

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A46B 15/00

A01N 25/34

A61K 31/155

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92109704.2

[45]授权公告日 2000年8月30日

[11]授权公告号 CN 1055827C

[22]申请日 1992.8.22 [24]颁证日 2000.6.24

[21]申请号 92109704.2

[30]优先权

[32]1991.8.23 [33]US [31]749,137

[32]1992.6.15 [33]US [31]898,471

[73]专利权人 吉莱特公司

地址 加拿大魁北克省

[72]发明人 明奇·M·曾

卡尔·M·菲尔布鲁克

审查员 石 竟

[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

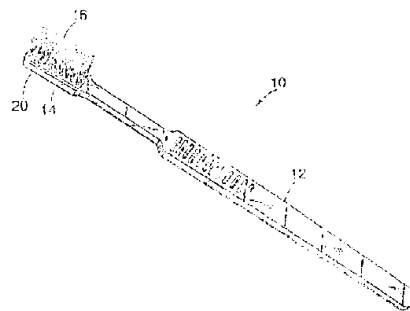
代理人 李 勇

权利要求书 5 页 说明书 21 页 附图页数 2 页

[54]发明名称 牙科用的持续缓释基体材料

[57]摘要

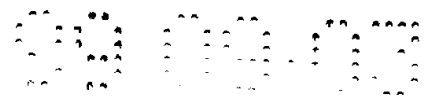
本发明涉及牙科用的持续缓释基体材料,该基材含有微生物杀灭剂或着色剂,当基体材料与水接触时这种杀灭剂或着色剂从基体材料中释放出来。较好的基体材料包含水溶性的聚合物和不溶于水的载体树脂。



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

权 利 要 求 书

1. 口腔刷，它包括：
带有手柄和头部的刷体；
与所述刷体头部相连的毛刷部分；和
包含微生物杀灭剂的层，其特征在于，所述层是与所述刷体相连的持续缓释基体材料，它包含水不溶性载体树脂、水溶性聚合物和微生物杀灭剂。
2. 根据权利要求 1 的口腔刷，其中所述的树脂含有乙烯乙酸乙酯。
3. 根据权利要求 1 的口腔刷，其中所述的聚合物包括聚环氧乙烷。
4. 根据权利要求 1 的口腔刷，其中所述的微生物杀灭剂包括洗必太。
5. 根据权利要求 1 的口腔刷，其中所述的树脂包括乙烯乙酸乙酯，所述的水溶性物质包括聚环氧乙烷，和所述的微生物杀灭剂包括洗必太。
6. 根据权利要求 1 的口腔刷，其中所述的基体材料包括厚度不大于 4 毫米的平型模片。
7. 根据权利要求 1 的口腔刷，其中所述的基体材料包括 50 - 90% (重量) 的乙烯乙酸乙酯，5 - 40% (重量) 的聚环氧乙烷，和 1 - 30% (重量) 的微生物杀灭剂。
8. 根据权利要求 1 的口腔刷，其中所述的基体材料包括：
 - a. 含有所述水溶性聚合物和所述微生物杀灭剂的第一层，和



b. 与所述第一层接合的含有所述水不溶性载体树脂的第二层。

9. 根据权利要求 8 的口腔刷，其中所述的水溶性聚合物是聚环氧乙烷。

10. 根据权利要求 8 的口腔刷，其中所述的水不溶性载体树脂是乙烯乙酸乙烯酯。

11. 根据权利要求 1 的口腔刷，其中所述的基体材料包括：

a. 含有所述微生物杀灭剂和所述水不溶性载体树脂的第一层，和

b. 与所述第一层接合的包括所述水不溶性载体树脂的第二层。

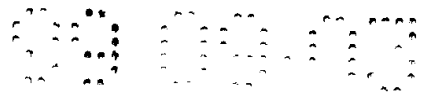
12. 根据权利要求 11 的口腔刷，其中所述的水不溶性载体树脂包括乙烯乙酸乙烯酯。

13. 根据权利要求 1 的口腔刷，其中所述的毛刷包括多个鬃毛，并且所述的基体材料呈平型模片形式，置于所述鬃毛根部。

14. 从口腔刷释出微生物杀灭剂的方法，该方法包括：

提供一种口腔刷，它包括带手柄和头部的刷体，与所述头部相连的毛刷部分，以及与之相连的包含微生物杀灭剂的层，其特征在于所述层是与所述刷体相连的持续缓释基体材料，所述基体材料包括水不溶性载体树脂、水溶性聚合物和微生物杀灭剂；和将连有所述基体材料的毛刷部分与水接触，使基体材料中的水溶性聚合物溶解，由此使所述微生物杀灭剂释放到水中。

15. 根据权利要求 14 的方法，该方法还包括将含有基体材料的毛刷部分插入动物口腔中，含水的动物唾液使水溶性聚合物溶



解，由此使微生物杀灭剂释放到口腔中。

16. 根据权利要求 14 的方法，其中所述的微生物杀灭剂是洗必太。

17. 根据权利要求 14 的方法，其中所述的树脂包括乙烯乙酸乙烯酯。

18. 根据权利要求 14 的方法，其中所述的水溶性聚合物包括聚环氧乙烷。

19. 根据权利要求 14 的方法，其中所述的毛刷包括多个鬃毛，并且所述基体材料呈平型模片形式，置于所述鬃毛根部。

20. 指示磨损程度的基体材料，其特征在于，它包括水不溶性载体树脂、着色剂和水可浸出性物质，当使用时水可浸出性物质可浸出到水中，使基体材料在重复使用后变色。

21. 根据权利要求 20 的指示磨损程度的基体材料，其中所述的水可浸出性物质包括水溶性聚合物。

22. 根据权利要求 21 的指示磨损程度的基体材料，其中所述的水溶性聚合物选自聚环氧乙烷、聚乙二醇和聚乙烯醇。

23. 根据权利要求 22 的指示磨损程度的基体材料，其中所述的水不溶性载体树脂选自聚苯乙烯、聚氨酯、乙烯乙酸乙烯酯、聚乙烯、苯乙烯/橡胶和乙烯/丙烯。

24. 根据权利要求 20 的指示磨损程度的基体材料，其中所述的基体材料包括包含水可浸出性材料的第一层和包含水不溶性载体树脂的第二层。

25. 根据权利要求 24 的指示磨损程度的基体材料，其中第二层包含着色剂。

26. 根据权利要求 24 的指示磨耗程度的基体材料，其中第一层包含所述着色剂。

27. 根据权利要求 24 的指示磨耗程度的基体材料，其中第一层包含第一种着色剂，并且第二层包含与第一种着色剂颜色不同的第二种着色剂。

28. 根据权利要求 25、26 或 27 的指示磨耗程度的基体材料，其中所述水可浸出性物质包括水溶性聚合物。

29. 根据权利要求 28 的指示磨耗程度的基体材料，其中所述水溶性聚合物包括聚环氧乙烷。

30. 根据权利要求 29 的指示磨耗程度的基体材料，其中第一层还包含水不溶性载体树脂。

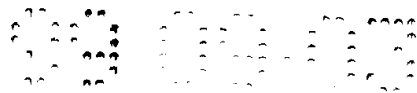
31. 根据权利要求 30 的指示磨耗程度的基体材料，其中所述的水不溶性载体树脂选自聚苯乙烯、聚氨酯、乙烯乙酸乙烯酯、聚乙烯、苯乙烯/橡胶和乙烯/丙烯。

32. 根据权利要求 27 的指示磨耗程度的基体材料，其中经过重复使用第一层被溶解掉，暴露出第二层，从而显示出颜色变化。

33. 指示磨耗程度的模片，其特征在于，它包括两层：包含水溶性聚合物和第一种着色剂的外层和包含水不溶性载体树脂和第二种着色剂的内层，选择第一种和第二种着色剂使得在使用过程中随着时间的推移当第一种着色剂被浸出时可提供可分辨得出的颜色变化。

34. 根据权利要求 33 的指示磨耗程度的模片，其中所述的水溶性聚合物包括聚环氧乙烷。

35. 根据权利要求 33 或 34 的指示磨耗程度的模片，其中所述



的外层还包含水不溶性载体树脂。

36. 根据权利要求 35 的指示磨损程度的模片，其中所述的水不溶性载体树脂选自聚苯乙烯、聚氨酯、乙烯乙酸乙烯酯、聚乙烯、苯乙烯/橡胶和乙烯/丙烯。

说明书

牙科用的持续缓释基体材料

本发明涉及持续缓释基体材料。

大多数人均遭受口腔中的细菌所造成的龋齿和/或牙周病之苦。因此减少口腔中的细菌数量长期以来一直是保健工作人员的努力目标。尽量减少细菌数量的最常用方法是定期刷牙和用蜡涂鬃毛刷牙，以及找牙科卫生学家彻底清除牙齿与牙床。以前还有一种办法是嗽口，包括采用含有二葡萄糖酸洗必太一类已知的微生物杀灭剂的溶液嗽口。

牙刷使用之后其鬃毛上会附着很多细菌，即使用水冲洗后亦是如此。这当然是不希望的，这些细菌在牙刷的使用间歇期间往往会在鬃毛上繁殖。为了克服这一问题，以往曾介绍过自行消毒牙刷。在美国专利第 2,216,333 号中 *White* 等介绍了这样一种自行消毒牙刷，它含有水溶性的盐(如碳酸钠)和微生物杀灭剂(如硫黄)。这两种物质熔合成硬的固体物质，附着于牙刷头部的鬃毛根底处。与水接触时碳酸钠溶解而形成碱性溶液，它又使一些硫黄溶解以消灭细菌。

牙刷长期使用后会有磨损。在美国专利第 4,802,255 号中 *Breuer* 等介绍了一种含有能释放出颜料的细丝的牙刷，随着细丝不

断的使用,细丝的颜色会发生变化。颜色的变化提供了一种监测牙刷的损耗程度的手段。

在美国专利第 5,061,106 号中,Kent 介绍了在植入牙刷鬃毛的毛束孔中放入小胶囊或微球。这种胶囊或微球含有在使用过程中不断释放出的消毒剂或药物。在这种结构中也可以加入颜料,这种颜料亦随着时间的延续而释出,从而使用者就能知道胶囊中的东西什么时候释放完毕。

本发明的特征在于持续缓释的基体材料,这种基材特别适用于牙刷。这种基体材料可包含一种微生物杀灭剂,当基体材料与水接触时,这种杀灭剂随时间的延长而释出。这种基体材料也可包含着色剂以及能被水浸出的物质,当基材与水接触时该物质不断释出而使基体材料变色。

本发明一个方面的特征在于这样的口腔刷:它包括由水不溶性载体树脂,水溶性物质(以水溶性聚合物较好)和微生物杀灭剂制得的持续缓释基体材料。当基材与水接触时,所述的水溶性物质溶解,导致微生物杀灭剂释出。

这里所说的口腔刷是指由手柄和头部组成的任何一种刷子,所述的头部附着在刷子上,用于伸入口腔中。毛刷部分宜用牙刷中常见的鬃毛制成,但也可以设计成用于按摩牙床部分而不是牙齿部分。例如在 1991 年 7 月 1 日提出的美国专利 USSN 07/724,129 号中,Kaminski 等介绍了一种牙间泡沫刷,其刷子部分是用软性聚氨酯泡

沫制成的,该项专利申请已转让给本专利申请的同一受让人,其内容在此并入本文作为公开内容的一部分。

这里所说的水不溶性载体树脂是基本上不溶于水的聚合物,它使得基体材料中其它成分(水溶性聚合物和微生物杀灭剂)溶解或浸出时,基体材料仍保持结构上的完整。在“其它实施方案”一节中将进一步介绍水不溶性载体树脂的组成。用作水不溶性载体树脂的聚合物宜具有较低的加工温度(低于130℃),这样它就能较容易地与高温下不稳定的微生物杀灭剂结合。另外,该聚合物在其它组分溶解或浸出时不能变脆,这样基体材料在使用中才不易断裂。

用作水不溶性载体树脂的较好的聚合物包括聚苯乙烯,聚氨酯,乙酸乙烯酯,聚乙烯,苯乙烯/橡胶,和乙烯/丙烯掺合物。更为适用的水不溶性载体树脂为乙酸乙烯酯聚合物。最适用的是含有5%至50%乙酸乙烯酯,软化点分别在100℃和35℃之间的乙酸乙烯酯。

这里所说的水溶性物质是在水中有足够高的溶解度的物质,在与水接触时该物质从基体材料中溶解出来并在基材中形成通道,微生物杀灭剂即经此通道浸出到水中。在“其它实施方案”一节中将进一步介绍水溶性物质的组成。

较适用的水溶性物质为聚合物,优选为有机聚合物。较好的聚合物有淀粉,聚乙烯醇,聚环氧乙烷,羟烷基淀粉,羟乙基和羟丙基纤维素,以及明胶。最适用的是聚环氧乙烷,最好是分子量在100,000与5,000,000之间的聚环氧乙烷(以下简称“Polyox”)。

微生物杀灭剂是能杀菌的物质。用于所述基体材料中的较好的微生物杀灭剂为洗必太,最好是它的二葡萄糖酸盐;也可以用洗必太的盐酸化物和二乙酸盐。基体材料中也可以含有其他微生物杀灭剂,包括四环素(及其它抗生素)及溴化杜灭芬。

基体材料与刷体头部相连,宜为平型模片,厚度不超过4毫米,在鬃毛根底处贴在刷子的头部,较适宜的模片其表面积至少为0.01平方英寸,至少为0.1平方英寸更好。最好是模片表面积等于牙刷头的表面积(减去鬃毛所占部分)。模片处于这一位置时,如果冲洗牙刷,模片就会接触水,如果牙刷伸入动物口腔内,模片就接触唾液,这样模片就可以给鬃毛提供微生物杀灭剂起到自消毒的作用,给口腔提供微生物杀灭剂以消灭细菌。所述的基体材料也可附着在刷子的其他部位(例如刷头的背面或者刷头与刷把的连接处),只要它所附着的牙刷部位与使用中通常伸入口腔中的牙刷端部足够靠近就可以。

模片包括50—90%(重量)的乙烯乙酸乙烯酯,5—40%(重量)的聚环氧乙烷,和1—30%(重量)的微生物杀灭剂。

在其它较好的实施方案中,基体材料包括接合在一起的两层。所谓“两层”是指模片的一部分与另一部分的组成不一样。第一层是外层,包含水不溶性载体树脂或水溶性聚合物以及微生物杀灭剂;第二层是内层,包含水不溶性载体树脂。重要的是,这样的第一层可以含有大量的微生物杀灭剂,因为该层含水不溶性载体树脂较少(或没有),但这一层仍然是稳定的,因为复合挤压的第二层提供了必要的支承。第二层也可以任意选

择地含有若干水溶性聚合物和/或微生物杀灭剂。

另一方面,本发明的特征在于这样一种口腔刷,它包括含有水溶性聚合物及微生物杀灭剂的模片。

还有一个方面,本发明的特征在于包含乙烯乙酸乙烯酯,聚环氧乙烷,和微生物杀灭剂(如洗必太)的基体材料。这种基体材料可以做成一定大小和形状,也可以设计成在口腔中某个部位放置短时间或较长时期。这种基体材料也可以设计成模片以便放在牙刷上,或者用于涂覆牙用蜡涂鬃毛,或其他牙科器具。

本发明的基体材料使微生物杀灭剂以受控制释放的方式进入口腔。用在牙刷上时,该基体材料反复提供控制剂量的杀灭剂以杀灭口腔中和牙刷鬃毛上的细菌。这种基体材料容易制作,它们的组成、形状及厚度可以调节以便为所设想的用途提供最优性能。例如,在较好的实施方案中聚环氧乙烷的用量和类型可以调整以使溶液中释出的聚合物的粘度小于口腔中唾液的粘度。

本发明还有一个方面的特征在于一种带有耗损指示剂的口腔刷;它包括含着色剂(例如颜料)和可被水浸出的物质的基体材料,当口腔刷使用时,这种物质从基材中释放出来使基体材料在正常地重复使用(至少5次)后变色。较好的基体材料是包括复合挤出或复合模压的双层的模片。在刷牙时与水和唾液接触的外层宜含有可为水浸出的物质,例如可以是聚环氧乙烷之类的水溶性聚合物,或着色剂本身,或两者的结合。第二层是内层,宜含水不溶性载体树脂,也

可包含着色剂(例如 TiO_2)，该着色剂会使模片呈现与外层所着色剂不同的颜色或色调，第一层亦宜含水不溶性载体树脂，但数量比第二层所含的少一些，而且也可含有微生物杀灭剂。

带有含着色剂(即颜料或染料)的基体材料的口腔刷提供了一种监测刷子耗损程度的手段。如果可被水浸出的物质中含有着色剂，则随着刷子的使用时间多少着色剂就会释出并使基体材料变色。在着色剂不能被水浸出，因而不会从基体材料上释出的实施方案中，一般随着刷子的反复使用，模片上含有可为水浸出的物质的部分逐渐溶解掉，暴露出含着色剂的基体材料部分，这也提供了损耗的指示。基体材料中着色剂的量和类型可加以调节，使得刷子经过正常的使用次数后才出现基体材料的变色。如果有色的基体材料中亦包含微生物杀灭剂，则着色剂的变色也可以设计成与基体材料中灭菌剂的耗尽相对应。

本发明的其他特征和优点可以从以下有关较好实施方案的介绍中进一步体现出来。

图1为优选牙刷的透视图。

图2a至图2e是几种其它型式双层模片的透视图。图2f是图2e模片沿A—A线所取的截面图。在这些图中未示出穿植鬃毛的孔。

图1中，牙刷10包括由手柄12和头部14构成的塑料刷体，头部附有鬃毛部分16。附着在头部鬃毛根底处的还有模片20，它是持续缓释的基体材料。

刷体用本领域中熟知的常用方法做成。手柄的形状应便于手握，但也可以做成适于电动牙刷的形状。头部的构形可以变化，可以是椭圆形，凸形曲面，平整形，或V型锯齿状，或者任何其它所需的构型。手柄12和头部14的形状及尺寸可以变化，手柄与头部的轴线可以在同一平面或不同的平面上。鬃毛是以本领域中熟知的方法一簇一簇地植入头部而做成的。较好的鬃毛丝是用聚酰胺和聚酯做成的。鬃毛丝宜具有基本均一的0.3至6厘米的纵向长度，和基本均一的截面尺寸(约110微米至约350微米)。

有三种优选的模片。

I. 含洗必太的单层模片。

这种单层模片由水不溶性树脂(乙烯乙酸乙烯酯)，水溶性聚合物(Polyox)，和微生物杀灭剂(二葡萄糖酸洗必太)组成。

优选的基体材料中含有50—90%(重量)的乙烯乙酸乙烯酯；5—30%(重量)的聚环氧乙烷；3—30%(重量)的微生物杀灭剂。

乙烯乙酸乙烯酯为基体材料的骨架，在水中溶解度可忽略。当其它基材成分在使用中浸出时，乙烯乙酸乙烯酯使基体材料保持结构上的完整性。乙烯乙酸乙烯酯毒性很低，可以买到加工温度较低的品种。重要的是，乙烯乙酸乙烯酯能保持基体材料的完整性而不硬变脆。

在基体材料中应含足够数量的乙烯乙酸乙烯酯(最好大于50%重量)，这样当其它组分浸出时，仍会留有足够的树脂以保持基体材

料的结构。当然也不能含得太多以致基体材料中容纳不下足够数量的水溶性聚合物和微生物杀灭剂；基体材料中所含乙烯乙酸乙烯酯宜低于90%(重量)。

基体材料所用的乙烯乙酸乙烯酯宜含有5%至50%(重量)的乙烯乙酸酯。如果聚合物中含乙烯乙酸酯过少,基体材料就可能太硬并且需要较高的加工温度;如果聚合物中含乙烯乙酸酯过多,则基体材料就会类似于橡胶,过于柔软,无法处理。

Polyox 水溶性树脂是非离子型的环氧乙烷均聚物,其分子量范围为约100,000至5,000,000之间。*Polyox* 毒性很低,可以买到加工温度较低的品种,在冷水和温水中完全可溶。

从杜邦公司买到的优选的 *Polyox* 是 WSR N-750,其分子量为300,000。WSR N-750的水溶解度足以使微生物杀灭剂从基体材料上以灭菌的浓度受控释出,但其在基体材料中的溶解度则很低,足以使之在多次使用期间慢慢地溶解出来。

基体材料中宜含有5%至40%(重量)的 *Polyox* WSR N-750。如果 *Polyox* 过多,则微生物杀灭剂的浸出可能过快,一旦大部分 *Polyox* 浸出之后,基体材料的结构完整性就会受到不利的影晌;如果含 *Polyox* 过少,则使用中从基体材料上释出的微生物杀灭剂的数量太低。

较好的微生物杀灭剂为二葡萄糖酸洗必太,它以其防牙龈炎的性能著称。基体材料中所含洗必太的量取决于所需的剂量及

Polyox 的量;基体材料中宜含 1%至 30%(重量)的二葡萄糖酸洗必太。如果所含洗必太量太高,则基体材料可能变脆。当然,应包含足够数量的灭菌剂以便使在使用时释出的量足以达到有效程度。

模片的形状应与鬃毛根底处牙刷头部的形状相匹配,并应尽可能厚,以便在杀菌剂完全浸出之前能供多次使用。比较适合的是厚度至少为 0.5 毫米的模片,这样的厚度可保证必要的机械强度,厚度也可以是至少 4 毫米。

在使用时,牙刷先经过水冲先,放上牙膏,然后将牙刷头部伸入口腔中用鬃毛部分刷牙。与水接触时有一些微生物杀灭剂从基体材料中扩散出来,到了鬃毛上顺着鬃毛扩散,最终进入口腔唾液,在接触过程中杀灭细菌。在牙刷反复使用中 *Polyox* 会慢慢溶解,水就渗入到基体材料中,通过基体材料芯部的扩散作用使更多的微生物杀灭剂可以与水接触。最后,所有的 *Polyox* 及杀菌剂都离开了基体材料,牙刷也就该丢弃了。

通过调节牙刷上模片的厚度,基体材料中所含杀菌剂的数量,基体材料包含的 *Polyox* 或其它水溶性聚合物的数量,可以把基体材料设计成综合体现释放速率,剂量以及有效模片寿命等项较理想的指标。要求的剂量越高,基体材料中包含的水溶性聚合物和杀菌剂的量就越大。此外,要增加释放剂量也可以采用水溶性更高的 *Polyox* 品种。增加模片的厚度可以延长一定种类的基体材料的使用寿命。

较适用的基体材料的实例是用以下步骤制备的。

物料

a. 二葡萄糖酸洗必太

可以南斯拉夫萨格勒布帕利瓦药品, 化学品、食品及化妆品工业公司或 ICI 公司买到的二葡萄糖酸洗必太的 20% 溶液如下进行冷冻干燥:

1. 用量筒量出 500 毫升的二葡萄糖酸洗必太并将其加到 1 升容积的烧瓶中。
2. 用过滤后的二次蒸馏水将体积调到 1 升并充分混合。
3. 将上述混合物中的 300 毫升转入 8 英寸直径的玻璃蒸发盘中。
4. 将所有蒸发盘放入冷冻干燥设备中直至去除所有水分。
5. 将冷冻干燥的洗必太粉末转入 1 升的玻璃瓶中, 加上盖子。
6. 将上述玻璃瓶放在冰箱或暗室中在大约 4°C 温度下保存。

b. 乙烯乙酸乙烯酯

最适用的乙烯乙酸乙烯酯是杜邦公司以商品名 *ELVAX 360* 出售的产品, 其乙烯基乙酸酯含量为 25% (重量); 拉伸强度在 23°C 时为 18.0 兆帕 (ASTM D 638); 23°C 时的伸长率为 800% (ASTM D 638); 软化温度为 53°C (ASTM D 1525); 23°C 时的挠曲模量为 26 兆帕 (ASTM D 790)。ELVAX 360 含有 500ppm 的丁基化羟基甲苯 (BHT) 作为抗氧化剂。

为了使洗必太和 *Polyox* 粉末混和, 用一台 *Glen* 研磨成粒机

(型号为#CS150/100-2)将 ELVAX360 颗粒磨细成为粒径小于 250 微米的粉末,这种成粒机装有筛孔直径为 1 毫米的筛板。在研磨室中装有抽吸系统以便将粉末从研磨室转到容器中。在磨细过程中物料按需要多次循环通过研磨机以满足粒度要求(一般是 2 次或 3 次)。用 W.S. Tyler 公司制造的摇筛机控制粒度为所需范围。

c. Polyox

Polyox WSR N-750 可从联合碳化物公司买到,熔点为 62℃ 至 67℃,分子量为 300,000。买来的 Polyox 可直接使用,与其它组分混合以制成模片。

d. 物料的共混

将 ELVAX360, Polyox 和二葡萄糖酸洗必太在掺和机中共混。每种组分先称重,然后倒入容量为 0.5 公斤的玻璃罐中。玻璃罐随后放在球磨转筒上混合约半个小时。数量超过 0.5 公斤时则采用 Patterson-Kelly 有限公司制造的 V 形掺和机。经过共混的物料应保存在干燥,凉爽的房间里。

e. 加工

制造基体材料用的常规设备包括一台挤出机,一块冷却板和一台拉板机。采用开孔宽度为 2 英寸的挤出模具。为了控制模片的厚度,模具采用活动式模嘴结构,它使模具嘴部可任意调节为 0.15 英寸至 0.45 英寸之间某一数值。每个模具装有传感器以记录熔化压力和温度。调节拉板速度以产生厚度为 0.020 英寸或 0.040 英寸,宽度为 1 英寸的条带。该条带可以再加工成模片。

用双螺杆和单螺杆挤出机制备了样品。Werner & Pfleiderer 公司的 30 毫米双螺杆挤出机基于同步旋转相互啮合的双螺杆系统。为了尽量减少加工过程中 Polyox 和洗必太的分解,双螺杆只包括两个高剪切力的捏和部件,其余的都是低剪切力的传送螺杆部件;螺杆速度与加工温度都降至最低。混合物加料是用一台 K-Tron 双螺旋加料器(型号为 T-20)。

另一种办法是采用装备有五马力驱动电机的 Haake 型 3/4 英寸单螺杆挤出机。在制备最适用的基体材料时,挤出机的操作条件为:螺杆速度 35 转/分,机筒压力 70 磅/平方英寸,模具压力 80 磅/平方英寸,机筒温度 113℃,冲模温度 113℃。

物料混合加入到上述两种挤出机之一,产生的条带被拉引到一块平板,所用的 Farris 拉板机的速度为 3 或 4 英尺/分之间使条带上的张力尽

量低。条带在放入 PVC 管道中板上冷却,冷却的办法是以 10 立方英尺/分左右的速率往管道中吹送干燥的压缩空气。制成的产品应保存在凉爽、干燥的房间中。

所述的基体材料也可以用其它的常用工艺制成,例如注模法,浇铸泡沫分配机,反应注模法。此外,双色注模也可以用来制造牙刷/基体材料复合件。

牙刷制作

包含持续缓释基体材料的牙刷按以下步骤制作:

1. 模制牙刷把,在牙刷头部留有放置膜片用的凹槽。
2. 将前面制得的条带切成最大宽度为 39/64 英寸的两个条带。切割时用胶带固定物料以防伸长。
3. 根据牙刷上准备采用的毛束分布图案,用 Dake 芯轴平板机在条带上冲出一组孔。
4. 从条带上切下所需尺寸的膜片,将膜片粘合到牙刷的头部。
5. 用标准方法把鬃毛附着到牙刷头部。

持续缓释性能的测试

本发明的持续缓释基体材料可按下述步骤测试其长期释放分布情况。

首先,在 2 至 40 微克/毫升浓度范围内绘制出二葡萄糖酸洗必太在蒸馏水中溶液的标定曲线图。以三份样品平行进行释放研究;步骤归纳如下:

1. 用随机取样法从条带上切下样品(1/2 英寸×1 英寸)。
2. 将样品放入 250 毫升的烧杯中,再将烧杯放入带摇动的水浴中(37℃,80 转/分)。
3. 移取 5 毫升蒸馏水至每个烧杯中。
4. 5 分钟后将样品从烧杯中取出,用紫外分光光度分析法测定释放溶液中洗必太含量。
5. 这一套步骤对 100 次释放周期重复进行。

较好的条带在长期使用过程中呈现优良的洗必太释放特性。较好的条带的组成以及它们经 100 次使用后的释放性能归纳在下面的表中。表中的 EVA 是指上面讨论的较适用的乙烯乙酸乙烯酯;Polyox 是指较好的 WSRN-750,或者是 60:40 的掺合物(60%促凝剂级的 Polyox,40%来自联合碳化物公司的 WSR N-750);CHG 代表二葡萄糖酸洗必太;“S”指单螺杆挤出制备的膜片,“T”指双螺杆挤出的膜片;[CHG](ppm)代表 100

次释放时释出溶液中以 ppm 表示的 CHG 浓度;60m(60 目)或 18m(18 目)是指所用二葡萄糖酸洗必太的粒度(未列出粒度者则表示该二葡萄糖酸洗必太在冷冻干燥后未作筛分)。经过 100 次使用之后,所有的模片仍以高于 1ppm 的浓度释出。最适用的基体材料为 2 毫米厚,包含 60% EVA,15% Polyox WSR N-750,和 25% 二葡萄糖酸洗必太。

组成 (%)

厚度

(mm)	EVA	Polyox	CHG	(CHG) (ppm)
1.0	70	15 (60:40)	15 ICI	5.51
1.0	65	15 (60:40)	20 ICI	6.49
1.0	70	15 (N-750)	15 ICI	20.98
0.5	70	15 (60:40)	15 ICI	1.32
0.5	70	15 (N-750)	15 ICI	1.57
0.5	70	15 (N-750)	15 ICI	2.19
0.5	70	15 (N-750)	15 ICI	2.53
1.0	65	20 (N-750)	15 ICI	8.63
1.0	60	25 (N-750)	15 ICI	12.41
1.0	50	35 (N-750)	15 ICI	7.04
1.0	70	15 (N-750)	15 ICI	7.84
1.0	70	15 (N-750)	15 ICI	23.15
1.0	70	15 (N-750)	15 ICI	2.73
1.0	70	10 (N-750)	20 ICI	21.38
1.0	65	15 (N-750)	20 (60m ICI)	17.59
2.0	70	15 (N-750)	15 (Pliva)	12.43
2.0	65	20 (N-750)	15 (60m ICI)	7.62
2.0	70	15 (N-750)	15 (60m ICI)	11.20
2.0	70	15 (N-750)	15 (18m ICI)	6.78
2.0	70	15 (N-750)	15 (60m ICI)	9.10
2.0	65	20 (N-750)	15 (60m ICI)	9.08
2.0	70	15 (N-750)	15 (Pliva)	1.53
2.0	60	15 (N-750)	25 (60m ICI)	50.76
2.0	65	15 (N-750)	20 (60m ICI)	7.67
2.0	60	15 (N-750)	25 (60m Pliva)	9.83
2.0	55	15 (N-750)	30 (60m Pliva)	7.10
2.0	60	15 (N-750)	25 (60m ICI)	63.00
2.0	55	10 (N-750)	35 (60m Pliva)	15.78
2.0	60	15 (N-750)	25 (18m ICI)	62.34
2.0	60	15 (N-750)	25 (60m Pliva)	47.22
2.0	60	15 (N-750)	25 (Pliva)	72.63
2.0	60	15 (N-750)	25 (Pliva)	29.72
2.0	60	15 (N-750)	25 (ICI)	54.53
2.0	60	15 (N-750)	25 (ICI)	31.37
2.0	60	15 (N-750)	25 (60m Pliva)	61.24
2.0	60	15 (N-750)	25 (60m Pliva)	60.03
2.0	60	15 (N-750)	25 (60m Pliva)	60.43

14

II. 含洗必太的双层模片

较好的单层模片一般包含50%(重量)以上的水不溶性载体树脂(EVA)以获得较好的机械性质和加工性能。这在某种程度上限制了基体材料中所能包含的洗必太的量。改用双层模片则可使模片与水及唾液主要的接触部分含洗必太的量提高。第一层是外层,含较少的乙烯乙酸乙烯酯和较多的聚环氧乙烷及洗必太。第二层是内层,其组成与较好的单层实施方案中相同,但是第二层也可以只包含乙烯乙酸乙烯酯。较好的双层基体材料在其内层中包含65%的乙烯乙酸乙烯酯,15%的 *Polyox*, 和20%的二葡萄糖酸洗必太,在其外层中包含30%的乙烯乙酸乙烯酯,25%的 *Polyox*, 和45%的二葡萄糖酸洗必太。内层至少应有60%的载体树脂;外层则可包含高达50%的洗必太。

在与水接触时外层可释出较高剂量的洗必太,但由于第二层提供了必要的支承而仍具有较好的强度与加工性能。外层损耗后,内层中的微生物杀灭剂也会释出。外层厚度以0.25至3毫米较好,内层厚度则以0.1至0.5毫米为宜。

双层模片可用通常的复合挤出或复合注模法生产,所用的两种混合物也不同。也可以是先挤出一层,然后在已挤出的层上用热成型/压缩模制或层压形成另一层。

另一种双层实施方案中的外层只包含载体树脂及微生物杀灭

剂。较适用的微生物杀灭剂二葡萄糖酸洗必太可溶于水，但溶液程度不及水溶性的聚环氧乙烷。由于外层含有大量的微生物杀灭剂，因此即使没有水溶性聚合物帮助，也有足够的杀菌剂从基体材料中溶解下来形成足够高的杀菌剂剂量。

III. 含着色剂的模片

能指示损耗程度的模片宜为双层，每层含有不同的着色剂。外层含水溶性聚合物（以聚环氧乙烷，聚乙二醇，或聚乙烯醇较好）和着色剂（以能被水浸出的着色剂较好）；水不溶性载体树脂可用可不用。内层含水不溶性载体树脂及第二着色剂，例如二氧化钛，它可以提供纯白色外观。应选择不同的着色剂以提供鲜明的对比，这样当外层中的着色剂随时间而不断浸出时，用户就能清楚地看出颜色的变化。

含着色剂的双层模片的制造方法与前面讨论过的含杀菌剂的双层模片的制造方法相同。

较好的损耗指示模片如图 2a 所示，包括一个外层 22（其中含有在使用中释出的着色剂），和一个内层 24，使用时内层是贴近牙刷的。内层 24 中含有二氧化钛。

其它双层模片实施方案示于图 2b 至图 2f 中。在这些方案中，外层 26 均不含着色剂，内层 28 则包含一种非白色的着色剂。这些方案中的外层宜只含水溶性聚合物；当使用中外层溶解下来时，第二层中的着色剂就能被看见，或者更容易被看到，这就提供了牙刷损耗程度的某种指示。

16

在图 2b 中,模片包括大小相近的平形外层 26 和平形内层 28。反复使用中外层 26 溶解下来,使用者目光向下观察与牙齿接触的鬃毛表面时就会见到内层 28 中的着色剂。

在图 2c 中,模片内层 28 有若干凸起部分 30 伸入外层 26 的槽中。当外层 26 溶解时,含有色剂的凸起部分 30 就能被使用者看到(呈现为鬃毛根部的条纹形状)。图 2d 中所示的为类似的实施方案,只是凸起部分 32 是沿着外层 26 的外缘。在这一方案中,当外层 26 溶解时,如果使用者目光向下观察与牙齿接触的鬃毛表面,就会看到模片边缘上的有色条带。

在图 2e 和 2f 中所示的是又一种模片,它包括被外层 26 充分包围的内层 28,但表面 34 并未包围,模片在该表面处与牙刷头贴合。当外层 26 溶解时,从两侧和顶上就能看出内层 28 来。

其它形式的基体材料没有图示表示,但它们可以是在基体材料中内层仅仅就是像凸起部分 30 那样的两个窄条;或者是在基体材料中内层向上凸起若干圆柱形部分伸入到外层中。后一种圆柱凸起方案中,当外层溶解时,所看到的内层就是若干有颜色的圆点。

以下实施例是用带有复合挤出冲模的两台 3/4 英寸挤出机制做的双层模片,其结构如图 2a 所示,厚度约为 10 毫米。

实施例 A

模片的第一层由 44.6% 的乙烯乙酸乙烯酯 (Elvax 360), 44.5% 的 Polyox N-750, 10% 的聚乙二醇 (Dow E 4500), 和 0.9%

的深蓝色颜料(FD & C 二号蓝,含 35%至 42%铝润滑油,可从密苏里州圣路易斯的 Warner Jenkinson 公司买到)构成。第二层由 99.5%的 Elvax 360 和 0.5%的二氧化钛构成。将模片浸入水中 24 小时,开始时的深蓝色变成浅蓝色。

实施例 B

模片的第一层包含 49.5%的 Elvax 360,49.5%的 Polyox N-750,和 1%的深蓝色颜料。第二层与实施例 A 中相同。24 小时水中浸泡试验结果也一样。

实施例 C

模片的第一层包含 99%的聚乙烯醇和 1%的深蓝色颜料,不含载体树脂。第二层与其它两个实施例中的相同。用此膜片进行 24 小时水浸泡试验时,模片起始的深蓝色变成了白色。

其它实施方案

其它实施方案,例如,可以用其它不溶于水的聚合物作为水不溶性载体树脂。为了确定某种聚合物是否可以在本专利申请书的含义下用作水不溶性载体树脂,就要制作模片,这种模片含有 60%的该种聚合物, 15%的 Polyox WSR N-750,和 25%的二葡萄糖酸洗必太。厚度为 2 毫米的基体材料试样(1/2 英寸×1 英寸)放入 250 毫升的烧杯中,随后将烧杯放入摇动水浴中 8 小时(37℃, 80 转/分)。如果基体材料在水浴中保持其结构完整性,不碎裂,则该聚合物就可作为水不溶性载体树脂。可以代替 EVA 用作水不溶性载体树脂的具体的聚合物的例子有:HytreI G-4074

(可从杜邦公司买到的一种聚酯); *Hytrel 4056* (亦可从杜邦公司买到的聚酯弹性体); *Vestenamer 8012* (TPE, 可从美国 *Huls* 公司买到); *Rimplast Psw 2159* (可从 *Petrarch* 系统公司买到的硅氧烷); *Prolytropes* (可从 *A. Schulman* 公司买到的乙烯/丙烯掺和物); *Millathanes* (可从 *Millathane* 公司买到的聚氨酯); *Kraton G-7680* (可从壳牌化学公司买到的苯乙烯/橡胶); 以及 *Santoprene 101-55* (可从孟山都化学公司买到的聚烯烃掺合物)。 *Prolytropes* 和 *Kraton G-7680* 更为适用, 因为它们的加工温度较低, 分别为 29°C 和 57°C。其它可用作水不溶性载体树脂的聚合物大类的例子有聚氨酯类, 聚碳酸酯类, 聚酯, 聚乙烯类, 聚丙烯类, 聚苯乙烯类, 和聚氯乙烯; 以聚氨酯类, 聚乙烯类和聚苯乙烯类更为适用, 因为这些加工温度较低的聚合物品种较易得到。

此外, 也可以用其它水溶性物质代替基体材料中的 *Polyox*。为了确定某种材料是否是本专利申请书含义下的水溶性物质, 也要先制做出模片, 其中含有 80% 的 *EVA* 和 20% 的所述材料。将厚度为 2 毫米的基体材料样品 (1/2 英寸 × 1 英寸) 放入 250 毫升的烧杯中, 再将烧杯放入摇动水浴中 8 小时 (37°C, 80 转/分)。经过这段时间处理后, 取出基体材料, 将处理后基体材料的显微照片 (放大 350 倍) 与处理前基体材料的显微照片 (放大 350 倍) 相比较。如果处理后在基体材料中形成通道或孔隙, 则该材料为水溶性物质。其它可用的水溶性天然聚合物包括: 琼脂; 角叉菜胶; 玉米淀粉; 瓜耳树胶; 阿拉伯

树胶；刺梧桐树胶；黄耆树胶；刺槐豆胶；土豆、小麦和大米淀粉；木薯淀粉；酪蛋白；果胶和藻酸钠。可用的改性的天然聚合物包括：阳离子淀粉；葡聚糖；羟烷基淀粉；羟乙基和羟丙基纤维素；甲基纤维素；羧甲基纤维素钠；黄原胶(*xanthan gum*)；明胶；和羧甲基淀粉钠。适用的合成聚合物有：聚乙烯醇；阳离子树脂和季铵化合物；聚(*N*-乙烯基-2-吡咯烷酮)；乙烯醚聚合物；苯乙烯-马来酐共聚物；乙烯-马来酐共聚物；亲水胶；以及聚合型表面活性剂。也可以采用无机盐类(如 *EDTA*, *NaCl*, *Na₂CO₃* 和 *KCl*)及填料。

可用以代替二葡萄糖酸洗必太的微生物杀灭剂包括抗生素(如放线菌光素、金霉素、四环素、链霉素、卡那霉素、新霉素、尼达霉素、杆菌肽、红霉素、青霉素、莱柯霉素(*rancemycin*)、短杆菌肽、萨腊霉素和多粘菌素 *B*)；以及抗菌酶类(*antiplaque enzymes*) (如粘多糖酶、胰酶、真菌酶、蛋白酶-淀粉酶、葡聚糖酶、莫姆酶(*moim-nase*)、黄豆直链淀粉酶(*zendium*)、淀粉葡糖苷酶和葡糖氧化酶。其它可用的常见杀菌剂包括：酚类化合物例如，苯酚、百里酚、2-苯基苯酚、己基间苯二酚，防腐剂如百里酚、桉叶油素、薄荷醇、水杨酸甲酯；联吡啶例如辛烯吡啶(*octenidine*)；咪啶例如己烯咪啶(*hexetidine*)；卤素例如碘、碘递体、氟化物；季铵盐例如十六烷基吡啶鎓氯化物、苯基乙基鎓氯化物(*benzethonium chlorido*)、溴化杜灭芬；氧化剂例如，过氧化物、过硼酸盐；草药提取物例如血根草碱；重金属盐例如，银、汞、锌、铜、锡；以及洗必太之外的其它双缩二脲啶

类例如解毒啉(*alexidine*)。当然也可以用洗必太的其它盐类如二乙酸盐及二盐酸化物代替二葡萄糖酸洗必太。

此外所述的基体材料也可以其它方式应用,例如用基体材料小颗粒渗入到牙刷鬃毛中;将基体材料塞入牙刷头部的毛束孔中,然后在孔中植入鬃毛;或者将基体材料涂覆在牙科用的绪丝上。基材也可以贴合到牙刷上植有鬃毛的头部的背面。另外也可以设计成使基体材料放入口腔中保留较长时间,例如做成小环包在牙齿周围。

模片可以设计成持续缓释,但使用 100 次以后,不再释出 1ppm 以上剂量的洗必太(根据前面所设计的试验方法测试)。例如一次性牙刷一般只用几次就丢弃了,不需要很长的释放寿命。就本发明的目的而言,持续缓释是指按照“较好的实施方案”一节中介绍的步骤进行测试时,10 次使用后(50 次使用后更好)基体材料仍能释放出至少 1ppm 剂量的杀菌剂。

图 2 中所示的双层模片中的任何一种都可以用来提供持续缓释杀菌剂。

另外,其它熟知的常用添加剂如填料、粘合剂、润滑剂和沟流剂也可包含在基体材料中,但是要注意保证这类添加剂不会对杀菌剂释放速率产生不利影响。

说明书附图

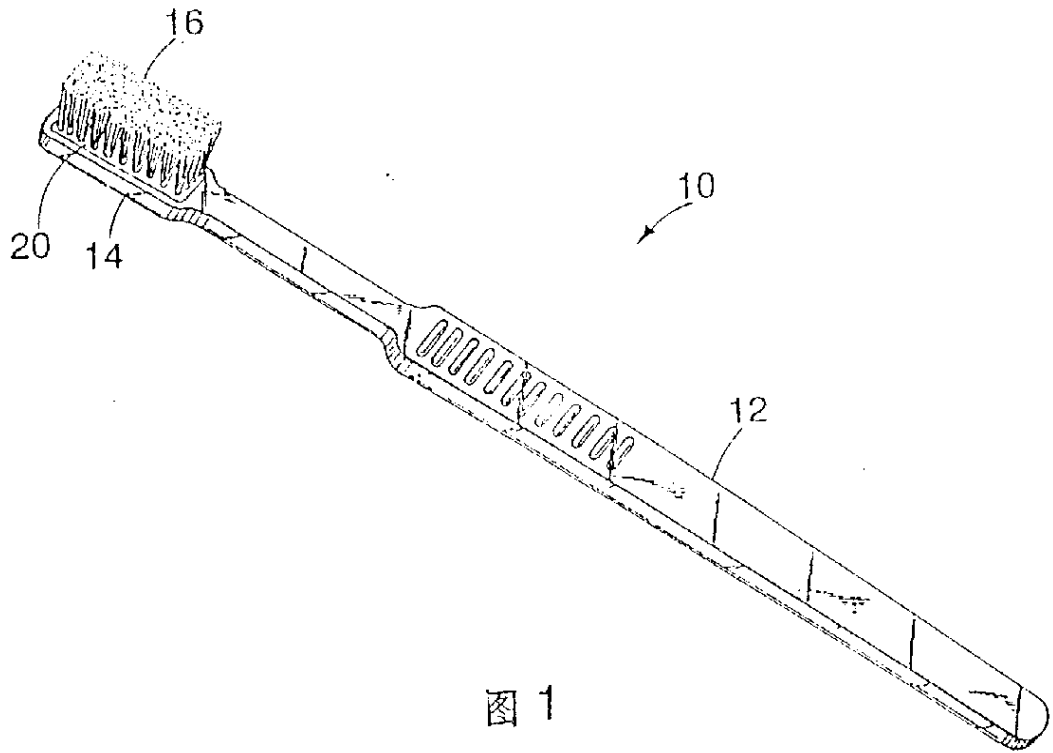


图 1

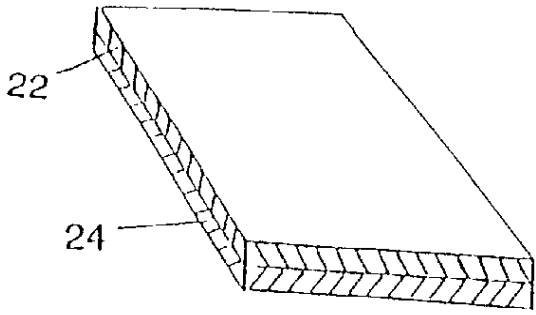


图 2a

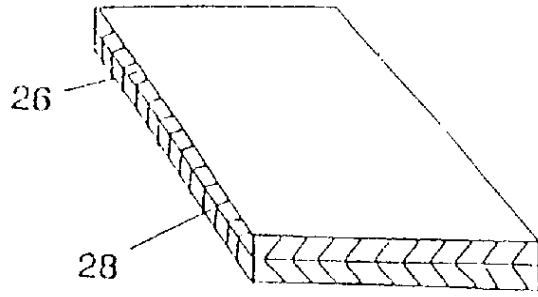


图 2b

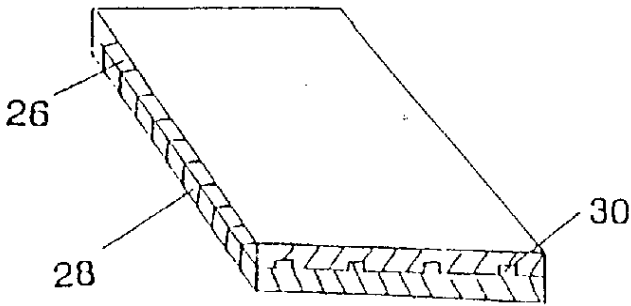


图 2c

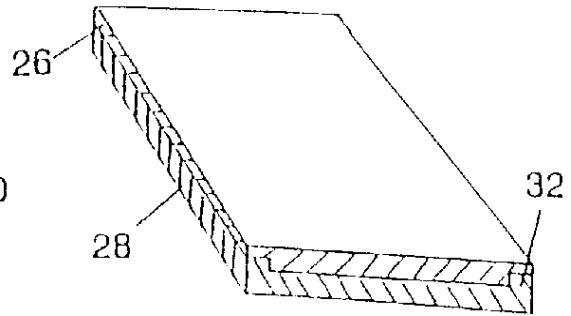


图 2d

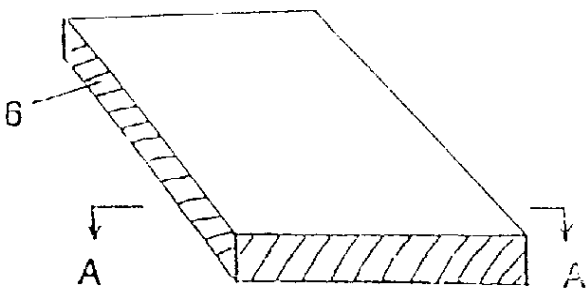


图 2e

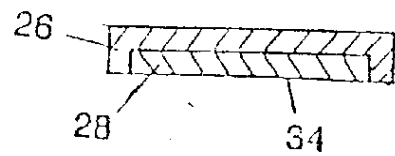


图 2f