

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 8/19 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02156158.3

[45] 授权公告日 2007年2月7日

[11] 授权公告号 CN 1298309C

[22] 申请日 2002.12.11 [21] 申请号 02156158.3

[30] 优先权

[32] 2001.12.11 [33] US [31] 60/340, 769

[32] 2002.11.27 [33] US [31] 10/306, 970

[73] 专利权人 王小兵

地址 美国马里兰州

共同专利权人 森泽绅胜

[72] 发明人 王小兵 森泽绅胜

[56] 参考文献

CA2261278A1 2000.8.4

WO0115554A1 2001.3.8

CN1144193A 1997.3.5

US3996126 1976.12.6

CN2261278A1 2000.8.4

JP7017837A 1995.1.20

US5938915A 1999.8.17

审查员 王晶晶

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 张宜红

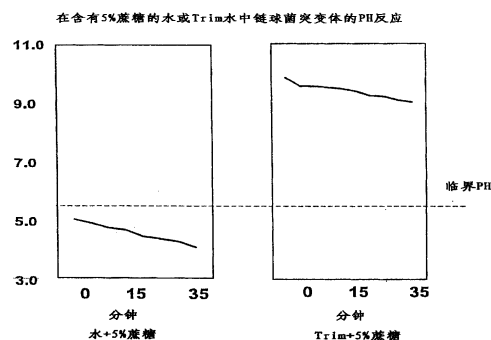
权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 14 页

[54] 发明名称

缓冲剂对牙菌斑酸化的作用

[57] 摘要

本发明提供了一种通过防止在口中形成酸化溶液从而预防或治疗龋齿的 Trim 水配方。Trim 水(碱性)被用作甜食后的漱口水,它可以中和牙菌斑的多种酸并提高牙齿的再钙化。这样,用 Trim 水漱口基本是可以预防牙齿发生龋齿。可以用许多剂型提供 Trim 水,比如漱口水和可饮用的饮料。



1. 一种含有电解水的制剂，其特征在于，所述电解水的氧化还原电势在-150-0mV 的范围内，它是由这样的方式制成的 Trim 水：提供一个带有阳极的阳极室和带有阴极的阴极室的电解水的装置，其中用隔膜将两室分隔开，并在阳极室和阴极室中引入原料水，每对电极上施加的电流为  $0.16\text{mA}/\text{cm}^2$ - $3.2\text{mA}/\text{cm}^2$ ，将阳极和阴极之间的隔膜保持约 0.5 秒-5 秒，以电解原料水，然后从阳极室中取出电解水；

所述制剂是饮料、漱口水、或施用到牙齿上的止龋的制剂，该制剂还含有甜味剂。

2. 如权利要求 1 所述的制剂，其中，所述电解水含有至少一种金属离子。

3. 如权利要求 1 所述的制剂，其中，所述金属离子选自钠、钾、镁和钙。

4. 如权利要求 1 所述的制剂，其中所述的制剂是饮料。

5. 如权利要求 1 所述的制剂，其中所述的制剂是漱口水。

6. 如权利要求 1 所述的制剂，其中所述的制剂是施用到牙齿上的止龋的制剂。

7. 如权利要求 1 所述的制剂，其中，所述甜味剂选自丁磺胺钾、玉米糖浆、右旋糖、氢化淀粉水解产物、果糖、葡萄糖、异麦芽糖、乳糖醇、麦芽糖醇、麦芽糖醇糖浆、甘露醇、山梨糖醇、山梨糖醇糖浆、蔗糖、sucralose、thaumatin 和木糖醇。

8. 如权利要求 1 所述的制剂，其中，所述甜味剂是人工甜味剂。

9. 如权利要求 8 所述的制剂，其中，所述人工甜味剂选自糖精和天冬甜素。

10. 如权利要求 1 所述的制剂，它还含有染色剂。

11. 如权利要求 1 所述的制剂，它还含有碳酸气。

## 缓冲剂对牙菌斑酸化的作用

### 1. 相关技术的对照

本申请要求提交于 2001 年 12 月 11 日的申请号为 60/340,769 的在先申请的优先权，在此并入以供参考。

### 2. 发明领域

本发明提供了一种通过防止在口中形成酸化溶液从而预防或治疗龋齿的 Trim 水配方。可以漱口水和可饮用剂型的形式提供 Trim 水以治疗龋齿。

### 3. 相关技术

龋齿(蛀牙)是一种非常普通的口腔疾病。龋齿通常以白色白垩样区域出现在牙釉质上。这发生在有微生物斑的牙齿上。食物中可发酵的碳水化合物(如糖类)被牙斑菌代谢成酸类(如乳酸)，这使牙齿表面的 pH 值发生变化。如果 pH 足够低且没有被中和，牙齿(主要含有像羟磷灰石之类的磷酸钙晶体)就会溶解或脱钙，从而产生龋齿。该部分牙齿软化致使牙齿结构被破坏从而形成龋齿。如果在早期没有对牙齿进行处理，它就会向牙髓发展，这就需要大范围的处理以保住牙齿。

高糖饮食增加了牙齿腐烂的危险。仅仅吃了一颗糖之后，一些牙齿表面就会发生脱钙，当如果酸在食用糖后的短时间内(40-60 分钟之内)被中和，就可以避免这种危险(再钙化)。这种中和或缓冲可在牙菌斑中由产氨菌的自然发生。如果经常食用糖，尤其是经常吃甜食的儿童，牙菌斑 pH 的中和以及再钙化就不会发生。如果后面的过程持续几个月牙齿就会生洞。经常食用甜食还会使牙菌斑中的微生物向更加生酸和耐酸的种类转变。通常将 5.5 或更低的 pH 值作为脱钙作用的临界点。

限制饮食中糖分的摄取可以降低龋齿的发病几率。然而，这对于喜欢糖类的儿童是非常困难的。另一种方法是在进糖之后中和牙菌斑。这已有过试验性的实验，方法是让个体在吃糖后咀嚼无糖的香口胶，这在理论上刺激了唾液的流动并增加了唾液重碳酸盐(唾液中主要的缓冲盐)的浓度。这增加了唾液流量且咀嚼活动还帮助清除口腔中糖的浓度。用这种方法降低龋齿发生已有报道(Scheinin, Acta Odont Scan 33:267, 1975)。然而，在进糖之后咀嚼香口胶有时并不适用，且香口胶需要咀嚼一段时间之后才能增加唾液流量。

### 发明概要

本发明提供了一种通过防止在口中形成酸化溶液从而预防或治疗龋齿的 Trim

水配方。Trim 水(碱)被用作甜食后的漱口水，它可以中和牙菌斑的多种酸并提高牙齿的再钙化。这样，用 Trim 水漱口基本是可以预防牙齿发生龋齿。可以用许多剂型提供 Trim 水，比如漱口水和可饮用的饮料。

Trim 水可被配置在防治龋齿的制剂中以靠近牙齿施用。Trim 水可以是酸性或碱性的。在牙齿附近区域使用的时间可以是约 1 分钟。例如漱口水可漱洗约 1 分钟。较好的，本发明的漱口水或饮料能将牙齿附近的 pH 值保持在 5.5 左右。

通过以下对本发明的描述可以更加全面的了解本发明这些目的以及其它的目的，这里还附有参考附图和权利要求书。

### 附图简述

通过下面给出的详细的描述可以更全面的了解本发明，所给出的附图仅仅是为了阐述而不是限制本发明，其中：

图 1 显示了在含有 5%蔗糖的淡水或 Trim 水中链球菌突变体的 pH 反应。

图 2 显示了用水冲洗一分钟之后#26 牙齿的 pH 反应

图 3 显示了用 Trim 水冲洗一分钟之后#26 牙齿的 pH 反应

图 4 显示了用水冲洗一分钟之后#27 牙齿的 pH 反应

图 5 显示了用 Trim 水冲洗一分钟之后#27 牙齿的 pH 反应

图 6 显示了用水冲洗一分钟之后#28 牙齿的 pH 反应

图 7 显示了用 Trim 水冲洗一分钟之后#28 牙齿的 pH 反应

图 8 显示了用水冲洗一分钟之后#29 牙齿的 pH 反应

图 9 显示了用 Trim 水冲洗一分钟之后#29 牙齿的 pH 反应

图 10 显示了在含有 5%蔗糖的 Trim 水中#26 牙齿的 pH 反应。

图 11 显示了在含有 5%蔗糖的 Trim 水中#27 牙齿的 pH 反应

图 12 显示了在含有 5%蔗糖的 Trim 水中#28 牙齿的 pH 反应

图 13 显示了在含有 5%蔗糖的 Trim 水中#29 牙齿的 pH 反应

图 14A-14L 显示了暴露在链球菌突变体和干乳酪杆菌中的牙齿的一系列 X 射线照片。

### 优选实施例的详细描述

本申请中所使用的“Trim”或“Trim 水”可交换使用。另外，Trim 水在美国专利 5,938,915 中有描述，在描述如何制造酸性或碱性形式的 Trim 水时，将其全文并入以供参考。

一种制造 Trim 水的方法包括以下步骤：提供一带有阳极的阳极室和带有阴极的阴极室的电解水的装置，其中用隔膜将两室分隔开，并在阳极室和阴极室中引入原料水，每对电极上施加的电流约  $0.16\text{mA}/\text{cm}^2$ – $3.2\text{mA}/\text{cm}^2$ ，将阳极和阴极之间的隔膜保持约 0.5 秒–5 秒以电解原料水，然后从阳极室中取出电解的水，这样就可以获得 Trim 水。

一种情况下，电流的范围可以在约  $0.224\text{mA}/\text{cm}^2$ – $1.6\text{mA}/\text{cm}^2$  之间。另一实施方案中，提取的电离水可被煮沸或进一步过滤。Trim 水、煮沸和过滤过的水都包括在内，只要这些水经过上述电流处理即可。

在另一个实施方案中，提取的电解水可被煮沸或进一步过滤。Trim 水、煮沸和过滤过的水都包括在内，只要这些水经过上述电流处理即可。这样，Trim 水就富含电子。

在一个优选的实施方式中，上述电解水含有至少一种金属离子，所述金属离子优选选自钠、钾、镁和钙。

下面描述了评价 Trim 水缓冲潜能的实验和用体外生龋牙菌斑进行的三个实验。实验的设计是为检测作为 1) 进糖后的漱口水；2) 甜饮料的基质；和 3) 对付龋齿的抗龋剂的 Trim 的抗龋潜能。

在体内将 Trim 水暴露在含有重碳酸盐缓冲体系的人唾液中，在冲洗不同时间后测量 Trim 水的 pH 值（表 1）。用酸性或碱性的 Trim 水冲洗 3 分钟后，唾液缓冲盐的 pH 从 11.2(碱性)或 2.94(酸性)变化到了 6-7 之间。用 1 分钟的较短时间冲洗后，即便有蔗糖存在，碱性 Trim 的 pH 仍保持在 9 以上。

使用龋齿模型实验可以看到本发明方法的以下优点。

1. 用碱性 Trim 水冲洗 1 分钟可快速缓冲暴露在蔗糖中的实验性的龋齿牙菌斑。pH 可在 5.5 (这通常被认为是牙釉质开始脱钙的 pH 以上) 保持至少 25 分钟。通常，许多含有糖的食品或饮料可在 25 分钟之内从口中清除。用水冲洗不能提供足够的抗酸作用(图 2-9)。

2. 与含有蔗糖的水相比，Trim 加蔗糖可将 pH 值在 5.5 以上保持至少 25 分钟。当用水冲洗 1 分钟将 Trim 和蔗糖同牙菌斑上清除之后，pH 可继续在 5.5 以上保持 25 分钟。水加蔗糖不能将牙菌斑的 pH 保持在保护范围之内。

3. 用 Trim 漱口不能在活性实验性龋齿的范围(一般保持在 pH4 左右)内大大改变 pH。

因此，经常让口腔暴露在饮料或漱口水形式的 Trim 中可以起到预防龋齿的作用，尤其是在进糖后立即使用。

因此，将 Trim 作为糖饮料的基质要比以水为基质要好。然而，由于在将 Trim 从口中清除之后会有一些残留的糖类的生龋作用，或被脱氧缓冲，建议将其用在无

糖饮料中。这样就不会有发生龋齿了，并且，由于碱性的 pH 提高了牙齿的再钙化作用，它还可以产生抗龋作用。

然而，用 Trim 来抑制活性龋齿或在病变区域内防止生酸似乎不可能。

提供以下实施例仅仅是为了阐述本发明而不是限制。

### 实施例

实施例 1. Trim 水在暴露在蔗糖中的链球菌突变体上的作用

这一实施方案的目的是确定 Trim 是否可以降低链球菌突变体的生酸作用。

作为对照，将洗过的链球菌突变体细胞(GEM) (造成人龋齿的主要病原体)在含有 5%蔗糖的水中温育 35 分钟。用 pH 计检测 pH 的改变。将同样数量的细胞在含有 5%蔗糖的 Trim 水中温育 35 分钟并检测 pH。

在暴露在链球菌突变体 35 分钟之内，含有 5%蔗糖的水的 pH 从 5.02 下降到了 4.06。含有 5%Trim 水的 pH 从 10.4 降到了 9.15。后者的 pH 范围仍在牙齿的完整性范围之内。(脱钙化通常在 pH5.5 以下发生)

实施例 2. 在体内用 Trim 或 Trim 和蔗糖漱口

这一实施例的目的是：1) 在含和不含蔗糖的情况下测试 Trim 对口腔 pH 的作用，以及 2) 确定 Trim 是否可以长时间缓冲唾液菌的生酸。

在体内用含有 10%蔗糖的 Trim 漱口 3 分钟，然后将其吐在容器中，并将其在 37℃下温育 110 分钟。用 pH 计检测 pH。用同样的方法检测含有 10%蔗糖的水的对照溶液。

在体内用 Trim 分别漱口 5、10、15 和 30 秒钟。每次漱口后都将其吐到容器中并测量 pH。用水进行同样的实验。

在体内用含有 10%蔗糖的 Trim 分别漱口 5、10、15 和 30 秒钟。每次漱口后都将其吐到容器中并测量 pH。用水进行同样的实验。

在体内用含有 10%蔗糖的 Trim 漱口 3 分钟后 pH 从 10.33 (Trim 和蔗糖的原始 pH 值) 降到了 6.25。将吐出的含有唾液的漱口水在 37℃下温育 110 分钟后，pH 降到了 5.59。

用含有 10%蔗糖的水进行同样的实验，在体内漱口 3 分钟后，pH 从 5.61 改变到了 6.45。将吐出的漱口水温育 110 分钟后，pH 从 6.45 降到了 5.95。

用酸性 Trim 重复同样的实验，漱口 3 分钟后 pH 从 2.94 改变到 5.45，将吐出的漱口水温育 110 分钟后 pH 变为 5.53。

这些数据显示了当将 Trim 在口中保持 3 分钟时唾液强烈的缓冲潜能。当用 Trim

短时间(最多1分钟)漱口时, pH 仍然较高(表1)

表1. 在体内用20ml Trim 溶液或水溶液漱口

漱口时间	Trim+10%蔗糖 的 pH 值	水+10%蔗糖 的 pH 值	酸性 Trim+10% 蔗糖的 pH 值	Trim 的 pH 值	水的 pH 值
起始	10.33	7.38	2.94	11.20	6.96
5 秒	9.54	6.62		10.34	6.87
10 秒				10.24	6.78
15 秒	(6.98)	6.36		9.81	6.70
30 秒	9.04	6.19		9.27	6.63
60 秒	7.33	6.06			
3 分钟	6.51	6.25	5.45		
漱口后					
5 分钟	6.45	6.21	5.45		
10 分钟	6.53	6.30	5.46		
15 分钟	6.49	6.27	5.48		
20 分钟	6.55	6.31	5.49		
20 分钟	6.55	6.31	5.49		
35 分钟	6.48	6.19	5.51		
50 分钟	6.36	5.59	5.52		
110 分钟	5.95		5.53		

### 实施例 3. 体外龋齿模型

根据龋齿模型系统(Minah, *Pediat. Dent* 20:345, 1998), 将在乳牙中提取的牙冠装载在丙烯酸基座中, 并将其制成适合放在数字 X 射线照相装置(可对连续照射精确定位)夹具的形状。在牙釉质上覆盖一层冷处理的丙烯酸后, 用#330 旋转牙钻在牙齿上钻一个直径为 1.0mm 的圆孔使牙质暴露。将其在链球菌突变体 GEM、I 生物型临床分离物(*S. m.*)和干乳酪杆菌(ATCC 11578) (*L. c.*)中暴露 6 周就会导致龋齿样病变, 采用以下方法: 将装载的牙齿放在和 *S. m.* 一起温育的含有 5.0%蔗糖 w/v 的脑心浸液肉汤(BHI; Difco, Detroit, MI)中。每天更换培养基并在含有 10%CO<sub>2</sub> 的空气中与 37°C 下温育 7 天。第 8 天时, 将装载的牙齿放在和 *L. c.* 一起温育的含有 5.0%蔗糖的 MRS 肉汤(Difco)中。每天用 0.85%的 NaCl(生理盐水)和 5.0%w/v 蔗糖的溶液代替培养基。再培育 97 天。用连续 X 射线照相评价龋齿增加的过程。对病变进行点微生物培养。

将牙齿和生龋细菌的纯培养物一起温育 105 天。随着时间的推移, 龋齿样病变出现在牙齿上(图 14A-14L)。

实施例 4. 用 Trim 或水冲洗 1 分钟对实验性牙菌斑生酸的影响(间接测量牙菌斑

的 pH) 见图 2-9

这一实验的目的是在用 Trim 冲洗 1 分钟后模拟对牙菌斑的生酸的作用。

从温育培养基中取出带有生龋牙菌斑牙菌斑的装载的牙齿，并用 0.85% 的盐溶液(生理盐水)冲洗以除去基质并使糖酵解停止。然后将装载的牙齿在含 5% 蔗糖的 2ml 水中于 37°C 下温育 25 分钟。这一过程模拟了典型的接触生龋基质的饮食。其间用带有 Ross 结合微电极(Orion, Fisher) 的 pH 计(Orion 420A, Fisher Scientific) 测量水的 pH 值。然后将牙齿在 Trim(试验溶液) 或水(对照溶液) 中浸泡 1 分钟，然后将它们放在 2ml 水中并继续检测 pH 值 25 分钟。

在含 5% 蔗糖的水中暴露了 25 分钟的牙菌斑的 pH 从约 6.5 降低至 4.00。用水冲洗 1 分钟后，pH 回到了约 5.00 并在温育 25 分钟之后又回落到 4.00。

用 Trim 冲洗 1 分钟后，pH 升高到约 7.5 并在温育 25 分钟之后又回落到约 5.5。

冲洗一分钟后，Trim 对生龋牙菌斑显然有保护作用，这是因为酸度立即升高到安全的水平且它在临界的 pH5.5 以上保持 25 分钟以上。

实施例 5. 含 5% 蔗糖的 Trim 或水对实验性生龋牙菌斑生酸作用的影响(间接测量牙菌斑的 pH) 见图 10-13

这一实验的目的是检验当暴露在含有生龋基质的 Trim 中时牙菌斑的生酸作用。

将实施例 2 中所述的步骤重复，不同的是，第一次温育时，用含有 5% 蔗糖的 Trim 代替含有 5% 蔗糖的水。然后将所有的牙齿用水冲洗 1 分钟并在随后的 25 分钟内检测 pH 值。

当将含有 5% 蔗糖的 Trim 和生龋牙菌斑一起温育 25 分钟后，pH 从约 10.0 降低到 6.2。当在水中继续温育 25 分钟后在用水冲洗 1 分钟，pH 继续降低到约 5.0。

这些结果证明，如果 Trim 是甜饮料(例如)的基底，当 Trim 饮料在口中存在时牙菌斑的 pH 不会降低到生龋的水平。然而，在用水冲洗或可能吞下后，牙菌斑的生酸作用就会继续。

实施例 6. 用 Trim 或水冲洗 1 分钟对实验性牙菌斑生酸作用的影响(直接测量牙菌斑的 pH)

这一实验的目的是在用 Trim 冲洗 1 分钟后模拟对牙菌斑的生酸的作用。

将实施例 2 中所述的步骤重复，不同的是，用微电极(Wpi 公司，MEPH-3 接触微电极，Londonderry, NH) 直接测量牙菌斑的 pH 值。

在这一实验中，在实验性病变中直接测量 pH。在和 5% 蔗糖温育 25 分钟其间，pH 只有些许下降，从约 4.2 降至 4.0。用 Trim 冲洗 1 分钟后，4 颗牙齿中有 3 颗的 pH 升至约 7.00，并在第二次温育 25 分钟后降至约 4.5。当用对照溶液水冲洗牙

菌斑，并温育 25 分钟后，pH 保持在约 4.00。这一实验似乎证明，Trim 缓冲液在深度龋齿病变中不是非常有效。结果如下(表 2)。

表 2. 用 Trim 或水冲洗 1 分钟对人造龋齿病变生酸作用的影响

温育	#26	#27	#28	#29	温育	#26	#27	#28	#29
原始 pH	3.91	3.85	4.04	4.10	原始 pH	3.91	3.57	3.75	3.42
对照					实验				
水+5%蔗糖					水+5%蔗糖				
0 分钟	4.04	3.97	4.05	4.32	0 分钟	4.10	4.41	4.29	4.20
12 分钟	4.02	4.03	4.10	4.12	12 分钟	4.03	4.05	4.20	4.28
25 分钟	4.03	4.03	4.14	4.10	25 分钟	3.93	4.10	4.17	3.97
用水冲洗 1 分钟					用 TRIM 冲洗 1 分钟				
水					水				
0 分钟	3.92	3.88	4.23	4.13	0 分钟	6.75	4.72	7.25	7.19
12 分钟	3.94	3.98	4.19	4.15	12 分钟	4.83	4.58	4.53	5.27
25 分钟	4.06	3.99	4.11	4.03	25 分钟	4.65	4.26	4.34	4.72

在此全文并入所引用的所有的参考资料都以供参考。

精通这一技术的技术人员应认识到，或用常规的实验即可确定，有许多实例与这里详细描述的本发明的特定实施方案是等同的。这些等同的实例应理解为包含在以下权利要求的范围之内。

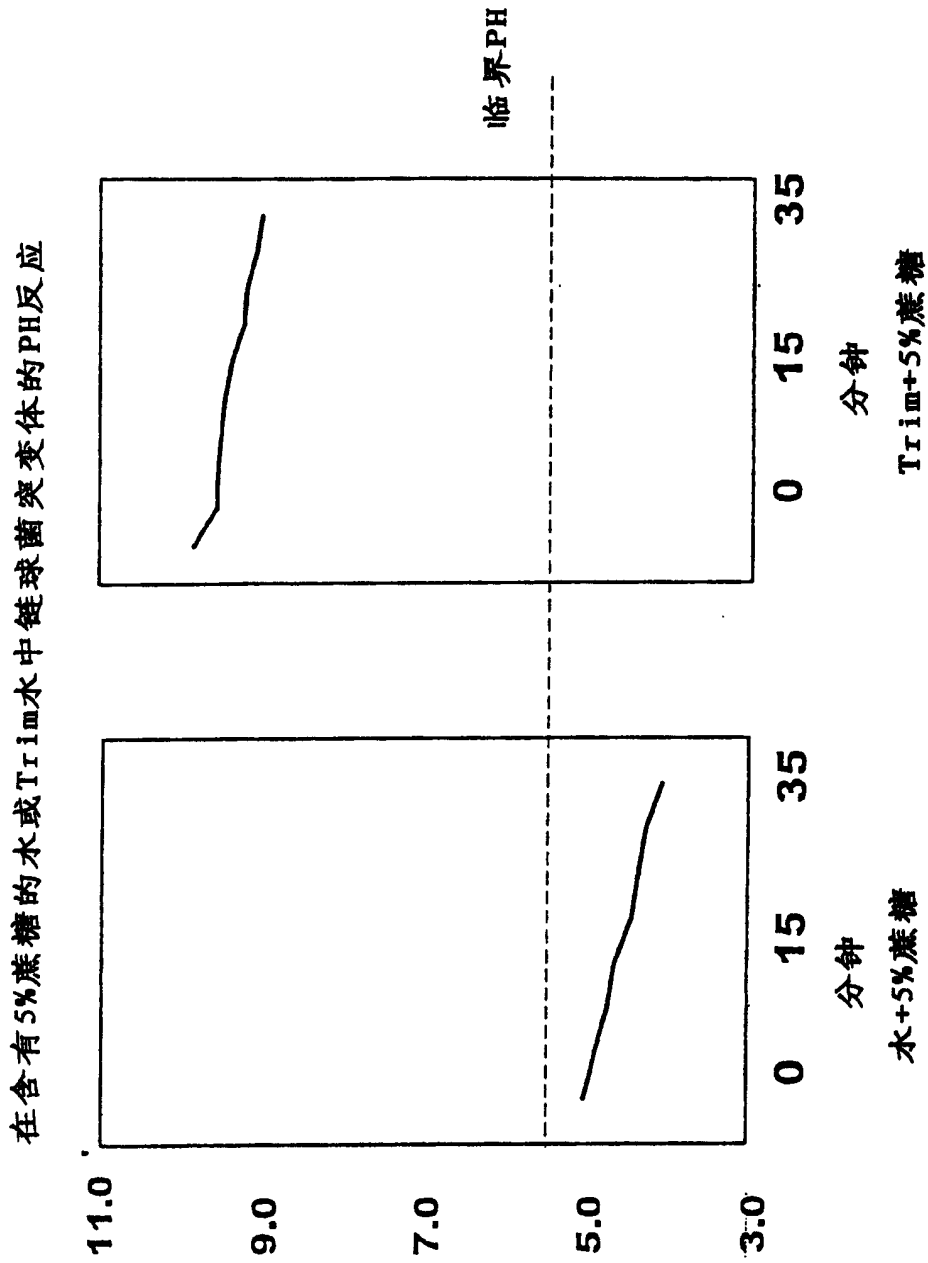


图 1

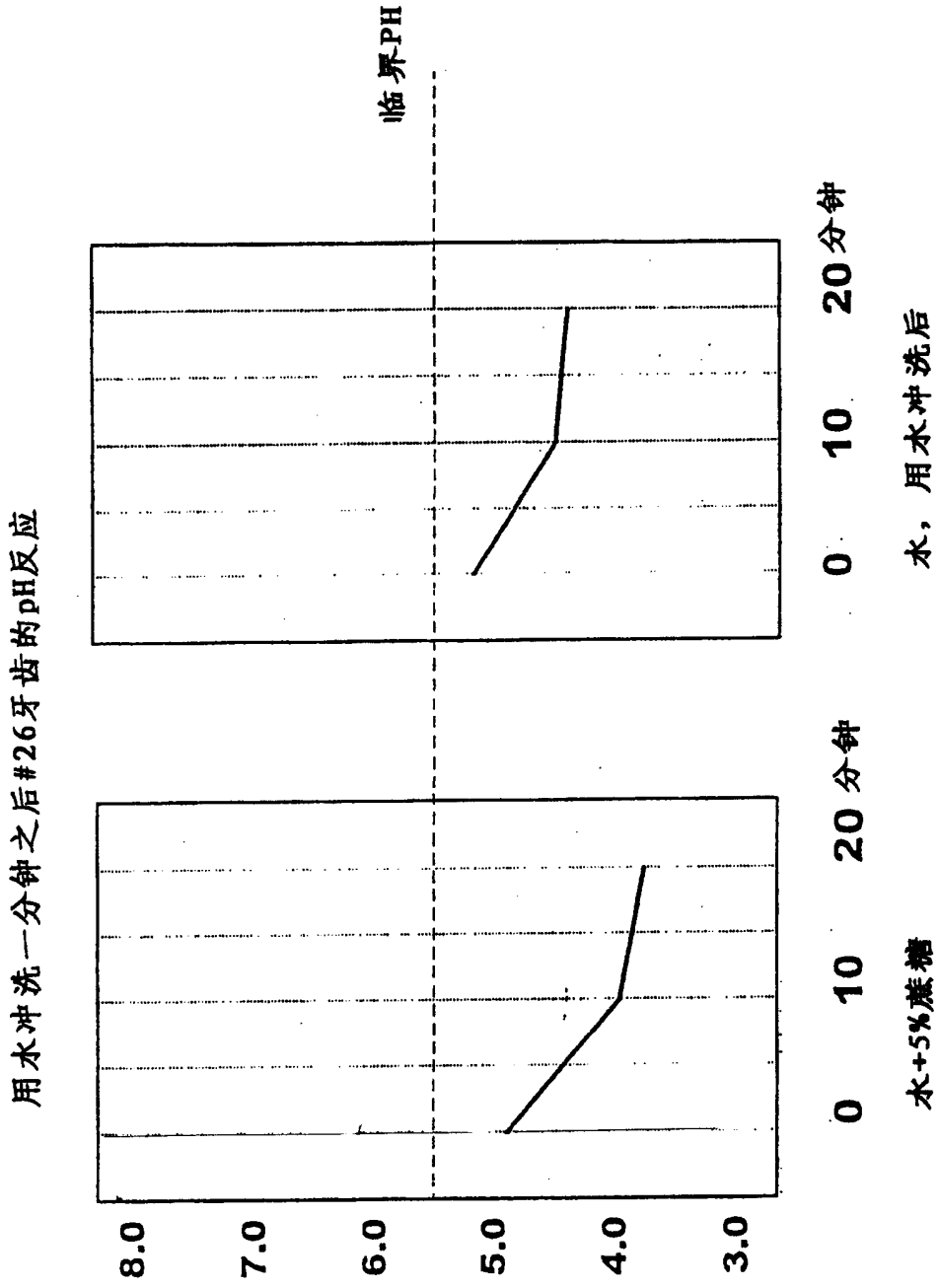


图 2

用Trim冲洗一分钟之后#26牙齿的pH反应

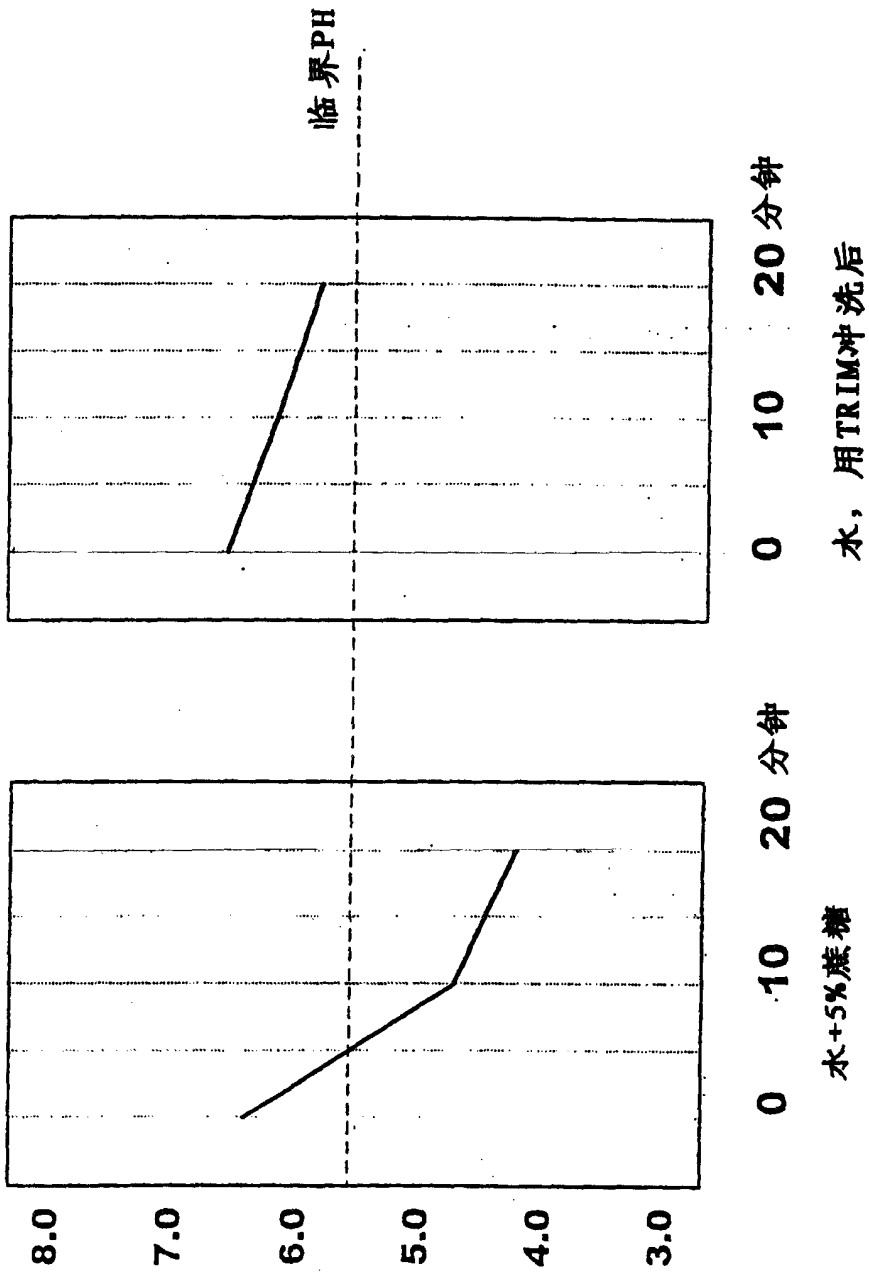


图 3

用水冲洗一分钟之后#27牙齿的pH反应

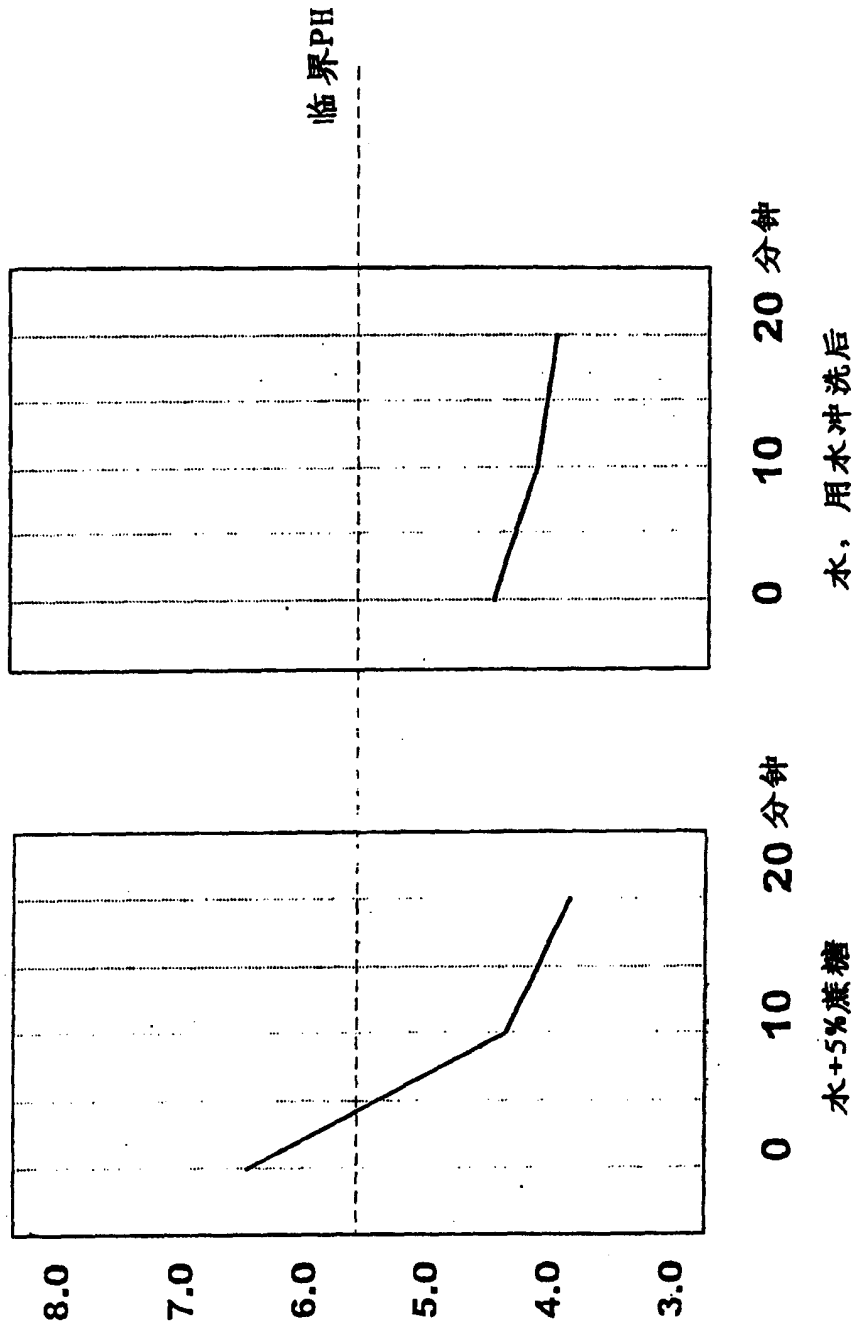


图 4

用Trim冲洗一分钟之后#27牙齿的pH反应

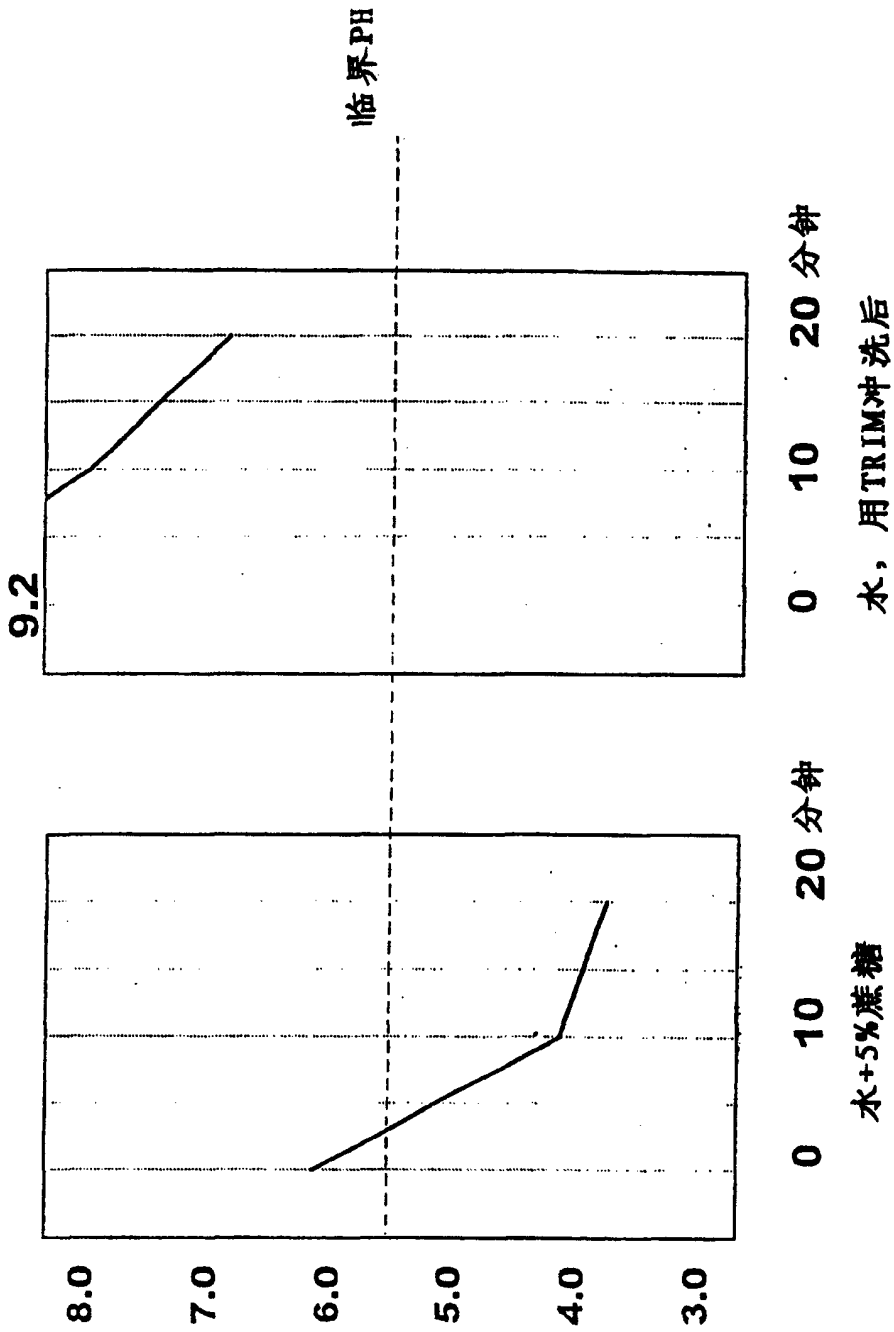


图 5

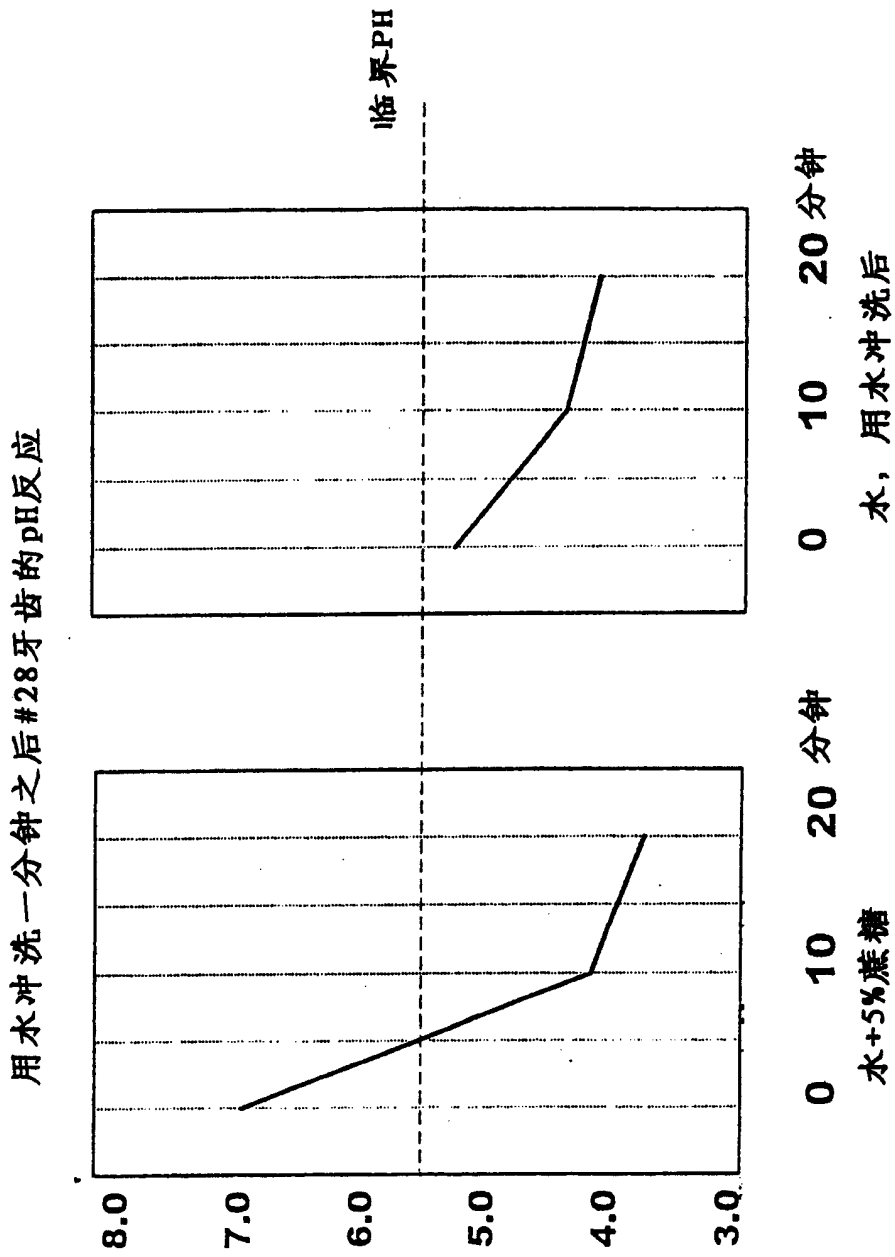


图 6

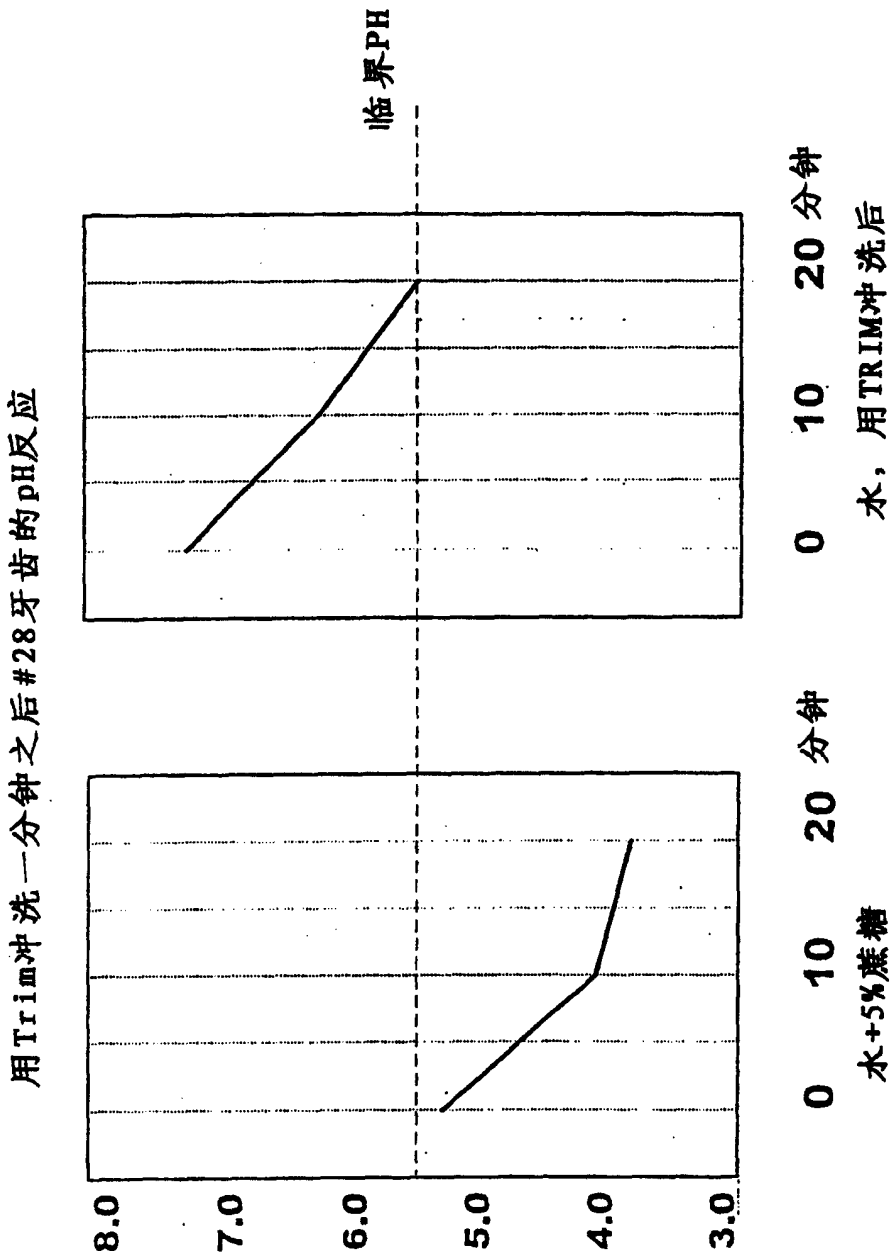


图 7

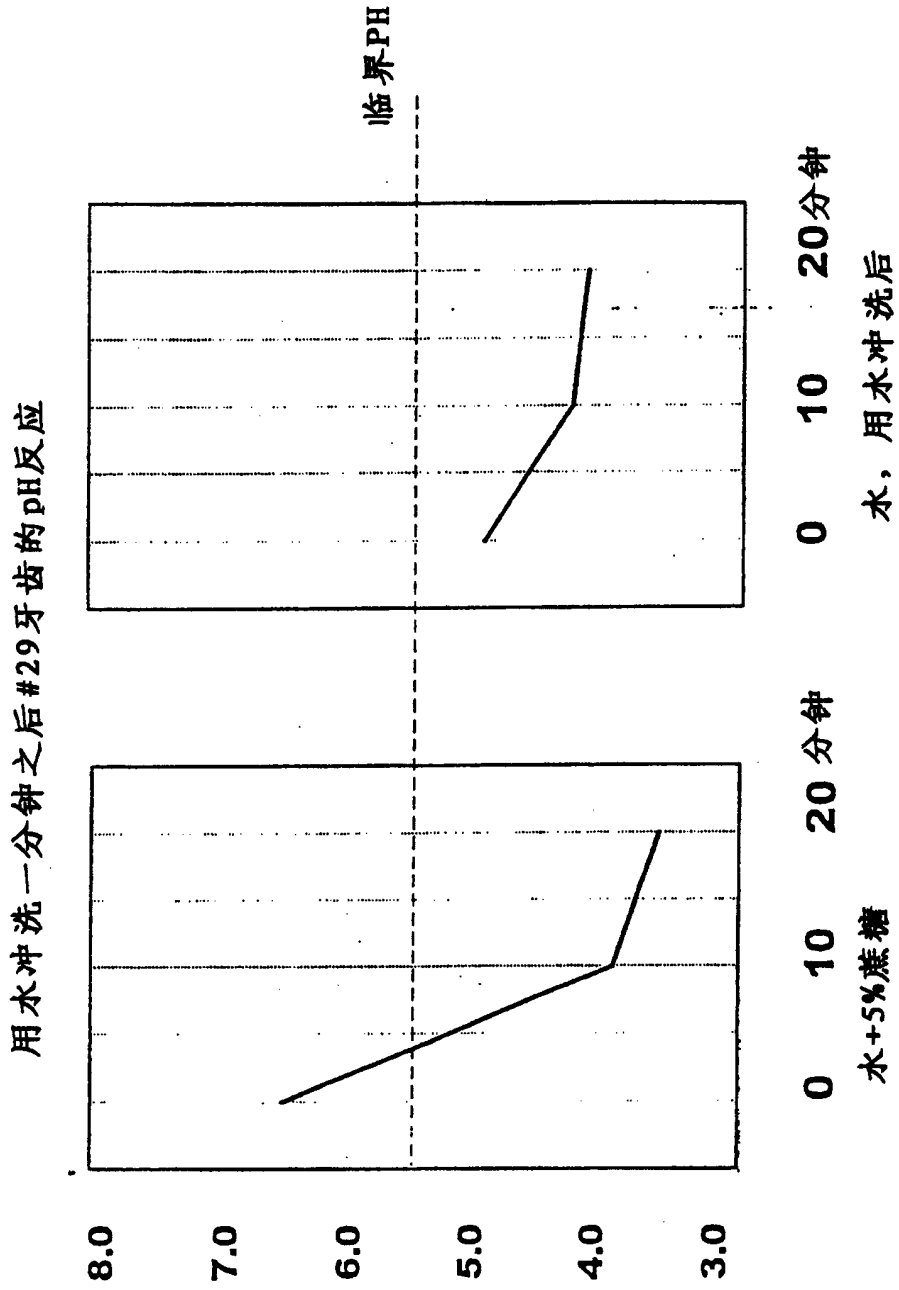


图 8

用Trim冲洗一分钟之后#29牙齿的pH反应

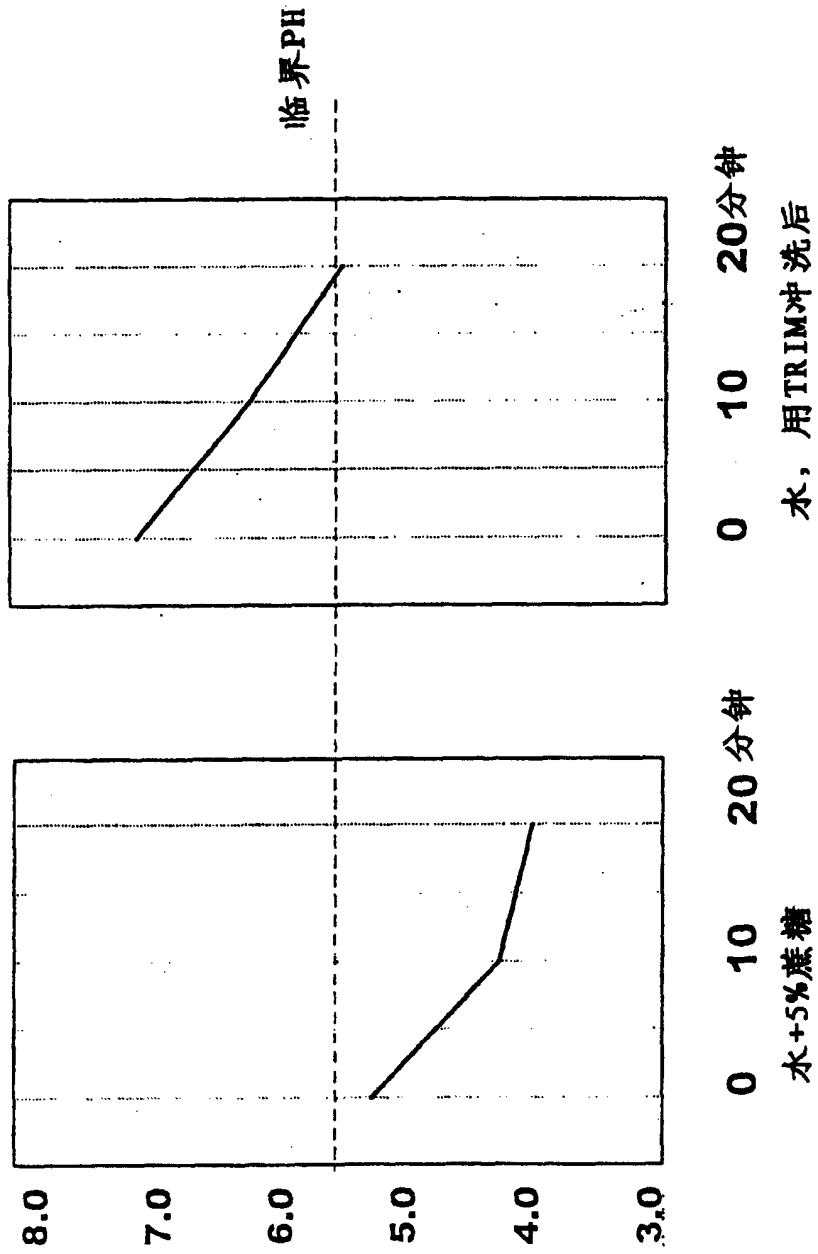


图 9

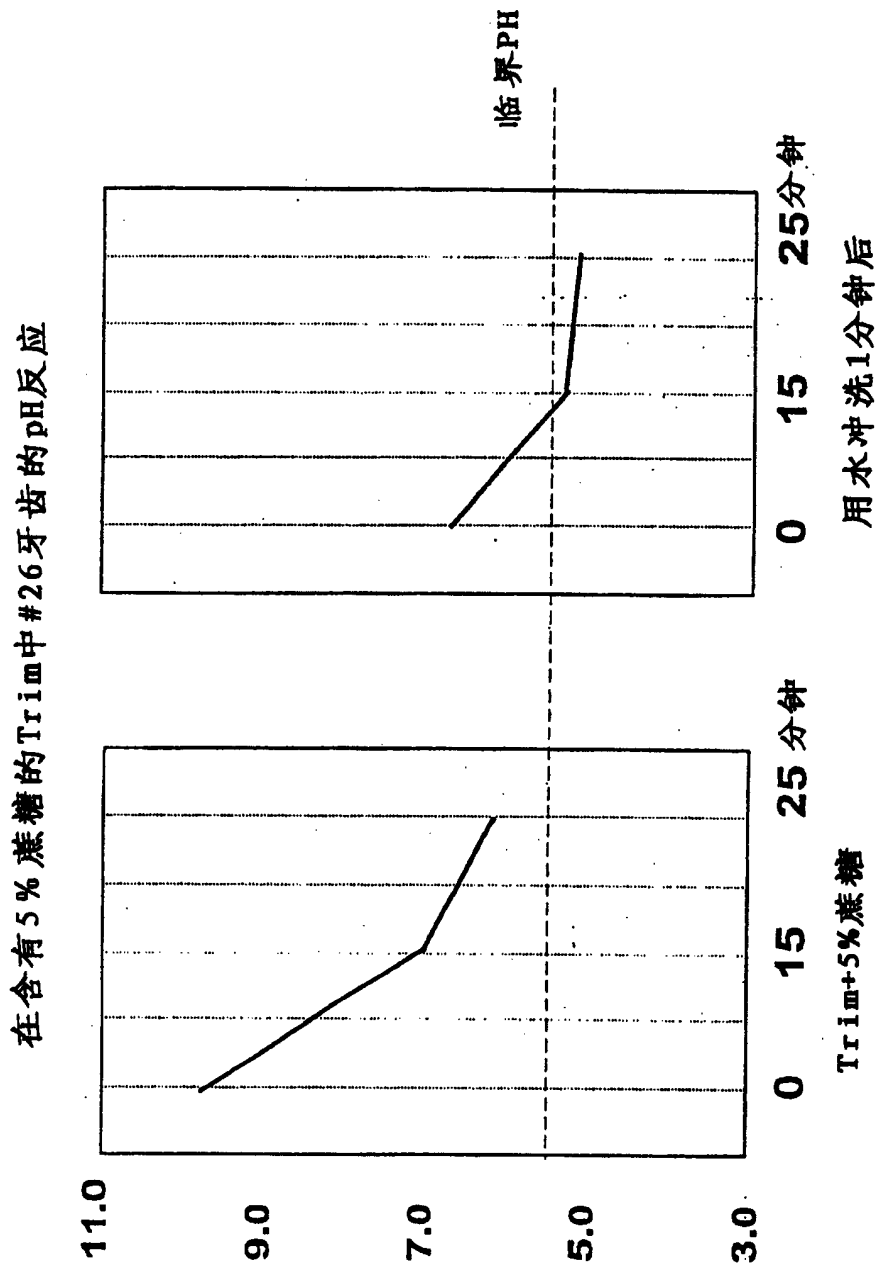


图 10

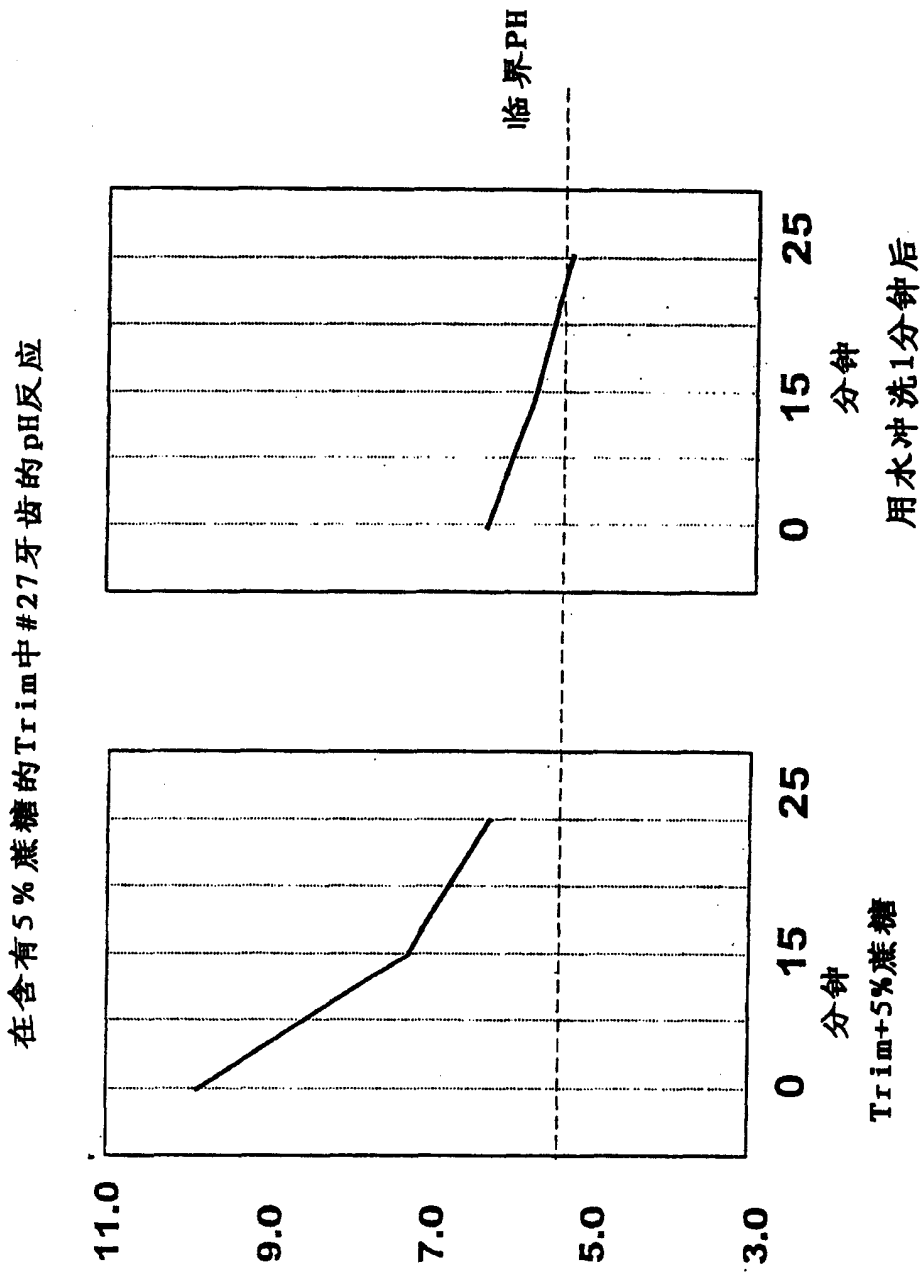


图 11

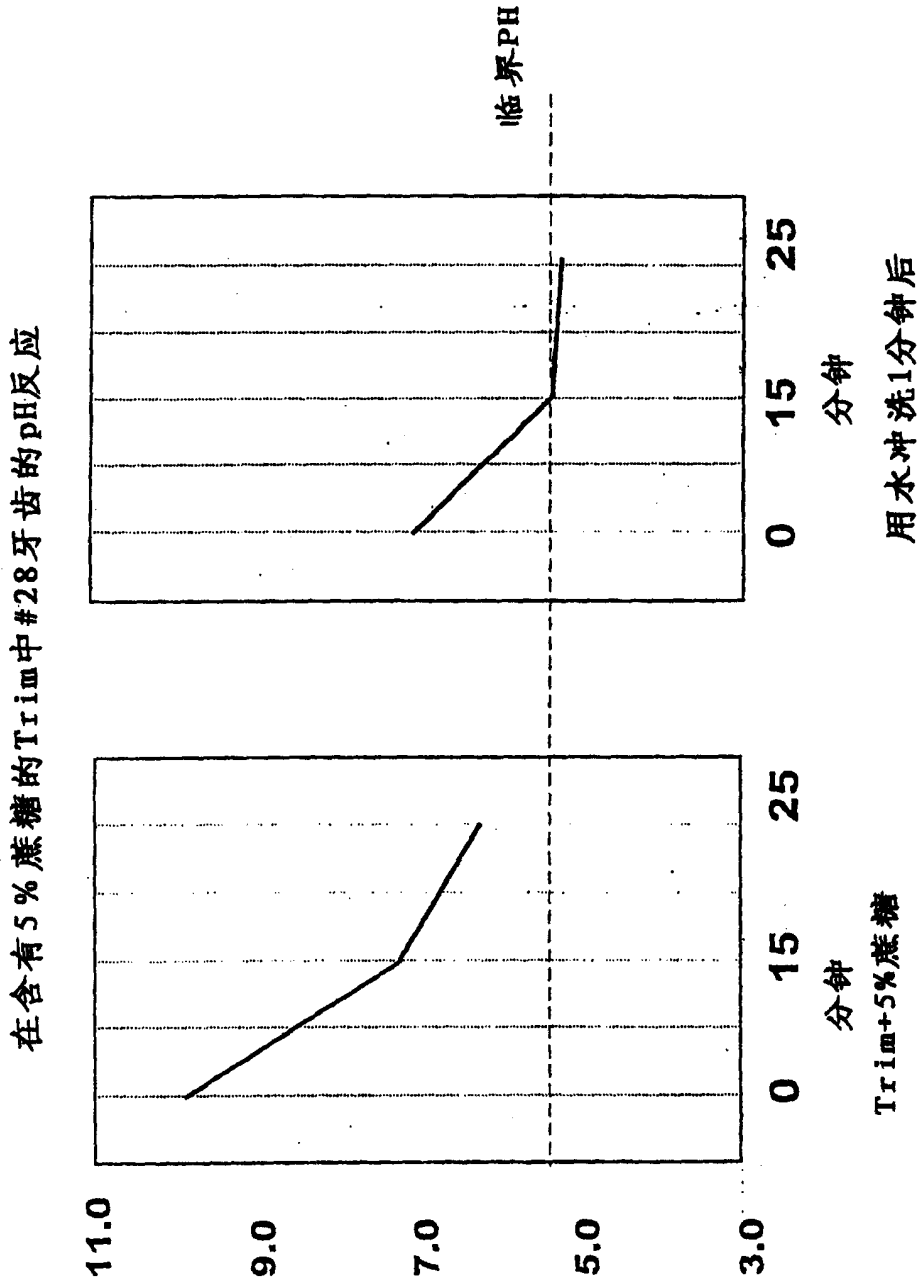


图 12

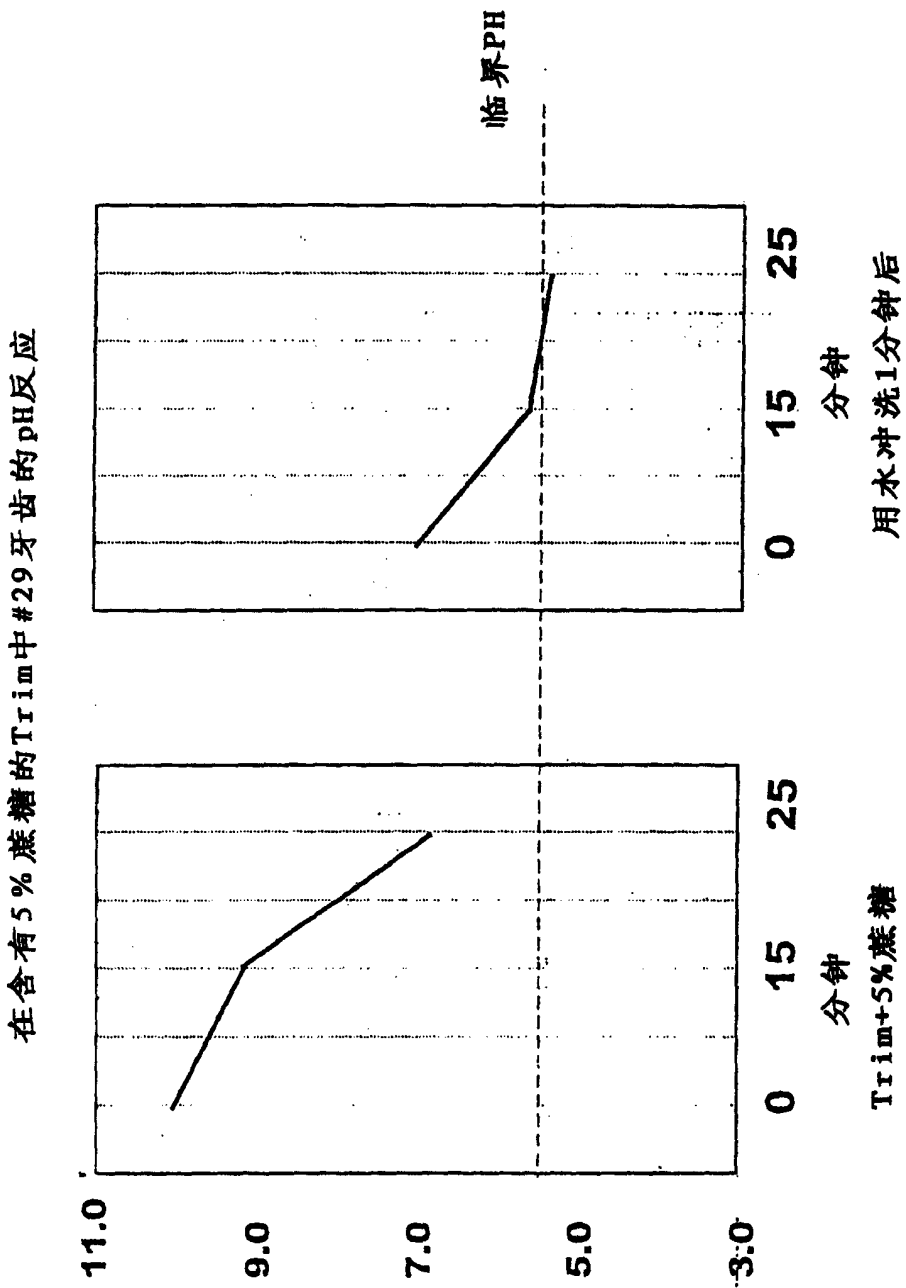


图 13

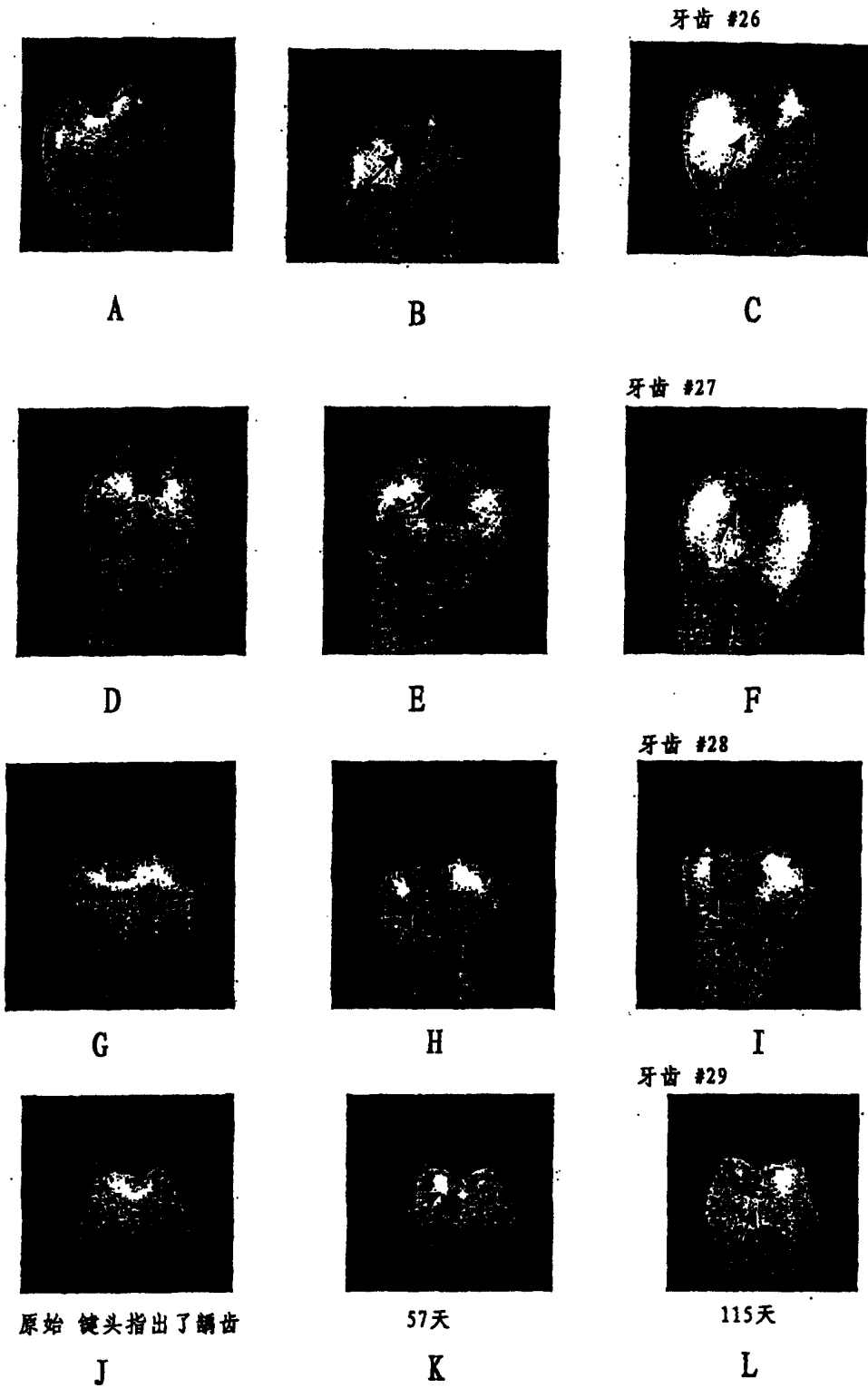


图 14