



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111465431 B

(45) 授权公告日 2023. 05. 23

(21) 申请号 201880079024.7

(22) 申请日 2018.11.29

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111465431 A

(43) 申请公布日 2020.07.28

(30) 优先权数据
15/834,537 2017.12.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.05

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/063002 2018.11.29

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/112869 EN 2019.06.13

(73) 专利权人 强生消费者公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 D·奎罗兹 C·特斯特
M·C·吉亚诺 R·陈
R·J·甘伯吉

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100
专利代理师 张静 徐鑫

(51) Int.Cl.
A61K 8/81 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(56) 对比文件
EP 0897709 A1, 1999.02.24
WO 2016173871 A1, 2016.11.03
CN 1649563 A, 2005.08.03
袁国栋.PVP系聚合物和络合物在日化产品
中的应用.《日用化学品科学》.2011, (第04期),
审查员 齐悦如

权利要求书2页 说明书19页

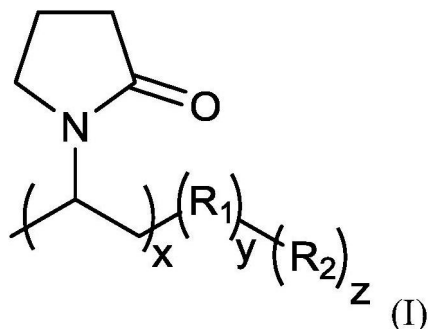
(54) 发明名称

口腔护理组合物

(57) 摘要

本发明提供了组合物,所述组合物包含口服
用载体和阴离子共聚物,所述阴离子共聚物衍生
自n-乙烯基吡咯烷酮(VP)与含磷阴离子单体化
合物的聚合。还提供了此类化合物在口腔中抑制
牙齿脱矿质的用途。

1. 一种组合物在制备用于抑制牙齿脱矿质的药物中的应用,所述组合物包含口服载体和阴离子共聚物,所述阴离子共聚物衍生自n-乙烯基吡咯烷酮(VP)与包含磷或磷酸根官能团的阴离子单体化合物的聚合,其中,所述阴离子共聚物由下式I描述:



其中 x 、 y 和 z 为整数,并且“ x ”与“ $y+z$ ”的比率为1:99至99:1;

R_1 为衍生自单体化合物的重复单元,所述单体化合物选自:乙烯基膦酸(VPA)、乙烯基膦酸二甲酯、烯丙基膦酸、烯丙基膦酸二乙酯、乙烯基膦酸二乙酯、甲基丙烯酰氧乙基膦酸酯、双(2-甲基丙烯酰氧乙基)膦酸酯、烯丙基膦酸酯化合物以及它们的组合;

R_2 为丙烯酸羟乙酯的重复单元,

其中,衍生自乙烯基吡咯烷酮的重复单元与衍生自含磷阴离子单体的重复单元(R_1)的比率为30:50至30:60。

2. 根据权利要求1所述的应用,其中 z 为零,并且 R_1 为包含阴离子膦酸根基团的重复单元。

3. 根据权利要求2所述的应用,其中 R_1 衍生自乙烯基膦酸。

4. 根据权利要求1所述的应用,其中 R_1 为包含阴离子膦酸根基团的重复单元。

5. 根据权利要求4所述的应用,其中 R_1 衍生自甲基丙烯酰氧乙基膦酸酯。

6. 根据权利要求4所述的应用,其中 z 为非零,并且 R_2 衍生自单体,所述单体选自由以下项组成的组:HEA、丙烯酸-2-羟丙酯、丙烯酸-4-羟丁酯、甲基丙烯酸-2-羟乙酯、羟基聚乙氧基烯丙基醚、甲基丙烯酸-3-苯氧基-2-羟丙酯、单甲基丙烯酸甘油酯、N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺。

7. 根据权利要求5所述的应用,其中 z 为非零,并且 R_2 衍生自HEA。

8. 根据权利要求1所述的应用,所述组合物包含0.01%至2%的所述阴离子共聚物。

9. 根据权利要求1所述的应用,所述组合物还包含氟化物。

10. 根据权利要求1所述的应用,其中所述组合物为选自由以下项组成的组的形式:漱口水、口喷剂、牙膏、牙胶、龈下凝胶、摩丝、泡沫、义齿护理产品、锭剂、浓缩剂和咀嚼片。

11. 根据权利要求1所述的应用,其中所述组合物为洁齿剂的形式。

12. 根据权利要求10所述的应用,其中所述组合物为包含水和至少一种表面活性剂的漱口水,所述至少一种表面活性剂选自由以下项组成的组:阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂、两性离子表面活性剂、以及它们中两种或更多种的组合。

13. 根据权利要求12所述的应用,所述组合物还包含至少一种精油,所述至少一种精油选自由以下项组成的组:薄荷醇、百里酚、桉叶脑、水杨酸甲酯、以及它们中两种或更多种的组合。

14. 根据权利要求13所述的应用,所述组合物还包含氟化物。
15. 根据权利要求1所述的应用,其中所述共聚物具有10,000至1,000,000的重均分子量。
16. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述共聚物具有10,000至1,000,000的重均分子量。
17. 根据权利要求16所述的应用,其中所述共聚物具有10,000至500,000的重均分子量。
18. 根据权利要求6所述的应用,其中所述共聚物具有10,000至1,000,000的重均分子量。
19. 根据权利要求18所述的应用,其中所述共聚物具有10,000至500,000的重均分子量。

口腔护理组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及包含阴离子PVP共聚物的组合物,该阴离子PVP共聚物可用于口腔护理组合物中以预防脱矿质。在某些实施方案中,本发明涉及用于递送脱矿质预防有益效果的乙烯基吡咯烷酮的含磷共聚物。

背景技术

[0002] 龋齿为全球范围内影响个人的最普遍疾病之一。其是由牙齿生物膜(牙斑)、宿主和饮食糖向有机酸的发酵之间的复杂关系引起的。实质上,所产生的酸使微环境的pH有效地降低到5.5以下,从而导致釉质溶解或脱矿质。因唾液的高缓冲能力而实现快速调节至近中性pH,从而导致釉质表面处的再矿化。脱矿质和再矿化循环中的失衡(其中脱矿质占据较多的时间)导致龋齿。

[0003] 以预防和修复牙齿腐蚀而著称的氟化物已被视为调节牙齿酸蚀的可能解决方案。最近,还已探索了不同类型的微粒/纳米粒子(羟基磷灰石、生物玻璃、二氧化硅粒子等)的抗酸蚀特性。一些二价阳离子诸如钙、锌和亚锡也已被用于预防脱矿质。

[0004] 尽管氟化物已被广泛用于消费品中,但几乎一半的人群仍患有龋齿。微粒/纳米粒子在再矿化方面显示出一些功效,但极具挑战性的是将它们配制于漱口液中,并且功效高度依赖于在釉质表面上的保留时间。例如,生物玻璃诸如以名称NOVAMIN(诺华敏等)注册商标的生物玻璃可仅在水剂中进行制备。二价阳离子在制剂或消费者体验方面也具有限制,例如,锌具有苦味并且亚锡为人所知的是导致牙齿变色问题。

[0005] 作为降低牙齿腐蚀的发生和/或发展的有效策略,预防牙齿脱矿质迅速地受到关注。因此,总是需要开发用于预防脱矿质的口腔护理组合物。

发明内容

[0006] 本发明的一个方面涉及组合物,所述组合物包含口服载体和阴离子共聚物,所述阴离子共聚物衍生自n-乙烯基吡咯烷酮(VP)与含磷阴离子单体化合物的聚合。另一方面涉及此类化合物在口腔中抑制牙齿脱矿质的用途。

具体实施方式

[0007] 本发明的组合物可包含本文所述的要素及限制、或由本文所述的要素及限制组成或基本上由本文所述的要素及限制组成,以及任何本发明所述的另外或可任选的成分、组分或限制。本文所用的术语“包含(及其语法上的变型)”以“具有”或“包括”的涵括意义而非以“仅包含”的排它意义使用。

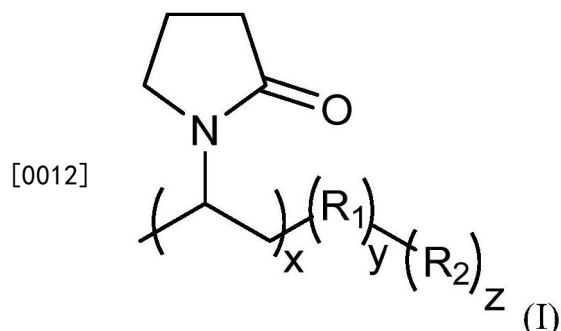
[0008] 如本文所用,术语“一种(个)”和“所述(该)”应该理解为涵盖复数形式以及单数形式。

[0009] 除非另有说明,否则所有引用的文档在相关部分均以引用方式并入本文;对任何文档的引用不应该理解为是承认就本发明而言其为现有技术。此外,仅将所有以引用方式

全文并入本文的文献以它们与本说明书一致的程度并入本文。

[0010] 除非另外特别提及,否则本说明书中列出的所有百分比均为固体/活性物质的量按重量计的百分比(wt%)。

[0011] 本发明涉及用于递送口腔护理制剂中矿化和抗酸蚀有益效果的乙烯基吡咯烷酮的阴离子共聚物。在某些实施方案中,用于本发明中的阴离子共聚物由式I描述:



[0013] R_1 为包含阴离子磷酸根或磷酸根基团的重复单元;并且

[0014] R_2 为改善共聚合和溶解度的重复单元。

[0015] 其中“x”表示VP单元的数目并且为整数;“y”表示 R_1 单元的数目并且为整数;“z”表示 R_2 单元的数目并且为整数;并且“x”与“y+z”的比率为约1:99至约99:1;

[0016] 乙烯基吡咯烷酮的阴离子共聚物(阴离子PVP共聚物)经由n-乙烯基吡咯烷酮(VP)单体与含磷阴离子单体的共聚而制备。合适的含磷阴离子单体的示例包括包含磷酸根基团的单体,诸如乙烯基磷酸(VPA)、乙烯基磷酸二甲酯、烯丙基磷酸、烯丙基磷酸二乙酯、乙烯基磷酸二乙酯等,以及包含磷酸根基团的单体化合物,诸如甲基丙烯酰氧乙基磷酸酯(MOEP)、双(2-甲基丙烯酰氧乙基)磷酸酯、烯丙基磷酸酯化合物等,以及它们中两种或更多种的组合。根据某些优选的实施方案,乙烯基吡咯烷酮的阴离子共聚物(阴离子PVP共聚物)经由n-乙烯基吡咯烷酮(VP)单体与包含磷酸根基团的阴离子单体诸如n-乙烯基磷酸的共聚而制备。在其它优选的实施方案中,乙烯基吡咯烷酮的阴离子共聚物(阴离子PVP共聚物)经由n-乙烯基吡咯烷酮(VP)单体与包含磷酸根基团的阴离子单体诸如甲基丙烯酰氧乙基磷酸酯(MOEP)的共聚而制备。如本领域的技术人员所理解的那样,对于式I,重复单元 R_1 可被描述为衍生自如本文所述的含磷阴离子单体。例如,其中 R_1 为衍生自甲基丙烯酰氧乙基磷酸酯(MOEP)或n-乙烯基吡咯烷酮的重复单元。

[0017] 单体的其它示例包括例如以下单体,该单体可在后聚合进行改性以显示磷酸根或磷酸根官能团诸如马来酸酐,之后与显示磷酸根官能团的醇(例如2-羟乙基磷酸二氢酯)进行缩合反应。

[0018] 单体和后聚合改性中的一些可导致显示正电荷和负电荷,或呈两性离子型。

[0019] 在某些实施方案中,式I的聚合物包含衍生自用于增加共聚合和/或溶解度的单体化合物的重复单元 R_2 。当使用时,单体化合物通常基于其亲水性来选择,并且包括具有醇官能团的单体化合物。用于实现 R_2 重复单元的合适单体化合物的示例包括例如丙烯酸羟乙酯(HEA)、丙烯酸-2-羟丙酯、丙烯酸-4-羟丁酯、甲基丙烯酸-2-羟乙酯、羟基聚乙氧基烯丙基醚、甲基丙烯酸-3-苯氧基-2-羟丙酯、单甲基丙烯酸甘油酯、N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺等。

[0020] 可用于本发明中的阴离子共聚物可在含磷阴离子单体的分布方面为异质的,并且

可在每个重复单元的重量%和相应单体/重复单元的比率方面有所变化。例如,在某些实施方案中,衍生自乙烯基吡咯烷酮的重复单元和含磷阴离子单体的重复单元(R_1)独立地为按聚合物重量计约5%至约95%,包括按聚合物重量计约10%至约90%、20%至约80%、20%至约50%、30%至约50%、30%至约40%、50%至约90%、50%至约70%、50%至约60%、60%至约70%。在某些优选的实施方案中,衍生自乙烯基吡咯烷酮的重复单元为按聚合物重量计约10%至约40%(包括约30重量%),或按聚合物重量计约50%至约70%(包括约60%)。

[0021] 在某些优选的实施方案中, z 为零。在其中 z 为非零的某些其它实施方案中, R_2 重复单元为按聚合物重量计约1%至约40%,包括约5%至约20%,或约10%至约20%的 R_2 重复单元。

[0022] 衍生自乙烯基吡咯烷酮的重复单元与衍生自含磷阴离子单体的重复单元(R_1)的比率为约10:90至约90:10,包括约20:80至约80:20、约30:70至约70:30、约40:60至约60:40、和约50:50。在某些优选的实施方案中,衍生自乙烯基吡咯烷酮的重复单元与衍生自含磷阴离子单体的重复单元(R_1)的比率为约50:50至约70:30,包括约60:30至约70:30。在某些优选的实施方案中,衍生自乙烯基吡咯烷酮的重复单元与衍生自含磷阴离子单体的重复单元(R_1)的比率为约30:70至约50:50,包括约30:50至约30:60。

[0023] 本发明的共聚物可具有任何合适的分子量。在某些实施方案中,聚合物具有约10,000至约1,000,000的重均分子量,包括约10,000至约750,000、约10,000至约500,000、约10,000至约250,000、和约150,000。在某些优选的实施方案中,平均分子量为约10,000至约500,000,包括约10,000至约250,000。在某些优选的实施方案中,平均分子量为约10,000至约250,000,包括约150,000。

[0024] 共聚物可包含交联剂。适用于本发明的交联剂包括至少两个反应位点,该反应位点为被设计成易于与磷酸根或膦酸根反应的亲电体。当交联剂具有两个反应位点时,其为双官能的并且因此可与不同聚合物链中的两个磷酸根/膦酸根基团(例如,两个阴离子单元)反应。反应性基团之间的距离可通过间隔基团部分而增加。该间隔基团通常为脂族链或类似于聚乙二醇或低聚乙二醇的聚醚构造。优选地,交联剂为双官能、三官能或四官能的,但双官能或三官能为优选的,并且双官能为最优选的。适宜的交联剂是已知的,并且包括有机阳离子聚合物诸如聚季铵盐和聚乙烯亚胺、脱乙酰壳多糖、多价阳离子。优选的交联分子是二价阳离子,诸如钙、锌、锡、镁、锰以及它们的乙酸盐、硝酸盐、磷酸盐、碳酸盐、酒石酸盐、丙二酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐或柠檬酸盐等。最优选的交联分子是钙盐。其它合适的交联剂可包括但不限于带正电的氨基酸、肽或蛋白质。这些交联剂可单独使用或彼此组合使用。一般来讲,优选的是具有较高的聚合物浓度和较低的交联剂浓度以实现具有所需性质的组合物。优选的是使交联剂的用量最小化。基于交联剂中的官能团的数目和聚合物中的可及磷酸根/膦酸根基团的数目,交联剂与聚合物的摩尔比优选地为0.2:1或更低,更优选地为0.1:1或更低,并且最优选地为0.05:1或更低。摩尔比取决于交联剂和聚合物上的可用于交联的基团数目。对于交联剂,其将取决于官能度(双官能、三官能、四官能等)以及聚合物对阴离子基团的可及性。

[0025] 本发明的组合物可包含约0.01%-10%的本发明的阴离子聚合物。在某些优选的实施方案中,该组合物包含约0.01重量%至约5重量%、约0.01重量%至约3重量%、约0.01

重量%至约2重量%、约0.01重量%至约1重量%、或约0.01重量%至约0.5重量%、或约0.01重量%至约0.05重量%的由式I表示的阴离子聚合物。在某些优选的实施方案中,该组合物包含约0.01重量%至约1重量%,优选地约0.01重量%至约0.5重量%、或约0.01重量%至约0.1重量%的由式I表示的阴离子聚合物。

[0026] 各种口服载体中的任一种可用于本发明的组合物中。载体可为水性的或非水的。水性载体通常为水,但是也可采用水/醇混合物。在某些实施方案中,(适量,拉丁语“所需要的”)水被加入到组合物中。在某些实施方案中,按组合物的重量计,水相约占约60%至约95%,或约75%至约90%。在某些组合物中,水以约60%至约95%,或约75%至约90%的量存在。另选地,本发明的组合物可配制成干粉、口香糖、膜、半固体、固体或液体浓缩物形式。在此类实施方案中,例如,在液体浓缩物或粉末制剂的情况下,根据需要添加适量水,或者可以使用本领域已知的标准蒸发程序除去水以制备干粉形式的组合物。脱水的或冻干的形式对储存和运输有利。

[0027] 在一些实施方案中,醇可被加入到组合物中。由式 R_3-OH 表示的多种醇中的任一种可用于本发明中,其中 R_3 为具有2至6个碳的烷基基团。合适的由式 R_3-OH 表示的醇的示例包括乙醇;正丙醇、异丙醇;丁醇;戊醇;己醇,以及它们中两种或更多种的组合等。在某些实施方案中,醇是乙醇或包含乙醇。

[0028] 在一些实施方案中,醇可以总组合物的约10.0%v/v或更高,或总组合物的约10.0%至约35.0%v/v,或总组合物的约15.0%至约30.0%v/v的量存在于组合物中,并且可为总组合物的约20.0%至约25.0%v/v。

[0029] 在一些实施方案中,组合物可包含含量降低的醇。术语“含量降低的”的醇是指按总组合物的体积计,约10%v/v或更低、或约5%v/v或更低、或约1.0%v/v或更低、或约0.1%v/v或更低的 R_3-OH 醇的量。在某些实施方案中,本发明的组合物不含 R_3-OH 醇。

[0030] 本发明的组合物优选地具有约11或更低的pH。在某些实施方案中,组合物的pH为约3至小于7,或约3.5至小于7,或约3.5至约6.5,或约3.5至约5.5,或约3.5至约5.0。

[0031] 如本领域的技术人员将认识到的,组合物的pH可使用缓冲剂来调整或实现,该缓冲剂的量可有效地提供pH低于11的组合物。组合物可任选地包含至少一种pH调节剂,在本文中有用的调节剂包括降低pH的酸化剂,提高pH的碱化剂,以及将pH控制在所需范围内的缓冲剂。例如,可以包含一种或多种选自酸化剂、碱化剂和缓冲剂的化合物以提供约2至约7的pH,或在各种实施方案中约3至约6或约4至约5的pH。可以使用任何口服可接受的pH调节剂,包括但不限于羧酸和磺酸、酸盐(例如柠檬酸一钠、柠檬酸二钠、苹果酸一钠等)、碱金属氢氧化物诸如氢氧化钠、硼酸盐、硅酸盐、咪唑以及它们的混合物。一种或多种pH调节剂任选以有效地将组合物维持在口服可接受的pH范围内的总量存在。在某些实施方案中,无机酸可用作被加入到组合物中的缓冲剂。

[0032] 在某些实施方案中,有机酸可以用作被加入到组合物中的缓冲剂。适用于本发明组合物的有机酸包括但不限于抗坏血酸、山梨酸、柠檬酸、乙醇酸、乳酸和乙酸、苯甲酸、水杨酸、邻苯二甲酸、苯酚磺酸以及它们的混合物,任选地,有机酸选自由苯甲酸、山梨酸、柠檬酸以及它们的混合物组成的组,或者任选地,有机酸为苯甲酸。

[0033] 在一些实施方案中,已发现可用的缓冲体系为苯甲酸钠/苯甲酸、柠檬酸钠/柠檬酸、磷酸/磷酸钠/磷酸钾。

[0034] 一般来讲,缓冲剂的量在组合物的约0.001% (或约0.001%w/v) 至约5.0% (或约5.0%w/v) 之间。在某些实施方案中,缓冲剂以组合物的0.001% (或约0.001%w/v) 至1.0% w/v (或约1.0%w/v), 或组合物的约0.100% (或约0.100%w/v) 至约1.0% (或约1.0%w/v) 的量存在。

[0035] 本发明的组合物还可包含在其中的多种任选成分中的任一种,该成分包括但不限于油性组分、活性成分、附加的表面活性剂、湿润剂、溶剂、风味剂、甜味剂、着色剂、防腐剂等。

[0036] 多种油性组分中的任一种可用于本发明的组合物中。油性组分可以包含任一种或多种油,或其它水不溶性或基本上不溶于水的材料,这意味着其在25℃下的水中溶解度按重量计小于约1%,或任选地小于约0.1%。在某些实施方案中,本发明的油性组分包含至少一种精油、至少一种风味油或它们中两种或更多种的组合,基本上由或由至少一种精油、至少一种风味油或它们中两种或更多种的组合组成,该至少一种精油即为通常含有挥发性化合物的植物来源的天然或合成(或它们的组合)浓缩疏水性材料。合适的精油、风味油及其量的示例如下所述。在某些实施方案中,组合物包含油性组分的总量为约0.05%w/w或更高,约0.1%w/w或更高,或约0.2%w/w或更高的油性组分。

[0037] 在某些实施方案中,本发明的组合物包含精油。精油为挥发性芳香油,其可为合成的或可通过蒸馏、压榨或提取来源于植物,并且通常携带获得它们的植物的气味或风味。可用的精油可提供防腐活性。这些精油中的一些还充当风味剂。可用的精油包括但不限于柠檬醛、百里酚、薄荷醇、水杨酸甲酯(冬青油)、桉叶脑、香芹酚、樟脑、茴香脑、香芹酮、丁子香酚、异丁子香酚、柠檬烯、osimen、正癸醇、香茅醛、 α -salpineol、乙酸甲酯、乙酸香茅酯、甲基丁子香酚、桉油醇、芳樟醇、乙基芳樟醇(ethyl linalaol)、safrola香草醛、留兰香油、薄荷油、柠檬油、橙油、鼠尾草油、迷迭香油、肉桂油、甘椒油、月桂油、雪松叶油、gerianol、马鞭草烯酮、茴香油、桂花油、苯甲醛、香柠檬油、苦杏仁、氯代百里酚、肉桂醛、香茅油、丁香油、煤焦油、桉树油、愈创木酚、诸如扁柏酚的托酚酮衍生物、薰衣草油(avender oil)、芥子油、苯酚、水杨酸苯酯、松油、松针油、黄樟油、穗薰衣草油、苏合香、百里香油、妥卢香脂、松节油、丁香油、以及它们的组合。

[0038] 在某些实施方案中,精油选自由以下项组成的组:百里酚($(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{OH}$,也称为异丙基间甲酚)、桉叶脑($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$,也称为桉树脑)、薄荷醇($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_9(\text{C}_3\text{H}_7)\text{OH}$,也称为六氢化百里酚)、水杨酸甲酯($\text{C}_6\text{H}_4\text{OHCOCCH}_3$,也称为冬青油)、这些化合物中的每一种的异构体、以及它们中的两种或更多种的组合。在一些实施方案中,本发明的组合物含有百里酚。在一些实施方案中,本发明的组合物含有薄荷醇。在一些实施方案中,组合物含有所有四种这些精油。

[0039] 在某些实施方案中,百里酚以组合物的约0.0001%至约0.6%w/v,或约0.005%至约0.07%w/v的量采用。在某些实施方案中,桉叶脑以组合物的约0.0001%至约0.51%w/v,或约0.0085%至约0.10%w/v的量采用。在某些实施方案中,薄荷醇以组合物的约0.0001%至约0.25%w/v,或约0.0035%至约0.05%w/v的量采用。在某些实施方案中,水杨酸甲酯以组合物的约0.0001%至约0.28%w/v,或约0.004%至约0.07%w/v的量采用。在某些实施方案中,存在于所公开的组合物中的所有此类精油的总量可为组合物的约0.0004%至约1.64%w/v,或约0.0165%至约0.49%w/v。

[0040] 在某些实施方案中,在本发明的漱口液组合物中可存在提供氟化物的化合物。这些化合物可微溶于水或可完全溶于水,并且其特征在于其在水中释放氟离子或含氟离子的能力。典型的提供氟化物的化合物是无机氟化盐诸如可溶性碱金属盐、碱土金属盐和重金属盐,例如氟化钠、氟化钾、氟化铵、氟化铜、氟化锌、氟化锡、氟化亚锡、氟化钡、六氟硅酸钠、六氟硅酸铵、氟锆酸钠、单氟磷酸钠、单氟磷酸铝和二氟磷酸铝以及氟化焦磷酸钠钙。还可使用氟化胺类,诸如N'-十八烷基三亚甲基二胺-N,N,N'-三(2-乙醇)-二氢氟化物和9-十八烯胺-氢氟化物)。在某些实施方案中,提供氟化物的化合物通常以足以释放按组合物的重量计至多约5%、或约0.001%至约2%、或约0.005%至约1.5%的氟化物的量存在。

[0041] 在某些实施方案中,可将灵敏度降低剂,诸如组合物的约0.1%至约5.0%w/v的量的硝酸酯和草酸酯的钾盐掺入本发明中。其他钾释放化合物也是可行的(如KCl)。高浓度的磷酸钙还可提供一些附加的灵敏度减轻效果。这些试剂据信通过在牙齿表面上形成封闭表面的矿物沉积或通过为牙齿内的神经提供钾以使神经去极化来发挥作用。关于合适的灵敏度降低剂的更详细论述可见于授予Hodosh的US 2006/0013778和授予Markowitz等人的美国专利6,416,745中,这两个专利全文以引用方式并入本文。

[0042] 在某些实施方案中,可将具有抗牙结石有益效果的化合物(例如各种羧酸盐、聚天冬氨酸等)掺入本发明中。也可用作抗牙结石剂的是阴离子聚合物型多羧酸盐。此类材料是本领域所熟知的,以它们的游离酸形式或者部分中和的或优选完全中和的水溶性碱金属(例如钾,并且优选钠)盐或铵盐的形式采用。优选的是分子量(M.W.)为约30,000至约1,000,000的马来酸酐或马来酸与另一种可聚合的烯键式不饱和单体(优选甲基乙烯基醚(甲氧基乙烯))的按重量计1:4至4:1的共聚物。这些共聚物可例如作为GAF化学公司(GAF Chemicals Corporation)的Gantrez 25AN 139(M.W.500,000)、AN 119(M.W.250,000),并且优选S-97药品等级(M.W.70,000)购得。

[0043] 附加的抗牙结石剂可选自由以下项组成的组:多磷酸盐(包括焦磷酸盐)及其盐、聚氨基丙烷磺酸(AMPS)及其盐;聚烯烃磺酸酯及其盐;聚乙烯基磷酸酯及其盐;聚烯烃磷酸酯及其盐;二磷酸酯及其盐;磷酸基链烷羧酸及其盐;聚磷酸酯及其盐;聚乙烯基磷酸酯及其盐;聚烯烃磷酸酯及其盐;多肽;以及它们的混合物;羧基取代的聚合物;以及它们的混合物。在一个实施方案中,所述盐是碱金属盐或铵盐。多磷酸盐通常以其全部或部分中和的水溶性碱金属盐,诸如钾、钠、铵盐以及它们的混合物形式采用。无机多磷酸盐包括三聚磷酸碱金属(例如钠)盐、四聚磷酸碱金属盐、二元酸二烷基金属(例如二钠)盐、一元酸三烷基金属(例如三钠)盐、磷酸氢钾、磷酸氢钠和六偏磷酸碱金属(例如钠)盐以及它们的混合物。大于四聚磷酸盐的多磷酸盐通常作为无定形玻璃状材料存在。在一个实施方案中,多磷酸盐是由FMC公司(FMC Corporation)制造的多磷酸盐,其商业上称为Sodaphos($n \approx 6$)、Hexaphos($n \approx 13$)和Glass H($n \approx 21$,六偏磷酸钠)以及它们的混合物。可用于本发明的焦磷酸盐包括焦磷酸碱金属盐、焦磷酸二钾、焦磷酸三钾、焦磷酸钾或焦磷酸钠、二碱金属焦磷酸盐、四碱金属焦磷酸盐以及它们的混合物。在一个实施方案中,焦磷酸盐选自由焦磷酸三钠、焦磷酸二氢二钠($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$)、焦磷酸二钾、焦磷酸四钠($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)、焦磷酸四钾($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$)以及它们的混合物组成的组。聚烯烃磺酸酯包括其中烯烃基团含有2个或更多个碳原子的那些,及其盐。聚烯烃磷酸酯包括其中烯烃基团含有2个或更多个碳原子的那些。聚乙烯基磷酸酯包括聚乙烯基磷酸。二磷酸酯及其盐包括:氮杂环烷-2,2-二磷酸及其盐、氮杂环烷-2,

2-二磷酸的离子及其盐、氮杂环己烷-2,2-二磷酸、氮杂环戊烷-2,2-二磷酸、N-甲基-氮杂环戊烷-2,3-二磷酸、EHDP(乙烷-1-羟基-1,1,-二磷酸)、AHP(氮杂环庚烷-2,2-二磷酸)、乙烷-1-氨基-1,1-二磷酸酯、二氯甲烷-二磷酸酯等。磷酸烷基羧酸或其碱金属盐包括PPTA(磷酸丙烷三羧酸)、PBTA(磷酸丁烷-1,2,4-三羧酸)、各自为酸或碱金属盐。聚烯烃磷酸酯包括其中烯烃基团含有2个或更多个碳原子的那些。多肽包括聚天冬氨酸和聚谷氨酸。

[0044] 在某些实施方案中,可添加锌盐诸如氯化锌、乙酸锌或柠檬酸锌作为“消毒清洁”感觉的收敛剂、作为呼吸保护增强剂或作为抗牙结石剂,用量为组合物的约0.0025%w/v至约0.75%w/v。

[0045] 在本发明中可以使用多种附加的表面活性剂中的任一种。合适的表面活性剂可包括阴离子、非离子、阳离子、两性、两性离子表面活性剂以及它们中两种或更多种的组合。合适的表面活性剂的示例公开于例如授予Fevola等人的美国专利7,417,020,其全文以引用方式并入本文。

[0046] 在某些实施方案中,本发明的组合物包含非离子表面活性剂。本领域技术人员将认识到,各种一种或多种非离子表面活性剂中的任一种包括但不限于通过烯化氧基团(亲水性)与脂族或烷基-芳族性质的有机疏水性化合物的缩合产生的化合物。合适的非离子表面活性剂的示例包括但不限于:烷基多糖苷;烷基葡萄糖胺,嵌段共聚物诸如环氧乙烷和环氧丙烷共聚物(例如泊洛沙姆);乙氧基化氢化蓖麻油,可例如以商品名CRODURET(Croda Inc., Edison, N.J.) 商购获得;烷基聚环氧乙烷,例如聚山梨酸酯,和/或;脂肪醇乙氧基化物;烷基酚的聚环氧乙烷缩合物;环氧乙烷与环氧丙烷和乙二胺的反应产物缩合得到的产物;脂族醇的环氧乙烷缩合物;长链叔胺氧化物;长链叔膦氧化物;长链二烷基亚砷;以及它们的混合物。

[0047] 示例性的非离子表面活性剂选自称为聚(氧乙烯)-聚(氧丙烯)嵌段共聚物的组。此类共聚物在商业上已知为泊洛沙姆,并且以具有不同含量的环氧乙烷的广泛范围的结构和分子量制备。这些非离子泊洛沙姆是无毒的并且作为直接食品添加剂是可接受的。它们稳定且容易分散在水性体系中,并且与各种制剂和口服制备剂的其它成分相容。这些表面活性剂应具有介于约10和约30之间,并且优选地介于约10和约25之间的HLB(亲水-亲脂平衡)。以举例的方式,可用于本发明中的非离子表面活性剂包括泊洛沙姆,该泊洛沙姆被认定为泊洛沙姆105、108、124、184、185、188、215、217、234、235、237、238、284、288、333、334、335、338、407、以及它们中两种或更多种的组合。在某些优选的实施方案中,该组合物包含泊洛沙姆407。

[0048] 在某些实施方案中,受本发明权利要求保护的组合物包含小于约9%的非离子表面活性剂,小于5%、或小于1.5%、或小于1%、或小于0.8%、小于0.5%、小于0.4%、或小于.3%的非离子表面活性剂。在某些实施方案中,本发明的组合物不含非离子表面活性剂。

[0049] 在某些实施方案中,本发明的组合物还含有至少一种烷基硫酸盐表面活性剂。在某些实施方案中,合适的烷基硫酸盐表面活性剂包括但不限于用合适的碱性盐诸如碳酸钠或氢氧化钠以及它们的混合物中和的硫酸化的 C_8 至 C_{18} 偶数碳链长度的醇,任选硫酸化的 C_{10} 至 C_{16} 偶数碳链长度的醇,使得烷基硫酸盐表面活性剂具有偶数 C_8 至 C_{18} ,任选地 C_{10} 至 C_{16} 链长。在某些实施方案中,烷基硫酸盐选自自由以下项组成的组:月桂基硫酸钠、十六烷基硫酸盐以及它们的混合物。在某些实施方案中,使用可商购获得的烷基硫酸盐混合物。可商购获

得的月桂基硫酸钠(SLS)中根据烷基链长度来划分的烷基磺酸盐的典型百分比如下:

[0050] 烷基组分

[0051] 链百分比

[0052] SLS中的长度

[0053] C_{12} >60%

[0054] C_{14} 20%-35%

[0055] C_{16} <10%

[0056] C_{10} <1%

[0057] C_{18} <1%

[0058] 在某些实施方案中,烷基硫酸盐表面活性剂以组合物的约0.001%至约6.0%w/v,或任选地约0.1%至约0.5%w/v存在于组合物中。

[0059] 另一种合适的表面活性剂是选自由肌氨酸盐表面活性剂、羟乙基磺酸盐表面活性剂和牛磺酸盐表面活性剂组成的组的表面活性剂。优选用于本文的是这些表面活性剂的碱金属或铵盐,诸如以下的钠盐和钾盐:月桂酰肌氨酸盐、肉豆蔻酰肌氨酸盐、棕榈酰肌氨酸盐、硬脂酰肌氨酸盐和油酰肌氨酸盐。肌氨酸盐表面活性剂可以按总组合物的重量计约0.1%至约2.5%,或约0.5%至约2%存在于本发明的组合物中。

[0060] 可用于本发明的两性离子合成表面活性剂包括脂族季铵、膦和硫化合物的衍生物,其中脂族基团可为直链或支链的,并且其中脂族取代基之一含有约8至18个碳原子,并且一者含有阴离子水增溶性基团,例如羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。

[0061] 可用于本发明的两性表面活性剂包括但不限于脂肪族仲胺和叔胺的衍生物,其中脂肪族基可以是直链或支链的,并且其中脂肪族取代基之一包含约8个至约18个碳原子,并且其中之一包含阴离子水溶性基团,例如羧酸根、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。合适的两性表面活性剂的示例包括但不限于烷基亚氨基-二丙酸盐、烷基两性甘氨酸盐(一甘氨酸盐或二甘氨酸盐)、烷基两性丙酸盐(一丙酸盐或二丙酸盐)、烷基两性醋酸盐(一醋酸盐或二醋酸盐)、N-烷基[3-氨基丙酸、烷基聚氨基羧酸盐、磷酰化的咪唑啉、烷基甜菜碱、烷基酰胺基甜菜碱、烷基酰胺丙基甜菜碱、烷基磺基甜菜碱、烷基酰胺基磺基甜菜碱以及它们的混合物。在某些实施方案中,两性表面活性剂选自由烷基酰胺丙基甜菜碱、两性乙酸盐诸如sodium auroamphoacetate以及它们的混合物组成的组。也可采用任何上述表面活性剂的混合物。阴离子、非离子和两性表面活性剂的更详细讨论可见于授予Lennon的美国专利7,087,650;授予Martin等人的美国专利7,084,104;授予Sekiguchi等人的美国专利5,190,747;和授予Gieske等人的美国专利4,051,234中,这些专利中的每个全文以引用方式并入本文。

[0062] 在某些实施方案中,受本发明权利要求保护的组合物包含低于约9%的两性表面活性剂,低于5%或低于1.5%、或低于1%、或低于0.8%、低于0.5%、低于0.4%或低于.3%的两性表面活性剂。在某些实施方案中,本发明的组合物不含两性表面活性剂。

[0063] 可将附加的表面活性剂与烷基硫酸盐表面活性剂一起添加以帮助精油的溶解,前提条件是此类表面活性剂不会影响精油的生物利用率。合适的示例包括附加的阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、两性表面活性剂以及它们的混合物。然而,在某些实施方案中,用于本发明的漱口液的总表面活性剂浓度(包括单独的或与其它表面活性剂组合的烷基硫

酸盐表面活性剂) 不应超过或应为按组合物的重量计约9%或更少, 任选地, 总表面活性剂浓度应为约5%或更少, 任选地约1%或更少, 任选地约0.5%或更少w/w%的活性表面活性剂。

[0064] 在某些实施方案中, 也将糖醇(湿润剂) 添加到本发明的口腔组合物中。一种或多种糖醇溶剂可选自常规用于口腔用产物和可摄入产物中的那些多羟基官能团化合物。在某些实施方案中, 一种或多种糖醇应该是一种或多种非代谢性和非发酵性糖醇。在具体的实施方案中, 糖醇包括但不限于山梨糖醇、甘油、木糖醇、甘露糖醇、麦芽糖醇、肌醇、蒜糖醇、阿卓糖醇、卫矛醇、半乳糖醇、葡萄糖醇、己糖醇、艾杜糖醇、戊糖醇、核糖醇、赤藓醇以及它们的混合物。任选地, 糖醇选自由山梨糖醇和木糖醇或它们的混合物组成的组。在一些实施方案中, 糖醇是山梨糖醇。在某些实施方案中, 添加用于有效帮助漱口液或其它成分分散或溶解的一种或多种糖醇的总量应不超过总组合物的约50%w/。或者, 糖醇的总量应不超过总组合物的约30%w/v。或者, 糖醇的总量应不超过总组合物的25%w/v。糖醇的量可为总组合物的约1.0%至约24%w/v, 或约1.5%至约22%w/v, 或约2.5%至约20%w/v。

[0065] 在某些实施方案中, 将多元醇溶剂添加到组合物中。多元醇溶剂包含多元醇或多羟基醇, 所述多元醇或多羟基醇选自由多羟基烷烃(诸如丙二醇、甘油、丁二醇、己二醇、1, 3-丙二醇); 多羟基烷烃酯(双丙二醇、乙氧基二甘醇); 聚亚烷基二醇(诸如聚乙二醇、聚丙二醇) 以及它们的混合物。在某些实施方案中, 多元醇溶剂可以组合物的0%至约40%w/v, 或约0.5%至约20%w/v, 或约1.0%至约10%w/v的量存在。

[0066] 为了更好的味道, 可以约0.0001%至约1.0%w/v的量添加甜味剂, 诸如天冬甜素、糖精钠(糖精)、三氯蔗糖、甜菊糖、乙酰舒泛钾等。在某些优选的实施方案中, 甜味剂包括三氯蔗糖。

[0067] 在某些实施方案中, 组合物还包含风味剂或香料以调节或放大组合物的味道, 或者减少或掩盖诸如百里酚的成分的尖锐的“刺激”或“灼烧”。可掺入的合适的风味剂包括但不限于风味油, 诸如茴香油、茴香脑、桉醇、留兰香油、柑橘油、香草醛等。可以掺入其它风味剂诸如柑橘油、香草醛等以提供进一步的味道变化。在这些实施方案中, 添加到组合物中的风味油的量可为总组合物的约0.001%至约5%w/v、或约0.01%至约0.3%w/v。取决于所需的具体味道和口感, 所采用的具体风味剂或香料以及其它改善味道的成分将有所变化。本领域的技术人员可选择和定制这些类型的成分来提供所需的结果。

[0068] 在某些实施方案中, 可使用可接受地认可的食品染料来为本发明的组合物提供令人愉快的颜色。这些可选自但不限于一系列可接受的食物染料。适用于该目的的染料包括FD&C黄色5号、FD&C黄色10号、FD&C蓝色1号和FD&C绿色3号。这些物质以常规量添加, 通常各个量为组合物的约0.00001%w/v至约0.0008%w/v、或约0.000035%w/v至约0.0005%w/v。

[0069] 本发明的液体或漱口液组合物可使用其它常规的成分, 包括本领域已知和使用的那些。此类成分的示例包括增稠剂、悬浮剂和软化剂。可用于本发明中的增稠剂和悬浮剂可见于授予Pullen等人的美国专利5,328,682中, 该专利全文以引用方式并入本文。在某些实施方案中, 这些物质以组合物的约0.1%w/v至约0.6%w/v, 或约0.5%w/v的量掺入。

[0070] 在一些实施方案中, 可向组合物添加抗微生物防腐剂。可使用的一些抗微生物防腐剂包括但不限于阳离子抗菌剂诸如苯甲酸钠、聚季铵盐多阳离子聚合物(即, 聚季铵盐-42: 聚[氧乙烯(二甲基亚氨基) 乙烯(二甲基亚氨基) 二氯乙烯])、季铵盐或季铵化合物、对

羟基苯甲酸酯(即,对羟基苯甲酸酯或对羟基苯甲酸的酯)、羟基苯乙酮、1,2-己二醇、辛乙二醇、氯己定、双胍啉、海克替啉、苯扎氯铵、溴化度米芬、氯化十六烷基吡啶(CPC)、氯化十四烷基吡啶(TPC)、氯化N-十四烷基-4-乙基吡啶(TDEPC)、奥替尼啉、双双胍、锌或亚锡离子剂、葡萄柚提取物以及它们的混合物。其它抗菌剂和抗微生物剂包括但不限于:5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)-苯酚,通常称为三氯生;8-羟基喹啉及其盐、铜II化合物,包括但不限于铜II化合物,包括但不限于氯化铜(II)、硫酸铜(II)、乙酸铜(II)、氟化铜(II)和氢氧化铜(II);邻苯二甲酸及其盐,包括但不限于美国专利4,994,262中所公开的那些,包括邻苯二甲酸一钾镁;血根碱;水杨苯胺;碘;磺胺;酚醛树脂;地莫匹醇、辛哌乙醇和其它哌啉子基衍生物;烟酸制剂;制霉菌素;苹果香精;百里香油;百里酚;抗生素,诸如沃格孟汀、阿莫西林、四环素、强力霉素、米诺环素、甲硝唑、新霉素、卡那霉素、十六烷基氯化吡啶鎓、和克林霉素;上述物质的类似物和盐;水杨酸甲酯;过氧化氢;亚氯酸盐的金属盐;吡咯烷酮乙基椰油精氨酸;月桂酰乙基精氨酸一氯一柠檬酸盐;以及上述所有物质的混合物。在另一个实施方案中,组合物包含酚类抗微生物化合物以及它们的混合物。抗微生物组分的含量可为按口腔护理组合物的重量计约0.001%至约20%。在另一个实施方案中,以本发明的口腔护理组合物的重量计,抗微生物剂通常占约0.1%至约5%。

[0071] 其它抗菌剂可为碱性氨基酸和盐。其它实施方案可包含精氨酸。

[0072] 在某些实施方案中,组合物可包括美白剂、氧化剂、抗炎剂、螯合剂、研磨剂、它们的组合等。

[0073] 美白剂可作为活性物质包括在本发明的组合物中。适于美白的活性物质选自由以下项组成的组:碱金属和碱土金属过氧化物、金属亚氯酸盐、多磷酸盐、包括单和四水合物的过硼酸盐、过磷酸盐、过碳酸盐、过氧酸和过硫酸盐(诸如过硫酸铵、过硫酸钾、过硫酸钠和过硫酸锂)以及它们的组合。合适的过氧化物化合物包括过氧化氢、过氧化脲、过氧化钙、过氧化脲、过氧化镁、过氧化锌、过氧化锶以及它们的在一个实施方案中,过氧化物化合物是过氧化脲。合适的金属亚氯酸盐包括亚氯酸钙、亚氯酸钡、亚氯酸镁、亚氯酸锂、亚氯酸钠和亚氯酸钾。附加的美白活性物质可为次氯酸盐或二氧化氯。在一个实施方案中,亚氯酸盐包括亚氯酸钠。在另一个实施方案中,过碳酸盐为过碳酸钠。在一个实施方案中,过硫酸盐为过硫酸氢钾。这些物质的含量分别取决于分子能够提供漂白污渍的可用氧或氯。按口腔护理组合物的重量计,在一个实施方案中,美白剂可以以约0.01%至约40%的含量存在,在另一个实施方案中以约0.1%至约20%的含量存在,在另一个实施方案中以约0.5%至约10%的含量存在,在另一个实施方案中以约4%至约7%含量存在。

[0074] 本发明的组合物可含有氧化剂诸如过氧化物源。过氧化物源可包括过氧化氢、过氧化钙、过氧化脲或它们的混合物。在一些实施方案中,过氧化物源是过氧化氢。其它过氧化物活性物质可包括当与水混合时产生过氧化氢的那些,诸如过碳酸盐,例如过碳酸钠。在某些实施方案中,过氧化物源可与亚锡离子源处于相同的相。按口腔组合物的重量计,在一些实施方案中,组合物包含约0.01%至约20%的过氧化物源,在其它实施方案中约0.1%至约5%,在某些实施方案中约0.2%至约3%,并且在另一个实施方案中约0.3%至约2.0%的过氧化物源。过氧化物源可被提供为络合或包封的游离离子、盐。希望在组合物中的过氧化物是稳定的。如通过循环污渍测试或其它相关方法测量的,过氧化物可提供减少的污渍。

[0075] 抗炎剂也可存在于本发明的组合物中。此类试剂可包括但不限于非甾体抗炎

(NSAID) 剂、奥卡胺、水杨酸盐、丙酸、乙酸和茴香酸盐。此类NSAID包括但不限于酮咯酸、氟比洛芬、布洛芬、萘普生、吲哚美辛、双氯芬酸、依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、酮洛芬、非诺洛芬、吡罗昔康、萘丁美酮、阿司匹林、二氟尼柳胺、甲氯芬那酸、甲芬那酸、氧保生素、保泰松和对乙酰氨基酚。NSAID诸如酮咯酸的使用在美国专利5,626,838中要求保护。其中公开了通过向口腔或口咽局部施用有效量的NSAID来预防和/或治疗口腔或口咽的原发性和复发性鳞状细胞癌的方法。合适的甾族抗炎剂包括皮质类固醇,诸如氟西洋和氢化可的松。

[0076] 本发明的组合物可任选地含有螯合剂(也称为螯合物或多价螯合剂),其中许多也具有抗牙结石活性或牙齿亲和活性。在口腔护理产品中使用螯合剂有利于其复合诸如在细菌的细胞壁中存在的钙的能力。螯合剂还可通过从钙桥中除去钙来破坏牙斑,这有助于保持该物质完整性。螯合剂还具有与金属离子复合的能力,并且从而有助于预防金属离子对产品的稳定性或外观的不利影响。离子诸如铁或铜的螯合有助于延迟成品的氧化变质。此外,螯合剂原则上还可通过结合到牙齿表面从而使发色体或发色团移位来除去污渍。这些螯合剂的保持还可预防由于牙齿表面上发色体的结合位点的破坏而引起的污渍发生。因此,螯合剂可有助于减轻污渍和改善清洁。由于熔融二氧化硅和研磨剂以机械机制清洁,螯合剂可有助于改善清洁,同时螯合剂可有助于提供化学清洁。因为熔融二氧化硅是良好的机械清洁剂,所以可除去更多的污渍,因此可希望螯合剂保持、悬浮或与污渍复合,因此不能使牙齿表面再着色。另外,螯合剂可涂覆牙齿的表面以有助于预防新的污渍。可希望将螯合剂被添加到含有阳离子抗菌剂的制剂中。可希望将螯合剂添加到含亚锡的制剂中。螯合剂能够有助于使亚锡稳定且保持较高量的生物可利用的亚锡。螯合剂可用于pH高于约4.0的亚锡制剂中。在一些制剂中,与沉淀二氧化硅相比,亚锡可在不需要螯合剂的情况下稳定,因为亚锡在熔融二氧化硅的情况下更稳定。

[0077] 合适的螯合剂包括可溶性磷酸盐化合物,诸如植酸盐和具有两个或多个磷酸根基团的直链多磷酸盐,其中包括三聚磷酸盐、四聚磷酸盐和六偏磷酸盐等。优选的多磷酸盐是磷酸根基团数目 n 平均为约6至约21的那些,诸如商业上称为Sodaphos ($n \approx 6$)、Hexaphos ($n \approx 13$) 和Glass H ($n \approx 21$) 的那些。除了多磷酸盐之外或代替多磷酸盐,可使用其它多磷酸化合物,具体地,多磷酸化肌醇化合物,诸如植酸、肌醇五(磷酸二氢酯);肌醇四(磷酸二氢酯)、肌醇三(磷酸二氢酯)、以及它们的碱金属盐、碱土金属盐或铵盐。本文优选植酸(也称为肌醇1,2,3,4,5,6-六(磷酸二氢酯)或肌醇六磷酸)及其碱金属盐、碱土金属盐或铵盐。在本文中,术语“植酸盐”包括植酸及其盐以及其它多磷酸化肌醇化合物。组合物中螯合试剂的量将取决于所使用的螯合试剂,并且通常将为至少约0.1%至约20%,优选约0.5%至约10%,并且更优选约1.0%至约7%。

[0078] 在本文中由于其结合、溶解和输送钙的能力而可用的其它磷酸盐化合物是上述可用作牙齿亲和剂(包括有机磷酸酯单酯、二酯或三酯)的表面活性有机磷酸酯化合物。

[0079] 可用于控制牙斑、牙结石和色斑的具有螯合特性的其它合适的试剂包括授予Widder等人的美国专利3,678,154、授予White, Jr.的美国专利5,338,537中所述的聚磷酸酯;羧基二磷酸酯;1989年7月11日授予Pyrz等人的美国专利4,847,070和1987年4月28日授予Benedict等人的美国专利4,661,341中的丙烯酸聚合物或共聚物;1988年10月4日公布的授予Pera的美国专利4,775,525中的藻酸钠;授予Pink等人的GB 741,315、W099/12517和美

国专利5,538,714中的聚乙烯基吡咯烷酮;以及授予Vicma等人的美国专利5,670,138中的乙烯基吡咯烷酮与羧酸酯的共聚物。

[0080] 适用于本发明中的其它螯合剂为阴离子聚合物型聚羧酸酯。此类材料是本领域所熟知的,以它们的游离酸形式或者部分中和的或优选完全中和的水溶性碱金属(例如钾,并且优选钠)盐或铵盐的形式采用。示例为分子量(M.W.)为约30,000至约1,000,000的马来酸酐或马来酸与另一种可聚合的烯键式不饱和单体(优选甲基乙烯基醚(甲氧基乙烯))的1:4至4:1的共聚物。这些共聚物可例如作为GAF化学公司(GAF Chemicals Corporation)的Gantrez®AN 139(M.W.500,000)、AN 119(M.W.250,000)、以及S-97药品等级(M.W.70,000)购得。其它有效的聚合的多羧酸酯包括马来酸酐与丙烯酸乙酯的1:1共聚物、甲基丙烯酸羟乙酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮或乙烯,后者可例如作为Monsanto EMA No.1103,MW10,000和EMA Grade 61得到)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。附加的有效聚合聚羧酸酯公开在1979年2月6日公布的授予Gaffar的美国专利4,138,477和1980年1月15日公布的授予Gaffar等人的美国专利4,183,914中,并且包括马来酸酐与苯乙烯、异丁烯或乙基乙烯醚的共聚物;聚丙烯酸、聚衣康酸和聚马来酸;和以商品名Uniroyal ND-2购得的分子量低至1,000的磺基丙烯酸低聚物。其它合适的螯合剂包括描述于授予Smitherman的美国专利5,015,467、授予Lukacovic的美国专利5,849,271和5,622,689中的多元羧酸及其盐;诸如酒石酸、柠檬酸、葡糖酸、苹果酸;琥珀酸、二琥珀酸及其盐,诸如葡糖酸钠或葡糖酸钾和柠檬酸钠或柠檬酸钾;柠檬酸/碱金属柠檬酸盐组合;酒石酸二钠;酒石酸二钾;酒石酸钾钠;酒石酸氢钠;酒石酸氢钾;酒石酸一硫代琥珀酸钠、酒石酸二琥珀酸钾的酸或盐形式、以及它们的混合物。在一些实施方案中,可存在螯合剂的混合物或组合。

[0081] 可用于本发明中的合适的研磨剂可包括但不限于:珍珠岩、二氧化硅诸如砂或石英、研磨玻璃、碳化硅、钛铁矿(FeTiO_3)、氧化锆、硅酸锆、黄玉、 TiO_2 、沉淀的石灰、白垩粉、浮石粉、滑石粉、高岭土、硅藻土、氧化铝、硅酸盐、正磷酸锌、碳酸氢钠(小苏打)、塑料粒子、氧化铝、水合氧化铝、碳酸钙、焦磷酸钙以及它们的混合物。二氧化硅研磨剂可为天然的无定形二氧化硅,包括硅藻土;或合成的无定形二氧化硅,诸如沉淀二氧化硅;或硅胶,诸如二氧化硅干凝胶;或它们的混合物。

[0082] 通常,根据本领域熟知的技术,适用于本发明组合物的研磨剂的量将根据经验确定以提供可接受的清洁和抛光水平。在一个实施方案中,本发明的组合物包含研磨剂。在一个实施方案中,组合物包含二氧化硅研磨剂。在一个实施方案中,二氧化硅研磨剂以0.001重量%至30重量%的量存在。在一个实施方案中,二氧化硅研磨剂以1重量%至15重量%的量存在。在一个实施方案中,二氧化硅研磨剂以4重量%至10重量%的量存在。

[0083] 其它可用的口腔护理活性物质和/或非活性成分及其另外的示例可见于授予Majeti等人的美国专利6,682,722和授予Nair等人的美国专利6,121,315,上述专利中的每个全文以引用方式并入本文。

[0084] 本发明的组合物可根据本文所公开和本领域已知的多种方法中的任一种来制备。一般来讲,所述组合物的制备方式可为:在合适的容器内将所需组分组合,然后在任何本领域熟知的常规混合装置诸如机械搅拌螺旋桨、桨等中,将它们在环境条件下混合。

[0085] 本发明的化合物和组合物可用于口腔中。根据某些实施方案,本发明包括通过使

牙齿表面与本发明的组合物接触来抑制、预防和/或治疗牙齿脱矿质。在某些实施方案中，本发明包括通过使牙齿表面与本发明的组合物接触来预防或抑制牙齿脱矿质。

[0086] 在上述方法中的每种中，受权利要求保护的方法的组合物可经由多种方法中的任一种引入到牙齿表面。在某些实施方案中，将组合物引入口腔内并且由使用者作为漱口水或漱口液施用到牙齿表面。在某些实施方案中，将组合物引入口腔并且在用于清洁牙齿的制品（例如牙刷）上作为牙膏施用到牙齿表面。本发明的组合物还可经由口引入并且作为凝胶、锭剂、可溶性条带等施用到牙齿表面。

[0087] 此外，本发明方法的接触步骤可包括使牙齿表面与组合物接触任何合适的时间量。在某些实施方案中，接触步骤包括使表面接触少于30秒。在某些实施方案中，接触步骤包括使表面与组合物接触30秒或更多，例如约30秒、约40秒、约1分钟或大于1分钟。

[0088] 实施例

[0089] 实施例1

[0090] 通过n-乙烯基吡咯烷酮(VP)单体与n-乙烯基膦酸(VPA)单体经由自由基聚合的共聚来制备乙烯基吡咯烷酮的阴离子共聚物(阴离子PVP共聚物)。所得共聚物被称为(PVP-PVPA)。

[0091] 简而言之，在氮气气氛和温和搅拌下，将异丙醇(IPA, 125g)在圆底烧瓶中加热至大约80℃。在120分钟内逐渐地加入由IPA(125g)、VPA(75g)、VP(175g)和VAZO 52(1g, Chemours Inc.)组成的单体/引发剂溶液。使反应温度在聚合期间升至83-84℃，并且于该温度再保持30分钟，之后冷却至77℃。加入由IPA(5g)中的VAZO 52(0.4g)组成的引发剂追加液，并且将反应物料于77℃再保持一小时。然后使聚合物溶液冷却，从己烷中沉淀，并且在真空下干燥过夜。基于滴定至9.2的pH终点(7.15meq/g滴度)，聚合物的预测组成为61.3重量%VP/38.6重量%VPA。除非另外指明，否则所有化学品均购自Sigma-Aldrich。

[0092] 实施例2

[0093] 通过测量羟基磷灰石(HAP)粉末在柠檬酸溶液中的溶解而导致的pH变化来比较实施例1中合成的PVP-PVPA的抗酸蚀功效与可商购获得的PVP均聚物(Sigma Aldrich-目录号PVP10、PVP4、PVP360)。通过将PVP均聚物或PVP-PVPA共聚物溶于水中并且利用盐酸或氢氧化钠调节pH来制备处理溶液。

[0094] 简而言之，在处理之前，将100mg 20μm的I型陶瓷羟基磷灰石(Bio-Rad Laboratories, Inc.-目录号158-2000)于37℃在(Northeast Laboratory, Waterville, ME-目录号#T0300)中温育2小时以允许唾液薄膜的形成。通过与10mL指定的处理溶液进行翻滚混合的方式使薄膜包被的HAP粉末经受一次十分钟处理。接下来，将经处理的粒子利用5μm孔径、25mm直径的聚碳酸酯膜过滤器(Whatman® Nuclepore™ Track-Etched Membranes-目录号110613)进行过滤，并且利用DI水进行冲洗，随后分散到25mL pH为3.8的1重量%柠檬酸溶液内。在10分钟内每隔30秒记录柠檬酸溶液的本体pH值。基于从基线的pH增幅来测定酸蚀预防功效，其中较低的pH增幅指示较慢的溶解和较大的功效。

[0095] 表1和表2示出了各种处理溶液的组成。表1列出了具有PVP均聚物的溶液，而表2列出了具有PVP-PVPA共聚物的溶液。在一些溶液中，加入氟化钠(NaF)，以确定当氟化物离子存在于处理溶液中时是否可发现协同效应。表中还示出了阳性对照(100ppm NaF的水溶液)和阴性对照(水)。

[0096] 表1:用于手动酸蚀预防研究中的PVP均聚物的原型制剂。浓度以重量/重量%列出。

[0097]	成分	A2	B2	C2	D2	E2	F2	G2	H2
	PVP (平均分子量 10,000)	-	-	2.000	2.000	-	-	-	-
	PVP (平均分子量 40,000)	-	-	-	-	2.000	2.000	-	-
[0098]	PVP (平均分子量 360,000)	-	-	-	-	-	-	2.000	2.000
	氟化钠	-	0.0221	-	-	-	-	-	-
	水, pH调节剂	100	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
	pH	N/A	4.2	4.2	7.0	4.2	7.0	4.2	7.0

[0099] 注:假定本体产品密度为1.000g/mL,浓度被转换为重量/重量%。

[0100] A2=水(阴性对照)

[0101] B2=100ppm F, pH=4.2(阳性对照)

[0102] C2=PVP-10K, pH 4.2

[0103] D2=PVP-10K, pH 7.0

[0104] E2=PVP-40K, pH 4.2

[0105] F2=PVP-40K, pH 7.0

[0106] G2=PVP-360K, pH 4.2

[0107] H2=PVP-360K, pH 7.0

[0108] 表2:用于手动酸蚀预防研究中的PVP-PVPA的原型制剂。浓度以重量/重量%列出。

[0109]	成分	A2	B2	I2	J2	K2	L2
	PVP-PVPA	-	-	3.263	3.263	3.263	3.263
	氟化钠	-	0.0221	-	-	0.0221	0.0221
	水, pH调节剂	100	适量	适量	适量	适量	适量
	pH	N/A	4.2	4.2	6.8	4.2	6.8

[0110] 注:假定本体产品密度为1.000g/mL,浓度被转换为重量/重量%。

[0111] A2=水(阴性对照)

[0112] B2=100ppm F, pH 4.2(阳性对照)

[0113] I2=PVP-PVPA, pH=4.2

[0114] J2=PVP-PVPA, pH=6.8

[0115] K2=PVP-PVPA+100ppm F, pH=4.2

[0116] L2=PVP-PVPA+100ppm F, pH=6.8

[0117] 表3汇总了得自表1和表2的处理溶液的酸蚀预防功效。

[0118] 表3:以本体溶液从基线的pH增幅 (Δ pH) 给出的PVP均聚物和PVP-PVPA共聚物的原型制剂的手动酸蚀预防研究的结果。

[0119]	制剂	Δ pH
	A2	0.29

B2	0.09
C2	0.26
D2	0.29
E2	0.28
F2	0.28
G2	0.30
H2	0.28
I2	0.26
J2	0.23
K2	0.09
L2	0.05

[0120] 表3显示,相比于仅水,包含仅PVP的处理溶液(C2至H2)提供不显著的酸蚀预防效果(水与PVP处理溶液的 Δ pH分别为0.29和0.26-0.30)。显示具有最高酸蚀预防功效的处理溶液为PVP-PVPA与氟化物在pH 4.2(K2)或在pH 6.8(L2)下组合的那些。

[0121] 实施例3

[0122] 通过VP与甲基丙烯酰氧乙基磷酸(MOEP)和丙烯酸羟乙酯经由自由基聚合的共聚来制备乙烯基吡咯烷酮的第二阴离子共聚物(阴离子PVP共聚物)。所得共聚物被称为(PVP-MOEP)。

[0123] 通过改变所添加单体的比率来制备高磷酸根PVP-MOEP和低磷酸根PVP-MOEP两者。简而言之,在氮气氛下将异丙醇(371.5g)在圆底烧瓶中加热至大约80℃。在120分钟内逐渐地加入由IPA(200g)、MOEP、丙烯酸羟乙酯(HEA)、VP和VAZO 52(3g, Chemours Inc.)组成的单体/引发剂溶液。对于高磷酸PVP-MOEP,单体的量为120g MOEP、25g HEA和55g VP。对于低磷酸根PVP-MOEP,单体的量为68.44g MOEP、13g HEA和118.55g VP。在加入单体/引发剂溶液后,使反应温度在聚合反应期间升至83-84℃,并且于该温度再保持30分钟,之后冷却至77℃。加入由IPA(10g)中的VAZO 52(1.5g)组成的引发剂溶液,并且将反应物料于77℃再保持一小时。使聚合物溶液冷却,从己烷中沉淀,并且在真空下干燥过夜。除非另外指明,否则所有化学品均购自Sigma-Aldrich。

[0124] 高低磷酸根PVP-MOEP的理论组成为60重量%MOEP/12.5重量%HEA/27.5重量%NVP,这对应于滴定至9.2的pH终点的4.73meq/g滴度。所需的实际滴度为5.23meq/g。低磷酸根PVP-MOEP的理论组成为34.2重量%MOEP/6.5重量%HEA/59.3重量%NVP,这对应于滴定至9.2的pH终点的2.70meq/g滴度。所需的实际滴度为4.63meq/g。

[0125] 实施例4

[0126] 利用基于恒定组成的自动滴定方法来评估实施例3中合成的高磷酸根共聚物(PVP-MOEP)对酸蚀预防效果的影响。将包含PVP-MOEP的处理溶液与包含可商购获得的PVP均聚物的处理溶液进行比较。通过将PVP均聚物或PVP-MOEP共聚物溶于水中并且利用盐酸或氢氧化钠将pH调节至6.5来制备处理溶液。

[0127] 简而言之,在处理之前,将Ca不足的羟基磷灰石盘(HiMed, Old Bethpage NY)在10mL人工完全唾液(Northeast Laboratory, Waterville, ME-目录号:T0300)中浸泡过夜以形成薄膜层。然后使薄膜包被的羟基磷灰石经受一次十分钟处理,冲洗,并且加入到柠檬酸

溶液(1重量%, pH=3.2)中。通过自动滴定(Metrohm Titrando)来测量pH和钙活性并将其保持在恒定水平。较大的酸蚀预防功效与加入以保持恒定组成的滴定剂的较小体积相关联。

[0128] 表4示出了各种处理溶液的组成。向所有处理溶液加入氟化钠(NaF)。表中还示出了阳性对照(0.0221NaF的水溶液)和阴性对照(水)。

[0129] 表4:用于恒定组成实验中的PVP-MOEP的原型制剂。浓度以重量/重量%列出。*得自Ashland的Plasdone K-29/32聚合物,其为可商购获得的具有58,000道尔顿的典型分子量的N-乙烯基-2-吡咯烷酮的水溶性均聚物。

[0130]	成分	A2	B2	C4	D4	E4	F4	G4	H4	I4	J4
	PVP-MOEP	-	-	-	-	0.10 0	0.50 0	1.00 0	1.00 0	1.00 0	1.00 0
[0131]	PVP*	-	-	-	0.27 5	-	-	-	-	-	-
	氟化钠	-	0.02 21	0.022 1	0.02 21	0.02 21	0.22 1	0.02 21	-	0.02 21	-
	水, pH 调节剂	100	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
	pH	N/A	4.2	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	4.2	4.2

[0132] 表5汇总了得自表4的处理溶液的恒定组成实验的结果。

[0133] 表5:以30分钟自动滴定之后的最终滴定剂体积(以mL计)给出的恒定组成实验的结果。

[0134]	制剂	最终滴定剂体积 (平均值±标准误差, ml)
	A2	64 ± 2
	B2	30 ± 1
	C4	44 ± 5
	D4	45 ± 2
	E4	40 ± 1
	F4	34.4 ± 0.3
	G4	26 ± 2
	H4	61 ± 4
	I4	23 ± 1
	J4	57 ± 5

[0135] 该表显示,浓度增加的具有100ppm F的PVP-MOEP的处理溶液的最终滴定体积产生显著的酸蚀预防效果。在1%PVP-MOEP和pH 6.5下,相对于仅用氟化物处理(C4),羟基磷灰石溶解速率降低41%。在1%PVP-MOEP和pH 4.2下,相对于仅用氟化物处理(B2),羟基磷灰石溶解速率降低23%。

[0136] 实施例5

[0137] 基于五天再矿化-脱矿质循环来评估PVP-MOEP原型制剂的体外再矿化功效。用于该实施例中的PVP-MOEP是实施例3中合成的高磷酸根PVP-MOEP。

[0138] 简而言之,使三十个研磨并且抛光的人釉质标本脱矿质以产生非成洞人工病变。通过将标本浸入脱矿质溶液中形成人工病变,并且基线病变表面在25-45(以维氏硬度值(VHN)为单位)的范围内。利用Shimadzu微硬度测试仪测量每个标本的初始表面微硬度。将三十个标本以每组六个的方式分成六组,其中这六个组通过标本的初始表面微硬度进行平衡。

[0139] 使这六个处理组经受一系列处理,之后进行再矿化和脱矿质步骤。所用制剂为来自实施例4的表4的那些。简而言之,A2为水(阴性对照),B2为100ppm F(阳性对照),C4为具有100ppm F的0.275%PVP均聚物,D4为具有100ppm F的0.1%PVP-MOEP,E4为具有100ppm F的0.5%PVP-MOEP,并且F4为具有100ppm F的1.0%PVP-MOEP。

[0140] 再矿化步骤采用人工唾液(130mM KCl,1.5mM CaCl₂,0.9mM KH₂PO₄,25mM BTP缓冲液,2.2g/L猪粘蛋白,pH=7),而脱矿质步骤采用乳酸(0.1M乳酸,0.2重量%丙烯酸聚合物,用羟基磷灰石进行50%饱和,pH=5.0)。五天内所遵循的每日方案列于表6中。

[0141] 表6:五天再矿化-脱矿质循环研究的每日方案。*在研究开始时,第一次处理位居在人工唾液中的一小时浸泡之前。**在研究的第五天,最终处理位居在人工唾液中的一小时浸泡之后。

[0142]	00:02	处理*
	01:28	人工唾液浸泡
	00:02	处理
	01:28	人工唾液浸泡
	02:00	测试用乳酸
	01:30	人工唾液浸泡
	00:02	处理
	01:28	人工唾液浸泡
	00:02	处理
	15:58	过夜人工唾液浸泡**

[0143] 五天之后,通过利用Shimadzu微硬度测试仪(以维氏硬度值(VHN)为单位)测得的表面微硬度的变化(Δ SMH)来评估标本。较高的再矿化功效与表面微硬度的较大增加相关联。

[0144] 表7:五天再矿化/脱矿质循环之后的表面微硬度的变化。

[0145]	处理	Δ SMH(VHN)
	A2	-6 $\pm$ 3
	B4	6 $\pm$ 4
	C4	0.2 $\pm$ 4
	D4	6 $\pm$ 3
	E4	10 $\pm$ 4
	F4	15 $\pm$ 5

[0146] 表7显示,在五天内20次处理之后,观察到利用PVP-MOEP和100ppmF处理的釉质

标本的表面微硬度的增加。用1重量%PVP-MOEP处理(F4)导致 Δ SMH显著高于仅用氟化物处理(B4)。

[0147] 实施例6

[0148] 设计5天周期体外测定来定量速溶咖啡(在水中10%w/v)和红茶(在H₂O中2.0%w/v)染色溶液在羟基磷灰石(HAP)盘上的污渍预防程度。将完全结晶HAP盘(12.3mm直径乘1mm厚,Himed,Old Bethpage,NY)初始用5%柠檬酸腐蚀4分钟,以使它们更易于形成污渍。然后将盘于37℃在人工完全唾液中温育数小时以形成蛋白质性表面薄膜层。

[0149] 在5天周期期间,使原始HAP盘在上午和下午经受两次处理和两次污渍暴露。每个处理步骤之后暴露于完整人工唾液(Northeast Laboratory Services,Waterville ME)5分钟,随后暴露于染色溶液。对染色和完全唾液溶液的所有暴露均于37℃伴随搅拌进行。在5天周期完成后,通过分光光度法分析所有盘,并且以L*a*b*颜色空间报告数据,其中L*为亮度程度(即,表面污渍的量),而a*和b*分别描述绿色/红色和黄色/蓝色转变。

[0150] 表8示出了处理制剂的组成。将具有高磷酸根PVP-MOEP的处理溶液与具有PVP均聚物的那些和不具有聚合物的那些进行比较。

[0151] 表8:用于污渍预防实验的PVP-MOEP的原型制剂。浓度以重量/重量%列出。

成分	A6	B6	C6
PVP-MOEP	-	-	2
PVP	-	2	-
水,pH调节剂	100	适量	适量
pH	7	7	7

[0153] 表9示出了在五天污渍预防研究结束时亮度的变化(ΔL^*)。相对于PVP,PVP-MOEP共聚物处理(C6)产生显著减少的亮度损失,这表明其污渍预防功效得以改善。

[0154] 表9:五天污渍预防研究后HAP盘亮度的变化。

	A6	B6	C6
ΔL^*	-9.78 ± 4.12	-8.77 ± 2.64	-5.75 ± 1.44

[0156] 实施例7

[0157] 制备稀释于可商购获得的漱口水制剂中的1重量%高磷酸PVP-MOEP的溶液,并且(i)于室温平衡、(ii)于40℃平衡、和(iii)冻-融循环之后测试溶液的稳定性。所测试的可商购获得的制剂示于表10中,并且代表醇制剂和不含醇的制剂,以及包含氟化物和不含氟化物的制剂。所有溶液初始为完全均质的。不合格的稳定性被识别为例如因沉淀物的形成而失去的这种均质性。所有溶液于室温和40℃储存31周后均具有合格的稳定性。另外,所有溶液于-10℃24小时和于25℃24小时的三次冻-融循环后均具有合格的稳定性。

[0158] 表10:用于测试PVP-MOEP的稳定性的可商购获得的漱口水制剂

[0159]

产品名称	原产国	包含醇	包含氟化物
LISTERINE ZERO 漱口水	美国	否	否
LISTERINE ZERO 漱口水	德国	否	是
LISTERINE COOL MINT 漱口水	美国	是	否
LISTERINE TOTAL CARE ENAMEL GUARD 漱口水	英国	是	是