同时定位器保留在口中。5天后，从定位器取出样品，进行微观硬度测量(M2)。进一步对牙斑进行牙斑生态学或牙斑代谢测量。由于每天4次将样品浸入高度生龋齿条件，多数处理在5天的处理后将产生矿物的净损失，因此，命名为“去矿化-再矿化模型”。最佳处理损失最少量的矿物质。然而，在一些情况下，通过特别有效的处理可净增加硬度。

[0343] 该统计学分析是采用对象和处理作为因素的双因素分析。该结果可表示为硬度的％变化(M2-M1)/M1 x100或者硬度的净变化M2-M1。如果百分比变化被用于测量响应，则进行双因素ANOVA。如果采用硬度的净变化，则以M1作为协变量进行双因素ANCOVA。如果达到95％置信水平，则认为差异显著。通常采用250ppm氟化物(或非氟化物)和具有标准氟化物水平的洁牙剂作为阴性对照和阳性对照用来验证该模型。阳性对照中的氟化物水平最常

见的是1000、1100、或1450ppm氟化物。对照的选择取决于受试洁牙剂中的氟化物水平。如果阳性对照表现为明显优于阴性对照，则认为该模型有效。一旦该模型被验证，将受试产品与阴性对照进行比较。应当指出，小组成员的影响通常非常大；因此，不期望由不同的研究人群在相同的处理下得到相同的数值结果。

[0344]

制剂	%矿物变化
Dical + 250 MFP	-12.7
Dical + 1450 MFP	-1.87
Dical + 1.5% 中和精氨酸 + 1450 MFP	+8.27

[0345] (实施例3)

[0346] 注:Dical＝磷酸氢钙二水合物MFP＝一氟磷酸钠，单位为ppm氟

[0347] 该中和的磷酸氢钙/精氨酸磷酸盐/氟化物制剂是此临床研究中显示实际提高矿化作用的唯一制剂。

[0348] 实施例5-提高牙斑pH的效力

[0349] 将实施例3的制剂与不含精氨酸的制剂比较患者中的牙斑氨生成。从前一实施例的临床研究中的患者在使用不同制剂一周后采集牙斑，并将样本浓度在缓冲液中标准化。用蔗糖攻击样本，然后添加精氨酸。将牙斑在37摄氏度下孵育30分钟，然后用Diagnostic Chemicals Limited(Oxford,CT)销售的氨检测试剂盒测量氨生成。

[0350]

制剂	氨水平(ppm)
Dical + 250 MFP	1.97
Dical + 1450 MFP	1.79
Dical + 1.5%中和精氨酸 + 1450 MFP	2.77

[0351] (实施例3)

[0352] 注:Dical＝磷酸氢钙二水合物

[0353] MFP＝一氟磷酸钠，单位为ppm氟

[0354] 使用一周后，实施例3的制剂产生了具有明显更高的氨水平的牙斑，显示它含有相对更高水平的精氨酸水解细菌。

[0355] 该结果通过直接测量牙斑pH得到证实。从实验的基线、第一周、第二周、第三周和第四周的早晨禁食并不刷牙一段时间的对象采集牙斑。擦拭口腔和舌表面。样本浓度在缓冲液中标准化。用蔗糖攻击该样本，然后在37摄氏度下孵育两小时，之后测量pH以确定牙斑pH。四周后，精氨酸组的牙斑pH介于5.5和5.6，而对照组的pH约为5.3，基本与基线相同。该结果统计和临床上相关，因为暴露至pH低于5.5的釉质被去矿化和损伤。

[0356] 因此，具有氟化物的精氨酸牙膏显示在牙斑中提供了长期缓冲作用，该作用在刷

牙后持续较长时间，并帮助保护牙齿和控制生龋齿细菌，尽管精氨酸本身在制剂中被磷酸中和。

[0357] 实施例6-减少细菌附着的效力

[0358] 牙膏制剂提供如下(数量为最终制剂的重量百分比)：

[0359]

成分	制剂 A	制剂 B	对照
甘油	22	22	22
CMC 钠 -7MF	1	0.85	1
磷酸四钠	0.25	0.25	0.25
水	18.14	15.3	24.94
L-精氨酸	5	5	0
磷酸	1.8	1.8	0
MFP 钠	0.76	0.76	0.76
糖精钠	0.2	0.2	0.2
磷酸氢钙二水合物	48.76	48.76	48.76
调味剂	0.89	0.89	0.89
月桂基硫酸钠	1.2	0	1.2
椰油酰胺基丙基甜菜碱	0	1.34	0
山梨醇酯 20	0	1.68	0
Pluronic F127	0	1.17	0
总计(%)	100	100	100

[0360]

[0361] 上述制剂在人工口腔模型中体外测试，该模型设计用于测量细菌在24小时中附着至牙膏处理的羟基磷灰石(HAP)碟，其总体描述于Gaffar,A.等人的American Journal of Dentistry，第3卷，1990年9月。该测试显示，与不包含精氨酸的对照制剂相比，制剂A减少了27％，制剂B减少了10％，表明精氨酸，特别是结合了阴离子表面活性剂如月桂基硫酸钠的精氨酸，可用于抑制细菌附着：

[0362]

	制剂A	制剂B	对羟基苯甲酸乙酯制剂(阳性对照)	对照
平均	0.1418	0.1736	0.1327	0.1932
SD	0.0156	0.0357	0.0241	0.0401
相对于对照的T测试(p值)	0.00	0.32	0.00	1.00
相对于对照的减少%	26.62	10.15	31.30	0.00

[0363] 实施例7-对于抗菌剂有效性和传递的效力

[0364] 采用包含按重量计0.3%的三氯生和按重量计0.243%的氟化钠的商业牙膏制剂，向其添加0.1%、3%和5%L-精氨酸盐酸盐(pH7.0)来制备制剂。在洁牙剂中结合L-精氨酸可将制剂中有效的可溶性三氯生的量从约70%提高至约80%(1%精氨酸)、85%(3%精氨酸)和95%(5%精氨酸)。

[0365] 采用前述实施例中描述的人工口腔模型改型，并在暴露至细菌前用洁牙剂浆液处理该羟基磷灰石碟。据显示在该Total®制剂中结合L-精氨酸可将三氯生向碟的传递提高约50%，在吸收30分钟后将对照的约40微克三氯生/碟提高至5%精氨酸制剂的约60微克三氯生。24小时后，对照碟保留了约10微克/碟，与5%精氨酸制剂具有约20微克/碟相比，提升显著。这直接导致了制剂抗菌效果的增强，同时粘性产碱杆菌的生长抑制显著减少了约15%。

[0366] 实施例8-口腔清洁制剂

[0367] 本发明的漱口制剂采用如下成分制备：

[0368] 含氟化物的精氨酸漱口

[0369] 液

[0370]

原材料	重量 %
去离子水	72.149
甘油	10.000
70% 山梨糖醇	10.000
95% 乙醇	6.000
聚山梨醇酯 20	1.000
苯甲酸钠	0.110
氟化钠	0.050
糖精钠	0.020
氯化十六烷吡啶	0.050
磷酸 85%	0.120
L-精氨酸	0.300
调味剂	0.200
着色剂	0.001
总计	100.000
pH	7.0

[0371] 实施例9-含有沉淀碳酸钙(PCC)的洁牙剂制剂

[0372] 将一组受训测试洁牙剂制剂感觉特性的消费测试员接受不同的洁牙剂制剂,其采用双盲消费者测试条件以复制消费者对洁牙剂制剂的使用。

[0373] 要求该组照惯例使用洁牙剂制剂,然后评价各种感觉特征。对于包含沉淀碳酸钙(PCC)的基础洁牙剂制剂,已知的制剂被作为安慰剂对照,另外测试额外包含1、2、3或5wt%精氨酸碳酸氢盐的相应制剂。令人惊奇地发现,含精氨酸碳酸氢盐的PCC制剂显示了消费者对味道强度、冷却并容易发泡的特性的接受度提高,而且,额外包含2wt%精氨酸碳酸氢盐的制剂显示了总体喜好、口感的总体喜好以及刷牙前和刷牙后的口感提高。此外,额外包含精氨酸碳酸氢盐的制剂被感觉在所有印象特性(包括自感效力、口部/牙齿清洁感、产品合适性、口感和总体产品质量)上明显优于安慰剂对照。

[0374] 相反地,当制剂具有碳酸氢钙而非沉淀的碳酸钙(PCC)作为测试的基质时,精氨酸碳酸氢盐的添加并未显示相对于未添加精氨酸碳酸氢盐的相同制剂对感觉特征的明显改善。

[0375] 该实施例显示,在用于本发明的口腔护理组合物时,添加碱性氨基酸如精氨酸(特别是碳酸氢盐)可以令人惊奇地增加洁牙剂制剂的感觉特征,最特别地是具有沉淀的碳酸钙(PCC)的基础制剂时。

[0376] 实施例10-精氨酸以外的碱性氨基酸

[0377] 将血链球菌的过夜培养物生长于37℃下的胰蛋白酶大豆肉汤(Becton Dickinson,Sparks,MD)中。每次将1ml该培养物放入预称重的管中以5000rpm离心5分钟,从而积累约5mg的湿团重。然后将该团重悬浮于20mmol pH4.0的磷酸钾缓冲液(JT Baker,Phillipsburg,NJ)中,从而模拟细菌细胞生成氨以供存活的应激环境。最终浓度为5mg/ml。向该最终浓度添加5mmol最终浓度的L-精氨酸、L-瓜氨酸或L-鸟氨酸,以及0.1%最终浓度的蔗糖(VWR,West Chester,PA)。然后将该混合物在震荡水浴中37℃下孵育30分钟,测定生成的氨。

[0378] 为了分析氨,可采用来自Diagnostic Chemicals Limited(Oxford,CT)的氨分析试剂盒。该试剂盒的目的在于体外定量血浆中的氨,但其步骤进行了改动,从而对牙斑和/或细菌中生成的氨进行测定和定量。

[0379] 下表显示了如上所述采用血链球菌在pH4.0下6次单独试验获得的产氨值。该结果证实精氨酸脱亚胺酶系统生成的中间体可用于生成供细胞存活的氨。

[0380]

	L-精氨酸	L-瓜氨酸	L-鸟氨酸
试验#	氨(ppm)	氨(ppm)	氨(ppm)
1	0.509	0.185	0.185
2	0.866	0.346	0.260
3	2.20	0.332	0.047
4	1.62	0.194	0.0
5	0.5	0.226	0.181
6	0.679	0.951	0.135
平均	1.06	0.951	0.134

[0381] 该实施例显示精氨酸以外的碱性氨基酸能够在口腔内有效生成氨,从而在用于本发明的口腔组合物时可提高牙斑pH。