

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 47/00

A61K 9/68 A61P 1/02



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97198898.6

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1137728C

[22] 申请日 1997.8.19 [21] 申请号 97198898.6

[30] 优先权

[32] 1996.8.20 [33] US [31] 08/704,420

[86] 国际申请 PCT/US97/14519 1997.8.19

[87] 国际公布 WO98/07448 英 1998.2.26

[85] 进入国家阶段日期 1999.4.16

[71] 专利权人 美国牙科协会健康基金

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 劳伦斯·C·乔 肖佐·塔卡吉

杰拉尔德·L·沃格尔

审查员 李 钢

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元

权利要求书 3 页 说明书 18 页

[54] 发明名称 防龋口香糖、糖果、凝胶、牙膏和
洁齿剂

[57] 摘要

本发明涉及防龋释放载体，特别是口香糖、糖果、蜜饯、牙膏、洁齿剂和凝胶。本发明特别提供了口香糖、糖果、蜜饯、牙膏、洁齿剂和凝胶，它们含有少量无毒可溶性钙和磷酸盐化合物作为添加剂，从而使得钙和磷酸根离子在不小于 5 分钟的时间内渐渐持续释放到口腔中。本发明提供了可释放磷酸钙离子，该磷酸钙离子可部分地扩散到脱矿质牙釉或牙质中，从而再矿化或修补龋齿损伤、牙菌斑、开口牙质小管和露置牙质。由此，本发明也提供了用于再矿化牙齿和降低或根除在摄入蔗糖后于牙菌斑中激发生龋的药剂和方法。本发明制剂可在不使用氟化物的条件下产生有效的防龋作用。另外，本发明制剂可用于过敏性牙齿脱敏。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种组合物，包含口香糖微溶磷酸钙盐，所述磷酸钙盐选自 α -磷酸三钙、磷酸四钙、无水磷酸二钙、磷酸二钙二水合物和磷酸八钙。
- 5 2. 根据权利要求1的组合物，其中磷酸钙含量为组合物重量的0.5至10%。
3. 根据权利要求2的组合物，其中磷酸钙含量为组合物重量的1至5%。
4. 根据权利要求1的组合物，其中磷酸钙盐的粒度小于 $50\mu\text{m}$ 。
- 10 5. 根据权利要求4的组合物，其中磷酸钙盐的粒度为1至 $20\mu\text{m}$ 。
6. 根据权利要求1的组合物，其中口香糖为酸性。
7. 一种口香糖组合物，包含口香糖、钙化合物和磷酸盐，所述的口香糖能释放钙和磷酸根离子进入唾液。
8. 根据权利要求7的口香糖组合物，其中口香糖为酸性。
- 15 9. 根据权利要求7的口香糖组合物，其中口香糖为中性。
10. 根据权利要求7的口香糖组合物，其中钙化合物选自乙酸钙和氯化钙。
11. 根据权利要求7的口香糖组合物，其中钙化合物为微溶性。
12. 根据权利要求11的口香糖组合物，其中钙化合物选自甘油磷酸、
- 20 乳酸、葡糖酸和富马酸的钙盐。
13. 根据权利要求7的口香糖组合物，其中钙化合物含量为口香糖组合物重量的0.5至10%。
14. 根据权利要求13的口香糖组合物，其中钙化合物含量为口香糖组合物重量的1至5%。
- 25 15. 根据权利要求7的口香糖组合物，其中钙化合物的粒度小于 $50\mu\text{m}$ 。
16. 根据权利要求7的口香糖组合物，其中钙化合物的粒度为1至 $20\mu\text{m}$ 。
17. 根据权利要求7的口香糖组合物，其中磷酸盐选自 Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 和 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。
- 30 18. 根据权利要求7的口香糖组合物，其中磷酸盐含量为0.5至10% (重量)。

19. 根据权利要求7的口香糖组合物,其中磷酸盐的粒度小于 $50\mu\text{m}$ 。
20. 根据权利要求19的口香糖组合物,其中磷酸盐的粒度为1至 $20\mu\text{m}$ 。
21. 一种组合物,包含糖果或蜜饯和选自下列的磷酸钙盐: α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙、磷酸四钙、一价碱性磷酸一钙、无水磷酸二钙、磷酸二钙二水合物和磷酸八钙及其混合物。
22. 根据权利要求21的组合物,其中组合物为无糖。
23. 根据权利要求21的组合物,其中磷酸钙盐含量为组合物重量的0.5至10%。
24. 根据权利要求21的组合物,其中磷酸钙盐含量为组合物重量的1至5%。
25. 根据权利要求21的组合物,其中磷酸钙盐的粒度小于 $50\mu\text{m}$ 。
26. 根据权利要求21的组合物,其中磷酸钙盐的粒度为1至 $20\mu\text{m}$ 。
27. 一种组合物,包含糖果或蜜饯钙化合物和磷酸盐。
28. 根据权利要求27的组合物,其中糖果或蜜饯为无糖。
29. 根据权利要求27的组合物,其中钙化合物选自乙酸钙和氯化钙。
30. 根据权利要求27的组合物,其中钙化合物为微溶性。
31. 根据权利要求27的组合物,其中钙化合物选自甘油磷酸、乳酸、葡萄糖酸和富马酸的钙盐。
32. 根据权利要求27的组合物,其中钙化合物含量为组合物重量的0.5至10%。
33. 根据权利要求27的组合物,其中钙化合物含量为组合物重量的1至5%。
34. 根据权利要求27的组合物,其中钙化合物的粒度小于 $50\mu\text{m}$ 。
35. 根据权利要求34的组合物,其中钙化合物的粒度为1至 $20\mu\text{m}$ 。
36. 根据权利要求27的组合物,其中磷酸盐选自 Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 和 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。
37. 根据权利要求27的组合物,其中磷酸盐含量为组合物的0.5至10%。
38. 根据权利要求27的组合物,其中磷酸盐的粒度小于 $50\mu\text{m}$ 。
39. 根据权利要求38的组合物,其中磷酸盐的粒度为1至 $20\mu\text{m}$ 。
40. 一种再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂,包含选自下列的磷酸钙盐:磷

酸四钙、 α -磷酸三钙和磷酸一钙。

41. 权利要求 40 再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂由干性粉末成分制得。

42. 根据权利要求 40 的再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中磷酸钙盐含量为 0.5 至 10% (重量)。

43. 根据权利要求 42 的再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中磷酸钙盐含量为 1 至 5% (重量)。

44. 根据权利要求 40 的再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中磷酸钙盐的粒度小于 $50\mu\text{m}$ 。

45. 根据权利要求 44 的再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中磷酸钙盐的粒度为 1 至 $20\mu\text{m}$ 。

46. 一种再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，含有第一微溶钙化合物组分，第二磷酸盐组分，其中第一组分与第二组分结合在一起形成所述组合物。

47. 根据权利要求 46 的再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中所述的第一微溶钙化合物组分选自甘油磷酸、乳酸、葡糖酸和富马酸的钙盐。

48. 根据权利要求 46 的再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中所述的第一微溶钙化合物组分含量为 0.5 至 10% (重量)。

49. 根据权利要求 48 的再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中所述的第一微溶钙化合物组分含量为 1 至 5% (重量)。

50. 根据权利要求 46 的再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中第一微溶钙化合物组分的粒度小于 $50\mu\text{m}$ 。

51. 根据权利要求 50 的再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中第一微溶钙化合物组分的粒度为 1 至 $20\mu\text{m}$ 。

52. 根据权利要求 46 的再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中所述第二磷酸盐组分选自 Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 和 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。

53. 根据权利要求 46 的再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中所述的第二磷酸盐组分含量为 0.5 至 10% (重量)。

54. 根据权利要求 46 的再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中所述的第二磷酸盐组分的粒度小于 $50\mu\text{m}$ 。

55. 根据权利要求 54 的再矿化凝胶、牙膏或洁牙剂，其中所述的第二磷酸盐组分的粒度为 1 至 $20\mu\text{m}$ 。

防龋口香糖、糖果、凝胶、牙膏和洁齿剂

- 5 本发明是由在 NIDR 至 ADAHF 期间的 DE05354 和 DE10840 基金部分支持的研究活动中完成的, 该发明在标准技术国家研究院(National Institute of Standards and Technology)里进行。政府在本发明中可具有某些权利。

发明背景

10 发明领域

- 本发明包括在口香糖、糖果、蜜饯、凝胶、牙膏或洁齿剂中使用无毒微溶性钙和磷酸盐化合物作为添加剂, 可使钙和磷酸根离子在适当治疗有效期内渐渐持续释放到口腔中。释放的磷酸钙离子可扩散到部分脱矿质牙釉或牙质中, 从而再矿化和修补龋齿损伤。释放的磷酸钙离子也可扩散到
- 15 牙菌斑中, 从而使牙齿再矿化和降低或根除在摄入蔗糖后于牙菌斑中激发生龋。由此这些制剂可在不使用氯化物的条件下产生有效的防龋作用。释放的磷酸钙离子还可在开口牙质小管内部和在露置牙质表面沉积磷酸钙矿物质, 从而使过敏性牙齿脱敏。这些试剂具有小量副作用, 用户只需要稍加留心。

20

相关现有技术概述

- 在患者稍加留心的条件下, 口香糖可延长试剂与牙齿的接触时间, 由此是一种可用于向牙齿释放治疗剂的有效载体。尽管人们已经认识到需要利用口香糖作为牙齿释放性防龋试剂的载体, 但在现有技术中却没有研制
- 25 出有效的防龋口香糖。

- Edgar 和 Geddes(1990, *Br. Dent. J.* 24: 173-176)综述了现有技术试图在口香糖中利用有效防龋试剂的效果。例如, 使用剂量为 7.5%(重量)的磷酸二钙二水合物(DCOD; $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 评价了其对唾液中钙(Ca)和磷酸盐(PO_4)浓度的作用(Pickel 和 Bilotti, 1965, *J. Alabama Med. Soc.* 2: 286-
- 30 287)。两项不同的临床研究(Finn 和 Jamison, 1967, *J. Amer. Dent. Assoc.* 74: 987-995; Richardson 等人, 1972, *J. Canad. Dent. Assoc.* 6: 213-218)评价了含

有 10%(重量)DCPD 的口香糖的防龋作用。Richardson 的研究结果表明: 尽管糖-DCPD 口香糖所产生的龋齿划痕低于只含糖的口香糖, 但糖-DCPD 口香糖的生龋能力与不含糖的口香糖的生龋能力相当。在该研究中作为防龋口香糖添加剂的 DCPD 的有效性限度在现有技术中证明 DCPD 在作为防龋剂方面是无效的。该研究的结果表明, 在现有技术中, 使用含有磷酸钙口香糖作为防龋剂的效果或活性很小。

最近, 评价了在泡泡糖中使用两种新的磷酸钙添加剂以增加唾液矿物饱和度和/或增强唾液分泌方面的有效性的可行性(Chow 等人, 1994, 牙科研究杂志(*J. Dent. Res.*) 73: 26-32)。在这些体内研究中, 磷酸二氢钙一水合物(MCPM; $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)和无水磷酸氢钙(DCPA; CaHPO_4)与磷酸四钙(TTCP; $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$)的等摩尔混合物被用作口香糖添加剂。这些研究表明, MCPM 和 DCPA/TTCP 口香糖在咀嚼 16 分钟时间内可增加唾液中钙和磷酸盐的浓度。其增加的程度远大于由含 DCPD 的口香糖所产生的程度, 这两种实验口香糖均能显著地增加牙齿矿物质的饱和度, 而且由 DCPA/TTCP 口香糖所产生的饱和度增加更大。

Tung 的美国专利 5,037,639、5,268,167、5,427,768 和 5,437,857 公开且要求保护使用无定形磷酸钙($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)及其衍生物作为用于牙齿再矿化的口香糖添加剂。但是, ACP 口香糖实际上可使牙齿再矿化的事实却没有公开。

尽管上述有些添加剂在某些条件下具有一定的效力, 但其缺点也彼此相关。DCPA/TTCP 混合物需要复杂的制备方法: TTCP 必须在高温(1500 °C)炉窑中制备, 然后在将磷酸钙盐研磨成所需颗粒度之后与市购 DCPA 混合。ACP 化合物应当在水系中沉淀, 由此可获得不同的组分且具有相对不同的粒度。再者, ACP 在胶基或凝胶中的稳定性似乎是有限的, 因此为了获得所需的货架期, 需要加入稳定剂。

人们已经研究了其它含钙化合物就地再矿化牙齿的效果。Greenberg 的美国专利 5,378,131 使用甘油磷酸钙作为牙科保健的口香糖添加剂。该专利还公开了使用其它几种钙化合物, 包括乳酸钙和葡糖酸钙, 从而在其用作口香糖添加剂时可获得防龋效果。尽管如此, 含有钙化合物作为添加剂的口香糖仅仅能够升高唾液中的钙浓度。事实上, 由于随着口香糖刺激使得唾液分泌增多, 唾液中磷酸盐含量降低, 因此咀嚼含钙口香糖后磷酸盐

浓度将会降低(Chow 等人, 同上)。Greenberg 所公开的这些含钙口香糖能够止龋, 而不能防龋。由此, 在该领域中需要一种载体, 为了提供在现有技术的公知口香糖中所没有发现过的防龋作用, 该载体在升高钙离子浓度的同时, 能够向口腔中释放磷酸根离子。

- 5 与所认识的将口香糖作为释放防龋剂的载体需求比, 一般不将糖果看成是向口腔环境释放钙和磷酸根离子的手段。其主要原因在于作为糖果主要成分的糖是龋齿的主要罪魁祸首。但是, 由于无糖糖果(即糖果不含大量可发酵的碳水化合物)的问世, 所以糖果可以是释放龋齿治疗剂的有效手段。

10 发明概要

本发明提供了口香糖、无糖糖果和蜜饯、凝胶、牙膏和洁齿剂, 它们可制成向人类患者的口腔释放钙和磷酸根离子。

- 第一方面, 本发明提供了一种含有磷酸钙的组合物, 该组合物包含酸性口香糖且进一步含有微溶磷酸钙盐。在最优选的实施方案中, 磷酸钙盐
15 为 α -磷酸三钙、在其它优选的实施方案中, 磷酸钙盐可为无水磷酸二钙、磷酸二钙二水合物、磷酸八钙或磷酸四钙。优选地, 微溶磷酸钙占口香糖制剂大约 0.5 至大约 10%(重量)。更优选地, 微溶磷酸钙占口香糖制剂大约 1 至大约 5 wt%。在本发明的口香糖中, 所提供的微溶磷酸钙盐的粒度小于大约 50 μm , 更优选粒度为大约 1 至大约 20 μm 。

- 20 第二方面, 本发明提供了一种含有磷酸钙的口香糖, 该口香糖包含钙化合物和磷酸盐。在优选的实施方案中, 口香糖为酸性口香糖。在另一优选的实施方案中, 口香糖为中性口香糖。在再一优选的实施方案中, 钙化合物为微溶钙化合物。在这类实施方案中, 微溶钙化合物为甘油磷酸、乳酸、葡糖酸或富马酸的钙盐。在其它实施方案中, 钙化合物为可溶性化合物,
25 且优选乙酸钙或氯化钙。在这些实施方案中, 口香糖被制成能够从可溶性钙化合物中缓慢释放钙离子, 钙离子可在 5 至 15 分钟时间内释放。

- 优选地, 本发明第二方面提供的口香糖被制成含有口香糖重量的大约 0.5 至 10%(重量)钙化合物。更优选地, 钙化合物为口香糖的大约 1 至大约 5%(重量)。另外, 本发明这一方面的口香糖中提供的钙化合物具有小于
30 50 μm 的粒度, 更优选大约 1 至大约 20 μm 。

本发明这一方面所提供的口香糖还可制成含有磷酸盐。优选的磷酸盐

可包括但不局限于 Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 和 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。优选地，本发明这一方面的口香糖可被制成包含口香糖的大约 0.5 至 10%(重量)的磷酸盐。更优选地，磷酸盐占口香糖大约 1 至大约 5%(重量)。另外，本发明这一方面提供磷酸盐具有小于 $50\mu\text{m}$ 的粒度，更优选大约 1 至大约 $20\mu\text{m}$ 。

- 5 第三方面，本发明提供了一种含有磷酸钙的组合物，该组合物可包括糖果或蜜饯，且可进一步包括磷酸钙盐。在优选的实施方案中，糖果或蜜饯为无糖。在最优选的实施方案中，磷酸钙盐为 α -磷酸三钙。在其它优选的实施方案中，磷酸钙盐为 β -磷酸三钙、单碱磷酸一钙、无水磷酸二钙、磷酸二钙二水合物、磷酸八钙、磷酸四钙及混合物，以及它们的组合物。优选地，磷酸钙盐含量为糖果制剂的大约 0.5 至大约 10%(重量)。更优选地，磷酸钙盐含量为糖果制剂的大约 1 至大约 5%(重量)。在本发明无糖糖果中，磷酸钙盐粒度小于大约 $50\mu\text{m}$ ，更优选具有大约 1 至大约 $20\mu\text{m}$ 的粒度。微溶磷酸钙盐是适当的，但由于本发明优选的糖果和蜜饯组合物已在这里详细描述过，所以本发明中该实施方案中的微溶磷酸钙盐也不是必须的。尽管优选无糖糖果和蜜饯，但使用糖(特别是蔗糖)制得的含有磷酸钙盐的本发明糖果和蜜饯应当属于本发明范围。在这类优选的实施方案，人们应当可以认识到，本发明糖果和蜜饯中的磷酸钙成分的止龋和再矿化优点胜过糖的生龋倾向。
- 10 15

- 第四方面，本发明提供了一种含有磷酸钙的糖果或蜜饯，它们包含钙化合物和磷酸盐。在优选的实施方案中，糖果或蜜饯为无糖。在优选的实施方案中，钙化合物为甘油磷酸、乳酸、葡萄糖酸或富马酸的微溶钙盐。在其它优选的实施方案中，钙化合物为可溶性化合物，优选乙酸钙或氯化钙。在这些实施方案中，糖果可制成从可溶钙化合物中缓慢释放钙离子，从而使钙离子在 5 至 15 分钟内释放。
- 20

- 25 优选地，本发明这一方面提供的糖果可制成含有糖果的大约 0.5 至 10%(重量)的钙化合物。更优选地，该化合物含量为糖果的大约 1 至大约 5%(重量)。另外，本发明这一方面提供中提供的钙化合物粒度为小于 $50\mu\text{m}$ ，更优选大约 1 至大约 $20\mu\text{m}$ 。

- 本发明这一方面的糖果也可制成含有磷酸盐。优选的磷酸盐可包括但不局限于 Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 和 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。优选地，本发明这一方面的糖果可被制成包含大约 0.5 至 10%(重量)的磷酸盐。更优选地，磷酸
- 30

盐占糖果大约 1 至大约 5%(重量)。另外, 本发明这一方面糖果中的磷酸盐具有小于 $50\mu\text{m}$ 的粒度, 更优选大约 1 至大约 $20\mu\text{m}$ 。

尽管优选无糖糖果和蜜饯, 但使用糖(特别是蔗糖)制得的含有磷酸钙的本发明糖果和蜜饯应当属于本发明范围。

- 5 第五方面, 本发明提供了一种含有磷酸钙的再矿化凝胶, 该凝胶包含选自 α -磷酸三钙、磷酸四钙和磷酸一钙一水合物的磷酸钙化合物。本发明含有这些磷酸钙化合物的实施方案中的一些是以磷酸钙化合物和任意其它凝胶成分的干性混合物所提供的, 在使用前, 通过立刻滴加水或其它含有液体的有利添加剂(如香料等), 重新组成凝胶。在本发明这一方面的其它实
- 10 施方案中, 提供了包含微溶钙化合物的凝胶和包含磷酸盐的凝胶的组合。在优选的实施方案中, 凝胶为羧甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素。在另一优选的实施方案中, 微溶钙化合物为甘油磷酸、乳酸、葡糖酸或富马酸的钙盐。

- 优选地, 本发明这一方面提供的凝胶可制成含有凝胶的大约 0.5 至
- 15 10%(重量)的微溶钙化合物。更优选地, 微溶钙化合物的含量为凝胶的大约 1 至大约 5%(重量)。另外, 本发明这一方面凝胶中提供的微溶钙化合物粒度小于 $50\mu\text{m}$, 更优选大约 1 至大约 $20\mu\text{m}$ 。

- 本发明这一方面的组合凝胶也可制成包含磷酸盐的凝胶。优选的磷酸盐包括但不限于 Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 和 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。优选地, 本
- 20 发明这一方面的再矿化凝胶可被制成包含凝胶的大约 0.5 至 10%(重量)的磷酸盐。更优选地, 磷酸盐占凝胶大约 1 至大约 5%(重量)。另外, 本发明这一方面凝胶中的磷酸盐具有小于 $50\mu\text{m}$ 的粒度, 更优选大约 1 至大约 $20\mu\text{m}$ 。

- 在优选的实施方案中, 本发明提供的凝胶可分别制成含钙凝胶和含磷
- 25 酸盐凝胶, 并且直至使用前一直保持彼此独立。为了使用, 凝胶被混合并应用于牙齿, 包括牙齿的咬合面、邻近部、颈部和平滑表面。本发明提供的牙齿材料再矿化是通过将本发明的凝胶与牙齿表面保持接触大约 5 分钟至大约 12 小时或过夜而完成的。本发明凝胶还包含高分子量晶体生长抑制剂, 包括成胶剂。氟离子也可有利地加入到这类凝胶中去。

- 30 第六方面, 本发明提供了一种含有磷酸钙的牙膏或洁齿剂。在优选的实施方案中, 本发明这一方面的牙膏和洁齿剂包含选自 α -磷酸三钙、磷酸

四钙和磷酸一钙一水合物的磷酸钙化合物。本发明含有这些磷酸钙化合物的实施方案中的一些是以磷酸钙化合物和任意其它凝胶成分的干性混合物所提供的, 在使用前, 通过立刻滴加水或其它含有液体的有利添加剂(如香料等), 重新组成凝胶。在另外优选的实施方案中, 本发明洁齿剂和牙膏包

5 含两种洁牙牙膏, 即含有微溶钙化合物的一种洁牙牙膏和含有磷酸盐的另一种洁牙牙膏的组合。除了这些洁牙剂中的微溶钙和磷酸盐成分, 本发明洁牙剂还包含如氟化合物类的活性成分以及洁牙剂的常规成分。在优选的实施方案中, 微溶钙化合物为甘油磷酸、乳酸、葡糖酸或富马酸的钙盐。

优选地, 本发明这一方面提供的牙膏和洁牙剂可制成含有牙膏或洁牙

10 剂的大约 0.5 至 10%(重量)的磷酸钙盐或微溶钙化合物。更优选地, 微溶钙化合物占牙膏和洁牙剂大约 1 至大约 5%(重量)。另外, 本发明这一方面的牙膏和洁牙剂中微溶钙化合物的粒度小于 $50\mu\text{m}$, 更优选大约 1 至大约 $20\mu\text{m}$ 。

作为组合制剂的本发明这一方面的牙膏和洁牙剂的实施方案可被制成

15 包括含磷酸盐的牙膏或洁牙剂。优选的磷酸盐包括但不限于 Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 和 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。优选地, 本发明这一方面的牙膏和洁牙剂被制成包含大约 0.5 至 10%(重量)的磷酸盐。更优选地, 磷酸盐含量为大约 1 至大约 5%(重量)。另外, 本发明这一方面牙膏和洁牙剂中的磷酸盐具有小于 $50\mu\text{m}$ 的粒度, 更优选大约 1 至大约 $20\mu\text{m}$ 。

20 本发明提供的牙膏和洁牙剂可分别制成含微溶钙洁牙剂和含磷酸盐洁牙剂, 并且直至使用前一直保持彼此独立。为了使用, 牙膏和洁牙剂被合并应用于牙齿, 包括牙齿的咬合面、邻近部、颈部和平滑表面。本发明提供的牙齿材料再矿化是通过将本发明的牙膏和洁牙剂与牙齿表面保持接触大约 1 至大约 5 分钟而完成的。氟离子也可有利地加入到这类牙膏和洁

25 牙剂中去。本发明牙膏和洁牙剂也可有利地包含大分子晶体生长抑制剂, 优选纤维素类化合物, 更优选羧甲基纤维素, 或另外含有焦磷酸钠和焦磷酸钾。

本发明还提供了再矿化牙齿而降低或消除龋齿和其它牙科疾病的方法。在本发明方法中, 人类患者可简单地咀嚼本发明口香糖、糖果或蜜饯,

30 使用牙膏或洁牙剂或应用本发明凝胶, 从而向口腔中或向牙齿上释放钙或磷酸根离子。在优选的实施方案中, 口香糖被咀嚼, 糖果或蜜饯被咀嚼或

被用作锭剂, 使用牙膏或洁牙剂或应用凝胶大约 1 至大约 5 分钟, 更优选大约 3 至大约 10 分钟, 最优选大约 5 至大约 15 或 20 分钟, 从而使得向口腔中释放钙和磷酸根离子或与牙齿相接触。在优选的实施方案中, 可应用本发明凝胶或保持与牙齿接触大约 8 小时或接触过夜。

- 5 本发明方法的优选用途是将其用于再矿化人们牙齿损伤。本发明方法的另一优选用途是将其用于再矿化人类牙菌斑。本发明方法再一优选的用途是将其用于减少人类牙齿生龋。本发明方法还优选用于脱敏过敏性人类牙齿, 用于再矿化人类牙齿的开口牙质小管和露置牙质表面。

- 10 在本申请说明书下述部分中更详细地描述了本发明口香糖、糖果、蜜饯、牙膏、洁牙剂和凝胶的一些优选实施方案, 以及详细描述了将这些实施方案用于治疗 and 再矿化牙齿的有效用途。

发明详述

- 15 人们早已知道, 羟基磷灰石具有人骨和牙的基本性能。大量研究的目的在于通过在初发性牙损伤(包括斑垢)上沉积羟基磷灰石, 使得所述损伤再矿化, 因此在损伤部位将羟基磷灰石掺入到牙结构中去。

- 20 牙釉质的再矿化已通过体内和体外实验进行。这些研究涉及唾液和羟基磷灰石过饱和合成溶液的再矿化性能。这里所提供的口香糖、糖果和蜜饯、牙膏、洁齿剂及凝胶可用作体内向牙齿释放沉积羟基磷灰石磷酸钙组合物的载体。这些释放载体的优点在于磷酸钙和向口腔释放钙和磷酸根离子的化合物在口香糖、糖果、蜜饯、牙膏、洁齿剂和凝胶中是以简单的混合物形式提供的, 这是因为向牙齿释放可简单地通过人们使用本发明释放载体(如通过咀嚼含磷酸钙的口香糖、糖果和蜜饯或糖果使用含磷酸钙的牙膏、洁齿剂和凝胶)而获得。

- 25 释放钙和磷酸根离子的化合物可选自大量的市购化合物或选自在另外场合下被认为是食品添加剂的其它化合物。本发明所涉及的所有这类添加剂应当无毒。为了本发明的目的, 术语“无毒”与可接受和已建立的安全含义相一致, 例如食品药物管理局(FDA)所描述的“一般认为安全”。在这些定义中另外也包括有时加入到食品中的化合物以及在其使用条件下被认为
30 是安全的化合物。本发明添加剂(包括钙和磷酸盐)应当无毒, 足以在常规基础水平上口服, 而且在所需的货架期内稳定。

优选的释放钙离子的化合物为生物相容酸的微溶含钙盐及其它碱性钙化合物，如在中性 pH 条件下溶解度大于约 0.1% 且小于约 10% 的钙化合物。微溶钙盐包括但不限于：葡糖酸、甘油磷酸、乳酸和富马酸的钙盐， $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 CaO ，磷酸一钙，无水磷酸二钙，磷酸二钙二水合物， α -磷酸三钙，磷酸八钙，磷酸四钙及其混合物。

两个主要类别的口香糖是本发明有用的成分：中性 pH 口香糖和酸性 pH 口香糖。酸性 pH 口香糖包括水果香型口香糖和泡泡糖。中性 pH 口香糖包括所有薄荷香型口香糖和一些其它非水果香型口香糖。现发现：正如下述表 III 所示，除非口香糖在唾液中具有酸性 pH 及能够产生酸性 pH (即 pH 小于 7.0)，所试验的磷酸钙化合物(磷酸一钙一水合物除外)中没有一种能够释放钙或磷酸根离子。这一新的发现可用来解释为什么先前报道含有磷酸二钙二水合物的薄荷香型(中性 pH)口香糖仅仅显示出有限的防龋效果(参见 Finn 和 Jamison, 1967, 同上; 及 Richardson 等人, 1972, 同上)。相反地，发现磷酸一钙一水合物(MCPM)能够从非酸性口香糖中向唾液释放钙和磷酸根离子(表 III)。但是，MCPM 酸性能够产生一种与一些口香糖味道不相容的辛辣气味。另外，如果口香糖中含有大于 2 或 3% MCPM，则在品尝之后产生一种令人难闻的气味。因此大多数有用的含磷酸钙口香糖为酸性 pH 口香糖，这只代表少量消费的口香糖。

但是，现惊奇地发现，在某些条件下，特别是通过向口香糖中分别加入含钙和含磷酸盐化合物，中性口香糖能够释放防龋磷酸钙试剂。几种无毒钙化合物为微溶化合物，当被用作口香糖添加剂时，可允许向唾液中渐渐连续地释放钙离子(参见表 IV)。这些化合物包括葡糖酸、乳酸、富马酸和甘油磷酸的钙盐。与磷酸钙不同，这些含钙化合物的溶解度基本上与 pH 无关，因此这些添加剂能够在酸性和中性 pH 口香糖中均能发挥良好的作用。为了获得显著的钙离子释放，钙源化合物在中性 pH 条件下的溶解度应当大于 0.5%；优选等于或大于 2% 的溶解度。优选钙盐为微溶，即在中性 pH 条件下的溶解度小于 10%。碳酸钙以及柠檬酸钙和酒石酸钙(两种常用食用酸的钙盐)的溶解度太小，不能产生有效的释放(参见表 IV)。另一方面，由于溶解度很高的含钙化合物(如乙酸钙和氯化钙)不能从口香糖中持续释放钙离子，所以它们的用途非常有限。(但是，可溶性钙化合物可与本发明的其它释放载体一起使用，所述其它释放载体包括糖果和蜜饯，溶解这类

载体需要花费 5 分钟或更长的时间。)

通过加入作为第二添加剂的无毒磷酸盐,可显著地增强本发明释放钙离子化合物的防龋作用。优选的磷酸盐包括磷酸钠(为了维持 pH 7,所述磷酸盐最优选包含等摩尔的 Na_2HPO_4 和 NaH_2PO_4 混合物)。向本发明释放钙离子添加剂中加入磷酸钠,可获得能够在体内牙齿表面沉积磷酸钙矿物质(包括羟基磷灰石)所需的钙和磷酸根离子的释放(参见表 IV)。在另一实施方案中,微溶钙源化合物可与磷酸钙盐(如 MCPM)混合,所述磷酸钙盐可当作钙和磷酸根离子的来源。

本发明糖果和蜜饯可优选地包含增甜剂,如山梨醇、甘露醇、天冬甜素和糖精。本发明还提供了含糖(特别是蔗糖、果糖、葡萄糖及其组合物)糖果和蜜饯。可加入本身为酸性的香味剂,如柑橘及其它香味剂,从而提供上述有利酸性环境。另外,溶解度高于用于本发明口香糖和洁牙剂中的钙化合物的那些钙化合物可用于这里所述的糖果和蜜饯中;这类钙化合物的非限定性实施例包括氯化钙和乙酸钙。优选的本发明糖果为非咀嚼性硬糖块。本发明糖果和蜜饯中所含的钙和磷酸盐化合物的颗粒均匀分布在糖果或蜜饯中。在优选的实施方案中,本发明糖果和蜜饯被制成钙和磷酸根离子在溶解时从糖果和蜜饯中释放出来。人们应当可以理解,钙和磷酸根离子的释放速率取决于它们在糖果和蜜饯中的浓度和分布,且取决于糖果和蜜饯的溶解速率,同时也取决于糖果或蜜饯的表面积及其组成。在这些制剂中,与糖果或蜜饯的溶解速率相比,含钙和磷酸盐化合物的溶解度对钙和磷酸根离子的释放速率的贡献相对要小一些。基于这些参数,本领域技术人员可由此形成钙和磷酸根离子的释放动力学。

本发明再矿化凝胶可包含食品中常用的无毒成胶化合物,它们包括但不限于琼脂、明胶、羧甲基纤维素、甲壳素(chitin)、金合欢胶、阿拉伯胶、黄蓍胶(gum xanthum)、羟乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。本发明凝胶可制成中性 pH 值,避免在长时间暴露后对口腔组织的刺激。各种凝胶也可包含足够量的水或其它水溶液,从而产生所需的稠度,所述凝胶还可包含高分子量的生长抑制剂及香味剂和着色剂。正如上文所讨论,高分子量生长抑制剂包括成胶剂本身,也可包括磷蛋白(如 Termine & Conn, 1976, *Calcif. Tiss. Res.* 22: 149-157 中所公开的磷蛋白)、多元羧酸盐(如 Howie-Meyers 等人, 1995, Mineral Scale Formation and Inhibition, Amjad. 编辑,

Plenum Press: New York, Ch. 15, pp. 169-182 中所公开的多元羧酸盐)和多磷酸化聚乙烯醇(如 Shimabayashi 等人, 1995, Mineral Scale Formation and Inhibition, Amjad.编辑, Plenum Press: New York, Ch. 14, pp. 157-168 中所公开的多磷酸化聚乙烯醇)。这类凝胶也可包含如上文本发明口香糖中所述的微溶钙盐或磷酸盐。

本发明含磷酸钙凝胶可优选地以含有磷酸钙化合物的干粉及任意干性香味剂、增甜剂、成胶剂提供, 其它成分如上文所述。在这些实施方案中, 凝胶可通过添加水或其它包含有利添加剂(如着色剂、香味剂、增甜剂、成胶剂等)的液体而构成。

10 本发明洁牙剂和牙膏包含洁牙剂和牙膏的常规成分, 包括但不限于增甜剂, 如山梨醇或糖精; 研磨剂, 如水合硅石; 发泡剂, 如月桂基硫酸钠; 粘合剂, 如各种形式的纤维素或凝胶; 润滑剂, 如甘油; 颜料增白剂, 如氧化钛; 食品着色剂和水。

与本发明凝胶类似, 本发明洁牙剂和牙膏可有利地以含有磷酸钙化合物的干性粉末及任意干性香味剂、增甜剂、成胶剂和其它上述成分而提供。在这些实施方案中, 凝胶可通过添加水或其它包含有利添加剂(如着色剂、香味剂、增甜剂、成胶剂等)的液体而构成。

在牙科应用中特别有效的添加剂为含有氟化物的化合物。在本发明牙膏和凝胶实施方案中, 可加入足量的氟化物盐以增加 HA 和氟磷灰石的形成速度, 所述氟化物盐包括 NaF、CaF₂、SnF₂、Na₂PO₃F 或 Na₂SiF₆。优选地, 本发明实施方案中氟化物含量可为大约 200 至 2200ppm。在使用本发明牙膏凝胶过程中所释放的氟化物总量为 0.05 至 10mg。

在使用本发明口香糖中, 从口香糖、糖果或其它本发明释放载体中持续释放钙和磷酸根离子的时间应当维持在至少大约 3-5 分钟, 优选至少大约 3-10 分钟, 最优选至少大约 3-15 分钟。

下列实施例将进一步说明本发明的某些优选实施方案, 但其本质不是限制本发明范围。

实施例

30 制备含有磷酸钙的口香糖

按照下述方法制备含有磷酸钙的口香糖。作为食品级化学品的乳酸

钙、葡糖酸钙、甘油磷酸钙、一价碱性磷酸一钙(monocalcium phosphate monobasic)、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠均可通过市购。通过在 1200 ℃ 下加热含有 2 mol 市购 DCPA 和 1 mol 市购碳酸钙(CaCO₃)的混合物 6 小时，制备α-磷酸三钙(α-TCP)。所使用的口香糖为 LifeSaver®薄荷口香糖(中性 pH 口香糖)或 LifeSaver®葡萄香型口香糖(酸性 pH 口香糖)。通过将磷酸钙添加剂均匀分散于对照口香糖中去的方法制备实验口香糖。

钙和磷酸根离子从口香糖中释放至唾液中

根据下述方法测定受试者在咀嚼本发明含磷酸钙口香糖时，口香糖向口腔中释放钙和磷酸根离子的能力。三位具有正常唾液流(每分钟≥ 0.2ml 唾液)的受试者咀嚼含有或不含有磷酸钙的各种口香糖制剂 0-16 分钟。在 0-2 分钟或 14-16 分钟时间间隔内采集唾液样品。利用钙电极测定唾液样品中钙离子的浓度(Orion; 参见 Vogel 等人, 1987, 牙科研究杂志(J. Dent. Res.)66; 1691-1697); 利用分光光度法测定磷酸根离子浓度(Vogel 等人, 同上)。

这些研究的结果示于下列表 I 中。表 I 中数据表明在咀嚼含有 1 至 5 wt% α-TCP 的酸性口香糖之后对唾液中所释放的钙离子浓度的作用。据统计，从 5% α-TCP 口香糖中释放的钙离子与 5% (DCPA/TTCP)口香糖相当。

表 I

从含有各种磷酸钙添加剂的酸性 pH 口香糖向唾液中释放的 Ca		
添加剂	钙浓度 [#] , mmol/L	
	0-2 min.	14-16 min.
对照组	0.41 ± 0.27	0.80 ± 0.30
5% (TTCP/DCPA)	10.08 ± 1.72	1.29 ± 0.10
5% α-TCP	9.04 ± 2.03	1.82 ± 0.59
2.5% α-TCP	4.27 ± 0.72	1.81 ± 0.86
1% α-TCP	2.71 ± 0.01	1.02 ± 0.05

平均值± s.d. (n = 3)

咀嚼口香糖对牙菌斑的作用

根据下述方法测定受试者咀嚼本发明含有磷酸钙的口香糖再矿化牙齿

斑的能力。12 位具有常规唾液流的受试者咀嚼含有或不含有各种磷酸钙口香糖制剂。在这些实验中，允许在每次实验之前 48 小时聚集牙菌斑。在开始每次实验之前采集牙菌斑基础样品，然后利用 10%蔗糖溶液浸渍载体的口腔大约 1 分钟。之后受试者咀嚼对照或实验口香糖 0-15 分钟。在各个牙菌斑样品之前 1 分钟采集唾液样品，在开始咀嚼口香糖 7 和 15 分钟后分别从各个上下白齿中采集两个合并的牙菌斑样品。对于各种样品，利用微电极测定牙菌斑 pH(玻璃 pH 电极; Vogel 等人, 1990, 牙科研究杂志(J. Dent. Res.)69; 1316-1323)。另外，通过离心将菌斑流体从菌斑固体中分离出来，利用 0.1M 高氯酸酸化，从而预防磷酸钙的沉积(结果会增加唾液中的磷酸钙含量，且在收集样品后从唾液中分离作为二氧化碳溶解的碳酸根离子)。正如上文所述，利用钙电极测定唾液样品中游离钙的浓度。通过分光光度法测定唾液中钙和磷酸根离子的总体浓度(正如 Vogel 等人, 同上中所述)。将唾液和菌斑 pH 及钙和磷酸根离子浓度用来计算菌斑中牙齿矿物质的饱和程度。

15 这些实验的结果示于表 II 中。表 II 中的数据表明，含 2.5 α -TCP 的口香糖可显著地增加菌斑中钙和磷酸根离子浓度。这些增加可预防摄入蔗糖后菌斑中矿物质饱和度的降低，且可根除由蔗糖产生的酸性需求。与此相反，使用对照组口香糖的受试者经历着蔗糖浸渍后的菌斑矿物质饱和度降低，这就预示着龋齿危险的增加。

20 表 II
在浸渍蔗糖且咀嚼酸性 pH 口香糖之后牙菌斑的成分

时间 (min)	pH		[Ca] _F		[Ca] _T		[P] _T		pIAP	
	对照 ¹	实验 ²	对照	实验	对照	实验	对照	实验	对照	实验
-1	7.08 ³ (.45) ³	7.07 (.33)	0.77 (.27)	0.83 (.48)	1.87 (.50)	1.89 (.78)	13.1 (2.6)	12.5 (1.3)	48.5 (1.4)	49.2 (1.6)
-1 至 0	蔗糖需求									
0 至 15	口香糖									
7	6.15 (.42)	6.50 (.48)	1.42 (.50)	<3.58 ⁴ (1.9)	2.69 (.78)	<5.82 (2.0)	8.88 (1.2)	11.1 (3.0)	52.7 (2.3)	>48.8 (1.9)
15	6.56 (.50)	6.31 (1.9)	1.33 (.34)	<2.51 (1.37)	2.23 (.70)	<3.96 (1.53)	8.69 (1.64)	9.70 (1.84)	50.4 (2.5)	>47.8 (1.0)

- ¹ 对照口香糖为 LifeSavers 葡萄香型泡泡糖。
² 实验口香糖为在对照口香糖中加入 2.5% α -TCP。
³ 平均值(std dev); $n = 12$ 至 14
⁴ 对照组和实验组平均值显著不同($p < 0.05$)。
5 $[Ca]_F$ = 根据 Ca 电极测定的游离 Ca 浓度; $[Ca]_T$ 和 $[P]_T$ = 根据分光光度法测定的总体 Ca 和 P 浓度;
 $pIAP = -\log(IAP)$, 其中 IAP 为羟基磷灰石的离子活性产品。

口香糖组合对钙和磷酸盐释放的作用

- 10 作为本发明组成的两种类型的口香糖进行试验: 中性 pH 和酸性 pH 口香糖。如表 I 中公开, 被试酸性 pH 口香糖的实例为 LifeSavers[®]葡萄泡泡糖。如上述得到表 I 数据所进行的实验, 中性 pH 口香糖为 LifeSavers[®]薄荷口香糖。

- 利用中性 pH 口香糖进行实验的结果示于表 III。表 III 数据表明钙和磷酸根离子不能从中性 pH 口香糖(LifeSavers[®]薄荷口香糖)中有效释放出来。
15 事实上, 除非口香糖具有酸性 pH 且在唾液中产生酸性 pH(即 pH 小于 7.0; 将表 I 数据和表 III 数据 进行比较), 否则被试磷酸盐化合物(MCPM 除外)不能释放钙和磷酸根离子。

20

表 III

从含有磷酸钙添加剂的中性 pH 口香糖向唾液中释放 Ca^{++} 离子

添加剂	钙浓度 ¹ , mmol/L	
	0-2 min.	14-16 min.
对照组	1.11 ± 0.11	0.90 ± 0.07
5% (TTCP/DCPA)	0.82 ± 0.03	0.82 ± 0.02
5% α -TCP	0.72 ± 0.03	0.77 ± 0.03
5% TTCP	1.03 ± 0.14	1.05 ± 0.22
2% MCPM	3.74 ± 0.68	1.15 ± 0.20
5% MCPM	6.56 ± 0.84	0.92 ± 0.23

1 平均值 $\pm$ s.d. ($n = 3$)

在其它实验中, 中性口香糖在某些条件下被用于释放防龋磷酸钙试剂。这可通过向口香糖中分开加入含钙和含磷酸盐的化合物而获得。被用作分开含钙添加剂的含钙化合物为葡糖酸、乳酸、富马酸和甘油磷酸的钙盐。使用这些化合物的结果示于表 IV 中。在这些实验中, 发现这些含钙化合物的溶解度基本上与 pH 无关(与磷酸钙化合物相反, 磷酸钙化合物需要酸性 pH)。碳酸钙和两种常用的食用酸的钙盐(即柠檬酸和酒石酸)溶解度太小, 不能产生有效的释放(表 IV)。由钙化合物产生的防龋效果可通过加入等摩尔 Na_2HPO_4 和 NaH_2PO_4 混合物(维持 pH 7)而得到显著增强。这可导致向唾液中释放大量磷酸根离子。该数据进一步表明, 将钙源化合物(如甘油磷酸钙)和磷酸盐源化合物(如磷酸钠)在口香糖中结合, 可得到所需的钙和磷酸根离子的释放。还可以发现, 微溶钙源(如甘油磷酸钙)可与 MCPM(该化合物用作钙和磷酸根离子二者的来源)一起使用。

表 IV

从含有分开加入的钙和磷酸盐添加剂的
中性口香糖向唾液中释放 Ca 和磷酸根离子

		钙浓度 ¹ , mmol/L	
添加剂		0-2 min.	14-16 min.
对照组	[Ca]	1.11 ± 0.11	0.90 ± 0.07
5%乳酸钙	[Ca]	10.3 ± 2.20	2.48 ± 0.20
5%葡糖酸钙	[Ca]	4.85 ± 1.32	1.87 ± 0.27
5%柠檬酸钙	[Ca]	1.20 ± 0.12	1.30 ± 0.13
5%甘油磷酸钙	[Ca]	8.84 ± 1.45	2.14 ± 0.71
	[P]	3.59 ± 1.33	3.51 ± 0.73
3%甘油磷酸钙	[Ca]	5.80 ± 0.54	1.21 ± 0.09
+ 2% MCPM	[P]	12.8 ± 1.70	6.63 ± 1.70
2%磷酸钠	[Ca]	0.55 ± 0.07	0.76 ± 0.14
	[P]	20.3 ± 0.26	4.15 ± 0.70
5%碳酸钙	[Ca]	0.80 ± 0.00	0.93 ± 0.07

1 平均值 ± s.d. (n = 3)

制备含有磷酸钙的再矿化牙膏

本发明再矿化牙膏的一个实施方案包含含钙成分和含磷酸盐成分，它们被存放在独立的容器中，从而防止在牙膏加湿成分存在下过早形成羟基磷灰石。在第一实施例中，制备如表 V 所示的含磷酸钙牙膏。在该实施例中，钙源化合物为甘油磷酸钙，磷酸盐源化合物为一氢磷酸盐七水合物和磷酸二氢钠。含有磷酸盐的成分也可有利地包含作为氟化物源的氟化钠。

含磷酸钙牙膏的第二实施例示于表 VI。在该实施例中，钙源为葡糖酸钙，磷酸盐源化合物为磷酸一钙一水合物。含磷酸盐成分也可有利地含有作为氟化物源的一氟磷酸钠，代替氟化钠，这是因为氟化钠会与磷酸一钙一水合物反应生成氟化钙和氟化磷灰石(由此可预防在应用时释放牙膏中的磷酸盐和氟化物)。在这两个实施例中，通过已建立的包装形式及使用牙科领域已知的其它方法，将牙膏制成钙源成分和磷酸盐源成分以等量(重量)使用。

表 V
再矿化牙膏实施例 1

成分	牙膏 A	牙膏 B
甘油磷酸钙	4.2g	0
磷酸一氢钠七水合物	0	2.68g
磷酸二氢钠二水合物	0	1.56g
氟化钠	0	0.48g
山梨醇(70%溶液)	15g	15g
硅石	35g	35g
甘油	15g	15g
羧甲基纤维素钠	1g	1g
正-月桂基肌氨酸钠	1g	1g
水、着色剂、香味剂	适量至 100g	适量至 100g

表 VI

再矿化牙膏实施例 2

成分	牙膏 A	牙膏 B
甘油磷酸钙	8.96g	0
磷酸一钙一水合物	0	2.52g
一氟磷酸钠	0	1.67g
山梨醇(70%溶液)	15g	15g
硅石	35g	35g
甘油	15g	15g
羧甲基纤维素钠	1g	1g
正-月桂基肌氨酸钠	1g	1g
水、着色剂、香味剂	适量至 100g	适量至 100g

5 本发明再矿化牙膏的其它实施方案包含含磷酸钙源的干性粉末。优选的磷酸钙组合物为磷酸四钙、 α -磷酸三钙和磷酸一钙。在使用时，这些粉末可与液体(如水)混合，形成膏状。然后将这种膏状物应用于牙齿。

制备包含磷酸钙的凝胶

10 所有的再矿化凝胶均包括含钙成分和含磷酸盐成分，它们被存放在独立的容器中，从而防止在凝胶加湿成分存在下过早形成羟基磷灰石。在第一实施例中，制备如表 VII 所示的制剂，这些成分包括液体成分和干性(粉末)成分。在该实施方案中，液体和粉末在使用前立即混合，得到均匀凝胶，然后应用于所需再矿化的区域(例如包括敏感牙根表面和牙齿咀嚼面上的齧齿损伤)。在本发明这一方面的实践中，为了再矿化目的，预计可有利地应用大约 10g 量的所述凝胶。制备表 VII 所示的实施例。

表 VII

再矿化凝胶实施例 1

15

成分	干性粉末	液体
α -磷酸三钙	0.8g	0
羧甲基纤维素钠	0.35g	0
氟化钠	0.024g	0
山梨醇(70%溶液)	0	1.5g
水	0	7.326g

在第二实施例中，配方示于表 VIII，该制剂含有等量的两种凝胶，其中一种包含钙源化合物，另一种包含磷酸盐源化合物，它们在使用前立即混合，生成均相凝胶。

5

表 VIII

再矿化凝胶实施例 2

成分	凝胶 1	凝胶 2
甘油磷酸钙	8.4g	0
磷酸一氢钠七水合物	0	5.36g
磷酸二氢钠二水合物	0	3.12g
氟化钠	0	0.95g
山梨醇(70%溶液)	15g	15g
羧甲基纤维素钠	6g	6g
水、香味剂、着色剂	适量至 100g	适量至 100g

制备包含磷酸钙的糖果

10 这里描述了无糖糖果(表 IX)和含糖糖果(表 X)。在本发明这一方面，钙源化合物和磷酸盐化合物可在相同相中混合，而不考虑两种化合物之间产生过早形成羟基磷灰石的反应，这是由于在这类糖果中基本上不含游离的水。

表 IX

15

再矿化无糖糖果实施例

成分	量
甘油磷酸钙	8.4g
磷酸一氢钠七水合物	5.36g
磷酸二氢钠二水合物	3.12g
山梨醇、香味剂、着色剂	适量至 100g

表 X
再矿化糖果实施例

成分	量
α -磷酸三钙	8g
糖、谷类糖浆、香味剂、着色剂	适量至 100g

应当理解，上述公开强调了本发明某些特别的实施方案，所有与此相
5 当的改进或改变均属于本发明在这里所述的精神和范围。