[19]中华人民共和国专利局

[11] 授权公告号 CN 1026005C

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 89109649.3

[51]Int.Cl[5]
C08F230/02

[45]授权公告日 1994 年 9 月 28 日

[24]颁证日 94.7.5

[21]申请号 89109649.3

[22]申请日 89.12.28

[30]优先权

[32]89.8.25 [33]US[31]298,566

[32]89.8.25 [33]US[31]398,592

[32]89.8.25 [33]US[31]398,605

[32]89.8.25 [33]US[31]398,606

[32]89.8.25 [33]US[31]399,669

[32]89.9.21 [33]US[31]410,682

[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 阿伯杜·戈弗 奴让·那比
约翰·阿弗利多 奥曼·斯春哲
迈克尔·普兰塞普

[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 张元忠

A61K 31/80

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 β-苯乙烯膦酸均聚物及其与乙烯基膦酸的共聚物的制备方法

[57]摘要

β—苯乙烯膦酸聚合物，α—苯乙烯膦酸聚合物以及 α—或 β—苯乙烯膦酸与至少一个其它的含乙烯的不饱和的可聚合的单体形成的共聚物。

权 利 要 求 书

1. 一种新型苯乙烯膦酸聚合物的制备方法，这种苯乙烯膦酸聚合物选自 β—苯乙烯膦酸均聚物和 β—苯乙烯膦酸与乙烯基膦酸单体的共聚物，该方法包括：在自由基引发剂存在下，在最高可达 125℃的升高的温度下，用任何常用的方式使单体或单体混合物发生聚合，将聚合物产物粗品与水混合，调节所得到的溶液至 *pH* 8—11，将水透折掉，并分离出纯净的聚合物。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中所述的单体为 β—苯乙烯膦酸单体。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中所述单体为 β—苯乙烯膦酸单体和乙烯基膦酰氯单体的混合物。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的方法，其中所述自由基引发剂的用量为所述单体或单体混合物重量的 2.5%至 5%。

5. 根据权利要求 4 的方法，其中所述自由基引发剂是偶氮二异丁腈。

6. 根据权利要求 1 至 3 任一项的方法，其中所述聚合进行 8 至 200 小时。

7. 根据权利要求 1 至 3 任一项的方法，其中所述聚合在惰性有机溶剂的存在下进行。

说　　明　　书

β－苯乙烯膦酸均聚物及其与乙烯基膦酸的共聚物的制备方法

本发明涉及可有效地提高口腔用抗菌抗斑组合物的抗斑效果的苯乙烯膦酸聚合物。

齿斑是在牙齿上形成的软性沉积物，与其相对的是齿垢，它是在牙齿上形成的硬的钙化沉积物。齿斑与齿垢不同，它可以在牙齿表面的任何部位形成，尤其还包括在齿龈边缘处生成。因此，齿斑除看上去不雅外，还会导致齿龈炎。

因此，非常希望将已知能减少齿斑的抗菌药包含在口腔用组合物中。经常用的是阳离子型抗菌药。而且，在美国专利4，022，880中Vinson等公布了一个可给出锌离子的化合物作为抗齿垢剂，与一种能有效地阻止齿斑菌生长的抗菌剂相混合，并叙述了多种抗菌药与锌化合物混合，这些化合物包括有阳离子型物质，例如胍类化合物和季铵化合物，以及非阳离子型化合物，例如卤化的水杨酰苯胺和卤化的羟基二苯醚类。欧州专利0161，899中Saxton等公开了非阳离子型的抗菌抗斑的卤化羟基二苯醚，三氯生，与三水合柠檬酸锌合用。

阳离子型抗菌物质例如洗必泰，benzthonium Chloride，氯化十六烷基吡啶鎓是抗菌抗斑药物研究的重大课题。但这些物质与阴离子型物质合用时通常无效。然而，非阳离子型抗菌物质却可与阴离子型成分兼容，制成口腔用组合物。

然而口腔用组合物一般是多种成分的混合物，甚至像湿润剂这样典型的中性物质都可影响这种组合物的性能。

本发明的一个优点是，所提供的口腔用组合物含有基本上不溶于水的非阳离子型抗菌剂，以及包括有新的β－苯乙烯膦酸均聚物及其与乙烯基膦酸的共聚物的抗菌增强剂，该聚合物可增强所说的抗菌剂向口腔表面转运，并保留于其上，从而抑制齿斑的形成。

本发明的一个目的是提供一种可以提高抗菌剂的转运，并使其保持在牙齿和口腔软组织上的抗菌增强剂。

本发明的一个优点是该口腔用抗齿斑组合物对减少齿龈炎的发生是有效的。

本发明的另一个优点在下面的详细说明的考查中会是显而易见的。

依照本发明的某些内容，本发明涉及一种聚合物，它是由一组β－苯乙烯膦酸聚合物，α－苯乙烯膦酸聚合物，以及α－或β－苯乙烯膦酸同至少一个其它含乙烯的不饱和的可聚合的单体形成的共聚物中选择出的。

这些聚合物可有效地提高口腔用组合物的抗齿斑效果，该组合物中含有基本不溶于水的抗菌抗齿斑药物，例如含量为0。01～5%（重量）的卤化二苯醚类，2'，4，4'－三氯－2－羟基－二苯醚（三氯生），或2，2'－二羟基－5，5'－二溴－二苯醚，以及卤化的水杨酰苯胺类、苯甲酸酯类，卤化的均二苯脲和苯酚类化合物。

抗菌增强剂（AEA）可提高该抗菌剂向口腔表面的转运，並保留于其上。为实现此增强目的，所用的有效量范围，是口腔用组合物

的大约0．05%到4%，较好的范围是0．1%～3%，更好的是在大约0．5%～2．5%（重量）。

AEA可以是简单的化合物，较好的是可聚合的单体，最好是一聚合物。该聚合物一语是个总称，例如包括低聚物，均聚物，两种或更多的单体形成的共聚物，离聚物，嵌段共聚物，接枝共聚物，交联聚合物和共聚物，等等。AEA可以是天然的或合成的产物，是不溶水的，或更好是水（唾液）溶解或膨胀（可水合的，形成水凝胶）。其平均分子量大约为100～4，000，000，较好的是1，000～1，000，000，最好是大约2，000或2，5000到250，000或500，000。

AEA一般含有至少一种转运增强基团，该基团最好是酸性的，例如磺酸基，膦酸基，更优选的是膦酸基或羧酸基，或它们的盐，例如碱金属盐或铵盐。AEA至少含有一种增强保留时间的有机基团，最好是兼有增强转运和增强保留时间两种功能的基团，这种基团最好是具有通式—(X)n—R，式中X为O，N，S，SO，SO_2，P，PO，Si等等。R为疏水的烷基，烯基，酰基，芳基，烷芳基，芳烷基，杂环或它们的惰性基团取代的衍生物，n为0，1或大于1。上述的“惰性基团取代的衍生物”，是指包括在R中的取代基，一般为非亲水性的，並且对AEA作为提高抗菌剂向口腔表面转运或保留于其上的所希望的功能没有显著的干扰作用的基团，例如卤素，如Cl，Br，I，以及羰基等々。此种增强保留时间的基团列于下表中

n	X	—(X)n R
0	—	甲基，乙基，丙基，丁基，异丁基，叔丁基，环已基，烯丙基，苄基，苯基，氯苯基，二甲苯基，吡啶基，呋喃基，乙酰基，苯甲酰基，丁酰基，对苯二甲酰基等，
1	O	乙氧基，苄氧基，硫代乙酰氧基，苯氧基，乙氧羰基，苄氧羰基等，
	N	乙氨基，二乙氨基，丙氨基，苄氨基，苯甲酰氨基，苯乙酰氨基等，
	S	丁硫基，异丁硫基，烯丙硫基，苄硫基，苯硫基，硫代丙酰基，苯基硫代乙酰基，硫代苯甲酰基等，
	SO	丁基亚砜基，烯丙亚砜基，苄基亚砜基，苯基亚砜基等，
	SO_2	丁基砜基，烯丙砜基，苄基砜基，苯基砜基等，
	p	二乙基膦基，乙基乙烯基膦基，乙基烯丙基膦基，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	三甲基硅烷基，二甲基丁基硅烷基，二甲基苄基硅烷基，二甲基乙烯基硅烷基，二甲基烯丙基硅烷基等。

这里使用的增强转运基团是指连接于，或牢固地粘合在或粘结在AEA上的基团，或者是键合于AEA上，后者携带抗菌剂到口腔表面（例如牙齿和齿龈），因而把抗菌剂转运到这些表面上。增强保留时间的有机基团通常是疏水性的，将抗菌剂连结于或键合在AEA上，因而促使抗菌剂保留于AEA上，间接地保持于口腔表面上。在某些情况中，抗菌剂的连结是由于它们被AEA物理截留，尤其是

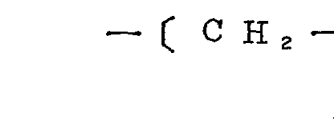
AEA为交联聚合物时。交联聚合物的结构先天地提供了这种截留所需的增多的部位。分子量较高时，在交联聚合物的较疏水部份会进一步促进抗菌剂向（或被）交联AEA聚合物物理截留。

较好的选择是，AEA为阴离子型聚合物，它是由一个含有重复单元的链或骨架构成，每个重复单元最好至少含一个碳原子，並且最好至少直接或间接地侧接一个一价的转运增强基团，还至少直接或间接地侧接一个一价的增强保留时间的基团，后者与转运增强基团最好是连在碳链的同一碳原子或相邻碳原子上，连在其它原子上较差。较差的选择是，聚合物可含有转运增强基团，和／或保留增强基团，和／或其它的二价原子或基团作为聚合物链的链环，以代替碳原子或碳以外的原子，或作为交联片断。

这里所述的不含有转运增强基团和保留增强基团的AEA的所有实例和说明，可以而且最好用已知的方式进行化学改性以得到优选的含有这两种基团的AEA，並且最好是每一种这样的基团兼有两种性质。优选的AEA聚合物，为了能最大限度地把抗菌剂直接转运到口腔表面，希望在含有酸性转运增强基团的聚合物链或骨架上的重复单元至少含有聚合物重量的10%较好的是50%最好是至少80%~95%。或100%。

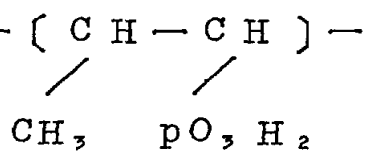
按照本发明的一个优选的实施方案，AEA是一种由重复单元组成的聚合物，重复单元中一个或多个膦酸转运增强基团键合于聚合物链的一个或多个碳原子上。这种AEA的一个实例是聚（乙烯膦酸），含有式I的单元：

I



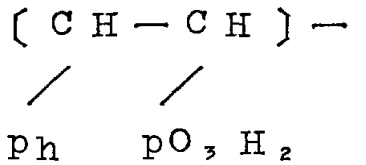
但它不含有保留增强基团。然而，聚（*1*—膦酰基丙烯）会有保留增强基团，它有式Ⅱ单元

Ⅱ



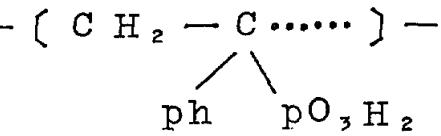
这里所用的优选的含膦酸的ＡＥＡ，是聚（β—苯乙烯膦酸），含有式Ⅲ单元：

Ⅲ



式中ｐｈ为苯基，链合于聚合链的邻位碳原子上的增强转运的膦酸基和增强保留的苯基，或者是β—苯乙烯膦酸与乙烯基膦酰氯的共聚物，它具有式Ⅲ单元与式Ⅰ单元交替连接，或是随机连结，或者是聚（α—苯乙烯膦酸），含有式Ⅳ单元：

Ⅳ



这种聚合物单元的转运—和保留增强基团键合于主链的同一碳上。

这些苯乙烯膦酸聚合物和它们与其它惰性的含乙烯的不饱和单体形成的共聚物，分子量范围一般在大约*2，０００～３０，０００*，较好的是在*2，５００～１０，０００*。该“惰性”单体对此处作为ＡＥＡ而用的共聚物的功能没有显著的干扰作用。

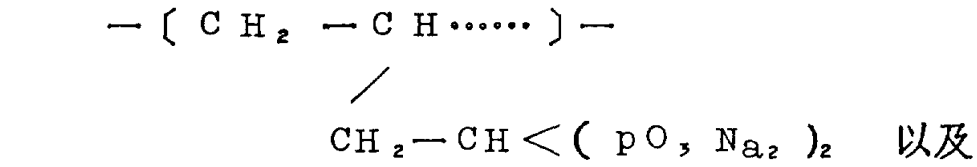
其它含膦酸的聚合物有，例如，单体为式Ⅴ的膦酸化的乙烯：

Ⅴ



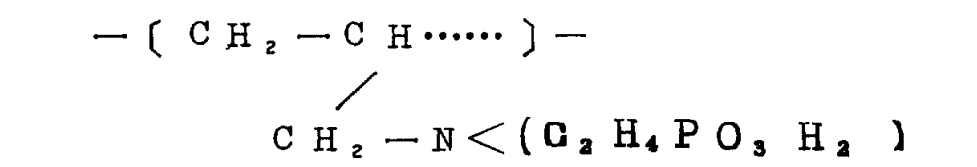
式中n例如可以是整数，或是能得出分子量大约为3 0 0-0 的聚合物的数值；具有式Ⅵ单元的聚（丁烯－4，4－二膦酸）钠：

Ⅵ



以及具有式Ⅶ的单元的聚（烯丙基双（膦酰基乙胺））：

Ⅶ



其它膦酰化的聚合物，例如聚（烯丙基膦酰乙酸酯），膦酰化的聚甲基丙烯酸酯等，以及在欧洲专利0 3 2 1 2 3 3中公布而在这里作为ＡＥＡ应用的偕二膦酸酯聚合物，当然它们含有或改性后含有上述的增强保留的有机基团。

新的α－及β－苯乙烯膦酸聚合物和与其它含乙烯的不饱和单体的共聚物一般的制备方法是将单体或单体的混合物加热，最好在氮气下，于有效量的自由基引发剂的存在下，如2·5 ～5％ＡＩＢＮ过氧苯甲酰，过氧叔丁醇，过硫酸盐（酯）等等，无需溶剂或于惰性溶剂组成的溶液如乙腈，二氯甲烷或1，2－二氯乙烷；在高温下，例如最高可达约１２５℃或溶剂的回流温度，反应８～２００小时。

除掉惰性溶剂后，聚合产物的粗品与水混合，例如用氢氧化钠水溶液将混合溶液调至ｐＨ 8～11．固体杂质经滤除后，滤液对水透（例如截止到3 5 0 0道尔顿），自保留的溶液中经冷冻干燥分离出纯化的聚合物。

按照另一种优选的实施方案，ＡＥＡ可以包括合成的阴离子型的

聚羧酸盐。虽然在本发明中没有用它与聚膦酸盐抗齿垢剂协同作用，但分子量为1，000～1，000，000（最好是大约30，000～500，000）的合成的阴离子型的聚羧酸盐（酯），在优化线性分子的脱水聚膦酸盐的抗齿垢作用中，被用作碱性磷酸酶的抑制剂，如美国专利4，627，977 Gaffer等所公开。其实，英国专利 2200551 公开了聚羧酸盐（酯）作为可供选择的口腔用组合物的一个成份，该成份中含有线性分子的脱水聚磷酸盐和非阳离子型抗菌剂。还注意到，在本发明文本中，这种聚羧酸盐若含有（或经改性后含有）增强保留基团时，即使没有能与聚羧酸盐协同作用（即分子脱水的聚磷酸盐）的其它成份时，也会大大地增强非阳离子型的抗菌抗斑剂向牙齿表面转运和保留的效力；例如，与聚羧酸盐协同作用的成份尤其为非阳离子型抗菌剂时，其作用会更强。

合成的阴离子型聚羧酸盐和它们与各种阳离子型的杀菌剂、锌和镁形成的复合物，先前作为抗齿垢剂已被公布，例如Shedlovsky在美国专利№。3，429，963，Gaffer在美国专利4，152，420，Dichter等于美国专利3，956，480，Gaffer在美国专利4，138，477和Gaffer等在美国专利4，183，914上公布了。要了解到在这几个专利中所公布的合成的阴离子型聚羧酸盐，当含有（或经改性后含有）上述的增强保留基团时，它在组合物中起如AEA样的作用，其发明的方法及其公开在这个意义上以参考文献形式合并在一起了。

这些合成的阴离子型聚羧酸盐常常以其游离酸的形式使用，或者较优选的是以部分中和，或者最好是完全中和后的水溶性的或水—膨

润的（可水合的，形成凝胶）的碱金属（如钾最好是钠）或铵盐形式使用。马来酸酐或马来酸与另一可聚合的含乙烯的不饱和单体，优选的是甲基乙烯基醚／马来酸酐，比例最好是1：4～4：1，其共聚物优选的分子量大约为30，000～1，000，000，最好是大约30，000～500，000。这些共聚物可以买到，例如商品名为Gantrez，AN139（分子量500，000），AN119（分子量250，000）；较好的是GAF公司出品的S97药用级别的产品，分子量70，000。

其它的有AEA作用的、含有（或经改性后含有）增强保留基团的聚羧酸盐，包括那些已在上述的美国专利№. 3，956，480公开的聚合物，例如马来酸酐与丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、N—乙烯基—2—吡咯烷酮或乙烯形成的1：1的共聚物，马来酸酐与乙烯的共聚物可以买到，例如孟山多出产的EMA №. 1103，分子量10，000和EMA61级，以及丙烯酸与甲基丙烯酸羟乙酯或甲酯，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的共聚物。

在上面提及的美国专利№. 4，138，477和4，183，914公开的含有（或经改性后含有）增强保留基团另外的有效的聚羧酸盐，包括马来酸酐与苯乙烯，异丁烯或乙基乙烯基醚形成的共聚物，聚丙烯酸，聚衣康酸，聚马来酸，磺酰丙烯酸低聚物，分子量低到1，000，商品名为Uniroyal ND—2。

含有聚合的烯基或乙烯基不饱和羧酸（该羧酸含有一个活化的碳—碳双键和至少一个羧基）的增强保留基团一般是适宜的，即该羧酸含有烯双键，因在单体分子中此双键在羧基的α—β位或呈末端亚甲基基团，很容易在聚合作用中起作用。这类酸的例子有，丙烯酸，甲

基丙烯酸，乙基丙烯酸，α一氯代丙烯酸，巴豆酸，β一丙烯酰氧丙酸，2，4一已二烯酸，α一氯代已二烯酸，肉桂酸，β一苯乙烯基丙烯酸，粘康酸，衣康酸，柠康酸，中康酸，戊烯二酸，乌头酸，α一苯基丙烯酸，2一苄基丙烯酸，2一环已基丙烯酸，当归酸，伞形酸，富马酸和马来酸和它们的酸酐。其它的各种能与这些羧酸单体共聚的烯类单体包括：乙酸乙烯酯，氯乙烯，马来酸二甲酯等等。共聚物通常含有足够的羧酸盐基团以利于溶于水。

所谓羧乙烯聚合物在此也是有用的，这些聚合物作为牙膏的成份，由Chown等于美国专利3，980，767，Roberts等于美国专利3，935，306，Perla等于美国专利3，919，409，Harrison于美国专利3，911，904，Colodney等于美国专利3，711，604中所公开。它们是可以买到的，例如为B．F．Goodrich公司出品的商标为CarboPol 934，940和941。

这些产品主要是聚丙烯酸与大约0．75%～2．0%作为交联剂的聚烯丙基蔗糖或聚烯丙基五赤藓醇进行交联形成的胶态的水溶性的聚合物。该交联结构和交联键的疏水性和／或对抗菌剂和其它等等的物理截留提供了所希望的保留增强性质。polycarboPhil大体也相似，是聚丙烯酸与低于0．2%的二乙烯基乙二酸交联而成。该交联剂的含量、分子量和／或疏水性愈低，增强保留作用就愈小或无增强保留作用。2，5一二甲基一1，5一已二烯是更有效的增强保留作用的交联剂的例子。

合成的阴离子型聚羧酸盐的成份常常是种烃，其上任选有卤素和含氧的取代基，以例如酯、醚和羟基的存在方式相连结。

AEA也可以是含有增强保留作用基团的天然的阴离子型聚羧酸盐。羧甲基纤维素和其它结合剂树胶和薄膜形成剂，由于缺少上述的增强转运和／或增强保留的基团，不是有效的AEA。

含有膦酸和／或磺酸增强转运基团的AEA的有代表性的，可提及由乙烯或烯丙基膦酸和／或磺酸聚合而得到的单元或片断的聚合物或共聚物，在C_1或C_2（或C_3）上根据需要取代有能增强保留作用的有机基团，例如有如上面定义的通式—（X）n—R。关于有效的合成的阴离子型的聚羧酸盐，可以用这些单体的混合物，以及单体与一个或多个惰性的可聚合的含乙烯键的不饱和单体，例如上面述及的单体生成的共聚物。如同将会看到的那样，在这些或其它的有效的AEA聚合物，通常只有一个酸性的可增强转运的基团，键合于聚合物的骨架或侧链上的某个碳原子或其它原子。含有（或经改性后含有）的侧基增强转移的基团和增强保留作用的基团的聚硅氧烷，在这里也可用作AEA。含有（或经改性后含有）可增强转运和保留作用基团的离聚物，作为AEA此处也是有效的。离聚物叙述于“Kirk Othmer 的化工百科全书”，第三版，补充卷的第546～573页，约翰威利父子公司，版权1984，所叙述的内容在此作为参考文献。若AEA含有（或经改性后含有）增强保留基团，它们是聚酯，聚脲烷和包括有蛋白质和蛋白样物质如胶原，聚精氨酸和其它聚氨基酸等合成的或天然的聚酰胺，作为AEA也是有效的。

不必结合理论，就会令人信服，AEA，尤其是聚合的AEA，一般是令人合意地形成阴离子薄膜的物质，並认为结合于牙齿表面上，在齿面上形成连续的薄膜，因而阻止了细菌向齿面的接触。可能是非阳离子型的抗菌剂与AEA形成复合物或其它的结合形式，从而

在齿表面上形成了复合物的薄膜或这两种物质的薄膜。AEA形成薄膜的性质和增强抗菌剂向牙齿表面转运和保留的性质，看来是不利于细菌在牙齿表面的聚集，尤其是由于抗菌剂对细菌的直接抑制作用，控制着细菌的生长。因此，经合并后的三种作用方式：1）增强转运；2）在牙齿表面长时间保留；3）避免细菌与牙齿表面的接触，因而这种口腔用组合物对减少齿斑是有效的。口腔的软组织或接近齿龈处可达到类似的抗斑效果。

在口腔用制剂中，可以存在包括湿润剂水相的口腔可接受的赋形剂。湿润剂最好是甘油和／或山梨糖醇。应避免用相当多量的聚乙二醇，尤其是分子量为600或更大的聚乙二醇，因为聚乙二醇可有效地抑制非阳离子型的抗菌剂的抗菌活性。例如，当聚乙二醇（PEG）600与三氯生的重量比为25三氯生：1 PEG600时，会降低三氯生的抗菌活性，降低的因子大约是没有聚乙二醇情况下的16%。

基本上溶解抗菌剂使抗菌剂转运到口腔软组织处或近齿龈处的物质可用来在唾液中溶解抗菌剂。有代表性的加溶性物质包括有湿润到多羟基醇类例如丙二醇，二丙烯乙二醇和已烯乙二醇，溶纤剂例如甲基溶纤剂，乙基溶纤剂，在直链上含有至少大约12个碳原子的植物油和蜡例如，橄榄油，蓖麻油，矿脂酯如乙酸戊酯，乙酸乙酯，三硬脂酸甘油酯，苯甲酸苄酯。最好是丙二醇。这里的“丙二醇”包括1，2—丙二醇和1，3—丙二醇。

口腔用制剂的pH一般是在大约4。5～9或10的范围内，最好是大约6。5～7。5。值得注意的是，组合物的pH低于5时也可用于口腔，基本上没有引起脱钙或损伤牙齿釉。pH可用酸（如柠檬酸或苯甲酸）或用碱（如氢氧化钠）或缓冲液（如柠檬酸钠，苯甲

酸钠，碳酸钠，碳酸氢钠，磷酸氢二钠，磷酸二氢钠等等）调节。

口腔用制剂可以主要是液体，例如漱口剂，或是一种含有牙用磨光剂的牙粉。口腔用牙粉组合物主要含有天然的或合成的增稠剂或凝胶剂。

口腔用组合物也可含有氟离子原，或供氟成份作为抗龋剂。

应明白，按常规，口腔制剂要以适当标志的包装出售或散发。因而牙膏通常放在可压缩的管中，主要有铝管，用铅或塑料衬里，或用其它的挤压式的，泵压式的分配器，以计量出内容物，要有标签说明它含有的物质，如牙膏或其它类似产品所标明的那样。

口腔用组合物中使用有机表面活性剂，以便提高预防作用，促进抗斑抗菌剂在整个口腔中完全彻底地分散，並使这类组合物容易以化妆品为用户接受。有机表面活性剂性质上最好是阴离子型、非离子型或两性型的，作为表面活性剂使用的优选物质是洗涤剂，它赋于组合物以洗涤和起沫性质。

口腔用制剂可加入其它各种物质，例如增白剂，防腐剂，硅酮类，叶绿素化合物和／或含氨物质例如脲，磷酸二铵及这些化合物的混合物。

若用这些辅助剂时，加入到制剂中的用量不要对所希望有的性质和特性有明显的不良影响。应避免使用显著量的锌、镁和其它金属的盐以及一般可溶性并能与本发明的有效成份形成复合物的物质，

也可用各种适宜的调味剂和增甜物质。

口腔用组合物最好是规则地用于牙齿珐琅质和软组织上，特别是在齿龈处或近齿龈处。例如每天一次或每两天或每三天一次，或最好是一天*1～3*次，ｐＨ大约为*4．5～9*，一般是*5．5～8*，最好

是大约6．5～7．5，使用的时间至少2周到8周，最好是毕生使用。

AEA与抗菌剂可混合制成锭剂，胶姆糖或其它产品，例如搅拌加到温热的胶姆基质中，或包在胶姆基质的外表面上，胶姆基质的例子可提及节路软胶，胶乳，乙烯基树脂等等。最好与常规的增塑剂或软化剂，糖或其它的增甜剂或碳水化合物如葡萄糖，山梨糖醇等等合用。

下述的实例进一步对本发明的特征加以说明，但应知道本发明並不限于这些实例，除特指以外，所有的用量和比例都是以重量表示。

实例A

聚（β—苯乙烯膦酸）

18．1g（0．1M）β—苯乙烯膦酸与0．829g（0.005M）偶氮二异丁腈（AIBN）于300ml无水乙腈的混合物在干燥氮气下搅拌回流96小时。混合物冷却后，粗品沉出，过滤收集，用乙腈洗涤，空气晾干。粗品溶解于氢氧化钠水溶液中（pH11），水透析，于3000道尔顿截留。保留的溶液降到100ml，真空冷冻干燥，得到白色粉末状固体，为纯净的聚合物产品，产量为0。91g。红外光谱：1610，1550，745 Cm^{-1}（芳环5个相邻H）；1240，1020，950 Cm^{-1}（膦酸根）。质子核磁共振谱（D_2O）三峰，6。4 ppm（连结膦酸根碳上的H）；多重峰，7．3 ppm（芳环和苄基上的氢）；面积比1：6。磷的核磁共振谱（D_2O）：多重峰，6。2 ppm（烷基膦酸根）。

实例B

（β—苯乙烯膦酸／乙烯基膦酸）共聚物

10。68g（0。058M）的β—苯乙烯膦酸、6．0ml

（8．4g，0．058M）的乙烯膦酰二氯和0．5g偶氮二异丁腈（AIBN）的混合物搅拌下在干燥氮气中加热数小时，然后于80～90℃过夜。将反应物转移到盛有60～70ml水的烧杯中。

当热溶液冷却后，析出结晶性沉淀。将混合物过滤。水性滤液再加水稀释到125ml，得到的溶液透析掉水，截留3500道尔顿的分子。剩留溶液真空中蒸发，得到0．600g，为纯净的共聚物的酸。质子核磁共振谱（D_2O）表明在1．0～2．8ppm（烷基，11H）和6．9～7．5ppm（芳基，5H）是宽峰。这些数据表明该共聚物中β—苯乙烯膦酸与乙烯膦酸的比值为1：3．磷的核磁共振谱（D_2O）表明，两个主要的磷的信号分别集中在大约23．4和29．2ppm处。

实例C

聚（α—苯乙烯膦酸）

2．21g（0．01M）的α—苯乙烯膦酰二氯和0．01g的偶氮二异丁腈的混合物在氮气中115℃搅拌。每隔12小时，陆续加入0．01g偶氮二异丁腈到反应混合物中。96小时后，混合物放冷并溶于水中。用氢氧化钠水溶液调节pH到8～10，总体积为125ml。溶液过滤后，滤液在3500道尔顿截留的纤维素袋中将水透析。在真空中将剩留液大约降到50ml，冷冻干燥，得到的聚合物为棕黄色粉末状固体，产量0．08g，质子核磁共振谱（D_2O）：23～25ppm（多重峰）。

通过一些优选的实例已对本发明做出描述，应当知道，对本领域技术人员明显的改进或变换都包括在本发明和后附权利要求范围之内。