

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 7/16
A61K 31/80
A61P 1/02

[12]发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 93102570.2

[45]授权公告日 2000 年 7 月 19 日

[11]授权公告号 CN 1054504C

[22]申请日 1989.12.28 [24]颁证日 2000.5.18

[21]申请号 93102570.2

分案原申请号 89109648.5

[73]专利权人 科尔加特·帕尔莫利弗公司

地址 美国纽约

[72]发明人 努兰·纳比 阿布尔·加发

约翰·阿弗雷托 奥鲁姆·斯特林格

迈克尔·普伦辛波

[56]参考文献

EP0220890A2 1987. 5. 6

EP4022880 1977. 5.10

GB1318809 1973. 5.31

GB2200551A 1988. 8.10

审查员 赵喜元

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

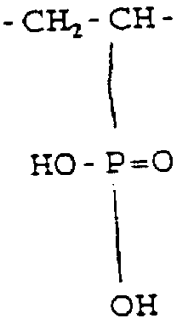
代理人 唐伟杰

权利要求书 2 页 说明书 55 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 洁牙剂

[57]摘要

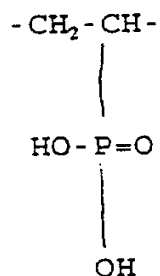
本发明涉及洁牙剂,其包括 0.01—5%(重量)且选自
卤代二苯醚,卤代 -N- 水杨酸苯胺,苯甲酸酯,卤代 N
- 碳酰苯胺及苯酚类化合物的不溶于水 的非阳离子抗
菌剂,0.005—4%(重量)的具有下式重复单位的聚乙烯
膦酸,其平均分子量为 1000—1,000,000,及能使抗菌剂
溶于唾 液的口用可接受赋形剂,其中该洁牙剂的 pH 为
4.5—10。



ISSN 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 洁牙剂，其包括 0.01 - 5% (重量) 且选自卤代二苯醚，卤代 - N - 水杨酸苯胺，苯甲酸酯，卤代 N - 碳酸苯胺及苯酚类化合物的不溶于水的非阳离子抗菌剂，0.005 - 4% (重量) 的具有下式重复单位的聚乙烯膦酸，



其平均分子量为 1000 - 1,000,000，及能使抗菌剂溶于唾液的口用可接受赋形剂，其中该洁牙剂的 pH 为 4.5 - 10。

2. 权利要求 1 要求的洁牙剂，其包括 5 - 30% (重量) 硅质磨光剂和 0.25 - 0.35% (重量) 的抗菌剂。

3. 权利要求 1 要求的洁牙剂，其含 5 - 30% (重量) 硅质磨光剂，0.01 - 5% (重量) 抗菌剂，且该洁牙剂包括协助该抗菌剂溶于唾液的量的增溶剂。

4. 权利要求 1 - 3 任一所要求的洁牙剂，其包括 30 - 75%

量)的牙用且不溶于水的磨光剂。

5. 权利要求 1-3 任一所要求的洁牙剂, 其中该洁牙剂是漱口液或液体洁牙剂, 口用可接受赋形剂是含非毒性醇的水性载体。

6. 权利要求 1-3 任一所要求的洁牙剂, 其中所述抗菌剂选自卤代二苯基醚, 卤代 N-水杨酸苯胺, 苯甲酸酯, 卤代 N-碳酸苯胺及苯酚。

7. 权利要求 6 要求的洁牙剂, 其中所述抗菌剂是卤代二苯醚。

8. 权利要求 7 要求的洁牙剂, 其中所述卤代二苯醚是 2, 4, 4'-三氯-2-羟基-二苯醚。

9. 权利要求 1-3 任一所要求的洁牙剂, 其中所述的膦酸是以 0.5-2.5% (重量) 存在的。

10. 洁牙的方法, 其包括将权利要求 1-9 任一要求的洁牙剂用到牙齿牙龈表面。

说明书

洁牙剂

本发明涉及一种抗菌的抗蚀斑口用复方洁牙剂。特别地，它涉及一种含有可有效抑制蚀斑的实质上水不溶的非阳离子抗菌剂的口用复方洁牙剂。

与牙垢（一种牙齿上坚硬的钙化沉积）相反，牙蚀斑是形成于牙齿上的软沉积。与牙垢不同，蚀斑可在牙齿表面的任何部位形成，特别是在齿龈的边缘。因此，除了不雅观外，蚀斑与龈炎的发生有关。

因此，非常需要在口用复方中加入已知的可减少蚀斑的抗微生物剂。通常，建议采用阳离子抗菌剂。此外，Viston等人在美国专利4,022,880中描述了将一个提供锌离子的化合物（作为抗牙垢剂）与另一个可有效延缓蚀斑菌生长的抗菌剂混合的情况。各种与锌化合物合用的抗菌剂已被作了描述。这些锌化合物包括有阳离子物质，如胍，季铵化合物及非阳离子化合物，如卤代N-水杨酰苯胺和卤代羟基二苯醚。在欧洲专利申请0161,899中，Saxtox等人对非阳离子抗菌的抗蚀斑卤代羟基二苯醚及triclosan与三水合柠檬酸锌的合用作了描述。Davis在欧洲专利申请0271,332中也对作为牙膏成分（含有增溶剂如丙二醇）的triclosan作了描述。

作为抗菌抗蚀斑剂，阳离子抗菌物质如洗必太，氯化Benzth-onium和氯化十六烷基吡啶鎓是大量调查研究的对象。然而，当它

们与阴离子物质一起使用时通常不是很有效。另一方面，在口服复方中，非阳离子抗菌物质可与阴离子成分相容。

然而，典型的口服复方常常是多种成份的混合物，即使象湿润剂这样典型的中性物质也能影响复方的性能。

此外，即使是非阳离子抗菌剂在与通常采用的物质，如多聚磷酸酯抗牙垢剂（Gaffar等人在英国专利申请00551及Jackson等人在欧洲专利0251591中均作了描述）合用时，其效果也是有限的。通常指定的U.S.S.N. 398,605（1989年8月25日登记）显示，由于加入了抗菌增强剂（AEA）（其可增强所述的抗菌剂在口腔表面的释放及保留）以及提供了合适的多聚磷酸酯及AEA的量和比例，抗蚀斑效果大大提高了。

本发明的优点在于它提供了一个包含有实质上水不溶性非阳离子抗菌剂及AEA的抑制蚀斑形成的口用复方，该复方含有可使所述抗菌剂溶于唾液，并达到有效抗蚀斑剂量的口用可接受的液体赋形剂。

本发明进一步的优点在于AEA增强了少量的，但却是有有效抗蚀斑量的抗菌剂在牙齿及口腔软组织上的释放和保留。

本发明更进一步的优点在于所提供的抗蚀斑口服复方可以有效地降低龋炎的发生。

本发明其它的优点将会从下列的详细说明中显现出来。

根据本发明的某些方面，其涉及一个含有有效抗蚀斑剂量的，实质上水不溶性非阳离子抗菌剂和约0.005~4%（重量百分比）抗菌增强剂（其可增强所述抗菌剂在口腔表面的释放和保留）以及口服可接受的赋形剂，该赋形剂可有效地使所述抗菌剂溶于唾液，并达到有效的抗蚀斑剂量，所述的口服复方实质上免去了多聚磷酸酯抗牙垢

剂。

典型的，特别是从抗蚀斑效果、安全及配方等考虑出发，较理想的水不溶性非阳离子抗菌剂例子有：

卤代二苯醚

2', 4, 4' - 三氯 - 2 - 羟基 - 二苯醚 (Triclosan)

2, 2' - 二羟基 - 5, 5' - 二溴 - 二苯醚

卤代 N - 水杨酰苯胺类

4', 5 - 二溴 N - 水杨酰苯胺

3, 4', 5 - 三氯 N - 水杨酰苯胺

3, 4', 5 - 三溴 N - 水杨酰苯胺

2, 3, 3', 5 - 四氯 N - 水杨酰苯胺

3, 3, 3', 5 - 四氯 N - 水杨酰苯胺

3, 5 - 二溴 - 3' - 三氟甲基 N - 水杨酰苯胺

5 - 正辛基 - 3' - 三氟甲基 N - 水杨酰苯胺

3, 5 - 二溴 - 4' - 三氟甲基 N - 水杨酰苯胺

3, 5 - 二溴 - 3' - 三氟甲基 N - 水杨酰苯胺 (Fluorophene)

苯甲酸酯类

甲基 一对羟基苯甲酸酯

乙基 一对羟基苯甲酸酯

丙基 一对羟基苯甲酸酯

丁基 一对羟基苯甲酸酯

卤代 N—碳酰苯胺类

3, 4, 4'—三氯 N—碳酰苯胺

3—三氟甲基—4, 4'—二氯 N—碳酰苯胺

3, 3, 4'—三氯 N—碳酰苯胺

苯酚类化合物 (包括苯酚和它的同系物, 单和聚烷基及芳香卤代 (如 F, Cl, Br, I) 苯酚, 间苯二酚和儿茶酚及它们的衍生物, 以及双酚化合物)

苯酚和它的同系物类

苯酚

2 甲基	—苯酚
3 甲基	—苯酚
4 甲基	—苯酚
4 乙基	—苯酚
2, 4—二甲基	—苯酚
2, 5—二甲基	—苯酚
3, 4—二甲基	—苯酚
2, 6—二甲基	—苯酚
4—正丙基	—苯酚
4—正丁基	—苯酚
4—正戊基	—苯酚

4-叔戊基	—苯酚
4-正己基	—苯酚
4-正庚基	—苯酚
2-甲氧基-4-(2-丙烯基)	—苯酚(丁子香酚)
2-异丙基-5-甲基	—苯酚(百里酚)

单和聚烷基及芳烷基卤代苯酚类

甲基	—对氯苯酚
乙基	—对氯苯酚
正丙基	—对氯苯酚
正丁基	—对氯苯酚
正戊基	—对氯苯酚
仲戊基	—对氯苯酚
正己基	—对氯苯酚
环己基	—对氯苯酚
正庚基	—对氯苯酚
正辛基	—对氯苯酚

邻氯苯酚

甲基	—邻氯苯酚
乙基	—邻氯苯酚
正丙基	—邻氯苯酚
正丁基	—邻氯苯酚
正戊基	—邻氯苯酚

叔戊基	—邻氯苯酚
正己基	—邻氯苯酚
正庚基	—邻氯苯酚

对氯苯酚

邻苄基

—对氯苯酚

邻苄基—间甲基

—对氯苯酚

邻苄基—间，间二甲基

—对氯苯酚

邻苄乙基

—对氯苯酚

邻苄乙基—间甲基

—对氯苯酚

3—甲基

—对氯苯酚

3，5—二甲基

—对氯苯酚

6—乙基—3—甲基

—对氯苯酚

6—正丙基—3—甲基

—对氯苯酚

6—异丙基—3—甲基

—对氯苯酚

2—乙基—3，5—二甲基

—对氯苯酚

6—仲丁基—3—甲基

—对氯苯酚

2—异丙基—3，5—二甲基

—对氯苯酚

6—二乙基甲基—3—甲基

—对氯苯酚

6—异丙基—2—乙基—3—甲基

—对氯苯酚

2—仲戊基—3，5—二甲基

—对氯苯酚

2—二乙基甲基—3，5—二甲基

—对氯苯酚

6—仲辛基—3—甲基

—对氯苯酚

对溴苯酚

甲基	一对溴苯酚
乙基	一对溴苯酚
正丙基	一对溴苯酚
正丁基	一对溴苯酚
正戊基	一对溴苯酚
仲戊基	一对溴苯酚
正己基	一对溴苯酚
环己基	一对溴苯酚

邻溴苯酚

叔戊基	一邻溴苯酚
正己基	一邻溴苯酚
正丙基—间，间二甲基	一邻溴苯酚

2—苯基苯酚

- 4—氯—2—甲基苯酚
- 4—氯—3—甲基苯酚
- 4—氯—3，5—二甲基苯酚
- 2，4—二氯—3，5—二甲基苯酚
- 3，4，5，6—四溴—2—甲基苯酚
- 5—甲基—2—戊基苯酚
- 4—异丙基—3—甲基苯酚
- 5—氯—2—羟基二苯基甲烷

间苯二酚及其衍生物类

间苯二酚

甲基	—间苯二酚
乙基	—间苯二酚
正丙基	—间苯二酚
正丁基	—间苯二酚
正戊基	—间苯二酚
正己基	—间苯二酚
正庚基	—间苯二酚
正辛基	—间苯二酚
正壬基	—间苯二酚
苯基	—间苯二酚
苄基	—间苯二酚
苯乙基	—间苯二酚
苯丙基	—间苯二酚
对氯苄基	—间苯二酚
5—氯	—2, 4—二羟基二苯基甲烷
4'—氯	—2, 4—二羟基二苯基甲烷
5—溴	—2, 4—二羟基二苯基甲烷
4"—溴	—2, 4—二羟基二苯基甲烷

双酚化合物类

双酚 A

2, 2'—亚甲基双(4—氯苯酚)

2, 2' - 亚甲基双(3, 4, 6 - 三氯苯酚) (双三氯酚)
2, 2' - 亚甲基双(4 - 氯 - 6 - 溴苯酚)
双(2 - 羟基 - 3, 5 - 二氯苯基) 硫化物
双(2 - 羟基 - 5 - 氯苯基) 硫化物

存在于口用复方中的非阳离子抗菌剂的有效抗蚀斑剂量, 对于洁牙剂来说, 典型的约为 0.01% ~ 5% (重量百分比, 下同), 较好的约为 0.03% ~ 1%, 更好的约为 0.25% ~ 0.5% 或约 0.25% ~ 小于 0.5%, 最好的约为 0.25% ~ 0.35%, 如约 0.3%; 对于漱口液或液体洁牙剂来说, 较好的约为 0.03% ~ 0.3%, 最好的约为 0.03% ~ 0.1%。抗菌剂是实质上水不溶的, 其含义是在 25℃ 下, 它在水中的溶解度约小于 1% (重量百分比), 甚至约小于 0.1%。

较好的卤代二苯醚是 triclosan。较好的酚类化合物有苯酚, 百里酚, 丁子香酚, 已基间苯二酚和 2, 2' - 亚甲基双(4 - 氯 - 6 - 溴代苯酚)。最好的抗菌抗蚀斑化合物是 triclosan。作为一种与抗牙垢剂(其可提供锌离子)合用的抗菌剂, Triclosan 在上述的美国专利 4, 022, 880 中已被透露, 此外德国专利 3 532 860 描述了它与铜化合物合用的情况。欧洲专利 0 278 744 中则描述了它与含有钾离子源的牙齿脱敏剂合用的情况。在洁牙剂中 triclosan 也被作为抗蚀斑剂透露出来, 前者经配方含有片状液晶表面活性剂相, 其含有小于 6 nm 的层状空间, 并可任意地含有锌盐 (Lame 等发表于欧洲专利申请 0 161 898 号); 同时在洁牙剂中可含有三水合柠檬酸锌 (Saxtox 等发表于欧洲专利

申请0161899号)。

口服复方中所采用的,可获得有效增强作用的抗菌增强剂(AEA)(其可增加上述抗菌剂在口腔表面的释放和保留)的用量在约0.005%~约4%范围内,较好的为约0.1%~约3%,更好的为约0.5%~约2.5%(均为重量百分比)。

AEA可以是单一化合物,较好的是可聚合的单体,更好的是聚合物,后一个术语完全是同属的,例如其包括低聚物,高聚物,两种或多种单体的共聚物,离子交联聚合物,嵌段共聚物,接枝共聚物,交联聚合物及共聚物等等。AEA可以是天然的,也可以是合成的,其可为水不溶性或最好是水(唾液)溶性或可溶胀的(可水合的,水凝胶成形)。它的平均分子量约为100~1,000,000,较好的约为1,000~1,000,000,更好的约为2,000或2,500~250,000或500,000。

通常,AEA至少含有一个释放增强基团,其较好的是酸性的,如磺酸,磷酸,或者更好的为磷酸或羧酸以及它们的盐类,例如碱金属盐或铵盐。AEA还至少含有一个有机的保留增强基团,更好的是含有一个既具释放增强,又具保留增强基团的多元性,后一个组最好具有下列通式 $-(X)_n-R$,其X为O, N, S, SO, SO₂, P, PO或Si等, R为疏水性的烷基,链烯基,酰基,芳基,烷芳基,芳烷基,杂环基或它们的情性取代衍生物, n为0或1或更多(1以上)。上述的“情性取代衍生物”是指那些通常为非亲水性的R上的取代物,它们对所期望的AEA的功能(即增强抗菌剂在口腔表面的释放和保留)没有显著的干扰,这类取代物有Cl, Br, I及巯基等。下列表格将说明这种保留增强组。

n	X	$-(X)_nR$
0	...	甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 异丙基, 叔丁基, 环己基, 烯丙基, 苄基, 苯基, 氯代苯基, 二甲苯基, 吡啶基, 呋喃基, 乙酰基, 苯甲酰基, 丁酰基, 对苯二酚基等。
1	O	乙氧基, 苄氧基, 硫代乙酰氧基, 苯氧基, 羧乙氧基, 羧苄氧基等。
	N	乙基氨基, 二乙基氨基, 丙基氨基, 苄基氨基, 苯甲酰胺基, 苯乙酰胺基等。
	S	硫代丁基, 硫代异丁基, 硫代烯丙基, 硫代苄基, 硫代苯基, 硫代丙酰基, 苯基硫代乙酰基, 硫代苯甲酰基等。
	SO	丁基亚磺酰基, 烯丙基亚磺酰基, 苄基亚磺酰基, 苯基亚磺酰基等。
	SO ₂	丁基磺酰基, 烯丙基磺酰基, 苄基磺酰基, 苯基磺酰基等。
	P	二乙基膦基, 乙基乙烯基膦基, 甲基烯丙基膦基, 乙基苄基膦基, 乙基苯基膦基等。
	PO	二乙基膦氧基, 乙基乙烯基膦氧基, 甲基烯丙基膦氧基, 甲基苄基膦氧基, 甲基苯基膦氧基等。
	Si	三甲基甲硅烷基, 二甲基丁基甲硅烷基, 二甲

基苄基甲硅烷基，二甲基乙烯基甲硅烷基，二甲基烯丙基甲硅烷基等。

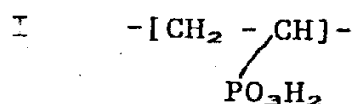
当此处应用时，释放增强基团是指这样一种东西，它连接或实质上以粘着、粘聚或者以其他方式结合 A E A（载有抗菌剂），并将其带到口腔（例如牙和牙龈）表面，从而在这些表面释放出抗菌剂。通常有机保留增强基团是疏水性的，它连接或以其它结合方式使抗菌剂与 A E A 相连接，从而提高了抗菌剂相对于 A E A 的保留，并间接地提高了抗菌剂在口腔表面的保留。在某些情况下，抗菌剂与 A E A 的连接是通过 A E A 的物理诱捕作用实现的，特别是当 A E A 为一交联聚合物时，它的结构内在地为这样一种诱捕提供了场所。高分子量的存在及交联聚合物中多交联基团的存在，更进一步提高了交联 A E A 聚合物对抗菌剂的物理诱捕。

较好地，A E A 为一链上或主干上含有重复性组成单位（较好的情况是每个单位至少含有一个碳原子）的阴离子聚合物，并且直接地或间接地含有至少一个悬空的单价释放增强基团及一个悬空的保留增加基团，它们成双地或相邻地或以不很可取的结合方式与链上的原子（最好是碳原子）相连。次于较好的情况是，聚合物可含有释放增强基团和/或保留增强基团和/或其他双价原子，或者是顶替碳原子或除碳原子而外的聚合物链中作为环节的基团，或者作为交联部分的基团。

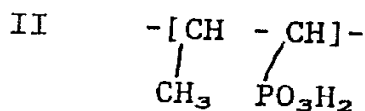
人们将会明白，此处所列举的任何不含释放增强基团及保留增强基团的 A E A 的实例及说明，均需用通常已知的方法对其进行化学修

饰，获得较好的，含有上述两种基团，或者最好兼有两种基团的 A E A。对于较好的聚合 A E A 来说，为了最大限度地提高抗菌剂的真实性及其在口腔表面的释放，满意的情况是聚合链或主干（含有酸性释放增强基团）上重复性单位的组成至少为聚合物的 10%，较好地，至少为 50%，更好地至少为 80%~95% 或 100%（重量百分比）。

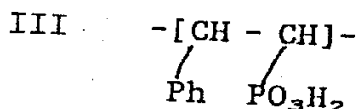
根据本发明的优选实例，A E A 包含一个含有重复组成单位的聚合物，该重复组成单位中的一个或多个磷酸释放增强基团是与聚合物链上的一个或多个碳原子相连的。这类 A E A 的例子为聚（乙烯磷酸），含有具如下通式的重复组成单位：



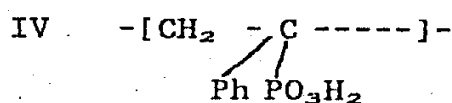
然而，其不含保留增强基团，后一种类型的基团存在于聚（1-磷酸丙烯）中，其重复组成单位的通式为：



此处所采用的较好的含磷酸的 A E A 为聚（β-苯乙烯磷酸），其重复组成单位的通式为：



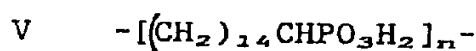
其中, ph 为苯基, 膦酸释放增强基团及苯基保留增强基团与链上的相邻原子连接, 或为带有通式 III 作为替代的重复组成单位或偶尔带有上述的通式 I 作为重复组成单位的 β -苯乙烯膦酸与乙烯膦酰氯的共聚物, 或为聚(2-苯乙烯膦酸), 其含有具下列通式的重复组成单位:



其中, 释放增强及保留增强基团是成对的与链相连的。

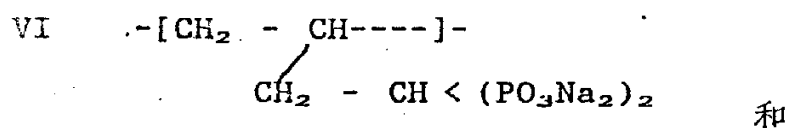
通常, 这些苯乙烯膦酸聚合物及它们与其它惰性烯键不饱和单体的共聚物的分子量约为 2,000~30,000, 较好的为 2,500~10,000。这里的“惰性”单体对于任何共聚物(作为 AEA 在这里被采用)预期的功能没有明显的干扰。

其它含膦酸的聚合物包括有, 膦酸化乙烯。其具有下列重复组成单位:

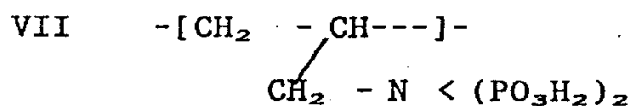


其中, n 可为一个整数或使聚合物的分子量达到约 3,000 的值;

聚(丁烯-4, 4-二膦酸)钠, 其具有下列重复组成单位:



聚(烯丙基双膦酸乙基胺), 其具有下列重复组成单位:



欧洲专利申请 0 3 2 1 2 3 3 中描述的其它膦酸聚合物, 例如聚(烯丙基膦酰乙酯), 膦酸化异丁烯酸酯等以及成对的双膦酸化聚合物均可作为 A E A 在此应用, 当然, 只要它们含有或通过修饰后含有上述的有机保留增强基团。

基于本发明的一个方面, 口用复方含有一种口用上可接受的赋形剂和一种有效剂量的实质上水不溶性非阳离子抗菌剂, 以及具有平均分子量约为 1, 0 0 0 ~ 1, 0 0 0, 0 0 0 的抗菌增强剂, 并至少含有一个释放增强基团及一个有机保留增加基团, 该药剂含有上述基团。而这些基团不含有或实质上不含有水溶性合成阴离子线性聚合物, 聚羧酸碱金属盐或铵盐, 这些盐类的分子量约为 1, 0 0 0 ~ 1, 0 0 0, 0 0 0。

根据本发明另一个较好的实例，A E A 可以含有合成阴离子聚羧酸酯。正如 Gaffar 等人在美国专利 4, 627, 977 中所公开的那样，尽管具有分子量约为 1, 000~1, 000, 000 (较好的为 30, 000~500, 000) 的合成阴离子聚合物聚羧酸酯在本发明中未被采用和聚磷酸酯抗牙垢剂一起共同作用，但却被用作使抗牙垢作用完善的碱性磷酸酯酶 (具有线性分子的脱水磷酸盐类) 的抑制剂。实际上，英国专利申请 2 200 551 中就已将聚合的聚羧酸酯作为含有线性分子的脱水磷酸盐类及实质上水不溶非阳离子抗菌剂的口服配方中的任意成份作过公开。进一步观察本发明的上下文会看出，当与另一种成份 (即线性脱水聚磷酸酯) 共同作用情况下，聚合的聚羧酸酯与之共同作用的成分不存在时，这类聚羧酸酯对提高非离子抗菌剂及抗蚀斑剂在口腔表面的释放及保留有显著的效果。例如，当与聚合的聚羧酸酯共同作用的成份尤其为非阳离子抗菌剂时。

合成阴离子聚合物聚羧酸酯及其带有各种杀菌剂、锌和镁的复合物已被作为抗牙垢剂本身，在许多先前的专利中作了公开，例如，Shedlovsky 在美国专利 3, 429, 963 中；Gaffar 在美国专利 4, 152, 420 中；Dichter 等人在美国专利 3, 956, 480 中；Gaffar 在美国专利 4, 138, 477 中；Gaffar 等人在美国专利 4, 183, 914 中等等。应该明白，当含有或经修饰使之含有保留增强基团时，在这些专利中公开的合成阴离子聚合物聚羧酸酯在复方中是有效的，从中参考本发明的这些方法和这些公开内容，在一定程度上被具体化了。

这里所应用的合成阴离子聚合物聚羧酸酯是通常熟知的，常用的

是其游离酸的形式，或较好的为部分的、更好的为全部的中性水溶性碱金属（例如，钾，最好是钠）或铵盐类。较好的比例为1：4～4：1的马来酸酐或酸与其它可聚合的烯键不饱和单体的共聚物，较好的为甲基乙烯基醚/马来酸酐，其分子量（M. W.）约为30,000～1,000,000，最好为30,000～500,000。这些共聚物以Gantrez作为商品名可在市场购得，如AN139（M. W. 500,000），AN119（M. W. 250,000）；较好的是GAF公司出品，药用等级的S-97（M. W. 70,000）。

其它含有或经修饰使之含有保留增强基团的AEA有效聚合的聚羧酸酯，包括那些在上述美国专利3,956,480中公开的，如1：1的马来酸酐与丙烯酸乙酯，异丁烯酸羟乙基酯，N-乙烯基- α -吡咯烷酮或乙烯的共聚物，后一种以Monsanto EMA NO.1103（M. W. 10,000）及EMA61级，作为商品名可购得。上述聚羧酸酯还包括丙烯酸与甲基或羟乙基异丁烯酸甲酯或羟乙基酯丙烯酸甲酯或乙酯，异丁酯，异丁基乙烯基醚或N-乙烯基- α -吡咯烷酮的共聚物。

其它在上述美国专利4,138,477和4,183,914中公开的含有或经修饰使之含有保留增强基团的有效聚合的聚羧酸酯，包括马来酸酐与苯乙烯，异丁烯或乙基乙烯基醚，聚丙烯酸，聚亚甲基丁二酸，聚马来酸的共聚物，及分子量低至1,000的磺基丙烯酸低聚物，以Uniroyal ND-2为商品名，可购得。

通常认为合适的是含有可聚合的烯键或乙烯基不饱和羧酸的保留增强基团，这类羧酸含有活泼碳-碳烯键的双键，由于这些C=C在

单体分子中或处于相对于羧基的 $\alpha - \beta$ 位，或为终端亚甲基基团的一部分，因此它们很容易起到发生聚合反应的作用。这类酸的例子有：丙烯酸，异丁烯酸，异戊烯酸， α -氯代丙烯酸，巴豆酸， β -丙烯丙酸，山梨酸， α -氯代山梨酸，肉桂酸， β -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， α -苯基丙烯酸，2-苄基丙烯酸，2-环己基丙烯酸，当归酸， β -呋喃酸，富马酸，马来酸以及酸酐。其它可与这类羧酸单体共聚的烯键单体，包括乙酸乙烯酯，氯化乙烯，马来酸二甲酯等等。共聚物中含有足够的羧酸盐基团以供水溶。

另外，此处另一个有用的，作为牙膏成份公开的，所谓羧乙烯基聚合物，Chown等人在美国专利3,980,767; Reberts等人在美国专利3,935,306; Perla等人在美国专利3,919,409; Harrison在美国专利3,911,904及Colodney等人在美国专利3,711,604中均对其作了公开。它们在商业上可购得，例如，B.F. Goodrich公司的Carbopol 934, 940及941（注册商标）。这些产品主要由胶态的水溶性聚丙烯酸聚合物组成，该聚合物是以约0.75%~2.0%的聚烯丙基蔗糖或聚烯丙基季戊四醇（作为交联剂）交联着的，这种交联结构及交联键通过疏水性和/或对抗菌剂的物理捕获等作用提供了所需的保留增强作用。多聚视有机物质或多或少有某些相似，作为与小于0.2%的二乙烯基乙二醇交联的聚丙烯酸，其低比例及低分子量和/或该交联剂的疏水性，倾向于提供很少或完全不提供保留增强作用。2,5-二甲基-1,5-己二烯可举作为一个较有效的保留增强交联剂的例子。

合成阴离子聚合的聚羧酸酯的成份，主要为任意含有卤素或含氧取代物以及所存在的与酯、醚和羧基等基团相键合的碳氢化合物，并以含量约为0.05%~4%，较好地0.05%~3%，更好地为0.1%~2%时被应用于已配制好的复方中。

A E A也可以包括含有保留增强基团的天然阴离子聚合的聚羧酸酯。缺乏上述定义的释放增强和/或保留增强基团的羧甲基纤维素。其它连接剂及胶膜形成剂作为A E A是无效的。

作为说明含有次磷酸和/或磺酸释放增强基团的A E A的例子，将会提及含有单位或基团的聚合物和共聚物，这些单位或基团是由乙烯基或烯丙基次磷酸和/或磺酸（根据需要，1或2（或3）位上的碳原子被有机保留增强基团所取代）的聚合物衍生而来，例如，具有上述定义的通式 $-(X)_n-RO$ 可采用这些单体的混合物，也可采用它们具有一个或多个惰性可聚合烯键不饱和单体的共聚物，如上述的关于那些有效的合成阴离子聚合的聚羧酸酯。正如会注意，在这些及其它有效的A E A中，通常仅有一个酸性释放增强基团是与聚合物主干或其分枝上所任何特定的碳原子或其它原子相连的。含有或经修饰使之含有侧基的释放增强基团及保留增强基团的聚硅氧烷也可作为A E A在此应用。作为有效的A E A的例子将是含有或经修饰使之含有释放和保留增强基团的离子聚合物。Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology（第三版，补充卷，John Wiley & Sons公司，版权所有，1984）一书中546~573页上描述了离子交联聚合物，该描述是通过参考文献被编入的。这里作为有效的A E A的例子是（假设它们含有或经修饰使之含有保留增强基团）聚酯，聚亚胺酯及合成的和天然的聚酰胺

(包括蛋白质和蛋白质物质,如胶原蛋白,聚精氨酸和其它聚合氨基酸)。

在本发明中,平均分子量大约为1,000至1,000,000的AEA含有至少一个释放增强基团,且至少含有一个有机保留增强基团,含有上述基团的所述试剂不含或基本上不含水溶性的合成阴离子线性聚合物聚羧酸的碱金属或铵盐,其分子量约为1,000至1,000,000。

在本发明中,较好的口用配方为含有约0.3%(重量比)抗菌剂(如triclosan)及含有约1.5~2%(重量比)聚羧酸酯作为AEA。

和理论无关,据信AEA,特别是聚合性AEA一般为阴离子膜形成物质,并可以想象把它放在牙齿表面,并在该表面形成连续的膜,从而阻止细菌向牙齿附着。可能是非阳离子抗菌剂与AEA形成复合物,或其它连接形式,从而在牙齿表面形成了复合物的膜或类似的膜。AEA的成膜性及其促进抗菌剂在牙齿表面释放和保留的特性,看来是由于AEA造成牙齿表面不适宜细菌积聚,特别是因为抗菌剂直接的抑菌作用,从而控制了细菌的生长。因此,通过1)促进释放,2)在牙齿表面长期保留,3)阻止细菌附着于牙齿表面等三种作用模式的结合,使本口用配方在减少蚀斑方面更加有效。在牙床及其附近的口腔软组织上达到了相似的抗蚀斑效果。

根据本发明,口用可接受的赋形剂有效地使基本上不溶于水的非阳离子抗菌剂溶解在唾液中,达到抗蚀斑有效的剂量。

在口用制剂中，口用可接受的赋形剂包括有湿润剂存在的水相。在凝胶洁牙剂中，典型地含有重量为5~30%的硅质磨光剂，水的典型含量为至少3%（重量比），一般大约为3~35%，湿润剂最好为甘油和/或山梨醇，典型的总量为大约口用凝胶洁牙剂配方的6.5~75%或80%（重量比）。对山梨醇情况的查询，可把它作为典型的，商业可购得70%的水溶液。

当抗菌剂含量大约为0.25~0.35%（重量比）时，虽然可任意地让增溶剂存在，但是凝胶洁牙剂并不要求在口用赋形剂中加进另外成分作为抗菌剂的增溶剂。当抗菌剂含量低于约0.25%（重量比）时，例如大约为0.01~0.25%（重量比），则应该有增溶剂存在，以保证抗菌剂在唾液中有足够的溶解度，从而有抗蚀斑效应。当抗菌剂含量高于0.35%时（重量比）比如为大约0.35~0.5%或更多，为5%，就应该有增溶剂存在，否则大量的抗菌剂不能溶解。

当口用配方为含有约30~75%（重量比）牙科可接受的磨光剂时，也可任意地让此类增溶剂存在。

当口用配方为漱口液或液体洁牙剂时，口用赋形剂中至少包括表面活性剂，调味油或无毒醇，它们当中每一种均协助溶解抗菌剂。再者，这些增溶剂的存在也是任意选择的。

在本发明的口用配方中存在的增溶剂，其典型的含量大约0.5~20%（重量比），当基本上水不溶性非阳离子抗菌剂的含量低时（约0.3%），则小到大约0.5%左右（重量比）的增溶剂就足够了。当有大量抗菌剂，如至少有0.5%左右（重量比）存在时，而且特别当也有大约5~30%（重量比）的硅质磨光剂存在时，则至

少需要约5%的(重量比)增溶剂,典型地为大约20%或更高(重量比)。值得注意的是,大约有5%(重量比)的增溶剂存在时,洁牙剂也许有分为固液两相的趋势。

所存在的或可能存在的,使抗菌剂增溶于唾液中的增溶剂可掺入水性湿润的赋形剂中。这种增溶剂包括湿润性聚醇,如丙二醇,二丙二醇和己二醇,溶纤剂如甲基溶纤剂和乙基溶纤剂,植物油及直链至少含约12个碳原子的蜡,如橄榄油,蓖麻油和凡士林;还有酯类如乙酸戊醇,乙酸乙酯和苯甲酸干酯。此处所用的“丙二醇”包括1,2-丙二醇和1,3-丙二醇。应该避免用大量聚乙二醇,特别是分子量为600或更大的聚乙二醇,这是因为聚乙二醇有抑制非阳离子抗菌剂的抗菌活性的效应。例如,当聚乙二醇(PEG)600与triclosan以1:25的重量比存在时,抗菌剂triclosan的活性降低到没有聚乙二醇存在的1/16(即降低了16倍)。

根据本发明,口用配方的洁牙剂实质上可以为凝胶态,如凝胶洁牙剂。此种凝胶口用制剂含有硅类牙用磨光物质,较好的磨光物质包括结晶硅石,其颗粒粒径大约至5微米,平均粒径大约为1.1微米,表面积大约为50,000 cm²/gm,还有硅胶或胶体硅及复杂的无定型碱金属硅铝酸盐。

当采用透明或不透明的凝胶时,胶体硅类的磨光剂是特别有用的。例如,以SYLOID商标出售的Syloid 72及Syloid 74,或以SANTOCEL商标出售的Santocel 100或碱金属硅铝

酸盐复合物（即，在其基质中结合了氧化铝的硅石）。它们之所以特别有用，是因为由凝胶样结构组成的，并且它们的折射率接近于洁牙剂中常用的凝胶剂—液体（包括水和／或湿润剂）系统的折射率。

在口用配方的洁牙剂，如牙膏或凝胶配方中，磨光物质通常的浓度（以重量计）约为5%至大约30%。

在本发明中，当口服制剂为洁牙剂时，则有口用可接受的赋形剂，包括含有湿润剂的水相，该湿润剂较好的是甘油和／或山梨醇，其中水量典型地为大约15~35%或40%（按重量计），甘油和／或山梨醇含量典型地为大约20~75%（按重量计），更典型地为大约25~60%（重量比）（均以口服型洁牙剂为基准），需提到一点：所指山梨醇是指典型的，商业上可供应的70%的水溶液。

在本发明中，该口用洁牙剂配方实质上可为糊状的，如牙膏，尽管当采用硅质磨光剂时它可能为凝胶状的（通常并非如此，因为该硅质磨光剂典型用量不超过30%（w/w））。该口用配方的洁牙剂的赋形剂含有牙科上可接受的磨光剂，例如水不溶性磨光剂偏磷酸钠，偏磷酸钾，磷酸三钙，二水合磷酸二钙，无水磷酸二钙，碳酸钙，硅酸铝，水合氧化铝，硅石，皂土及上述化合物之间的混合物或这些化合物与硬磨光材料的混合物。硬磨光材料系指：煅烧的氧化铝及硅酸锆，在美国专利3,070,510（1962年12月15日发布）中描述的颗粒型热固树脂类物质，如蜜胺—苯酚及脲—甲醛及交联的环氧聚合物和聚酯类。较好的磨光材料包括不溶性偏磷酸钠，磷酸二钙及水合氧化铝。

许多所谓的“水不溶性”磨光物质为阴离子性的，也包含小量可溶性物。因而，可以按《Thorpe氏应用化学辞典》9卷，510

—511页(第四版)所述任何合适的方法,去制备不溶性偏磷酸钠以Madrell氏盐和Kurrol氏盐而闻名的不溶性偏磷酸钠的两种形态,是适宜的材料的一例。由于这些偏磷酸盐在水中的溶解度十分微小,故被称为不溶性偏磷酸盐(IMP)。有少量的可溶性磷酸盐类物质作为杂质存在,通常所占的百分比很小,如为4%(以重量计)。如果需要,可用水洗涤,使可溶性磷酸盐物质的量减少或消除(确信该物质包含了就不溶性偏磷酸盐来说为可溶性的三偏磷酸钠。不溶性偏磷酸碱金属盐典型地以其粉末状颗粒应用,粒径大于37微米的不得多于总体物质的1%。

水合氧化铝基本上是非离子性磨光材料的一个实例。典型地,其粒径小,即至少大约85%颗粒小于20微米,归类为三水铝(矿)(α -三水合氧化铝),通常以化学式 $Al_2O_3 \cdot 3H_2O$ 或 $Al(OH)_3$ 表示。三水铝的平均粒度一般为大约6~9微米。典型的规格等级有如下粒径分布:

微米	百分比
<30	94-99
<20	85-93
<10	56-67
<5	28-40

在膏糊或凝胶配方中一般含有约30%~75%的磨光材料(以重量计)。

牙膏或牙膏类洁牙剂以及凝胶洁牙剂中典型地含有大约0.1~

10%比例的天然或合成的增稠剂或胶凝剂，更好的比例为大约0.5~5%。一个合适的增稠剂为合成的胶体镁、碱金属硅酸盐的复合粘土，例如像由Laporte工业有限公司销售的Laponite（如CP, SP2002, D）可以买到。对Laponite D进行的分析表明，按重量计大约为58.00% SiO_2 ，25.40% MgO ，3.05% Na_2O ，0.98% Li_2O ，及一些水和痕量金属。它的自身真实比例为2.53，其表现体积密度为1.0（g/ml，湿气为8%时）。

其它合适的增稠剂或胶凝剂或稠化剂包括爱尔兰苔藓，Iota-Carragillin，黄蓍胶，淀粉，聚乙烯吡咯烷酮，羟丙基乙基纤维素，羟丁基甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羟乙基纤维素（例如可购得的Natrosol），羧甲基纤维素钠，以及特别当硅质磨光剂存在时，包括胶体硅石，如那些可购得的，像精细生产的Syloid 244或Syloident 15。

在本发明中当口用配方为漱口剂或液体洁牙剂时，其性状实质上为液体，特别在漱口剂中的赋形剂为典型的水-醇混合液。一般水与醇的重量比在大约1:1至20:1的范围内，较好地为大约3:1至10:1，更好地为大约4:1至6:1。在此类制剂中水-醇混合液总量的典型范围是从大约7.0%至大约99.9%（重量比）。

醇为无毒性醇，如乙醇或异丙醇。像甘油及山梨醇等湿润剂可按10~30%（重量比）的量存在。液体洁牙剂典型地含有约50~85%的水，可能含有约0.5~20%（重量比）的无毒醇及还可能含有约10~40%的湿润剂，如像甘油和/或山梨醇。所指山梨醇为典型的，商业上可得的70%水溶液。乙醇是较好的无毒醇。就

像所认为调味油能协助溶解水不溶性非阳离子抗菌剂一样，乙醇也能起此作用。

像所指出的那样，非阳离子抗菌剂实质上为水不溶性的。然而，在本发明中可以相信，AEA，如聚羧酸酯（存在于漱口剂及液体洁牙剂中），有机表面活性剂，调味油或无毒醇能帮助溶解抗菌剂并协助它达到牙床软口腔组织上或附近以及达到牙齿表面。在口用洁牙剂配方中作为任选成份，有机表面活性剂和/或调味油也能协助溶解抗菌剂。

在本发明的配方中，也采用有机表面活性剂以达到增加预防作用，并协助抗蚀斑抗菌剂完全彻底地分散在口腔中，并且使此配方更化妆品化。有机表面活性物质最好为阴离子性，非离子性或两性的，并最好将其用作清洁物质的表面活性剂，以赋予本配方清洁和起泡沫的性质。阴离子表面活性剂合适的例子为高脂肪酸单甘油酯单硫酸盐的水溶性盐类，如氢化椰子油酸单甘油酯单硫酸的钠盐；高烷基硫酸盐，如十二烷基硫酸盐；烷基芳基磺酸盐，如十二烷基苯磺酸钠；高烷基硫代乙酸盐；1，2-二羟基丙烷硫酸盐的高脂肪酸酯，以及低级酯肪氨基羧酸化合物的饱和高级脂肪酰基酰胺，如在脂肪酸上，烷基或酰基上有12~16个碳原子的那些化合物，等等。最后提到的酰胺的例子为N-十二酰肌氨酸，及N-十二酰，N-十四酰或N-十六酰肌氨酸的钠，钾及乙醇胺盐类，它们实质上不应该含有肥皂或相似的高脂肪油类物质。在本发明的口用配方中采用这些肌氨酸类化合物具有特殊的优点，这是由于除了在酸性溶液中这些物质能发挥作用以减少牙珐琅质的溶解以外，它们还对口腔中酸的形成（由于糖类降解所致）有持续且显著的抑制作用。水溶性非离子表面活性剂的例

子为环氧乙烷与各种含活性氢化合物的缩合物，与此反应的含氢化合物有长的疏水链（例如，有12至20个碳原子的脂肪链），该缩合物含有亲水性聚氧乙烯片断部分，如聚环氧乙烷与脂肪酸，脂肪醇，脂肪酰胺，多羟基醇（如脱水单硬脂酸山梨醇）及聚丙烯氧化物（例如Pluronic物质）的缩合产物。

表面活性剂典型含量为大约0.5~5%（重量比），较好地为大约1~2.5%。

当口用配方为液体洁牙剂时，所述天然或合成增稠剂或胶化剂的典型含量比例为大约0.1~10%，较好地为大约0.5~5%。

一般讲，液体洁牙剂中不含磨光剂。然而，根据美国专利3,506,757的描述（Salzmann为申请人），在液体洁牙剂中可采用大约0.3~2.0%（重量比）的多糖作为悬浮剂及增稠剂，该多糖含有甘露糖，葡萄糖，葡糖醛酸钾及乙酰基片断部分（比例大致为2:1:1:1），分子量超过1百万。在该液体洁牙剂中还可含有大约10~20%的磨光物质，例如水合氧化铝，二水合磷酸二钙，焦磷酸钙，不溶性偏磷酸钙，无水性磷酸二钙，碳酸钙，碳酸镁，氧化镁，硅石及其混合物，等等。

未受理理论的约束，因而本发明取得了优势。据信，含水性湿润剂赋形剂被增溶于流动相中表面活性剂胶束内（如洁牙剂配方中存在有胶化剂及磨光剂，则它们不包括在内）。洁牙剂的流动相溶液可被唾液稀释，唾液能使Triclosan沉淀出来。因而，即便发现在缺乏特殊的Triclosan、增溶剂的情况下，当Triclosan的量为大约0.25~0.35%（重量比），且有像聚羧酸酯之类的AEA存在时，在牙床的软组织上有足够量的Triclosan存在，去发挥其良

好的抗蚀斑效应。本文描述的其它非水溶性非阳离子抗菌剂得到了同样的重视。

在口用配方的洁牙剂中还可含有氟离子源或能提供氟的成份作为抗龋剂，其含量应达到能提供大约25 ppm至5000 ppm的氟离子。这些化合物可为水微溶性或完全水溶性的。它们的特性为在水中释放氟离子且不与口用配方中的其它化合物发生不良反应。这些物质中包括无机氟化物盐，如可溶性碱金属，碱土金属盐，例如氟化钠，氟化钾，氟化铵，氟化钙，铜的氟化物如氟化亚铜，氟化锌，氟化钡，氟硅酸钠，氟硅酸铵，氟锆酸钠，氟锆酸铵，单氟磷酸钠，单及双氟磷酸铵及焦磷酸钙钠。较好地碱金属及锡的氟化物，例如氟化钠及氟化亚锡，单氟磷酸钠（MFP）及它们的混合物。

供氟化合物的含量某种程度上取决于化合物的类型，其溶解度，及口服制剂的类型，但它必须为无毒剂量，在制剂中一般为大约0.0005至大约3.0%。在洁牙剂制剂中，如牙用凝胶中，能释放出大约5,000 ppm氟离子的此类化合物的含量（在制剂成品中的重量比）可考虑为满意的量。可以采用这些化合物的合适的最小量，但是最好用足够的化合物的释放出大约300~2,000 ppm氟离子，更好的为释放出大约800~1,500 ppm氟离子。

在碱金属氟化物例子中，此类成份典型含量大约到2%左右（以重量计），以制剂的重量为基准，较好地在大约0.05%至1%的范围内。在单氟磷酸钠例子中，该化合物可含有大量0.1~3%，更典型地为大约0.76%。

常规上将这类口用制剂经合适的标记包装后再进行出售及分销，

这一点是可以理解的。因而通常将洁牙凝胶注入到可挤压的管子中，典型的为铝，有衬里的铅及塑料管；或其它挤压式，抽吸式或压力式调配器中，以此将内容物计量。上述包装容器外有标签说明，此商品的实质为洁牙凝胶或类似的成份。

在本发明的口用配方中可以掺入各种其它物质如漂白剂，防腐剂，硅酮，叶绿素类化合物和/或氨合物质如尿素，磷酸二铵以及它们的混合物。当这些辅助剂存在时，它们在制剂中的含量实质上不能对预期的性质和特点产生不良影响。应避免大量的锌，镁及其它金属盐以及通常是易溶的，且会与本发明中的活性剂成份结合的物质的存在。

任何合适的调味或甜味剂均可被采用，合适的调味成份的实例为调味油，如留兰香油，薄荷油，冬青油，黄樟油，丁香油，洋苏叶油，桉树油，majoram，桂皮油，柠檬油及桔子油和水杨酸甲酯。合适的甜味剂包括蔗糖，乳糖，麦芽糖，木糖醇，仙客来钠，紫苏油，AMP（天冬氨酸苯基丙氨酸甲酯），糖精等等。合适的调味剂和甜味剂可为单独或一起存在于制剂中，占大约0.1~5%左右。另处，与表面活性剂相同，确信调味油与表面活性剂一起，或者甚至没有表面活性剂时，能协助溶解抗菌剂。

在较好地实践本发明时，最好将本发明中口用配方有规律地应用于牙齿珐琅质及口腔软组织上，特别在牙床上或附近。时间为每天或每2天或每3天，或最好每天1~3次，PH值为大约4.5至大约9或10，一般在5.5~8左右，较好为6~8左右，最好为6.5~7.5左右，持续至少2周到8周或持续一生。即使在PH值低于5时，牙齿珐琅质未脱钙或遭其它破坏。可用酸（如柠檬酸或苯甲酸）

或碱(如氢氧化钠)或缓冲液(柠檬酸钠,苯甲酸钠,碳酸钠或碳酸氢钠,磷酸氢二钠,磷酸二氢钠等)来控制酸碱度。

可将本发明中的配方加入于锭剂,口香糖或其它产品中合用,例如可将其拌入热的胶状基质中,或将其包在胶状基质的外表面。可以作为例证说明的如节路顿胶,乳胶,乙烯基树脂等,如果需要时,可与常规的增塑剂或软化剂,糖或其它的甜味剂或碳水化合物如葡萄糖,山梨醇等合用。

用下列实例进一步说明本发明的实质,但是,并非对本发明加以限制。除非另有说明,在本文及所附的“权利要求”中所涉及的所有数量及比例均以重量计。

实例 1

制备下列洁牙剂:

	组分	
	A	B
甘油	10.00	-
丙二醇	-	10.00
山梨醇 (70%)	25.00	25.00
Iota carrageenan	0.60	0.60
Gantrez S-97	2.00	2.00
糖精钠	0.40	0.40
氟化钠	0.243	0.243
氢氧化钠 (50%)	1.00	1.00
二氧化钛	0.50	0.50
硅石磨光剂 (Zeodent113)	20.00	20.00
硅石增稠剂 (Sylox15)	5.50	5.50
十二烷基硫酸钠	2.00	2.00
水	31.507	31.507
Triclosan	0.30	0.30
调味油	0.95	0.95

同含有对 Triclosan 的特殊增溶剂的洁牙剂 B 基本上一致。上述的洁牙剂 A 将 Triclosan 释放到牙齿及软牙床组织上，换言之，在本发明中的洁牙剂无需特殊增溶剂就可以显效。而且，在相应的洁牙剂中，没有 Gantrez 聚羧酸酯，则很难将 Triclosan 释放出来。

在上述实例中，也可通过置换 (某些成份) 而得到改良的结果，

即用此处所描述的其它抗菌剂，例如苯酚，百里酚，丁子香酚及 2, 2' - 亚甲基双(4-氯-6-溴苯酚)来代替 triclosan; 和/或用其它的 A E A 代替 Gantrez, 如 1 : 1 的马来酐与丙烯酸乙酯的共聚物、硫代丙烯酸低聚物，聚羧乙烯 Carbopols (例如 934) 及 α 或 β 苯乙烯膦酸单体的聚合物以及这些单体之间或与其它烯键不饱和的可聚合的单体，如乙烯磷酸构成的共聚物。

实例 2

按实例 1 所述实验步骤，对下列液相洁牙剂溶液测试包被于羟基磷灰石 (HA) 盘上唾液中 triclosan 的吸收和保留情况，得出如下结果：

成分	组分			
	A	B	C	D
山梨醇 (70% 溶液)	30.0	30.0	30.0	30.0
甘油	9.5	9.5	9.5	9.5
丙二醇	0.5	0.5	0.5	0.5
S L S	0.243	0.243	0.243	0.243
调味油	0.95	0.95	0.95	0.95
Triclosan	0.3	0.3	0.3	0.3
水	56.507	54.507	54.507	54.507
聚 (β-苯乙烯膦酸)		2.0		
聚 (α-苯乙烯膦酸)			2.0	
聚乙烯醇				2.0
用 NaOH 调 pH 至 6, 5, 在唾液包被上 吸收的 Triclosan 微克数	31.0	174.0	86.0	36.0
在唾液包被的 H A 盘上 Triclosan 的保 留量				
最初		183.0		
30 分钟后		136.0		
1 小时后		105.0		
3 小时后		83.0		

上述结果表明, 含有聚乙烯醇的溶液 (D) (不是下文的 A E A) 产生的 triclosan 吸收值仅为 36.0。与没有添加剂的

对照溶液 (A) 的吸收值 31.0 十分相似。相反, 含有聚 (α -苯乙烯膦酸) 的溶液 (C) 吸收值为 86.0, 为溶液 (A) 和 (D) 的二倍; 并且含有聚 (β -苯乙烯膦酸) 的溶液 (B) 的吸收值为溶液 (A) 和 (D) 的五倍, 进一步说明邻位取代的释放增强基团产生更优越的结果。上述结果还表明在一段时间后, triclosan 在 HA 盘中的保留值是令人惊奇般地好, 该结果是从含有聚 (β -苯乙烯膦酸) (分子量约为 3,000 至 10,000) 的溶液 B 中获得的。

实例 3

在体外实验中, 评价了合成的阴离子线性聚羧酸酯对非水溶性, 非阳离子性抗菌剂在牙齿表面的吸收, 保留及释放的效应, 体外是指在唾液包被的羟基磷灰石 (得自孟山都公司) 盘上以及在片状脱落的颊上皮细胞上。该体外的评估与体内的释放及在口腔表面的保留是相关的。

为了在唾液包被的羟基磷灰石盘上进行抗菌剂释放实验, 将得自孟山都公司的羟基磷灰石 (HA) 用蒸馏水洗涤, 真空过滤收集, 并在 37°C 下干燥过夜。将干燥的 HA 用研钵和杵磨成粉末, 将 150.00 mg HA 放入溴化钾片冲模槽中压缩 (Barnes Analytical, Stamford, CT.), 或在 10,000 磅下压榨 6 分钟, 在 Carver 实验室压力机上进行。将所得的 13 mm 盘置于 Thermolyne 炉中, 在 800°C 下熔结 4 小时。经类薄膜 (Parafilm) 刺激的纯唾液收集于冰冷的玻璃烧杯中, 在 4°C 和 15,000 $\times g$ (即乘重力) 下离心 15 分钟, 使唾液澄清。在

4℃搅拌下用紫外光照射样品1小时，将澄清的唾液灭菌。在聚乙烯试管中用无菌水将每一个熔结盘水合化，然后除去水，换上2 ml 唾液。该盘于37℃水浴中保温培养过夜（需不断振摇），形成唾液薄膜。经此处理后，除去唾液，并用1.00 ml 含有抗菌剂 Triclosan 的洁牙剂的液相溶液处理该盘，并在水浴中连续振摇下，于37℃保温。30分钟后，将此盘转移到一个新试管中，加入5 ml 水，随后用旋涡器（Vortex）轻轻地摇动此盘。然后，将此盘转移到新试管中，并重复洗涤步骤二次。最后小心地将该盘转移到新试管中，要避免同时带入任何液体。然后，向盘子中加入1.00 ml 甲醇，并用 Vortex 剧烈振摇。将样品在室温放置30分钟，以便把吸收的 Triclosan 提取到甲醇中，而后将甲醇吸取出来并在 Beckman 微量离心机 11 上离心澄清（转速10,000转/分）5分钟。之后，将甲醇移至 HPLC（高效液相色谱）仪的瓶内测定抗菌剂。所有实验均用三份样品。

为了测试抗菌剂在唾液包被的 HA 盘上的保留值，如上述方法将唾液包被的 HA 盘用洁牙剂浆液处理。在37℃保温30分钟后，将 HA 盘从洁牙剂浆液中转移出，用水洗涤二次，而后在经类薄膜刺激的人的纯唾液（已经离心澄清）中再培养。在37℃，在不同时间内恒定地震摇，将 HA 盘从唾液中取出，用 HPLC 的分析方法测定在盘上保留的抗菌剂（Triclosan）的量及释放到唾液中的量。

为了测定抗菌剂在颊上皮细胞上的释放，测量释放是为了测定从洁牙剂产品中向柔软的口腔组织中释放抗菌剂的 PVM/MA 效应，用木质敷料器梗轻轻刮口腔粘膜来收集颊上皮细胞，将细胞悬浮于 RSS 缓冲液中（50 mM NaCl, 1.1 mM CaCl₂, 及 0.6 mM

KH_2PO_4 , pH 7.0), 用血球细胞计计数为 $5-6 \times 10^5$ 细胞/毫升, 用之前保存在冰里。在 37°C 水浴中, 预培养的 5 ml 细胞悬浮液中, 加入 0.5 ml 的抗菌剂溶液并在 37°C 培养。在培养混合液中的抗菌剂至少要稀释 10 倍, 以便降低表面活性剂的浓度及防止表面活性剂对细胞膜的破坏。培养 30 分钟后, 在 Beckman 微量离心机 11 上离心收集该细胞, (转速为 5,000 转/分, 时间为 5 分钟)。所收集的球状的细胞用 R S S 缓冲液洗三次, 并用 1.5 ml 甲醇处理, 将样品剧烈混合, 用 H P L C 方法分析抗菌剂。

制备具有以下配方的洁牙剂:

	<u>组份</u>	
	<u>A</u>	<u>B</u>
丙二醇 (1, 2)	10.00	10.00
Iota Carrageenan	0.75	0.75
Gantrez S-97	-	2.00
二氧化钛	0.50	0.50
山梨醇 (7.0%)	30.00	30.00
氟化钠	0.332	0.332
糖精钠	0.40	0.40
硅石增稠剂 (Sylo- dent 15)	3.00	3.00
硅石磨光剂 (Zeo- dent 113)	20.00	20.00
Triclosan	0.20	0.20
十二烷基硫酸钠	2.00	2.00
调味油	0.95	0.95
乙醇	1.00	1.00
水	(加至) 100.00	(加至) 100.00

当含有聚合的聚羧酸酯 (Gantrez S-97) 及不含它时, 在唾液包被的 H A 盘及在颊上皮细胞上 triclosan 的吸收值列于下列表-1 中:

表-1

洁牙剂	在唾液包被盘上 Triclosan的 吸收值(微克)	微克 $\times 10^5$ 颊上皮细胞
A	25.0	38.0
B	54.0	96.0

此结果说明Gantrez物质(洁牙剂B中含有)大大地增加了triclosan在唾液包被HA盘及在片状脱落的颊上皮细胞上的吸收和释放。

当洁牙剂中triclosan含量为0.30时,有类似的结果。

实例4

在用唾液包被的羟基磷灰石(HA)盘及片状剥落的颊上皮细胞实验中,对洁牙剂B, B'与C, C'进行了比较。与上述实例1中不同,上述的洁牙剂B含有2.00%的Gantrez S-97及0.20% triclosan, 10.00%丙二醇及2.00%十二烷基硫酸钠;洁牙剂B'的配方除含0.30% triclosan之外,均与B的相同;与商业上可购买到的洁牙剂C比较,其含有水合氧化铝磨光剂,且(a)含0.2% triclosan, (b)无Gantrez物质, (c)无丙二醇, (d)0.5%柠檬酸锌, (e)2.5%表面活性剂, (f)单氟磷酸钠及水合氧化铝磨光剂;洁牙剂C'的配方如下所示,与商品洁牙剂C的相似,只有0.30% triclosan的含量为除外:

洁牙剂 C'

	<u>%</u>
山梨醇	27.00
羧甲基纤维素钠	0.80
单氟磷酸钠	0.85
柠檬酸锌	0.50
糖精钠	0.18
水	16.47
水合 氧化铝磨光剂	50.00
乙醇	0.20
十二烷基硫酸钠	1.875
十二烷基苯磺酸钠	0.625
Triclosan	0.30
调味剂	1.20

由于在洁牙剂 C 及 C' 中表面活性剂总含量为 2.50%，比洁牙剂 B 及 B' 中的 2.00% 多，所以 C 及 C' 中有更多的表面活性剂以利溶解 triclosan。然而，在硅质磨光剂类洁牙剂 B 及 B' 中存在的丙二醇（在水合铝磨光剂类洁牙剂 C 及 C' 中没有）保证了 triclosan 的溶解达到最佳程度。

就在唾液包被的羟基磷灰石盘上及在片状脱落的颊上皮细胞上 triclosan 的吸收而言，洁牙剂 B 和 B'（含有丙二醇及 Gantrez）优于洁牙剂 C 和 C'，见下列表—2 所示：

表-2

Triclosan 的释放

洁牙剂	对唾液包被的 羟基磷灰石盘 (微克)	对颊上皮细胞 微克 $\times 10^6$ 上皮细胞
B	41.1	101.6
B'	77.4	142.0
C	20.4	61.0
C'	42.6	100.0

另外, 用 50% 的洁牙剂 B' (0.3% Triclosan; Gantrez; 丙二醇) 浆液进行实验, 测定一段时间内 triclosan 在唾液包被的羟基磷灰石盘上的保留值, 该实验表现出 triclosan 的保留水平相当高, 见表-3 所示。

表-3

从洁牙剂浆液中 Triclosan 吸附的保留值

时间 (分)	保留值 (微克/盘)
0	70
30	60
60	70
120	65
180	57
240	59

这些结果表明含有Triclosan, Gantrez 物质及丙二醇的洁牙剂, 能够促进Triclosan在口腔内牙齿表面及软表面 释放及保留, 因而改善了抗蚀斑及抗菌效应。

实例 5

为进行比较而制备了下列的配方 a 及 b:

洁牙剂

	<u>a</u>	<u>b</u>
		<u>%</u>
甘油	10.00	-
丙二醇	-	10.00
Iota Carrageenan	0.60	0.60
山梨醇 (70 %)	25.00	25.00
糖精钠	0.40	0.40
氟化钠	0.243	0.243
二氧化钛	0.50	0.50
Gantrez S - 97	2.00	2.00
水	29.157	29.157
NaOH (50 %)	2.00	2.00
Zeodent 113 (硅 石磨光剂)	20.00	20.00
Sylodent 15 (硅 石增稠剂)	5.50	5.50
调味剂	1.10	1.10
Triclosan	0.50	0.50
十二烷基硫酸钠	2.00	2.00
乙醇	1.00	1.00

配方 a 为含有 Gantrez 聚羧酸酯, 0.5% Triclosan 作为抗菌抗蚀斑剂, 且无增溶剂的洁牙剂。在配方 b 中含有增溶剂丙二醇。

在颊上皮细胞上释放 Triclosan 时，配方 a 极差，而配方 b 效果很明显。

上述结果表现了释放 Triclosan 很出色的洁牙剂。

实例 6

按照 Addy, Wilis 及 Moran 在 J. Clin, Perio, 1983, Vol 10, P. 89~99 中所述的方法，对一组自愿者进行了“内部”研究，以评价特定的洁牙剂对蚀斑再生长的影响。洁牙剂试验包括一组不含 Triclosan (i) 的安慰剂对照组及一个洁牙剂组。根据本发明，该洁牙剂含有 0.3% Triclosan, 10% 丙二醇（代替 3% 聚乙二醇 600），2% Gantrez S-97，丙二醇的湿润剂以及山梨醇 (ii)。洁牙剂的配方如下：

	组分	
	(i)	(ii)
	<u>%</u>	
	安慰剂	发明
聚乙二醇 600	3.00	-
甘油	25.00	-
丙二醇	-	10.00
山梨醇 (70%)	41.617	25.00
羧甲基纤维素钠	0.35	-
Iota Carrageenan	-	0.60
苯甲酸钠	0.50	-
糖精钠	0.20	0.40
氯化钠	0.243	0.243
硅石磨光剂 (Zeodent 113)	18.00	20.00
硅石增稠剂 (SYlox 15)	5.50	5.50
水	3.00	28.757
Gantrez S-97	-	2.00
Triclosan	-	0.30
二氧化钛	0.50	0.50
十二烷基硫酸钠	1.20	2.50
调味剂	0.89	1.10
乙醇		1.00
NaOH (50%)		2.00

有关自愿者牙齿蚀斑的减少，与安慰剂组 (i) 相比，发明组 (ii) 明显减少了 20 %。

由于在牙膏 (ii) 中，较少量的丙二醇也能溶解 0.3 % 的 Triclosan，因此，当丙二醇的量减至 0.5 %、而山梨醇的量升至 39.5 % 时，也会得到相类似的结果。同样，其它的增溶剂，如双丙二醇，己二醇，甲基 2-乙氧基乙醇，乙基-2-乙氧基乙醇，橄榄油，蓖麻油，矿脂，乙酸戊酯，乙酸乙酯，三硬脂酸甘油酯及苯甲酸苄酯，替代了丙二醇后，也能有效地把 Triclosan 释放到口腔软组织上。而且，当丙二醇或其它增溶剂从含有 0.3 % Triclosan 的牙膏 (ii) 中删除后，仍会得到相类似的结果。

实例 7

制备下列本发明的洁牙剂：

	<u>组分</u>	
	<u>A</u>	<u>B</u>
甘油	-	20.00
丙二醇	10.00	0.50
山梨醇 (70%)	25.00	19.50
羧甲基纤维素钠	-	1.10
Iota Carrageenan	0.600	-
糖精钠	0.40	0.30
氟化钠	0.243	0.243
硅石磨光剂 (Zeodent 113)	20.00	20.00
硅石增稠剂 (SYLOX15)	5.50	3.00
水	28.757	15.307
Gantrez S-97	2.00	2.00
Triclosan	0.50	0.30
二氧化钛	0.50	0.50
十二烷基硫酸钠	2.50	2.00
调味剂	1.10	0.95
乙醇	1.00	-
氢氧化钠 (50%)	2.00	1.60

在上述实例中，替换某些成份可得到改良的结果，如用其它抗菌剂如苯酚，百里酚，丁子香酚及 2，2'-亚甲基双(4-氯-6-

溴苯酚)代替Triclosan; 和/或用其它AEA代替Gantrez, 例如1:1的马来酐与丙烯酸乙酯的共聚物, 硫代内烯酸的低聚物, 聚羧乙烯(Carbopols)例如934, α 或 β -苯乙烯膦酸单体的聚合物或这些苯乙烯膦酸单体之间的共聚物, 或者这些苯乙烯膦酸单体与其它的烯键不饱和可聚合单体, 如乙烯膦酸构成的共聚物。

实例 8

制备下列洁牙剂:

	<u>组份</u>		
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
α -三水合氧化铝	48.00	48.00	48.00
丙二醇	-	0.50	0.50
山梨醇 (70%)	21.70	21.70	21.70
Gantrez S-97 (13%溶液)	15.00	15.00	-
Gantrez S-97 (粉末)	-	-	2.00
十二烷基硫酸钠	2.00	2.13	2.13
糖精钠	0.30	0.30	0.30
氢氧化钠 (50%)	1.20	1.20	1.20
调味剂	0.95	0.95	0.95
爱尔兰苔藓	1.00	-	-
羧甲基纤维素钠	-	1.00	1.00
单氟磷酸钠	0.76	0.76	0.76
二氧化钛	-	0.50	0.50
Triclosan	0.30	0.30	0.30
水	加至 100.00	加至 100.00	加至 100.00

与相应的无 Gantrez 聚羧酸酯的洁牙剂相比较, 上述洁牙剂更有效地将 triclosan 释放到牙齿及牙床的软组织区域中。

实例 9

制备下列洁牙剂:

	组份	
甘油	22.00	10.00
山梨醇 (70 %)	-	17.00
羧甲基纤维素钠	1.00	1.00
Gantrez S - 97	2.00	2.00
糖精钠	0.20	0.20
苯甲酸钠	0.50	0.50
单氟磷酸钠	0.76	0.76
二水合磷酸二钙	48.76	48.76
Triclosan	0.30	0.30
十二烷基硫酸钠	1.20	1.20
调味剂	0.89	0.89
水	加至 100.00	加至 100.00

与相应的无 Gantrez 聚羧酸酯的洁牙剂相比较, 上述洁牙剂更有效地将 Triclosan 释放到唾液包被的羟基磷灰石盘中。

实例 10

制备下列抗蚀斑洁牙剂:

	<u>组份</u>
甘油	15.00
丙二醇	2.00
羧甲基纤维素钠	1.50
水	24.93
乙烯基甲基醚/马来酐共聚物	4.76
(42% 溶液)	
单氟磷酸钠	0.76
糖精钠	0.30
不溶性偏磷酸钠	47.00
二氧化钛	0.50
十二烷基硫酸钠	2.00
Triclosan	0.30
调味剂	0.95

在上述实例中，作某些替换后仍能达到改良的结果，可用苯酚，2，2'-亚甲基双(4-氯-6-溴苯酚)，丁子香酚，百里酚中的某一个替换Triclosan；和/或用其它的AEA替换Gantrez如用聚羧乙烯(Carbopols)(例如934)。或分子量在3,000至10,000范围内的苯乙烯膦酸聚合物，如聚(β -苯乙烯膦酸)；乙烯膦酸与 β -苯乙烯膦酸的共聚物，以及聚(α -苯乙烯膦酸)或硫代丙烯酸齐聚物，或马来酐与丙烯酸乙酯的1:1共聚物。

实例 1 1

含 Triclosan 的洁牙剂流动相

成份	组分	% W / W
	<u>A</u>	<u>B</u>
山梨醇 (7 0 %)	53.33	40.00
水	40.48	39.15
Gantrez S (1 5 %)	----	13.33
NaOH (5 0 %)		1.33
糖精	0.40	0.40
氯化钠	0.32	0.32
调味油	1.47	1.47
十二烷基硫酸钠	3.33	3.33
Triclosan	0.67	0.67

上述成份的浓度为 1.33 % 洁牙剂的浓度，反映了 25 % 浓度的磨蚀剂，在构成完整的洁牙剂时要用此磨蚀剂。

测试了上述指定配方的洁牙剂流动相中 Triclosan 在唾液包被的 H A 盘上的吸收情况，结果见下表：

表

唾液包被的羟基磷灰石盘从稀释及未稀释的洁牙剂流动相中吸收 Triclosan。

	<u>A</u>	<u>B</u>
% Triclosan	0.67	0.67
离子强度 (M/L) (计算值)	0.375	----
P H	8.7	7.6
Triclosan 的吸收 (ug/盘)	55	122
未稀释		

上述结果表明, 含有 Gantrez 的 B 配方中 Triclosan 的吸收值, 比不含 Gantrez 的 A 配方的值要增大 2 倍有余。

实例 12

1 : 1 洁牙剂/水浆液的清液里 Triclosan 的浓度以及 H A 从此上清液中吸收 Triclosan 的值。

含 0.5 % Triclosan 2.5 % 十二烷基硫酸 钠的洁牙剂	1 : 1 浆液上清液中 Triclosan 的 浓度 (ug/ml)	Triclosan 吸收值 pg/盘
25 % 水合硅石 + 1.5 % Gantrez S-97	1,650	52
50 % 氧化铝 + 1.5 % Gantrez S-97	1,905	74

将上述洁牙剂的 1 : 1 洁牙剂/水浆液的上清液, 作 triclosan 浓度及唾液包被的 H A 盘对 triclosan 吸收值的测定。结果

表明，用50%氧化铝研磨剂在1:1的稀释条件下，增加了Triclosan的实际量（从1,650上升为1,905），而且导致triclosan吸收值实质上的增加（从52上升为74）。

实例 13

下列漱口剂通过增加triclosan在口腔表面的吸收及保留而有效地减少了蚀斑。

	组份				
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>
Gantrez S-97	0.24	0.25	0.25	0.25	0.25
甘油	15.00	10.00	15.00	10.00	15.00
乙醇	-	-	12.50	12.50	-
丙二醇	-	5.00	-	5.00	-
Pluronic F108— (聚氧乙烯/聚氧 丙烯块状共聚物)		2.00			
十二烷基硫酸钠	-	-	0.20	0.20	0.20
Triclosan	0.10	0.10	0.06	0.06	0.03
调味油	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
水	全部加至 100.00				

实例 14

下列液态洁牙剂通过增加 triclosan 在口腔表面的吸收及保留，也能有效地减少蚀斑：

	组分		
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
甘油	20.0	20.0	-
Gantrez S-97	0.3	0.3	0.3
高分子量多糖分子中含 有甘露糖，葡萄糖， 葡萄糖醛酸钾和乙酰基 部分，近似克分子比 为 2 : 1 : 1 : 1	0.8	-	1.0
苯甲酸钠	0.5	0.5	0.5
糖精钠	0.5	0.5	0.5
水	61.3	73.1	71.6
十二烷基硫酸钠	3.0	3.0	3.0
不溶性偏磷酸钠	10.0	-	10.0
无水磷酸二钙	1.0	-	2.5
调味油	2.5	2.5	2.5
乙醇	-	-	10.0
Triclosan	0.1	0.1	0.1

在上述实例中，作某些替换后仍能达到改良的结果，用苯酚，2, 2'-亚甲基双(4-氯-6-溴苯酚)，丁子香酚，百里酚中某一个替换 Triclosan，和/或，用其它 AEA 替换 Gantrez，

如聚羧乙烯 (Carbopols) (例如 934) 或苯乙烯膦酸聚合物 (分子量 3,000~10,000) 如聚(β -苯乙烯膦酸), 乙烯膦酸与 β -苯乙烯膦酸的共聚物, 以及聚(α -苯乙烯膦酸), 或硫代丙烯酸低聚物, 或马来酐与丙烯酸乙酯 1:1 的共聚物。

在本发明中, 对一些较好的具体实例已作了描述。对本领域技术熟练的专家来说是显而易见的修饰和改良, 也将包括在本专利申请的范围内以及所属的权利要求范围内。