



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94194378.X

[51]Int.Cl⁶

A61K 7/20

[43]公开日 1996 年 11 月 27 日

[22]申请日 94.10.3

[30]优先权

[32]93.10.4 [33]US[31]130,975

[86]国际申请 PCT / US94 / 11204 94.10.3

[87]国际公布 WO95 / 09603 英 95.4.13

[85]进入国家阶段日期 96.6.3

[71]申请人 普罗克特和甘保尔公司

地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 T·E·许特

C·T·拉芬

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 林蕴和

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 过氧化钙-碳酸氢盐口用组合物

[57]摘要

一种口用组合物，它包括含有过氧化钙的第一组分和含有碳酸氢盐的第二组分。

权 利 要 求 书

1. 一种口用组合物,它包含
 - (A)第一洁齿组合物,该组合物含有
 - (i)有效数量的过氧化钙,和
 - (ii)适当的载体;
 - (B)第二洁齿组合物,该组合物含有
 - (i)有效数量的碳酸氢盐,和
 - (ii)适当的载体;

其中的组分(A)和(B)在使用前放在容纳这些组分的容器的不同区域内。

2. 如权利要求1所述的口用组合物,其特征在于组合物A和B中的一种或两种都包含磨料。

3. 如权利要求1或2所述的口用组合物,其特征在于组合物A和B中的一种或两种都包含可溶解的氟离子源。

4. 如权利要求1—3所述的任一种口用组合物,其特征在于组合物B中的碳酸氢盐是碳酸氢钠。

5. 如权利要求1—4所述的任一种口用组合物,其特征在于组合物A和B中的一种或两种都包含有效数量的防牙垢剂。

6. 如权利要求5所述的口用组合物,其特征在于所述防牙垢剂是一种焦磷酸盐或多磷酸盐。

7. 如权利要求1—5所述的任一种口用组合物,其特征在于组合物A和B中的一种或两种都包含一种抗微生物剂。

8. 如权利要求1—7所述的任一种口用组合物,其特征在于所述抗微生物剂是三氯生。

说明书

过氧化钙-碳酸氢盐口用组合物

发明背景

使用过氧化物组分和碳酸氢盐组分的口用组合物已有揭示。最广泛使用的过氧化物是过氧化氢,过氧化物和碳酸氢盐在使用前实体上是分开的。揭示这种类型组合物的制品的专利包括授予 Schaeffer 的美国专利 4,849,213 和 4,528,180。这些组合物在抗牙斑和抗龈炎方面带来益处,也提供了其他的好处。

虽然过氧化物的制品已有发展,仍然需要能够提供其它好处或制造方便的其他产品。本发明人已发现以过氧化钙为基础的产品,当它与碳酸氢盐一起使用时,具有极好的性能。

因此,本发明的目的是提供一种过氧化物-碳酸氢盐两元组分的组合物。

本发明的另一目的是提供能对口腔带来上述各种好处的一些组合物。

通过下面的详细说明和实施例,将可清楚地看到本发明的这些目的和其它目的。

除非另作说明,这里所用的百分率和比率是指重量的百分率和比率。同样,除非另外指明,所有的测量都是在 25℃ 进行的。

发明概述

本发明的一个方面涉及一种口用组合物,它包括:

(A) 第一种组分,它包含:

(1) 过氧化钙,占第一种组分的约 0.5% 至约 10.0%;

(2) 适当的载体,以及

(B) 第二种组分,它包含:

(1)碳酸氢盐,占第二种组分的约 1.0%至约 60.0%;

(2)适当的载体;

其中组分 A 和 B 在使用前是被放置在容纳这些组分的容器中的不同区域。适于本发明所使用的容器的例子在授予 Shaeffer 的美国专利 4,849,213 和 4,528,180 中有描述。

这里的“口用组合物”意思是指一种产品,这种产品在通常使用过程中,不是为了系统地施用某些特定的治疗药剂而有意识地将它吞下的,而是将它保留在口腔中一段足够长时间,使它基本上与所有牙齿表面和/或口腔组织接触,以保持口腔的活力。

这里的“安全和有效量”意思是有足够量的材料,以产生所需要的利益,同时又对口腔的软、硬组织是安全的。

这里的“包含”这个词的意思是指本发明的组合物中可以共同使用各种附加组分,只要所列的材料产生它们预期的功能。

这里的“载体”这个词的意思是指便于把本发明的组合物施用于口腔的赋形剂。

发明的详细说明

从一个方面看,本发明涉及一种含有碳酸氢盐组分的组合物以及第二种含有过氧化钙组分的组合物。这两种组合物的基本组分和可任选组分将在下面详细说明。

碳酸氢盐

本发明的一种基本组分是碳酸氢盐。较好的碳酸氢盐是碱金属如钠和钾的盐。最好的碳酸氢盐是碳酸氢钠。这是一种商业上常用的材料。碳酸氢盐的用量为 1.0~60%,较好为 10~30%。

过氧化钙

本发明的第二种基本组分是过氧化钙。这种材料的用量约从 0.05%至 10%,较佳的是约从 1.0%到 5.0%。

附加组分

本发明的两种组合物中也可以存在水。制备商业上适合的组合物所用的水最好是去离子水并且不含无机杂质。这里的牙膏组合物一般含水量约为 10% 至 50%，较好的约为 20% 至 40% (重量)。这些水量包括所加入的游离水以及随着其它原料，如山梨醇，而带入的。

本发明的组合物除了上面所列出的组分以外，还可以含有许多其他的组分，这些其他组分在一定程度上取决于组合物的类型(牙膏，表面凝胶，预防膏(prophylaxis pastes))等。牙膏是最佳的系统。

牙膏含有作为主要组分的磨料，设想用于本发明的磨料抛光材料可以是任何不过分磨损牙质的材料。这些材料包括，例如二氧化硅(包括凝胶二氧化硅和沉淀二氧化硅)，碳酸钙，二水合正磷酸二钙，焦磷酸钙，磷酸三钙，聚偏磷酸钙，不溶性聚偏磷酸钠，水合氧化铝和树脂磨料(如颗粒状的脲和甲醛的缩合产物)，以及其他的如在 1962 年 12 月 25 日 Cooley 等的美国专利 3,070,510 所揭示的，该专利通过引用结合在这里。磨料混合物也可应用。

各种类型的二氧化硅牙齿磨料可以提供独特的好处，就是有极好的清洁和磨光牙齿的性能而又不含过分地磨损牙齿釉或牙质。二氧化硅磨料也可与可溶性氟离子源和其它离子源极好地相容，为此，这里最好使用它们。

这里所用的二氧化硅磨料抛光材料及其他各种磨料的平均颗粒尺寸范围约从 0.1 至 30 微米，较好的是从 5 至 15 微米。该二氧化硅磨料可以是沉淀二氧化硅或如在 1970 年 3 月 2 日颁发的授于 Pader 等的美国专利 3,538,230 以及 1975 年 6 月 21 日授予 Diginlio 的美国专利 3,862,307 中所指述的二氧化硅干凝胶，这两种均通过引用结合在这里。较好的是 the W. R. Grace & Company, Davison Chemical Division 以商品名“Syloid”出售的二氧化硅干凝胶，较好的沉淀二氧化硅材料包括 the J. M. Huber Corporation 的以商品名“Zeodent”出售的那些，尤其是标有“Zeodent 110”牌名的二氧化

硅。这些二氧化硅磨料在 1982 年 6 月 29 日的美国专利 4,340,583 中有描述,该专利通过引用也结合在这里。

这里所描述的洁牙剂组合物中,磨料的含量约为 6% 到 70%,当该洁牙剂是牙膏时较好的约为 15% 到 30%。

香味剂也可以加至本发明的洁牙剂和其他的各种组合物中。适合的香味剂包括冬青油,薄荷油,绿薄荷油,黄樟油和丁子香油,甜味剂也是可以使用的,它包括天冬酰苯丙氨酸甲酯,双氧噁嗪,糖精,右旋糖,左旋糖和环己基氨基磺酸钠。这里香味剂和甜味剂在组合物中的普通用量约为 0.005% 至 2% (重量)。

在制备各种牙膏时,需要加入一些增稠材料以提供所需的稠度。较好的增稠剂是羧基乙烯基聚合物,角叉胶,羟乙基纤维素和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)。天然树胶(如刺梧桐树胶,阿拉伯树胶和黄蓍树胶)和多糖类树胶(如咕吨胶)也可以使用。胶体硅酸镁铝或细分的二氧化硅可以用作增稠剂的一部分以进一步改善组织。增稠剂总含量可以是组合物总重量的 0.5% 到 5.0%。

表面活性剂也可用于本发明的组合物中,它包括许多不同类型的材料,合适的表面活性剂包括任何相当稳定且在一个宽 pH 范围内有功能的表面活性剂。包括非皂阴离子的,非离子的,阳离子的,两性离子的和两性的有机合成表面活性剂。其中有许多在 1988 年 9 月 27 日 Gieseke 等的美国专利 4,051,234 中作了揭示,通过引用整体结合在这里。

在牙膏中也需要包括一种湿润剂以使牙膏避免硬化,合适的湿润剂包括甘油,山梨醇和其它可食用的各种多元醇,其用量约为 10% 到 90%。

本发明的一种组分可以是一种不包含磨料的凝胶,湿润剂是这样的组分中的主要组分,增稠作用是由如羧基乙烯基聚合物之类的

材料所产生的。

本发明组合物的另一种可任选的组分是一种阴离子多羧酸盐，这种阴离子聚合的多羧酸盐可以提供防牙垢效果。这里可任选的但最好使用的该非阴离子聚合的多羧酸盐是众所周知的，它们是以它们的游离酸或者部分或最好全部中和的水可溶的碱金属(最好是钠)盐或铵盐的形式被使用的。最好是马来酸酐或马来酸与另外的可聚合的烯类不饱和单体的1:4到4:1比例的共聚物，这种烯类不饱和单体最好是分子量(M. W.)约为30,000到1,000,000的甲基·乙烯基醚(甲氧基乙烯)。这些共聚物是可以购得的，例如可以从GAF公司购得的(分子量M. W. 为500,000的)Gantrez AN139，(分子量M. W. 为250,000的)AN119和最好的s~97药用级(分子量MW为70,000)。

其他有用的聚合多羧酸酯包括马来酸酐与丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮、或乙烯的1:1共聚物(后者可以Monsanto EMA No. 1103, M. W. 10,000和EMA Grade 61的形式购得)，以及丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯或羟乙酯、丙烯酸甲酯或乙酯、异丁基·乙烯基醚、或N-乙烯基-2-吡咯烷酮的1:1共聚物。

在上述美国专利4,138,477和4,183,914(这里引用该两专利结合在本发明中)揭示的有用的聚合多羧酸酯包括：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、聚衣康酸、和聚马来酸；以及分子量低达1,000的硫代丙烯酸低聚物(可以Uniroyal ND-2的形式购得)。

适用的一般是含有活化的碳-碳烯属双键和至少一个羧基的聚合烯属不饱和羧酸，亦即是含有这样一种烯属双键的酸，该键很易在聚合反应发生作用，因为它在单体中处在相对于一个羧基的 α - β 位置，或者它是端部亚甲基团的一部分。这类酸的例子包括丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 α -氯丙烯酸、巴豆酸、 β -丙烯酰丙酸、山梨酸、

α -氯山梨酸、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、繖形酸、富马酸、马来酸和酸酐。其它可与这些羧酸单体共聚的烯属单体包括乙酸乙烯酯、氯乙烯、马来酸二甲酯等。共聚物含有足够的羧酸盐基团使其具有水溶性。

合成的阴离子聚合多羧酸酯组分主要是带有可任选的含卤和含氧取代基和例如酯、醚、和 OH 基团中的键的烃，如果存在的话，它在本发明组合物中的用量约为重量的 0.05—3%，较好为 0.05~2%，更好为 0.1~2%。

另一可任选的组分是一种氟离子源。本发明所用的氟离子源(或提供氟的化合物)是本领域中众所周知的抗龋剂和焦磷酸酶抑制剂，在本发明中也起着这样的作用。这些化合物可以是微溶于水的或完全溶于水的。它们的特征是能在水中释放氟离子以及不会与所述口用制品中的其它化合物发生不需要的反应。这类材料包括无机氟化物盐，如可溶性的碱金属盐和碱土金属盐，例如氟化钠、氟化钡、氟硅酸钠、氟硅酸铵、氟锆酸钠、单氟基磷酸钠、一氟和二氟磷酸铝、以及氟化的焦磷酸钠钙。较好的是碱金属氟化物和锡的氟化物，如氟化钠和氟化亚锡，单氟基磷酸钠(MFP)，以及它们的混合物。

供氟化合物的用量在一定程度上取决于化合物的类型，其溶解度，以及所述口用制品的类型，但必须是非毒性的数量，一般约占制品的 0.005~3.0%。在洁齿制品中，例如牙用凝胶、牙膏(包括牙乳)，如果这类化合物能在制品中释放重量达 5,000ppm 的氟离子，则其数量被认为是合意的。这类化合物可以使用任一合适的最小量，但较好是足以释放出 300~2000ppm 氟离子，更好是足以释放出 800~1500ppm 氟离子的数量。一般，对碱金属氟化物和氟化亚锡而言，这组分的用量是制品重量的约 2% 以下，较好是 0.05~1%。对单氟基磷酸钠而言，该化合物的用量为 0.1~3%，更典型的是 0.76%。

其它防牙垢剂是锌之类的金属离子,如在 1977 年 5 月 10 日授予 Vinson 的美国专利 4,022,880 中所揭示的(这里引用该专利结合在本发明中)还有其它的防牙垢剂是 1987 年 4 月 28 日授予 Benedict 的美国专利 4,661,341 和 1969 年 2 月 25 日授予 Shedlovsky 的美国专利 3,429,963 中所揭示的聚合物(该二专利也引用结合在本发明中)。这类金属的用量为约 0.01~5%,较好为 0.1~2%;而这类聚合物的用量为约 0.1~10%,较好为 0.5~5%。

还有的其它防牙垢剂是焦磷酸盐,如在 1991 年 3 月 12 日授予 Parran 等人的美国专利 4,999,184 中所揭示的二碱金属和四碱金属焦磷酸盐以及其它盐(该专利引用结合在本发明中)。

本发明组合物中所用的其它可任选组分是如三氯生之类的非阳离子水不可溶材料。这类材料揭示在授予 Vinson 等人的美国专利 4,022,899 中。(该专利引用结合在本发明中)。

制备方法

本发明的组合物可用实施例后所述的方法制备。

组合物的使用

本发明涉及方法的内容,是将安全和有效数量的所述组合物施用于口腔。一般而言,至少 1 克组合物就是有效的。

下面是本发明的代表性的实施例。它们说明了在本发明范围内的较佳实施方式。

各实施例只是为了说明本发明,不应理解为对本发明的限制。可以在不偏离本发明的实质和范围的条件下,作出各种改变。

实施例 I

以下是本发明的典型组合物:

碳酸氢盐组合物

<u>组 分</u>	<u>糊料(重量%)</u>
山梨醇	40.040

碳酸氢钠	20.000
二氧化硅	15.000
水	10.000
甘油	7.000
SASS	4.000
碳酸钠	1.000
香料	1.000
CMC	0.850
糖精	0.517
TiO ₂	0.350
氟化物	0.243
蓝染料	0.000
合 计	100.000

过氧化钙组合物

以下给出四种可与上述碳酸氢盐组合物一起使用的过氧化钙组合物。

<u>第一种</u>	<u>重量%</u>
氟化钠	0.243
糖精	0.33
柠檬酸	0.2
柠檬酸钠	5.59
过氧化钙	1.5
三乙醇胺	3
Carbopol 956	3

香料	0.963
甘油	85.174
合 计	100.000

第二种	重量%
氯化钠	0.243
糖精	0.33
柠檬酸	0.2
柠檬酸钠	5.59
过氧化钙	1.5
三乙醇胺	3
Carbopol 956	3
香料	0.963
PEG—6	85.174
合 计	100.000

第三种	重量%
氯化钠	0.243
糖精	0.33
过氧化钙	1.5
Poloxamer 407	20
(pluronic 127)	
香 料	0.963
甘 油	76.964
合 计	100.000

第四种	重量%
氟化钠	0.243
糖精	0.33
过氧化钙	1.5
Poloxamer 407	20
(pluronic 127)	
香料	0.963
PEG—6	76.964
合 计	100.000

使用以前,碳酸氢盐组合物和过氧化钙组合物必须放在容纳这些组分的容器中的分开的区域内。适合用于本发明的容器可参看美国专利 4,849,213 和 4,528,180(Schaeffer)。