



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104768520 B

(45)授权公告日 2017.06.13

(21)申请号 201380057590.5

(22)申请日 2013.11.04

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104768520 A

(43)申请公布日 2015.07.08

(30)优先权数据

61/722,554 2012.11.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.05.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/068248 2013.11.04

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/071284 EN 2014.05.08

(73)专利权人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

(72)发明人 G·E·戴克纳 L·E·多兰

(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 王旭

(51)Int.Cl.

A61K 8/25(2006.01)

A61Q 11/00(2006.01)

(56)对比文件

US 2010135928 A1,2010.06.03,

US 2008081023 A1,2008.04.03,

CN 101516323 A,2009.08.26,

WO 9323007 A1,1993.11.25,

审查员 杨德山

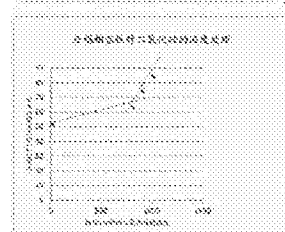
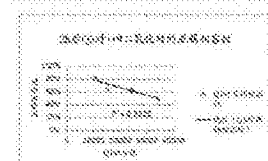
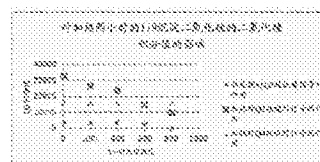
权利要求书1页 说明书24页 附图1页

(54)发明名称

热处理的沉淀二氧化硅

(57)摘要

本发明公开用于热处理沉淀二氧化硅以改善稳定性的方法。包含此类热处理的沉淀二氧化硅研磨剂和亚锡离子源的口腔护理组合物。



1. 一种用于改善沉淀二氧化硅颗粒与亚锡离子的稳定性的方法,所述方法包括以下步骤:

a) 提供一种或多种沉淀二氧化硅颗粒;

b) 使所述沉淀二氧化硅颗粒经受850℃至1050℃的温度,持续一段时间,以产生一种或多种经处理的沉淀二氧化硅颗粒;

其中所述时间段小于5分钟。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述时间段小于或等于3分钟。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述时间段小于或等于2分钟。

4. 一种通过权利要求1所述的方法产生的经处理的沉淀二氧化硅。

5. 一种口腔护理组合物,所述组合物包含一种或多种通过权利要求1所述的方法产生的经处理的沉淀二氧化硅颗粒和亚锡离子源。

6. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述亚锡离子源为氟化亚锡。

7. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述亚锡离子为选自以下的亚锡盐:氯化亚锡、葡糖酸亚锡、乙酸亚锡、酒石酸亚锡、草酸亚锡、硫酸亚锡、柠檬酸亚锡、丙二酸亚锡、乳酸亚锡、磷酸亚锡、焦磷酸亚锡、溴化亚锡、碘化亚锡、以及它们的组合。

8. 根据权利要求5所述的组合物,其中亚锡的量少于10,000ppm。

9. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述亚锡离子在25℃下储存两周后具有大于80%的相容性。

10. 根据权利要求5所述的组合物,所述组合物还包含螯合剂。

11. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述螯合剂选自植酸以及它的碱金属盐、碱土金属盐或铵盐。

12. 根据权利要求5所述的组合物,所述组合物还包含一种或多种精油。

13. 根据权利要求10所述的组合物,所述组合物包含第一精油和第二精油,其中所述第一精油选自无环或非环结构,并且所述第二精油选自包含环的结构。

14. 根据权利要求5所述的组合物,所述组合物还包含凝胶网络。

热处理的沉淀二氧化硅

技术领域

[0001] 本发明涉及用于热处理沉淀二氧化硅颗粒的方法并且涉及包含如此处理的沉淀二氧化硅颗粒的口腔护理组合物。

背景技术

[0002] 有效的口腔组合物能够通过除去牙齿色斑和抛光牙齿来保持和保护牙齿外观。它还可清洁并且除去外部的碎屑,其能够有助于预防蛀牙并且促进齿龈健康。

[0003] 口腔组合物中的研磨剂有助于牙齿色斑所附着的牢固粘附的薄膜的移除。薄膜通常包含一个薄的非细胞糖蛋白-粘蛋白覆盖层,其在牙齿清洁后的几分钟内就粘附到牙釉质上。薄膜内各种食物色素的存在是大多数牙齿变色实例的原因。研磨剂可在对口腔组织(如牙质和釉质)磨损最小的同时除去薄膜。

[0004] 除了清洁之外,还期望研磨剂体系提供牙齿表面的抛光,因为抛光过的表面可更加能抵抗不可取组分的异常沉积。可通过赋予牙齿抛光的特性而改善牙齿外观,因为表面粗糙度即其抛光度影响光的反射和散射,这整体上与牙齿的目视外观有关。表面粗糙度还影响牙齿感觉。例如,抛光过的牙齿具有清洁、光滑和滑溜的感觉。

[0005] 许多牙粉组合物使用沉淀二氧化硅作为研磨剂。沉淀二氧化硅提及并且描述于1982年7月20日授予Wason的美国专利4,340,583、1993年4月7日授予McKeown等人的欧洲专利535,943A1、1992年2月20日授予McKeown等人的PCT专利WO 92/02454、1997年2月18日授予Rice的美国专利5,603,920和1998年2月10日授予Rice的美国专利5,716,601,以及2004年5月25日授予White等人的美国专利6,740,311中。

[0006] 虽然提供了有效的牙齿清洁,但是口腔组合物中的沉淀二氧化硅可能表现出与关键性配方活性物质诸如亚锡离子的相容性问题。已经显示,这些相容性问题与沉淀二氧化硅的表面特性如表面积、羟基基团数和孔隙率直接相关。

[0007] 转让给W.R.Grace的PCT公布专利申请WO 93/23007公开了将沉淀二氧化硅在300-850°C下热处理1-3小时可显著地改善与CPC或氯己定的相容性。还参考非氟化物治疗剂。

[0008] 美国专利4,346,071 (PQ Corp-8/24/87) 公开了通过将硅胶脱水、接着再水合来改善磨蚀度。将其中的硅胶加热至310°C。

[0009] 需要与亚锡离子具有良好相容性,同时向牙齿组织提供有效安全的清洁和抛光作用的研磨剂体系。此外,持续需要在降低的成本下能够提供优异的清洁和抛光作用的研磨剂。本发明的方法和组合物涉及沉淀二氧化硅颗粒的热处理可提供这些优点中的一个或多个。本发明还涉及包含改善的沉淀二氧化硅颗粒的口腔组合物和使用可提供更好的亚锡稳定性的此类口腔组合物的方法。

发明内容

[0010] 现在已令人惊讶地发现,不受理论的限制,将沉淀二氧化硅颗粒在高温下快速热处理可减少表面羟基,同时保持内部沉淀二氧化硅结构,从而导致与亚锡离子的改善的稳

定性。

[0011] 本发明的方法因此包括利用具有约800℃至约1050℃的温度的热将沉淀二氧化硅颗粒处理少于5分钟。所得的经处理的沉淀二氧化硅颗粒令人惊讶地表现出与亚锡离子的改善的相容性和/或改善的PCR测量值。

[0012] 本发明的口腔护理组合物包含热处理的沉淀二氧化硅和亚锡离子源。亚锡离子可来自氟化亚锡或选自以下的亚锡盐：氯化亚锡、葡糖酸亚锡、乙酸亚锡、酒石酸亚锡、草酸亚锡、硫酸亚锡、柠檬酸亚锡、丙二酸亚锡、乳酸亚锡、磷酸亚锡、焦磷酸亚锡、溴化亚锡、碘化亚锡、以及它们的组合。亚锡离子的量可为约50ppm至约15,000ppm或少于约10,000ppm。

[0013] 在一个实施例中，在25℃下储存两周后或在使用前，亚锡离子将具有大于80%的相容性。在另一个实施例中，在25℃下或在使用前，相容性可大于90%。

[0014] 还公开的是一种通过向受试者的口腔施用包含热处理的沉淀二氧化硅和亚锡离子源的组合物来减少牙斑、齿龈炎、敏感、口腔恶臭、腐蚀、蛀牙、牙结石、炎症、以及牙齿变色的方法。

附图说明

[0015] 图1-当加热两小时时，对Z-119二氧化硅的Q3值的影响的图形表示，数据包括在以下表2中。

[0016] 图2-在热处理两小时后，Q3值和Z-119二氧化硅的亚锡相容性之间关系的图形表示，数据包括在以下表2中。

[0017] 图3-在两分钟时，以亚锡相容性对二氧化硅的热处理作图的图形表示，数据包括在以下表2中。

具体实施方式

[0018] 虽然在说明书之后提供了特别指出和清楚地要求保护本发明的权利要求书，但是据信，通过下面的描述可以更好地理解本发明。

[0019] 定义

[0020] 如本文所用，术语“口部可接受的载体”是指能够用于形成和/或将本发明的组合物以安全且有效的方式施用到口腔中的合适的载体或成分。此类载体可包括下列材料，如氟化物离子源、抗菌剂、抗牙结石剂、缓冲剂、其它磨料、过氧化物源、碱金属碳酸氢盐、增稠物质、湿润剂、水、表面活性剂、二氧化钛、风味剂体系、甜味剂、凉爽剂、木糖醇、着色剂、其它合适的物质、以及它们的混合物。

[0021] 如本文所用，术语“包括(包含)”是指可添加除具体提及的那些之外的步骤和成分。该术语包括术语“由…组成”和“基本上由…组成”。本发明的组合物可包含、由和基本上由本文描述的必要元素和限制项以及本文描述的任一附加的或任选的成分、组分、步骤或限制项组成。

[0022] 如本文所用，术语“有效量”是指化合物或组合物的量足以促成积极的有益效果，口腔健康有益效果，和/或足够低的量以避免严重的副作用，即在技术人员的合理判断范围内提供合理的效险比。

[0023] 如本文所用，术语“口腔组合物”是指如下的产品：所述产品在通常的使用过程中

在口腔中保留足够长的时间以接触某些或全部的牙齿表面和/或口腔组织以用于口腔活性的目的。本发明的口腔组合物可以是各种形式的,包括牙膏、牙粉、牙胶、牙粉、片剂、漱口水、龈下凝胶、泡沫、坠子、口香糖、唇膏、海绵、牙线、抛光糊剂、凡士林凝胶、或义齿产品。还可将口腔组合物掺入到薄带或薄膜上,以直接施用或粘附到口腔表面,或掺入牙线中。

[0024] 除非另外指明,如本文所用,术语“牙粉”是指被用于清洁口腔表面的糊剂、凝胶、粉末、片剂、或液体制剂。

[0025] 如本文所用,术语“牙齿”是指自然牙齿以及人造牙齿或假牙。

[0026] 如本文所用,术语“聚合物”应包括由一种类型单体的聚合反应制得的物质,或由两种(即共聚物)或更多种类型单体的聚合反应制得的物质。

[0027] 如本文所用,术语“水溶性”是指在本发明组合物中所述物质是可溶于水的。一般来讲,材料应该在25℃,按水溶剂的重量计0.1%,优选1%,更优选5%,更优选15%的浓度下是可溶的。

[0028] 如本文所用,术语“相”是指异质体系的物理上独立的、均匀的部分。

[0029] 如本文所用,术语“基本上非水合的”是指所述物质具有低的表面羟基基团数或者基本上不含表面羟基基团。其还可以指包含小于约5%的总水(游离的或/和结合的)的物质。

[0030] 如本文所用,术语“大多数”是指较大的数或部分;超过总数一半的数。

[0031] 如本文所用,术语“中值”是指分布上的中间值,有相等数目的值在其以上或以下。

[0032] 除非另外指明,所有的百分比、份数和比率以本发明组合物的总重量计。除非另外指明,有关所列成分的所有重量均基于活性物质的含量,因此它们不包括可能包括在市售材料中的溶剂或副产物。本文中,术语“重量百分比”可表示为“重量%”。

[0033] 除非另外指明,本文所用的所有分子量均为重均分子量,以克/摩尔表示。

[0034] 热处理的沉淀二氧化硅

[0035] 本发明在口腔组合物,具体地在牙粉组合物中利用热处理的沉淀二氧化硅。许多当前的牙粉组合物使用二氧化硅作为增稠剂以及研磨剂。沉淀二氧化硅通过含水的沉淀或干燥方法制备。

[0036] 沉淀二氧化硅通常具有在30m²/g和80m²/g之间范围内的BET表面积。BET表面积通过Brunaur等人,J. Am. Chem. Soc., 60, 309 (1938)的BET氮吸附法测定。还参见2007年8月14日公布的授予Galllis的美国专利7,255,852。

[0037] 具有少于约5%结合和游离水的二氧化硅可视为基本上非水合的。通过求两次测量-干燥失重(LOD)和灼烧失重(LOI)的总和能够计算总的结合和游离的水。对于干燥失重,其首先进行,可将样品在105℃下干燥两小时,所损失的重量是游离水。对于灼烧失重,然后将干燥过的样品在1000℃下加热一小时,所损失的重量为结合水。LOD和LOI的总和表示原始样品中总的结合和游离的水。例如,典型的沉淀二氧化硅ZEODENT 119(“Z-119”)具有6.1%的干燥失重和5.1%的灼烧失重,总计11.2%的总水。(对于另一种测试方法,参见美国药典-国家处方集(USP-NF),通用章节731, Loss on Drying以及USP-NF,通用章节733, Loss on Ignition)。

[0038] 若干类型的羟基(“-OH”)基团(硅烷醇)存在于沉淀二氧化硅中:孤立的单个羟基、偕羟基、连位羟基。孤立的“Q3”是其中在硅原子上存在一个不可氢键合的-OH基团的情况。

连位“Q3”是其中在硅原子上存在一个可与相邻硅原子上的另一个-OH基团氢键合的-OH基团的情况。双生“Q2”是其中在相同硅原子上存在两个-OH基团的情况。另外,存在硅氧烷键“Q4”,其中两个硅原子通过氧原子连接在一起。可使用NMR来测量给定样品中存在的Q2、Q3和Q4基团的量。

[0039] 典型的沉淀二氧化硅的测量值高于3000强度/g并且通常高于3500硅烷醇密度(以强度/g计)。表面羟基基团的计算能够通过使用核磁共振谱(NMR)测量具体二氧化硅的硅烷醇密度而进行。硅烷醇是包含羟基取代基直接键合的硅原子的化合物。当对各种二氧化硅进行固体核磁共振分析时,硅信号通过由邻近质子的能量传递而被增强。信号增强的量取决于硅原子与位于表面上或表面附近的羟基基团中存在的质子的接近度。因此,硅烷醇密度,规定为归一化的硅烷醇信号强度(强度/g),是表面羟基浓度的量度。例如,Huber的ZEODENT 119的测量值为3716强度/g。硅烷醇密度测试方法采用具有交叉极化和魔角旋转(5kHz)以及高功率门控质子去偶的固态NMR和具有Doty Scientific制造的7mm超声双通道探针的Varian Unity Plus-200波谱仪。弛豫延迟为4秒(s),并且接触时间为3ms。扫描次数介于8,000和14,000之间,并且实验时限为每个样品10-14小时。就标称方法而言,称量样品,精确至0.1mg。以绝对强度模式绘制谱图,并且以绝对强度模式获得积分。通过以绝对强度模式绘图并且对谱图积分测量硅烷醇密度。

[0040] 二氧化硅的表面反应性,相对的表面羟基数的反映,可通过二氧化硅从溶液吸收甲基红的能力测定。这测量了相对的硅烷醇数。所述测试基于这样的事实:甲基红将选择性地吸收在二氧化硅表面的反应性硅烷醇位点处。

[0041] 不受理论的约束,据信根据本文示出的方法的热处理的沉淀二氧化硅因其较低的表面羟基基团数而比未处理的沉淀二氧化硅的反应性更小。因此,热处理的沉淀二氧化硅可吸附较少的其它组分,诸如风味剂、活性物质、或阳离子,从而导致这些其它组分更好的可用性。例如,掺入热处理的沉淀二氧化硅的牙粉具有优异的稳定性和亚锡可用性。根据本发明的沉淀二氧化硅的热处理可导致与阳离子或其它组分的至少约50%、60%、70%、80%、或90%的相容性。阳离子可为亚锡离子的来源。

[0042] 沉淀二氧化硅的振实密度通常为最多0.55g/ml。堆积密度和振实密度能够通过按照USP-NF,通用章节616,Bulk Density and Tapped Density中的方法测量。就堆积密度而言,可使用方法1,在带刻度的量筒中的测量;就振实密度而言,可按照方法2,其使用机械轻击锤。堆积密度和振实密度表示颗粒(限制在给定空间中的许多颗粒)的质量对体积的比率,并且反映所捕获的空气、孔隙率、以及在给定空间中颗粒如何密接在一起。沉淀二氧化硅的颗粒的真实或固有密度(单个颗粒的质量与体积比)为最多约2.0g/cm³。沉淀二氧化硅的比重可为最多约2.0。

[0043] 沉淀二氧化硅的吸水率通常为约90g/100g。采用J.M Huber Corp.的标准评定方法S.E.M No.5,140(2004年8月10日)来测定吸水率。吸油率通常为约100ml邻苯二甲酸二丁酯/100g沉淀二氧化硅。(根据2007年1月4日公布的美国专利申请2007/0001037A1中描述的方法来测量吸油率。

[0044] 沉淀二氧化硅颗粒通常具有5.5-6的莫氏硬度。

[0045] 热处理的沉淀二氧化硅的独特表面形态可导致更有利的PCR/RDA比。表膜清洁比(PCR)是牙粉的清洁特征的量度。放射性牙本质磨蚀(RDA)是当掺入牙粉中时热处理的沉淀

二氧化硅的磨蚀性的量度。

[0046] PCR值通常通过“In Vitro Removal of Stain with Dentifrice”,G.K.Stookey等人,J.Dental Res.,61,1236-9,1982中讨论的方法测定。RDA值通常根据由Hefferren在Journal of Dental Research,1976年7月-8月,第563-573页中所示和Wason在美国专利4,340,583、4,420,312和4,421,527中所述的方法测定。RDA值还可通过ADA推荐的用于牙粉磨蚀度测定的程序测定。

[0047] 可商购获得的沉淀二氧化硅ZEODENT 109和ZEODENT 119的显微图示出不规则形状的凝聚颗粒。颗粒看起来是由松散地挤在一起的凝聚的更小颗粒制成的。

[0048] 在一些实施例中,所述组合物可包含凝胶网络。在一些实施例中,所述组合物可包含以下中的一种或多种:防龋剂、抗蚀剂、抗菌剂、抗牙结石剂、抗过敏剂、抗炎剂、抗斑剂、抗齿龈炎剂、抗恶臭剂、和/或防污剂。在一些实施例中,所述组合物可包含另外的磨料,包括但不限于未处理的沉淀二氧化硅、碳酸钙、磷酸二钙二水合物、磷酸钙、珍珠岩、浮石、焦磷酸钙、纳米金刚石、其它表面处理过的和脱过水的沉淀二氧化硅、熔融二氧化硅以及它们的混合物。一些实施例可以是一种通过使用包含处于口部可接受的载体中的热处理过的沉淀二氧化硅研磨剂的口腔护理组合物来清洁受试者的牙齿和口腔的方法。

[0049] 组合物可包含另外的抗敏剂,诸如例如,小管封闭剂和/或脱敏剂。小管封闭剂可选自:亚锡离子源、锶离子源、钙离子源、磷离子源、铝离子源、镁离子源、氨基酸、生物玻璃、纳米颗粒、聚羧酸酯、Gantrez、以及它们的混合物。所述氨基酸可以是碱性氨基酸,并且碱性氨基酸可以是精氨酸。纳米颗粒可选自:纳米羟基磷灰石、纳米二氧化钛、纳米金属氧化物、以及它们的混合物。所述脱敏剂可以是钾盐,其选自:氟化钾、柠檬酸钾、硝酸钾、氯化钾、以及它们的混合物。一些实施例可以是一种通过向有需要的受试者施用包含热处理过的沉淀二氧化硅的口腔护理组合物而减少牙齿过敏的方法,其中热处理的沉淀二氧化硅具有0.25微米至约5.0微米的中值粒度。

[0050] 在一些实施例中,粒度可相对较大以成为抛光糊剂或一些其它的非每日使用的糊剂的一部分。在此类实施例中,可使用另外的研磨剂,其选自:浮石、珍珠岩、沉淀二氧化硅、碳酸钙、稻壳二氧化硅、熔融二氧化硅、硅胶、矾土、磷酸盐(包括正磷酸盐、聚偏磷酸盐、焦磷酸盐)、其它无机粒子、以及它们的混合物。

[0051] 一些实施例可具有调味剂。

[0052] 沉淀的或水合的二氧化硅可通过使用氢氧化钠溶解二氧化硅(沙子)并且通过添加硫酸而沉淀来制备。在洗涤和干燥之后,然后将所述材料碾磨。此类沉淀二氧化硅可通过美国专利6,740,311,White,2004中公开的方法来制备。沉淀的和其它二氧化硅更详细地描述于由Ferdi Schuth、Kenneth S.W.Sing和Jens Weitkamp编著的Handbook of Porous Solids,第4.7.1.1.1章,称为Formation of Silica Sols,Gels,and Powders以及S.K.Wason的Cosmetic Properties and Structure of Fine-Particle Synthetic Precipitated Silicas,Journal of Soc.Cosmetic Chem.,第29卷,(1978),第497-521页中。

[0053] 本发明中使用的热处理的沉淀二氧化硅的量可为约1%、2%、5%、7%、10%、12%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%至约5%、7%、10%、12%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、或70%,或它们的任何组合。本发明的

热处理的沉淀二氧化硅可单独使用或与其它研磨剂一起使用。组合物可包含多于一种类型的热处理过的沉淀二氧化硅。本文所述的组合物中总的研磨剂含量按所述组合物的重量计一般为约5%至约70%。优选地,牙粉组合物包含按所述组合物的重量计约5%至约50%的总研磨剂。

[0054] 热处理的沉淀二氧化硅可与已用非离子表面活性剂处理过的无机粒子结合地使用,所述非离子表面活性剂诸如乙氧基化和非乙氧基化的脂肪醇、酸和酯。此类非离子表面活性剂的一个示例是PEG 40氢化蓖麻油。一般来讲,本发明的口腔护理组合物可与另外的磨料一起使用,例如一种或多种选自以下的磨料:沉淀二氧化硅、碳酸钙、稻壳二氧化硅、硅胶、铝、硅酸铝、磷酸盐(包括正磷酸盐、聚偏磷酸盐、焦磷酸盐)、其它无机粒子、磷酸二钙二水合物、磷酸钙、珍珠岩、浮石、焦磷酸钙、纳米金刚石、表面处理过的和脱过水的沉淀二氧化硅、以及它们的混合物。

[0055] 本发明的热处理过的沉淀二氧化硅颗粒可与其它沉淀二氧化硅结合地使用,诸如表面改性的沉淀二氧化硅、其它脱水的沉淀二氧化硅、或具有减小的孔隙率、减少的表面羟基基团、或小的表面积的沉淀二氧化硅,其具有比规则的沉淀二氧化硅更好的阳离子相容性。但是强调的是这些具体的沉淀二氧化硅是表面处理过的,以试图减少表面羟基并且改善特性诸如低的孔隙率或阳离子相容性,但是它们将仍被视为沉淀二氧化硅。(参见,例如,US 7,255,852、US 7,438,895、WO 9323007和WO 9406868。)

[0056] 其它磨料抛光物质可包括硅胶、稻壳二氧化硅、矾土、磷酸盐(包括正磷酸盐、聚偏磷酸盐、以及焦磷酸盐)、以及它们的混合物。具体的示例包括二碱式磷酸钙二水合物、焦磷酸钙、磷酸三钙、聚偏磷酸钙、不溶性聚偏磷酸钠、水合氧化铝、 β -焦磷酸钙、碳酸钙和树脂磨料诸如脲和甲醛的颗粒状缩合产物,以及其它物质,如1962年12月25日公布的Cooley等人的美国专利3,070,510中所公开。

[0057] 所述研磨剂可以是硅胶,诸如1970年3月2日公布的Pader等人的美国专利3,538,230和1975年1月21日公布的DiGiulio的美国专利3,862,307中所描述的二氧化硅干凝胶。示例是以商品名“Syloid”由W.R.Grace&Company, Davison Chemical Division市售的二氧化硅干凝胶。还存在沉淀二氧化硅材料诸如以商品名“ZEODENT”由J.M.Huber Corporation市售的那些,尤其是载有命名“ZEODENT 109”(Z-109)和“ZEODENT 119”(Z-119)的二氧化硅。可商购获得的并且比得上ZEODENT 109和ZEODENT 119的其它沉淀二氧化硅包括例如TIXOSIL 63、TIXOSIL 73和TIXOSIL 103(全部由Rhodia制造),Huber二氧化硅Z-103、Z-113和Z-124,OSC DA(由Taiwan的OSC制造),以及ABSIL-200和ABSIL-HC(由Madhu Silica制造)。在这些可商购获得的沉淀二氧化硅中,TIXOSIL 73与ZEODENT 119最相似。本发明沉淀二氧化硅研磨剂可与热处理过的沉淀二氧化硅和其它研磨剂结合地使用。

[0058] 可与本发明的热处理过的沉淀二氧化硅混合的沉淀二氧化硅牙齿研磨剂的类型更详细地描述于1982年7月29日公布的Wason的美国专利4,340,583中。沉淀二氧化硅研磨剂也被描述于Rice的美国专利5,589,160;5,603,920;5,651,958;5,658,553;和5,716,601中。

[0059] 亚锡离子

[0060] 本发明的口腔组合物将包括亚锡离子源。如前面所述,热处理过的沉淀二氧化硅的一个优点是其与其它材料的相容性,尤其是反应性的并且能够释放功效的材料。亚锡离子

被认为是反应性的,因此亚锡离子与热处理的沉淀二氧化硅的使用可具有一些重要的有益效果。由于当与沉淀二氧化硅和其它传统的研磨剂相比时,热处理的沉淀二氧化硅与亚锡的反应没有那样多,所以能够使用更少的亚锡而产生相同的功效或甚至更大的功效。已报道亚锡可具有潜在的美学负面效果,例如令人不悦的或强烈的味道、涩味、色斑、或其它负面的美学效果,这使得含亚锡的口腔组合物不太受消费者欢迎。因此,使用较低量的亚锡可能是优选的。另外,为(与包含沉淀二氧化硅的制剂)相同或相似的功效而使用较少的亚锡是节约成本的并且可具有更好的美观和更少的色斑。作为另外一种选择,如果像传统使用的那样使用相同量的亚锡,那么所述亚锡将具有更高的功效,因为可有更多的亚锡用来提供有益效果。因为热处理的沉淀二氧化硅比传统的研磨剂诸如沉淀二氧化硅稍微更硬,所以热处理的沉淀二氧化硅还可除去更多的色斑和/或清洁得更好。还已发现包含亚锡的制剂可提高牙齿的强度。因此,包含亚锡的制剂可具有比不含亚锡的类似制剂更低的RDA分数。更低的RDA分数可提供更好的PCR与RDA比率,因为热处理的沉淀二氧化硅是良好的清洁研磨剂并且亚锡提供更强的牙齿。由热处理的沉淀二氧化硅和亚锡的组合所提供的协同作用为消费者提供高效的、高清洁性的制剂。

[0061] 热处理的沉淀二氧化硅和亚锡离子之间的协同作用可为消费者提供口腔组合物的许多有益效果。热处理的沉淀二氧化硅的低BET表面积、低表面羟基基团数、以及低孔隙率使得其为含亚锡组合物的合适的研磨剂。

[0062] 可以从氟化亚锡和/或其它的亚锡盐中提供亚锡离子。已发现,氟化亚锡有助于减轻齿龈炎、牙斑、敏感、腐蚀、炎症,并且有助于改善呼吸有益效果。牙粉组合物中提供的亚锡离子将为使用所述牙粉组合物的受试者提供功效。虽然功效能包括不同于减轻齿龈炎的有益效果,但是其被定义为就地牙斑代谢的明显减少量。提供该功效的制剂通常包括由氟化亚锡和/或其它的亚锡盐提供的亚锡含量,亚锡离子在总组合物中的含量在约50ppm至约15,000ppm的范围内。亚锡离子以约1,000ppm至约10,000ppm的量存在,在一个实施例中为约3,000ppm至约7,500ppm。其它的亚锡盐包括有机的羧酸亚锡,如乙酸亚锡、葡萄糖酸亚锡、草酸亚锡、丙二酸亚锡、柠檬酸亚锡、乙二醇亚锡、甲酸亚锡、硫酸亚锡、乳酸亚锡、酒石酸亚锡等等。其它的亚锡离子源包括亚锡卤化物,诸如氯化亚锡、溴化亚锡、碘化亚锡和氯化亚锡二氢化物。在一个实施例中,所述亚锡离子源是氟化亚锡,在另一个实施例中为氯化亚锡脱水物或三水合物、或者葡萄糖酸亚锡。组合的亚锡盐可以按所述口腔护理组合物的重量计约0.001%至约11%的量存在。亚锡盐的含量按所述口腔护理组合物的重量计在一个实施例中可为约0.01%至约7%,在另一个实施例中为约0.1%至约5%,并且在另一个实施例中为约1.5%至约3%。

[0063] 口部可接受的载体

[0064] 用于本发明组合物的组分的载体可以是适用于口腔中的任何口部可接受的载体。所述载体可包含合适的美容和/或治疗活性物质。此类活性物质包括通常认为可安全用于口腔中并且可为口腔的整体外观和/或健康提供改变的任何物质,包括但不限于抗牙结石剂、氟化物离子源、亚锡离子源、美白剂、抗微生物剂、抗恶臭剂、抗敏感剂、抗蚀剂、抗龋齿剂、抗牙斑剂、抗炎剂、营养物质、抗氧化剂、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂、H-2拮抗剂、以及它们的混合物。当存在时,美容和/或治疗活性物质在口腔护理组合物中的含量按所述口腔护理组合物的重量计在一个实施例中为约0.001%至约90%,在另一个实施例中为约0.01%

至约50%，并且在另一个实施例中为约0.1%至约30%。

[0065] 活性物质

[0066] 热处理的沉淀二氧化硅的一个优点是与其其它材料的相容性，尤其是反应性的并且能够释放功效的材料诸如活性物质。由于当与未处理的沉淀二氧化硅和其它传统的研磨剂相比时，热处理的沉淀二氧化硅与活性物质的反应没有那样多，所以能够使用更少的活性物质而具有相同的功效。如果活性物质具有任何潜在的美学负面效果如令人不悦的或强烈的味道、涩味、色斑、或其它负面的美学效果，那么较低量的活性物质可能是优选的。此外，为相同或相似的功效而使用较少的活性物质是节约成本的。作为另外一种选择，如果像传统使用的那样使用相同量的活性物质，那么所述活性物质将具有更高的功效，因为可有更多的活性物质用来提供有益效果。

[0067] 活性物质包括但不限于抗菌活性物质、抗牙斑剂、防龋剂、抗过敏剂、抗蚀剂、氧化剂、抗炎剂、抗牙结石、营养物质、抗氧化剂、止痛剂、麻醉剂、H-1和H-2拮抗剂、抗病毒活性物质、以及它们的组合。材料或成分可被归为不止一种类型的材料。例如抗氧化剂也可以是抗斑和抗菌活性物质。合适的活性物质的示例包括氟化亚锡、氟化钠、精油、磷酸一烷基酯、过氧化氢、CPC、氯己定、三氯生、以及它们的组合。以下是可用于本发明中的活性物质的非限制性列表。

[0068] 氟离子

[0069] 本发明可包含安全且有效量的氟化合物。在25℃下氟离子在所述组合物中的含量足以得到氟离子的浓度，和/或在一个实施例中可使用的含量按重量计为约0.0025%至约5.0%，在另一个实施例中按重量计为约0.005%至约2.0%以提供防龋齿效果。多种产生氟离子的物质可被用作本发明组合物中合适的可溶性氟化物源。合适的产生氟离子物质的示例公开于美国专利3,535,421和3,678,154中。代表性的氟离子来源包括：氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、氟化胺、单氟磷酸钠、氟化锌等等。在一个实施例中，所述牙粉组合物包含氟化亚锡或氟化钠、以及它们的混合物。

[0070] 口腔组合物的pH可为约3至约10。pH通常通过工业中已知的方法作为浆液pH测量。根据口腔组合物中所使用的活性物质，可能需要不同的pH。

[0071] 抗牙结石剂

[0072] 本发明的牙粉组合物还可包含抗牙结石剂，在一个实施例中，所述抗牙结石剂可按所述口腔护理组合物的重量计以约0.05%至约50%的含量存在，在另一个实施例中以约0.05%至约25%的含量存在，并且在另一个实施例中以约0.1%至约15%的含量存在。抗牙结石剂可选自：聚磷酸酯（包括焦磷酸酯）及其盐；聚氨基丙磺酸（AMPS）及其盐；聚烯烃磺酸酯及其盐；聚乙烯磺酸酯及其盐；聚烯烃磷酸酯及其盐；二磷酸酯及其盐；磷酸基链烷酸及其盐；聚磷酸酯及其盐；聚乙烯磷酸酯及其盐；聚烯烃磷酸酯及其盐；多肽；以及它们的混合物；聚羧酸酯及其盐；羧基取代的聚合物；以及它们的混合物。在一个实施例中，本文使用的聚羧酸系聚合物包括在美国专利5032386中描述的那些。这些可商购获得的聚合物的一个示例是购自International Speciality Products (ISP) 的Gantrez。在一个实施例中，所述盐是碱金属盐或铵盐。多磷酸盐通常用作它们全部或部分被中和的水溶性碱金属盐如钾盐、钠盐、铵盐、以及它们的混合物。无机多磷酸盐包括碱金属（例如，钠）三聚磷酸盐、四聚磷酸盐、二烷基金属（例如，二钠）二元酸、三烷基金属（例如，三钠）一元酸、磷酸氢钾、磷酸

氢钠和碱金属(例如,钠)六偏磷酸盐、以及它们的混合物。比四聚磷酸盐大的多磷酸盐通常以无定形玻璃状材料出现。在一个实施例中,多磷酸盐是由FMC Corporation生产的那些,其商品名为Sodaphos ($n \approx 6$)、Hexaphos ($n \approx 13$) 和Glass H ($n \approx 21$,六偏磷酸钠)、以及它们的混合物。用于本发明的焦磷酸盐包括碱金属焦磷酸盐,焦磷酸二、三和一钾或钠,二碱金属焦磷酸盐,四碱金属焦磷酸盐,以及它们的混合物。在一个实施例中,焦磷酸盐选自:焦磷酸三钠、焦磷酸二氢二钠($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$)、焦磷酸二钾、焦磷酸四钠($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)、焦磷酸四钾($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$)、以及它们的混合物。聚烯烃磺酸酯(盐)包括其中烯烃基团包含2个或更多个碳原子的那些、及它们的盐。聚烯烃膦酸酯包括其中烯烃基团包含2个或更多个碳原子的那些。聚乙烯膦酸酯包括聚乙烯膦酸。二膦酸酯以及它们的盐包括氮杂环烷烃-2,2-二膦酸及其盐、氮杂环烷烃-2,2-二膦酸离子及其盐、氮杂环己烷-2,2-二膦酸、氮杂环戊烷-2,2-二膦酸、N-甲基氮杂环戊烷-2,3-二膦酸、EHDP(乙烷-1-羟基-1,1,-二膦酸)、AHP(氮杂环庚烷-2,2-二膦酸)、乙烷-1-氨基-1,1-二膦酸酯、二氯甲烷-二膦酸酯等。膦酰烷烃羧酸以及它们的碱金属盐包括PPTA(膦酰丙烷三羧酸)、PBTA(膦酰丁烷-1,2,4-三羧酸),每一种为酸或碱金属盐形式。聚烯烃磷酸酯包括其中烯烃基团包含2个或更多个碳原子的那些。多肽包括聚天冬氨酸和聚谷氨酸。

[0073] 增白剂

[0074] 本发明牙粉组合物中可包含增白剂作为活性物质。适用于美白的活性物质选自:碱金属和碱土金属过氧化物,金属亚氯酸盐,一水合物和四水合物的过硼酸盐,过磷酸盐,过碳酸盐,过氧酸和过硫酸盐,如过硫酸铵、钾、钠和锂,以及它们的组合。适宜的过氧化物化合物包括过氧化氢、过氧化脲、过氧化钙、过氧化尿素、过氧化镁、过氧化锌、过氧化锶、以及它们的混合物。在一个实施例中,过氧化物是过氧化脲。适合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。附加的美白活性物质可以是次氯酸盐和二氧化氯。在一个实施例中,亚氯酸盐是亚氯酸钠。在另一个实施例中,过碳酸盐是过碳酸钠。在一个实施例中,过硫酸盐是过硫酸氢钾。这些物质的含量分别取决于可得到的氧或氯,以使所述分子能够提供着色斑漂白作用。在一个实施例中,美白剂可以按所述口腔护理组合物的重量计约0.01%至约40%,在另一个实施例中约0.1%至约20%,在另一个实施例中约0.5%至约10%,并且在另一个实施例中约4%至约7%的含量存在。

[0075] 氧化剂

[0076] 本发明的组合物可包含氧化剂,如过氧化物源。过氧化物源可包括过氧化氢、过氧化钙、过氧化脲、或它们的混合物。在一些实施例中,所述过氧化物源是过氧化氢。其它过氧化物活性物质能够包括当与水混合时产生过氧化氢的那些,如过碳酸盐,例如过碳酸钠。在某些实施例中,所述过氧化物源可在与亚锡离子源相同的相中。在一些实施例中,所述组合物包含按所述口腔组合物的重量计约0.01%至约20%的过氧化物源,在其它实施例中约0.1%至约5%,在某些实施例中约0.2%至约3%,并且在另一个实施例中约0.3%至约2.0%的过氧化物源。过氧化物源可以游离的离子、盐、络合的、或胶囊包封的提供。希望所述组合物中的过氧化物是稳定的。当通过循环色斑测试或其它相关的方法测定时,所述过氧化物可提供色斑的减少。

[0077] 除了以下详述的任选成分之外,某些增稠剂和风味剂还提供与氧化剂如过氧化物更好的相容性。例如,在一些实施例中,优选的增稠剂可以是交联的聚乙烯吡咯烷酮、聚丙

烯酸酯、烷基化的聚丙烯酸酯、烷基化的交联聚丙烯酸酯、聚合的烷基化的聚醚、卡波姆、烷基化的卡波姆、凝胶网络、非离子聚合物增稠剂、Sepinov EMT 10 (Seppic-羟乙基丙烯酸酯/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物)、Pure Thix 1450、1442、HH (PEG 180月桂基聚氧乙烯醚-50/TMMP或聚醚1-Rockwood Specialties)、Structure 2001 (Akzo-丙烯酸酯/硬脂基聚氧乙烯醚-20衣康酸酯共聚物)、Structure 3001 (Akzo-丙烯酸酯/十六烷基聚氧乙烯醚-20衣康酸酯共聚物)、Aculyn 28 (Dow Chemical/Rohm and Haas-丙烯酸酯/山嵛醇聚醚-25甲基丙烯酸酯共聚物)、Genopur 3500D (Clariant)、Aculyn 33 (Dow Chemical/Rohm and Haas-丙烯酸酯共聚物)、Aculyn 22 (Dow Chemical/Rohm and Haas-丙烯酸酯/硬脂基聚氧乙烯醚-20甲基丙烯酸酯共聚物)、Aculyn 46 (Dow Chemical/Rohm and Haas-PEG-150/硬脂醇/SMDI共聚物)、A500 (交联的羧甲基纤维素-Hercules)、Structure XL (羟丙基淀粉磷酸酯-National Starch)、以及它们的混合物。

[0078] 其它合适的增稠剂可包括聚合的磺酸如Aristoflex AVC、AVS、BLV和HMB (Clariant, 丙烯酰二甲基牛磺酸酯聚合物、共聚物和交联聚合物)、Diaformer (Clariant, 胺氧化物甲基丙烯酸酯共聚物)、Genapol (Clariant, 脂肪醇聚二醇醚和烷基化的聚二醇乙氧基化的脂肪醇)、脂肪醇、乙氧基化的脂肪醇、高分子量的非离子表面活性剂如BRIJ 721 (Croda)、以及它们的混合物。

[0079] 尤其是与过氧化物相容的合适的风味剂体系包括公开于美国申请2007/0231278中的那些。在一个实施例中, 风味剂体系包含薄荷醇与至少一种第二凉爽剂以及已发现在过氧化物存在下相对较稳定的所选传统风味剂组分的组合。本文中所谓的“稳定”是指风味剂特性或特征在产品有效期内不会显著改变或者是一致的。

[0080] 本发明的组合物可包含按重量计约0.04%至1.5%的总凉爽剂(薄荷醇+第二凉爽剂), 其中有至少约0.015%的薄荷醇。通常, 薄荷醇在最终组合物中的含量通常在约0.015%至约1.0%的范围内并且第二冷却剂的含量在约0.01%至约0.5%的范围内。优选地, 总冷却剂的含量在约0.03%至约0.6%的范围内。

[0081] 与薄荷醇一起使用的合适的第二凉爽剂或冷却剂包括多种物质, 例如羧酰胺、缩酮、二醇、薄荷酯以及它们的混合物。本发明组合物中的第二冷却剂的示例是对薄荷酰胺试剂例如商品名为“WS-3”的N-乙基对薄荷-3-酰胺、商品名为“WS-23”的N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺、以及系列中的其它试剂, 例如WS-5、WS-11、WS-14和WS-30。另外的合适的冷却剂包括作为由Takasago制造的TK-10已知的3-1-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇; 薄荷酮甘油缩酮(作为MGA已知); 薄荷基酯如乙酸薄荷酯、乙酰乙酸薄荷酯、乳酸薄荷酯(作为Frescolat®已知, 由Haarmann and Reimer提供)、以及琥珀酸单薄荷酯(商品名为Physcool, 得自V.Mane)。如本文所用的术语薄荷醇和薄荷基包括这些化合物的右旋和左旋异构体、以及它们的外消旋混合物。TK-10描述于1984年7月10日公布的授予Amano等人的美国专利4,459,425中。WS-3和其它试剂描述于1979年1月23日公布的授予Watson等人的美国专利4,136,163中。

[0082] 调味剂通常以按所述组合物的重量计约0.001%至约5%的含量用于该组合物中。

[0083] 抗菌剂

[0084] 抗微生物剂可包含在本发明的牙粉组合物中。此类试剂可包括但不限于阳离子抗菌剂, 诸如氯己定、阿来西定、合克替啶、苯扎氯铵、溴化度米芬、氯化十六烷基吡啶、

(CPC)、氯化十四烷基吡啶鎓 (TPC)、氯化N-十四烷基-4-乙基吡啶 (TDEPC)、癸双辛胺啶、二双胍、锌或亚锡离子试剂、柚子提取物、以及它们的混合物。其它抗菌和抗微生物剂包括但不限于：通常称为三氯生的5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)-苯酚；8-羟基喹啉及其盐、铜II化合物，包括但不限于氯化铜(II)、硫酸铜(II)、乙酸铜(II)、氟化铜(II)和氢氧化铜(II)；邻苯二甲酸及其盐，包括但不限于美国专利4,994,262中所公开的那些，包括邻苯二甲酸镁钾；血根碱；N-水杨酰苯胺；碘；磺酰胺；酚；地莫匹醇、辛哌乙醇和其它哌啶子基衍生物；烟酸制剂；制霉菌素；苹果提取物；百里香油；百里酚；抗生素诸如沃格孟汀、阿莫西林、四环素、强力霉素、米诺环素、甲硝唑、新霉素、卡那霉素、氯化十六烷基吡啶和克林霉素；上述物质的类似物和盐；水杨酸甲酯；过氧化氢；亚氯酸金属盐；吡咯烷酮乙基椰油酰精氨酸酯；月桂酰乙基精氨酸酯单盐酸盐；所有上述物质的混合物。在另一个实施例中，所述组合物包含酚类抗微生物化合物和它们的混合物。抗微生物组分的含量为按所述口腔护理组合物的重量计约0.001%至约20%。在另一个实施例中，抗微生物剂的含量通常为按本发明口腔护理组合物的重量计约0.1%至约5%。

[0085] 其它抗微生物剂可以是，但不限于，精油。精油是挥发性的芳族油，其可以是合成的或者可通过蒸馏、压榨或萃取来源于植物，并且通常具有它们所得自的植物的气味或风味。有用的精油可提供防腐活性。这些精油中的一些还用作风味剂。有用的精油包括但不限于柠檬醛、百里酚、薄荷醇、水杨酸甲酯(冬青油)、桉叶油素、香芹酚、樟脑、茴香脑、香芹酮、丁子香酚、异丁子香酚、柠檬烯、osimen、正癸醇、香茅精油、 α -salpineol、乙酸甲酯、香茅醇乙酸酯、甲基丁子香酚、桉油醇、里哪醇、乙基里哪醇、黄樟素香草醛、留兰香油、薄荷油、柠檬油、橙油、鼠尾草油、迷迭香油、肉桂油、甘椒树油、月桂叶油、松叶油、香叶醇、马鞭草烯酮、茴香油、月桂油、苯甲醛、香柠檬油、苦杏仁、氯代百里酚、肉桂醛、香茅油、丁香油、煤焦油、桉树油、愈创木酚、环庚三烯酚酮衍生物如扁柏油酚、薰衣草油、芥菜油、苯酚、水杨酸苯酯、松油、松针油、黄樟油、宽叶熏衣草油、苏合香脂、百里香油、吐鲁香脂、松节油、丁香油、以及它们的组合。在一个实施例中，所述精油选自百里酚、水杨酸甲酯、桉叶油素、薄荷醇、以及它们的组合。

[0086] 抗牙斑剂

[0087] 本发明的牙粉组合物可包含抗牙斑剂，如亚锡盐、铜盐、镉盐、镁盐、羧化的聚合物的共聚物如Gantrez或聚二甲基硅氧烷共聚多元醇。所述聚二甲基硅氧烷共聚多元醇选自C12-C20烷基聚二甲基硅氧烷共聚多元醇及其混合物。在一个实施例中，所述聚二甲基硅氧烷共聚多元醇是以商品名Abil EM90出售的十六烷基聚二甲基硅氧烷共聚多元醇。聚二甲基硅氧烷共聚多元醇可按所述口腔护理组合物的重量计，在一个实施例中以约0.001%至约25%的含量存在，在另一个实施例中以约0.01%至约5%的含量存在，在另一个实施例中以约0.1%至约1.5%的含量存在。

[0088] 抗炎剂

[0089] 本发明的牙粉组合物中也可存在抗炎剂。这种试剂可包括但不限于非甾族抗炎剂(NSAID)昔康、水杨酸酯、丙酸、乙酸和芬那酯。所述NSAID包括但不限于，酮咯酸、氟比洛芬、布洛芬、萘普生、吲哚美辛、双氯芬酸、依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、酮洛芬、非诺洛芬、吡罗昔康、萘丁美酮、阿斯匹林、二氟尼柳、甲氯芬那酸、甲芬那酸、羟基保泰松、保泰松和醋氨酚。NSAID诸如酮咯酸的使用受美国专利5,626,838中的权利要求书的保护。其中公

开了通过向口腔或口咽局部施用有效量的NSAID,预防和/或治疗口腔或口咽中原发性和复发性鳞状细胞癌的方法。适宜的甾族抗炎剂包括皮质类固醇,例如氟轻松和氢化可的松。

[0090] 营养物质

[0091] 营养素可改善口腔的病症,并且可被包含在本发明的牙粉组合物中。营养素包括矿物质、维生素、口服营养补充剂、肠内营养补充剂、以及它们的混合物。有用的矿物质包括钙、磷、锌、锰、钾、以及它们的混合物。维生素可与矿物质一起使用或单独使用。合适的维生素包括维生素C和D、硫胺素、核黄素、泛酸钙、烟酸、叶酸、烟酰胺、吡哆素、氰钴维生素、对氨基苯甲酸、生物类黄酮、以及它们的混合物。口服营养补充剂包括氨基酸、抗脂肪肝剂、鱼油、以及它们的混合物。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-肉毒碱以及它们的混合物。抗脂肪肝剂包括但不限于胆碱、肌醇、甜菜碱、亚油酸、亚麻酸、以及它们的混合物。鱼油包含大量 ω -3 (N-3) 多不饱和脂肪酸、二十碳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。矿物质、维生素、口服营养补充剂和肠内营养补充剂更详细地描述于Drug Facts and Comparisons (loose leaf drug information service), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo., © 1997, 第3-17页和第54-57页中。

[0092] 抗氧化剂

[0093] 通常认为抗氧化剂在牙粉组合物中是有用的。抗氧化剂公开于教科书中,诸如Cadenas和Packer的The Handbook of Antioxidants, © 1996, Marcel Dekker, Inc.。可用于本发明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、维生素A、类黄酮和多酚、草本植物抗氧化剂、褪黑激素、氨基吡啶、硫辛酸、以及它们的混合物。

[0094] 止痛剂和麻醉剂

[0095] 止痛剂或脱敏剂也可存在于本发明的牙粉组合物中。止痛药是这样的活性剂,其在没有妨碍知觉或改变其它感觉形态的情况下,通过在中枢起作用以增加痛苦阈值而减轻痛苦。此类试剂可包括但不限于:氯化锶;硝酸钾;氟化钠;硝酸钠;乙酰苯胺;非那西汀;醋托芬;3-巯基-2-苄基丙基甘氨酸;螺朵林;阿司匹林;可待因;蒂巴因;左吗啡;氢吗啡酮;羟吗啡酮;苯唑星;芬太尼;丁丙诺啡;布托啡诺;环丁甲羟氢吗啡;戊唑辛;天然草药诸如五倍子;细辛;莨菪茄素;高良姜;黄芩;两面针;和白芷。也可存在麻醉剂或局麻剂,如对乙酰氨基酚、水杨酸钠、水杨酸三乙醇胺、利多卡因和苯佐卡因。这些止痛活性物质详细地描述于Kirk-Othmer的“Encyclopedia of Chemical Technology”,第四版,第2卷,Wiley-Interscience Publishers (1992年),第729-737页中。

[0096] H-1和H-2拮抗剂和抗病毒活性物质

[0097] 本发明还可任选地包含选择性的H-1和H-2拮抗剂,其包括美国专利5,294,433中所公开的化合物。可用于本发明组合物中的抗病毒活性物质包括任何已知的常规用于处理病毒感染的活性物质。此类抗病毒活性物质公开于“Drug Facts and Comparisons” (Wolters Kluwer Company, © 1997) 第402(a)-407(z)中。具体示例包括1998年5月5日公布的美国专利5,747,070中所公开的抗病毒活性物质。所述专利公开了亚锡盐在控制病毒方面的用途。亚锡盐和其它抗病毒活性物质详细地公开在Kirk&Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 第三版,第23卷,Wiley-Interscience出版社 (1982), 第42-71页中。

可用于本发明中的亚锡盐可包括有机亚锡羧酸盐和无机的亚锡卤化物。如果氟化亚锡被使用,则其通常只与另一亚锡卤化物或一种或多种亚锡羧酸盐或另一种治疗剂组合使用。

[0098] 螯合剂

[0099] 本发明的组合物可任选地包含螯合试剂,也称作螯合剂或多价螯合剂,其中的许多还具有抗牙结石活性或牙齿亲和活性。口腔护理产品中螯合剂的使用对于它们络合钙(如存在于细菌的细胞壁中的)的能力是有利的。螯合剂也可通过从钙桥中除去钙而破坏牙斑,所述钙桥有助于保持该生物物质完整。螯合剂也具有与金属离子络合的能力,并因此有助于预防它们对产品稳定性或外观的不利影响。离子如铁或铜的螯合有助于延迟成品氧化变质。

[0100] 此外,螯合剂能够在原理上通过结合到牙齿表面从而取代掉颜色本体或发色团而除去色斑。这些螯合剂的保持力还能够防止色斑形成,这应归于对牙齿表面上颜色本体结合位点的破坏。

[0101] 可期望向包含阳离子抗菌剂的制剂添加螯合剂。可期望向包含亚锡的制剂添加螯合剂。螯合剂能够帮助稳定亚锡并且保持较高量的亚锡的可用性。螯合剂可用于亚锡制剂中,所述制剂具有高于约4.0的pH。在一些制剂中,亚锡可在不需要螯合剂下稳定,因为亚锡与热处理的沉淀二氧化硅一起比与沉淀二氧化硅一起更加稳定。

[0102] 合适的螯合剂包括可溶磷酸盐化合物,如肌醇六磷酸和具有两个或更多个磷酸根基团的直链多磷酸盐,包括三聚磷酸盐、四聚磷酸盐和六偏磷酸盐等等。优选的多磷酸盐是具有的磷酸根基团数 n 平均为约6至约21的那些,如商品名为Sodaphos ($n \approx 6$)、Hexaphos ($n \approx 13$)、和Glass H ($n \approx 21$)的那些。除了多磷酸盐以外或者为了替代多磷酸盐,还可使用其它多磷酸化的化合物,具体地讲为多磷酸化肌醇化合物如植酸、肌醇五(磷酸二氢酯)、肌醇四(磷酸二氢盐)、肌醇三(磷酸二氢盐),以及它们的碱金属盐、碱土金属盐或铵盐。本文优选的是植酸以及它的碱金属盐、碱土金属盐或铵盐,植酸还被称为肌醇1,2,3,4,5,6-六(二氢磷酸酯)或肌醇六磷酸。本文中,术语“肌醇六磷酸”包括植酸和其盐以及其它多磷酸化肌醇化合物。所述组合物中螯合剂的量将取决于所使用的螯合剂,并且通常将为至少约0.1%至约20%,优选约0.5%至约10%并且更优选约1.0%至约7%。

[0103] 由于它们结合、增溶和传输钙的能力还可用于本文的其它磷酸盐(酯)化合物是上述用作牙齿亲和剂的表面活性的有机磷酸酯化合物,包括有机磷酸单酯、二酯或三酯。

[0104] 具有螯合特性的用于控制牙斑、牙结石和色斑的其它合适的试剂包括:授予Widder等人的美国专利3,678,154、授予White, Jr.的美国专利5,338,537和授予Zerby等人的美国专利5,451中所述的聚磷酸盐;授予Francis的美国专利3,737,533中所述的羰基二磷酸盐;1989年7月11日授予Pyrz等人的美国专利4,847,070和1987年4月28日授予Benedict等人的美国专利4,661,341中所述的丙烯酸聚合物或共聚物;1988年10月4日授予Pera的美国专利4,775,525中所述的藻酸钠;授予Pink等人的GB 741,315、WO 99/12517和美国专利5,538,714中所述的聚乙烯吡咯烷酮;以及授予Venema等人的美国专利5,670,138和授予Lion Corporation的日本公布号2000-0633250中所述的乙烯基吡咯烷酮与羧酸酯的共聚物;

[0105] 还适用于本发明的其它螯合剂是阴离子聚合的聚羧酸酯。这些物质是本领域众所周知的,它们以其游离酸、部分中和或优选完全中和的水溶性碱金属(例如钾,并且优选钠)

盐或铵盐的形式应用。示例是马来酸酐或酸与另一种可聚合的烯键式不饱和单体的1:4至4:1的共聚物,所述单体优选是具有约30,000至约1,000,000分子量(M.W.)的甲基乙烯基醚(甲氧基乙烯)。这些共聚物可例如作为Gantrez[®] AN 139 (M.W. 500,000)、AN 119 (M.W. 250,000)和S-97药品等级(M.W. 70,000)从GAF Chemicals Corporation获得。

[0106] 其它有效的聚合聚羧酸酯包括马来酸酐与丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、N-乙基-2-吡咯烷酮或乙烯的1:1共聚物,后者可以商品名例如Monsanto EMA No. 1103 (M.W. 10,000)和EMA Grade 61获得,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、异丁基乙烯基醚或N-乙基-2-吡咯烷酮的1:1共聚物。

[0107] 另外有效的聚合聚羧酸酯公开于1979年2月6日授予Gaffar的美国专利4,138,477和1980年1月15日授予Gaffar等人的美国专利4,183,914中,并且包括马来酸酐与苯乙烯、异丁烯或乙基乙烯基醚的共聚物;聚丙烯酸酯、聚衣康酸和聚马来酸;以及商品名为Uniroyal ND-2的分子量低至1,000的磺基丙烯酸酯低聚物。

[0108] 其它合适的螯合剂包括授予Smitherman的美国专利5,015,467和授予Lukacovic的5,849,271和5,622,689中所述的多羧酸及其盐;如酒石酸、柠檬酸、葡萄糖酸、苹果酸;琥珀酸、二琥珀酸及其盐,如葡萄糖酸和柠檬酸的钠盐或钾盐;柠檬酸/柠檬酸碱金属盐组合;酒石酸二钠;酒石酸二钾;酒石酸钾钠;酒石酸氢钠;酒石酸氢钾;酸或盐形式的酒石酸钠单琥珀酸酯、酒石酸钾二琥珀酸酯、以及它们的混合物。在一些实施例中,可以有螯合剂的混合物或组合。

[0109] 牙齿亲和剂

[0110] 本发明可包含牙齿亲和剂。为了本专利申请的目的,牙齿亲和剂也被包含作为螯合剂。合适的试剂可以是聚合的表面活性剂(PMSA),包括聚电解质,更具体地讲阴离子聚合物。所述聚合物表面活性剂包含阴离子基团,例如磷酸根、膦酸根、羧酸根、或它们的混合物,因此具有与阳离子或带正电实体相互作用的能力。“矿物质”描述词旨在表明,聚合物的表面活性或亲和性是针对矿物质表面的,例如牙齿中的磷酸钙矿物质。

[0111] PMSA在本发明组合中是有用的,因为它们有许多有益效果如色斑预防。所述PMSA包括对牙齿表面将具有强亲和力,在牙齿表面沉积聚合物层或覆盖层并且产生期望的表面改性效果的任何试剂。此类聚合物的合适的示例是聚电解质,诸如缩合的磷酸化聚合物;聚膦酸盐;包含磷酸根或膦酸根的单体或聚合物与其它单体诸如烯键式不饱和单体和氨基酸或与其它聚合物的共聚物,所述其它聚合物如蛋白质、多肽、多糖、聚(丙烯酸酯)、聚(丙烯酰胺)、聚(甲基丙烯酸酯)、聚(乙基丙烯酸酯)、聚(甲基丙烯酸羟烷酯)、聚(乙烯醇)、聚(马来酸酐)、聚(马来酸酯)、聚(酰胺)、聚(乙烯胺)、聚(乙二醇)、聚(丙二醇)、聚(乙酸乙烯酯)和聚(乙烯基苄基氯);聚羧酸盐和羧基取代的聚合物;以及它们的混合物。适宜的聚合物矿物质表面活性剂包括均授予Degenhardt等人的美国专利5,292,501、5,213,789、5,093,170;5,009,882;和4,939,284中描述的羧基取代的醇聚合物;以及授予Benedict等人的美国专利5,011,913中的二膦酸酯衍生的聚合物;合成的阴离子聚合物,包括聚丙烯酸酯以及马来酸酐或马来酸与甲基乙烯基醚的共聚物(例如Gantrez[®]),如例如授予Gaffar等人的美国专利4,627,977中所述。优选的聚合物是二膦酸盐改性的聚丙烯酸。具有活性剂的聚合物必须具有足够的表面结合特性以将薄膜蛋白质解吸并保持附着于牙釉质表面上。对于牙齿表面,具有末端或侧链磷酸盐或膦酸酯官能团的聚合物是优选的,然而具有矿物质

结合活性的其它聚合物可根据吸附亲和力来证明有效性。

[0112] 一种优选的PMSA是多磷酸盐。尽管存在一些环状多磷酸盐衍生物,但通常认为多磷酸盐由主要以线性构型排列的两个或多个磷酸盐分子组成。尽管焦磷酸盐($n=2$)从技术上是多磷酸盐,但是所需的多磷酸盐为具有约三个或更多个磷酸根基团的那些,以使得有效浓度的表面吸附能产生足够的非结合磷酸根官能团,这增强了表面的阴离子表面电荷以及亲水特性。其中所期望的无机磷酸盐包括三聚磷酸盐、四聚磷酸盐和六偏磷酸盐。比四聚磷酸盐大的多磷酸盐通常以无定形玻璃质材料出现。本发明组合中优选的是具有下式的直链多磷酸盐:

[0113] $XO(XPO_3)_nX$

[0114] 其中X为钠、钾或铵,并且n平均值为约3至约125。优选的多磷酸盐是n平均为约6至约21的那些,诸如商业上已知为Sodaphos ($n\approx 6$)、Hexaphos ($n\approx 13$) 和Glass H ($n\approx 21$) 并且由FMC Corporation and Astaris制造的那些。这些多磷酸盐可以单独使用或者组合使用。多磷酸盐在酸性pH下,尤其是低于pH 5时,易于在水含量高的制剂中水解。因此,优选使用长链多磷酸盐,具体地讲是平均链长为约21的Glass H。据信,当经历水解时,此类长链多磷酸盐可产生短链多磷酸盐,其仍可有效地沉积在牙齿上并提供防色斑有益效果。

[0115] 还可用作牙齿亲和剂的是非聚合的磷酸酯化合物,具体地讲,多磷酸化肌醇化合物如植酸、肌醇五(磷酸二氢酯);肌醇四(磷酸二氢盐)、肌醇三(磷酸二氢盐),以及它们的碱金属盐、碱土金属盐或铵盐。本文优选的是植酸以及它的碱金属盐、碱土金属盐或铵盐,植酸还被称为肌醇1,2,3,4,5,6-六(二氢磷酸酯)或肌醇六磷酸。本文中,术语“肌醇六磷酸”包括植酸和其盐以及其它多磷酸化肌醇化合物。

[0116] 可用作牙齿亲和剂的其它表面活性磷酸酯化合物包括有机磷酸酯,诸如磷酸单酯、二酯或三酯,诸如公布为US20080247973A1的共同转让的申请中所描述的。示例包括单烷基、二烷基和三烷基以及烷基聚烷氧基磷酸酯,诸如十二烷基磷酸酯、月桂基磷酸酯;月桂基聚氧乙烯醚-1磷酸酯;月桂基聚氧乙烯醚-3磷酸酯;月桂基聚氧乙烯醚-9磷酸酯;二月桂基聚氧乙烯醚-10磷酸酯;三月桂基聚醚-4磷酸酯;C12-18PEG-9磷酸酯以及它们的盐。许多可从供应商商购获得,所述供应商包括Croda;Rhodia;Nikkol Chemical;Sunjin;Alzo;Huntsman Chemical;Clariant以及Cognis。某些优选的试剂是聚合的,例如包含重复的烷氧基作为聚合部分的那些,具体地讲包含3个或更多个乙氧基、丙氧基、异丙氧基或丁氧基的那些。

[0117] 其它适宜的聚合有机磷酸酯试剂包括葡聚糖磷酸酯、多葡萄糖苷磷酸酯、烷基多葡萄糖苷磷酸酯、聚甘油基磷酸酯、烷基聚甘油基磷酸酯、聚醚磷酸酯和烷氧基化多元醇磷酸酯。某些具体的示例是PEG磷酸酯、PPG磷酸酯、烷基PPG磷酸酯、PEG/PPG磷酸酯、烷基PEG/PPG磷酸酯、PEG/PPG/PEG磷酸酯、双丙二醇磷酸酯、PEG甘油基磷酸酯、PBG(聚丁二醇)磷酸酯、PEG环糊精磷酸酯、PEG脱水山梨糖醇磷酸酯、PEG烷基脱水山梨糖醇磷酸酯、和PEG甲基葡萄糖苷磷酸酯。

[0118] 其它的适宜的非聚合磷酸酯包括烷基单甘油酯磷酸酯、烷基脱水山梨糖醇磷酸酯、烷基甲基葡萄糖苷磷酸酯、烷基蔗糖磷酸酯。

[0119] 其它有用的牙齿亲和剂包括用羧基团官能化的硅氧烷聚合物,如两者都转让给The Procter&Gamble Co.的美国专利7,025,950和7,166,235中所公开的。这些聚合物包含

疏水的硅氧烷主链和包含羧基基团的侧基阴离子部分,并且能够从水基制剂或从基本上非水基制剂中沉积到表面上,从而在经处理的表面上形成实质疏水性涂层。据信,羧基官能化的硅氧烷聚合物将它们自身连接到极性表面上并且通过静电相互作用在其上形成涂层,即在羧基侧基与牙齿中存在的钙离子之间形成络合物。因此,羧基用于将硅氧烷聚合物主链锚定在表面上,从而将它改性成疏水性,其接着向该表面赋予多种最终使用有益效果,如易于清洁性、色斑移除和预防、美白性等。羧基官能化的硅氧烷聚合物还用于增强活性剂向表面上的沉积,并且改善这些活性物质在被处理表面上的保留性和功效。

[0120] 还可用作牙齿亲和剂的是水溶性或水分散性的聚合试剂,其通过乙烯基吡咯烷酮(VP)单体中的一种或混合物与烯基羧酸酯(AC)单体(具体地讲,共同转让的美国专利6,682,722中所述的饱和的直链-或支链的C1-C19烷基羧酸的C2-C12烯基酯)中的一种或混合物共聚而制备。示例包括乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、或丁酸乙烯酯中的一种或混合物的共聚物。优选的聚合物具有在约1,000至约1,000,000,优选10,000至200,000,甚至更优选30,000至100,000范围内的平均分子量。

[0121] 牙齿亲和剂的量按所述总口腔组合物的重量计通常为约0.1%至约35%。在牙粉制剂中,量优选为约2%至约30%,更优选地约5%至约25%,并且最优选地约6%至约20%。在漱口水组合物中,牙齿亲和剂的量优选为约0.1%至5%并且更优选地约0.5%至约3%。

[0122] 附加活性物质

[0123] 适用于本发明的附加活性物质可包括但不限于胰岛素、甾体化合物、草本植物和其它植物来源的药物。另外,也可包括本领域中已知的抗龋炎剂或齿龈护理剂。可任选地包含向牙齿赋予清洁感的组分。这些组分可包括例如小苏打或Glass-H。另外,已经认识到,在某些形式的疗法中,这些上述试剂的组合可为可用的,以便获得最佳效果。因此,例如抗微生物剂和抗炎剂可组合在一个牙粉组合物中以提供组合的效果。

[0124] 可使用的任选试剂包括已知的物质诸如合成阴离子聚合物,包括例如美国专利公开4,627,977中所述的聚丙烯酸酯以及马来酸酐或马来酸与甲基乙烯基醚的共聚物(例如Gantrez),以及例如聚氨基丙磺酸(AMPS)、三水合柠檬酸锌、多磷酸盐(例如三聚磷酸盐;六偏磷酸盐)、二磷酸盐(例如EHDP;AHP)、多肽(如聚天冬氨酸和聚赖氨酸)、以及它们的混合物。此外,所述牙粉组合物可包含聚合物载体,如美国专利6,682,722和6,589,512以及美国专利申请10/424,640和10/430,617中所描述的那些。

[0125] 其它任选成分

[0126] 缓冲剂

[0127] 所述牙粉组合物可包含缓冲剂。如本文所用,缓冲剂涉及可用于将牙粉组合物的pH调节至约pH 3.0至约pH 10范围内的试剂。所述缓冲剂包括碱金属氢氧化物、氢氧化铵、有机铵化合物、碳酸盐、倍半碳酸盐、硼酸盐、硅酸盐、磷酸盐、咪唑、以及它们的混合物。具体的缓冲剂包括磷酸一钠、磷酸三钠、苯甲酸钠、苯甲酸、氢氧化钠、氢氧化钾、碱金属碳酸盐、碳酸钠、咪唑、焦磷酸盐、葡萄糖酸钠、乳酸、乳酸钠、柠檬酸、以及柠檬酸钠。缓冲剂的用量按所述牙粉组合物的重量计为约0.1%至约30%,优选约0.1%至约10%,并且更优选约0.3%至约3%。

[0128] 着色剂

[0129] 着色剂也可加入到本发明的组合物中。着色剂可以是水溶液的形式,优选为含1%

着色剂的水溶液。也可使用颜料、剥离剂、填料粉末、滑石、云母、碳酸镁、碳酸钙、氯化铋、氧化锌、以及其它能够产生所述牙粉组合物的视觉改变的物质。有色溶液和其它试剂的含量按所述组合物的重量计一般为约0.01%至约5%。二氧化钛也可被加入到本发明组合物中。二氧化钛是能给组合物增加不透明性的白色粉末。二氧化钛的含量按所述组合物的重量计一般为约0.25%至约5%。

[0130] 风味剂

[0131] 适宜的风味剂组分包括冬青油、丁香芽油、薄荷醇、茴香脑、水杨酸甲酯、桉叶油素、桂皮、乙酸1-薄荷基酯、鼠尾草、丁子香酚、欧芹油、烷酮、 α -紫罗兰酮、甘牛至草、柠檬、橙、丙烯基乙基愈创木酚、肉桂、香草醛、乙基香草醛、天芥菜精、4-顺式-庚烯醛、丁二酮、对叔丁基苯乙酸甲酯、蔓越莓、巧克力、绿茶、以及它们的混合物。还可包括精油作为风味剂并且是以上在抗菌剂的讨论中所述的。清凉剂也可以是风味剂组合物的一部分。适用于本发明组合物的冷却剂包括对薄荷烷氨基甲酰制剂，如N-乙基-对薄荷基-3-甲酰胺(已知商品名为WS-3, WS-23, WS-5)、MGA、TK-10、Physcool、以及它们的混合物。当使用所述口腔组合物时，可用流涎剂、加温剂、麻木剂、和其它任选物质递送信号。在一些实施例中，当实现相同的调味效力时，按所述组合物的重量计存在的风味剂的量可小于相比较的沉淀二氧化硅制剂约10%，约20%，或约50%。

[0132] 风味剂组合物一般以按所述口腔护理组合物的重量计约0.001%至约5%的含量用于口腔护理组合物中。风味剂组合物将优选以按重量计约0.01%至约4%，更优选约0.1%至约3%，并且更优选约0.5%至约2%的量存在。

[0133] 类似地，凉爽剂在本发明组合物中所吸收的量不是很多，意味着所述凉爽剂可持续更长时间，或者可以更少的量使用。也可吸收较少的精油，以便可使用较少的量来实现相同的效果。热处理的沉淀二氧化硅可不像沉淀二氧化硅那样附着到味觉感受器上，意味着味觉感受器可更加能触及到风味剂。

[0134] 其它美学有益效果对使用者可以是明显的，例如清洁口腔体验和增强的甜味或凉爽感觉。改善的光滑、清洁的口感可有助于更少感觉到口干，并且热处理的沉淀二氧化硅改善的清洁可有助于除去粘蛋白层并且增加潮湿感。另一种消费者美学有益效果可以是改善的将口腔组合物冲洗出口腔，因为当使用者刷牙时，惰性的热处理过的沉淀二氧化硅颗粒不结块，而是保持分散。还有的另一个潜在的有益效果是改善的起泡。又是因为热处理的沉淀二氧化硅比沉淀二氧化硅的反应性更小，表面活性剂更加可用，并且可得到改善的起泡。

[0135] 一些实施例可包含TRPV1激活因子，瞬时感受器电位香草酸受体1激活因子，其是优先表达在小直径的感觉神经元上的配体-门控性、非选择性阳离子通道并且检测有毒物质以及其它物质。通过将TRPV1激活因子加入具有味道不好的组分的口腔护理组合物中，所述组合物的使用者可经历改善的超过无TRPV1激活因子的口腔护理组合物的味道。因此，TRPV1激活因子用来抵消与口腔护理组合物中所使用的许多组分相关的不良味道。这些激活因子不仅可抵消不良味道，而且还可通过限制口腔感觉干燥的能力而降低干燥感。在一个实施例中，TRPV1激活因子包含香草基丁基醚、姜油酮、辣椒碱、辣椒素酯、姜烯酚、姜醇、胡椒碱、或它们的组合。在一个实施例中，将以按所述口腔护理组合物的重量计约0.0001%至约0.25%的量加入TRPV1激活因子。

[0136] 甜味剂

[0137] 可将甜味剂加入组合物中。这些包括诸如以下物质的甜味剂：糖精、右旋糖、蔗糖、乳糖、木糖醇、麦芽糖、左旋糖、天冬甜素、环己氨基磺酸钠、D-色氨酸、二氢查耳酮、丁磺氨、三氯蔗糖、纽甜、以及它们的混合物。还可将多种着色剂掺入到本发明中。甜味剂通常以按所述组合物的重量计约0.005%至约5%的含量用于口腔组合物中。

[0138] 增稠剂

[0139] 可利用附加的增稠剂，如聚合物增稠剂。适宜的增稠剂是羧乙烯基聚合物、角叉菜胶、羟乙基纤维素、合成锂皂石以及纤维素醚的水溶性盐，如羧甲基纤维素钠和羧甲基羟乙基纤维素钠。也可使用天然树胶如刺梧桐树胶、黄原胶、阿拉伯树胶和黄蓍胶。胶态硅酸镁铝或细分的二氧化硅可用作部分增稠剂以进一步改善纹理。其它增稠剂可包括烷基化的聚丙烯酸酯、烷基化的交联聚丙烯酸酯、或凝胶网络。增稠剂可包括聚合的聚醚化合物，例如以含1至约18个碳原子的烷基或酰基封端的聚氧化乙烯或聚氧化丙烯(M.W.300至1,000,000)。

[0140] 一类适宜的增稠剂或胶凝剂包括丙烯酸与季戊四醇烷基醚或蔗糖烷基醚交联的一类均聚物或卡波姆。卡波姆可作为CARBOPOL®系列从Lubrizol (Ohio, USA) 商购获得。具体地讲，丙烯酸聚合物包括CARBOPOL 934、940、941、956、以及它们的混合物。

[0141] 丙交酯和乙交酯单体的共聚物，所述共聚物具有在约1,000至约120,000(数均)范围内的分子量，所述共聚物可用于将活性物质递送至牙周腔洞中或牙周腔洞周围作为“龈下凝胶载体”。这些聚合物描述于美国专利5,198,220;5,242,910;和4,443,430中。

[0142] 由于沉淀二氧化硅与其它制剂组分的相互作用，沉淀二氧化硅能够随时间而影响组合物的流变性。然而，由于热处理的沉淀二氧化硅缺乏与其它制剂组分的相互作用，其对流变性的影响很小。这意味着用热处理的沉淀二氧化硅配制的口腔护理组合物随时间更加稳定，除了别的以外，其能够允许更好的清洁和更好的可预测性。因此，在一些实施例中，增稠剂、组合和量可能与传统牙粉的那些完全不同。在本发明中，增稠剂可以按所述总口腔组合物的重量计约0%至约15%、或约0.01%至约10%，或者在另一个实施例中约0.1%至约5%的量使用。

[0143] 在本发明的一些实施例中，所述组合物可包含选自天然来源和合成来源的增稠剂。在一些实施例中，所述增稠剂可选自：粘土、合成锂皂石、以及它们的混合物。在一些实施例中，所述组合物还可包含选自以下的增稠剂：羧乙烯基聚合物、角叉菜胶、羟乙基纤维素、纤维素醚的水溶性盐(如羧甲基纤维素钠)、交联的羧甲基纤维素、羟乙基纤维素钠、交联淀粉、天然树胶(如刺梧桐树胶、黄原胶、阿拉伯树胶、以及黄蓍胶)、硅酸镁铝、二氧化硅、烷基化的聚丙烯酸酯、烷基化的交联聚丙烯酸酯、以及它们的混合物。

[0144] 其它可能的增稠剂包括卡波姆、疏水改性的卡波姆、羧甲基纤维素、鲸蜡醇/硬脂醇、藻酸钠、结冷胶、酰化的结冷胶、羟丙基淀粉磷酸钠、微晶纤维素、微纤维质的纤维素、交联的聚乙烯吡咯烷酮、鲸蜡基羟乙基纤维素、交联的丙烯酰甲基丙磺酸钠、以及它们的共聚物和混合物。

[0145] 在其制备时的所述组合物的粘度可仍然是所述组合物的粘度，或者换句话说，所述组合物可具有稳定的粘度。对于被认为是稳定的粘度，所述粘度通常在30天后改变不超过约5%。在一些实施例中，所述组合物的粘度在约30天后改变不超过约5%，在约30天后改变不超过约10%，在约30天后改变不超过约20%，或者在约90天后改变不超过约50%。因为

随时间粘度不稳定的问题在具有低水量的制剂中更加显著,在一些实施例中,本发明的组合可包含小于约20%的总水,或小于约10%的总水。

[0146] 凝胶网络

[0147] 凝胶网络能够用于口腔组合中。凝胶网络能够用来结构化口腔组合,或者有助于递送活性物质、风味剂、或其它反应性材料。可使用凝胶网络来结构化,意味着对于热处理的沉淀二氧化硅口腔组合,通过自身或者与其它增稠剂或结构化试剂组合来增稠或提供期望的流变性。凝胶网络组合具有对于热处理的沉淀二氧化硅可为有利的流变性,因为热处理的沉淀二氧化硅比口腔组合中的一些其它研磨剂或材料更加致密。因为热处理的沉淀二氧化硅更重或更加致密,其可比其它密度更小的材料更加容易地落下或掉出所述组合或溶液。这可能在用水稀释组合物时发生。例如,当使用牙粉刷牙时,其在口中时用水稀释。包含有助于结构化牙粉的凝胶网络的牙粉的稀释液流变性可比用聚合的或更典型的增稠物质结构化的牙粉更高。较高的稀释液流变性可有益于保持热处理的沉淀二氧化硅悬浮并且允许热处理的沉淀二氧化硅在清洁过程中更完全地沉淀。如果一旦稀释,材料诸如研磨剂不悬浮或保持在组合物中清洁功效如薄膜清洁比率可降低。此外,由于悬浮更多的研磨剂或热处理的沉淀二氧化硅,所以口腔组合物可总体上包含较少的研磨剂,因为更多的研磨剂能够参与到清洁中。图13示出了与未用凝胶网络结构化但用典型的聚合物粘结剂增稠的组合物相比,用凝胶网络结构化的组合物的PCR和RDA数据。如图所示,当凝胶网络用于包含15%热处理的沉淀二氧化硅的制剂中时,PCR分数从92.5增加至127.56以及从95.44增加至121.04。这种大于约10%、约15%、约20%、或约25%的PCR增加可归因于凝胶网络在清洁期间悬浮更多的热处理的沉淀二氧化硅的能力。虽然清洁分数增加,但是磨蚀度仍在可接受的范围内。

[0148] 本发明的口腔组合物可包含分散的凝胶网络。如本文所用,术语“凝胶网络”是指层状或多孔的固体结晶相,其包含至少一种脂族两亲物、至少一种表面活性剂、以及一种溶剂。所述层状或多孔的相包含两个层,其由包含脂族两亲物和第二表面活性剂的第一层和包含溶剂的第二层交替组成。为了层状结晶相的形成,脂族两亲物和第二表面活性剂必须分散在溶剂中。如本文所用,术语“固体结晶”是指层状或多孔相的结构,其在低于凝胶网络中包含一种或多种脂族两亲物的层的链熔融温度的温度下形成。适用于本发明中的凝胶网络更详细地描述在US 2008/0081023A1中,其描述了材料、制备方法、以及凝胶网络的使用。此外,US 2009/0246151A1还描述了凝胶网络和制备包含凝胶网络的组合物的方法。

[0149] 口腔组合物中的凝胶网络能够用来结构化口腔组合物。由凝胶网络提供的结构化通过增稠口腔组合物提供期望的流变性或粘度。结构化能够在不需要聚合增稠剂下进行,然而,聚合物增稠剂或其它试剂可被额外用于凝胶网络以结构化口腔组合物。因为热处理的沉淀二氧化硅不提供任何的或者像典型的沉淀二氧化硅那样多的增稠,口腔组合物的增稠可更多地受益于用于结构化口腔组合物的凝胶网络。热处理的沉淀二氧化硅对口腔组合物的粘度或增稠具有小的或没有影响还可提供这样的有益效果:能够配制具有凝胶网络或其它增稠体系的口腔组合物,然后能够添加如所期望的那么多的热处理的沉淀二氧化硅,而不需要像如果调节沉淀二氧化硅的量将需要的那样重新调节增稠剂的含量。

[0150] 本发明的凝胶网络组分包含至少一种脂族两亲物。如本文所用,“脂族两亲物”是指具有疏水性尾基和不使所述化合物溶解(互溶)于水的亲水性头基的化合物,其中所述化

合物在所述口腔组合物的pH下还具有净电中性。所述脂族两亲物能够选自：脂肪醇、烷氧基化的脂肪醇、脂肪酚、烷氧基化的脂肪酚、脂肪酰胺、烷氧基化的脂肪酰胺、脂肪胺、脂肪烷基酰胺基烷基胺、脂族烷氧基化的胺、脂族氨基甲酸酯、脂肪胺氧化物、脂肪酸、烷氧基化的脂肪酸、脂族二酯、脂族脱水山梨糖醇酯、脂族糖酯、甲基葡萄糖苷酯、脂族乙二醇酯、甘油一酯、甘油二酯和甘油三酯、聚甘油脂肪酯、烷基甘油基醚、丙二醇脂肪酸酯、胆固醇、神经酰胺、脂族硅酮蜡、脂族葡萄糖酰胺、磷脂、以及它们的组合。合适的脂族两亲物包括鲸蜡醇和硬脂醇的组合。

[0151] 所述凝胶网络还包含表面活性剂。一种或多种表面活性剂与脂族两亲物和口腔载体组合以形成本发明的凝胶网络。所述表面活性剂通常是水溶性的或者可混溶于溶剂或口腔载体中。合适的表面活性剂包括阴离子、两性离子、两性、阳离子和非离子表面活性剂。在一个实施例中，阴离子表面活性剂如月桂基硫酸钠是优选的。所述表面活性剂可以是多于一种类型的表面活性剂如阴离子表面活性剂和非离子表面活性剂的组合。所述凝胶网络可能还将包含溶剂，如水或其它合适的溶剂。溶剂和表面活性剂一起有助于脂族两亲物的溶胀。这继而导致凝胶网络的形成和稳定性。除了形成凝胶网络之外，溶剂还能够有助于防止牙粉组合物在暴露于空气之后变硬并且在口腔中提供潮湿感。如本文所用，溶剂是指能够用于本发明的凝胶网络之中或者与水结合用于本发明的凝胶网络形成中的合适溶剂。用于本发明组合物的合适的溶剂包括水、可食用的多元醇如甘油、二甘油、三甘油、山梨醇、木糖醇、丁二醇、赤藓醇、聚乙二醇、丙二醇、以及它们的组合。山梨醇、甘油、水以及它们的组合是优选的溶剂。

[0152] 为了形成凝胶网络，所述口腔组合物可以按所述口腔组合物的重量计约0.05%至约30%，优选约0.1%至约20%，并且更优选约0.5%至约10%的量包含脂族两亲物。将基于凝胶网络的形成和口腔制剂的组成选择脂族两亲物的量。例如，包含低水量的口腔组合物可需要约1%的脂族两亲物，而具有高水量的口腔组合物可需要6%或更多的脂族两亲物。形成凝胶网络所需的表面活性剂和溶剂的量也将基于所选择的材料、凝胶网络的功能、以及脂族两亲物的量而变化。作为凝胶网络相的一部分的表面活性剂的量通常为按所述口腔组合物的重量计约0.01%至约15%，优选约0.1%至约10%，并且更优选约0.3%至约5%。在一些实施例中，利用稀释过的表面活性剂的水溶液。在一个实施例中，基于口腔组合物中期望的起泡水平和由表面活性剂造成的刺激选择表面活性剂的量。当根据本发明与脂族两亲物和表面活性剂组合时，所述溶剂可以适于获得凝胶网络的量存在。所述口腔组合物可包含按所述口腔组合物的重量计至少约0.05%的溶剂。所述溶剂可以约0.1%至约99%，约0.5%至约95%，以及约1%至约90%的量存在于所述口腔组合物中。

[0153] 湿润剂

[0154] 湿润剂可有助于避免所述牙粉组合物在暴露于空气之后硬化，并且可在口中提供潮湿感。可将湿润剂或附加溶剂加入所述口腔载体相中。本发明组合物的合适的湿润剂包括水、可食用的多元醇如甘油、山梨醇、木糖醇、丁二醇、聚乙二醇、丙二醇、以及它们的组合。山梨醇、甘油、水以及它们的组合是优选的湿润剂。所述湿润剂可以约0.1%至约99%，约0.5%至约95%，和约1%至约90%的量存在。

[0155] 表面活性剂

[0156] 可将表面活性剂加入到牙粉组合物中。表面活性剂，通常也被称为起泡剂，可有助

于所述牙粉组合物的清洁或起泡。适宜的表面活性剂为在整个宽的pH值范围内具有适度稳定性和泡沫的那些。表面活性剂可为阴离子的、非离子的、两性的、两性离子的、阳离子的、或它们的混合物。

[0157] 可用于本发明的阴离子表面活性剂的示例包括烷基基团中具有8-20个碳原子的烷基硫酸的水溶性盐(如烷基硫酸钠)和具有8-20个碳原子的脂肪酸的磺化单酸甘油酯的水溶性盐。这类阴离子表面活性剂的示例是月桂基硫酸钠(SLS)和椰子基单酸甘油酯磺酸钠。其它合适的阴离子表面活性剂的示例为肌氨酸盐如月桂酰肌氨酸钠、牛磺酸盐、月桂基磺基乙酸钠、月桂酰羟乙基磺酸钠、月桂基聚氧乙烯醚羧酸钠和十二烷基苯磺酸钠。也可使用阴离子表面活性剂的混合物。许多合适的阴离子表面活性剂公开在1976年5月25日授予Agricola等人的美国专利3,959,458中。在一些实施例中,所述口腔护理组合物可包含的阴离子表面活性剂的含量范围约为0.025%至约9%,在一些实施例中为约0.05%至约5%,在其它实施例中为约0.1%至约1%。

[0158] 另一类合适的表面活性剂是选自以下的表面活性剂:肌氨酸盐表面活性剂、羟乙基磺酸盐表面活性剂和牛磺酸盐表面活性剂。优选可用于本文的是这些表面活性剂的碱金属或铵盐,如下列钠盐和钾盐:月桂酰肌氨酸盐、肉豆蔻酰肌氨酸盐、棕榈酰肌氨酸盐、硬脂酰肌氨酸盐和油酰肌氨酸盐。所述肌氨酸盐表面活性剂在本发明组合物中可以按所述总组合物的重量计约0.1%至约2.5%,或约0.5%至约2%的含量存在。

[0159] 可用于本发明中的阳离子表面活性剂包括具有一条包含约8至18个碳原子的长烷基链的脂族季铵化合物衍生物,诸如月桂基三甲基氯化铵、氯化十六烷基吡啶、十六烷基三甲基溴化铵、二异丁基苯氧乙基二甲基苄基氯化铵、椰子烷基三甲基亚硝酸铵、氟化十六烷基吡啶;等等。优选的化合物是季铵氟化物,其描述于1970年10月20日授予Briner等人的美国专利3,535,421中,其中所述季铵氟化物具有洗涤剂特性。在本文所公开的组合物中,某些阳离子表面活性剂也可用作杀菌剂。

[0160] 可用于本发明组合物中的非离子表面活性剂包括由氧化亚烷基团(本身亲水的)与本身可为脂族或烷基芳族的有机疏水化合物缩合而产生的化合物。合适的非离子表面活性剂的示例包括聚丙二醇与环氧乙烷的加聚物(Pluronic)、烷基酚的聚环氧乙烷缩合物、衍生自环氧乙烷与环氧丙烷和1,2-乙二胺的反应产物的缩合的产物、脂族醇的环氧乙烷缩合物、酸、和酯、长链叔胺氧化物、长链叔膦氧化物、长链二烷基亚砷,以及这些物质的混合物。

[0161] 用于本发明中的两性离子合成表面活性剂包括脂族季铵、磺基琥珀酸和磺化化合物的衍生物,其中所述脂族基团可为直链或支化的,并且其中脂族取代基中的一个包含约8-18个碳原子,并且一个脂族取代基包含阴离子水增溶基团,例如羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。

[0162] 合适的甜菜碱表面活性剂公开在1993年1月19日授予Polefka等人的美国专利5,180,577中。典型的烷基二甲基甜菜碱包括癸基甜菜碱或2-(N-癸基-N,N-二甲基氨基)乙酸酯、椰油基甜菜碱或2-(N-椰油基-N,N-二甲基氨基)乙酸酯、十四烷基甜菜碱、棕榈基甜菜碱、月桂基甜菜碱、鲸蜡基甜菜碱、鲸蜡基甜菜碱、硬脂基甜菜碱等。酰氨基甜菜碱以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等为例。选择的甜菜碱优选为椰油酰氨基丙基甜菜碱,并且更优选为月桂酰氨基丙基甜菜碱。

[0163] 沉淀二氧化硅趋于减少口腔组合物的起泡。相比之下,具有低反应性的热处理沉淀二氧化硅不抑制起泡,或者不抑制起泡至沉淀二氧化硅的程度。与表面活性剂组分干扰的缺乏能够影响所使用的表面活性剂的量,其继而可影响其它变量。例如,如果需要较少的表面活性剂来实现消费者可接受的起泡,这可减少刺激(已知的SLS的消费者负面影响),或者可降低组合物pH,其可允许更好的氟化物摄取。

[0164] 在一些实施例中,添加聚合的矿物质表面活性剂以减轻这些化合物负面的美学效果。聚合的矿物质表面活性剂可以是有机磷酸酯聚合物,其在一些实施例中是磷酸烷基酯或其盐、乙氧基化的磷酸烷基酯及其盐、或非乙氧基化的磷酸烷基酯、或磷酸烷基酯或其盐的混合物。在一些实施例中,所述聚合的矿物质表面活性剂可以是聚羧酸酯或多磷酸盐或聚羧酸酯的共聚物如Gantrez。

[0165] 在一些实施例中,组合物可包含热处理的沉淀二氧化硅并且基本上不含SLS。基本上不含是指按所述组合物的重量计小于约.01%。在一些实施例中,所述组合物还可包含除SLS之外的表面活性剂,其选自:非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性表面活性剂、两性离子表面活性剂、以及它们的混合物。在一些实施例中,所述组合物还可包含螯合剂。在一些实施例中,所述表面活性剂可以是两性表面活性剂,例如甜菜碱。在一些实施例中,组合物可具有至少约80的PCR。在一些实施例中,表面活性剂可为至少约50%可用的。在一些实施例中,所述组合物具有按所述组合物的重量计小于3%的表面活性剂。在一些实施例中,所述组合物还可包含过氧化物源和/或酶。一些实施例可以是一种通过向受试者的口腔施用包含热处理的沉淀二氧化硅的口腔组合物来治疗口干病症的方法,其中所述组合物基本上不含月桂基硫酸钠。

[0166] 使用方法

[0167] 本发明还涉及清洁和抛光牙齿的方法。本发明的使用方法包括将试验者的牙釉质表面和口腔粘膜与根据本发明的口腔组合物接触。处理方法可以用牙粉刷洗,或用牙粉浆液或漱口水漱洗。其它方法包括将局部用的口腔凝胶、口喷剂、牙膏、牙粉、牙胶、牙粉、片剂、龈下凝胶、泡沫、坠子、口香糖、唇膏、海绵、牙线、凡士林凝胶、或义齿产品或其它形式与受试者的牙齿和口腔粘膜接触。根据所述实施例,所述口腔组合物可像牙膏那样频繁使用,或者可较不频繁地使用,例如每周一次,或者由专业人员以抛光糊剂或其它加强处理剂的形式使用。

[0168] 实例

[0169] 实例I

[0170] 热处理的沉淀二氧化硅

[0171] 在如以下表1中示出的时间和温度下,将可商购获得的沉淀二氧化硅材料的样品热处理。

[0172] 表1

[0173]

材料	%亚锡
Z-109	61.0
Z-109-2h@600°C	85.0
Z-119	42

Z-119-2h@600℃	75.5
Z-119-1min@900℃	74.0

[0174] Z-109和Z-119是可从Huber Corporation (USA) 商购获得的沉淀二氧化硅。在如在表1中可以看出,将沉淀二氧化硅Z-119在900°下处理约1分钟改善了与亚锡的相容性(随时间可用的亚锡离子的百分比),改善的程度与将相同材料在600℃下处理两小时的程度几乎相同。本发明因此以显著较低的能量成本提供相似的有益效果。

[0175] 实例II

[0176] 热处理的沉淀二氧化硅

[0177] 如以下表2中示出的时间和温度下,将可商购获得的沉淀二氧化硅材料的样品热处理。接着使用NMR来测定Q2、Q3和Q4硅烷醇的含量,将读数归一化为Q4。然后在60℃下一周后,通过测定亚锡-二氧化硅浆液中可用亚锡离子的量来测量在浆液中与亚锡的相容性。结果列于下表中,也就是在表2中。

[0178] 表2

[0179]

二氧化硅	时间	温度(℃)	Sn(%)	Q4 归一化值(%)*			Q4 归一化积分值**			
				Q2	Q3	Q4	Q2	Q3	Q4	总计
Z-119	无	无	51	7.28	62.54	30.18	3948	33903	16362	54213
Z-119	2h	200		7.45	57.9	34.65	3517	27339	16362	47218

[0180]

Z-119	2h	400	64	10.52	53.39	36.09	4768	24204	16362	45335
Z-119	2h	600	66	9.67	43.14	47.19	3352	14958	16362	34673
Z-119	2h	800	83	1.85	37.55	60.60	499	10137	16362	26998
Z-119	无	无	52							
Z-119	2min	800	64.2	13.89	44.7	41.41	5489	17666	16362	39517
Z-119	2min	900	75.5	13.31	50.03	36.67	5938	22324	16362	44624
Z-119	2min	1000	80-90	13.36	46.88	39.77	5495	19289	16362	41146
Z-109	无	无	71	7.71	64.04	28.25	8168	67801	29907	105875
Z-109	2min	600		14.07	48.02	37.91	11103	37883	29907	78892
Z-103	无	无		7.99	56.89	35.13	7361	52436	32377	92174
Z-103	2min	200		14.42	51.26	34.31	13610	48366	32377	94353

[0181] 本文所公开的量纲和值不应被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述值以及围绕该值功能上等等的范围。例如,所公开的量纲“40mm”旨在表示“约40mm”。

[0182] 具体实施方式中的所有引用文献的相关部分均以引用方式并入本文;任何文献的引用不可解释为是对其作为本发明的现有技术的认可。当本书面文献中术语的任何含义或定义与引入本文以供参考的文献中的术语的任何含义或定义冲突时,将以赋予本书面文献中的术语的含义或定义为准。

[0183] 尽管已经举例说明和描述了本发明的具体实施例,但是对于本领域技术人员来说显而易见的是,在不脱离本发明实质和范围的情况下可以作出各种改变和变型。因此,所附

权利要求书旨在涵盖本发明范围内的所有此类改变和变型。

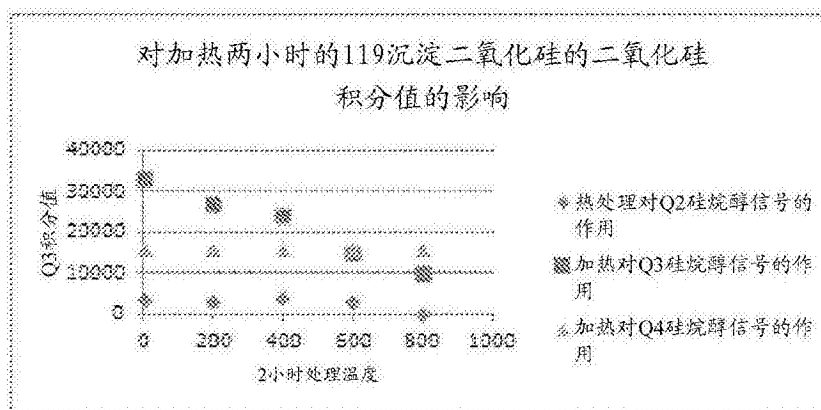


图1

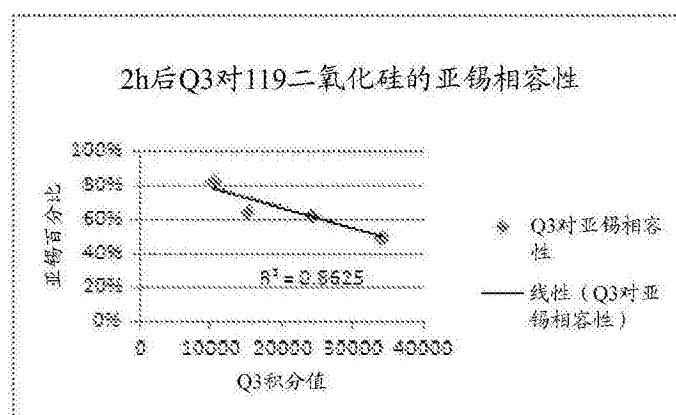


图2

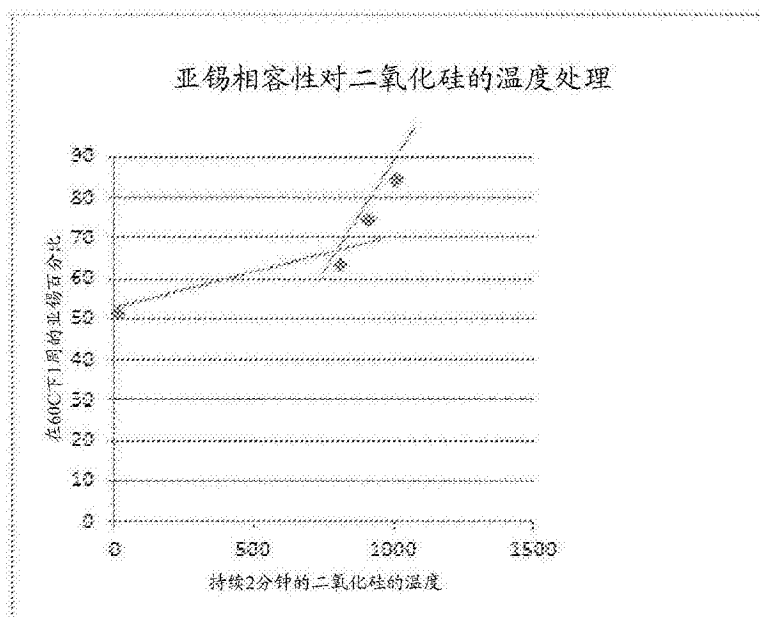


图3