

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 7/16
A61P 1/02



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97194124.6

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1104884C

[22] 申请日 1997.4.14 [21] 申请号 97194124.6
[30] 优先权
[32] 1996. 4.26 [33] US [31] 08/639,871
[86] 国际申请 PCT/US97/06195 1997.4.14
[87] 国际公布 WO97/40811 英 1997.11.6
[85] 进入国家阶段日期 1998.10.26
[71] 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 张云坡 A·加法尔
[56] 参考文献
EP0283675 1988.09.28 A61K7/16
FR2156149 1973.05.25 A61K7/16
审查员 唐晓帆

[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 任宗华

权利要求书 3 页 说明书 12 页

[54] 发明名称 包含酪蛋白糖大分子肽的贮存稳定性洁齿剂组合物

[57] 摘要

含有抗菌性酪蛋白糖大分子肽、阴离子表面活性剂和水解蛋白稳定剂的稳定口腔组合物，该组合物可稳定酪蛋白糖大分子肽不受阴离子表面活性剂存在引起的钝化，并基本上不降低其抗菌性。

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

1.一种口腔组合物，该组合物在牙用赋形剂中包含酪蛋白糖大分子肽、阴离子表面活性剂、和稳定酪蛋白糖大分子肽抗菌活性不受阴离子表面活性剂存在而造成钝化的水解蛋白化合物稳定剂，所述水解蛋白稳定剂占组合物的 0.1-2.5wt%，酪蛋白糖大分子肽占组合物的 0.5-10wt%，以及阴离子表面活性剂占组合物的 0.1-2.5wt%。

2.根据权利要求 1 的口腔组合物，其中水解蛋白稳定剂是水解胶原蛋白。

3.权利要求 2 的组合物，其中水解胶原蛋白是水解胶原蛋白的季盐衍生物。

4.权利要求 2 的组合物，其中水解胶原蛋白是从煮制的动物组织中制备的食用级明胶。

5.根据权利要求 1 的口腔组合物，其中酪蛋白糖大分子肽是κ-酪蛋白糖肽及其去唾液酸化衍生物。

6.根据权利要求 1 的口腔组合物，其中阴离子表面活性剂是月桂基硫酸钠。

7.根据权利要求 1 的口腔组合物，是含有 30-75wt%水不溶性摩擦剂的牙膏形式。

8. 根据权利要求 1 的口腔组合物，是含有 70-80wt%水合氧化铝的牙粉形式。

9. 根据权利要求 1 的口腔组合物，是含有 5-10wt%乙醇的含水漱口剂形式。

10. 根据权利要求 1 的口腔组合物，是包含 20-30wt%胶基的口香糖形式，该胶基含有天然或合成的弹性体填料。

11. 根据权利要求 7 的口腔组合物，其中摩擦剂是二氧化硅。

12. 一种制备贮存稳定的含水口腔组合物的方法，所说组合物包含具有防龋和抗牙斑效果的酪蛋白糖大分子肽，其效果对阴离子表面活性剂存在而引起的生物钝化具有稳定性，该方法包括将抗菌活性有效量的酪蛋白糖大分子肽、阴离子表面活性剂和有效量的水解蛋白化合物稳定剂添加到含水赋形剂中，其中所说水解蛋白化合物稳定剂的有效量是稳定酪蛋白糖大分子肽抗菌活性不受阴离子表面活性剂存在而造成的钝化，然后将酪蛋白糖大分子肽、水解蛋白和阴离子表面活性剂混合，获得稳定的组合物。

13. 根据权利要求 12 的方法，其中水解蛋白稳定剂是水解胶原蛋白。

14. 权利要求 13 的方法，其中水解胶原蛋白是水解胶原蛋白的季盐衍生物。

15. 权利要求 13 的方法，其中水解胶原蛋白是从煮制的动物组织中制备的食用级明胶。

16. 权利要求 12 的方法，其中水解蛋白稳定剂占组合物的 0.1-2.5wt%。

17. 根据权利要求 12 的方法，其中酪蛋白糖大分子肽占组合物的 0.5-10wt%。

18. 根据权利要求 1 的方法，其中酪蛋白糖大分子肽是 κ -酪蛋白糖肽及其去唾液酸化衍生物。

19. 根据权利要求 12 的方法，其中阴离子表面活性剂是月桂基硫酸钠。

20. 根据权利要求 12 的方法，其中组合物是含有 30-75wt% 水不溶性摩擦剂的牙膏形式。

21. 根据权利要求 12 的方法，其中组合物是含有 70-80wt% 水合氧化铝的牙粉形式。

22. 根据权利要求 12 的方法，其中组合物是含有 5-10% 乙醇的含水漱口剂形式。

23. 根据权利要求 12 的方法，其中组合物是包含 20-30% 胶基的口香糖形式，该胶基含有天然或合成的弹性体填料。

24. 根据权利要求 20 的方法，其中摩擦剂是二氧化硅。

包含酪蛋白糖大分子肽的贮存稳定性洁齿剂组合物

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及一种洁齿剂组合物，更具体说，本发明涉及一种包含酪蛋白糖大分子肽（glycomacropeptide）的洁齿剂组合物，该酪蛋白糖大分子肽具有抗牙斑和防龋活性。

2. 现有技术

酪蛋白糖大分子肽已被本领域认知为是对付微生物所致牙斑和龋齿的有效抗菌剂。例如，US 4,992,420 和 4,994,441 公开了由κ-酪蛋白衍生的酪蛋白磷肽对抑制突变链球菌的生长是有效的，所说的突变链球菌是一种和形成龋齿和牙斑有关的细菌。

由于具有抗菌有效性，人们希望将其配制成口腔用组合物，如牙膏、胶体或漱口剂，由此酪蛋白糖大分子肽可以方便地释放到口腔组织中。然而，在努力将这种酪蛋白糖大分子肽利用在适合家用洁牙制品的过程中，发现酪蛋白糖大分子肽和常规用于制备洁齿剂组合物如牙膏和胶体牙膏的阴离子表面活性剂如月桂基硫酸钠不相容，酪蛋白糖大分子肽被表面活性剂所生物钝化。

因此，利用酪蛋白糖大分子肽来制备口腔保护用品，其中用于制备口腔保护用品的组分如表面活性剂不和组合物中存在的酪蛋白糖大分子肽相互作用或者钝化酪蛋白糖大分子肽，以便当组合物用于口腔组织时可以获得最佳的抗菌效果，无疑是本领域所需要的。

发明概述

本发明提供一种口腔保护组合物，其中掺加在组合物中的酪蛋白糖大分子肽化合物受到最小程度的生物钝化，并且提供卓越的抗牙斑和防龋性能，这种组合物包含含水赋形剂，其中掺加有酪蛋白糖大分子肽、

阴离子表面活性剂、和有效量的降低或防止酪蛋白糖大分子肽生物钝化的水解蛋白化合物。

含有酪蛋白糖大分子肽和水解蛋白化合物的口腔组合物对牙斑和龋齿的控制是有效的，并且不会损害组合物的流变性和发泡性。

优选实施方案的描述

在本发明实施当中有用的酪蛋白糖大分子肽化合物包括 US 专利 4,992,420 中描述的 κ -酪蛋白糖大分子肽及其去唾液酸化 (desialyated) 衍生物。

术语“ κ -酪蛋白糖肽”的含义中包括酪蛋白糖肽，它是从 κ -酪蛋白经过粗制凝乳酶水解而流出的水溶性成分，并且酪蛋白糖大分子肽经过蛋白水解作用得到酪蛋白糖肽。其去唾液酸化衍生物由酪蛋白糖肽通过从酪蛋白糖肽的低聚糖链中或多或少地完全除去唾液酸，即 N-乙酰甘露糖胺丙酮酸和 N-乙醇酰甘露糖胺丙酮酸，而获得。

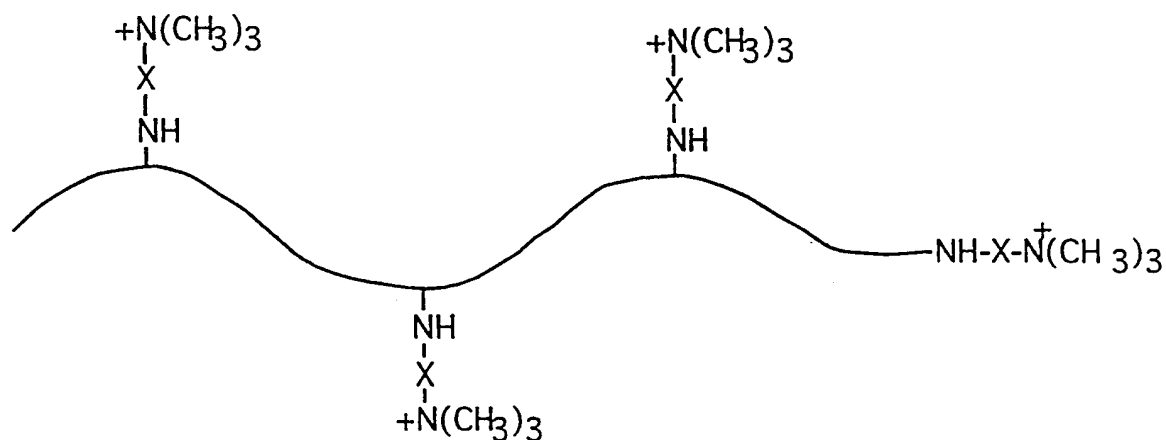
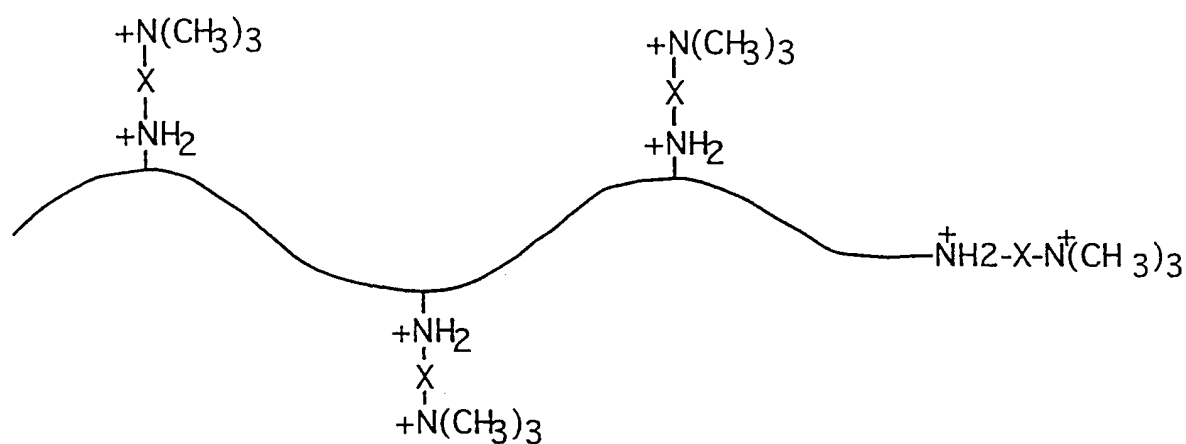
US 4,992,420 中较完整地公开了 κ -酪蛋白-糖肽的制备，其公开内容在此引入作为参考。本发明实施当中有用的其它酪蛋白糖大分子肽化合物公开于 US 5,075,424 中，其公开内容也引入此作为参考。

酪蛋白糖大分子肽以约 0.5wt%-约 10wt% 的浓度掺加在本发明的口腔组合物中，优选以约 3.0wt%-约 8wt % 的浓度。

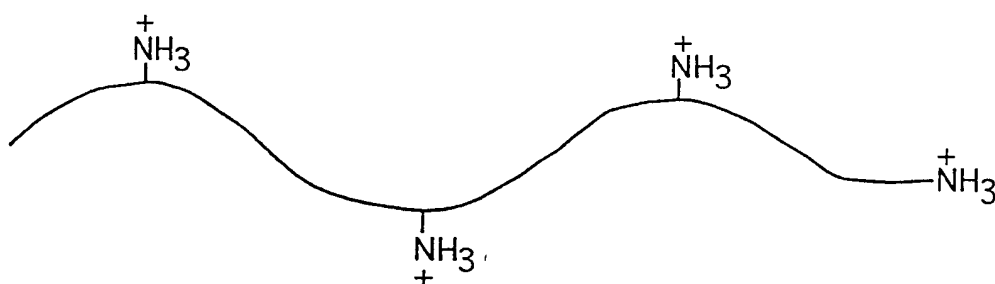
在本发明的实施中，保存酪蛋白糖大分子肽抗菌活性的有用的水解蛋白化合物包括水解的胶原蛋白，具体说是含有高浓度碱性氨基酸的带正电的水解物，该水解物通过从部分水解的胶原馏分中提取并且用阴离子交换树脂进行离子交换处理而分离获得，或者是部分带电的水解胶原蛋白。这种水解的胶原蛋白为本领域所已知，并且在 US 4,391,798 中有较完整的公开，其公开内容引入此作为参考。其它有用的水解蛋白包括将动物组织如皮、腱和韧带煮制而获得的明胶，以及诸如聚赖氨酸、聚精氨酸和硫酸鱼精蛋白的其它蛋白质化合物、聚乙烯基吡啶铵盐和聚 N-(2-羟基丙基)甲基丙烯酰胺。

优选将水解的胶原蛋白化合物作为酪蛋白糖大分子肽抗菌活性的

稳定剂使用。可商购得到的水解胶原蛋白包括 **Crotein Q®**，一种从 **Croda Inc., New York, N.Y.** 商购得到的水解胶原蛋白的季盐衍生物。**Crotein Q** 具有 9.5-10.5 的最小 pI 值，为灰白色、有流动性的粉末，且其沿用的名称为硬脂三铵（**steartrimonium**）水解动物蛋白。蛋白质分子中的游离氨基基团和季铵反应剂进行反应，形成带许多正电荷的季铵化衍生物。正如以下式所示，在 pH 低于 5.5 时，由于蛋白链中 NH 基团的质子化作用，**Crotein Q** 表现出双倍的正电。在 pH 9.5 时，**Crotein Q** 的季铵基团保持带正电。



另一个可商购获得的水解胶原蛋白是从 American Gelatin Company 获得的明胶（食用级），这是一种通过将动物组织如皮、腱、韧带和骨用水煮制而制得的水解胶原蛋白。在 pH 5.5 以上时，明胶产品不带电。如下式所示，在 pH 低于 5.5 时，由于蛋白链中 NH 基团的质子化作用，明胶（B 型）表现出正电：



在制备本发明组合物中使用约 0.1wt%-约 2.5wt% 的水解蛋白化合物，便足以抑制酪蛋白糖大分子肽所受到的组合物中存在的阴离子表面活性剂对其抗菌效能的钝化作用。

为制备洁齿剂组合物，如牙膏或胶体牙膏，组合物中掺加包括常规牙用磨料的摩擦剂，如细分的二氧化硅、水合氧化铝、碳酸钙、碳酸氢钠和磷酸二钙（无水和/或二水合物），掺加浓度基于组合物计为约 10wt%-约 30wt%，优选为约 15wt%-约 25wt% 的浓度。在这些摩擦剂的含量下，赋形剂中包括约 25-约 40wt% 的水，以及浓度为组合物的约 25-约 45wt%、优选约 25-约 35wt% 的保湿剂，如甘油、山梨糖醇、丙二醇或其混合物。

在本发明洁齿剂的制备中使用增稠剂或胶凝剂，包括二氧化硅增稠剂、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、角豆树胶、 τ -角叉菜胶、黄耆胶、

羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和藻酸盐，且其以约 0.2-约 3.0wt% 的浓度掺入口腔组合物中。

可以包含在本发明组合物中的表面活性剂包括阴离子表面活性剂，如高碳烷基硫酸盐或磺基乙酸盐的水溶性盐，例如月桂基硫酸钠、月桂基磺基乙酸钠或者其它适合的具有 8-18 碳原子烷基的烷基硫酸盐或磺基乙酸盐；高级脂肪酸的磺化单甘油酯的水溶性盐，如椰子油单甘油酯磺酸钠或其它合适的 10-18 碳原子脂肪酸的磺化单甘油酯；具有低级脂族氨基酸如氨基乙磺酸或肌氨酸或者其它 2-6 碳原子氨基酸的高级脂肪酸的酰胺的月桂基磷酸钠盐，所说的高级脂肪酸例如为 12-16 碳原子酸，例如 N-甲基-N-棕榈酰氨基乙磺酸钠、N-月桂酰、N-肉豆蔻酰和 N-棕榈酰肌氨酸钠；这种脂肪酸的酯和羟乙磺酸或者和甘油单硫酸酯的水溶性盐，例如氢化椰子油脂肪酸的单硫酸化单甘油酯的钠盐；烯烃磺酸盐的水溶性盐，如分子碳链上具有 12-16 碳原子的烯烃磺酸盐或羟基烯烃磺酸盐或其混合物；以及高级脂肪酸的水溶性皂，例如 12-18 碳原子脂肪酸如椰子油脂肪酸的水溶性皂。

表面活性剂以约 0.5-约 3.0wt%、优选约 1.0-约 2.5wt% 的浓度包含在本发明的组合物中。

各种其它原料，例如调味剂、香化剂和着色材料如染料和颜料，可以掺加到本发明的洁齿剂组合物中，它们以不相反影响洁齿剂组分所需特性和特征的量掺加到本发明洁齿剂组合物中。

任何适宜的调味或香化原料均可以用来配制本发明口腔组合物的风味。适宜的调味剂组分的实例包括调味油，例如留兰香油、薄荷油、冬青油、黄樟油、丁香油、鼠尾草油以及水杨酸甲酯。适宜的香化剂包括乳糖、麦芽糖、环己烷氨基磺酸钠和糖精钠。适宜地，调味剂和香化剂共同占组合物的约 0.01-约 5wt% 或更多。优选，调味油的量为约 0.5-约 2.0wt%，而香化剂的量为 0.1-4wt% 或 0.1-0.5wt%（后者范围适于人造香化剂，如糖精）。

颜料如 TiO_2 、和一般可商购获得的食用级染料溶液的着色材料，对口腔组合物的其它组分呈惰性，它们包含在组合物中的浓度约 0.05-

约 2.0wt%。

在洁齿剂如牙膏和胶体牙膏等的制备中,首先将水溶性成分溶解在水中,接着,如果有的话,加入水不溶性成分,形成在水中的预混合料。如果需要,可以同时将亲油组分预混合,并将这种预混合料和亲水预混合料混合,之后可以掺混入水不溶性的颗粒原料。将洁齿剂的 pH 保持在中性 pH 并且优选在 pH 6.7 和 7.2 之间。例如,用水和保湿剂将增稠剂分散。然后,分别加入表面活性剂、水解蛋白化合物、酪蛋白糖大分子肽、摩擦剂、增甜剂、增香剂和着色剂,并均匀分散。然后将洁齿剂充分脱气(例如在真空中)并且包装。成分的添加和混合在低湿度环境下进行,并且优选在 20-30 英寸汞柱的真空下进行,最好是 28-30 英寸汞柱。

除了用于口腔用途的含水解蛋白化合物和酪蛋白糖大分子肽的洁齿剂,如牙膏或胶体牙膏外,本发明的组合物还可以是任何其它便利的形式,如漱口剂、喷剂、片剂、锭剂、牙粉、口香糖。

根据本发明的实施制备的典型漱口剂或喷剂包含 wt%含量的以下组分,含量以漱口剂或喷剂组合物的重量计。

组分	wt. %
乙醇 (90%)	5-10
甘油	10-20
酪蛋白糖大分子肽	0.05-10
阴离子表面活性剂	0.1-2.5
水解蛋白稳定剂	0.1-2.5
调味剂	0.2-1.5
香化剂	0-5
苯甲酸钠	0-5
水	适量

根据本发明的实施制备的典型牙粉包含 wt%含量的以下组分,含

量以牙粉组合物的重量计。

组分	wt. %
摩擦剂	70-80
甘油	10
阴离子表面活性剂	0.1-2.5
香化剂	0.1
调味剂	1.0
酪蛋白糖大分子肽	0.05-10
水解蛋白稳定剂	0.1-2.5
水	适量

一种典型的锭剂配方包含以下组分，含量基于配方总重量以 wt% 计。

组分	wt. %
保湿剂	75-85
阴离子表面活性剂	1-20
酪蛋白糖大分子肽	1-10
水解蛋白稳定剂	0.1-2.5
片剂成型润滑剂	0.1-5
香化剂	0.2-2

适宜的保湿剂包括山梨糖醇和甘油。乳化剂包括非离子聚氧酯类，如聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯，例如可商购的商品名为聚山梨酸酯 20 (Polysorbate 20) 和吐温 20 的聚氧乙烯 20 脱水山梨糖醇单月桂酸酯。片剂成型润滑剂包括硬脂酸镁。

由于将存在的各种组分添加到组合物中的次序不受或很少受到制约，因此本发明的漱口剂、喷剂和洁齿剂的制造相对比较简单，。在漱口剂或喷剂的制备中，成分溶解在水和/或醇中。

一种典型的口香糖的胶质配方中可以含有以下成分：

组分	wt. %
胶基（天然或者合成的弹性体填料，即阿拉伯树胶山梨糖醇）	20-30
山梨糖醇	10-20
酪蛋白糖大分子肽	0.05-10
阴离子表面活性剂	0.1-2.5
水解蛋白稳定剂	0.1-2.5
调味剂	0.2-2.0
葡萄糖	适量

口香糖和锭剂可以通过制造这种产品所正常使用的过程进行制造，如果使用加热的话，酪蛋白糖大分子肽通常优选在接近制造过程的结束时加入（而使其最小程度地在高温下进行）。

以下的实施例用来进一步阐述本发明，但没有以任何方式限制本发明范围之意。除非另有指示，说明书和权利要求书中的所有百分数皆为最终组合物的 wt%，并且所有的百分数将总共为 100% 最终组合物的组分。

实施例 1

为测定牙膏组合物中水解蛋白稳定剂如 Crotein Q 或明胶对κ-酪蛋白糖大分子肽在阴离子表面活性剂（月桂基硫酸钠）的存在下的稳定作用，通过以下步骤制备包含这些组分的组合物：在微高温下（35-60℃）将增稠剂添加到水和保湿剂的预混合料中，这些组分进行配比以达到乳状或凝胶状的稠度。然后加入其它组分。然后将所得的牙膏脱气，加入调味剂并将牙膏装在软管中。将牙膏用 NaOH 调节至 pH 6.7。下表 1 列出管装牙膏组合物的组分，分别确定为牙膏 1 和牙膏 2。为了作出比较，除不将水解蛋白稳定剂包含在牙膏组合物中外，重复实施例 1 的过

程。作为比较的牙膏组合物确定为牙膏 3，也列出在下表 I 中，其 pH 也为 6.7。

表 I

组分	牙膏 1 wt%	牙膏 2 wt%	牙膏 3 wt%
甘油	32.000	32.000	32.000
羧甲基纤维素	1.000	1.000	1.000
τ -角叉菜胶	0.400	0.400	0.400
去离子水	34.800	34.800	35.800
糖精钠	0.250	0.250	0.250
苯甲酸钠	0.300	0.300	0.300
二氧化硅磨料	23.000	23.000	23.000
月桂基硫酸钠	1.000	1.000	1.000
水解蛋白稳定剂	1.000 (明胶)	1.000 (Crotein Q)	
TiO ₂	0.250	0.250	0.250
调味剂	0.750	0.750	0.750
NaOH (50%)	0.25	0.25	0.25
κ -酪蛋白糖大分子肽 (CGMP)	5.000	5.000	5.000
合计	100.000	100.000	100.000

如表 I 所示牙膏的 pH 为 6.7，明胶稳定剂不带电，而 Crotein Q 稳定剂具有正电。

通过老化试验测定水解蛋白对 κ -酪蛋白糖大分子肽 (CGMP) 在阴离子表面活性剂月桂基硫酸钠的存在下的稳定作用，让管装的牙膏暴露在 40 °C 热空气中 12 周时间 (相当于室温下储藏 2 年的时间)，然后测定初始 CGMP 存留在牙膏中的量，用“%回收率”表示。用来测定 %CGMP 回收率的方法是通过在随测试分子大小和电荷而定的电位中

移动（迁移）造成分离和鉴别的毛细管电泳法。老化牙膏的 CGMP% 回收率记录在下表 II 中。

表 II

GGMP 稳定性@ 40 °C

周	0	2	4	6	8	10	12
	40 °C 老化后的 CGMP% 回收率						
牙膏 1	94	92	89	87	90	89	79
牙膏 2	93	81	93	80	87	84	72
牙膏 3	79	65	48	35	38	36	34

表 II 中记录的结果表明在本发明 CGMP/阴离子表面活性剂洁齿剂中含有明胶或 Crotein Q 作为水解蛋白稳定剂的牙膏 1 和 2，与不含这种水解蛋白稳定剂的相同牙膏相比，具有优越的老化稳定性。不含水解蛋白稳定剂的对比牙膏 3 经过 12 周的老化表现出低程度的 CGMP 回收率（34%），据信是由于 CGMP 被阴离子表面活性剂月桂基硫酸钠所变性。无论是存在明胶还是 Crotein Q，经 12 周老化的牙膏 1 和 2 的 CGMP 的 % 回收率均出人意料地高（72-79%），显然是稳定剂和月桂基硫酸钠表面活性剂相互作用以阻止 CGMP 的钝化。

为测定水解蛋白稳定剂的存在对 CGMP 生物活性的影响，将含有 5.0wt%CGMP 的牙膏 1 用水以 1:20 的重量比进行稀释，并且根据以下过程用于处理唾液涂敷的羟基磷灰石（SCHA）珠，其中按照 ICN 目录记载的过程，用可商购得到的 Bolton-Hunter 试剂（ICN 目录第 65001 号）制备放射性标记的碘（ ^{125}I ）CGMP。从未反应的标记试剂中通过粒度筛析色谱法在 Sephadex G10 上用含有 0.1% 明胶和 0.1% 叠氮化物的 0.1M 磷酸盐缓冲液分离碘标记的 CGMP。将 HPLC 级羟基磷灰石（Bio-Rad 目录第 130-0420 号）放置在收集的 37 °C 人唾液中过夜，然后洗涤并且按约 67mg/ml 再悬浮于缓冲液中，由此来制备

SCHA 珠。用镁离子和钙离子饱和的磷酸盐缓冲液将纯 CGMP 进行系列稀释，平行制备约 3400 μ g/ml 直至 0 范围的系列标准 CGMP 溶液；用 CGMP 制备的两份提取物的不同稀释液，制备相似的管。然后所有的管接受 0.5ml 的 SCHA 悬浮液和 0.05ml 放射性标记的 CGMP 直至约 30,000dpm。

将管在 37℃ 下保温 1 小时，然后离心分离固相，并计量两个相。含有 CGMP 的牙膏 1 的提取物，以含有约 2.5mg/ml 肽的纯 CGMP 的相同方式，从 SCHA 中置换出标记的 CGMP；用于对比的牙膏 3 明显没有置换出标记的 CGMP。

下表 III 中记录了牙膏 1 的 CGMP 生物活性，测定结合到 SCHA 上的 % 的 CGMP 作为生物活性，因为含有 κ -酪蛋白的酪蛋白糖大分子肽对 SCHA 具有强亲和力（%结合活性），这是由于酪蛋白中具有亲水残基，例如唾液酸结合的糖蛋白。预先测定体外试验的生物活性，来关联出体内的抗菌活性。

为作出对比，牙膏 3 以及与牙膏 3 相同但不含 CGMP 或水解蛋白稳定剂的牙膏 C 也进行结合活性的试验。牙膏 3 和牙膏 C 中的 CGMP 结合活性也记录在下表 III 中。

将指定为溶液 A-F 的纯 CGMP 系列溶液作为对照，这些溶液制备为含有不同浓度的 CGMP。对照溶液 A-F 中存在的 CGMP 的结合活性也记录在下表 III 中。

表 III

明胶稳定的 CGMP 牙膏的生物活性

牙膏号	CGMP 浓度 (mg/ml)	稳定剂浓度 (mg/ml)	相对 CGMP 结 合活性 (%)
1	2.5	0.5	47.5
3	2.5	0	20.0
C	0	0	3.0
对照溶液			
A	0	0	3.0
B	0.25	0	20.0
C	0.50	0	30.0
D	0.75	0	40.0
E	2.0	0	43.0
F	3.5	0	48.0

表 III 记录的结果表明当对照溶液 A-F 中 CGMP 浓度增加时，%CGMP 结合活性也增加，证明结合活性和溶液存在的 CGMP 浓度成正比。明胶 CGMP 牙膏（牙膏 1）的牙膏提取物和具有相似浓度的纯 CGMP 对照溶液（对照样 E-F）的结合活性基本上相同，说明明胶稳定的 CGMP 牙膏 1 具有等于纯 CGMP 的生物活性，并且没有被其它牙膏组分所钝化。含 CGMP 的对比牙膏 3 的牙膏提取物不含明胶稳定剂，它表现出显著减少的结合活性（20%），而不含 CGMP 的牙膏 C 的牙膏提取物没有表现出任何有意义的 CGMP 结合活性。