

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102811698 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 05

(21) 申请号 201080065947. 0 *A61K 8/44* (2006. 01)
(22) 申请日 2010. 03. 31 *A61K 8/73* (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日 *A61Q 11/00* (2006. 01)
2012. 09. 27
(86) PCT申请的申请数据
PCT/US2010/029472 2010. 03. 31
(87) PCT申请的公布数据
W02011/123123 EN 2011. 10. 06
(71) 申请人 高露洁一棕榄公司
地址 美国纽约州
(72) 发明人 V. 波特 A. 摩根 M. 普伦西普
(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公
司 72001
代理人 林毅斌 李进
(51) Int. Cl.
A61K 8/11 (2006. 01)
A61K 8/25 (2006. 01)
A61K 8/27 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 1 页

(54) 发明名称
口腔护理组合物

(57) 摘要

本发明公开了口腔护理组合物,例如洁齿剂组合物,其包含口腔护理组合物,所述组合物包含口腔可接受的溶媒、平均粒度不大于牙本质小管的金属氧化物颗粒和至少一种能够螯合金属氧化物的氨基酸。所述组合物可包含用于在牙本质小管中粘附金属氧化物颗粒的聚合物粘附材料。所述金属氧化物颗粒具有 5 微米或者更小的中值粒度,并且可包含氧化锌。

配方	未处理	7X 刷洗周期	12X, 可乐
比较 实施例 3 1wt% ZnO 粉末 + L-精氨酸			
实施例 3 1wt% ZnO 粉末 + 3wt% L-精氨酸			

1. 一种口腔护理组合物,其包含:
口腔可接受的溶媒;
金属氧化物颗粒源,其中所述金属氧化物颗粒具有 1-7 微米的中值粒度;和
一种或更多种氨基酸。
2. 权利要求 1 或权利要求 2 的口腔护理组合物,其中所述金属氧化物包含至少一种选自以下的金属氧化物:氧化锌、氧化亚锡、氧化钛、氧化钙、氧化铜和氧化铁或其混合物。
3. 权利要求 2 的口腔护理组合物,其中所述金属氧化物包含氧化锌。
4. 权利要求 1-3 中任何一项的口腔护理组合物,其中所述金属氧化物颗粒具有 3-4 微米的粒度分布、5-7 微米的粒度分布、3-5 微米的粒度分布、2-5 微米的粒度分布、或 2-4 微米的粒度分布。
5. 权利要求 1-4 中任何一项的口腔护理组合物,其中所述金属氧化物颗粒以基于口腔护理组合物总重量的最多 5% 重量的量存在。
6. 权利要求 6 的口腔护理组合物,其中所述金属氧化物颗粒以基于口腔护理组合物总重量的 0.5-2% 重量的量存在。
7. 权利要求 1-6 中任何一项的口腔护理组合物,其中所述金属氧化物颗粒源选自粉末、纳米颗粒溶液、纳米颗粒混悬液、胶囊和珠。
8. 权利要求 1-6 中任何一项的口腔护理组合物,其中所述一种或更多种氨基酸中的至少一种选自精氨酸、L-精氨酸、半胱氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、L-赖氨酸、丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、苯丙氨酸、谷氨酸盐、谷氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺、色氨酸、甘氨酸、缬氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸和组氨酸,及其两种或更多种的组合。
9. 权利要求 8 的口腔护理组合物,其中所述一种或更多种氨基酸中的至少一种选自 L-精氨酸、半胱氨酸、异亮氨酸、L-赖氨酸、谷氨酸、丝氨酸,及其两种或更多种的组合。
10. 权利要求 9 的口腔护理组合物,其中所述一种或更多种氨基酸中的至少一种为 L-精氨酸。
11. 权利要求 1-10 中任何一项的口腔护理组合物,其中所述一种或更多种氨基酸中的至少一种以基于口腔护理组合物总重量的最多 5% 重量的量存在。
12. 权利要求 11 的口腔护理组合物,其中所述一种或更多种氨基酸中的至少一种以基于口腔护理组合物总重量的 0.5-5% 重量的量存在。
13. 权利要求 12 的口腔护理组合物,其中所述一种或更多种氨基酸中的至少一种以基于口腔护理组合物总重量的 2.5-4.5% 重量的量存在。
14. 权利要求 1-13 中任何一项的口腔护理组合物,所述组合物进一步包含聚合物粘附材料。
15. 权利要求 14 的口腔护理组合物,其中所述金属氧化物颗粒源为胶囊,并且所述胶囊包含聚合物粘附材料。
16. 权利要求 14 或权利要求 15 的口腔护理组合物,其中所述聚合物粘附材料包含一种或更多种纤维素聚合物。
17. 权利要求 16 的口腔护理组合物,其中所述一种或更多种纤维素聚合物中的至少一种为选自羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟乙基丙基纤维素 (HEPC)、羟丁基甲基纤维素 (HBMC) 和羧甲基纤维素 (CMC) 的羟烷基纤维素聚合物。

18. 权利要求 17 的口腔护理组合物,其中所述聚合物粘附材料包含两种具有不同分子量的羟烷基纤维素聚合物的混合物,并且所述金属氧化物包含包封于两种羟烷基纤维素聚合物的混合物中的氧化锌。

19. 权利要求 14-18 中任何一项的口腔护理组合物,其中所述聚合物粘附材料包含一种或更多种选自以下的聚合物:聚环氧乙烷聚合物、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、聚乙二醇 (PEG)/ 聚丙二醇 (PPG) 共聚物、环氧乙烷 (EO)- 环氧丙烷 (PO) 嵌段共聚物、酯树胶、虫胶、压敏硅酮粘合剂、甲基丙烯酸酯或其混合物。

20. 权利要求 1-19 中任何一项的口腔护理组合物,所述组合物为洁齿剂组合物。

21. 权利要求 20 的口腔护理组合物,所述组合物为牙膏或凝胶。

22. 权利要求 1-19 中任何一项的口腔护理组合物,其中所述组合物配制成为选自以下的形式:口腔清洗剂、口香糖、可溶解的锭剂和可溶解薄膜。

23. 一种减少牙齿敏感症的方法,所述方法包括向哺乳动物牙齿的表面施用权利要求 1-22 中任何一项的口腔护理组合物。

24. 一种保护牙齿表面免于酸介导的降解的方法,所述方法包括向哺乳动物牙齿的表面施用权利要求 1-22 中任何一项的口腔护理组合物。

25. 一种保持或增加哺乳动物的全身健康的方法,所述方法包括在持续的时间内至少一天一次向哺乳动物的口腔表面施用组合物,其中所述组合物包含:

a. 权利要求 1-22 中任何一项的口腔护理组合物,和

b. 选自以下的药剂:三氯生、单磷酸三氯生、氯己定、阿来西定、海克替啶、血根碱、苯扎氯铵、水杨苯胺、度米芬、西吡氯铵 (CPC)、氯化十四烷基吡啶鎓 (TPC)、N-十四烷基-4-乙基氯化吡啶鎓 (TDEPC)、奥替尼啶、地莫匹醇、辛哌醇、乳链菌肽、锌离子试剂、铜离子试剂、精油、呋喃酮、细菌素、月桂酰精氨酸乙酯、木兰提取物、金属离子源、氟化物、亚锡离子、精氨酸碳酸氢盐、和厚朴酚、厚朴酚、乌索酸、ursic 酸、桑色素、沙棘提取物、过氧化物、酶、山茶提取物、类黄酮、黄烷、卤代二苯醚、肌酸和蜂胶。

26. 一种闭塞哺乳动物牙齿表面中的牙本质小管的方法,所述方法包括向牙齿表面施用权利要求 1-22 中任何一项的组合物。

口腔护理组合物

[0001] 本发明涉及口腔护理组合物,例如洁齿剂组合物,其用于向口腔中的口面提高递送抗牙菌斑 / 防牙垢剂,并且其可另外治疗或预防牙齿过敏。本发明也涉及向口腔中的口面递送抗牙菌斑 / 防牙垢剂并同时治疗或预防牙齿过敏的方法。本发明特别用于通过闭塞 (occlude) 牙本质小管治疗或预防牙齿过敏。

[0002] 背景

牙本质为在牙釉质和牙骨质内部的牙齿部分,其由于许多称为牙本质小管的细管或小管而具有径向有条纹的外观。小管从牙髓腔向牙本质周围延伸,并且通常在其基部直径为约 2 微米,在其外周有些窄。小管通常不暴露于口腔中的环境,因为它们一般被牙釉质或牙骨质覆盖。牙骨质继而通常被牙龈覆盖。

[0003] 通常认为,部分或完全暴露的小管可造成牙齿敏感症、刺激和疼痛病况。在该理论中,龈线消退使牙骨质暴露于腐蚀。被腐蚀的牙骨质继而暴露中空牙本质小管。所暴露的小管造成牙齿内的神经受到口腔外部刺激的过度影响,因为牙齿外部和内部之间的物质和能量转移通过小管被加速。常见的环境刺激比如热、冷、化学品以及物理和机械压力或刺激比如刷洗,能够通过开放的牙本质小管刺激神经,并从而产生疼痛。敏感牙齿的疼痛似乎是由于这些刺激造成的,这些刺激明显造成流体在牙本质小管中运动,激活牙髓神经末梢。

[0004] 按照惯例,已经采取两种方法治疗或缓解牙齿敏感症。在一种方法中,通过应用不同的试剂来改变最接近神经的化学环境,以致不刺激神经,或者不极大刺激神经。可用于这种化学方法的已知试剂包括钾盐 (比如硝酸钾、碳酸氢钾、氯化钾) 和锶盐、锌盐以及氯化物盐。

[0005] 第二种方法包括通过例如用“小管阻塞剂”全部或部分阻塞牙本质小管来机械屏蔽神经。现有技术已公开的试剂包括例如阳离子氧化铝、粘土、水溶性或水溶胀的聚电解质、草酸盐、无定形磷酸钙、羟基磷灰石、马来酸共聚物和聚乙烯颗粒。

[0006] US-A1-2009/0186090 以本申请人的名义公开了提供减少和 / 或消除牙齿敏感症的知觉的口腔护理组合物。这种组合物包括粘附材料,并且部分地包括具有粒度为 2-5 微米的二氧化硅颗粒。

[0007] 然而,即使这种口腔护理组合物提供临床脱敏,但本领域仍然需要一种口腔护理组合物,特别是洁齿剂,其在使用时所提供的对牙齿敏感症的预防或减少作用增强并且其与显著的处理或配制缺点无关。

[0008] 本领域也已知使用氧化锌作为抗牙菌斑 / 防牙垢剂。也已知使用二价或三价金属离子的络合物作为抗牙菌斑剂。

[0009] 文献中已经证实,锌的溶解性可通过与螯合分子比如乙二胺四乙酸或生物活性分子比如环状 α -羟基酮形成络合物来改进。例如,如在 US-A-6287541 中公开的那样,特定的环状 α -羟基酮用作二价铜、锌、铁或锡和三价铁的络合剂。S. Y. Gan 等“Zn-螯合剂络合物的抗菌活性 (Antibacterial Activity of Zn-chelator Complexes)” IADR, 2009 年 3 月公开了用于锌的惰性生物相容的螯合剂的用途。

[0010] 然而,溶解性增加不能保证抗牙菌斑、抗牙龈炎、超敏和 / 或新鲜呼吸功效的增

加。为了提供这些益处,锌必须递送至口腔中的硬和 / 或软组织。

[0011] 仍然需要提高向口腔表面,特别是口腔中的硬和 / 或软组织递送抗牙菌斑 / 防牙垢剂。

[0012] 概述

在一些实施方案中,本发明提供口腔护理组合物,所述组合物包含口腔可接受的溶媒、平均粒度不大于牙本质小管的金属氧化物颗粒源和至少一种氨基酸。在一些实施方案中,所述一种或更多种氨基酸中的至少一种能够螯合金属氧化物颗粒。

[0013] 在一些实施方案中,金属氧化物颗粒可具有平均粒度为 1-7 微米。在一些实施方案中,金属氧化物颗粒具有平均粒度为 5 微米或者更小。

[0014] 金属氧化物通常包含至少一种选自以下的金属氧化物:氧化锌、氧化亚锡、氧化钛、氧化钙、氧化铜和氧化铁或其混合物。

[0015] 在其它的实施方案中,金属氧化物为氧化锌。

[0016] 金属氧化物颗粒可具有 3-4 微米的粒度分布、5-7 微米的粒度分布、3-5 微米的粒度分布、2-5 微米的粒度分布、或 2-4 微米的粒度分布。

[0017] 金属氧化物颗粒可以以基于口腔护理组合物总重量的最多 5% 重量的量存在,例如以基于口腔护理组合物总重量的 0.5-2% 重量的量存在。

[0018] 金属氧化物可以以至少一种选自以下的形式加入到口腔护理组合物中:粉末、纳米颗粒溶液或混悬液,或者可以包封于聚合物或珠中。

[0019] 优选地,所述至少一种氨基酸选自精氨酸、L-精氨酸、半胱氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、L-赖氨酸、丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、苯丙氨酸、谷氨酸盐 (glutamate)、谷氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺、色氨酸、甘氨酸、缬氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸和组氨酸及其混合物。

[0020] 一般地,所述至少一种氨基酸选自 L-精氨酸、半胱氨酸、异亮氨酸、L-赖氨酸、谷氨酸、丝氨酸及其混合物。

[0021] 更通常地,所述至少一种氨基酸包含 L-精氨酸。

[0022] 任选地,所述至少一种氨基酸以基于口腔护理组合物总重量的最多 5% 重量,进一步任选 0.5-5% 重量,仍然进一步任选 2.5-4.5% 重量的量存在。

[0023] 口腔护理组合物可进一步包含聚合物粘附材料,用于在牙本质小管粘附金属氧化物颗粒。

[0024] 在一些实施方案中,金属氧化物包封于聚合物粘附材料中。

[0025] 在一些实施方案中,聚合物粘附材料包含至少一种纤维素聚合物。

[0026] 所述至少一种纤维素聚合物可为一种或更多种选自以下的羟基烷基纤维素聚合物:羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟乙基丙基纤维素 (HEPC)、羟丁基甲基纤维素 (HBMC) 和羧甲基纤维素 (CMC)。

[0027] 通常,聚合物粘附材料包含具有不同分子量的两种羟基烷基纤维素聚合物的混合物,并且金属氧化物包含包封于两种羟基烷基纤维素聚合物的混合物中的氧化锌。

[0028] 在其它的实施方案中,聚合物粘附材料包含至少一种选自以下的聚合物,包括聚环氧乙烷聚合物、线性聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和交联聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、聚乙二醇 (PEG)/ 聚丙二醇 (PPG) 共聚物、环氧乙烷 (EO)- 环氧丙烷 (PO) 嵌段共聚物、酯树胶、虫胶、

压敏硅酮粘合剂、甲基丙烯酸酯或其混合物。

[0029] 优选地,口腔护理组合物为洁齿剂组合物,比如牙膏或凝胶。

[0030] 或者,口腔护理组合物配制成为选自以下的形式:口腔清洗剂、口香糖、可溶解的锭剂和可溶解薄膜。

[0031] 本发明进一步提供减少牙齿敏感症的方法,其包括向哺乳动物牙齿的表面施用本发明的口腔护理组合物。

[0032] 本发明还进一步提供保护牙齿表面免于酸介导的降解的方法,其包括向哺乳动物牙齿的表面施用本发明的口腔护理组合物。

[0033] 本发明还进一步提供保持或增加哺乳动物的全身健康的方法,其包括在持续的时间内至少一天一次向哺乳动物的口腔表面施用组合物,其中所述组合物包含:

a. 本发明的口腔护理组合物,和

b. 选自以下的药剂:三氯生、单磷酸三氯生、氯己定、阿来西定、海克替啶、血根碱、苯扎氯铵、水杨苯胺、度米芬(domiphen bromide)、西吡氯铵(CPC)、氯化十四烷基吡啶鎓(TPC)、N-十四烷基-4-乙基氯化吡啶鎓(TDEPC)、奥替尼啶、地莫匹醇、辛哌醇、乳链菌肽、锌离子试剂、铜离子试剂、精油、呋喃酮、细菌素、月桂酰精氨酸乙酯、木兰提取物、金属离子源、氟化物、亚锡离子、精氨酸碳酸氢盐、和厚朴酚、厚朴酚、乌索酸、ursic 酸、桑色素、沙棘提取物、过氧化物、酶、山茶提取物、类黄酮、黄烷、卤代二苯醚、肌酸和蜂胶。

[0034] 本发明也提供闭塞哺乳动物牙齿表面中的牙本质小管的方法,所述方法包括向牙齿表面施用本发明的组合物。

[0035] 所述组合物也含有另外的治疗和非治疗性组分,并且也可用于实施各种方法,其全部包括在本发明的范围内。在本发明范围内的组合物和方法可用于例如减少或者消除哺乳动物的牙齿敏感症、改进/保持全身健康和/或闭塞牙本质小管。

[0036] 本发明基于本发明人的研究结果断定,荷电的氨基酸和肽对口腔中的软和/或硬组织具有亲和力,并且也能够螯合金属氧化物比如氧化锌、氧化亚锡或氧化铜,其当以治疗有效量存在时具有抗牙菌斑/防牙垢功效。当将这种络合物引入到口腔中时,例如通过刷牙,氨基酸/肽可用于向口中需要的位置递送金属氧化物。例如,如果氧化锌被递送至牙本质,则氧化锌氨基酸络合物可闭塞牙本质小管,并且提供超敏减轻。还进一步地,金属氧化物可提供抗牙菌斑/防牙垢治疗或预防。

[0037] 本发明人已经特别发现,从洁齿剂向羟基磷灰石表面递送氧化锌可随着氨基酸比如 L-精氨酸的加入而增加。洁齿剂中氧化锌的形式可非限制地包括粉末、纳米颗粒溶液,和用聚合物薄膜或珠包封氧化锌。

[0038] 附图简述

图 1 描绘了用本发明的口腔护理组合物的实例与比较实施例处理哺乳动物牙齿牙本质基质所造成的闭塞发生率的比较,所显示基质为未处理的,通过刷洗处理后和通过第一酸攻击处理后。

[0039] 详述

应该理解,详述和具体实例,尽管表明本发明的实施方案,但仅旨在用于说明的目的,并且并非意欲限制本发明的范围。

[0040] 在回顾本文阐述的本发明描述时,必须考虑以下定义和非限制性指导原则。本文

使用的标题（比如“发明背景”和“概述”）和副标题（比如“组合物”）仅旨在用于本发明公开内容中主题的总体组织，并且并非意欲限制本发明的公开内容或其任何方面。特别是，在“发明背景”中公开的主题可包括本发明范围内的技术方面，并且可不构成现有技术的叙述。在“概述”中公开的主题不是本发明整个范围或其任何实施方案的详尽或完整的公开内容。为了方便起见，将该说明书部分中的材料分类或论述为具有特定实用性（例如为“活性”或“载体”成分），并且当用于任何给定的组合物时，不应推断这些材料必须必然或者仅仅根据其在本文的分类起作用。

[0041] 本文引用的参考文献并不构成承认那些参考文献为现有技术，或者与本文公开的本发明专利性具有任何关联。在发明背景中引用的参考文献的内容的任何论述仅旨在提供由这些参考文献的作者做出的主张的一般性概述，并不构成承认这些参考文献内容的准确性。本文引用的各参考文献和每一参考文献均通过引用以其整体结合到本文中。

[0042] 描述和具体实施例，尽管表明本发明的实施方案，但仅旨在用于说明的目的，并且并非意欲限制本发明的范围。另外，叙述多个具有所指出特征的实施方案并不打算排除具有另外特征的其它实施方案或包括所指出特征的不同组合的其它实施方案。提供具体实施例用于说明如何制造和使用本发明的组合物和方法的目的，并且除非另外明确指明，并非意欲表示给定的本发明实施方案已经或尚未被制造或试验。

[0043] 本文使用的单词“优选的”和“优选地”指的是在一定环境下得到某些益处的本发明实施方案。然而，在相同或其它环境下，其它实施方案也可作为优选的。另外，叙述一个或更多个优选的实施方案并不意味着其它实施方案是无用的，并且并非意欲自本发明的范围排除其它实施方案。另外，组合物和方法可包含、基本上包含或由其中所描述的要素组成。

[0044] 本文使用的单词“包括”及其变体，旨在为非限制性的，使得在列表中列举条目不排除也可用于本发明材料、组合物、装置和方法的其它类似条目。

[0045] 本文使用的术语“约”，当用于本发明组合物或方法的参数值时，表明该值的计算或测量允许一些稍微的不准确，而对组合物或方法的化学或物理属性没有显著影响。如果由于一些原因，由“约”提供的不精确在本领域不能在其它方面用这样的普通含义来理解，那么本文使用的“约”表明该值可能变化最多 5%。

[0046] 本文所指的所有组成百分数为总组成的按重量计，除非另有规定。

[0047] 本文描述的发明包括至少含有 (a) 氨基酸和 (b) 金属氧化物颗粒的口腔护理组合物。所述金属氧化物颗粒可具有不大于牙本质小管的平均粒度，或者其可具有 5 微米或者更小的中值粒径。

[0048] 在一些实施方案中，口腔护理组合物包含至少一种能够螯合金属氧化物的氨基酸。所述至少一种氨基酸可选自精氨酸、L-精氨酸、半胱氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、L-赖氨酸、丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、苯丙氨酸、谷氨酸盐、谷氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺、色氨酸、甘氨酸、缬氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸和组氨酸及其混合物。

[0049] 一般地，所述至少一种氨基酸选自 L-精氨酸、半胱氨酸、异亮氨酸、L-赖氨酸、谷氨酸、丝氨酸及其混合物。

[0050] 更通常地，所述至少一种氨基酸包含 L-精氨酸。

[0051] 所述至少一种氨基酸以足够有效螯合金属氧化物的量存在，并且通常可以以基于口腔护理组合物总重量的最多 5% 重量，进一步任选 0.5-5% 重量，仍然进一步任选 2.5-4.5%

重量的量存在。

[0052] 金属氧化物颗粒

金属氧化物颗粒可以以最多 5% 重量, 优选最多 2% 重量, 更优选 0.5-2% 重量, 仍然更优选 1-2% 重量的量存在, 所述重量基于口腔护理组合物的总重量。

[0053] 金属氧化物可包含一种或更多种选自以下的金属氧化物: 氧化锌、氧化亚锡、氧化钛、氧化钙、氧化铜和氧化铁。可使用所述金属氧化物的混合物。然而, 氧化锌为最优选的。本领域已知, 当用于口腔护理组合物时, 氧化锌作为抗牙菌斑和防牙垢剂起作用。因此, 当氧化锌用于本发明优选实施方案的口腔护理组合物时, 氧化锌可呈现双重功能, 即闭塞牙本质小管和提供抗牙菌斑 / 防牙垢作用。

[0054] 在一些实施方案中, 金属氧化物颗粒源选自粉末、纳米颗粒溶液或混悬液、胶囊和珠。

[0055] 因此本发明的实施方案包括金属氧化物, 优选地为氧化锌, 特定粒度的颗粒, 粒度经选择以实现牙本质小管的闭塞。

[0056] 粒度和分布

在本说明书中, 粒度分布使用 Malvern 粒度分析仪, Model Mastersizer 2000 (或类似型号) (Malvern Instruments, Inc., Southborough, Mass.) 进行测量, 其中氦氖气体激光束被投射穿过透明池, 透明池含有二氧化硅比如悬浮于水溶液中的二氧化硅水凝胶颗粒。透过颗粒的光线通过与粒度成反比的角度散射。光检测器以几个预定的角度完全 (arrant) 测量光的量。然后根据如通过试样和水性分散剂的折射率所定义的理论颗粒预测散射模式, 用微型计算机系统针对所述散射模式处理与所测量的光通量值成比例的电信号, 以测定金属氧化物的粒度分布。应该理解, 测量粒度的其它方法为本领域已知的, 并且基于本文所阐述的公开内容, 技术人员应理解如何计算本发明的金属氧化物颗粒的中值粒度、平均粒度和 / 或粒度分布。

[0057] 一方面, 用于本发明口腔护理组合物的合适的金属氧化物颗粒比如氧化锌颗粒例如具有 3-4 微米的粒度分布, 或者 5-7 微米的粒度分布, 或者 3-5 微米的粒度分布, 或者 2-5 微米的粒度分布, 或者 2-4 微米的粒度分布。

[0058] 在本发明范围内的口腔组合物包括金属氧化物颗粒比如氧化锌, 这种颗粒具有不大于哺乳动物牙本质小管的平均直径的中值粒度, 以致一个或更多个颗粒能够变为嵌入小管内, 从而实现减少或消除所感知的牙齿敏感症。合适的颗粒可具有例如 8 微米或者更小的中值粒度, 或者 3-4 微米的中值粒度, 或者 5-7 微米的中值粒度, 或者 3-5 微米的中值粒度, 或者 2-5 微米的中值粒度, 或者 2-4 微米的中值粒度。

[0059] 在本发明的一个方面, 金属氧化物颗粒比如氧化锌具有为中值粒度的粒度。另一方面, 所述粒度为平均 (均值) 粒度。在一个实施方案中, 在本发明的口腔护理组合物中, 均值颗粒占总金属氧化物颗粒的至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35% 或者至少 40%。

[0060] 在本发明的一个方面, 金属氧化物颗粒比如氧化锌具有粒度, 其特征在于中值粒度参数为约 2 μm -约 4 μm , d_{10} 为约 0.5 μm -约 2 μm , 和 d_{90} 为约 5 μm -约 10 μm 。本文使用的 d_{10} 指的是直径为抽样总体阈值 10% 的颗粒 (即总体的 10% 等于或小于 d_{10} 值), 而 d_{90} 指的是直径为抽样总体阈值 90% 的颗粒 (即总体的 90% 等于或小于 d_{90} 值)。另一方

面,金属氧化物比如氧化锌具有粒度,其特征在于中值粒度为约 $3\ \mu\text{m}$ - 约 $5\ \mu\text{m}$, d_{10} 为约 $1.5\ \mu\text{m}$ - 约 $3\ \mu\text{m}$, 和 d_{90} 约 $6\ \mu\text{m}$ - 约 $11\ \mu\text{m}$ 。

[0061] 金属氧化物颗粒可通过本领域已知或待开发的任何方法进行制备,并且如果需要,可进行表面改性,以增加颗粒与牙齿表面粘附的能力。

[0062] 研磨剂颗粒

除了金属氧化物牙本质小管 - 闭塞颗粒以外,所述口腔组合物可进一步包含一种或更多种研磨剂颗粒。可使用任何研磨剂颗粒,并且其可选自碳酸氢钠、磷酸钙(例如磷酸二钙二水合物)、硫酸钙、沉淀碳酸钙、二氧化硅(例如水合二氧化硅)、氧化铁、氧化铝、珍珠岩、塑料颗粒例如聚乙烯及其组合。特别是,研磨剂可选自磷酸钙(例如磷酸二钙二水合物)、硫酸钙、沉淀碳酸钙、二氧化硅(例如水合二氧化硅)、焦磷酸钙及组合。可使用任何类型的二氧化硅比如沉淀二氧化硅或硅胶。

[0063] 在一个实施方案中,口腔护理组合物包含二氧化硅,其在口腔护理组合物中具有一定的粒度和数量和分布,以致二氧化硅具有双重功能,并且不仅起牙本质小管 - 闭塞颗粒的作用,而且起研磨剂颗粒的作用。如本文别处描述的那样,这样的双重功能颗粒可由市售可得到的二氧化硅比如可市售得自 Ineos Silicas, Warrington, United Kingdom 的 INEOS AC43 提供。在一个实施方案中,如本文别处详细描述的那样,这样的二氧化硅具有 $3\ \mu\text{m}$ - $5\ \mu\text{m}$ 的中值粒度。

[0064] 可根据本发明使用各种研磨剂。一种类型的研磨剂包含如本文详细阐述的二氧化硅颗粒。另一种类型的研磨剂为粉状二氧化硅,特别是如在 US-B-3538230 中定义的二氧化硅干凝胶。另外,如在 US-B-4358437 中阐述的那样,呈研磨剂形式的粉末状碳酸钙为另一种类型的研磨剂。

[0065] 本发明的组合物可进一步包含例如可用作抛光剂的任选研磨剂。可使用任何口腔可接受的研磨剂,但是应选择研磨剂的类型、细度(粒度)和数量,以致在正常使用组合物中牙釉质不被过度磨损。合适的任选研磨剂包括例如以沉淀二氧化硅形式存在或与氧化铝、不溶性磷酸盐、碳酸钙及其混合物混合的二氧化硅。在可用作研磨剂的不溶性磷酸盐之中有正磷酸盐、聚偏磷酸盐和焦磷酸盐。说明性的实例为正磷酸二钙二水合物、焦磷酸钙、焦磷酸钙、磷酸三钙、聚偏磷酸钙和不溶性聚偏磷酸钠。

[0066] 聚合物和粘附材料

本发明的口腔组合物也可包括聚合物粘附材料。这种聚合物可助于在唾液流动下和在暴露于酸性食物和饮料期间将金属氧化物颗粒保留在牙本质小管中。

[0067] 聚合物粘附材料可为本领域的任何已知或待开发的材料,其粘附于哺乳动物牙齿表面和/或也可存在于牙齿表面上的异质生物膜。附着可通过任何手段发生,比如离子相互作用、范德华力、疏水 - 亲水相互作用等。粘附材料例如可为粘附于牙齿表面的任何均聚物或共聚物(下文统称为“聚合物”)。这样的聚合物可包括纤维素聚合物,例如一种或更多种羟基烷基纤维素聚合物,比如羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟乙基丙基纤维素 (HEPC)、羟丁基甲基纤维素 (HBMC)、羧甲基纤维素 (CMC)。

[0068] 在一个实施方案中,聚合物粘附材料包含纤维素材料的混合物,例如两种具有不同分子量的羟基烷基纤维素材料的混合物。这种混合物通常包含两种不同分子量的羟丙基甲基纤维素材料的混合物。在一个特别优选的实施方案中,两种羟丙基甲基纤维素材料包

含可以以商品名 Methocel E5 和 Methocel E50 市售得自 Dow Chemical Company 的 HPMC 材料的混合物。

[0069] 将聚合物体系改性可增加支持高负载的固体尤其是氧化锌的薄膜基质的强度。通过使聚合物体系再平衡,本发明人发现了一种其中可向薄膜加载比先前更多活性物质的方法。这产生一种薄膜,其具有更高浓度可被递送的锌化合物,并且也减少递送这些较大物质需要的薄膜量。所改进的含有较高负载锌的薄膜配方,对表面提供更高的沉积,以获得优良的功效。而且,改进薄膜配方以容纳更高负载的锌化合物可减少产品中需要的总薄膜量,而同时提供与较低负载的薄膜相同的功效。

[0070] 聚合物可备选或另外包括聚环氧乙烷聚合物(比如得自 Dow Chemical 的 POLYOX)、线性 PVP 和交联 PVP、PEG/ PPG 共聚物(比如 BASF Pluracare L1220)、环氧乙烷(EO)-环氧丙烷(PO)嵌段共聚物(比如以商标 Pluronic 可得自 BASF Corporation 的聚合物)、酯树胶、虫胶、压敏硅酮粘合剂(比如得自 Dow-Corning 的 BioPSA)、甲基丙烯酸酯或其混合物。在一个实施方案中,共聚物包含(PVM/MA)。在一个实施方案中,共聚物包含聚(甲基乙烯基醚/马来酸酐)。在另一个实施方案中,共聚物包含聚(甲基乙烯基醚/马来酸)。在另一个实施方案中,共聚物包含聚(甲基乙烯基醚/马来酸)半酯。在另一个实施方案中,共聚物包含聚(甲基乙烯基醚/马来酸)混合盐。

[0071] 可使用任何分子量的聚合物,包括例如分子量为 50000-500000、500000-2500000 或 2500000-10000000(根据数均或重均计算)。

[0072] 在一个实施方案中,甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物可以以单体比率为 1:4-4:1 使用。可用作粘附材料的其它聚合物包括在 US-A1-2006/0024246 中列举的那些聚合物,其内容通过引用结合到本文中。

[0073] 在本发明中可使用市售可得到的聚合物。应该理解,随着时间的推移,市售可得到的聚合物的准确大小、重量和/或组成可以变化。基于本文阐述的公开内容,技术人员应理解如何确定这样的聚合物是否可用于本发明。

[0074] 组合物

在本发明的一个方面,含有金属氧化物颗粒的口腔护理组合物可使牙齿脱敏,这种组合物可任选地含有二氧化硅颗粒。另一方面,本发明的这种组合物提供优于常规脱敏洁齿剂的牙齿脱敏作用。通过非限定性实例,含有金属氧化物颗粒的本发明洁齿剂除其它作用外,还通过以下提供牙齿脱敏作用:通过提供比常规洁齿剂或常规脱敏洁齿剂更强的脱敏作用,通过提供比常规洁齿剂或常规脱敏洁齿剂更快速的脱敏作用,或者通过更强脱敏作用和更快速脱敏作用的组合等其它作用。在一个实施方案中,含有金属氧化物颗粒的本发明组合物在不存在任何其它脱敏剂下提供脱敏作用和/或优良的脱敏作用。在另一个实施方案中,含有金属氧化物颗粒的本发明组合物提供脱敏作用和/或优良的脱敏作用,并可含有一种或更多种另外的脱敏剂,比如如本文别处描述的二氧化硅颗粒。

[0075] 本发明也包括含有金属氧化物颗粒的脱敏剂组合物的使用和/或施用方法,所述组合物可任选地含有二氧化硅颗粒。在一个实施方案中,这样的含有金属氧化物颗粒的组合物可通过常规的刷牙技术(例如使用牙刷)施用于牙齿。在另一个实施方案中,这样的含有金属氧化物颗粒的组合物可通过除常规刷牙技术以外的方法施用于牙齿。其它施用方法包括手工涂抹(例如使用一个或更多个手指将组合物涂抹于牙齿,擦到牙齿表面,以圆

周运动擦抹等), 或者使用任何已知的牙科用具或涂抹器 (applicator) 进行涂抹。应该理解, 基于本文阐述的公开内容, 任选地使用不同程度的物理压力, 将组合物涂抹到牙齿上的任何方法包括在本发明内。

[0076] 按照本发明的牙齿脱敏可通过本文阐述的任何技术, 或者技术人员已知的任何技术进行测量。

[0077] 将所述组合物施用于牙齿表面导致将组合物引入到一个或更多个牙本质小管中。通过本文阐述的或本领域已知的任何方法将所述组合物施用于牙齿。

[0078] 在一些实施方案中, 口腔护理组合物可包括任何其它可需要的治疗性、美容和 / 或美学材料。实例包括非二氧化硅脱敏剂 (例如硝酸盐、精氨酸酯、碳酸氢盐、硝酸钾、精氨酸 - 碳酸氢盐 - 植酸盐复合物、柠檬酸钾和精氨酸等)、化学增白剂 (比如释放过氧化物的化合物)、不透明的增白剂 (比如羟基磷灰石) 和防牙垢剂。用于包含在本发明口腔护理组合物中的其它选择包括三氯生、亚锡离子试剂、氯己定、阿来西定、海克替啶、血根碱、苯扎氯铵、水杨苯胺、度米芬、西吡氯铵 (CPC)、氯化十四烷基吡啶 (TPC)、N- 十四烷基 -4- 乙基氯化吡啶 (TDEPC)、奥替尼啶、地莫匹醇、辛哌醇、乳链菌肽、锌离子试剂、铜离子试剂、精油、呋喃酮、细菌素、月桂酰精氨酸乙酯、木兰提取物、金属离子源、精氨酸碳酸氢盐、和厚朴酚、厚朴酚、乌索酸、ursic 酸、桑色素、沙棘提取物、酶、山茶提取物、类黄酮、黄烷、卤代二苯醚、肌酸和蜂胶。

[0079] 口腔护理组合物特别地可为洁齿剂组合物, 其可为牙膏或凝胶。

[0080] 本发明的组合物可包含抗微生物剂, 其可选自卤代二苯醚 (三氯生)、草本提取物或精油 (例如迷迭香提取物、百里酚、薄荷醇、桉油精、水杨酸甲酯)、双胍类 (bisguanide) 防腐剂 (例如氯己定、阿来西定或奥替尼啶)、酚类防腐剂、海克替啶、聚维酮碘、地莫匹醇、salifluor、血根碱、蜂胶、氧化剂 (例如过氧化氢、缓冲的过硼酸钠或过碳酸盐)、氯化十六烷基吡啶、木兰提取物、厚朴酚、和厚朴酚、丁基厚朴酚、丙基和厚朴酚及其混合物。抗附着剂比如 Solrol 以及斑块分散剂比如酶 (木瓜蛋白酶、葡糖淀粉酶等) 也可包括在内。

[0081] 本发明的组合物还可包含一种或更多种通常选自以下的其它试剂: 抗牙菌斑剂、增白剂、抗菌剂、清洁剂、矫味剂、甜味剂、粘附剂、表面活性剂、泡沫调节剂、研磨剂、pH 调节剂、湿润剂、口感剂、着色剂、研磨剂、牙垢控制 (防牙垢) 剂、氟离子源、唾液刺激剂、营养物及其组合。可加入到组合物中的各种组分包括例如甜味剂, 比如糖精或糖精钠; 醇类比如乙醇; 氟离子源比如氟化钠; 以及甘油、山梨醇、丙二醇、聚乙二醇; Poloxomer 聚合物比如 POLOXOMER 407、PLURONIC F108 (两者可得自 BASF Corporation)、烷基聚葡萄糖苷 (APG)、聚山梨醇酯、PEG40、蓖麻油、薄荷醇等。

[0082] 本文有用的那些食用香料包括可用于提高组合物味道的任何材料或材料的混合物。可使用任何口腔可接受的天然或合成食用香料, 比如调味油、调味醛、酯、醇、类似的物质及其组合。食用香料包括香兰素、鼠尾草、马郁兰、欧芹油、留兰香油、肉桂油、冬青油 (水杨酸甲酯)、薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉树油、柑橘油、水果油和精油 (包括得自柠檬、橙子、酸橙、葡萄柚、杏、香蕉、葡萄、苹果、草莓、樱桃、菠萝等的那些), 得自豆类和坚果的香料 (例如咖啡、可可、可乐、花生、杏仁等), 吸附的食用香料和包囊化的食用香料等。亦包括在本文食用香料内的是在口中提供香味和 / 或其它感官效果 (包括凉爽或温暖效果) 的成分。这样的成分包括薄荷醇、乙酸薄荷酯、乳酸薄荷酯、樟脑、桉树油、

桉树脑、茴香脑、丁香酚、肉桂 (cassia)、~~噻~~酮 (oxanone)、 α -紫罗兰酮、丙烯基愈创木酚 (propenyl guaiethol)、百里酚、芳樟醇、苯甲醛、肉桂醛、N-乙基-对-薄荷烷-3-羧胺 (carboxamine)、N, 2, 3-三甲基-2-异丙基丁酰胺、3-(1-薄荷氧基)-丙烷-1, 2-二醇、肉桂醛甘油缩醛 (CGA)、薄荷酮甘油缩醛 (MGA) 及其混合物。一种或更多种食用香料任选地以总量为约 0.01%-约 5% 存在, 任选地在各种实施方案中为约 0.05-约 2%, 为约 0.1%-约 2.5%, 和为约 0.1-约 0.5%。

[0083] 本文有用的那些甜味剂包括葡萄糖、聚葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、糊精、干转化糖、甘露糖、木糖、核糖、果糖、左旋糖、半乳糖、玉米糖浆、部分水解淀粉、氢化淀粉水解物、山梨醇、甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、异麦芽酮糖醇、阿司帕坦 (aspartame)、纽甜 (neotame)、糖精及其盐、三氯蔗糖 (sucralose)、基于二肽的强烈甜味剂、环己氨基磺酸盐、二氢查耳酮及其混合物。

[0084] 口感剂包括在使用组合物期间给予需要的质地或其它感觉的物质。

[0085] 本文有用的那些着色剂包括颜料、染料、给予特殊光泽或反射性的色淀和试剂比如珠光剂。在各种实施方案中, 着色剂可用于在牙齿表面提供白色或浅色涂层, 在已经有效接触组合物的牙齿表面起位置指示剂作用, 和 / 或改进外观, 特别是组合物的颜色和 / 或不透明度, 以提高对消费者的吸引力。可使用任何口腔可接受的着色剂, 包括 FD&C 染料和颜料、滑石、云母、碳酸镁、碳酸钙、硅酸镁、硅酸铝镁、二氧化硅、二氧化钛、氧化锌、红色、黄色、棕色和黑色的铁氧化物、亚铁氰化铁铵、锰紫、群青、钛云母 (titaniated mica)、氯氧化铋及其混合物。一种或更多种着色剂任选地以总量为约 0.001%-约 20%, 例如约 0.01%-约 10% 或约 0.1%-约 5% 存在。

[0086] 本发明的组合物任选地包含牙垢控制 (防牙垢) 剂。本文有用的那些牙垢控制剂包括这些试剂中任何一种的盐, 例如其碱金属和铵盐: 磷酸盐和多聚磷酸盐 (例如焦磷酸盐)、聚氨基丙磺酸 (AMPS)、聚烯烴磺酸盐类、聚烯烴磷酸盐类; 二膦酸盐类, 例如氮杂环烷烴-2, 2-二膦酸盐类 (例如氮杂环庚烷-2, 2-二膦酸)、N-甲基氮杂环戊烷-2, 3-二膦酸、乙烷-1-羟基-1, 1-二膦酸 (EHDP) 和乙烷-1-氨基-1, 1-二膦酸盐、膦烷烴 (phosphonoalkane) 羧酸等。有用的无机磷酸盐和多聚磷酸盐包括磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和磷酸钠、三聚磷酸钠、四聚磷酸盐、焦磷酸一钠、焦磷酸二钠、焦磷酸三钠和焦磷酸四钠、三偏磷酸钠、六偏磷酸钠及其混合物。

[0087] 本发明的组合物任选地包含氟离子源, 并且例如用作防龋剂。可使用任何口腔可接受的颗粒状氟离子源, 包括钾、钠和铵氟化物及单氟磷酸盐、氟化亚锡、氟化铟、氟化胺比如奥拉氟 (olafur) (N' -十八烷基三亚甲基二胺-N, N, N' -三(2-乙醇)-二氢氟化物) 及其混合物。一种或更多种氟离子源任选地以提供给口腔组合物临床有效量的可溶性氟离子的量存在。

[0088] 本发明的组合物任选地包含用于例如改进口干的唾液刺激剂。可使用任何口腔可接受的唾液刺激剂, 非限制地包括食品酸比如柠檬酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸、抗坏血酸、己二酸、富马酸和酒石酸及其混合物。一种或更多种唾液刺激剂任选以有效刺激唾液的总量存在。

[0089] 本发明的组合物任选地包含营养物。可溶性的营养物包括维生素、矿物质、氨基酸及其混合物。维生素包括维生素 C 和 D、硫胺素、核黄素、泛酸钙、烟酸、叶酸、烟酰胺、吡哆

醇、氰钴胺、对-氨基苯甲酸、生物类黄酮及其混合物。营养补充剂包括氨基酸（比如 L-色氨酸、L-赖氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、左卡尼汀和 L-卡尼汀）、抗脂肪肝剂（比如胆碱、肌醇、甜菜碱和亚油酸）及其混合物。

[0090] 本发明的洁齿剂组合物在产品中包含口腔可接受的载体比如牙膏或凝胶。本文使用的“口腔可接受的载体”指的是安全用于本发明组合物，与合理的效益 / 风险比相称的物质或物质的组合。

[0091] 优选地，用于本发明的具体物质和组合物因此为药学上 - 或美容上 - 可接受的，临床有效的，和 / 或临床有效力的。本文使用的这样的“药学上可接受的”或“美容上可接受的”、“临床有效的”和 / 或“临床有效力的”组分为适用于人和 / 或动物的组分，并且这样的组分以合适的量（临床有效力的量）提供，以提供与合理的效益 / 风险比相称的需要的治疗、预防、感官、装饰性或美容益处，而没有过度的不良副反应（比如毒性、刺激和变态反应）。

[0092] 本文描述的口腔护理组合物可配制成为任何递送形式，这种形式允许金属氧化物颗粒和氨基酸接触，并且当存在聚合物粘附材料时与牙齿表面接触。例如，组合物可配制成为口腔清洗剂、糊剂、凝胶、锭剂（可溶解或可咀嚼）、喷雾剂、口香糖和薄膜（可全部或部分溶解或者不能溶解）。组合物可含有任何常规赋形剂或载体，但这些可依所选择的剂型或给药方式而变化。赋形剂或载体可包括例如湿润剂、着色剂、食用香料、甘油、山梨醇、木糖醇和 / 或丙二醇、水或其它溶剂、口香糖基质、增稠剂、表面活性剂、角叉菜胶（爱尔兰藓（rich moss））、黄原胶和羧甲基纤维素钠、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟乙基丙基纤维素、羟丁基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羟乙基纤维素及无定形二氧化硅。

[0093] 如果需要，可包括表面活性剂。合适的表面活性剂的实例包括高级脂肪酸单甘油酯单硫酸盐的水溶性盐，比如氢化椰油脂肪酸的单硫酸单甘油酯的钠盐；高级烷基硫酸盐比如月桂基硫酸钠；烷基芳基磺酸盐比如十二烷基苯磺酸钠；高级烷基磺基乙酸盐比如月桂基磺基乙酸钠；1, 2-二羟基丙磺酸的高级脂肪酸酯；和低级脂肪族氨基羧酸化合物的基本上饱和的高级脂肪酰胺，比如在脂肪酸、烷基或酰基中具有 12-16 个碳的那些脂肪酰胺等。最后提到的酰胺的实例包括 N-月桂酰肌氨酸，和 N-月桂酰、N-肉豆蔻酰或 N-棕榈酰肌氨酸的钠、钾和乙醇胺盐。其它包括例如非阴离子型聚氧乙烯表面活性剂，比如 Polyoxamer 407、硬脂基聚氧乙烯 (30) 醚 (Steareth 30)、聚山梨酯 20 和蓖麻油；和两性表面活性剂比如椰油酰胺丙基甜菜碱 (tegobaine) 和椰油酰胺丙基甜菜碱月桂基葡萄糖苷；环氧乙烷与各种与之反应并具有长烃链（例如 12-20 个碳原子的脂肪族链）的含氢化合物的缩合产物，其缩合产物 (ethoxamers) 含有亲水性聚氧乙烯部分，比如聚环氧乙烷与脂肪酸、脂肪醇、脂肪酰胺及其它脂肪部分的缩合产物，以及与环氧丙烷和聚环氧丙烷的缩合产物。

[0094] 在一个实施方案中，口腔组合物包括其为月桂基硫酸钠 (SLS) 和椰油酰胺丙基甜菜碱的表面活性剂体系。

[0095] 本发明的口腔护理组合物可通过本领域已知的任何方法来制备。例如，用于洁齿剂的制备方法为熟知的，例如如在 US-B-3966863、US-B-3980767、US-B-4328205 和 US-B-4358437 中描述的那样，其内容通过引用结合到本文中。通常，将任何一种湿润剂（例如甘油、山梨醇、丙二醇和 / 或聚乙二醇）在搅拌下，用常规混合器分散于水中。向该分散体中加入增稠剂比如羧甲基纤维素 (CMC)、角叉菜胶或黄原胶；任何阴离子型聚羧酸盐；任

何盐比如氟化钠防龋剂；以及任何甜味剂。

[0096] 搅拌得到的混合物直到形成均匀的凝胶相。向该凝胶相中加入任何所采用的颜料比如 TiO_2 ，和调节组合物 pH 所需要的另外任何酸或碱。混合这些成分直到得到均匀相。

[0097] 然后将混合物转移至高速 / 真空混合器，其中向混合物中加入表面活性剂成分。随后加入所采用的金属氧化物颗粒和任何二氧化硅颗粒。使任何水不溶性试剂比如三氯生溶解于待包括在洁齿剂中的香料油中，并将该溶液和表面活性剂一起加入到混合物中，然后在 20-50 mm Hg 的真空下，以高速混合 5-30 分钟的时间范围。所得产物为均匀的半固体、可挤出糊状物或凝胶产物。

[0098] 使用方法

本发明的口腔护理例如洁齿剂组合物可给予或施用于人或其它动物受试者。所述组合物适合于给予或施用于人或动物受试者的口腔。

[0099] 本发明在其范围内也包括几种相关方法。例如，本发明在其范围内包括减少哺乳动物牙齿的牙本质小管的方法和闭塞哺乳动物牙齿的牙本质小管的方法、保护牙本质免于酸介导的降解的方法，以及减少牙齿敏感症的方法。

[0100] 这些方法中的每一种包括向牙齿表面施用任何一种以上描述的组合物的步骤。施用可通过任何方法实施，只要粘附材料和颗粒与牙齿表面接触即可。施用可通过刷牙、使用牙线、预防、冲洗、擦拭、清洗（灌洗口腔）、泡沫 / 凝胶和盘中（in-tray）施用、咀嚼、喷涂、涂覆等来实现，或者通过薄膜或条带施用。

[0101] 根据本发明的方法，通过向牙齿表面施用本发明的组合物可减少牙齿敏感症。组合物可使用传统方法，如本文别处详细描述的那样，或者通过任何用具或涂抹器施用，无论是否通常与牙齿使用有关。在一个实施方案中，一个或更多个人手指用于向一个或更多个牙齿施用减少牙齿敏感症的组合物。手指可用于将组合物涂在牙齿表面上，或者以其它方式向牙齿表面施用组合物。

[0102] 或者，本发明包括通过向口面（口腔的硬和软组织两者）施用组合物（composite），增加或保持哺乳动物全身健康的方法。用于这种方法的组合物可为以上描述的任何组合物，条件是组合物含有以下的至少一种：三氯生、单磷酸三氯生、氯己定、阿来西定、海克替啶、血根碱、苯扎氯铵、水杨苯胺、度米芬、西吡氯铵（CPC）、氯化十四烷基吡啶（TPC）、N-十四烷基-4-乙基氯化吡啶（TDEPC）、奥替尼啶、地莫匹醇、辛哌醇、乳链菌肽、锌离子试剂、铜离子试剂、精油、呋喃酮、细菌素、月桂酰精氨酸乙酯、木兰提取物、金属离子源、精氨酸碳酸氢盐、和厚朴酚、厚朴酚、乌索酸、ursic 酸、桑色素、沙棘提取物、过氧化物、酶、山茶提取物、类黄酮、黄烷、卤代二苯醚、肌酸和蜂胶。施用可为至少一天一次，但优选最多每天 5 次，并且可在持续的时间内实施，例如 1 周，多至 1 年，多至 3 年或者终生。

[0103] 各种实施方案现将参照以下非限制性实施例进行描述。

实施例

[0104] 实施例 1

制备具有表 1 的配方的洁齿剂组合物。用于实施例和比较实施例的组合物具有不同量的氧化锌（从 0-2 wt% 变化）和氨基酸（从 0-5 wt% 变化）。对于实施例 1，洁齿剂组合物包含 1 wt% 氧化锌粉末，ZnO 以 50 wt% 负载被包封到聚合物膜中，特别是包封到包含两种

不同分子量 HPMC 材料（包含 Methocel E5 和 Methocel E50）的组成的聚合物膜中。组合的氧化锌 / 聚合物膜包含 1 wt% ZnO 和 1 wt% 聚合物膜，每一个重量为基于组合物的总重量。对于实施例 1，洁齿剂组合物也包含 4.3 wt% L- 精氨酸。

[0105] 表 1：洁齿剂组合物

组分	% w/w
山梨醇	足量
水	11.944
二氧化硅-Zeodent 105	10.000
二氧化硅-Zeodent 114	10.000
聚乙二醇 600	3.000
二氧化硅-Zeodent 165	2.750
氧化锌源(聚合物膜中的 ZnO)	0-2
月桂基硫酸钠	1.500
椰油酰胺丙基甜菜碱	1.250
香料	1.150
二氧化钛	0.750
CMC 钠-7MF 型	0.650
氨基酸(L-精氨酸)	0-5
糖精钠	0.270
氟化钠	0.243

为了测量锌向羟基磷灰石的递送，将洁齿剂 1 份（重量）洁齿剂稀释至 2 份（重量）的水中，并搅拌以使洁齿剂分散。然后将唾液涂覆的羟基磷灰石盘（disk）加入到该浆液中。该盘用浆液处理 10 分钟，然后用 5 mL 水清洗 3 次。该盘然后用硝酸消化，并用原子吸收光谱法测量总的锌。

[0106] 在表 2 中提供了当用作浆液时，含有自聚合物膜递送的 L- 精氨酸和氧化锌的实施例 1 的洁齿剂配方的锌吸收数据。

[0107] 从实施例 1 可看出，锌吸收显著。

[0108] 表 2：从洁齿剂浆液到羟基磷灰石的锌吸收

螯合分子	锌吸收(ug/盘)
比较实施例 1- 无	14.1 ± 1.1
实施例 1- L-精氨酸	103.5 ± 10.6

[0109] 比较实施例 1

对于比较实施例 1，制备具有表 1 配方的洁齿剂组合物，其包含（如同实施例 1）包封于聚合物膜中的 1 wt% ZnO，但是与实施例 1 比较的修改之处在于，不存在螯合分子比如 L- 精氨酸。

[0110] 结果显示在表 2 中。从比较实施例 1 可看出，锌吸收明显更低，几乎比实施例 1 低 1 个数量级。

[0111] 实施例 1 和比较实施例 1 的比较显示，螯合剂提高氧化锌向牙本质表面的递送，特别是当与聚合物膜组合使用时。

[0112] 实施例 2-7 和比较实施例 2

重复实施例 1，不同之处在于，实施例 2 中使用不同量的 L- 精氨酸，而实施例 3-7 中使用不同量的不同氨基酸。另外，对于实施例 2-7 所有配方含有 1% 呈粉末的 ZnO，并且如同实

实施例 1 不存在聚合物膜。实施例 2-7 采用 1.4:1 的各氨基酸与 ZnO 粉末摩尔比。对于比较实施例 2, 也不存在氨基酸并且存在 ZnO 粉末。

[0113] 上述相对于实施例 1 的锌吸收试验结果概述在表 3 中。含有氧化锌粉末和各种氨基酸的实施例 2-7 的洁齿剂配方的锌吸收数据（比较实施例 2 的结果也同样）显示在表 3 中

表 3: 从洁齿剂浆液至羟基磷灰石上的锌吸收, 螯合分子	锌吸收(ug/盘)
比较实施例 2-无	5.9 ± 0.4
实施例 2-L-精氨酸	99.0 ± 7.0
实施例 3-L-赖氨酸	121.5 ± 7.8
实施例 4-丝氨酸	170.1 ± 8.0
实施例 5-半胱氨酸	188.8 ± 24.4
实施例 6-异亮氨酸	94.7 ± 2.0
实施例 7-谷氨酸	95.3 ± 7.3

[0114] 比较表 2 和 3 两者中的实施例 1 和 2 证实, 通过向洁齿剂中加入 L-精氨酸显著增加锌吸收, 并且无论氧化锌包封于聚合物膜中（实施例 1）还是作为粉末（实施例 2）加入到洁齿剂中, 均可观察到该效果。表 3 强调通过加入各种氨基酸可增加锌吸收。

[0115] 这些实施例和比较实施例的结果证明, 氨基酸可改进不溶性氧化锌向类似于口腔中存在的表面的递送。增加氧化锌的递送应改进与锌增加有关的抗菌益处。

[0116] 这些实施例证明了似乎能够向口腔中的表面递送锌的多种氨基酸。也可使用另外的氨基酸比如亮氨酸、赖氨酸、丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、苯丙氨酸、谷氨酸盐、苏氨酸、谷氨酰胺、色氨酸、甘氨酸、缬氨酸、脯氨酸、酪氨酸和组氨酸。其它金属氧化物颗粒比如亚锡或铜氧化物向口腔表面的递送也可通过与氨基酸的组合而改进。

[0117] 实施例 3

实施实施例 3 以评价包括氨基酸作为氧化锌的螯合剂的洁齿剂配方的闭塞功效。

[0118] 对于实施例 3, 制备具有表 1 配方的洁齿剂组合物, 其包含 1 wt% 氧化锌粉末（如同实施例 2）和 3 wt% 的氨基酸, 包括 L-精氨酸。

[0119] 为了评价洁齿剂配方的闭塞功效, 自人臼齿制备牙本质盘。将臼齿切片、磨光和抛光。最后, 该盘用 6 wt% 柠檬酸刻蚀并进行声处理以打开牙本质表面的小管。每一个盘用机械牙刷和 1:2（重量）的水-洁齿剂浆液刷洗 1 分钟 30 秒。刷洗后, 该盘用水清洗 15 秒, 然后在磷酸盐缓冲溶液中储存 15 分钟。对每一个盘重复该处理周期 7 次。在第 7 次处理后, 该盘使用共焦显微镜检查, 以将洁齿剂产品的表面覆盖程度成像。然后将该盘暴露于 1 分钟的酸攻击（使用市售的可乐碳酸饮料）, 并在每一次处理后进行检查, 以评价剩余在牙本质小管中的产品的量。该研究的结果显示在图 1 中。

[0120] 对于实施例 3 可看出, 在 7 个刷洗周期之后, 牙本质小管被很好闭塞。在使用可乐进行随后的 12 个酸攻击周期后, 牙本质小管仍被很好闭塞。

[0121] 比较实施例 3

对于比较实施例 3, 制备具有实施例 3 配方（即 1 wt% ZnO 粉末）但不含 L-精氨酸的洁齿剂组合物。对该洁齿剂进行与实施例 3 相同的闭塞功效测试, 并且结果也显示在图 1

中。从比较实施例 3 可看出,在 7 个刷洗周期之后,牙本质小管闭塞弱。在使用可乐进行随后的 12 个酸攻击周期后,牙本质小管的闭塞甚至更不好。

[0122] 实施例 3 和比较实施例 3 的比较显示,金属氧化物颗粒,特别是氧化锌颗粒,当与作为螯合剂的氨基酸比如 L- 精氨酸联合使用时提供良好的牙本质闭塞。

[0123] 不受任何理论的束缚,确信通过在氧化锌与牙本质之间形成桥,氨基酸有可能改进 ZnO 在牙本质小管内以及与口腔中其它表面的粘附。猜测氨基酸上荷负电的羧酸基团与氧化锌结合(因为对于氧化锌在 pH<9 下存在正 ζ 电位,如在标题为“The effect of pH on the corrosion inhibition of zinc pigments by phenol derivatives”, by at B. Muller and W. Klager, Corrosion Science, 38 (1996), 第 1869-1875 页的文章中公开的那样),且荷正电的基团相应地结合于牙本质的表面。所有氨基酸在生理 pH 下为两性离子的,并且因此确信氨基酸可能将荷电的颗粒与口腔中的荷电表面结合。氨基酸的 R- 基团的电荷和官能度在氨基酸之间变化;然而从本发明人的目前研究来看,R- 基团上的电荷 / 官能度似乎对锌吸收至羟基磷灰石表面没有显著影响,如由表 3 的结果证明的那样。

[0124] 如在图 1 中显示的那样,本发明人已经发现,通过 L- 精氨酸增加氧化锌向牙本质的递送,提供牙本质小管的闭塞,这比单独氧化锌更能抵抗酸攻击。这是由氧化锌 / 氨基酸体系提供的另外的潜在益处,因为牙本质小管的闭塞与超敏减轻有关。

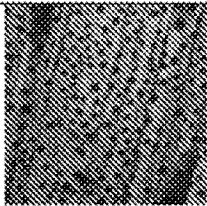
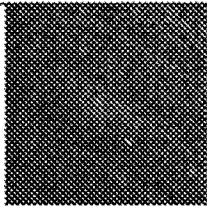
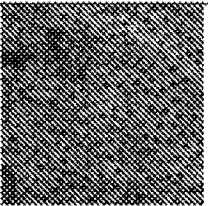
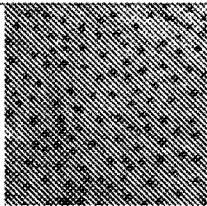
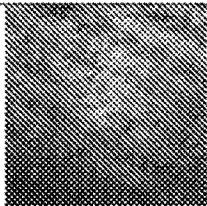
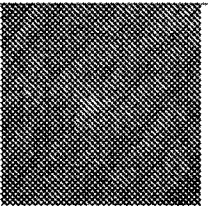
配方	未处理	7X 刷洗周期	12X 可乐
比较 实施例 3 1wt% ZnO 粉末 + 无氨基酸			
实施例 3 1wt% ZnO 粉末 + 3wt% L-精氨酸			

图 1