



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106456515 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580031184.0

(22)申请日 2015.04.10

(30)优先权数据

14/251,220 2014.04.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.12.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/025391 2015.04.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/157683 EN 2015.10.15

(71)申请人 第一牙科产品公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 W·A·麦克黑尔 D·G·布朗

(74)专利代理机构 珠海智专专利商标代理有限公司 44262

代理人 段淑华 刘曾剑

(51)Int.Cl.

A61K 8/90(2006.01)

A61K 8/23(2006.01)

权利要求书2页 说明书23页 附图5页

(54)发明名称

牙釉质保护和修复牙膏

(57)摘要

基本无水的牙釉质保护和牙釉质修复牙膏,其包含:氟化亚锡,钙和亲和剂,所述亲和剂包括:聚二甲基硅氧烷分散在非离子表面活性剂中的乳剂,其中:(a)所述氟化亚锡和钙对牙釉质上存在的生物膜的亲和性,在氟化亚锡的存在下通过钙结合从双齿转变为单齿而得到增强;和(b)与具有相当的或更高氟化物含量的氟化物刷涂处理相比,所述牙膏显示出显著改善的牙釉质保护系数(EPF)和牙釉质修复系数(ERF)值。

1. 基本无水的牙釉质保护和牙釉质修复牙膏,在亲和剂中含有氟化亚锡和钙,其中:

(a) 在存在氟化亚锡的情况下,通过钙从双齿结合向单齿结合的转变,所述氟化亚锡和钙对存在于牙釉质上的生物膜的亲和性得到增强;和

(b) 在存在生物膜的情况下,通过将所述牙膏周期性地施用于牙釉质表面上,分别实现至少约2.5的EPF值和至少约200的ERF值。

2. 根据权利要求1所述的物质成分,其中所述亲和剂选自于聚甲基硅氧烷分散在非离子泊洛沙姆表面活性剂中的乳剂。

3. 根据权利要求1的物质成分,其中所述氟化亚锡和钙中的一些以 CaF^+ 的形式存在。

4. 根据权利要求2所述的物质成分,其中所述亲和剂含有线性聚合聚羧酸盐亲和性增强剂。

5. 根据权利要求4所述的基本无水的牙釉质保护和牙釉质修复牙膏,在亲和剂中含有氟化亚锡和钙,所述亲和剂包括粘度为约10000cs至约250万cs的聚二甲基硅氧烷聚合物的乳剂,其作为非离子表面活性剂连续相中的非连续相。

6. 根据权利要求5所述的牙膏,其中适合于所述牙膏的非离子泊洛沙姆表面活性剂由以下结构式表示:



其中x、y和z的和为125至175。

7. 根据权利要求4所述的牙膏,其中适合于所述牙膏的非离子表面活性剂由以下结构式表示:



其中 $x=76$, $y=25$ 和 $z=56$ 。

8. 根据权利要求1所述的牙膏,其含有未反应的钙和磷酸盐成分。

9. 基本无水的牙釉质保护和牙釉质修复牙膏,在亲和剂中含有氟化亚锡和钙,所述亲和剂包括粘度为约10000cs至约250万cs的聚二甲基硅氧烷聚合物的乳剂,其作为非离子泊洛沙姆表面活性剂连续相中的非连续相,所述亲和剂含有线性聚合聚羧酸盐亲和性增强剂。

10. 根据权利要求9所述的牙膏,其中适合于所述牙膏的非离子泊洛沙姆表面活性剂由以下结构式表示:



其中x、y和z的和为120至150。

11. 根据权利要求9所述的牙膏,其中适合于所述牙膏的非离子泊洛沙姆表面活性剂由以下结构式表示:



其中 $x=76$, $y=0$ 和 $z=56$ 。

12. 根据权利要求9所述的牙膏,其含有未反应的钙和磷酸盐成分。

13. 根据权利要求9所述的牙膏,其中所述非离子表面活性剂选自于具有以下通用结构式的表面活性剂的群组:



其中x、y和z的和为125至175。

14. 基本无水的牙釉质保护和牙釉质修复牙膏,其特征在于,在存在氟化亚锡的情况下钙的单齿-双齿结合;其含有:氟化亚锡,钙和磷酸盐成分,亲和剂乳剂,所述亲和剂乳剂包含作为连续相的非离子泊洛沙姆表面活性剂以及作为非连续相的聚二甲基硅氧烷聚合物;其具有至少约2.5的EPF值和至少约200的ERF值。

15. 根据权利要求6所述的牙膏,其中所述聚二甲基硅氧烷聚合物非连续相构成所述乳剂的高达20%。

16. 基本无水的牙釉质保护和牙釉质修复牙膏,在对生物膜覆盖的牙釉质具有亲和性的亲和剂中含有稳定的氟化亚锡和钙,其中:

(a) 在存在稳定的氟化亚锡的情况下,通过亲和性增强剂和通过钙从双齿结合向单齿结合的转变,所述氟化亚锡和钙对所述生物膜的亲和性得到增强;和

(b) 所述氟化亚锡在从所述亲和剂释放时转化为 CaF^+ 部分,其分别实现至少约2.5的EPF值和至少约200的ERF值。

17. 根据权利要求1所述的牙膏,其中在从所述亲和剂释放时,所述氟化亚锡包括在所述钙单齿结合至存在于牙釉质上的所述生物膜时的 CaF^+ 部分。

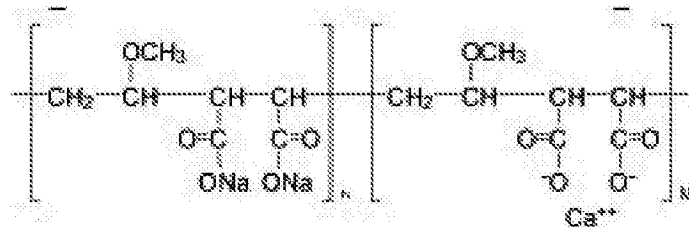
18. 根据权利要求1所述的牙膏,其中所述牙膏在施用于具有生物膜的牙釉质时的pH值至少约为3。

19. 根据权利要求4所述的牙膏,其中所述亲和剂的含量为约0.5%至约5% (重量),所述亲和性增强剂的含量为约0.1%至约3% (重量)。

20. 根据权利要求1所述的牙膏,其中所述EPF值和ERF值的范围为约380至约1070。

21. 根据权利要求1所述的牙膏,其中所述钙选自由以下钙成分所组成的群组:富马酸钙,硫酸钙,葡萄糖酸钙,甲基/乙烯基/醚/马来酸的混合钠盐和钙盐的共聚物,以及它们的组合。

22. 根据权利要求4所述的牙膏,其中所述亲和性增强剂具有以下结构式:



其中m是提供约60000至约1000000之间重量的整数。

23. 根据权利要求1所述的牙膏,其中钙的总含量在约0.5至约5.0之间。

24. 根据权利要求16所述的牙膏,其中聚二甲基硅氧烷的浓度多达所述乳剂的约20% (重量)。

25. 根据权利要求16所述的牙膏,其中:未反应的钙和磷酸盐成分的比率为约2至约1,所述牙膏中的钙和磷酸盐混合物的含量为约0.2%至约3%。

26. 根据权利要求16所述的牙膏,其中所述乳剂亲和剂构成所述牙膏的约0.5%至约3.0% (重量),所述共聚物亲和剂构成所述牙膏的约0.5%至约2.8% (重量)。

27. 根据权利要求16所述的牙膏,其中:所述牙膏在接触唾液时的pH值为约4至约8。

牙釉质保护和修复牙膏

技术领域

[0001] 本发明涉及用于牙釉质保护和牙釉质修复的无水氟化亚锡牙膏的改进；其中保护和修复成分对牙釉质表面是具有亲和性的，从而延长了具有改善的氟化亚锡效应的保护和修复过程。本发明牙膏的关键的保护和修复组合包括：在无水亲和剂中的氟化亚锡和钙。

背景技术

[0002] 美国销售的防龋药物产品中的氟化物的使用在FDA的氟化物专题论文21 CFR 355.10 (2012年4月1日修订)的指引下进行。

[0003] 表格1

[0004] 根据联邦公报21 CFR 355.10, 洁齿剂/漱口液/凝胶产品中氟化亚锡的浓度和用量

[0005]

洁齿剂	在凝胶或糊剂剂型中含有 850 至 1150ppm 理论总氟的洁齿剂。 对于含有焦磷酸钙以外的研磨剂的产品，氟化亚锡 0.351% 至 0.474%，其中可用的氟离子浓度为 700ppm。 对于含有焦磷酸钙研磨剂的产品，氟化亚锡 0.351% 至 0.474%，其中可用的氟离子浓度为 290ppm。
预防性处理凝胶	在无水甘油凝胶中，氟化亚锡 0.4%，通过在无水甘油中加入适当的调节粘度的增稠剂而制成。
处理漱口液	氟化亚锡浓缩液，以稳定形式出售，并且包含足够的指引，以便在使用前与水混合以获得 0.1% 水溶液。

[0006] 洁齿剂

[0007] 氟化物洁齿剂在许多临床试验中已显示为有效的防龋剂 [Stookeny, J. Dent. Res. 1990, 69 (特刊) : 805-812], 并被认为是许多发达国家的患龋率显著下降的主要原因。作为递送局部氟化物并获得防龋益处的主要方式，洁齿剂已被广泛应用于世界各地。

[0008] 通过唾液流从牙釉质表面“冲洗”各种牙釉质保护和牙釉质修复成分，最终控制各种市售的氟化物牙釉质保护和牙釉质修复刷洗成分的有效停留时间。为了改善牙釉质保护和牙釉质修复效果，市售的专业处方类氟化物刷洗成分采用了高含量的氟化物，即对于Rx (处方类) 牙膏、凝胶和漱口液为5000ppm，而对于“在牙科椅上” (“in-chair”) 专业应用的涂剂，可达到大约22000ppm的氟化物。此外，在FDA的氟化物专著中，标准的非处方类 (OTC) 氟化物牙膏可以含有高达1500ppm的氟化物。

[0009] 氟化物刷涂产品的当前市场包括：专业人员和消费者的口腔护理氟化物处理的非处方类 (OTC) 和处方类 (Rx) 刷涂产品；包括：牙膏、凝胶、糊剂和涂剂。如上所述，Rx氟化物牙膏和Rx氟化物牙膏的氟化物含量远高于含有多达5000ppm氟化物的氟化物专著含量。临床使用的专业口腔护理氟化物涂剂含有高达约22000ppm的氟化物，而OTC氟化物牙膏可含有

高达1500ppm的氟化物,为专著所规定的最高含量。

[0010] 美国牙科协会(ADA),食品和药物管理局(FDA)和口腔护理专业人员,包括:全科医生、牙周病医生、牙齿矫正医师、儿科牙医等,总体来讲,通常比较关心氟化物含量增加的趋势。这些组织和口腔护理专业人员通常喜欢在针对患者的各种临床处理和各种OTC和Rx、口腔护理、家庭护理中使用较低含量的氟化物,采用较低的氟化物含量实现的牙釉质保护和修复效果与具有较高氟化物含量的刷涂产品所报告的结果相当。这种对于较低氟化物含量的刷涂产品的偏好是基于对长期暴露于高氟化物含量的毒性和儿童氟中毒等的担心。

[0011] 目前大家普遍公认的是,在OTC和Rx氟化物刷洗处理中使用的大约90%的氟化物在使用后被吐出。因此,用于牙釉质的氟化物处理的时间基本上限于氟化物被刷到牙釉质上的时间。相比之下,由口腔护理专业人员施用于牙釉质的含有22000ppm氟化物的氟化物涂剂被设计成在患者吐出之后能够在牙釉质上维持相当高的氟化物含量。

[0012] 氟化物涂剂通常以专业方式施用,频率为约每六个月一次,目标受试者主要包括儿童。

[0013] 由于用于食品制备等中的氟化饮用水和水中的氟化物,膳食氟化物含量逐渐增加。此外,大多数消费者使用氟化物:牙膏、漱口水、凝胶等。大量的文献引证指出,局部氟化物处理在保护和修复牙釉质方面比系统性氟化物处理更有效。

[0014] 参见:Ripa,Public Health Dent.,1991;51:23-41。

[0015] 然而,随着所有这些氟化物的使用,龋齿继续对儿童及成年人提出了挑战,包括老年人的龋齿、口腔干燥症患者的龋齿、免疫缺陷患者的龋齿以及接受医疗或牙科处理的患者的龋齿等。

[0016] 需要改善专业口腔护理、氟化物处理以及患者使用的OTC氟化物产品的牙釉质保护和牙釉质修复效果,同时降低与暴露于高氟化物含量相关的风险。

[0017] 此外,需要提高氟化物产品在牙釉质保护和牙釉质修复领域中的功效,其中各种氟化物处理的功效被评估为用于实现各种状况牙釉质处理的氟化物含量的函数。

发明内容

[0018] 本发明的目的

[0019] 提供具有改善的牙釉质保护系数(EPF)值和改善的牙釉质修复系数(ERF)值的氟化亚锡牙膏。

[0020] 提供具有改善的EPF值和ERF值的氟化亚锡牙膏,其中EPF值和ERF值的改善伴随着牙膏中的氟化物含量的减少。

[0021] 与当前市售的氟化物刷涂产品以及现有技术所描述的氟化物刷涂产品相比,在减少牙膏中的氟化物含量的情况下,仍能获得相当的或改善的EPF值和ERF值。

[0022] 改善“高风险”患者的牙釉质的EPF值和ERF值。

[0023] 改善“高风险”患者的牙釉质状况,所述患者包括免疫受损患者、癌症治疗患者、心脏治疗患者、糖尿病患者、隐源性机化性肺炎(COP)患者等等。

[0024] 术语定义

[0025] 贯穿本说明书和权利要求书的用于描述本发明牙膏的特征的以下术语描述如下:

[0026] “无水”定义为:基本不含水。

[0027] “牙釉质保护系数 (EPF)”定义为:牙釉质溶解度的降低百分比除以氟化物含量,氟化物含量使用FDA方法#40测得,以百万分之一 (parts per million, ppm) 表示。

[0028] “牙釉质修复系数 (ERF)”定义为:牙釉质氟化物浓度的平均增加除以使用FDA方法#33测得的氟化物刷涂产品的氟化物含量。

[0029] “牙膏”定义为:适合于通过用牙刷刷涂将氟化亚锡施用到牙釉质表面的基于研磨剂的糊剂。

[0030] “粘膜粘附剂”定义为:能够在口腔表面上保留一段时间的物质,其不容易通过舌头的机械作用或唾液的流动而去除。

[0031] “稳定的氟化亚锡”定义为:当化学测定时,基本上保持未反应状态下的亚锡和/或氟化物含量的物质成分。

[0032] “生物膜”定义为:由细菌、渗出的多糖等组成的表面粘附膜,其不容易通过机械手段或唾液流而去除。

[0033] “亲和剂”定义为:改善所需化学剂的粘膜滞留性的物质成分。

[0034] “阳离子桥接”定义为:由阳离子部分引发的两个薄膜或膜层之间的电吸引。

[0035] “钙从双齿结合向单齿结合的转变”定义为:钙阳离子结合的类“螯合物”损失及钙阳离子结合的单配体相应增加。

[0036] “非离子表面活性剂”定义为:表示在不存在带电物质的情况下的表面活性性质的物质成分。

[0037] “CaF⁺部分”定义为:单齿钙氟离子。

[0038] “线性聚合聚羧酸盐亲和性增强剂”定义为:具有羧酸盐取代基 (carboxylate substituents) 的线性聚合物,其增加物质成分在带电表面上的滞留性。

[0039] “乳剂非连续相”定义为:被连续相包围的乳剂中的次要成分。

[0040] “乳剂连续相”定义为:围绕非连续相成分的乳剂成分。

[0041] 发明概述

[0042] 本发明涉及无水牙膏成分和相关的处理方法及制造方法,其中所述牙膏在无水亲和剂中含有氟化亚锡,其含量为约850至约1500ppm的氟化物。本发明的牙膏比氟化物含量相当或显著更高的牙膏和牙膏成分能更有效地保护和修复牙釉质,如本文报告的比较EPF值和ERF值所示。

[0043] 本发明的氟化亚锡牙膏具有预料不到的牙釉质保护和牙釉质修复特性,如下文实施例、表格和附图所详述;这些特性归因于独特的无水牙膏成分,其特征在于:

[0044] 氟化亚锡,氟化物含量为约850ppm至约1500ppm的氟化物和钙;

[0045] 亲和剂;

[0046] 与微生物氟化物结合相关的阳离子桥接;和

[0047] 在存在唾液的情况下将牙膏施用于牙釉质时, pH至少约为4.0。

[0048] 本发明的牙釉质保护和牙釉质修复牙膏成分刷在牙釉质上时,在唾液存在的情况下在牙釉质上形成实质的粘膜粘附凝胶;其中所述粘膜粘附凝胶逐渐将氟化亚锡释放到牙釉质上。这种缓慢释放一直持续,直到粘膜粘附凝胶最终完全被唾液溶解。这种逐渐释放使氟化物刷涂产品传统上所经历的“冲洗”效应最小化。因此而产生的牙釉质保护和牙釉质修复增加了EPF值和ERF值,这是由于延长了与结合至生物膜的微生物氟化物相关的氟化亚

锡、钙和阳离子桥接在牙釉质上的停留时间。这种改善的氟化亚锡功效降低了与氟化物含量升高相关的风险。

附图说明

[0049] 附图1概述了采用本发明牙膏(具有包含1150ppm氟化物的氟化亚锡)处理牙釉质的体外牙釉质保护系数(EPF)值与(a) Rx 5000ppm氟化钠牙膏和(b) OTC 900ppm氟化亚锡牙膏的EPF值的比较。

[0050] 图2至图5示出了本发明牙膏(其具有如实施例1至5中所述的物质成分)分别在具有包含1100、1148和1150ppm氟化物的氟化亚锡时的牙釉质修复系数(ERF)值,分别与含1100ppm氟化亚锡的牙膏、含900ppm氟化钠的牙膏以及含5000ppm氟化钠的牙膏的ERF值的比较。

[0051] 图2至5显示了包含如实施例1至5中所述物质成分的本发明牙膏的ERF值。本发明的这些牙膏所具有的氟化亚锡的氟化物含量分别为1100、1148和1150ppm,与(a) 900ppm氟化钠牙膏,和(b) 1100ppm氟化亚锡牙膏,(c) 5000ppm氟化钠牙膏或(d) 900ppm氟化物牙膏进行比较。

[0052] 图2至图5说明了本发明牙膏(其具有如实施例1至5中所述的物质成分)的牙釉质修复系数(ERF)。本发明的这些牙膏具有的氟化亚锡的含量为1100、1148和1150ppm,与1000ppm氟化亚锡牙膏、900ppm氟化钠牙膏和5000ppm氟化钠牙膏进行比较。

具体实施方式

[0053] 本发明的无水氟化亚锡牙膏包括了含有各种牙釉质保护和牙釉质修复成分的亲和剂。这些亲和剂用作各种牙釉质保护和修复成分的载体。这些亲和剂的特性在于它们在唾液存在的情况下形成粘膜粘附凝胶的能力,所述粘膜粘附凝胶对于含有生物膜的牙釉质具有亲和性。这些具有亲和性的粘膜粘附凝胶的进一步特性在于它们:(a) 当暴露于唾液流时能够逐渐溶解,和(b) 随着它们溶解,逐渐将各种牙釉质保护和牙釉质修复成分释放到具有生物膜的牙釉质表面上。这些粘膜粘附凝胶的这种逐渐溶解特性通过将 these 成分逐渐释放到具有生物膜的牙釉质表面上而使得唾液对牙釉质保护和牙釉质修复成分的“冲洗”影响减到最小。本发明的亲和剂能够延长牙釉质保护和牙釉质修复处理的持续时间,并支持与微生物氟化物结合相关的阳离子桥接,从而提高本发明的各种牙膏的EPF值和ERF值,同时降低为实现EPF值和ERF值的预料不到的增加所需的氟化物含量。

[0054] 在本发明的优选实施方案中,牙膏中包括有钙和磷酸盐成分。这些由Ming Tung在美国专利5,037,639;5,268,167;5,427,768;5,437,857;5,460,803;5,562,895当中进行了描述;由Tung在美国牙科协会基金会(American Dental Association Foundation)出版的“ACP技术”;由Schemehorn等人在《临床牙科》(The Journal of Clinical Dentistry) Vol. XXII:No 2.51-54,2011;由Schemehorn等人引用的19篇参考文献。可从美国新泽西州韦恩的国际专业产品公司(International Specialty Products)获得的含有钙的各种Gantrez®树脂(包括Gantrez®M955)的说明书当中也进行了描述。

[0055] 本发明的无水亲和剂维持各种牙釉质保护和牙釉质修复成分(包括氟化亚锡、钙和磷酸盐成分)的保持稳定和未反应的条件。当这种无水亲和剂暴露于唾液时,其形成粘膜

粘附凝胶,其对含生物膜的牙釉质具有亲和性。该粘膜粘附凝胶继续将牙釉质保护和牙釉质修复成分保持在具有生物膜的牙釉质表面上,而没有成分发生反应。这些成分在释放到唾液和生物膜包被的牙釉质表面上时才最终发生反应。

[0056] 最终,这种粘膜粘附亲和剂完全被唾液溶解,释放未反应的牙釉质保护和牙釉质修复成分在唾液和生物膜覆盖的牙釉质表面上的平衡。

[0057] 本发明的无水牙膏含有适于保护和修复牙釉质的牙釉质保护和牙釉质修复成分;其中:

[0058] 所述无水牙膏抑制牙釉质保护和牙釉质修复成分的过早反应;

[0059] 通过唾液将牙釉质保护和牙釉质修复成分引入具有生物膜的牙釉质,所述唾液能够溶解对牙釉质、牙本质、生物膜和薄膜具有亲和性的亲和剂;

[0060] 当唾液可溶的亲和剂进行唾液溶解时,包含在亲和剂中的牙釉质保护和牙釉质修复成分以未反应的状态逐渐释放到牙釉质上,亲和剂的溶解速率由唾液流和亲和剂的组成所控制;和

[0061] 在存在氟化亚锡的情况下,钙的双齿结合转变为钙的单齿结合。

[0062] 为了实现本发明的目的,用作亲和剂的唾液可溶的无水乳剂包括由非离子表面活性剂中的聚二甲基硅氧烷聚合物组成的那些乳剂,如美国专利5,032,387;5,098,711;5,538,667;5,651,959当中所描述;具有以下结构式:

[0063] $\text{HO}[(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x/(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y] - [\text{C}_3\text{H}_6\text{O}]_z - [(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x/(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y]\text{H}$

[0064] 其中x、y和z的和在120至150之间。在优选的实施方案中,x=76,y=0和z=56。

[0065] 用作本发明亲和剂的优选的唾液可溶的无水乳剂包括含有非离子表面活性剂连续相和聚二甲基硅氧烷(PDMS)非连续相的无水乳剂,聚二甲基硅氧烷(PDMS)非连续相的粘度范围为约1500cs至约250万cs。特别优选地,无水乳剂包括非离子表面活性剂连续相和粘度为10000cs至250万cs之间的非连续相PDMS。

[0066] 优选的聚二甲基硅氧烷选自具有以下粘度的聚二甲基硅氧烷的群组:1500cs、10000cs、100000cs、250000cs、500000cs、750000cs、150万cs、220万cs、250万cs和它们的组合。

[0067] 泡沫调节剂对于本发明是有益的。这些包括但不限于:可用作控制在搅拌时由物质成分(例如洁齿剂成分)所产生泡沫的量、厚度或稳定性的材料。可以使用任何口腔可接受的泡沫调节剂,包括聚乙二醇(PEG),也称为聚氧乙烯。高分子量的PEG是适合的,包括平均分子量约为200000至约7000000的那些PEG,例如平均分子量约为500000至约5000000,或者约1000000至约2500000。视需要,一种或多种PEG以总量的约0.1%至约10%的比例存在,例如约0.2%至约5%,或者约0.25%至约2%。

[0068] 有益于本发明的保湿剂包括但不限于:多羟基醇(多元醇),例如甘油、山梨醇、木糖醇或低分子量的PEG。在各种实施方案中,保湿剂可以防止牙膏暴露于空气时发生硬化。在各种实施方案中,保湿剂也用作甜味剂。

[0069] 可以向所述物质成分中加入任何其它所需的成分,例如包括另外的:口感剂、pH调节剂、调味剂、甜味剂、附加的防牙垢剂和抗牙斑剂、研磨剂、抛光剂、例如描述于美国专利No.5776435的那些抗微生物(抗菌)剂、唾液刺激剂、抗炎剂、H2拮抗剂、营养素、维生素、蛋白质、抗氧化剂、着色剂或可用于预防或处理口腔硬组织或软组织的病症或障碍、预防或处

理生理障碍或病症、或提供美容效果的其它活性物质。

[0070] 表2至表8的概述：

[0071] 具有如实施例1至5所述不同成分的本发明牙膏与市售氟化物刷涂产品相比较的EPF和ERF数据；

[0072] 本发明牙膏的实例；

[0073] 本发明牙膏的说明性实例；和

[0074] 本发明牙膏的说明性处理方法。

[0075] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明牙膏含有实质上影响牙釉质保护系数 (EPF) 和牙釉质修复系数 (ERF) 值的成分。这些成分包括：

[0076] 氟化亚锡和钙，

[0077] 磷酸盐成分，

[0078] 亲和剂和亲和性增强剂，包括：甲基/乙烯基/醚/马来酸的混合钠盐和钙盐共聚物；

[0079] 其中氟化亚锡、钙和磷酸盐成分保持未反应，

[0080] 并且当施用于唾液包覆的牙釉质时，牙膏的pH值至少约为4。

[0081] 上述成分在下面详细描述。

[0082] 氟化亚锡浓度

[0083] 施用于牙刷(剂量)的本发明牙膏中的氟化亚锡的量不如牙膏中可用的氟化亚锡的浓度那么重要。到目前为止，已有报道表明，减少刷涂产品中的氟化物浓度不如常规浓度氟化物产品那样有效。

[0084] Petersson, et. al., Swed. Dent. 1982, 6: 233-238

[0085] Metropoulos, et. al., Community Dent. Health, 2002, 1: 193-200.

[0086] 本发明牙膏的预料不到的EPF值和ERF值使得能够减少氟化亚锡浓度，同时实现合意的氟化物保护和吸收效果。

[0087] 由于氟化物牙膏吸收，氟化物剂量对于六岁以下儿童的牙釉质氟中毒是重要的。由于这个原因，减少施用本发明牙膏的氟化亚锡的量是降低旨在供6岁以下儿童使用的本发明氟化亚锡牙膏剂量的优选策略。

[0088] 虽然氟化物刷涂产品具有长期的安全历史，但是由于在6岁以下的儿童中吸收氟化物而存在与氟斑牙有关的持续关注。参见：Dendrys, J. Am. Dent. Assoc. 2000, 131 (6) : 746-755。

[0089] 研究表明，对于1-3岁的儿童，氟化物刷涂产品的30%至75%被吸收；对于4-6岁的儿童，14%至48%被吸收。Warren and Levy, Pediatr. Dent., 199, 21: 265-271。

[0090] 本发明的氟化亚锡牙膏及其改善的疗效能够以降低氟化亚锡含量的方式使用，从而显著降低过量给药和氟中毒发生的风险，同时提供有效的EPF和ERF结果。

[0091] 也参见Zero, BMC Oral Health, 2006, 6 (Suppl 1) : 59; 1-13。

[0092] 监测牙釉质上形成的氟化物矿物相作为在脱矿质培养基中氟离子 [F⁻] 的浓度的函数

[0093] 参见：Mohammed, et. al., Caries Res., 2013; 47: 421-428。

[0094] ■在溶液中低于45ppm [F⁻]，¹⁹F MAS-NMR显示氟化物取代的磷灰石形成，1B ¹⁹F魔

角旋转核磁共振用于表征在牙釉质上沉淀的固相,作为牙釉质暴露于体外脱矿系统期间氟化物浓度的函数。氟化物的防龋齿效应是由于 F_{sa} HAP和 CaF_2 的形成,这取决于溶液中的 $[F^-]$ 含量。

[0095] ■ 高于45ppm时,氟化钙(CaF_2)以增加的比例形成

[0096] ■ $[F^-]$ 的进一步增加不会进一步减少脱矿作用,但增加 CaF_2 形成的比例。

[0097] ■ 关于氟化物抗龋效果的机制...研究了牙釉质中氟磷灰石的形成。

[0098] ^{19}F MAS-NMR的优点:

[0099] (1) 选择性地探测样品中只有氟原子的局部环境,允许直接识别 $[F^-]$ 可能存在于牙釉质内的可能的结构形式。

[0100] (2) 检测所有的氟状况,是否:

[0101] 结晶,

[0102] 无定形

[0103] 吸附。

[0104] (3) 测量约为0.1%的非常低浓度的氟。

[0105] ^{19}F MAS-NMR建立了不同的氟化物浓度对使用牙釉质块而不是粉末的酸性条件下氟化物-牙釉质相互作用的影响。

[0106] 对于在存在 $[F^-]$ 的情况下的脱矿样品:

[0107] (1) 确定化学转换;

[0108] (2) 氟取代的磷灰石的制剂:^(a) $(Ca_{10}CPO_4)_6F_{2-x}$, (F_s-HAP) ; 和

[0109] (3) CaF_2 的形成;

[0110] ■ 在45ppm $[F^-]$ 溶液的老化部分观察到

[0111] ■ 在 $[F^-]$ 高于45ppm时,较少的 F_s-HAP 形成和 CaF 增加的信号,和

[0112] ■ 对于 $[F^-]$ 高于136ppm时,大多数 CaF_2 被识别。

[0113] 目前研究表明,氟化物的添加仅在低浓度氟化物时产生作为主要化学物质的 F_s-HAP 。

[0114] 有大量证据表明,在以下当中发现低的氟化物含量:

[0115] (a) 唾液可以显著减少牙釉质的脱矿质,和

[0116] (b) 甚至在通常被认为是脱矿质的pH值下,斑块仍具有再矿化的潜力。

[0117] 钙、 CaF_2 、 CaF^+ 和磷酸盐

[0118] Christofferson, et. al., in ACTA ODONTOL. SCAND. 1988, 46:325-336, 报道:

[0119] “据表明,在用高氟含量的酸化溶液处理牙釉质期间在牙釉质上形成的类似氟化钙的材料是含磷酸盐的氟化钙。”

[0120] “本工作的目的是确定纯氟化钙在水性悬浮液中的生长和溶解速率以及控制这些过程的可能机理,并研究通过向含羟基磷灰石晶体和/或溶解的钙和磷酸盐的体系中加入氟化物形成的类氟化钙材料的性质,模拟作为用高氟化物含量的酸化溶液局部处理的结果在牙釉质上形成的类氟化钙材料的类型。”

[0121] “从我们在含有磷酸盐的体系中溶解纯 CaF_2 的结果可以看出,1 μ m磷酸盐对 CaF_2 的溶解速率具有显著的影响。”

[0122] “含有磷酸盐的类氟化钙材料似乎更可能作为慢速氟化物释放剂。”

[0123] B. Øgaard's "CaF₂ Formation: Cariostatic Properties and Factors of Enhancing the Effect," *Caries Res.*, 2001; 35 (Suppl) 11:40-41, 教导:

[0124] "CaF₂或类CaF₂材料/磷酸盐污染的CaF₂是牙科硬组织的局部处理期间的主要反应产物。最近,有证据表明CaF₂不仅在表面上形成,而且也在一定程度上在牙釉质中形成。CaF₂形成所需的氟化物的最小浓度不是公知的,并且可以取决于钙是否可从菌斑液获得或仅通过牙齿硬组织的溶解获得。此外,氟化物对晶体的表面吸附可能引起CaF₂形成所需的局部浓度。已经有人提出CaF₂用作氟化物的pH控制储存器。速率控制因子似乎是磷酸盐,其控制CaF₂在高pH值下的溶解速率。增加氟化物浓度,延长暴露时间或使用具有低pH的氟化物溶液可增加CaF₂形成。在低pH形成的CaF₂含有较少的内部磷酸盐,其已显示出较小的溶解性。这对于每年局部施用几次氟化物具有临床意义。"

[0125] "由于现代氟化物研究开始于20世纪40年代,因此氟离子和牙齿硬组织之间的相互作用已被广泛研究。由于羟基磷灰石样碳酸盐和镁中的许多杂质以及用于龋齿预防的试剂当中的大量氟化物浓度、pH和组成,该方法的化学过程是复杂的。在斑块的pH循环期间,氟化物可以与磷灰石中的羟基交换,并且形成具有中间组成和结晶性质的一系列固体,称为氟羟基磷灰石。"

[0126] "CaF₂是用相对浓缩的氟化物试剂进行短时间处理牙科硬组织时的主要或可能唯一的反应产物 (Cruz et al., *Scand. J. Dent. Res.*, 1992; 100:154-158)。毫无疑问,这种CaF₂的pH控制储库在局部氟化物的抗龋齿效应中起主要作用。在单次局部氟化物处理后的几周和几个月,已经在牙齿硬组织上检测到CaF₂ (*Caries Res.*, 1991, 25:21-26), 并且是解释这种处理具有抗龋齿效应的唯一合理的方式。通过对用KOH进行局部氟化物处理的牙釉质样品进行处理,失去了抗龋齿的效果 (Øgaard, et al., *J. Dent. Res.*, 1990, 69:1505-1507)。"

[0127] J.M. ten Cate的"Review on Fluoride, with special emphasis on calcium fluoride mechanisms in caries prevention", *Eur. J. Oral Sci.*, 1997, 105:461-465, 教导:

[0128] "为了使处理的有效时间比刷涂和随后的唾液清除的时间更长,氟化物需要沉积和缓慢释放。氟化钙(或类似物)以这样的方式沉积,由于磷酸盐和/或蛋白质的表面覆盖,这使CaF₂在体内条件下比在无机溶液中的纯形式更不易溶解。此外,由于氟化钙球表面上的磷酸根基团,当磷酸根基团在牙菌斑中质子化时,假定氟化物随pH降低而释放。"

[0129] "在溶液(如唾液或菌斑液)中存在低浓度的氟化物时,羟基磷灰石可能会溶解在临界pH以下(对于羟基磷灰石),但是释放的矿物离子可以作为氟磷灰石或混合的氟羟基磷灰石再沉淀。这种机制防止矿物离子的损失,同时通过将富含氟的其他层置于磷灰石微晶上而为矿物微晶提供额外的保护。"

[0130] "这些观察指出,在齿列或粘膜表面存在缓慢释放的氟化物储库。最近的研究表明,特别在口腔粘膜中,由于其化学和形态性质以及大的表面积,是氟化物的低估的保留位点。"

[0131] "研究表明,斑块和唾液中的少量氟化物足以有利地改变脱矿和再矿化平衡。这样的水平应该在一整天内,特别是在斑块中的碳水化合物发酵期间有效。在低pH下有效的氟化物释放储库系统(如对于氟化钙所示)将是优选的系统。"

[0132] Vogel, et al., 在 “No Calcium-Fluoride-Like Deposits Detected in Plaque shortly after a Sodium Fluoride Mouthrinse”, *Caries Res.*, 2010; 44:108-115, 报道:

[0133] “由生物/细菌氟化钙 (Ca-F) 键保持的斑块 ‘类氟化钙’ (类CaF₂) 和氟化物沉积物似乎是菌斑液中氟化物的防龋浓度的来源。这项研究的目的是量化在氟化钠冲洗后在这些储库中保留的斑块氟化物的量。”

[0134] “结果表明,在斑块中没有形成类CaF₂沉积物,或者,如果这些沉积物已经形成,它们也会迅速丧失。在斑块中不能形成持久量的类CaF₂沉积物,可能导致在使用常规氟化物洁牙剂或漱口液后菌斑液氟化物的相对快速的损失。”

[0135] “基于实验室 [Margolis and Moreno, *J. Dent. Res.*, 1990, 69 (Spec. Issue) 606-613; *J. Am. Dent. Assoc.*, 2000, 13:887-889] 和临床观察 (由 Featherstone 评论, *J. American Dent. Assoc.*, 2000, 13:887-889); 用于增加氟化物 (F) 药剂的防龋齿效果的当前模型强调了在口服流体中维持氟化物的防龋浓度的重要性。”

[0136] “似乎是由于口服液Ca的低浓度,不能潜在地形成更持久的氟化钙沉积,这可以导致使用目前的非处方局部氟化物药剂后斑块中氟化物的相对快速的损失。在这方面应当注意, (1) 其中使用Ca预施用来改善这种情况的研究已经在菌斑液和唾液氟化物中产生非常大且持续的增加 (Vogel, et al., *Caries Res.*, 2006, 40:449-454; Vogel, et al., *Caries Res.* 2008 (a) 421; 401-404; and Vogel, et al., *J. Dent. Res.* 2008 (b) 87:466-469); 并且 (2) 使用本文描述的技术的修改的初步研究 (未公开) 证实在氟化物冲洗之前使用Ca预冲洗确实能形成大量的类CaF₂沉积物。”

[0137] 亲和剂

[0138] 对于本发明而言,亲和剂是指当施用于包含生物膜的口腔表面时,能够增强氟化亚锡和钙对所述包含生物膜的口腔表面的滞留性的物质成分或物质成分的组合。

[0139] 本发明的无水氟化亚锡牙膏的意料不到的牙釉质保护和牙釉质修复特性归因于本发明牙膏所显示的独特的亲和特性。

[0140] 为了实现本发明的目的,本发明的氟化亚锡牙膏的优选的亲和剂包括聚二甲基硅氧烷/聚合物在非离子表面活性剂中的各种无水乳剂,其粘度至少约为10000cs。

[0141] 这些亲和剂在存在唾液的情况下形成粘膜粘附凝胶,其对生物膜包被的牙釉质是具有亲和性的,并且在唾液流的作用下逐渐溶解,在至少约3的pH下将氟化亚锡释放到牙釉质的生物膜上;从而分别产生至少约2.5的EPF值和至少约200的ERF值。

[0142] 为了实现本发明的目的,亲和剂包括唾液可溶的无水乳剂,其包含:

[0143] 在固态的非离子表面活性剂中的聚二甲基硅氧烷聚合物,如美国专利5,032,387; 5,098,711; 5,538,667; 5,645,841; 5,651,959当中所描述的;具有以下结构式:

[0144] $\text{HO}[(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x/(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y]_n - [\text{C}_3\text{H}_6\text{O}]_z - [(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x/(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y]_m \text{H}$

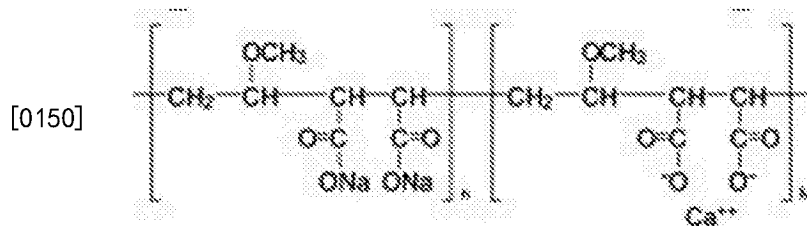
[0145] 其中 $y=0$,且 x 和 z 的和在120至150之间。在优选的实施方案中, $x=76$, $y=0$ 和 $z=56$ 。

[0146] 用于本发明亲和剂的优选的唾液可溶的无水乳剂包括含有非离子表面活性剂连续相和聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 非连续相的无水乳剂,聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 非连续相的粘度范围为约1500cs至约250万cs。特别优选的是,无水乳剂具有非离子表面活性剂连续相和粘度在10000cs至250万cs之间的非连续相PDMS。

[0147] 优选的聚二甲基硅氧烷选自具有以下粘度的聚二甲基硅氧烷的群组：1500cs、10000cs、100000cs、250000cs、500000cs、750000cs、150万cs、220万cs、250万cs和它们的组合。

[0148] 在本发明的优选实施方案中，当与本发明的无水亲和剂组合时，下述共聚物用作亲和性增强剂。这些亲和性增强剂包括各种线性聚合物，聚羧酸盐，例如：甲基/乙烯基/醚/马来酸的钠盐和钙盐的共聚物，包括像 **Gantrez®MS-955** 聚合物那样的市售共聚物，甲基/乙烯基/醚/马来酸的混合钠盐和钙盐的共聚物；其中阳离子形成交联聚合物链的盐桥。

[0149] 该共聚物的化学结构由以下化学结构表示：



[0151] 其中m是为聚合物提供约60000至约500000的分子量的整数。

[0152] 优选地，马来酸酐或酸的共聚物与另一种可聚合乙烯不饱和单体的比例为1:4至4:1，较好地，甲基乙烯基醚(马来酸酐)的分子量为约30000至约1000000。

[0153] 也可以使用羧甲基纤维素醚聚合物的钠盐和钙盐，包括羧甲基纤维素醚、羟乙基纤维素醚、纤维素醚钠等的钠盐和钙盐。

[0154] 来自共聚物亲和性增强剂的Ca⁺⁺对ERF值的贡献示于图5和图6以及表6和表7中。

[0155] 实施例1至5

[0156] 按照如下所述制备以下氟化亚锡牙膏样品，并随后测试EPF值和/或ERF值，如下表1至8以及图1至5所述：

[0157] 实施例1

[0158] 将具有内部均化器的5升罗斯/奥尔萨 (Ross/Olisa) 真空混合器釜加热至60℃，同时向容器中加入592.225gm的无水甘油。加入53.5gm的Crodasinic L和53.5的TEGO甜菜碱，并在真空下以1500RPM均化10分钟。然后将942.1gm的PEG 400与64.5gm的ULTRAMULSION® [泊洛沙姆407 (80%)] 和250万cs聚二甲基硅氧烷 (20%) 一起加入，以1500rpm的均化器速度均化10分钟。加入另外的甘油592.225gm以及安赛蜜K21.0gm，二氧化钛53.5gm，硫酸钙97.0gm，微粉化 (20微米) 磷酸二氢钠17.4gm和107.5gm的Gantrez MS-955。均化器以1500rpm的速度开始，并在真空下持续15分钟。将内容物冷却至25℃，并将1443.5gm的在甘油中的1.64%氟化亚锡加入到反应釜中。将均化器设置为以1000rpm在真空下运行10分钟并停止。向釜中加入650gm的Sident 22S和268gm的Zeodent 113，用锚式搅拌器以中速进行搅拌。加入三氯蔗糖4.5gm，并将均化器设置为在真空下以1000rpm运行5分钟。加入33gm的香草薄荷和4.55gm的Multisensate香料，并以1000rpm均化5分钟。均化器停止，并且锚式搅拌器继续搅拌10分钟直至冷却至25℃。将内容物分散到软管中以便进行使用。在挤出分配时，牙膏表现出令人愉悦的味道，没有氟化亚锡余味。

[0159] 实施例2

[0160] 使用顶置式搅拌器，将34.26gm的PEG 400与49.406gm的甘油和57.74gm的1.64%氟化亚锡甘油溶液一起加入500mL的不锈钢混合容器中。在加热至80℃的同时以低速开始

搅拌。然后边搅拌边加入2.58gm的泊洛沙姆407/250万cs (10%)的ULTRAMULSION®亲和剂,搅拌15分钟。将顶置式搅拌器的速度提高至中等,并边搅拌边加入4.3gm的Gantrez MS-955亲和性增强剂,搅拌5分钟。然后加入2.14gm的Crodasinic L、0.344gm的三氯蔗糖和1.074gm的乙酰磺胺酸钾并继续搅拌10分钟。加入2.14gm的TEGO甜菜碱CKD,并搅拌5分钟。加入微粉化的无水富马酸钙2.84gm,搅拌5分钟,然后加入微粉化的无水磷酸二氢钠0.696gm,继续搅拌5分钟。

[0161] 以多次添加的方式添加26.0gm的Sident 22S,在每次添加之间搅拌2分钟。当Sident22S被全部加入后,加入10.72gm的Zeodent 113并继续搅拌15分钟,然后加入2.14gm的香草薄荷、1.074gm的留兰香、2.14gm的二氧化钛、0.16gm的ICE1500和0.250gm的Multisensate香料,继续搅拌5分钟。除去搅拌器,将牙膏加入到分配管中。当用作牙膏时,使用者会感觉到令人愉悦、清爽的口感和非常少的金属味。

[0162] 实施例3

[0163] 使用顶置式搅拌器,将32.26gm的PEG 400与45.446gm的甘油和57.74gm的1.64%氟化亚锡甘油溶液一起加入500mL的不锈钢混合容器中。在加热至80℃的同时以低速开始搅拌。然后边搅拌边加入2.58gm的泊洛沙姆407/250万cs (10%)的ULTRAMULSION®亲和剂,搅拌15分钟。将顶置式搅拌器的速度提高至中等,并边搅拌边加入4.3gm的Gantrez MS-955亲和性增强剂,搅拌5分钟。然后加入2.14gm的Crodasinic L、0.344gm的三氯蔗糖和1.074gm的乙酰磺胺酸钾并继续搅拌10分钟。加入2.14gm的TEGO甜菜碱CKD,并搅拌5分钟。加入微粉化的无水乳酸葡萄糖酸钙8.8gm,搅拌5分钟,然后加入微粉化的无水磷酸二氢钠0.696gm,继续搅拌5分钟。

[0164] 以多次添加的方式添加26.0gm的Sident 22S,在每次添加之间搅拌2分钟。当Sident 22S被全部加入后,加入10.72gm的Zeodent 113并继续搅拌15分钟,然后加入2.14gm的香草薄荷、1.074gm的留兰香、2.14gm的二氧化钛、0.16gm的ICE1500和0.250gm的Multisensate香料,继续搅拌5分钟。除去搅拌器,将牙膏加入到分配管中。当用作牙膏时,使用者会感觉到令人愉快,清爽的口感和非常少的金属味。

[0165] 实施例4

[0166] 使用顶置式搅拌器,将35.18gm的PEG 400与47.446gm的甘油和57.74gm的1.64%氟化亚锡甘油溶液一起加入500mL的不锈钢混合容器中。在加热至80℃的同时以低速开始搅拌。然后边搅拌边加入2.58gm的泊洛沙姆407/250万cs (10%)的ULTRAMULSION®亲和剂,搅拌15分钟。将顶置式搅拌器的速度提高至中等,并边搅拌边加入4.3gm的Gantrez MS-955亲和性增强剂,搅拌5分钟。然后加入2.14gm的Crodasinic L、0.344gm的三氯蔗糖和1.074gm的乙酰磺胺酸钾并继续搅拌10分钟。加入2.14gm的TEGO甜菜碱CKD,并搅拌5分钟。加入3.88gm的无水硫酸钙,搅拌5分钟,然后加入微粉化的无水磷酸二氢钠0.696gm,继续搅拌5分钟。

[0167] 以多次添加的方式添加26.0gm的Sident 22S,在每次添加之间搅拌2分钟。当Sident 22S被全部加入后,加入10.72gm的Zeodent 113并继续搅拌15分钟,然后加入2.14gm的香草薄荷、1.07gm的留兰香、2.14gm的二氧化钛、0.16gm的ICE1500和0.250gm的Multisensate香料,继续搅拌5分钟。除去搅拌器,将牙膏加入到分配管中。当用作牙膏时,使用者会感觉到令人愉快,清爽的口感和非常少的金属味。

[0168] 实施例5

[0169] 将具有内部均化器的5升Ross/Olsa真空混合器加热至80℃,同时向容器中加入942.1gm的PEG 400、1184.45gm的无水甘油和1443.5gm的1.64%氟化亚锡/甘油。开始以低速进行锚定搅拌,并继续7分钟。加入64.5gm的ULTRAMULSION® [泊洛沙姆407 (80%)] 和250万cs聚二甲基硅氧烷 (20%),均化器速度调节至2500rpm,持续15分钟。将锚式搅拌器升至中等速度,并在搅拌下加入107.5gm的Gantrez MS-955,并均化5分钟。加入53.5gm的Crodasinic L,继续搅拌5分钟。加入53.5gm的TEGO甜菜碱CKD,继续搅拌5分钟。加入微粉化 (20微米D50) 的无水硫酸钙97gm,搅拌5分钟。加入微粉化 (20微米) 无水磷酸二氢钠17.4gm,搅拌5分钟。以多次添加的方式添加650gm的Sident 22S,在每次添加之间间隔2分钟,直到全部添加。继续搅拌15分钟。

[0170] 加入33gm的香草薄荷 (Vanillamint) 调味剂和4.55gm的香叶提取物,继续搅拌5分钟。将容器在15分钟内冷却至环境温度。将内容物分配到管中以供使用。在挤出分配时,牙膏表现出令人愉悦的味道,没有氟化亚锡余味。对表现出稳定特性的产品进行氟化亚锡稳定性试验。

[0171] 体外测试

[0172] EPF值的体外测定可归因于施用各种氟化物,包括:施用到经受酸测试的人类牙釉质上的牙膏和试验性的氟化亚锡牙膏。

[0173] 根据FDA关于人类使用的非处方防龋药品的专著进行以下研究。该研究根据FDA的优良实验室规范进行。

[0174] 以下体外研究的目的是:确定酸测试对采用各种含氟化物的刷涂产品处理的人类牙釉质的影响。酸测试的效果通过测量用各种氟化物刷涂产品处理的牙釉质样本在用各种氟化物刷涂产品处理前后对酸测试的抵抗力来确定。

[0175] 牙齿准备:

[0176] 将三个健康的人类白齿放置在红色围模蜡盘中,使得只有牙釉质表面暴露。准备十二组 (每组三个) 牙齿用于研究。所有样本都用浮石粉和抛光轮进行清洁和抛光,以去除任何沉积物或污渍。

[0177] 乳酸测试缓冲溶液的制备:

[0178] 用约500ml蒸馏水稀释两摩尔的203.58g的88.5%的纯乳酸。向其中加入NaOH溶液,该溶液是在约600ml蒸馏水中溶解84g的NaOH而成。然后将总体积调至2000ml。这是1.0M乳酸测试缓冲溶液。

[0179] 通过用蒸馏水将2摩尔乳酸稀释至2000ml来制备另一种乳酸溶液。将乳酸和氢氧化钠的溶液置于4000ml烧杯中,并将pH电极置于溶液中。使用1.0M乳酸溶液将缓冲溶液的pH调节至4.5。为了获得0.1的工作浓度 (对于所有脱钙),用蒸馏水将1.0M缓冲液稀释10倍。通过用蒸馏水将两摩尔乳酸稀释至2000ml来制备另一乳酸溶液。将乳酸和氢氧化钠的溶液置于4000ml烧杯中,并将pH电极置于溶液中。使用1.0M乳酸溶液将缓冲溶液的pH调节至4.5。为了获得0.1的工作浓度 (对于所有脱钙),用蒸馏水将1.0M缓冲液稀释10倍。

[0180] 脱保护:

[0181] 在每次使用之前,消除了由先前处理所提供的任何残留的抗溶解性保护。通过在上述制备的0.1M乳酸盐缓冲溶液中蚀刻牙齿两小时来完成这些样品的脱保护。在脱保护期

间,每个盘中的三个样品于室温下在约50ml的乳酸盐缓冲溶液中搅拌(450rpm)。在脱保护后立即用蒸馏水充分漂洗牙齿。

[0182] 处理前蚀刻:

[0183] 使用预热(37°C)的牙齿组和乳酸盐缓冲溶液进行测试。将脱保护的牙齿组采用熔融红色围模蜡安装在1/4英寸直径的丙烯酸棒上。使用多重搅拌器进行处理和蚀刻。将所有浆料和溶液预热至37°C。实际处理和蚀刻在具有预热溶液的台面上进行。塑料样品容器(120ml)用于蚀刻过程。在每个容器盖中钻出1/4英寸的孔以容纳安装有牙齿组的塑料杆。将0.1M乳酸缓冲液的40ml部分与1英寸的磁力搅拌棒一起置于每个容器中。第一牙齿组的杆被推动通过盖中的孔,放置在第一容器中并且调节使得所有牙釉质表面浸入缓冲溶液中。然后将容器置于第一磁力搅拌器上并开始搅拌。此时启动定时器。以30秒的间隔,以相同的方式开始其他牙齿组。在暴露于乳酸盐缓冲溶液15分钟后,停止第一组,并且将盖和牙齿组立即从容器中取出并放置在蒸馏水盘中以终止蚀刻。其它组以相同的次序以30秒间隔类似地移除,并且保留乳酸盐缓冲溶液用于磷分析。将牙齿组放回37°C水浴中以准备氟化物处理步骤。

[0184] 处理:

[0185] 使用氟化物刷涂产品的浆料进行处理。浆料由1份氟化物刷涂产品和3份预热的(37°C)蒸馏水(9g:27ml)组成。每种浆料在加入水后混合恰好一分钟。浆料没有提前进行准备。它们没有进行离心分离。所有牙齿组同时处理(每组对应于一种氟化物刷涂产品)。除了用浆料代替酸之外,该处理过程类似于蚀刻过程。将30ml的预热氟化物刷洗浆料加入第一牙齿组,将牙齿浸入浆料中,将容器置于第一搅拌器上。启动搅拌器和定时器。以90秒的间隔(以允许搅拌时间),以相同的方式开始其他牙齿组。在五分钟处理结束时,停止第一组,取出牙齿组并用蒸馏水充分漂洗。以90秒的间隔移除其它牙齿组并充分漂洗。弃去处理氟化物刷洗浆料。

[0186] 处理后:

[0187] 然后通过处理前蚀刻相同的方法进行第二次酸暴露,并再次保留乳酸盐缓冲溶液用于磷分析。使用Klett-Summerson光电比色计分析处理前和处理后溶液。

[0188] 重复分析:

[0189] 将牙齿组脱保护并将该过程重复额外的次数,使得每种氟化物刷涂产品在每个牙齿组上进行处理和检测。该处理设计是拉丁方设计,所以没有一致地遵循一种处理的另一种处理。

[0190] 牙釉质溶解度降低的计算:

[0191] 牙釉质溶解度降低的百分比计算为前酸性溶液和后酸性溶液中的磷的量的差除以前酸性溶液中的磷的量并乘以100。

[0192] 处理组:

[0193] A. 安慰剂(去离子水)

[0194] B. 阳性对照,具有900ppm氟化物的MI Paste Plus

[0195] C. 阳性对照,具有含5000ppm氟化物的氟化钠的ClinPro®5000牙膏

[0196] D. 氟化亚锡测试牙膏,如下文实施例1所述含1150ppm氟化物成分。

[0197] 统计分析:

[0198] 使用Sigma Stat (3.1) 软件,使用方差模型的单向分析进行个体平均值的统计分析。由于ANOVA指示显著差异,通过Student Newman-Keuls (SNK) 试验分析个体平均值。

[0199] 结果与讨论:

[0200] 去离子水阴性对照在降低牙釉质溶解度方面不太有效。含氟阳离子对照和测试牙膏比去离子水阴性对照显著更有效。Clinpro 5000®牙膏比阴性对照显著更有效。测试牙膏显著优于两个阳性对照 (10倍)。

[0201] 结果示于下表2中:

[0202] 表2

[0203] 牙釉质溶解性降低

[0204] 结果摘要

[0205]

组	处理	蚀刻前 μP	蚀刻后 μP	变量 μP	降低百分比	EPF **
A	去离子水	680 ± 16*	780 ± 19	-100 ± 15	-15.03 ± 2.35	--
B	MI Paste Plus (@ 900 ppm 氟化物)	677 ± 28	697 ± 19	-20 ± 20	3.92 ± 2.83	0.4
C	Clinpro 5000® (氟化钠 @ 5000 ppm)	702 ± 20	582 ± 14	120 ± 9	16.96 ± 0.83	0.34
D	试验牙膏(氟化亚锡@ 1150 ppm 氟化物)	717 ± 18	359 ± 11	358 ± 18	49.71 ± 1.62	4.3

参见实施例 1

[0206] *平均值 ± SEM (N=12)

[0207] **为了测定每种氟化物刷涂产品的牙釉质保护系数 (EPF) 值,将牙釉质溶解度的降低百分比除以所测试的刷涂产品的氟化物含量 (ppm)。将所得数乘以100。

[0208] 参见附图的图1。

[0209] 由于在牛牙釉质中的初期牙釉质损伤处施用各种含氟牙膏和测试牙膏而导致的ERF值的体外测定。

[0210] 根据FDA关于人用非处方类防龋药物产品的专著,按照FDA的优良实验室规范进行以下研究。

[0211] 进行以下体外研究的目的是:确定用各种含氟化物刷涂产品处理的牛门牙初期牙釉质损伤中的氟化物吸收。

[0212] 除了使用包含0.1M乳酸和0.2%卡波姆 (Carbopol) 907的溶液形成损伤之外,该测试程序与FDA防龋专著中标识为程序40的程序相同,其中溶液在5.0的pH值下的HAP (羟基磷灰石) 饱和。

[0213] 通过分析牙釉质处理前和牙釉质处理后的氟化物和钙含量来确定氟化物吸收,以确定归因于使用含氟化物的刷涂产品处理的牙釉质氟化物的变化。

[0214] 程序:

[0215] 选择无损伤的上部中央的牛门牙并清除所有粘附的软组织。通过用空心金刚石钻头垂直切割唇表面以从每个牙齿制备直径为3mm的牙釉质芯。这在水下进行以防止样品过

热。使用甲基丙烯酸甲酯将每个样品嵌入有机玻璃棒(1/4"直径×2"长度)的末端。切掉过量的丙烯酸,以暴露牙釉质表面。牙釉质样品先用粒度600的湿/干纸然后再用超微细伽马氧化铝抛光。得到的样品是3mm的牙釉质盘,除了暴露表面之外都覆盖有丙烯酸。制备每组12个样品。

[0216] 然后通过浸入0.5ml的1M高氯酸中15秒钟来蚀刻每个牙釉质样品。在整个蚀刻期间,连续搅拌蚀刻溶液。然后用总离子强度调节缓冲溶液(TISAB)(氟离子探针缓冲液)将每种溶液的样品缓冲至pH 5.2(0.25ml样品,0.5ml的TISAB和0.25ml的1N NaOH),通过与类似制备的标准曲线(1ml的std+1ml的TISAB)比较来确定溶液的氟化物含量。为了在每次计算的深度中使用,通过取50 μ l并通过原子吸收(0.05ml qs至5ml)分析钙来确定蚀刻溶液的钙含量。这些数据是处理前每个样品的固有氟化物含量。

[0217] 如上所述再次对样品进行研磨和抛光。通过在室温下浸入0.1M的乳酸/0.2% Carbopol 907溶液中24小时,在每个牙釉质样品中形成初期损伤。然后将这些样品用蒸馏水充分漂洗并储存在潮湿环境中直至使用。

[0218] 使用各种含氟化物的刷涂产品的浆料进行处理。该浆料由1份含氟化物的刷涂产品和3份蒸馏水(9g:27ml)组成。每种浆料在加入水后混合恰好一分钟。浆料没有提前进行准备。它们没有进行离心分离。然后将每组的12个样品浸入25ml的其指定的浆料中,持续搅拌(350rpm)30分钟。处理后,用蒸馏水冲洗样品。然后从每个样品中移除一层牙釉质,并如上所述分析氟化物和钙(即15秒蚀刻)。然后从每个样品的处理后氟化物值中减去处理前氟化物(固有)含量,以确定最后一次处理的牙釉质氟化物的变化。

[0219] 统计分析:

[0220] 结果显示在附表中。报告了单个样品的牙釉质氟化物吸收(EFU)值的所有原始数据。另外,计算每组的平均SD(标准偏差)和SEM(扫描电子显微照相)。使用Sigma Stat软件(3.1),通过单向分析方差模型进行统计分析。由于显示出显著差异,通过Student Newman Keuls (SNK) 测试法分析个体平均值。

[0221] 测试产品:

[0222] 测试的含氟牙膏编码如下:

[0223] 1. 测试的含氟牙膏编码如下:

[0224] 2. 安慰剂(去离子水)

[0225] 3. 阳性对照,具有900ppm氟化物的MI Paste Plus

[0226] 4. 阳性对照2,具有含5000ppm氟化物的氟化钠的Clinpro5000®

[0227] 5. 用如实施例1所述的含1150ppm氟化物成分的氟化亚锡测试牙膏。

[0228] 结果:

[0229] 结果示于下表3中:

[0230] 表3

[0231] 初期损伤的牙釉质氟化物含量的变化

[0232]

包含氟化物的刷涂产品	牙釉质氟化物浓度 (ppm)				ERF **
	处理前	处理后	增加	蚀刻深度	
安慰剂, 去离子水	39 ± 3*	47 ± 4	8 ± 3	16.19 ± 0.45	--
MI Paste Plus @ 900 ppm 氟化物	38 ± 3	323 ± 9	285 ± 8	15.84 ± 0.42	31
OTC SnF ₂ 浆料 @ 5000 ppm 氟化钠	37 ± 3	1716 ± 22	1679 ± 23	11.30 ± 0.10	34
Clinpro 5000® @ 5000 ppm 氟化钠	37 ± 3	2616 ± 54	2579 ± 54	14.55 ± 0.36	51
测试牙膏 @ 1150 ppm 氟化亚锡	39 ± 2	6459 ± 451	6420 ± 451	13.23 ± 0.31	540
见实施例 1					

[0233] *平均值 ± SEM (N=12)

[0234] **为了测定每种氟化物刷涂产品的牙釉质修复系数 (ERF) 值, 将牙釉质氟化物浓度的增加量除以氟化物刷涂产品的氟化物含量。将所得数乘以100。

[0235] 参见附图的图2。

[0236] 由于在人类牙釉质中的初期牙釉质损伤处施用各种含氟牙膏和测试牙膏而导致的ERF值的体外测定, 按照上述表2所报告结果的牙釉质氟化物方案进行。在该氟化物吸收研究中测试的一些含氟化物的刷涂产品不同于上表3中报告的那些结果。

[0237] 结果示于下表4中:

[0238] 表4[0239] 初期损伤的牙釉质氟化物含量的变化

[0240]

包含氟化物的刷涂产品		处理前		处理后			ERF*
		牙釉质氟化物浓度	蚀刻深度(微米)	牙釉质氟化物浓度	蚀刻深度(微米)	蚀刻深度的变化	
Crest® PRO-HEALTH® 牙膏(氟化亚锡, 1100 ppm 氟化物)	牙齿 1	31	45	692	30	33	
	牙齿 2	25	76	1111	35	55	
	牙齿 3	134	31	1320	14	54	
	平均数			1008		47	92
	标准差			314		12	
氟化钠牙膏 @ 900 ppm 氟化物	牙齿 1	95	80	679	21	74	
	牙齿 2	124	72	654	23	68	
	牙齿 3	207	41	1140	13	68	
	平均数			824		70	91
	标准差			273		3	
测试牙膏(氟化亚锡, 1100 ppm 氟化物)	牙齿 1	165	44	438	23	47	
	牙齿 2	93	61	388	26	57	
	牙齿 3	104	56	723	28	50	
	平均数			516		51	50
	标准差			181		5	
见实施例 2							

[0241] *为了测定每种氟化物刷涂产品的牙釉质修复系数(ERF)值,将(处理后的)牙釉质氟化物浓度的平均增加量除以所测试的氟化物刷涂产品的氟化物含量。将所得数乘以100。

[0242] 参见附图的图3。

[0243] 表5

[0244] 初期损伤的牙釉质氟化物含量的变化

[0245]

包含氟化物的刷涂产品	牙釉质氟化物浓度(ppm)				ERF **
	处理前	处理后	增加	蚀刻深度	
安慰剂, 去离子水	41 ± 4*	89 ± 5	47 ± 5	17.88 ± 0.70	--
Crest® PRO-HEALTH® 牙膏(氟化亚锡, 1100 ppm 氟化物)	44 ± 5	1530 ± 69	1486 ± 66	10.06 ± 0.25	140
测试牙膏(氟化亚锡, 1148 ppm 氟化物)	47 ± 5	4857 ± 338	4815 ± 338	13.36 ± 0.26	420
见实施例 4					

[0246] *平均值 ± SEM (N=12)

[0247] **为了测定每种氟化物刷涂产品的牙釉质修复系数(ERF)值,将(处理后的)牙釉质氟化物浓度的平均增加量除以所测试的氟化物刷涂产品的氟化物含量。将所得数乘以

100。

[0248] 参见附图的图4。

[0249] 表6

[0250] 初期损伤的牙釉质氟化物含量的变化

[0251]

包含氟化物的刷涂产品	牙釉质氟化物浓度(ppm)				
	处理 前	处理 后	增加	蚀刻深度	ERF **
安慰剂, 去离子水	41 ± 4*	89 ± 5	47 ± 5	17.88 ± 0.70	--
Crest® PRO-HEALTH®牙膏 (氟化亚锡, 1100 ppm 氟化物)	44 ± 5	1530 ± 69	1486 ± 66	10.06 ± 0.25	140
测试牙膏 (氟化亚锡, 1148 ppm 氟化 物)	52 ± 6	1948 ± 68	1902 ± 70	15.28 ± 0 .56	166
见实施例 3					

[0252] *平均值 ± SEM (N=12)

[0253] **为了测定每种氟化物刷涂产品的牙釉质修复系数 (ERF) 值, 将 (处理后的) 牙釉质氟化物浓度的平均增加量除以所测试的氟化物刷涂产品的氟化物含量。将所得数乘以 100。

[0254] 参见附图的图5

[0255] 表7

[0256] 牙膏的示例性实施例

[0257]

实施例	氟化亚锡的氟化物含量 (ppm)	钙和磷酸盐成分, 占牙膏的重量百分比	亲和剂, 成分, 占牙膏的重量百分比	唾液中凝胶的 pH 值
7	970	硫酸钙, 2.0% NaH ₂ PO ₄ , 0.35%	F-127/2.5mmCS PDMS(30%) 1.75%	5.8
8	900	硫酸钙, 2.2% NaH ₂ PO ₄ , 0.35%	F-108/12,500CS PDMS(10%) 2.0%	6.2
9	1000	硫酸钙, 2.5% NaH ₂ PO ₄ , 0.25%	F-127/600KCS PDMS(30%) 2.2%	5.5
10	1100	硫酸钙, 2.8% NaH ₂ PO ₄ , 0.38%	F-127/2.5mmCS PDMS(10%) 1.65%	4.8
11	970	富马酸钙, 3.0% NaH ₂ PO ₄ , 0.33%	F-108/600KCS PDMS(20%) 1.4%	5.7
12	900	富马酸钙, 2.8% NaH ₂ PO ₄ , 0.30%	F-108/2.5mmCS PDMS(20%) 2.3%	6.3
13	1000	富马酸钙, 1.5% NaH ₂ PO ₄ , 0.15%	F-127/12,500CS PDMS(30%) 1.3%	5.6
14	1148	硫酸钙, 1.94% NaH ₂ PO ₄ , 0.348%	F-127/2.5mmCS PDMS(20%) 1.29%	4.5
15	970	葡萄糖酸钙, 2.2% NaH ₂ PO ₄ , 0.25%	F-108/2.5mmCS PDMS(26%) 2.0%	5.9
16	900	富马酸钙, 2.4% NaH ₂ PO ₄ , 0.25%	F-127/2.5mmCS PDMS(15%) 2.2%	6.3

[0258] *平均值±SEM (N=12)

[0259] **为了测定每种氟化物刷涂产品的牙釉质修复系数 (ERF) 值, 将 (处理后的) 牙釉质氟化物浓度的平均增加量除以所测试的氟化物刷涂产品的氟化物含量。将所得数乘以 100。

[0260] 表8

[0261] 初期损伤的牙釉质氟化物含量的变化

[0262]

“高风险”患者	推荐的特定牙膏	处理频率	处理持续时间
龋齿	氟化亚锡: 970 ppm 氟化物 PDMS/表面活性剂乳液: PDMS 800,000 cs 钙和磷酸盐成分: 3.2% (重量) EPF: 至少约 1.8 ERF: 至少约 140 pH= 4.9	每天一次, 持续 2 分钟, 然后吐出唾液	由口腔护理专业人员确定
通过处方药物接受医疗和/或专业口腔护理治疗	氟化亚锡: 1150 ppm 氟化物 PDMS/表面活性剂乳液: PDMS 800,000 cs 钙和磷酸盐成分: 3.8% (重量) EPF: 至少约 2.2 ERF: 至少约 180 pH= 3.8	至少每天两次	医疗/专业口腔护理治疗的持续时间
具有慢性疾病的免疫功能不全	氟化亚锡: 900 ppm 氟化物 PDMS/表面活性剂乳液: PDMS 600,000 cs 钙和磷酸盐成分: 3.4% (重量) EPF: 至少约 2.4 ERF: 至少约 165 pH= 4.7	至少每天三次	医疗/专业口腔护理治疗的持续时间

[0263] 表8(续)

[0264]

糖尿病、心脏病等	氟化亚锡: 1100 ppm 氟化物 PDMS/表面活性剂乳液: PDMS 2.5mm CS 钙和磷酸盐成分: 3.0% (重量) EPF: 至少约 2.1 ERF: 至少约 230 pH= 4.6	至少每天两次	由口腔护理专业人员确定
癌症治疗	氟化亚锡: 1150 ppm 氟化物 PDMS/表面活性剂乳液: PDMS 2.5mm CS 钙和磷酸盐成分: 3.2% (重量) EPF: 至少约 2.3 ERF: 至少约 200 pH= 4.3	至少每天两次	医疗/专业口腔护理治疗的持续时间

[0265] *平均值±SEM (N=12)

[0266] **为了测定每种氟化物刷涂产品的牙釉质修复系数 (ERF) 值, 将 (处理后的) 牙釉质氟化物浓度的平均增加量除以所测试的氟化物刷涂产品的氟化物含量。将所得数乘以 100。

[0267] 通过体外试验建立的EPF值和ERF值的讨论

[0268] 与如表2至8以及图1至图5所报告的各种氟化物负荷下的市售牙膏相比, 本发明优选的氟化亚锡牙膏显示出EPF值和ERF值的实质性改善。

[0269] 例如, 在表2和图2中报告的MI Paste Plus、OTC氟化亚锡糊剂和Clinpro 5000® 牙膏的ERF值分别为31、34和50, 与之相比, 实施例1中所述的本发明的氟化亚锡牙膏的ERF值为540。与市售牙膏相比, ERF值的增加超过10倍以上, 这显示出在氟化物吸收和牙釉质硬化效果方面的主要优点。在牙釉质硬化效果方面的这种优点对于以下患者特别关键: 猛性龋齿、冠状龋齿、癌症治疗、粘膜炎治疗、免疫缺陷治疗、骨髓移植等。

[0270] 本发明物质成分的作用机理

[0271] 关于如实施例1至5中的制剂所报告的牙釉质保护和/或牙釉质修复 (EPF和/或ERF) 数据, 如表1至8和图1至8中详述。其表明, 氟化亚锡和钙对存在于牙釉质表面上的生物膜的亲和性通过在存在氟化亚锡的情况下从双齿钙结合转变为单齿钙结合而得到增强。在存在氟化亚锡的情况下, 钙结合的这种转变实现了最有效的结合位点构型 (binding site configuration)。见:

[0272] 关于如实施例1至5中的制剂所报告的牙釉质保护和/或牙釉质修复 (EPF和/或

ERF) 数据,如表1至8和图1至8中详述。其表明,氟化亚锡和钙对存在于牙釉质表面上的生物膜的亲和性通过在存在氟化亚锡的情况下从双齿钙结合转变为单齿钙结合而得到增强。在存在氟化亚锡的情况下,钙结合的这种转变实现了最有效的结合位点构型(binding site configuration)。见:

[0273] Dudey and Lim, J. Phys. Chem B, 2004, 108: 4546.

[0274] Vogel, et. al., Caries Res., 2010, 94: 108-115.

[0275] Rolla and Bowen, Scand. J. Dent. Res., 1977; 85: 149-151.

[0276] Rose, et. al., J. Dent. Res., 1993; 72: 78-84.

[0277] 另请参阅:

[0278] Turner, et. al., Ceramics, Silikaty 57 (1): 1-6 (2013)

[0279] Mohammed, et. al., Caries Res., 47: 421-428 (2013)

[0280] 钙桥, 氟化物结合

[0281] 在存在氟化物的情况下,与生物膜结合的钙从双齿螯合物转变成单齿螯合物,释放钙阳离子以与氟化物、 CaF^+ 对结合,从而使钙结合能力加倍。

[0282] 本发明牙膏中的稳定氟化物产生了钙结合亲和性的显著降低以及钙结合能力的近乎加倍。在不存在氟化物的情况下,与生物膜结合的钙结合是双齿的。本发明牙膏中的稳定氟化物与生物膜竞争,导致钙与生物膜的结合变成单齿的。这使得结合到生物膜的钙和 CaF^+ 的数量几乎加倍。作为氟化物清除到唾液中的结果,通过钙桥接到生物膜流体中而结合的氟化物的释放将伴随钙的相应释放,这进而加强氟化物的抗龋齿作用,如表2至表8以及图1至图5所述的体外试验所示。

[0283] 存在于本发明牙膏中的至少一些稳定的氟化物与钙离子(源自本发明中的各种钙盐和/或存在于共聚物亲和性增强剂中的钙,例如 **Gantrez®MS-955**) 结合。这些钙离子又结合到与牙釉质相关联的生物膜上。

[0284] 在将斑块暴露于蔗糖(其通过中和除去一些阴离子基团)之后,pH降低,由此在这些部分可以发挥出最大作用的位置释放钙和氟化物(作为 CaF^+)。

[0285] 本发明牙膏的有效性取决于三个因素:

[0286] 制剂对生物膜的亲和性,

[0287] 作为 CaF^+ 来源的氟化亚锡,

[0288] 滞留在生物膜上形式的氟化物,其允许 CaF^+ 离子释放到羟基磷灰石中。

[0289] 氟化亚锡使得钙结合亲和性显著降低,并伴随着钙结合能力的近乎倍增。在不存在氟化物的情况下,与牙菌斑结合的二价阳离子是双齿的。氟化物与大分子阴离子基团竞争,导致结合变成单齿。通过钙桥接形成的氟化物的释放伴随着钙的释放,其加强氟化物的抗龋齿作用。

[0290] 需要存在 CaF^+ 以实现本发明的牙膏制剂所需的牙釉质保护和修复(EPF和ERF)效果。

[0291] 阳离子桥接在微生物氟化物结合中的作用的概要

[0292] 氟结合使得钙结合亲和性显著降低,以及使得钙结合能力加倍。这表明钙结合从双齿变为单齿。这种从双齿到单齿的转变是氟取代阴离子基团作为钙配位之一的结果。

[0293] 不再与钙结合的阴离子基团游离并可与 CaF^+ 离子对结合,导致钙结合能力加倍。

通过钙桥接到菌斑液中而结合的氟的释放可以伴随钙的释放,钙将增强氟化物的抗龋齿作用。

[0294] CaF^+ 被羟基磷灰石吸收并且报告为用于本发明物质成分的体外数据的EPF和ERF。在表2至表8以及附图的图2至图5中报告的ERF值表明 CaF^+ 部分在再矿化期间并入羟基磷灰石晶格中。

[0295] 本发明的牙膏为牙釉质保护和牙釉质修复设立了新的口腔护理标准,同时显著地减少了与高剂量的各种氟化物涂剂、凝胶和牙膏的接触。

氟化物含量范围从800ppm氟化亚锡至5000ppm氟化钠的
三种氟化物刷涂产品的牙釉质保护系数（EPF）

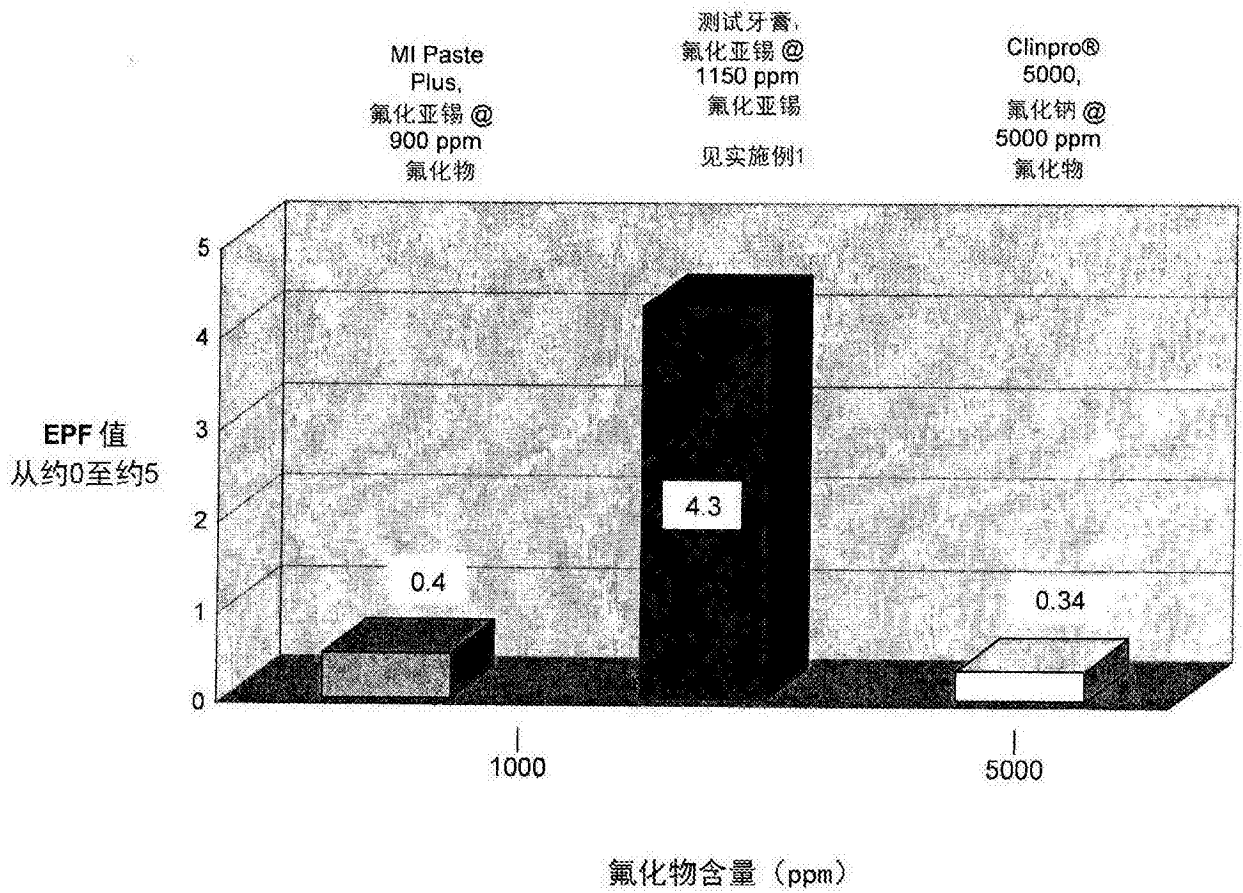


图1

氟化物含量范围从1150 ppm氟化亚锡至5000ppm氟化钠的
三种氟化物刷涂产品的牙釉质修复系数 (ERF)

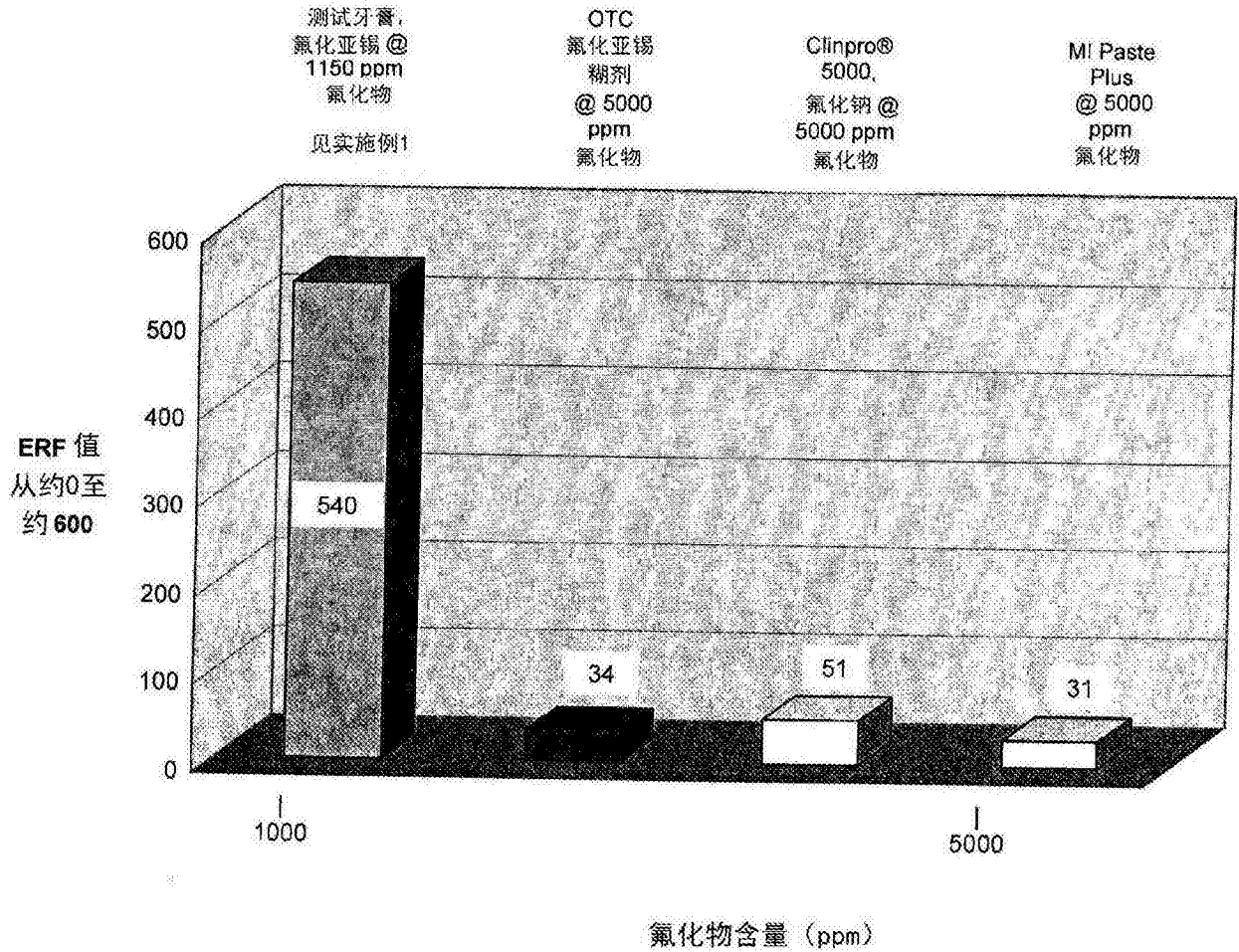


图2

氟化物含量范围 900 ppm 氟化钠至 1148 ppm 氟化亚锡
三种氟化物刷涂产品的牙釉质修复系数 (ERF)

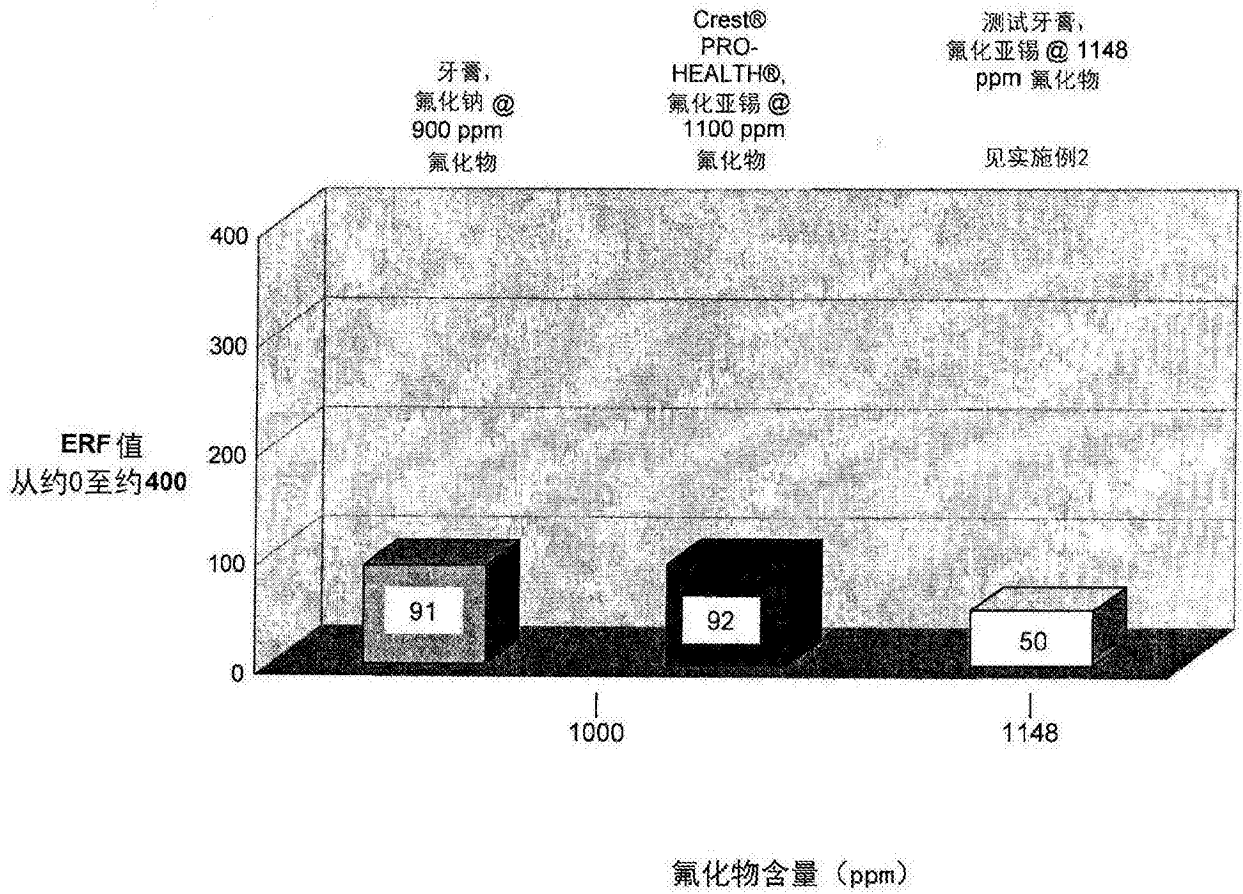


图3

氟化物含量为1100 和 1148 ppm 氟化亚锡的
两种氟化物刷涂产品的牙釉质修复系数 (ERF)

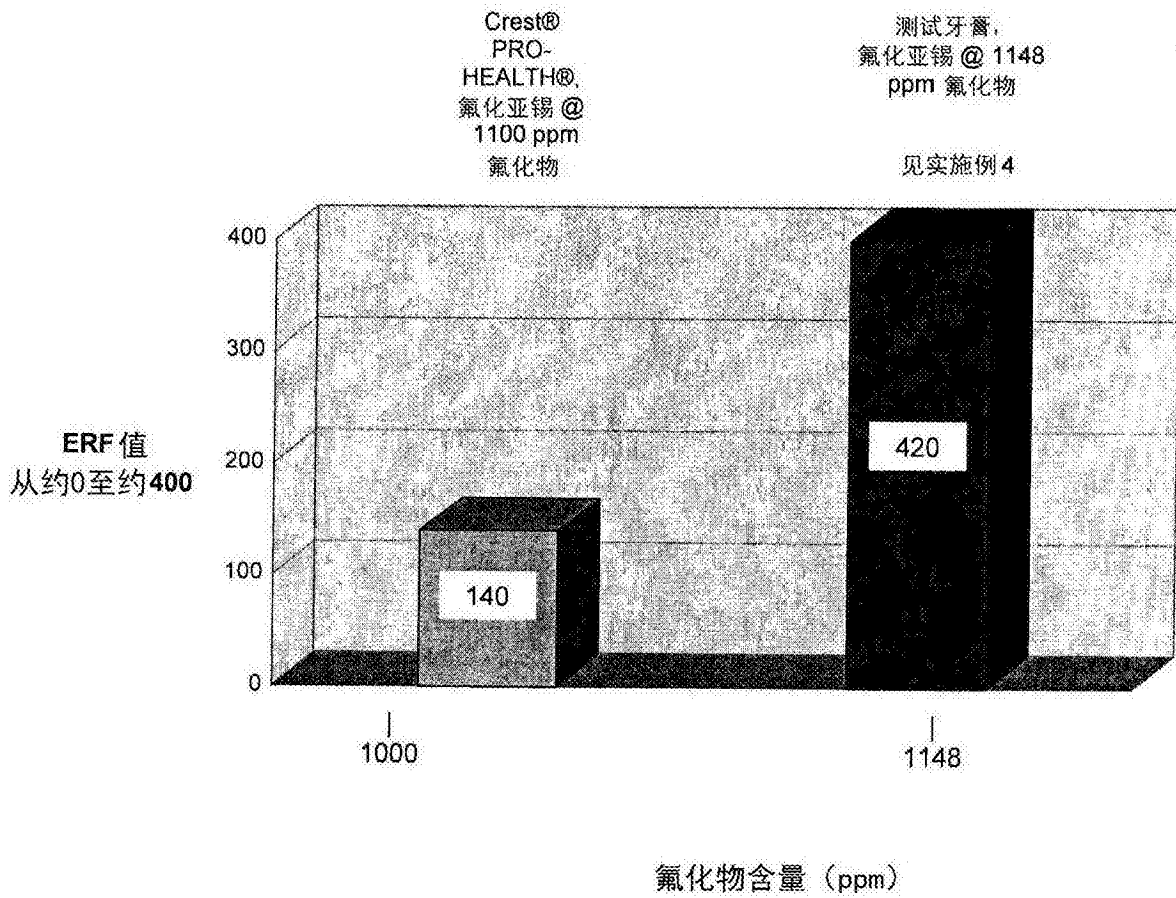


图4

氟化物含量为1100和1148 ppm 氟化亚锡的
两种氟化物刷涂产品的牙釉质修复系数 (ERF)

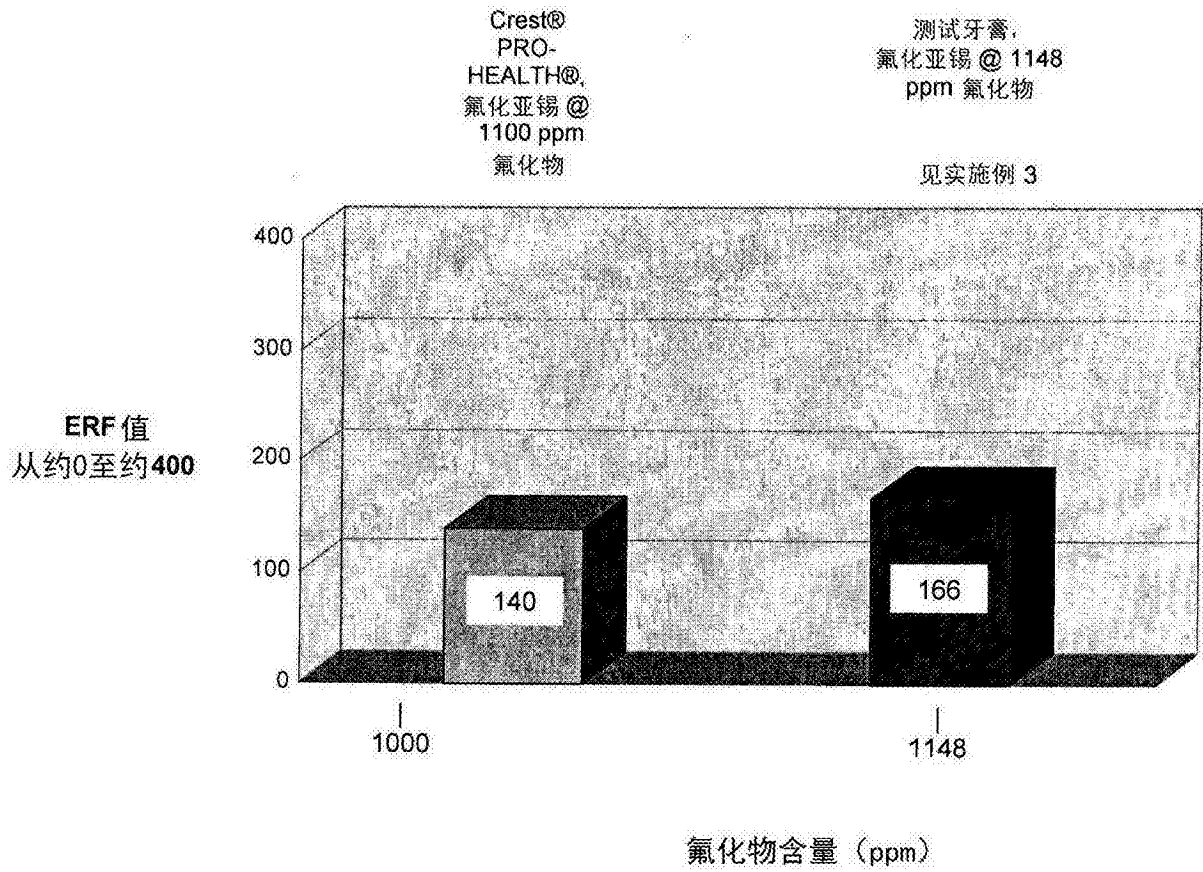


图5