

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 7/16

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97199421.8

[43]公开日 1999 年 11 月 17 日

[11]公开号 CN 1235537A

[22]申请日 97.8.29 [21]申请号 97199421.8
[30]优先权
[32]96.9.12 [33]EP [31]96306639.4
[86]国际申请 PCT/EP97/04887 97.8.29
[87]国际公布 WO98/10736 英 98.3.19
[85]进入国家阶段日期 99.5.4
[71]申请人 史密丝克来恩比彻姆消费者保健股份有
限公司
地址 联邦德国比尔
共同申请人 沃尔夫冈·韦德曼
[72]发明人 沃尔夫冈·韦德曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 再矿化组合物

[57]摘要

本发明描述了包含钙离子源和磷酸盐离子源以及水溶性多磷酸盐的两物相再矿化组合物。

ISSN 1008-4274



权利要求书

11. 根据权利要求 1-10 中任一项的组合物, 它包含汉生胶。

12. 一种包括分开存放的根据权利要求 1-11 中任一项所定义的钙物相与磷酸盐物相的、混合后能提供一种使牙齿再矿化的单一物相的盛器(kit)。

13. 一种使牙齿再矿化的方法，它包括给予需要其的个体有效量的根据权利要求 1-12 中任一项的组合物。

说明书

再矿化组合物

5 本发明涉及口腔卫生的组合物，具体地说，本发明涉及包含钙离子源和磷酸盐离子源的再矿化组合物 (remineralising composition)。这些组合物通常用于预防和治疗龋齿和/或过敏。

本发明在第一方面提供了一种再矿化组合物，它包含：

- 10 a) 作为第一种组分的含水钙物相，包含能提供占钙物相重量 0.05% -10% 的钙离子的水溶性钙盐，和
- b) 作为第二种组分的含水磷酸盐物相，包含一稳定量的能提供占磷酸盐物相重量 0.05%-10% 的磷酸盐离子的多磷酸盐和水溶性磷酸盐；

15 使用前这两种物相分开存放，将其混合得到能使牙齿再矿化的 pH 为 2.0-5.0、钙离子与磷酸盐离子的摩尔比为 0.5:1-5:1 的单一物相。

本发明的组合物具有促进深度再矿化的优点，因而可用于预防和治疗龋齿和/或过敏。在使用过程中由于所施用组合物的初始 pH 值钙离子和磷酸盐离子仍保持可溶，并且可以在龋齿的损伤处和/或牙质小管内高度扩散。当牙齿内的 pH 升高时（如通过随后的唾液作用）

20 磷酸钙发生沉淀，得到深度再矿化。

适宜的钙盐提供占钙物相重量 1-5%、优选 2-3% 的钙离子。钙盐的适宜例子包括乙酸钙、甲酸钙、乳酸钙、硝酸钙及其混合物，并优选为氯化钙或氯化钙与乳酸钙的混合物。

25 适宜的磷酸盐提供占磷酸盐物相重量的 1-5%、优选 2-3% 的磷酸盐离子。

磷酸盐的适宜例子包括磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸三钠，优选磷酸二氢钠。

重要的是磷酸盐物相包含一稳定量的改进长期贮存的稳定性及再

矿化组合物功效的多磷酸盐。

适宜的多磷酸盐为碱金属焦磷酸盐或三聚磷酸盐。优选为碱金属多偏磷酸盐，如多偏磷酸钠（如公知的 Graham 氏盐或六偏磷酸钠）。

5 适宜的多磷酸盐为所述磷酸盐物相重量的多至 250 ppm、优选为 5-200 ppm、最优选为 5-20 ppm。

钙物相和磷酸盐物相混合后的 pH 为 2.0-5.0、优选为 3.0-4.5、更优选为 3.5-4.0、最优选为 3.5-3.8。

使用前可方便地将等重量的钙物相和磷酸盐物相进行混合。

钙物相适宜的 pH 为 3.0-7.0、优选为 3.0-6.0。

10 磷酸盐物相适宜的 pH 为 3.0-6.5、优选为 3.5-6.0。

钙离子与磷酸盐离子的摩尔比应确保得到有效的牙齿再矿化。钙离子与磷酸盐离子的适宜摩尔比为 1:1-3:1 如 2:1。

15 本发明组合物在磷酸盐物相中最好包含一氟化物离子源，如碱金属氟化物（如氟化钠）、氟化胺或碱金属一氟磷酸盐（如一氟磷酸钠）。

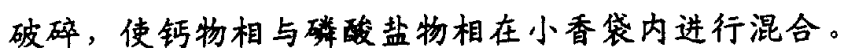
氟化物离子的存在有助于在再矿化过程中使磷酸钙作为羟基磷灰石永久沉淀。

所述组合物适宜包含组合物总重量的 50-2500ppm、如 100-1500ppm 的氟化物离子。

20 或者所述组合物包含一催化量的氟化物离子，优选来自氟化钠，例如为组合物总重量的多至 50ppm、适宜为多至 20ppm、优选为 1-10ppm、最优选为 4-6ppm 的氟化物离子。

本发明适宜的组合物包括漱口液、凝胶或洁齿剂，规定使用前将钙物相与磷酸盐物相分开存放。

25 例如可将这种组合物装进具有两个室以分开两种物相的容器如瓶子或管子中，该容器具有分配喷嘴可以控制物相的分配并优选控制使用之前伴随进行的所述各物相之间的混合。或者可将这种组合物装进具有被易碎密封所分开的两个室的小香袋中，使用前可将密封



可将钙物相与磷酸盐物相装进混合和使用前可分配所需量的每一种物相的单独的容器中。因此本发明也提供一种包含此处所定义的分开的钙物相与磷酸盐物相、混合后可提供使牙齿再矿化的单一物相的盛器(kit)。

本发明的组合物可含有通常用于口腔卫生组合物技术领域用于此目的、与上述钙物相和磷酸盐物相相容的各种适宜的调配剂，如研磨剂、表面活性剂、湿润剂、增稠剂、调味剂、甜味剂、遮光剂或着色剂、防腐剂和/或水。

适用于根据本发明的组合物中的表面活性剂包括，例如阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、阳离子表面活性剂和两性表面活性剂或其混合物。

适宜可用的阴离子表面活性剂包括碱金属(C₁₂-C₁₈)烷基硫酸盐,例如十二烷基硫酸钠和N-酰基肌氨酸盐及N-酰基牛磺酸盐,其中酰基部分具有12-16个碳原子,如N-月桂酰、N-肉豆蔻酰和N-棕榈酰肌氨酸碱金属盐。

适宜的非离子表面活性剂包括，例如烷基聚葡萄糖苷，如由 Henkel 销售的商品名为“Plantacare”的各种产品，聚乙氧化的山梨醇酯、特别是聚乙氧化的山梨醇单酯如 PEG (40) 二异硬脂酸脱水山梨醇酯，和由 ICI 销售的商品名为“Tween”的各种产品；环氧乙烷和氧化丙烯的缩聚物 (poloxamers) 如由 BASF-Wyandotte 销售的商品名为“Pluronic”的各种产品；丙二醇的缩合物；聚乙氧化的氢化蓖麻油，如 cremophor；以及脂肪酸脱水山梨醇酯。

适宜的两性表面活性剂包括，例如各种长链咪唑啉衍生物，如由 Miranol 销售的商品名为“Miranol C2M”的产品；长链烷基甜菜碱，如由 Albright+Wilson 销售的商品名为“Empigen BB”的产品，以及长链烷基酰氨基烷基甜菜碱，如椰油酰胺基丙基甜菜碱，及其各种混合物。

种混合物。

适宜的阳离子表面活性剂包括由 Ajinomoto Co. Inc. 销售的商品名为 CAE 的乙基-N-椰油基-L-精氨酸酯的 D, L-2-吡咯烷酮-5-羧酸盐, 以及来自 Mona Corporation 的商品名分别为 Monaquat PTC 和 Monaquat PTL 的椰油酰胺基丙基 PG 氯化二 monium 磷酸盐和月桂酰胺基丙基 PG 氯化二 monium 磷酸盐。

最好表面活性剂为组合物总重量的 0.005-20%、优选为 0.1-10%、更优选为 0.1-5%。

用于配制凝胶或洁齿剂的适宜增稠剂包括, 例如各种非离子增稠剂如 (C₁₋₆) 烷基纤维素醚如甲基纤维素; 羟基 (C₁₋₆) 烷基纤维素醚如羟基乙基纤维素和羟基丙基纤维素; (C₂₋₆) 烯化氧改性的 (C₁₋₆) 烷基纤维素醚如羟基丙基甲基纤维素; 及其各种混合物。也可以采用其它各种增稠剂如天然和合成树胶或如爱尔兰苔胶、汉生胶、黄蓍胶、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉和各种增稠二氧化硅。增稠剂优选为汉生胶。

最好增稠剂为组合物总重量的 0.01-30%、优选为 0.1-15%、更优选为 1-5%。

适用于本发明组合物中的湿润剂包括, 例如甘油、木糖醇、山梨醇、丙二醇或聚乙二醇或其各种混合物; 湿润剂可以为组合物总重量的 5-30%、优选为 5-20%、更优选为 5-15%。

一种优选的湿润剂为能增强牙齿再矿化的木糖醇。

适用于本发明洁齿剂组合物中的研磨剂包括碳酸钙、磷酸钙、焦磷酸钙、不溶性的偏磷酸钠、硅铝酸钠、氧化铝、水合氧化铝、正磷酸锌、塑性颗粒和二氧化硅, 其中二氧化硅是优选的研磨剂。

适宜的二氧化硅包括天然无定形的二氧化硅如硅藻土以及合成的无定形二氧化硅如沉淀二氧化硅和硅胶, 包括二氧化硅干凝胶。适宜的二氧化硅干凝胶见述于美国专利 3,538,230 中。沉淀二氧化硅的适宜级数具有的 BET 表面积为 20-300、优选为 20-100 m²/g, 而半附聚物的大小为 2-50、优选为 5-30 m。

适宜的沉淀二氧化硅及二氧化硅干凝胶分别为由 Degussa 和 W R Grace Corporation Davison Chemical Division 所销售的商品名为 Sident 和 Syloblanc 的物质。

5 最好该二氧化硅是“低阴离子”的二氧化硅。此处所用的术语“低阴离子”的二氧化硅意指通过对生产过程进行小心地控制，从而使通常在生产过程中产生的二氧化硅中各种阴离子杂质如硫酸钠和硅酸钠的含量达到最小的那些二氧化硅。“低阴离子”的二氧化硅适宜具有少于 1%（重量）、优选少于 0.5%（重量）、更优选少于 0.25%（重量）的阴离子杂质。

10 适宜的这种“低阴离子”的二氧化硅见述于 EP 0 368 130 (Proctor & Gamble)、EP 0 315 503 和 EP 0 396 459 (Rhone-Poulenc) 及 WO 90/05113 (J.M. Huber Corp)。或者，可适宜地通过采用去离子水进行洗涤来使具有离子杂质的市售二氧化硅产品的级数变得合适。洗涤后可通过测定水的电导率来监测这种洗涤的功效。洗涤后水的电导率适宜被减少至低于 200 微西门子/厘米。适宜的“低阴离子”
15 二氧化硅包括可从 Rhone-Poulenc 购得的级数 RP93。

洁齿剂组合物适宜具有 5-80%（重量）、优选为 10-60%（重量）的研磨剂。

20 可通过将各种成分以合适的相对用量及任何便利的顺序进行混合，其后如需要可将 pH 调节至最终所需的值来制备根据本发明的组合物。

本发明也提供一种使牙齿再矿化的方法，它包括给予需要其的个体有效量的本发明组合物。

25 在使用前，经过将所述钙物相与磷酸盐物相充分混合后，可以以标准的方式将本发明的组合物施用到牙齿上。

这种组合物一天可以使用 1-4 次，以足够时间及足够量实现牙齿的再矿化。例如一次使用量可以提供 0.05-0.5 克的钙离子和 0.05-0.5 克的磷酸盐离子，使钙与磷酸盐的摩尔比为 0.5:1-5:1，并可以与牙

齿保持接触 30 秒-30 分钟、优选为 5-20 分钟如约 10 分钟。

可适宜地通过牙刷来施用洁齿剂或凝胶。

漱口液可适宜地用作漱口剂。

5 优选将凝胶以牙盘的形式（每一排牙一个）、优选将该牙盘做成符合紧密环绕个人牙齿的形式施用到牙齿上。

类似地可将漱口液以牙盘的形式、优选该牙盘含有便于使该漱口液保持与牙齿紧密接触的海绵的形式施用到牙齿上。

通过以下各实施例对本发明进行进一步的说明。

实施例 1

10 如下制作凝胶：

凝胶		
	钙物相	磷酸盐物相
原料	数量	数量
软化水，已煮沸	80.091	80.441
氯化钙二水合物	7.609	-----
磷酸二氢钠一水合物	-----	3.638
氟化钠（1%溶液）	-----	0.221
多磷酸钠（1%溶液）	-----	0.100
洁尔灭	0.100	0.100
Cremophor RH60	0.500	3.000
木糖醇	10.000	10.000
糖精钠	0.100	0.100
Keltrol RD(汉生胶)	1.500	1.500
食用香料	-----	0.400
食用香料	-----	0.400
混合后 pH 为 3.7	PH 为 4.91	PH 为 4.31

实施例 2

如下制作漱口液：

漱口液		
	钙物相	磷酸盐物相
原料	数量	数量
软化水，已煮沸	81.691	80.941
氯化钙二水合物	7.609	-----
磷酸二氢钠一水合物	-----	3.638
氟化钠（1%溶液）	-----	0.221
多磷酸钠（1%溶液）	-----	0.100
洁尔灭	0.100	0.100
Cremophor RH60	0.500	4.100
木糖醇	10.000	10.000
糖精钠	0.100	0.100
Keltrol RD(汉生胶)	-----	-----
食用香料	-----	0.400
食用香料	-----	0.400
混合后 pH 为 3.7	PH 为 5.23	pH 为 4.33

实施例 3

5

如下制作漱口液：

漱口液		
	钙物相	磷酸盐物相
原料	数量	数量
软化水，已煮沸	加到 100	加到 100
氯化钙二水合物	7.609	-----
磷酸二氢钠一水合物	-----	3.638

氟化钠 (1%溶液)	-----	0.221
多磷酸钠 (1%溶液)	-----	0.100
洁尔灭	0.100	0.100
Cremophor RH60	0.500	4.100
木糖醇	10.000	10.000
糖精钠	0.100	0.100
Keltrol RD(汉生胶)	0.500	0.500
食用香料	-----	0.400
食用香料	-----	0.400
混合后 pH 为 3.7	pH 为 5.23	PH 为 4.33

实施例 4

如下制作洁齿剂：

洁齿剂		
	钙物相	磷酸盐物相
原料	数量	数量
去离子水，已煮沸	51.691	54.101
氯化钙二水合物	7.609	-----
磷酸二氢钠一水合物	-----	3.638
多磷酸钠	-----	0.001
甘油	20.000	20.000
糖精钠	0.200	0.200
一氟磷酸钠	-----	1.560
水化二氧化硅（磨擦剂）	10.000	10.000
水化二氧化硅（增稠剂）	5.000	5.000
洁尔灭	0.100	0.100
汉生胶	1.500	1.500

甲基椰油基牛磺酸钠	1.500	1.500
PEG-60 氢化蓖麻油	2.000	2.000
食用香料	0.400	0.400
混合后 pH 为 3.5-4.0	pH 为 5.0-6.0	pH 为 5.0-6.0

实施例 5

如下制作凝胶：

凝胶		
	钙物相	磷酸盐物相
原料	数量	数量
软化水，已煮沸	73.794	78.641
氯化钙二水合物	4.317	-----
乳酸钙	6.789	-----
磷酸二氢钠一水合物	-----	3.638
氟化钠（1%溶液）	-----	0.221
多磷酸钠（1%溶液）	-----	0.100
50%洁尔灭溶液	0.200	0.200
Cremophor RH40	0.500	5.000
木糖醇	10.000	10.000
糖精钠	0.100	0.100
Keltrol RD(汉生胶)	1.300	1.300
食用香料	-----	0.400
食用香料	-----	0.400
90%乳酸溶液	3.00	-----
混合后 pH 为 3.5	pH 为 3.10	PH 为 4.31

