



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101938982 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 04

(21) 申请号 200980104885. 7

(22) 申请日 2009. 02. 06

(30) 优先权数据

61/027432 2008. 02. 08 US

61/027420 2008. 02. 08 US

61/027431 2008. 02. 08 US

61/027435 2008. 02. 08 US

61/027442 2008. 02. 09 US

61/027444 2008. 02. 09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 08. 05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/033289 2009. 02. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/100263 EN 2009. 08. 13

(73) 专利权人 高露洁 - 棕榄公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 R·科利 R·罗宾逊 R·萨利文

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 付磊 李连涛

(51) Int. Cl.

A61K 8/44(2006. 01)

A61K 8/19(2006. 01)

A61K 8/55(2006. 01)

A61Q 11/00(2006. 01)

A61K 8/36(2006. 01)

(56) 对比文件

US 5747004 A, 1998. 05. 05, 全文.

US 5801226 A, 1998. 09. 01, 全文.

US 6217851 B1, 2001. 04. 17, 全文.

KR 20040012449 A, 2004. 02. 11, 全文.

审查员 丁伟

权利要求书1页 说明书16页

(54) 发明名称

口腔护理产品及其使用和制备方法

(57) 摘要

本发明涉及口腔护理组合物,所述口腔护理组合物包含有效量的游离形式或盐形式的碱性氨基酸及可溶性钙盐;以及涉及使用和制备这类组合物的方法。

1. 一种漱口剂,所述漱口剂包含
 - a. 有效量的游离形式或盐形式的碱性氨基酸,其中所述碱性氨基酸是精氨酸,所述碱性氨基酸存在的量是 0.5%重量~20%重量;
 - b. 有效量的可溶性钙盐,其中可溶性钙盐是可溶性羧酸的钙盐,所述可溶性钙盐存在的量为 0.001%~2%,其中所述钙盐选自柠檬酸钙、苹果酸钙、乳酸钙、甲酸钙、富马酸钙、葡萄糖酸钙、乳酸葡萄糖酸钙、天冬氨酸钙和丙酸钙及其混合物。
2. 权利要求 1 的漱口剂,所述漱口剂还包含其中氟化物与另一原子共价结合的氟化物源。
3. 权利要求 2 的漱口剂,其中所述氟化物源是单氟磷酸钠。
4. 权利要求 1-3 中任一项的漱口剂用于制备药物的用途,所述药物用于
 - a. 减少或抑制龋齿形成,
 - b. 减少、修复或抑制早期釉质损伤,
 - c. 减少或抑制牙的脱矿质化并促进牙的再矿化,
 - d. 减轻牙过敏,
 - e. 减轻或抑制龈炎,
 - f. 促进口内口疮或创口的愈合,
 - g. 降低产酸细菌的水平,
 - h. 提高精氨酸分解细菌的相对水平,
 - i. 抑制口腔中微生物生物膜的形成,
 - j. 在糖刺激后提高和 / 或维持牙斑 pH 在至少 pH5.5 的水平,
 - k. 减少牙斑积聚,
 - l. 治疗、缓解或减轻口干,
 - m. 增白牙齿,
 - n. 增进全身健康,包括心血管健康,
 - o. 减轻牙侵蚀,
 - p. 使牙免疫生龋细菌及其作用,和 / 或
 - q. 清洁牙与口腔。

口腔护理产品和其使用和制备方法

[0001] 本申请要求 2008 年 2 月 9 日申请的美国专利申请顺序号 61/027,444 的权益,而且还要求 2008 年 2 月 9 日申请的美国专利申请顺序号 61/027,442 以及均为 2008 年 2 月 8 日申请的美国专利申请顺序号 61/027,432、61/027,431、61/027,420 和 61/027,435 的权益,所述申请的内容通过引用结合到本文中。

发明领域

[0002] 本发明涉及包含游离形式或盐形式的碱性氨基酸和一种或多种可溶性钙盐的口腔护理组合物,以及使用和制备这些组合物的方法。

[0003] 发明背景

[0004] 精氨酸和其它碱性氨基酸一直被推荐用于口腔护理,并且一般认为在对抗龋洞(cavity)形成和牙敏感症时有重大益处。然而,将这些碱性氨基酸与具有口腔护理益处的矿物质(例如氟化物和钙)组合形成具有可接受的长期稳定性的口腔护理产品被证实极富挑战性。具体来说,碱性氨基酸可提高 pH,有助于钙离子解离,而钙离子可与氟离子反应形成不溶性沉淀。此外,较高的 pH 可能引起刺激。然而,在中性 pH 或酸性 pH 下,利用精氨酸碳酸氢盐的系统(是本领域教导优选的系统)可释放二氧化碳,导致容器膨胀和爆裂。此外,可以预期降低 pH 至中性或酸性条件可降低制剂的功效,因为有可能形成精氨酸-不溶性钙络合物,该络合物对牙齿表面的亲和力较低,而且降低 pH 会减少制剂对缓冲口内生龋乳酸可能产生的作用。最后,虽然可溶性钙盐存在与精氨酸或氟化物形成不溶性沉淀的潜力,可溶性较低的盐如碳酸钙和磷酸钙可能为制剂提供砂粒质感,并且较不舒适,例如用于漱口剂等液体口腔护理制剂时。

[0005] 部分由于这些未被克服的制剂障碍,以及部分由于精氨酸在本领域一直普遍被视为是氟化物的潜在替代物而不是共同活性物,因此几乎没有动力来生产同时包含精氨酸和氟化物的口腔护理产品。例如市售的基于精氨酸的牙膏,例如 DenClude® 和 ProClude®, 含有例如精氨酸碳酸氢盐和碳酸钙,但不含氟化物。

[0006] 因此,存在对提供碱性氨基酸以及有效递送有益矿物质如氟化物和钙的稳定口腔护理产品的需求。

[0007] 发明概述

[0008] 现在令人惊讶地发现,与可溶性钙盐例如钙盐和羧酸盐组合的碱性氨基酸如精氨酸是稳定且是有效的。

[0009] 因此,本发明包括口腔护理组合物和其使用方法,所述组合物和方法有效地抑制或减少牙斑积聚,降低产酸(生龋)细菌的水平,使牙再矿化,并且抑制或减少龈炎。本发明还包括清洁口腔的组合物和方法,并提供增进口腔健康和/或全身健康(包括心血管健康)的改进方法,例如通过降低经口腔组织引起的全身感染的可能性。

[0010] 本发明因此包括口腔护理组合物(本发明的组合物),例如洁牙剂,其包含

[0011] i. 有效量的游离形式或盐形式的碱性氨基酸,例如精氨酸;

[0012] ii. 有效量的可溶性钙盐,选自甘油磷酸钙和可溶性羧酸盐,例如选自柠檬酸钙、

苹果酸钙、乳酸钙、甲酸钙、富马酸钙、葡糖酸钙、乳酸葡糖酸钙、天冬氨酸钙和丙酸钙及其混合物。

[0013] 任选本发明还包含其中氟与另一原子共价结合的氟化物源,例如氟磷酸盐,例如单氟磷酸钠。

[0014] 在具体实施方案中,本发明的组合物是洁牙剂的形式,例如包含选自以下一种或多种的另外成分:水、研磨剂(其可包括难溶性钙盐,例如碳酸钙、磷酸钙或氯化钙)、表面活性剂、发泡剂、维生素、聚合物、酶、保湿剂、增稠剂、抗微生物剂、防腐剂、矫味剂、着色剂和/或其组合。例如,在洁牙剂中,可溶性钙盐可存在的量例如为约0.1%~约10%,例如约1%~约3%。

[0015] 在其它实施方案中,本发明的组合物是漱口剂的形式,例如包含选自以下一种或多种的另外成分:水、表面活性剂、溶剂、维生素、矿物质、聚合物、酶、保湿剂、增稠剂、抗微生物剂、防腐剂、矫味剂、着色剂和/或其组合。例如,在漱口剂中,可溶性钙盐可存在的量例如为约0.001%~约2%,例如约0.01%~约1%。

[0016] 虽无意受特定理论的束缚,但推测在精氨酸的有益作用中一个重要因素是某些类型的细菌可代谢精氨酸和其它碱性氨基酸,例如血链球菌(*S. sanguis*),这些细菌不是生龋细菌,并且与生龋细菌例如变异链球菌(*S. mutans*)竞争牙上和口腔中的位置。精氨酸分解细菌(arginolytic bacteria)可以利用精氨酸和其它碱性氨基酸产生氨,因而使其环境的pH升高,而生龋细菌代谢糖产生乳酸,这倾向于降低牙斑pH并且使牙脱矿质,最终导致龋洞。相信经常使用本发明的组合物,随时间的推移可导致精氨酸分解细菌相对增加和生龋细菌相对减少,产生较高的牙斑pH,有效地使牙免疫生龋细菌及其不利作用。相信这种升高pH的作用与氟化物促进再矿化和加固牙釉质中的作用在机理上是独立的,并且是对氟化物作用的补充。

[0017] 不考虑确切的机理,但却令人惊讶地发现,在本发明具体实施方案的口腔护理产品中,钙、氟化物和碱性氨基酸如精氨酸的组合在促进再矿化、修复龋变前损伤和增进口腔健康方面产生预料不到的益处,超出并且在性质上不同于用单独包含有效量的各化合物的组合物所观察到的情况。此外还发现,可以通过加入微粒研磨剂进一步加强这种作用,所述研磨剂发挥帮助填补釉质中的微裂纹和牙质中微管的作用。

[0018] 还令人惊讶地发现,与阴离子表面活性剂组合的碱性氨基酸的存在减少细菌对牙齿表面的粘附。碱性氨基酸连同阴离子表面活性剂也明显促进难溶活性剂(例如抗微生物剂,如三氯生)的溶解、释放、递送、沉积和功效。

[0019] 因此本发明还包括以下方法,该方法包括将组合物有效应用于口腔,例如擦刷,用来:(i)减少或抑制龋齿形成,(ii)减少、修复或抑制釉质的龋变前损伤,例如通过定量光诱导荧光法(QLF)或电龋齿测量法(ECM)鉴定,(iii)减少或抑制牙的脱矿质化并促进再矿化,(iv)减轻牙过敏,(v)减轻或抑制龈炎,(vi)促进口内口疮或创口愈合,(vii)降低产酸细菌的水平,(viii)提高精氨酸分解细菌的相对水平,(ix)抑制口腔中微生物生物膜的形成,(x)在糖刺激后提高和/或保持牙斑pH在至少pH 5.5的水平,(xi)减少牙斑积聚,(xii)治疗、缓解或减轻口干,(xiii)清洁牙与口腔,(xiv)减轻牙侵蚀,(xv)增白牙齿,(xvi)使牙免疫生龋细菌;和/或(xvii)增进全身健康,包括心血管健康,例如通过降低经口腔组织引起的全身感染的可能性。

- [0020] 发明详述
- [0021] 因此,本发明包括口腔护理组合物(组合物 1.0)
- [0022] i. 有效量的游离形式或盐形式的碱性氨基酸;
- [0023] ii 有效量的可溶性钙盐,选自甘油磷酸钙和可溶性羧酸盐及其混合物。
- [0024] 任选本发明还包括其中氟与另一原子共价结合的氟化物源,例如氟磷酸盐,例如单氟磷酸钠。
- [0025] 例如,任何下列组合物:
- [0026] 1.0.1 组合物 1.0,其中碱性氨基酸为精氨酸、赖氨酸、瓜氨酸(citrulline)、鸟氨酸、肌酸、组氨酸、二氨基丁酸、二氨基丙酸、其盐和/或其组合。
- [0027] 1.0.2 组合物 1.0 或 1.0.1,其中碱性氨基酸具有 L- 构型。
- [0028] 1.0.3 任何前述组合物,以包含碱性氨基酸的二肽或三肽或其盐的形式提供。
- [0029] 1.0.4 任何前述组合物,其中碱性氨基酸是精氨酸。
- [0030] 1.0.5 任何前述组合物,其中碱性氨基酸是 L- 精氨酸。
- [0031] 1.0.6 任何前述组合物,其中碱性氨基酸是部分或全部为盐的形式。
- [0032] 1.0.7 组合物 1.0.6,其中碱性氨基酸是磷酸精氨酸。
- [0033] 1.0.8 组合物 1.0.6,其中碱性氨基酸是精氨酸盐酸盐的形式。
- [0034] 1.0.9 组合物 1.0.6,其中碱性氨基酸是精氨酸碳酸氢盐。
- [0035] 1.0.10 任何前述组合物,其中碱性氨基酸的盐通过用酸或酸的盐中和碱性氨基酸而在制剂中原位形成。
- [0036] 1.0.11 任何前述组合物,其中碱性氨基酸的盐是通过与氟化盐混合前中和碱性氨基酸形成预混合料而形成的。
- [0037] 1.0.12 任何前述组合物,其中碱性氨基酸存在的量相当于组合物总重量的约 0.1%~约 20%,例如约 1%重量~约 10%重量,以游离碱形式计算碱性氨基酸的重量。
- [0038] 1.0.13 组合物 1.0.11,其中碱性氨基酸存在的量是组合物总重量的约 7.5%重量。
- [0039] 1.0.14 组合物 1.0.11,其中碱性氨基酸存在的量是组合物总重量的约 5%重量。
- [0040] 1.0.15 组合物 1.0.11,其中碱性氨基酸存在的量是组合物总重量的约 3.75%重量。
- [0041] 1.0.16 组合物 1.0.11,其中碱性氨基酸存在的量是组合物总重量的约 1.5%重量。
- [0042] 1.0.17 任何前述组合物,其中可溶性钙盐选自甘油磷酸钙和可溶性羧酸盐及其混合物。
- [0043] 1.0.18 任何前述组合物,其中钙盐选自柠檬酸钙、苹果酸钙、乳酸钙、甲酸钙、富马酸钙、葡糖酸钙、乳酸葡糖酸钙、天冬氨酸钙和丙酸钙及其混合物。
- [0044] 1.0.19 任何前述组合物,其包含其中氟与另一原子共价结合的氟化物源,例如单氟磷酸盐如单氟磷酸钠,氟硅酸盐如氟硅酸钠或氟硅酸铵,或氟硫酸盐如六氟硫酸盐,及其组合。
- [0045] 1.0.20 任何前述组合物,其中氟化盐是氟磷酸盐。
- [0046] 1.0.21 任何前述组合物,其中氟化盐是单氟磷酸钠。

[0047] 1.0.22 任何前述组合物,其中氟化盐存在的量是组合物总重量的约 0.01%重量~约 2%重量。

[0048] 1.0.23 任何前述组合物,其中氟化盐提供氟离子的量是组合物总重量的约 0.1~约 0.2%重量。

[0049] 1.0.24 任何前述组合物,其中可溶性氟化盐提供氟化物的量为约 50ppm 到约 25,000ppm。

[0050] 1.0.25 任何前述组合物,所述组合物是具有 100ppm~约 250ppm 可利用氟化物的漱口剂。

[0051] 1.0.26 任何前述组合物,所述组合物是具有约 750~2000ppm 可利用氟化物的洁牙剂。

[0052] 1.0.27 任何前述组合物,其中组合物包括约 750ppm~约 2000ppm 氟化物。

[0053] 1.0.28 任何前述组合物,其中组合物包括约 1000ppm~约 1500ppm 氟化物。

[0054] 1.0.29 任何前述组合物,其中组合物包括约 1450ppm 氟化物。

[0055] 1.0.30 任何前述组合物,其中 pH 约为 6~9,例如约 6.5~约 7.4 或约 7.5~约 9。

[0056] 1.0.31 任何前述组合物,其中 pH 为约 6.5~约 7.4。

[0057] 1.0.32 任何前述组合物,其中 pH 为约 6.8~约 7.2。

[0058] 1.0.33 任何前述组合物,其中 pH 大致为中性。

[0059] 1.0.34 任何前述组合物还包含抗牙石剂。

[0060] 1.0.35 任何前述组合物还包含抗牙石剂,所述抗牙石剂是多磷酸盐,例如焦磷酸盐、三磷酸盐或六偏磷酸盐,例如为钠盐形式。

[0061] 1.0.36 任何前述组合物还包含研磨剂或微粒。

[0062] 1.0.37 前一项的组合物,其中胶粘剂(adhesive)或微粒选自碳酸氢钠、磷酸钙(例如磷酸氢钙二水合物)、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。

[0063] 1.0.38 前一项的组合物,其中研磨剂或微粒选自磷酸钙(例如磷酸氢钙二水合物)、硫酸钙、沉淀碳酸钙、二氧化硅(例如水合二氧化硅)及其组合。

[0064] 1.0.39 任何前述组合物,所述组合物包含研磨剂的量是组合物总重量的约 15%重量~约 70%重量。

[0065] 1.0.40 任何前述组合物,所述组合物包含的微粒研磨剂部分的至少约 5%的其 $d_{50} < \text{约 } 5 \text{ 微米}$ 。

[0066] 1.0.41 任何前述组合物,所述组合物的 RDA 小于约 150,例如约 40~约 140。

[0067] 1.0.42 任何前述组合物,其中阴离子表面活性剂选自

[0068] a. 高级脂肪酸单甘油酯单硫酸盐的水溶性盐(例如氢化椰油脂肪酸的单硫酸单甘油酯的钠盐,例如 N-甲基 N-椰油酰基牛磺酸钠、椰油酸单甘油酯硫酸钠(sodium cocomo-glyceride sulfate),

[0069] b. 高级烷基硫酸盐,例如月桂基硫酸钠,

[0070] c. 高级烷基醚硫酸盐,例如式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ 的高级烷基醚硫酸盐,其中 m 为 6-16,例如 10, n 为 1-6,例如 2、3 或 4, X 为 Na 或 K(例如月桂基聚氧乙烯(2)醚

硫酸钠 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$)),

[0071] d. 高级烷基芳基磺酸盐 (例如十二烷基苯磺酸钠 (月桂基苯磺酸钠)),

[0072] e. 高级烷基磺基乙酸盐 (例如磺基乙酸月桂酯钠 (磺基乙酸十二烷酯钠)、1,2-二羟基丙磺酸盐的高级脂肪酸酯、磺基月桂酸 (sulfocolaurate) (N-2-乙基月桂酸钾磺基乙酰胺) 和月桂基肌氨酸钠),

[0073] f. 及其混合物。

[0074] “高级烷基”是指例如 C_{6-30} 烷基。在具体实施方案中,阴离子表面活性剂选自月桂基硫酸钠和月桂基醚硫酸钠。

[0075] 1.0.43 任何前述组合物,其中阴离子表面活性剂选自月桂基硫酸钠、月桂基醚硫酸钠及其混合物。

[0076] 1.0.44 任何前述组合物,其中阴离子表面活性剂存在的量为约 0.3% 重量~约 4.5% 重量。

[0077] 1.0.45 任何前述组合物,所述组合物还包含选自以下的表面活性剂:阳离子表面活性剂、两性离子表面活性剂和非离子表面活性剂及其混合物。

[0078] 1.0.46 任何前述组合物,所述组合物包含至少一种保湿剂。

[0079] 1.0.47 任何前述组合物,所述组合物包含至少一种选自甘油、山梨醇及其组合的保湿剂。

[0080] 1.0.48 任何前述组合物,所述组合物包含木糖醇。

[0081] 1.0.49 任何前述组合物,所述组合物包含至少一种聚合物。

[0082] 1.0.50 任何前述组合物,所述组合物还包含至少一种选自以下的聚合物:聚乙二醇、聚乙烯基甲基醚马来酸共聚物、多糖 (例如纤维素衍生物,例如羧甲基纤维素;或多糖胶,例如黄原胶或角叉菜胶) 及其组合。

[0083] 1.0.51 任何前述组合物,所述组合物包含树胶条或树胶片段。

[0084] 1.0.52 任何前述组合物,所述组合物还包含矫味剂、香料和 / 或着色剂。

[0085] 1.0.53 任何前述组合物,所述组合物包含水。

[0086] 1.0.54 任何前述组合物,所述组合物还包含选自以下的抗菌剂:卤代二苯醚 (例如三氯生)、植物提取物和精油 (例如迷迭香提取物、茶提取物、木兰提取物、百里酚、薄荷脑、桉树脑、香叶醇、香芹酚、柠檬醛、日柏酚、儿茶酚、水杨酸甲酯、表没食子儿茶素没食子酸酯、表没食子儿茶素、没食子酸、miswak 提取物、沙棘提取物)、双胍抗菌剂 (例如氯己定、阿来西定或奥替尼啶)、季铵化合物 (例如氯化十六烷基吡啶鎓 (CPC)、苯扎氯铵、氯化十四烷基吡啶鎓 (TPC)、氯化 N-十四烷基-4-乙基吡啶鎓 (TDEPC))、酚类抗菌剂、海克西定、奥替尼啶、血根碱、聚维酮碘、地莫匹醇、salifluor、金属离子 (例如锌盐、例如柠檬酸锌、二价锡盐、铜盐、铁盐)、血根碱、蜂胶和氧化剂 (例如过氧化氢、缓冲过硼酸钠或过碳酸钠)、苯二甲酸及其盐、单过氧邻苯二甲酸及其盐和酯、硬脂酸抗坏血酸酯、油酰基肌氨酸、烷基硫酸酯、磺基琥珀酸二辛酯、水杨酰苯胺、度米芬、地莫匹醇、辛哌醇和其它哌啶子基衍生物、nicin 制剂、亚氯酸盐;以及前述任何的混合物。

[0087] 1.0.55 任何前述组合物,所述组合物还包含抗炎化合物,例如至少一种选自以下的宿主促炎因子的抑制剂:基质金属蛋白酶 (MMP)、环加氧酶 (COX)、 PGE_2 、白介素 1 (IL-1)、IL-1 β 转化酶 (ICE)、转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、透明质酸

酶、组织蛋白酶、核因子 κB (NF- κB) 和 IL-1 受体相关激酶 (IRAK), 例如选自阿司匹林、酮咯酸、氟比洛芬、布洛芬、奈普生、吲哚美辛、阿司匹林、酮洛芬、吡罗昔康、甲氯芬那酸、去甲二氢愈创木酸 (nordihydroguaiaretic acid) 及其混合物。

[0088] 1. 0. 56 任何前述组合物, 所述组合物还包含例如选自以下的抗氧化剂: 辅酶 Q10、PQQ、维生素 C、维生素 E、维生素 A、茴香脑 - 二硫代硫酮 (anethole-dithiothione) 及其混合物。

[0089] 1. 0. 57 任何前述组合物, 其中抗微生物剂难溶。

[0090] 1. 0. 58 任何前述组合物, 所述组合物包含三氯生。

[0091] 1. 0. 59 任何前述组合物, 所述组合物包含三氯生和木糖醇。

[0092] 1. 0. 60 任何前述组合物, 所述组合物包含三氯生、木糖醇和沉淀碳酸钙。

[0093] 1. 0. 61 任何前述组合物, 所述组合物包含三氯生和 Zn^{2+} 离子源, 例如柠檬酸锌。

[0094] 1. 0. 62 任何前述组合物, 所述组合物包含的抗菌剂的量为组合物总重量的约 0. 01% ~ 约 5% 重量。

[0095] 1. 0. 63 任何前述组合物, 所述组合物包含的三氯生的量为组合物总重量的约 0. 01% ~ 约 1% 重量。

[0096] 1. 0. 64 任何前述组合物, 所述组合物包含的三氯生的量为组合物总重量的约 0. 3%。

[0097] 1. 0. 65 任何前述组合物, 所述组合物包含增白剂。

[0098] 1. 0. 66 任何前述组合物, 所述组合物包含选自以下增白活性物质的增白剂: 过氧化物、金属亚氯酸盐、过硼酸盐、过碳酸盐、过氧酸、次氯酸盐及其组合。

[0099] 1. 0. 67 任何前述组合物, 所述组合物还包含过氧化氢或过氧化氢源, 例如过氧化脲或过氧化物盐或络合物 (例如过氧磷酸盐 (peroxyphosphate)、过碳酸盐、过硼酸盐、过氧硅酸盐或过二硫酸盐; 例如过氧磷酸钙、过硼酸钠、过碳酸钠、过氧磷酸钠和过硫酸钾)、或过氧化氢聚合络合物 (hydrogen peroxide polymer complexe), 例如过氧化氢 - 聚乙烯吡咯烷酮聚合络合物。

[0100] 1. 0. 68 任何前述组合物, 所述组合物还包含妨碍或阻止细菌附着的成分, 例如 solbrol 或脱乙酰壳多糖。

[0101] 1. 0. 69 任何前述组合物, 所述组合物还包含选自以下的钙源和磷酸源: (i) 钙 - 玻璃复合物 (calcium-glass complexe), 例如磷硅酸钙钠, 和 (ii) 钙 - 蛋白质复合物, 例如酪蛋白磷酸肽 - 非晶型磷酸钙。

[0102] 1. 0. 70 任何前述组合物, 所述组合物还包含生理上可接受的钾盐, 例如其量有效降低牙质敏感性的硝酸钾或氯化钾。

[0103] 1. 0. 71 任何前述组合物, 所述组合物包含约 0. 1% ~ 约 7. 5% 生理上可接受的钾盐, 例如硝酸钾和 / 或氯化钾。

[0104] 1. 0. 72 任何前述组合物, 所述组合物应用于口腔 (例如擦刷) 以有效地: (i) 减少或抑制龋齿的形成, (ii) 减少、修复或抑制釉质龋变前损伤, 例如通过定量光诱导荧光法 (QLF) 或电龋齿测量法 (ECM) 测定, (iii) 减少或抑制脱矿质化并促进牙的再矿化, (iv) 减轻牙过敏, (v) 减轻或抑制龈炎, (vi) 促进口内口疮或创口愈合, (vii) 降低产酸细菌的水平, (viii) 提高精氨酸分解细菌的相对水平, (ix) 抑制口腔中微生物生物膜的形成, (x) 在

糖刺激后提高和 / 或保持牙斑 pH 在至少 pH 5.5 的水平, (xi) 减少牙斑积聚, (xii) 治疗、缓解或减轻口干, (xiii) 清洁牙与口腔, (xiv) 减少牙侵蚀, (xv) 增白牙齿, (xvi) 使牙免疫生龋细菌 ; 和 / 或 (xvii) 增进全身健康, 包括心血管健康, 例如通过降低经口腔组织引起的全身感染的可能性。

[0105] 1.0.73 通过将任何前述组合物的所列成分组合而获得或可获得的组合物。

[0106] 1.0.74 任何前述组合物, 所述组合物呈选自以下的形式 : 漱口剂、牙膏、洁牙胶 (tooth gel)、牙粉、无研磨剂凝胶 (non-abrasive gel)、摩丝、泡沫剂、口腔喷雾剂、锭剂、口含片、牙科用具和宠物护理产品。

[0107] 1.0.75 任何前述组合物, 其中组合物是牙膏。

[0108] 1.0.76 任何前述组合物, 其中组合物是牙膏, 任选还包含以下的一种或多种 : 水、研磨剂、表面活性剂、发泡剂、维生素、聚合物、酶、湿润剂、增稠剂、抗微生物剂、防腐剂、矫味剂、着色剂和 / 或其组合。

[0109] 1.0.77 前述组合物 1.0 ~ 1.0.74 中的任一种, 其中组合物是漱口剂。

[0110] 1.0.78 任何前述组合物还包含口腔清新剂、香料或矫味剂。

[0111] 活性成分的水平将随递送系统和具体活性物质的性质而改变。例如, 碱性氨基酸可存在的水平为例如约 0.1% 重量到约 20% 重量 (用游离碱的重量表示), 例如, 对于漱口剂为约 0.1% 重量 ~ 约 3% 重量, 对于日用牙膏为约 1% 重量 ~ 约 10% 重量, 或对于专业或处方治疗产品为约 7% 重量 ~ 约 20% 重量。氟化物可存在的水平为例如约 25ppm ~ 约 25,000ppm, 例如, 对于漱口剂为约 25ppm ~ 约 250ppm, 对于日用牙膏为约 750ppm ~ 约 2,000ppm, 或对于专业或处方治疗产品为约 2,000ppm ~ 约 25,000ppm。抗菌剂水平类似可发生变化, 例如, 用于牙膏的水平比用于漱口剂的高约 5 倍 ~ 约 15 倍。例如, 三氯生漱口剂可含有例如约 0.03% 重量的三氯生, 而三氯生牙膏可含有约 0.3% 重量的三氯生。

[0112] 可溶性钙盐可存在的量为约 0.01% 重量到约 10% 重量, 例如对于漱口剂为约 0.1% ~ 约 2%, 对于洁牙剂为约 1% 重量 ~ 约 5% 重量或更高。当然钙盐的重量将随抗衡离子而变化。

[0113] 在另一个实施方案中, 本发明包括增进口腔健康的方法, 所述方法包括将有效量的组合物 1.0 ~ 1.0.78 中任何实施方案的口腔用组合物应用于有需要对象的口腔, 例如用于以下的方法 :

[0114] i. 减少或抑制龋齿形成,

[0115] ii. 减少、修复或抑制早期釉质损伤, 例如通过定量光诱导荧光法 (QLF) 或电龋齿测量法 (ECM) 检测,

[0116] iii. 减少或抑制脱矿质化并促进牙的再矿化,

[0117] iv. 减轻牙过敏,

[0118] v. 减轻或抑制龈炎,

[0119] vi. 促进口内口疮或创口愈合,

[0120] vii. 降低产酸细菌的水平,

[0121] viii. 提高精氨酸分解细菌的相对水平,

[0122] ix. 抑制口腔中微生物生物膜的形成,

[0123] x. 在糖刺激后提高和 / 或保持牙斑 pH 在至少 pH 5.5 的水平,

[0124] xi. 减少牙斑积聚,

[0125] xii. 治疗口干,

[0126] xiii. 增进全身健康,包括心血管健康,例如通过降低经口腔组织引起的全身感染的可能性,

[0127] xiv. 增白牙齿,

[0128] xv. 减轻牙侵蚀,

[0129] xvi. 使牙免疫(防止)生龋细菌及其作用,和/或

[0130] xvii. 清洁牙与口腔。

[0131] 本发明还另包括精氨酸在制备本发明的组合物中的用途,例如用于上述方法中所列举的任何适应症。

[0132] 碱性氨基酸

[0133] 可用于本发明组合物和方法的碱性氨基酸不仅包括天然存在的碱性氨基酸,例如精氨酸、赖氨酸和组氨酸,而且还包括分子中具有羧基和氨基的任何碱性氨基酸,其是水溶性的,并且提供 pH 约 7 或更高的水溶液。

[0134] 因此,碱性氨基酸包括但不限于精氨酸、赖氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、肌酸、组氨酸、二氨基丁酸、二氨基丙酸、其盐或其组合。在一个具体的实施方案中,碱性氨基酸选自精氨酸、瓜氨酸和鸟氨酸。

[0135] 在某些实施方案中,碱性氨基酸是精氨酸,例如 L-精氨酸或其盐。

[0136] 预期本发明的组合物用于口内局部用途,因此所提供的用于本发明的盐的量和浓度对于这类用途都应是安全的。一般认为合适的盐,包括本领域已知的药学上可接受的盐,在所提供的量和浓度方面应是生理上可接受的。生理上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机酸或有机酸或者无机碱或有机碱的盐,例如由形成生理上可接受的阴离子的酸所形成的酸加成盐,例如盐酸盐或溴化物盐;以及由形成生理上可接受的阳离子的碱所形成的碱加成盐,例如衍生自碱金属如钾和钠或碱土金属如钙和镁的盐。生理上可接受的盐可以采用本领域的标准方法获得,例如通过使足够碱性的化合物(例如胺)与合适的酸反应,得到生理上可接受的阴离子。

[0137] 在各种实施方案中,碱性氨基酸存在的量是组合物总重量的约 0.5%重量~约 20%重量、是组合物总重量的约 1%重量~约 10%重量,例如约 1.5%重量、约 3.75%重量、约 5%重量或约 7.5%重量。

[0138] RDA:RDA 是放射性牙质磨损法 (radioactive dentin abrasion) 的缩写,是一种磨蚀度的相对测量法。通常,将拔出的人牙或牛牙用中子流照射,装在甲基丙烯酸甲酯(骨胶)上,剥离釉质,插入刷牙机内,按照美国牙医协会 (American Dental Association, ADA) 标准(参比牙刷,压力 150g, 1500 次,水:牙膏浆 4:1) 擦刷。然后测量并记录漂洗水的放射性。对于实验对照,试验用由焦磷酸钙制成的 ADA 参比牙膏重复进行,将该测量值设为 100 以标定相对量。

[0139] 氟离子源:口腔护理组合物还可包括一种或多种氟离子源,例如可溶性氟化物盐。由于游离氟离子在水溶液中可与游离钙离子反应,因此氟可与另一原子共价结合,例如选自氟磷酸盐,例如单氟磷酸钠;氟硅酸盐,例如氟硅酸钠、氟硅酸铵;以及氟硫酸盐,例如六氟硫酸盐;及其组合;或可将氟化物与钙离子分离开来和/或可在非水系统中提供氟化物

或钙或两者。

[0140] 多种产生氟离子的物质可在本发明组合物中用作可溶性氟化物的来源。产生氟离子的物质的合适实例可参见 Briner 等人的美国专利第 3, 535, 421 号; Parran, Jr 等人的美国专利第 4, 885, 155 号和 Widder 等人的美国专利第 3, 678, 154 号, 其通过引用结合到本文中。

[0141] 代表性的氟离子源包括但不限于氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、单氟磷酸钠、氟硅酸钠、氟硅酸铵、胺氟化物 (amine fluoride)、氟化铵及其组合。在某些实施方案中, 氟离子源包括氟化亚锡、氟化钠、单氟磷酸钠及其混合物。然而如前所述, 由于可能与本发明组合物中的钙发生反应, 因此当在本发明组合物的溶液中提供氟化物盐时, 优选其中氟与另一原子共价结合的盐, 例如在单氟磷酸钠中, 而不只是离子结合, 例如在氟化钠中。

[0142] 在某些实施方案中, 本发明的口腔护理组合物还可含有氟离子源或提供氟的成分, 其量足以供应约 25ppm ~ 约 25, 000ppm 的氟离子, 一般至少约 500ppm, 例如约 500ppm ~ 约 2000ppm, 例如约 1000ppm ~ 约 1600ppm, 例如约 1450ppm。氟化物的适当水平将取决于具体应用。例如, 漱口剂通常可具有约 100ppm ~ 约 250ppm 氟化物。普通日用牙膏通常可具有约 1000ppm ~ 约 1500ppm, 儿童牙膏略少。专业应用的洁牙剂或牙贴片 (coating) 可具有高达约 5, 000ppm 或甚至约 25, 000ppm 的氟化物。

[0143] 可加入本发明组合物的氟离子源的水平在一个实施方案中为约 0.01% 重量 ~ 约 10% 重量, 或在另一个实施方案中为约 0.03% 重量 ~ 约 5% 重量, 在另一个实施方案中为组合物重量的约 0.1% 重量 ~ 约 1% 重量。显然, 提供适当氟离子水平的氟化物盐的重量将根据盐中抗衡离子的重量而变化。

[0144] 研磨剂

[0145] 本发明的组合物可包含磷酸钙研磨剂, 例如磷酸三钙 ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、羟基磷灰石 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) 或磷酸氢钙二水合物 ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 本文有时亦称 DiCal) 或焦磷酸钙; 或者其它不易溶解的钙盐, 例如碳酸钙。

[0146] 组合物可以包括一种或多种另外的微粒材料, 例如二氧化硅研磨剂, 例如平均粒径最高约 20 微米的沉淀二氧化硅, 例如由 J. M. Huber 销售的 **Zeodent 115[®]**。其它有用的研磨剂还包括偏磷酸钠、偏磷酸钾、硅酸铝、煅烧氧化铝、皂土或其它硅质材料或其组合。

[0147] 用于本文的二氧化硅研磨剂磨光材料以及其它研磨剂的平均粒径范围一般为约 0.1 微米至约 30 微米、约 5 微米至约 15 微米。二氧化硅研磨剂可得自沉淀二氧化硅或硅胶, 例如二氧化硅干凝胶, 参见 Pader 等人的美国专利第 3, 538, 230 号及 Digiulio 的美国专利第 3, 862, 307 号, 两份专利都通过引用结合到本文中。具体的二氧化硅干凝胶以 **Syloid[®]** 的商品名由 W. R. Grace & Co., Davison 化学分部销售。沉淀二氧化硅材料包括 **Zeodent[®]** 商品名下由 J. M. Huber Corp. 销售的沉淀二氧化硅材料, 包括带有 Zeodent 115 和 119 名称的二氧化硅。这些二氧化硅研磨剂可参见 Wason 的美国专利第 4, 340, 583 号, 通过引用结合到本文中。

[0148] 在某些实施方案中, 用于本发明口腔护理组合物实践中的研磨材料包括吸油值小于约 100cc/100g 二氧化硅和在约 45cc/100g ~ 约 70cc/100g 二氧化硅范围内的硅胶和沉淀非晶型二氧化硅。吸油值采用 ASTA Rub-Out 方法 D281 测量。在某些实施方案中, 二氧化硅是平均粒径约 3 微米 ~ 约 12 微米和约 5 微米 ~ 约 10 微米的胶粒。

[0149] 在具体实施方案中,研磨材料包含大比例的极微小微粒,例如其 $d_{50} < 5$ 微米,例如 d_{50} 约 3 微米~约 4 微米的微粒二氧化硅 (SPS),例如 Sorbosil AC43® (Ineos)。这类微粒特别用于目的是减轻过敏的制剂。微粒组分可与第二种较大的颗粒研磨剂组合存在。例如,在某些实施方案中,制剂包含约 3%~约 8% 的 SPS 和约 25%~约 45% 的常规研磨剂。

[0150] 特别用于本发明实践中的低吸油量二氧化硅研磨剂以商品名 Sylodent XWA® 由 W. R. Grace & Co. 的 Davison 化学分部 (Baltimore, Md. 21203) 销售。Sylodent 650 XWA® 是一种二氧化硅水凝胶,由含水量为 29% 重量、直径平均为约 7 微米~约 10 微米且吸油量小于约 70cc/100g 二氧化硅的胶态二氧化硅颗粒组成,是可用于本发明实践中的低吸油量二氧化硅研磨剂的实例。存在于本发明口腔护理组合物的研磨剂的浓度为约 10% 重量~约 60% 重量,在其它实施方案中约 20% 重量~约 45% 重量,在另一个实施方案中约 30% 重量~约 50% 重量。

[0151] 增加发泡量的物质

[0152] 本发明的口腔护理组合物还可包括增加擦刷口腔时所产生的泡沫量的物质。

[0153] 增加泡沫量的物质的说明性实例包括但不限于聚氧乙烯和某些聚合物,包括但不限于藻酸盐聚合物。

[0154] 聚氧乙烯可以增加本发明口腔护理载体组分产生的泡沫的泡沫量和稠度。聚氧乙烯通常亦称聚乙二醇 (“PEG”) 或聚环氧乙烷。适用于本发明的聚氧乙烯的分子量可为约 200,000~约 7,000,000。在一个实施方案中,分子量可为约 600,000~约 2,000,000,在另一个实施方案中约 800,000~约 1,000,000。Polyox® 是由 Union Carbide 生产的高分子量聚氧乙烯的商品名。

[0155] 聚氧乙烯可以存在的量是本发明口腔护理组合物中的口腔护理载体组分重量的约 1%~约 90%,在一个实施方案中约 5%~约 50%,在另一个实施方案中约 10%~约 20%。口腔护理组合物中发泡剂的剂量(即单剂量)为约 0.01% 重量~约 0.9% 重量、约 0.05% 重量~约 0.5% 重量,在另一个实施方案中约 0.1% 重量~约 0.2% 重量。

[0156] 表面活性剂

[0157] 本发明含有阴离子表面活性剂,例如

[0158] i. 高级脂肪酸单甘油酯单硫酸盐的水溶性盐,例如氢化椰油脂肪酸的单硫酸化单甘油酯的钠盐,例如 N- 甲基 N- 椰油酰基牛磺酸钠、椰油酸单甘油酯硫酸钠,

[0159] ii. 高级烷基硫酸盐,例如月桂基硫酸钠,

[0160] iii. 高级烷基醚硫酸盐,例如式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ 的高级烷基醚硫酸盐,其中 m 为 6-16,例如 10, n 为 1-6,例如 2、3 或 4, X 为 Na 或 K(例如月桂基聚氧乙烯(2)醚硫酸钠 $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na})$),

[0161] iv. 高级烷基芳基磺酸盐,例如十二烷基苯磺酸钠(月桂基苯磺酸钠)。

[0162] v. 高级烷基磺基乙酸盐,例如磺基乙酸月桂基酯钠(磺基乙酸十二烷酯钠)、1,2- 二羟基丙磺酸盐的高级脂肪酸酯、磺基月桂酸(N-2- 乙基月桂酸钾磺基乙酰胺)和月桂基肌氨酸钠。

[0163] “高级烷基”是指例如 C_{6-30} 烷基。在具体实施方案中,阴离子表面活性剂选自月桂基硫酸钠和月桂基醚硫酸钠。

[0164] 阴离子表面活性剂以有效量存在,例如>制剂的 0.01%重量,但是浓度不应刺激口腔组织,例如<10%,最佳浓度取决于具体制剂和具体的表面活性剂。例如,漱口剂所使用的浓度通常大约是用牙膏的 1/10。在一个实施方案中,阴离子表面活性剂存在于牙膏的量从约 0.3%重量到约 4.5%重量不等,例如约 1.5%。

[0165] 本发明的组合物可任选含有表面活性剂的混合物,其包含阴离子表面活性剂和可以是阴离子、阳离子、两性离子或非离子的其它表面活性剂。一般而言,表面活性剂是在大的 pH 范围内合理稳定的表面活性剂。有关表面活性剂更全面的描述参见例如 Agricola 等人的美国专利第 3,959,458 号;Haefele 的美国专利第 3,937,807 号;以及 Gieske 等人美国专利第 4,051,234 号,所述专利通过引用结合到本文中。

[0166] 在某些实施方案中,用于本文的阴离子表面活性剂包括烷基中具有约 10~约 18 个碳原子的烷基硫酸酯的水溶性盐和具有约 10~约 18 个碳原子的脂肪酸磺化单甘油酯的水溶性盐。月桂基硫酸钠、月桂酰肌氨酸钠和椰油酸单甘油酯磺酸钠是这类阴离子表面活性剂的实例。也可使用阴离子表面活性剂的混合物。

[0167] 在另一个实施方案中,可用于本发明的阳离子表面活性剂可从广义上定义为具有一条含有约 8~约 18 个碳原子的长烷基链的脂族季铵化合物的衍生物,例如氯化月桂基三甲基铵、氯化十六烷基吡啶**𬝓**、溴化十六烷基三甲基铵、氯化二异丁基苯氧基乙基二甲基苄基铵、亚硝酸椰油基烷基三甲基铵、氟化十六烷基吡啶**𬝓**及其混合物。

[0168] 说明性的阳离子表面活性剂是 Briner 等人的美国专利第 3,535,421 号所描述的季铵氟化物,通过引用结合到本文中。某些阳离子表面活性剂可以在组合物中起杀菌剂的作用。

[0169] 可用于本发明组合物的说明性的非离子表面活性剂可从广义上定义为由氧化烯基团(亲水性质)与性质可为芳族或烷基芳族的有机疏水化合物缩合所产生的化合物。合适非离子表面活性剂的实例包括但不限于聚氧丙烯(Pluronic);烷基酚的聚氧乙烯缩合物;由环氧乙烷与环氧丙烷和乙二胺反应产物的缩合衍生的产物;脂族醇、长链叔胺氧化物、长链叔膦氧化物、长链二烷基亚砷的环氧乙烷缩合物及这些物质的混合物。

[0170] 在某些实施方案中,用于本发明的合成两性离子表面活性剂可在广义上定义为脂族季铵、**𬝓**和铈化合物的衍生物,其中脂族基团可以是直链或支链,且其中脂族取代基之一含有约 8~约 18 个碳原子,并且一个含有阴离子水增溶性基团,例如羧基、磺酸基、硫酸基、磷酸基或膦酸基。适于包括在组合物中的表面活性剂的说明性实例包括但不限于烷基硫酸钠、月桂酰肌氨酸钠、椰油酰胺基丙基甜菜碱和聚山梨醇酯 20 及其组合。

[0171] 在一个具体的实施方案中,本发明的组合物包括月桂基硫酸钠。

[0172] 表面活性剂或相容表面活性剂的混合物可存在于本发明组合物中的量是组合物总重量的约 0.1%~约 5%,在另一个实施方案中约 0.3%~约 3%,在另一个实施方案中约 0.5%~约 2%。

[0173] 矫味剂

[0174] 本发明的口腔护理组合物还可包括矫味剂。用于本发明实践中的矫味剂包括但不限于精油以及各种矫味用的醛、酯、醇和类似物质。精油的实例包括留兰香油、薄荷油、冬青油、黄樟油、丁子香油、鼠尾草油、桉树油、牛至油、肉桂油、柠檬油、酸柠檬油、葡萄柚油和橙皮油。同样有用的还有诸如薄荷脑、香芹酮和茴香脑等化学品。某些实施方案采用薄荷油

和留兰香油。

[0175] 以大约 0.1% 重量~约 5% 重量和约 0.5% 重量~约 1.5% 重量的浓度,将矫味剂掺入口腔用组合物中。个人口腔护理组合物剂量中矫味剂的剂量(即单剂量)约为 0.001-0.05% 重量,在另一个实施方案中约 0.005% 重量~约 0.015% 重量。

[0176] 螯合剂

[0177] 本发明的口腔护理组合物还可任选包括一种或多种能够络合存在于细菌细胞壁的钙的螯合剂。钙的这种结合削弱细菌细胞壁并且加大细菌溶解。

[0178] 适于用作本发明螯合剂的另一组化学品是可溶性焦磷酸盐。用于本发明组合物的焦磷酸盐可以是任何的碱金属焦磷酸盐。在某些实施方案中,盐包括四碱金属焦磷酸盐、二碱金属二氢焦磷酸盐、三碱金属一氢焦磷酸盐及其混合物,其中碱金属为钠或钾。盐以其水合和非水合两种形式使用。用于本发明组合物的有效量的焦磷酸盐一般足以提供至少约 1.0% 重量的焦磷酸根离子、约 1.5% 重量~约 6% 重量、约 3.5% 重量~约 6% 重量的这类离子。

[0179] 聚合物

[0180] 本发明的口腔护理组合物还任选包括一种或多种聚合物,例如聚乙二醇、聚乙烯甲基醚马来酸共聚物、多糖(例如纤维素衍生物如羧甲基纤维素,或多糖胶如黄原胶或角叉菜胶)。可以其游离酸或部分或完全中和的水溶性碱金属(例如钾和钠)或铵盐的形式提供酸性聚合物,例如聚丙烯酸酯。

[0181] 特别当在任何洁牙剂组分中包括一种或多种非阳离子抗菌剂(例如三氯生)时,还优选包括约 0.05%~约 5% 的物质,其增强抗菌剂的递送与保持及其保持在口腔表面。用于本发明的这类物质参见美国专利第 5,188,821 和 5,192,531 号;包括合成的阴离子聚合聚羧酸盐,例如 1:4~4:1 马来酸酐或马来酸与其它可聚合烯键式不饱和单体的共聚物,优选分子量(M.W.)为约 30,000~约 1,000,000、最优选约 30,000~约 800,000 的甲基乙烯基醚/马来酸酐。例如可作为 Gantrez 获得这些共聚物,例如 AN 139(分子量 500,000)、AN 119(分子量 250,000),优选获自 ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N. J. 08805 的 S-97 药用级(分子量 700,000)。当增强剂存在时,其存在的量的范围为约 0.05% 重量~约 3% 重量。

[0182] 其它有效聚合物包括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-吡咯烷酮或乙烯的 1:1 共聚物,例如后者可作为 Monsanto EMA No. 1103 获得,分子量 10,000,EMA Grade 61;以及丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯或甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯、异丁基乙烯基醚或 N-乙烯基-2-吡咯烷酮的 1:1 共聚物。

[0183] 一般合适的是包含有活性的碳-碳烯键双键和至少一个羧基的经烯属聚合或烯键式聚合的不饱和羧酸,也就是含有烯键双键的酸,所述双键由于其以相对于羧基的 α - β 位或作为末端亚甲基的组成部分存在于单体分子中而易于起聚合作用。说明性的这类酸为丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸(ethacrylic acid)、 α -氯丙烯酸、巴豆酸、 β -丙烯酰氧丙酸、山梨酸、 α -氯山梨酸(α -chlorosorbic acid)、肉桂酸、 β -苯乙基丙烯酸、粘康酸、衣康酸、柠康酸、中康酸、戊烯二酸、阿康酸、 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、马来酸及其酐。可与这类羧酸单体共聚合的其它不同的烯键单体包括乙酸乙烯酯、氯乙烯、马来酸二甲酯等。共聚物含有对于水溶性来说是足够的羧

基盐基团。

[0184] 另一类的聚合物 (polymeric agent) 包括含有取代丙烯酰胺的均聚物和 / 或不饱和磺酸及其盐的均聚物的组合物, 特别是其中聚合物基于不饱和磺酸, 所述不饱和磺酸选自丙烯酰胺基烷烃磺酸, 例如分子量为约 1,000 ~ 约 2,000,000 的 2- 丙烯酰胺 2- 甲基丙磺酸, 参见 Zahid 的美国专利第 4,842,847 号 (1989 年 6 月 27 日), 通过引用结合到本文中。

[0185] 其它有用的聚合物类别包括聚氨基酸, 特别是含有阴离子表面活性氨基酸 (例如天冬氨酸、谷氨酸和磷酸丝氨酸) 部分的聚氨基酸, 通过引用结合到本文中, 参见 Sikes 等人的美国专利第 4,866,161 号, 通过引用结合到本文中。

[0186] 在制备口腔护理组合物时, 有时必需加入一些增稠剂以提供所需要的稠度或者稳定或提高制剂的性能。在某些实施方案中, 增稠剂为羧基乙烯基聚合物、角叉菜胶、羟乙基纤维素和纤维素醚如羧甲基纤维素钠和羧甲基羟乙基纤维素钠的水溶性盐。还可掺入天然树胶, 例如刺梧桐树胶、阿拉伯树胶和西黄蓍胶。胶态硅酸镁铝或微粒二氧化硅可用作增稠组合物的组分, 以进一步改进组合物的质地。在某些实施方案中, 使用的增稠剂的量占组合物总重量的约 0.5% ~ 约 5.0%。

[0187] 酶

[0188] 本发明的口腔护理组合物还可任选包括一种或多种酶。有用的酶包括任何可获得的蛋白酶、葡聚糖水解酶、内切糖苷酶、淀粉酶、mutanase、脂肪酶和黏蛋白酶或其相容的混合物。在某些实施方案中, 所述酶是蛋白酶、葡聚糖酶、内切糖苷酶和 mutanase。在另一个实施方案中, 所述酶是番木瓜酶、内切糖苷酶或葡聚糖酶与 mutanase 的混合物。适用于本发明的另外的酶参见 Dring 等人的美国专利第 5,000,939 号、美国专利第 4,992,420 号、美国专利第 4,355,022 号、美国专利第 4,154,815 号、美国专利第 4,058,595 号、美国专利第 3,991,177 号以及美国专利第 3,696,191 号, 所述所有专利都通过引用结合到本文中。本发明中若干相容酶的酶混合物在一个实施方案中占约 0.002% ~ 约 2.0%, 或在另一个实施方案中占约 0.05% ~ 约 1.5%, 或在又一个实施方案中占约 0.1% ~ 约 0.5%。

[0189] 水

[0190] 水也可存在于本发明的口腔用组合物中。在制备商业化口腔用组合物中所采用的水优选是去离子水, 并且不含有机杂质。水通常构成组合物的其余部分, 占口腔用组合物重量的约 10% ~ 约 90%、约 20% ~ 约 60% 或约 10% ~ 约 30%。这种含水量包括所加入的游离水加上与其它物质 (例如与山梨醇或本发明的任何组分) 一起引入的水。

[0191] 保湿剂

[0192] 在口腔用组合物的某些实施方案中, 还需要掺入保湿剂以防止组合物在暴露于空气中时硬化。某些保湿剂还可赋予洁牙剂组合物所需要的甜味或香味。以纯的保湿剂计, 在一个实施方案中保湿剂一般占洁齿组合物重量的约 15% ~ 约 70%, 或者在另一个实施方案中是洁齿组合物重量的约 30% ~ 约 65%。

[0193] 合适的保湿剂包括可食用的多元醇, 例如甘油、山梨醇、木糖醇、丙二醇以及其它多元醇和这些保湿剂的混合物。在某些实施方案中, 甘油和山梨醇的混合物可用作本文的牙膏组合物的保湿剂组分。

[0194] 除上述组分以外, 本发明的实施方案可含有多种任选的洁牙剂成分, 其中一些如

下所述。例如,任选成分包括但不限于胶粘剂、起泡剂、矫味剂、甜味剂、其它防牙斑剂、研磨剂和着色剂。这些成分和其它任选组分的更多详情参见 Majeti 的美国专利第 5,004,597 号;Agricola 等人的美国专利第 3,959,458 号和 Haefele 的美国专利第 3,937,807 号,所有所述专利都通过引用结合到本文中。

[0195] 制备方法

[0196] 本发明的组合物可采用口腔用产品领域的常规方法制备。

[0197] 在一个说明性的实施方案中,口腔护理组合物通过用磷酸中和凝胶相中的精氨酸并且混合形成预混料 1 来制备。

[0198] 将活性物质例如钙盐、维生素、CPC、氟化物、研磨剂和任何其它所需要的活性成分加入预混合料 1 中,并且混合形成预混合料 2。

[0199] 将牙膏基料(例如磷酸氢钙)加入预混合料 2 中并且混合。使最终的浆料成形成口腔护理产品。

[0200] 组合物用途

[0201] 本发明在其方法方面包括将安全有效量的本文所述的组合物应用于口腔。

[0202] 本发明的组合物和方法可用于以下方法,即通过促进修复和再矿化,特别是减少或抑制龋齿形成,减少或抑制脱矿质化并促进牙的再矿化,减轻牙过敏,并且减少、修复或抑制例如通过定量光诱导荧光法(QLF)或电龋齿监测法(ECM)检测的早期釉质损伤,来保护牙齿。

[0203] 定量光诱导荧光法是允许检测早期损伤并长期监测进展或消退的可见光荧光法。正常牙在可见光下发出荧光;脱矿质化牙不发荧光或只发现较低程度的荧光。可以定量测定脱矿质化面积并且监测进展。使用蓝色激光使牙自动发出荧光。丧失矿物质的区域发出的荧光较少,与健康齿面相比显得较暗。应用软件量化白点(white spot)的荧光或与损伤相关的面积/体积。一般而言,招募存在白点损伤的对象作为研究小组。用真牙进行体内测量。在临床试验开始时测量损伤面积/体积。在使用产物 6 个月的末期测量损伤面积/体积减小(改善)。数据常常报告为相对于基线的改善百分比。

[0204] 电龋齿监测法是用来根据电阻测量牙的矿物质含量的技术。电导测量利用以下事实,即釉质脱矿质化和侵蚀时暴露的充满流体的牙质小管导电。因为牙丧失矿物质,所以牙因孔隙率增加而对电流的电阻变小。因此,患者牙的导电性增加可表明脱矿质化。一般对存在损伤的齿根表面进行研究。用真牙进行体内测量。在 6 个月治疗前后产生电阻变化。另外,使用触觉探头对于齿根表面进行典型龋齿评分。将硬度分成三点分值:硬、似革或软。在这类研究中,通常结果报告为用 ECM 测量的电阻(数值越高越好)和基于触觉探头评分的损伤硬度改善。

[0205] 因此,与缺乏有效量的氟和/或精氨酸的组合物相比,本发明的组合物可用于减轻早期釉质损伤(如 QLF 或 ECM 测量)的方法。

[0206] 本发明的组合物还可用于减少口腔中有害细菌的方法,例如减轻或抑制龈炎、降低产酸细菌的水平、提高精氨酸分解细菌的相对水平、抑制口腔中微生物生物膜的形成、在糖刺激后提高和/或维持牙斑 pH 在至少 pH 约 5.5 的水平、减少牙斑积聚、和/或清洁牙与口腔的方法。

[0207] 最后,通过提高口内 pH 并且抑制致病细菌,本发明的组合物可用于促进口内口疮

或创口愈合。

[0208] 可将本发明的组合物和方法与用于口齿护理的口腔用组合物结合,例如牙膏、透明牙膏、凝胶、口腔冲洗剂、喷雾剂和口香糖。

[0209] 增进口腔健康还对全身健康提供益处,因为口腔组织可为全身感染的关口。良好的口腔健康与包括心血管健康在内的全身健康相关。本发明的组合物和方法提供特殊益处,因为碱性氨基酸,尤其是精氨酸,是供应 NO 合成途径的氮源,因此提高口腔组织中的微循环。提供较低酸性口腔环境还有助于减轻胃痛,并产生对与胃溃疡有关的螺杆菌属 (*Helicobacter*) 较为不利的环境。特定免疫细胞受体 (例如 T 细胞受体) 的高表达特别需要精氨酸,使得精氨酸可提高有效的免疫应答。因此,本发明的组合物和方法可用于增进包括心血管健康在内的全身健康。

[0210] 正如贯穿全文所使用的一样,作为简写使用的范围用于描述该范围内的每个和各个值。在该范围内的任何值都可选作该范围的端值。另外,本文所引述的所有参考文献都通过引用以其整体结合到本文中。在本公开内容中的定义与所引用参考文献中的定义相抵触的情况下,以本公开内容为准。要了解的是,当描述制剂时,是从其成分方面来描述的,正如本领域常见的一样,尽管如此,这些成分在实际制剂的制造、贮存和使用中可能彼此发生反应,并且这类产物包括在本文所述的制剂中。

[0211] 下面的实施例进一步描述和说明本发明范围内的说明性实施方案。给出的实施例只是为了说明,不得解释为对本发明的限制,因为在不偏离其精神和范围的情况下,可以有许多变动。除了本文所显示和描述的部分外,对本领域技术人员而言,对本发明的各种修改是显而易见的,并且都将落入所附权利要求书的范围内。

[0212] 实施例 1- 漱口剂

[0213] 本发明的制剂用下列成分制备:

[0214]	原料	重量%
[0215]	去离子水	QS
[0216]	木糖醇	2.00000
[0217]	L- 精氨酸	0.50000
[0218]	羟乙基纤维素	0.43000
[0219]	矫味剂	0.40000
[0220]	对羟基苯甲酸甲酯	0.20000
[0221]	磷酸氢二钾	0.08000
[0222]	氯化钾	0.06200
[0223]	磷酸二氢钾	0.04300
[0224]	乳酸钙	0.01000
[0225]	氯化镁	0.00590
[0226]	食品着色剂	0.00050
[0227]	氟化钠	0.00045
[0228]	合计	100.00000
[0229]	原料	重量%
[0230]	去离子水	QS

[0231]	甘油	10.000
[0232]	70%山梨醇	10.000
[0233]	95%乙醇	6.000
[0234]	聚山梨醇酯 20	1.000
[0235]	苯甲酸钠	0.110
[0236]	柠檬酸钙	0.600
[0237]	糖精纳	0.020
[0238]	磷酸 85%	0.080
[0239]	L-精氨酸	0.600
[0240]	矫味剂	0.200
[0241]	着色剂	0.001
[0242]	合计	100.000
[0243]	pH	9.0