



(12)发明专利申请



(10)申请公布号 CN 110868992 A

(43)申请公布日 2020.03.06

(21)申请号 201880046255.8

(22)申请日 2018.07.19

(30)优先权数据

62/534,446 2017.07.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.01.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/042790 2018.07.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/018588 EN 2019.01.24

(71)申请人 高露洁-棕榄公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 斯坦尼斯拉夫·亚拉茨 潘龙

卡尔西克·桑班塔穆尔蒂

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 陈九洲

(51)Int.Cl.

A61K 8/27(2006.01)

A61K 8/49(2006.01)

A61Q 11/00(2006.01)

C07D 307/91(2006.01)

A61P 1/02(2006.01)

A61P 31/02(2006.01)

权利要求书2页 说明书16页 附图4页

(54)发明名称

锌:地衣酸络合物、口腔护理组合物及使用方法

(57)摘要

锌:地衣酸络合物及其制备方法,所述锌:地衣酸络合物具有1:2的锌:地衣酸酯摩尔比。包含锌:地衣酸酯络合物的口腔护理组合物可用于改善口腔健康。

1. 一种锌:地衣酸络合物,其中所述锌:地衣酸络合物具有1:2的锌:地衣酸酯摩尔比。
2. 根据权利要求1所述的锌:地衣酸酯络合物,其中所述络合物在室温下在水中具有约13.5ppm的溶解度。
3. 一种口腔护理组合物,其包含根据权利要求1或2所述的锌:地衣酸类络合物。
4. 根据权利要求3所述的口腔护理组合物,其中所述口腔护理组合物可为选自以下的任何一种:牙膏或洁齿剂、漱口水或漱口液、局部用口腔凝胶和义齿清洁剂。
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的组合物,其中所述组合物还包含一种或多种选自以下的试剂:稀释剂、碳酸氢盐、pH调节剂、表面活性剂、泡沫调节剂、另外的增稠剂、保湿剂、甜味剂、调味剂、颜料、抗菌剂、防龋剂、氟离子源、防牙结石或牙垢控制剂及其混合物。
6. 一种改善口腔健康的方法,其包含将有效量的上文所阐述的根据前述权利要求中任一项所述的口腔组合物施用于有需要的个体的口腔。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中改善口腔健康可选自以下中的一种或多种;
 - a. 减少或抑制龋齿形成;
 - b. 减少、修复或抑制早期牙釉质损伤;
 - c. 减少或抑制脱矿化并且促进牙齿的再矿化;
 - d. 减轻所述牙齿的过敏反应;
 - e. 减轻或抑制牙龈炎;
 - f. 促进嘴中溃疡或割口的愈合;
 - g. 降低产酸细菌的含量;
 - h. 提高精氨酸分解细菌的相对含量;
 - i. 抑制所述口腔中的微生物生物膜形成;
 - j. 在糖挑战之后,将牙菌斑的pH值升高和/或维持在至少pH 5.5的水平;
 - k. 减少牙菌斑积聚;
 - l. 治疗、缓解或减轻口干;
 - m. 美白牙齿;
 - n. 增强全身健康,包括心血管健康;
 - o. 减少所述牙齿的腐蚀;
 - p. 使所述牙齿对致龋细菌及其作用免疫;
 - q. 清洁所述牙齿和口腔;
 - r. 减少炎症;和
 - s. 提高抗氧化剂水平。
8. 一种制备具有1:2的锌:地衣酸酯摩尔比的锌:地衣酸酯络合物的方法。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述络合物在20-80℃之间的温度下制备。
10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述络合物的制备包括步骤:
 - a. 混合锌源与地衣酸;
 - b. 添加乙醇;
 - c. 在约80℃下混合所述溶液;和
 - d. 任选地分离所述络合物。
11. 根据权利要求9所述的方法,其中所述络合物的制备包括步骤:

- a. 在水中混合锌源与乙酸;
 - b. 任选地超声处理所述混合物;
 - c. 在单独的容器中混合NaOH和乙醇;
 - d. 将所述NaOH和乙醇混合物与地衣酸混合;
 - e. 将所述a. 的溶液与所述d. 的溶液混合; 和
 - f. 任选地分离所述络合物。
12. 根据权利要求9所述的方法, 其中所述络合物的制备包括步骤:
- a. 混合Zn源、地衣酸和乙醇;
 - b. 添加乙酸; 和
 - c. 任选地分离所述络合物。
13. 根据权利要求9-12中任一项所述的方法, 其中所述Zn源选自乙酸锌、氧化锌、氯化锌、乳酸锌、柠檬酸锌或硝酸锌。
14. 根据权利要求13所述的方法, 其中所述Zn源为氧化锌。
15. 根据权利要求8所述的方法, 其中使用ZnO作为所述反应的Zn源。

锌：地衣酸络合物、口腔护理组合物及使用方法

技术领域

[0001] 本发明公开的实施例或实施方式涉及包含锌：地衣酸酯络合物的口腔护理组合物以及使用和制备这些组合物的方法。

背景技术

[0002] 许多人类疾病源于病原微生物，其包括细菌、病毒和真菌。此类病原微生物的存在导致败血症，上呼吸道和下呼吸道的严重感染，中枢神经系统的严重感染，脑膜炎，包括腹膜在内的腹腔内组织、生殖泌尿道、皮肤和软组织的严重感染，以及各种其他感染如全身性真菌病、念珠菌病，包括由皮肤真菌引起的感染。在过去100年中，在用无数具有不同化学和生物性质的治疗剂（所述治疗剂已可作为短期和长期疗法获得）抗击由如此大的微生物家族引起的疾病方面已取得重大进展。此类抗微生物剂包括：氨基糖苷类，青霉素类，头孢菌素类，大环内酯类，糖肽类，氟喹诺酮类，四环素，一线和二线抗结核药，抗麻风药，抗病毒药，多烯、三唑和咪唑抗真菌药，类似嘧啶衍生物与甲氧苄氨嘧啶和磺胺甲恶唑的组合。

[0003] 抗微生物实体的溶解度和功效在递送和制剂选择中起着重要作用。例如，水溶性差的口服递送具有挑战性并常常导致不良的生物利用度，因此期望抗微生物剂具有水溶性。具有在保持水溶性的同时还保持高功效水平的抗微生物实体将是有利的。

[0004] 目前的抗微生物产品不能充分解决水溶性和功效属性。因此，需要这样的抗微生物实体来治疗和/或预防微生物引起的疾病的进展。

发明内容

[0005] 已令人惊奇并出人意料地发现，可产生具有一摩尔锌比两摩尔地衣酸酯的锌和地衣酸酯的络合物。这些络合物显示出人意料的物理-化学属性，如在保持抗菌活性的同时增加了溶解度。这样的活性可用于口腔护理组合物中。

[0006] 在一个实施例中，公开了一种锌：地衣酸络合物，其中所述锌：地衣酸络合物具有1:2的锌：地衣酸酯摩尔比。在某些实施例中，锌：地衣酸酯络合物在室温下在水中具有约13.5ppm的溶解度。

[0007] 在某些实施例中，公开了口腔护理组合物。口腔护理组合物可包含任何本文所述的锌：地衣酸类络合物。在某些实施例中，口腔护理组合物可为选自以下的任何组合物：牙膏或洁齿剂、漱口水或漱口液、局部用口腔凝胶和义齿清洁剂。在某些实施例中，口腔护理组合物还包含一种或多种选自以下的试剂：稀释剂、碳酸氢盐、pH调节剂、表面活性剂、泡沫调节剂、另外的增稠剂、保湿剂、甜味剂、调味剂、颜料、抗菌剂、防龋剂、氟离子源、防牙结石或牙垢控制剂及其混合物。

[0008] 在某些实施例中，公开了一种改善口腔健康的方法。所述方法可包括向需要其的受试者的口腔施用有效量的任何本文所述的口腔组合物。在某些实施例中，口腔健康可选自以下中的一种或多种：减少或抑制龋齿的形成；减少、修复或抑制早期牙釉质损伤；减少或抑制脱矿化并促进牙齿的再矿化；减轻牙齿的过敏反应；减轻或抑制齿龈炎；促进嘴中溃

疡或割口的愈合;降低产酸细菌的含量;提高精氨酸分解细菌的相对含量;抑制口腔中微生物生物膜的形成;在糖挑战之后将牙菌斑pH提高和/或保持在至少pH 5.5的水平;减少牙菌斑积聚;治疗、缓解或减轻口干症;增白牙齿;增强全身健康,包括心血管健康;减少牙齿腐蚀;使牙齿对致龋细菌和其作用免疫;清洁牙齿和口腔;减少炎症;和提高抗氧化剂水平。

[0009] 在进一步的实施例中,公开了一种制备具有1:2的锌:地衣酸酯摩尔比的锌:地衣酸酯络合物的方法。在某些方面,使用ZnO作为反应的Zn源。在某些实施例中,络合物在高于或等于约20℃至低于或等于约80℃的温度下制备。

[0010] 在某些实施例中,络合物的制备包括以下步骤:混合锌源与地衣酸;添加乙醇;在约80℃下混合溶液;和任选地分离所述络合物。在某些实施例中,络合物的制备包括以下步骤:在水中混合锌源与乙酸;任选地超声处理混合物;在单独的容器中混合氢氧化钠(NaOH)和乙醇;将NaOH和乙醇混合物与地衣酸混合;将在水中含有锌源和乙酸的溶液与具有NaOH、乙醇和地衣酸的溶液混合;和任选地分离所述络合物。在某些实施例中,络合物的制备包括以下步骤:混合Zn源、地衣酸和乙醇;添加乙酸;及任选地分离所述络合物。

[0011] 在某些实施例中,Zn源选自乙酸锌、氧化锌、氯化锌、乳酸锌、柠檬酸锌或硝酸锌。在某些实施例中,Zn源为乙酸锌。在某些实施例中,Zn源为ZnO。

[0012] 在某些实施例中,公开了通过或可通过合并如任一前述组合物和方法中阐述的成分获得的组合物。

附图说明

[0013] 图1为地衣酸的FTIR光谱。

[0014] 图2为去质子化地衣酸的FTIR光谱。

[0015] 图3为锌:地衣酸酯络合物的FTIR光谱。

[0016] 图4为曲线图,描绘了用不同浓度的锌:地衣酸酯络合物处理后留下的活细菌的百分数。存活率%值表示经处理样品与未经处理样品相比较。

具体实施方式

[0017] 以下对各种典型方面的描述本质上仅是示例性的而决不意图限制本公开、本公开的应用或用途。

[0018] 如本文所用,词语“优选的”和“优选地”指在某些情况下提供某些益处的实施例。然而,其它实施例在相同或其它情形下也可以是优选的。此外,对一个或多个优选实施例的叙述不意味着其它实施例不适用,并且不希望其它实施例从本公开的范围中排除。

[0019] 通篇使用的范围是用作描述在所述范围内的每个值的简写。范围内的任何值都可以被选为范围终点。另外,所有数值都是“约”或“近似地”指定值,并且本领域普通技术人员所预想到的实验误差和变化都考虑在内。应了解,本文公开的所有数值和范围都是近似的值和范围,无论“约”是否与其结合使用。还应了解,如本文所用,术语“约”结合数字是指可为该数字的 $\pm 0.01\%$ (包括端值)、 $\pm 0.1\%$ (包括端值)、 $\pm 0.5\%$ (包括端值)、该数字的 $\pm 1\%$ (包括端值)、该数字的 $\pm 2\%$ (包括端值)、该数字的 $\pm 3\%$ (包括端值)、该数字的 $\pm 5\%$ (包括端值)、该数字的 $\pm 10\%$ (包括端值)、或该数字的 $\pm 15\%$ (包括端值)的值。应进一步了解,当本文公开数值范围时,还具体公开了属于所述范围内的任何数值。

[0020] 除非另有说明,否则本说明书中给出的组合物组分的所有重量百分数都基于100%的总组合物或配制物重量。

[0021] 本文所引用的所有参考文献都以全文引用的方式并入本文中。如果本公开中的定义与所引用的参考文献中的定义发生冲突,则以本公开为准。

[0022] 如本文所用,术语“口腔组合物”是指递送到口腔表面的整个组合物。所述组合物还被定义为这样一种产品:在正常使用过程期间,所述产品不是为了特定治疗剂的全身施用,不是打算吞服,而是为了口腔活性的目的,在口腔中保持足以接触基本上所有的牙齿表面和/或口腔组织的时间。这类组合物的实例包括但不限于牙膏或洁齿剂、漱口水或漱口液、局部用口腔凝胶、义齿清洁剂、牙带、珠粒、涂剂、牙粉等等。

[0023] 如本文所用,除非另外规定,否则术语“洁齿剂”是指糊剂、凝胶或液体配制物。洁齿剂组合物可以为任何所需的形式,例如深条纹形式、表面条纹形式、多层形式、具有围绕糊剂的凝胶的形式,或者其任何组合。或者,口腔组合物可为从隔开的腔室分配器分配的两相。

[0024] 如本文所用,术语“漱口水”是指在特性上为基本上液体的口腔组合物,如漱口水、喷雾或冲洗液。在这类制剂中,口腔可接受的载剂通常具有包含水或水与醇的混合物的水相。此外,在各种实施例中,口服载剂包括如下所述的保湿剂和表面活性剂。一般来说,水与醇的重量比在1:1至20:1、优选3:1至10:1以及更优选4:1至6:1的范围内。这种类型的制剂中的水-醇混合物的总量通常呈制剂的70至99.9%的量。在各种实施例中,醇通常为乙醇或异丙醇。

[0025] 如本文所用,术语“有效量”意指量为足以实现预期目的的量,例如治疗和/或预防微生物诱导的疾病的进展的量。

[0026] 术语“1:2的锌:地衣酸酯”、“2:1的地衣酸酯:锌络合物”、“锌:地衣酸酯”、“Zn:地衣酸酯络合物”和“锌:地衣酸酯络合物”可互换使用,并且除非另有说明,否则是指任何一种或多种本文公开的络合物。

[0027] 除非另有明确指出,否则用于本文公开的组合物和制剂中的成分优选是化妆品可接受的成分。“化妆品可接受的”意指适合用在用于局部施用到人体皮肤的配制物中。举例来说,化妆品可接受的赋形剂为适于以本公开的制剂中涵盖的量和浓度外部施用的赋形剂,并包括例如美国食品和药物管理局(United States Food and Drug Administration)“公认安全”(Generally Recognized as Safe,GRAS)的赋形剂。

[0028] 如本文所提供的组合物和配制物是参照它们的成分来描述且要求,如所属领域中所常见。如所属领域的技术人员将显而易见,所述成分有时候可能彼此反应,以致最终配制物的真实组成可能不确切地对应于所列出的成分。因此,应理解,本公开的实施例延伸到所列成分的组合的任何产物。

[0029] 公开了包含锌:地衣酸酯络合物的组合物,其中所述锌:地衣酸酯络合物具有1:2的锌:地衣酸酯摩尔比。这类复合物提供了可用于口腔护理应用的独特特征,诸如增强的抗微生物活性。在某些实施例中,锌:地衣酸酯络合物以最终口腔护理产品的约7ppm至约10ppm存在。在某些实施例中,络合物以最终口腔护理产品的约7ppm至约100ppm存在。在某些实施例中,络合物以最终口腔护理产品的约7ppm至约500ppm存在。在某些实施例中,络合物以最终口腔护理产品的约7ppm至约1000ppm存在。

[0030] 公开了制备具有1:2的锌:地衣酸酯摩尔比的锌:地衣酸酯络合物的方法。在某些优选的实施例中,将锌和地衣酸源在醇溶液中合并。在某些实施例中,将锌和地衣酸源在甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等中合并。

[0031] 在某些实施例中,络合物在约20℃至约80℃的温度下合成。在某些实施例中,络合物在约25℃至约75℃的温度下合成。在某些实施例中,络合物在约30℃至约70℃的温度下合成。在某些实施例中,络合物在约35℃至约65℃的温度下合成。在某些实施例中,络合物在约20℃至约40℃的温度下合成。在某些实施例中,络合物在约40℃至约60℃的温度下合成。在某些实施例中,络合物在约60℃至约80℃的温度下合成。在某些实施例中,络合物在约20℃至约25℃的温度下合成。

[0032] 在某些实施例中,络合物在约20℃至约80℃的温度下及在醇溶液中合成。在某些实施例中,络合物在约25℃至约75℃的温度下及在醇溶液中合成。在某些实施例中,络合物在约30℃至约70℃的温度下及在醇溶液中合成。在某些实施例中,络合物在约25℃至75℃的温度下及在选自甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等的醇溶液中合成。在某些实施例中,络合物在约30℃至约70℃的温度下及在选自甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等的醇溶液中合成。

[0033] 在某些实施例中,络合物使用一摩尔当量的氧化锌对1至2.5摩尔当量的地衣酸或1:1-2.5的ZnO:地衣酸合成。在某些实施例中,氧化锌:地衣酸的摩尔当量为1:1.5至1:2.5。在某些实施例中,氧化锌:地衣酸的摩尔当量为1:2至1:2.5。

[0034] 在某些实施例中,络合物使用一摩尔当量的酸对1.8至4.0摩尔当量的氧化锌或1:1.8-4.0的酸对ZnO制备。在某些实施例中,酸:氧化锌的摩尔当量为1:2.0至3.0。在某些实施例中,酸选自羧酸。在某些实施例中,酸选自甲酸、乳酸、丙酸、丁酸和乙酸。在某些实施例中,酸为非羧酸。在某些实施例中,酸选自盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、过氯酸和氢溴酸。在某些实施例中,酸为乙酸。

[0035] 在某些实施例中,公开了一种制备1:2的锌:地衣酸酯络合物的方法。在某些实施例中,络合物在约20℃至约80℃的温度下制备。在某些实施例中,络合物的制备包括以下步骤:混合锌源与地衣酸;添加乙醇;在约80℃下混合溶液;和任选地分离所述络合物。在进一步的实施例中,络合物的制备包括以下步骤:在水中混合锌源与乙酸;任选地超声处理混合物;在单独的容器中混合NaOH和乙醇;将NaOH和乙醇混合物与地衣酸混合;将在水中含有锌源和乙酸的溶液与具有NaOH、乙醇和地衣酸的溶液混合;和任选地分离所述络合物。在进一步的实施例中,络合物的制备包括以下步骤:混合Zn源、地衣酸和乙醇;添加乙酸;和任选地分离所述络合物。

[0036] 公开了一种组合物,其包含所述1:2的锌:地衣酸酯络合物,用于减轻和/或抑制牙釉质的酸蚀、减轻或抑制牙龈退缩、控制微生物生长、清洁牙齿、减少细菌产生的生物膜和牙菌斑、减轻齿龈炎、抑制蛀牙和蛀洞的形成和/或减轻牙本质过敏反应。公开了一种组合物,其包含所述1:2的锌:地衣酸酯络合物,用于控制微生物生长。一种组合物,其包含所述1:2的锌:地衣酸酯络合物,用于治疗和/或预防微生物诱导的疾病的进展。

[0037] 在某些实施例中,口腔护理组合物中包含锌:地衣酸酯络合物。在一些实施例中,口腔护理组合物可选自以下的群组:牙膏或洁齿剂、漱口水或漱口液、局部用口腔凝胶和义齿清洁剂。在一些实施例中,口腔护理组合物可为牙膏或洁齿剂。在一些实施例中,口腔护理组合物可为漱口水或漱口液。在一些实施例中,口腔护理组合物可为局部用口腔凝

胶和义齿清洁剂。

[0038] 在进一步的实施例中，公开了一种改善口腔健康的方法。所述方法可包括向有需要的受试者的口腔施用有效量的本文所述口腔组合物。在某些实施例中，所述方法包括使用1:2的锌:地衣酸酯络合物组合物，其选自牙膏或洁齿剂、漱口水或漱口液、局部用口腔凝胶和义齿清洁剂。

[0039] 公开了减轻和抑制牙釉质的酸蚀、减轻或抑制牙龈退缩、控制微生物生长、清洁牙齿、减少细菌产生的生物膜和牙菌斑、减轻齿龈炎、抑制蛀牙和蛀洞的形成及减轻牙本质过敏反应的方法。所述方法可包括向牙齿施用有效量的本文公开的任何组合物。

[0040] 举例来说，减轻和抑制牙釉质的酸蚀、减轻或抑制牙龈退缩、控制微生物生长、清洁牙齿、减少细菌产生的生物膜和牙菌斑、减轻齿龈炎、抑制蛀牙和蛀洞的形成及减轻牙本质过敏反应的方法可包括向口腔施用有效量的本文公开的组合物，并还可包括用足够的水或水溶液冲洗。

[0041] 一些实施例进一步在组合物内包含有效量的氟离子源。

[0042] 在其他实施例中，口腔可接受的基料包含选自以下的一种或多种的成分：缓冲剂、保湿剂、表面活性剂、增稠剂、口气清新剂、调味剂、芳香剂、着色剂、抗菌剂、增白剂、干扰或防止细菌附着的试剂、钙源、磷酸盐源、口腔可接受的钾盐和阴离子聚合物。

[0043] 一些实施例提供漱口水，其用于减少和/或抑制牙釉质的酸腐蚀、减轻或抑制牙龈萎缩、控制微生物生长、清洁牙齿、减少细菌产生的生物膜和牙菌斑、减轻齿龈炎、抑制蛀牙和蛀洞形成以及减轻牙本质过敏反应。

[0044] 一些实施例提供了1:2的锌:地衣酸酯络合物用于制造漱口水的用途。其它实施例提供治疗或减轻牙釉质腐蚀、清洁牙齿、减轻或抑制牙龈萎缩、减少细菌产生的生物膜和牙菌斑、减轻齿龈炎、抑制蛀牙和蛀洞形成以及减轻牙本质过敏反应的方法，其包含施用如本文所述的漱口水。其它实施例提供进一步包括用足够的水或水溶液冲洗的步骤。

[0045] 公开了一种制备口腔护理组合物的方法。所述方法可包括在液体介质中合并地衣酸或地衣酸酯与锌源，任选地分离因此以固体形式形成的络合物，和合并锌:地衣酸酯络合物与个人护理组合物。在某些实施例中，口腔护理组合物为牙膏。在某些实施例中，口腔护理基料为漱口水基料。

[0046] 在各种实施例中，本文公开了(i)减轻牙齿的过敏反应，(ii)减少牙菌斑积聚，(iii)减少或抑制脱矿化并促进牙齿的再矿化，(iv)抑制口腔中的微生物生物膜形成，(v)减轻或抑制牙龈炎，(vi)促进嘴中溃疡或割口的愈合，(vii)减少产酸细菌的含量，(viii)提高非致龋和/或非牙菌斑形成细菌的相对水平，(ix)减少或抑制龋齿的形成，(x)减少、修复或抑制牙釉质的龋前损伤，例如如通过定量光诱导荧光(OLF)或电龋测量(ECM)所检测，(xi)治疗、缓解或减轻口干症，(xii)清洁牙齿和口腔，(xiii)减少腐蚀，(xiv)美白牙齿；(xv)减少牙垢积聚，和/或(xvi)例如通过减少经由口腔组织的全身性感染的潜在可能而促进全身健康(包括心血管健康)的方法，所述方法包括向有需要的个人的口腔施用任何本文所述的组合物，例如每天一次或多次。在进一步的实施例中，本文公开了减轻或抑制牙龈退缩的方法。在进一步的实施例中，本文公开了控制微生物生长的方法。在进一步的实施例中，本文公开了减少细菌产生的生物膜、恶臭和/或牙菌斑的方法。本文还公开了用于前述方法中的任一种的组合物。

[0047] “活性物质”意指在施加于标靶组织时向标靶组织提供益处或改善的化合物。活性物质可以任何口腔护理配制物的形式递送,例如牙膏、透明糊剂、凝胶、漱口水、粉末、乳膏、谱带、喷雾、胶状物或所属领域中已知的任何其它配制物。

[0048] 在某些实施例中,制备混合物并立即转移到保持托盘中,如用于保持增白凝胶的那些,并且个人可在有效的时间段内佩戴该托盘。将处理与混合物接触的牙齿。为了与保持托盘一起使用,混合物可以呈低粘度液体或凝胶的形式。在某些实施例中,将络合物配制在包含卡波姆®聚合物、甘油和水的组合物中。

[0049] 在另一个实施例中,将储备溶液或储备溶液与水的混合物以凝胶制剂形式施用于牙齿,例如其中凝胶可在牙齿上保持延长的时间段以实现有效治疗。

[0050] 在另一个实施例中,组合物为粘性液体,优选凝胶,其将在储存过程中保持其稠度,使得产品能够用软涂施笔或刷子涂刷到牙齿表面上。一些实施例提供利用施用器递送组合物的方法,其中所述施用器为笔并且所述笔存储在口腔护理器具内。在一些实施例中,在将组合物施用于牙齿之前,将笔从口腔护理器具取出。在一些实施例中,在刷牙之后将组合物施用于牙齿。在一些实施例中,在用口腔护理器具刷牙之后,将组合物施用于牙齿。

[0051] 用于络合物合成的锌离子源可来自有效提供 Zn^{2+} 离子的任何源,例如氧化锌、乙酸锌、氯化锌、乳酸锌、四碱式氯化锌、碳酸锌、硝酸锌、柠檬酸锌、双赖氨酸锌和磷酸锌。氧化锌为不溶于水的白色粉末。四碱式氯化锌(TBZC)或氯化锌氢氧化物一水合物为具有式 $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$ 的锌羟基化合物,也称为碱式氯化锌、羟基氯化锌或氯氧化锌。它为不溶于水的无色结晶固体。这两种材料均可在存在地衣酸或地衣酸酯和热的情况下溶解于水中,从而提供锌离子源。在某些优选实施例中,Zn源选自乙酸锌、氧化锌、氯化锌、乳酸锌、柠檬酸锌或硝酸锌。

[0052] 在某些实施例中,组合物中锌的总量为按组合物的重量计0.005至30%。在某些实施例中,前体(例如,锌源和地衣酸)以使得当化合到锌:地衣酸酯络合物中时络合物以组合物的0.005重量%至10重量%的量存在的量存在。在这些实施例中的任一个中,1:2的锌:地衣酸酯络合物的量可应期望的目的如洁齿剂或漱口水而异。在其他实施例中,1:2的锌:地衣酸酯络合物的量为按组合物的重量计至少0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少1%、至少2%、至少3%或至少4%到至多10%。在其他实施例中,1:2的锌:地衣酸酯络合物的量为按组合物的重量计小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.5%至0.005%。在其它实施例中,所述量为按组合物的重量计0.05至5%、0.05至4%、0.05至3%、0.05至2%、0.1至5%、0.1至4%、0.1至3%、0.1至2%、0.5至5%、0.5至4%、0.5至3%或0.5至2%。

[0053] 在某些实施例中,组合物是无水的。无水为少于5重量%的水,任选地小于4重量%、小于3重量%、小于2重量%、小于1重量%、小于0.5重量%、小于0.1重量%下至0重量%的水。

[0054] 在某些实施例中,具有锌:地衣酸酯络合物的口腔护理组合物还包含一种或多种选自以下的试剂:稀释剂、碳酸氢盐、pH调节剂、表面活性剂、泡沫调节剂、另外的增稠剂、保湿剂、甜味剂、调味剂、颜料、抗菌剂、防龋剂、氟离子源、防牙结石或牙垢控制剂及其混合物。

[0055] 口腔组合物可任选地包括其他材料,如例如清洁剂、调味剂、甜味剂、粘附剂、表面

活性剂、泡沫调节剂、磨料、pH调节剂、保湿剂、湿润剂、口感剂、着色剂、磨料、防腐剂、氟离子源、唾液刺激剂、润肤剂、粘度调节剂、稀释剂、乳化剂、营养物及其组合。可以添加到口腔组合物中的各种组分包括例如甜味剂,如糖精或糖精钠;醇,如乙醇;氟离子源(如氟化钠)以及甘油、山梨醇、聚乙二醇。泊洛沙姆(Poloxamer)聚合物,如**POLOXOMER®**407、**PLURONIC®**F108(均可得自巴斯夫公司(BASF Corporation))、烷基多糖苷(APG)、聚山梨醇酯、PEG40、蓖麻油、薄荷醇等。应理解,虽然上述类别的材料中每一种的一般属性可能不同,但也可存在一些共同的属性,并且任何给定的材料可在这些类别的材料中的两种或更多种中用于多种目的。优选地,选择这类载剂材料,以与在木兰提取物或其合成类似物中发现的活性成分以及组合物的其它成分相容。

[0056] 可用于本文中那些之间的调味剂包括可操作以增强组合物的味道的任何材料或材料混合物。可以使用任何口腔可接受的天然或合成的调味剂,诸如调味油、调味醛、酯、醇、类似材料及其组合。调味剂包括香草醛、鼠尾草、马郁兰、欧芹油、留兰香油、肉桂油、冬青油(水杨酸甲酯)、薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉树油、柑橘油、水果油 and 水果香精(包括源自柠檬、桔子、酸橙、葡萄柚、杏子、香蕉、葡萄、苹果、草莓、樱桃、菠萝等的那些)、源自豆类和坚果的调味剂(如咖啡、可可、可乐果、花生、杏仁等)、吸附的和包封的调味剂及其混合物。还涵盖在本文的调味剂之内的是在口中提供芳香和/或其它感官效果(包括凉爽或温热效果)的成分。这类成分包括薄荷醇、乙酸薄荷酯、乳酸薄荷酯、樟脑、桉树油、桉油醇、茴香脑、丁香酚、肉桂、覆盆子酮(oxanone)、 $[\alpha]$ -紫罗兰酮、丙烯基乙基愈创木酚(propenyl guaithol)、麝香草酚、里哪醇、苯甲醛、肉桂醛、N-乙基-对薄荷烷-3-甲酰胺、N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺、3-1-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇、肉桂醛甘油缩醛(CGA)、甲烷甘油缩醛(methane glycerol acetal)(MGA)及其混合物。一种或多种调味剂任选地以0.01%至约5%,任选地在各种实施例中0.05至约2%、0.1%至约2.5%以及约0.1%至0.5%的总量存在。

[0057] 可用于本文中那些之间的甜味剂包括右旋糖、聚右旋糖、蔗糖、麦芽糖、糊精、干的转化糖、甘露糖、木糖、核糖、果糖、左旋糖、半乳糖、玉米糖浆、部分水解的淀粉、氢化淀粉水解产物、山梨糖醇、甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、异麦芽酮糖醇、阿斯巴甜、纽甜、糖精和其盐、三氯蔗糖、基于二肽的强增甜剂、环己氨基磺酸盐(cyclamate)、二氢查耳酮及其混合物。

[0058] 口感剂包括在本公开的组合物的使用期间赋予所需的纹理或其他感觉的材料。

[0059] 可用于本文中的那些之间的着色剂包括颜料、染料、色淀以及赋予特定光泽或反射率的试剂,如珠光剂。在各种实施例中,着色剂可操作以在牙齿表面上提供白色或浅色涂层、充当牙齿表面上已被组合物有效接触的位置的指示、和/或修改组合物的外观,特别是颜色和/或不透明度以增强对消费者的吸引力。可使用任何口腔可接受的着色剂,包括FD&C染料和颜料、滑石、云母、碳酸镁、碳酸钙、硅酸镁、硅酸镁铝、二氧化硅、二氧化钛、氧化锌、红色、黄色、棕色和黑色氧化铁、亚铁氰化铁铵、锰紫、群青、钛化云母、氯氧化铋及其混合物。一种或多种着色剂任选地以0.001%至20%,例如0.01%至10%或0.1%至5%的总量存在。

[0060] 活性剂:

[0061] 包括或除锌-氨基酸-卤化物络合物外,所述组合物可包含各种活性试剂,其对保护和增强牙釉质和牙齿结构的强度和完整性和/或减少细菌和相关的蛀牙和/或牙龈疾病

是有效的。本文中使用的活性成分的有效浓度将取决于所使用的特定试剂和递送系统。应了解,例如牙膏将通常在使用时用水稀释,而漱口液通常不会用水稀释。因此,在牙膏中活性剂的有效浓度将通常为漱口液所需的浓度的5-15倍。浓度也将取决于所选择的确切的盐或聚合物。举例来说,在以盐形式提供活性剂的情况下,抗衡离子将影响盐的重量,以使得如果抗衡离子较重,则将需要以重量计更多的盐来在最终产品中提供相同浓度的活性离子。当存在时,精氨酸可以例如约0.1至约20重量%(表示为游离碱的重量),例如对于消费者牙膏约1至约10重量%,或者对于专业或处方治疗产品约7至约20重量%的水平存在。当存在时,氟化物可以例如约25至约25,000ppm,例如对于消费者牙膏约750至约2,000ppm,或者对于专业或处方治疗产品约2,000至约25,000ppm的水平存在。抗菌剂的水平将类似地改变,其中牙膏中使用的水平例如比漱口液中使用的高约5至约15倍。举例来说,三氯生牙膏可含有约0.3重量%的三氯生。

[0062] 氟离子源:

[0063] 口腔护理组合物可进一步包括一种或多种氟离子源,例如可溶性氟化物盐。可以使用多种产生氟离子的物质作为本发明的组合物中可溶性氟化物的来源。合适的产生氟离子的物质的实例见于颁予Briner等人的美国专利第3,535,421号、颁予Parran, Jr. 等人的美国专利4,885,155号和颁予Widder等人美国专利案第3,678,154号。代表性氟离子源包括(但不限于)氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、单氟磷酸钠、氟硅酸钠、氟硅酸铵、氟化胺、氟化铵和其组合。在某些实施例中,氟离子源包括氟化亚锡、氟化钠、单氟磷酸钠以及其混合物。在某些实施例中,口腔护理组合物还可以足以提供约25ppm至约25,000ppm氟离子、通常至少约500ppm、例如约500至约2000ppm、例如约1000至约1600ppm、例如约1450ppm的量含有氟离子源或提供氟的成分。氟化物的适当含量将取决于特定应用。供一般消费者使用的牙膏将通常具有约1000至约1500ppm,其中儿童牙膏略低。供专业应用的洁齿剂或涂布剂可以具有多达5,000ppm或甚至约25,000ppm的氟化物。在一个实施例中可以组合物的重量的约0.01重量%至约10重量%、或在另一个实施例中约0.03重量%至约5重量%、在另一个实施例中约0.1重量%至约1重量%的水平向组合物中添加氟离子源。用于提供合适的氟离子含量的氟化物盐的重量将显然视盐中抗衡离子的重量而变化。

[0064] 发泡剂:

[0065] 口腔护理组合物可包含在刷涂口腔时将增加所产生的泡沫的量的试剂。增加泡沫量的试剂的说明性实例包括但不限于聚氧乙烯和某些聚合物,包括但不限于海藻酸盐聚合物。聚氧乙烯可增加由口腔护理载体组分产生的泡沫的量和泡沫的厚度。聚氧乙烯还通常被称为聚乙二醇(“PEG”)或聚氧化乙烯。适合的聚氧乙烯可具有约200,000至约7,000,000的分子量。在一个实施例中,分子量将为约600,000至约2,000,000,在另一个实施例中约800,000至约1,000,000。**POLYOX®**是联合碳化物公司(Union Carbide)生产的高分子量聚氧乙烯的商品名。聚氧乙烯可以按口腔护理组合物的口腔护理载体组分的重量计约1%至约90%,在一个实施例中约5%至约50%,并且在另一个实施例中约10%至约20%的量存在。当存在时,口腔护理组合物中发泡剂的量(即单次剂量)为约0.01至约0.9重量%、约0.05至约0.5重量%,并且在另一个实施例中约0.1至约0.2重量%。

[0066] 牙垢控制剂:

[0067] 在各种实施例中,组合物包含抗牙结石(牙垢控制)剂。合适的防牙结石剂包括但

不限于磷酸盐和聚磷酸盐(例如焦磷酸盐)、聚氨基丙磺酸(AMPS)、六偏磷酸盐、柠檬酸锌三水合物、多肽、聚烯烃磺酸盐、聚烯烃磷酸盐、二膦酸盐。组合物可包含磷酸盐。在特定实施例中,这些盐是碱金属磷酸盐,即碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物的盐,例如钠盐、钾盐或钙盐。如本文使用的,“磷酸盐”包括经口可接受的单磷酸盐和多磷酸盐,例如P1-6磷酸盐,例如单体磷酸盐如一元磷酸盐、二元磷酸盐或三元磷酸盐;二聚磷酸盐如焦磷酸盐;和多聚磷酸盐,例如六偏磷酸钠。在特定的实例中,选定的磷酸盐选自碱金属二元磷酸盐和碱金属焦磷酸盐,例如选自磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、磷酸二钙二水合物、焦磷酸钙、焦磷酸四钠、焦磷酸四钾、三聚磷酸钠以及这些中的任何两种或更多种的混合物。在一个特定的实施例中,例如,组合物包含焦磷酸四钠($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)、焦磷酸钙($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$)和磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)的混合物,例如以大约3-4%的磷酸氢二钠和大约0.2-1%的每种焦磷酸盐的量。在另一个实施例中,组合物包含焦磷酸四钠(TSPP)和三聚磷酸钠(STPP)($\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$)的混合物,例如以约1-2%TSPP和约7%至约10%STPP的比例。这类磷酸盐以能够有效地减少牙釉质的腐蚀,以便有助于清洁牙齿,和/或减少牙垢积聚于牙齿上的量提供,例如以组合物的重量计,其量为2-20%,例如大约5-15%。

[0068] 聚合物:

[0069] 口腔护理组合物还可包含另外的聚合物以调制剂剂的粘度或增强其他成分的溶解性。这类额外的聚合物包括聚乙二醇、聚乙烯甲醚马来酸共聚物、多糖(例如纤维素衍生物,例如羧甲基纤维素;或多糖胶,例如黄原胶或角叉菜胶)。酸性聚合物(例如聚丙烯酸酯凝胶)可以其游离酸或部分或完全中和的水溶性碱金属(例如钾和钠)或铵盐的形式提供。某些实施例包括马来酸酐或马来酸与另一种可聚合烯键式不饱和单体例如甲基乙烯基醚(甲氧基乙烯)的分子量(M.W.)为约30,000至约1,000,000的1:4至4:1共聚物。这些共聚物可例如以GAF Chemicals Corporation的GANTREZ AN 139(M.W.500,000)、AN 119(M.W.250,000)和S-97药物级(M.W.70,000)获得。

[0070] 其它起作用的聚合物包括如马来酸酐与丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、N-乙烯基-2-吡咯酮或乙烯的1:1共聚物的那些,后者可例如以Monsanto EMA编号1103、M.W.10,000以及EMA等级61获得;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、异丁基乙烯醚或N-乙烯基-2-吡咯烷酮的1:1共聚物。

[0071] 一般来讲,适合的是含有活性碳-碳烯属双键和至少一个羧基的聚合的烯属或烯系不饱和羧酸,即含有因为在相对于羧基的 α - β 位置中或作为末端亚甲基群组的一部分存在于单体分子中而容易在聚合中起作用的烯属双键的酸。这类酸的实例是丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 α -氯丙烯酸、巴豆酸、 β -丙烯酰氧基丙酸、山梨酸、 α -氯代山梨酸、肉桂酸、 β -苯乙基丙烯酸、粘糠酸、衣康酸、柠康酸、甲基反丁烯二酸、戊烯二酸、乌头酸、 α -苯基丙烯酸、2-苯甲基丙烯酸、2-环己基丙烯酸、当归酸、伞形酸、富马酸、马来酸以及酸酐。可与这类羧酸单体共聚的其它不同的烯属单体包括乙酸乙烯酯、氯乙烯、马来酸二甲酯等。共聚物含有对于水溶性来讲足够的羧酸盐基团。

[0072] 另一类聚合剂包括含有取代丙烯酰胺的均聚物和/或不饱和磺酸及其盐的均聚物的组合物,特别地其中聚合物是分子量为约1,000至约2,000,000的基于选自丙烯酰胺基烷基磺酸(如2-丙烯酰胺2甲基丙烷磺酸)的不饱和磺酸,其在授予1989年6月27日授予Zahid的美国专利第4,842,847号中有述,所述专利以引用方式并入本文。

[0073] 另一类适用的聚合剂包括聚氨基酸,尤其是含有成比例的阴离子表面活性氨基酸的那些,所述氨基酸如为天冬氨酸、谷氨酸和磷酸丝氨酸,如Sikes等人的美国专利第4,866,161号(以引用方式并入本文)中所公开的。

[0074] 在水性介质中形成聚合物结构或凝胶的二氧化硅增稠剂可以存在。应注意,这些二氧化硅增稠剂在物理和功能上有别于也存在于组合物中的微粒二氧化硅磨料,因为二氧化硅增稠剂非常精细地分散并提供极少作用或无研磨作用。其它增稠剂为羧基乙烯基聚合物、角叉菜胶、羟乙基纤维素和纤维素醚的水溶性盐,如羧甲基纤维素钠和羧甲基羟乙基纤维素钠。也可将天然胶如刺梧桐胶、阿拉伯树胶和黄芪胶掺入。胶态硅酸镁铝也可用作增稠组合物的组分以便进一步改善组合物的质地。在某些实施例中,使用按总组合物的重量计约0.5%至约5.0%的量的增稠剂。

[0075] 组合物可包含阴离子聚合物,例如以约0.05%至约5%的量。这类试剂通常已知用于洁齿剂中,虽然不是针对本具体应用,但可用于本公开中的这类试剂在美国专利号5,188,821和5,192,531中公开;并且包括合成的阴离子聚合多羧酸盐,例如马来酸酐或马来酸与另一种可聚合的烯属不饱和单体的1:4至4:1共聚物,优选分子量(M.W.)为约30,000至约1,000,000,最优选约300,000至约800,000的甲基乙烯基醚/马来酸酐。这些共聚物可例如以GANTREZ获得,例如可得自ISP Technologies, Inc. (新泽西州邦德布鲁克)的AN 139 (M.W.500,000)、AN 119 (M.W.250,000)和优选地S-97药物级(M.W.700,000)。当存在时,增强剂以约0.05至约3重量%的范围内的量存在。其它起作用的聚合物包括例如马来酸酐与丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、N-乙烯基-2-吡咯酮或乙烯的1:1共聚物的那些,后者可例如以Monsanto EMA编号1103, M.W.10,000以及EMA等级61获得;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、异丁基乙烯醚或N-乙烯基-2-吡咯烷酮的1:1共聚物。一般来讲,适合的是含有活性碳-碳烯属双键和至少一个羧基的聚合的烯属或烯系不饱和羧酸,即含有因为在相对于羧基的 α - β 位置中或作为末端亚甲基群组的一部分存在于单体分子中而容易在聚合中起作用的烯属双键的酸。这类酸的实例是丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 α -氯丙烯酸、巴豆酸、 β -丙烯酰氧基丙酸、山梨酸、 α -氯代山梨酸、肉桂酸、 β -苯乙基丙烯酸、粘糠酸、衣康酸、柠康酸、甲基反丁烯二酸、戊烯二酸、乌头酸、 α -苯基丙烯酸、2-苯甲基丙烯酸、2-环己基丙烯酸、当归酸、伞形酸、富马酸、马来酸以及酸酐。可与这类羧酸单体共聚的其它不同的烯属单体包括乙酸乙烯酯、氯乙烯、马来酸二甲酯等。共聚物含有对于水溶性来讲足够的羧酸盐基团。另一类聚合剂包括含有取代丙烯酰胺的均聚物和/或不饱和磺酸及其盐的均聚物的组合物,特别地其中聚合物是分子量为约1,000至约2,000,000的基于选自丙烯酰胺基烷基磺酸(如2-丙烯酰胺2甲基丙烷磺酸)的不饱和磺酸,其在授予Zahid的1989年6月27日的美国专利第4,842,847号中有所描述。另一类适用的聚合剂包括含有成比例的阴离子表面活性氨基酸的聚氨基酸,所述氨基酸如天冬氨酸、谷氨酸和磷酸丝氨酸,例如,如颁发给Sikes等人的美国专利号4,866,161中所公开。

[0076] 水:

[0077] 口腔组合物可包含显著水平的水。用于商业口腔组合物的制备的水应为去离子的并且不含有机杂质。组合物中所述量的水包括所添加的游离水加上与其他材料一起引入的量的水。

[0078] 保湿剂:

[0079] 在口腔组合物的某些实施例内,掺入保湿剂来防止组合物在暴露于空气之后硬化也是合乎需要的。某些保湿剂也可将合乎需要的甜味或风味赋予洁齿剂组合物。适合的湿润剂包括可食用的多羟基醇,诸如甘油、山梨糖醇、木糖醇、丙二醇以及其他多元醇和这些湿润剂的混合物。在一个实施例中,主要的保湿剂为甘油,其可以大于25%的水平存在,例如约25至约35%、约30%,外加5%或更少的其他保湿剂。

[0080] 其它任选成分:

[0081] 除上述组分外,本文公开的实施例还可含有多种任选的洁齿剂成分,其中一些将在下文描述。任选的成分包括例如但不限于粘合剂、起泡剂、调味剂、甜味剂、附加抗牙菌斑剂、磨料和着色剂。这些和其它任选的组分在授予Majeti的美国专利第5,004,597号、授予Agricola等人的美国专利第3,959,458号和授予Haefele的美国专利第3,937,807号中有进一步描述,所有这些专利均以引用方式并入本文。

[0082] 碱性氨基酸:

[0083] 可用于本公开的组合物和方法中的碱性氨基酸不仅包括天然存在的碱性氨基酸如精氨酸、赖氨酸和组氨酸,而且还包括分子中具有羧基基团和氨基基团的任何碱性氨基酸,所述碱性氨基酸是水溶性的并提供pH为7或更高的水溶液。

[0084] 因此,碱性氨基酸包括但不限于精氨酸、赖氨酸、丝氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、肌氨酸、组氨酸、二氨基丁酸、二氨基丙酸、其盐和/或其组合。在一个特定实施例中,碱性氨基酸选自精氨酸、瓜氨酸和鸟氨酸。

[0085] 在某些实施例中,碱性氨基酸为精氨酸,例如L-精氨酸,或其盐。

[0086] 适合的盐包括所属领域中已知为药学上可接受的盐的盐,医药学上可接受的盐通常被认为在所提供的量和浓度下是生理学上可接受的。生理学上可接受的盐包括来源于医药学上可接受的无机或有机酸或碱的盐,例如由形成生理学上可接受的阴离子的酸形成的酸加成盐,例如盐酸盐或溴化物盐,和由形成生理学上可接受的阳离子的碱形成的碱加成盐,例如来源于碱金属(如钾和钠)或碱土金属(如钙和镁)的碱加成盐。生理学上可接受的盐可以使用所属领域中已知的标准程序获得,例如通过使具有足够碱性的化合物(如胺)与提供生理学上可接受的阴离子的合适的酸反应。

[0087] 在某些实施例中,碱性氨基酸以对应于总组合物重量的0.1%至15%,例如0.1重量%至10重量%、例如0.1至5重量%、例如0.5重量%至3重量%,约例如1%、1.5%、2%、3%、4%、5%或8%的量存在,其中碱性氨基酸的重量以游离形式计算。

[0088] 表面活性剂:

[0089] 本文公开的组合物在一些实施例中可含有阴离子表面活性剂,例如高级脂肪酸单甘油酯单硫酸盐的水溶性盐,如氢化椰子油脂肪酸的单硫酸化单甘油酸酯的钠盐,如N-甲基N-椰油基牛磺酸钠、椰油甘油酯硫酸钠;高级烷基硫酸盐,如月桂基硫酸钠;高级烷基醚硫酸盐,例如式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ 的,其中m为6-16,例如10,n为1-6,例如2、3或4,并且X为Na或,例如月桂醇聚醚-2硫酸钠($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$);高级烷基芳基磺酸盐,如十二烷基苯磺酸钠(月桂基苯磺酸钠);高级烷基磺基乙酸盐,如月桂基磺基乙酸钠(十二烷基磺基乙酸钠)、1,2-二羟基丙烷磺酸的高级脂肪酸酯、磺基月桂酸盐(sulfocolaurate)(N-2-乙基月桂酸钾磺基乙酰胺)和月桂基肌氨酸钠。“高级烷基”意指例如 C_6 - 30 烷基。在特定实施例中,阴离子表面活性剂(当存在时)选自月桂基硫酸钠和月桂基

醚硫酸钠。当存在时,阴离子表面活性剂以有效的(例如,大于配制物的0.001重量%),但不处于将刺激口腔组织的浓度下(例如1%)的量存在,并且最佳浓度取决于特定配制物和特定表面活性剂。在一个实施例中,阴离子表面活性剂以0.03重量%至5重量%(例如1.5重量%)存在。

[0090] 在另一个实施例中,可用于本文公开的组合物中的阳离子表面活性剂可广义地定义为具有一条含有8至18个碳原子的长烷基链的脂族季铵化合物的衍生物,如月桂基三甲基氯化铵、氯化鲸蜡基吡啶、鲸蜡基三甲基溴化铵、二异丁基苯氧基乙基二甲基苄基氯化铵、椰子基烷基三甲基亚硝酸铵、氟化鲸蜡基吡啶及其混合物。说明性阳离子表面活性剂是在授予Briner等人的美国专利第3,535,421号中所述的季铵氟化物,所述专利以引用方式并入。某些阳离子表面活性剂还可以充当组合物中的杀菌剂。

[0091] 可用于组合物中的说明性非离子表面活性剂可广义地定义为通过使氧化烯基团(本质上亲水的)与本质上可为脂族或烷基芳族的有机疏水化合物缩合产生的化合物。适合的非离子表面活性剂的实例包括但不限于Pluronic、烷基酚的聚环氧乙烷缩合物、衍生自环氧乙烷与环氧丙烷和乙二胺的反应产物的缩合的产物、脂肪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这类物质的混合物。在一个特定的实施例中,组合物包含选自泊洛沙姆(例如,泊洛沙姆407)、聚山梨醇酯(例如,聚山梨醇酯20)、聚氧乙烯氢化蓖麻油(例如,聚氧乙烯40氢化蓖麻油)及其混合物的非离子表面活性剂。

[0092] 可用于组合物中的说明性两性表面活性剂包括:甜菜碱(如椰油酰胺丙基甜菜碱);脂族仲胺和叔胺的衍生物,其中脂族原子团可以是直链或支链的并且其中脂族取代基中的一个含有约8-18个碳原子、一个含有阴离子水增溶基团(如羧酸根、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根);以及这类材料的混合物。

[0093] 表面活性剂或相容表面活性剂的混合物可以按总组合物的重量计约0.1%至约5%、在另一个实施例中约0.3%至约3%、在另一个实施例中约0.5%至约2%的量存在于组合物中。

[0094] 调味剂:

[0095] 口腔护理组合物还可包含调味剂。使用的调味剂可包括但不限于精油和各种调味的醛、酯、醇和类似物质,以及甜味剂如糖精钠。精油的实例包括留兰香、胡椒薄荷、冬青、桉木、丁香、鼠尾草、桉树、马郁兰、肉桂、柠檬、酸橙、葡萄柚和橙子的油。如薄荷醇、香芹酮和大茴香脑等化学物质也是适用的。某些实施例采用薄荷油和绿薄荷油。

[0096] 调味剂以0.01重量%至1.5重量%的浓度掺入口腔组合物中。

[0097] 螯合剂和防牙结石剂:

[0098] 口腔护理组合物还可包含一种或多种能够与细菌的细胞壁中存在的钙络合的螯合剂。这种钙的结合使细菌细胞壁弱化并且使细菌溶解增强。

[0099] 另一组适于用作螯合剂或防牙结石剂的试剂为可溶性焦磷酸盐。用在本发明组合物中的焦磷酸盐可以是碱金属焦磷酸盐中的任一种。在某些实施例中,盐包括四碱金属焦磷酸盐、二碱金属焦磷酸二氢盐、三碱金属焦磷酸一氢盐及其混合物,其中所述碱金属为钠或钾。呈水合和未水合形式的盐均为适用的。可用于本发明组合物中的焦磷酸盐的有效量通常足以提供至少0.1重量%的焦磷酸根离子,例如0.1至3重量%、例如0.1至2重量%、例如

0.1至1重量%、例如0.2至0.5重量%。焦磷酸盐还通过降低水的活性而有助于保存组合物。

[0100] 在制备口腔护理组合物时,可采用增稠材料或试剂来提供期望的稠度或者稳定或增强制剂的性能。在某些实施例中,增稠剂为羧基乙烯基聚合物、角叉菜胶、黄原胶、羟乙基纤维素和纤维素醚的水溶性盐,如羧甲基纤维素钠和羧甲基羟乙基纤维素钠。也可将天然胶如刺梧桐胶、阿拉伯树胶和黄芪胶掺入。二氧化硅也可作为增稠剂,例如合成无定形二氧化硅。胶态硅酸镁铝或细分二氧化硅可用作增稠组合物的组分以便进一步改善组合物的质地。在某些实施例中,使用按总组合物的重量计约0.5%至约5.0%的量的增稠剂。增稠剂的存在量可以为1重量%至15重量%、3重量%至10重量%、4重量%至9重量%、5重量%至8重量%,例如5重量%、6重量%、7重量%或8重量%。

[0101] 磨料:

[0102] 天然碳酸钙存在于如白垩、石灰岩、大理石和石灰华的岩石中。它还是蛋壳和软体动物壳的主要组分。天然碳酸钙磨料通常为磨细的石灰岩,其可任选地经提炼或部分地提炼以除去杂质。对于在本组合物中的使用,材料的平均粒度小于10微米,例如3-7微米,例如约5.5微米。举例来说,小颗粒二氧化硅可具有2.5-4.5微米的平均粒度(D50)。仅仅因为天然碳酸钙可含有高比例的未仔细控制的相对大的颗粒,这会不可接受地增大研磨性,所以优选地不超过0.01重量%,优选地不超过0.004重量%的颗粒将不会通过325目筛。所述材料具有强晶体结构,并因此比沉淀碳酸钙硬得多且研磨能力更强。天然碳酸钙的振实密度例如介于1与1.5g/cc之间,例如约1.2,例如约1.19g/cc。天然碳酸钙存在不同的多晶型物,例如方解石、霰石和球霰石,优选方解石。适用于本组合物中的市售产品的实例包括来自GMZ的VICRON®25-11 FG。

[0103] 沉淀碳酸钙通常通过以下方式制备:煅烧石灰岩以制备氧化钙(石灰),然后可通在水中与二氧化碳反应而转化回碳酸钙。沉淀碳酸钙具有与天然碳酸钙不同的晶体结构。它通常更易碎且更多孔,因此具有较低的研磨性和较高的吸水性。碳酸钙的颗粒相对小,例如平均粒度为约1至约5微米,并且例如不超过约0.1重量%、优选地不超过约0.05重量%的颗粒将不通过325目筛。所述颗粒可例如具有约3至约6微米、例如约3.8至约4.9微米、例如约4.3微米的D50;约1至约4微米、例如约2.2至约2.6微米、例如约2.4微米的D50;和约1至约2微米、例如约1.2至约1.4微米、例如约1.3微米的D10。所述颗粒具有相对高的吸水性,例如至少25g/100g,例如约30至约70g/100g。适用于本文公开的组合物和方法中的市售产品的实例包括例如来自Lagos Industria Quimica的CARBOLAG®15Plus。

[0104] 在某些实施例中,本文公开的组合物可包含另外的磨料,如含钙磨料,例如磷酸钙磨料,例如磷酸三钙($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、羟基磷灰石($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)、二水磷酸二钙($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,本文中有时也称为DiCal)、焦磷酸钙、二氧化硅磨料、偏磷酸钠、偏磷酸钾、硅酸铝、煅烧氧化铝、膨润土或其他硅质材料,或其组合。

[0105] 在某些实施例中,可以使用任何适用于口腔护理组合物的二氧化硅,如沉淀二氧化硅或硅胶。例如,二氧化硅也可以是小颗粒二氧化硅(例如,来自PQ(英国沃灵顿)的SORBOSIL®AC43)。组合物优选含有约5至约20重量%的小颗粒二氧化硅,或例如约10至约15重量%、或例如约5重量%、约10重量%、约15重量%或约20重量%的小颗粒二氧化硅。

[0106] 在另一个实施例中,磨料可以是高清洁力沉淀二氧化硅或高清洁力二氧化硅,当在约20%的二氧化硅载量下测试时其具有大于约85的薄膜清洁比(pellicle cleaning

ratio,PCR)。通常,高清洁力二氧化硅也具有约5至约15 μm 的平均粒度 D_{50} 和约40至约120 $\text{cm}^3/100\text{g}$ 二氧化硅的吸油量。沉淀二氧化硅的清洁功效使用薄膜清洁比(PCR)表示。这通常在约20%的二氧化硅载量下测量。高清洁力二氧化硅优选具有大于约85的PCR值。沉淀二氧化硅的功效也可参考其研磨特征使用放射性牙本质磨损(radioactive dentin abrasion;RDA)表示。理想地,口腔组合物的RDA值应低于约250,以保护牙釉质/牙本质。进行PCR和RDA的方法在例如美国专利号5,939,051和6,290,933中及“In Vitro Removal of Stain With Dentifrice”,G.K.Stookey et al.,J.Dental Research,Vol.61,pages 1236-9,November 1982中有述。通常,沉淀二氧化硅具有约5至约15 μm 的平均粒度 D_{50} 和约40至约120 $\text{cm}^3/100\text{g}$ 二氧化硅的吸油量。平均粒度 D_{50} 为约5至约15 μm 并且吸油量为约40至约120 $\text{cm}^3/100\text{g}$ 二氧化硅的沉淀二氧化硅的实例包括市售二氧化硅如ZEODENT[®]103和ZEODENT[®]105(Huber Silica Americas)。

[0107] 组合物优选含有约3至约20重量%的高清洁力沉淀二氧化硅,或例如约10至约15重量%、或例如约5重量%、约10重量%、约15重量%或约20重量%的高清洁力沉淀二氧化硅。

[0108] 组合物还可以包含磨料二氧化硅,其在组合物中具有酸性pH值。例如,可使用以SYLODENT[™]从Grace提供的prophy二氧化硅。酸性二氧化硅磨料以约2至约35重量%、约3至约20重量%、约3至约15重量%、约10至约15重量%的浓度包括于洁齿剂组分中。在某些实施例中,酸性二氧化硅磨料可以约2至约7%之间的量存在。在其他实施例中,其可以约7至约15重量%之间的量存在。在还其他的实施例中,其可以约15至约30重量%之间的量存在。例如,酸性二氧化硅磨料可以选自约2重量%、约3重量%、约4重量%、约5重量%、约6重量%、约7重量%、约8重量%、约9重量%、约10重量%、约11重量%、约12重量%、约13重量%、约14重量%、约15重量%、约16重量%、约17重量%、约18重量%、约19重量%、约20重量%的量存在。

[0109] 市售的酸性二氧化硅磨料有可得自W.R.Grace&Company(马里兰州巴尔的摩)的SYLODENT 783。当以约5重量%的水中淤浆测量时,SYLODENT 783具有约3.4至约4.2的pH。在至少一个实施例中,二氧化硅材料可具有小于约10微米、例如约3至约7微米、例如约5.5微米的平均粒度。

[0110] 在一些实施例中,本公开的组合物含有缓冲剂。缓冲剂的实例包括无水碳酸盐如碳酸钠、倍半碳酸盐、碳酸氢盐如碳酸氢钠、硅酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐(例如磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、磷酸三钠、三聚磷酸钠、磷酸)、柠檬酸盐(例如柠檬酸、脱水柠檬酸三钠)、焦磷酸盐(钠盐和钾盐)以及其组合。当组合物溶解于水、漱口液基料或牙膏基料时,缓冲剂的量足以提供约5到约9、优选地约6到约8、更优选地约7的pH值。以组合物的总重量计,缓冲剂的典型量为约5%到约35%,在一个实施例中约10%到约30%,在另一实施例中约15%到约25%。

[0111] 可在本公开的口腔制剂中掺入各种其他材料,如增白剂、防腐剂、有机硅、叶绿素化合物和/或氨化材料如脲、磷酸氢二铵及其混合物。这些佐剂在存在时以不实质上不利地影响所需性质和特征的量并入制剂中。

[0112] 还可采用任何合适的调味物质或甜味物质。合适的调味组分的实例包括调味油,例如留兰香、胡椒薄荷、冬青、桉木、丁香、鼠尾草、桉树、马郁兰、肉桂、柠檬和橙子的油以及

水杨酸甲酯。合适的甜味剂包括蔗糖、乳糖、麦芽糖、木糖醇、环己基氨基磺酸钠、紫苏糖(perillartine)、AMP(天冬氨酰基苯基丙氨酸甲酯)、糖精等。适当地,调味剂和甜味剂可各自或共同占制剂的约0.1%至5%以上。此外,据信,连同或甚至在不存在表面活性剂的情况下,调味油有助于溶解抗菌剂。

[0113] 在某些实施例中,除了锌:地衣酸酯络合物外,本文公开的组合物或方法还可使用一种或多种抗菌剂。说明性抗菌剂可包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、5-溴-5-硝基-1,3-二噁烷、2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇、烷基三甲基溴化铵、N-(羟甲基)-N-(1,3-二羟甲基-2,5-二氧代-4-咪唑烷基-N-(羟基甲基)脲、1-3-二羟甲基-5,5-二甲基乙内酰脲、甲醛、氨基甲酸碘代苯基丁基酯、对羟基苯甲酸酯、甲基异噻唑啉酮、甲基异噻唑啉酮和甲基氯异噻唑啉的混合物、苯氧乙醇/对羟基苯甲酸丁酯/对羟基苯甲酸甲酯/对羟基苯甲酸丙酯的混合物、2-苯氧乙醇、三-羟乙基-六氢三嗪、甲基异噻唑啉酮、5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮、1,2-二溴-2,4-二氰基丁烷、1-(3-氯代烷基)-3,5,7-三氮杂-氮阳离子金刚烷氯化物、苯甲酸钠、聚六亚甲基双胍、阿来西定、三氯生、对氯间二甲苯酚、吡啶硫酮锌、精油(例如,茶树、桉树、百里香等)、银和其盐、氯己定和其盐等,以及其组合。在一优选的实施例中,抗菌剂为苯氧乙醇(即2-苯氧乙醇)。

[0114] 本文公开的方法包括向口腔施用安全且有效的量的本文所述组合物。

[0115] 以下实例进一步描述和展现本公开的范围内的示意性实施例。实例仅出于示意给出而不应理解为限制本公开,因为可以有許多变型而不偏离其精神和范围。除了本文中示出和描述的那些之外,本公开的各种修改对于本领域技术人员而言应是显而易见的并旨在落入附随的权利要求书内。

[0116] 实例1-合成方法1

[0117] ZnO和地衣酸的直接反应。向闪烁小瓶中加入约21.2mg ZnO和约183.2mg地衣酸(约2.04当量),然后加入约4mL无水EtOH。将加盖的混合物在磁力搅拌器上于约80℃下搅拌过夜。样品在第二天早上变干,具有明亮的红紫色。溶解于EtOH中的物质的质谱图证实为Zn(Usn)₂。然而,红色为杂质。通过将一部分粗产物溶解于EtOH中、过滤并用去离子水沉淀产物来进行纯化尝试。沉淀物形成无法过滤的胶体溶液。估计收率小于约50%。

[0118] 实例2-合成方法2

[0119] 由乙酸锌和地衣酸钠合成。向小的4mL小瓶中加入约31.9mg ZnO和约47.4mg乙酸(2.01当量),然后加入约0.5mL去离子水。对溶液进行短暂的超声处理以加速ZnO的溶解,从而形成乙酸锌(ZnAc₂)溶液。在单独的20mL闪烁小瓶中,加入约271.2mg(2.0当量)的地衣酸并用搅拌棒搅拌。在第三小瓶中,将约63mg约50%的NaOH(2.0当量)与约3mL无水EtOH混合。然后向具有地衣酸的小瓶中加入NaOH并短暂搅拌以获得浑浊溶液。用约1mL EtOH冲洗NaOH小瓶以全部转移到地衣酸小瓶中。在搅拌的同时将ZnAc₂缓慢加入到地衣酸钠中。混合物于室温下搅拌过夜(虽然反应可能在约1至约2小时内完成)。过滤粗混合物以去除未溶解的残余物并通过用水稀释来从滤液沉淀出产物。过滤和空气干燥后,获得呈淡黄色粉末的产物Zn(Usn)₂,估计收率为约80%至约92%。分析:可溶于EtOH,不溶于水。¹H NMR(d₆-DMSO, δ): 1.57(CH₃), 1.93(CH₃), 2.41(CH₃), 2.56(CH₃), 5.71(CH), 12.35(OH), 13.32(OH)。IR(洁净, cm⁻¹): 1696, 1626, 1552, 1389, 1371, 1284, 1190, 1143, 1118, 1065, 1037, 843。元素分析: 7.87% Zn。

[0120] 经纯化络合物的¹H NMR分析显示络合物中每个地衣酸类部分仅存在2个OH基团，而在地衣酸中存在3个OH基团。NMR扩散系数实验表明地衣酸与锌之间2.5的比率。IR分析显示了与金属键合一致的羰基频率的偏移。锌的元素分析在约10%误差内，这进一步证实了通过NMR确定的1:2的化学计量。

[0121] 实例3-合成方法3

[0122] 向300mL圆底烧瓶中加入约21.329g地衣酸和约4.058g ZnO (0.805当量)，随后加入约150mL无水EtOH，然后缓慢加入约5.429g 50%的NaOH/水(相对于地衣酸为1.117当量)，同时在室温(RT)下搅拌。约10分钟后，缓慢加入约4.087g AcOH(相对于NaOH为1.003当量)，约10分钟加完，然后搅拌。停止搅拌并在沉降后将深色溶液倾析到约800mL去离子水中，同时搅拌以沉淀产物。将剩余的EtOH淤浆离心，并将上清液加到具有水/产物的大烧杯中以沉淀。为了驱动更多产物沉淀，将悬浮体在冰箱中于约4℃下冷却过夜并然后过滤产物，然后用去离子水洗涤，并最终在真空烘箱中干燥，得到呈淡黄色固体的约23.4g (100%)产物。

[0123] 实例4-溶解度测定

[0124] 使用标准技术进行锌:地衣酸酯络合物的溶解度测定。据报道，约35℃下地衣酸在去离子水中的溶解度为约6.3ppm(参见Jin等人, Solubility of (+)-Usnic Acid in Water, Ethanol, Acetone, Ethyl Acetate and n-Hexane, J Solution Chem., 2013, 42: 1018-1027)。室温下锌:地衣酸酯络合物在去离子水中显示出约13.5ppm的溶解度。

[0125] 实施例5-锌:地衣酸酯络合物对口腔细菌的抗菌功效

[0126] 将自恒化器采集的细菌(内氏放线菌、干酪乳杆菌、口腔链球菌、具核梭杆菌和 Veilonella parvula)在约15,000rpm下离心至约1ml的体积。将粒状细菌重新悬浮在适当的锌:地衣酸酯络合物处理剂中或无菌培养基和乙醇中。然后将管倒置3次并在约37℃下温育约1小时。温育后，向每个样品中加入约1mL D/E中和肉汤。然后将样品在约15,000rpm下离心约10分钟至颗粒细菌。去除上清液并将颗粒重新悬浮在约1mL 0.25x TSB中。再次将样品在约15,000rpm下离心约10分钟。去除上清液并将颗粒重新悬浮在约1.5mL 0.25x TSB中。在96孔板中，向一个一个单独的孔中转移约100μL样品。样品和标准曲线的平板接种至少设三个平行样。在所有样品和标准曲线被转移至96孔板后，向每个孔加入约100μL约100μg/mL的刃天青染料溶液。将板在约37℃下温育直到在标准曲线的100%存活率孔处观察到颜色变化。然后读取板在560nm激发/590nm发射下的荧光。

[0127] 结果表明锌:地衣酸酯络合物展现出剂量响应性抗菌效果(参见图4)。在约0.3%的受试浓度下取得活细菌的最大减少。

[0128] 虽然本发明已参照实施例进行描述，但本领域技术人员应理解，可在不脱离本发明范围的情况下在其中进行各种修改和变化。

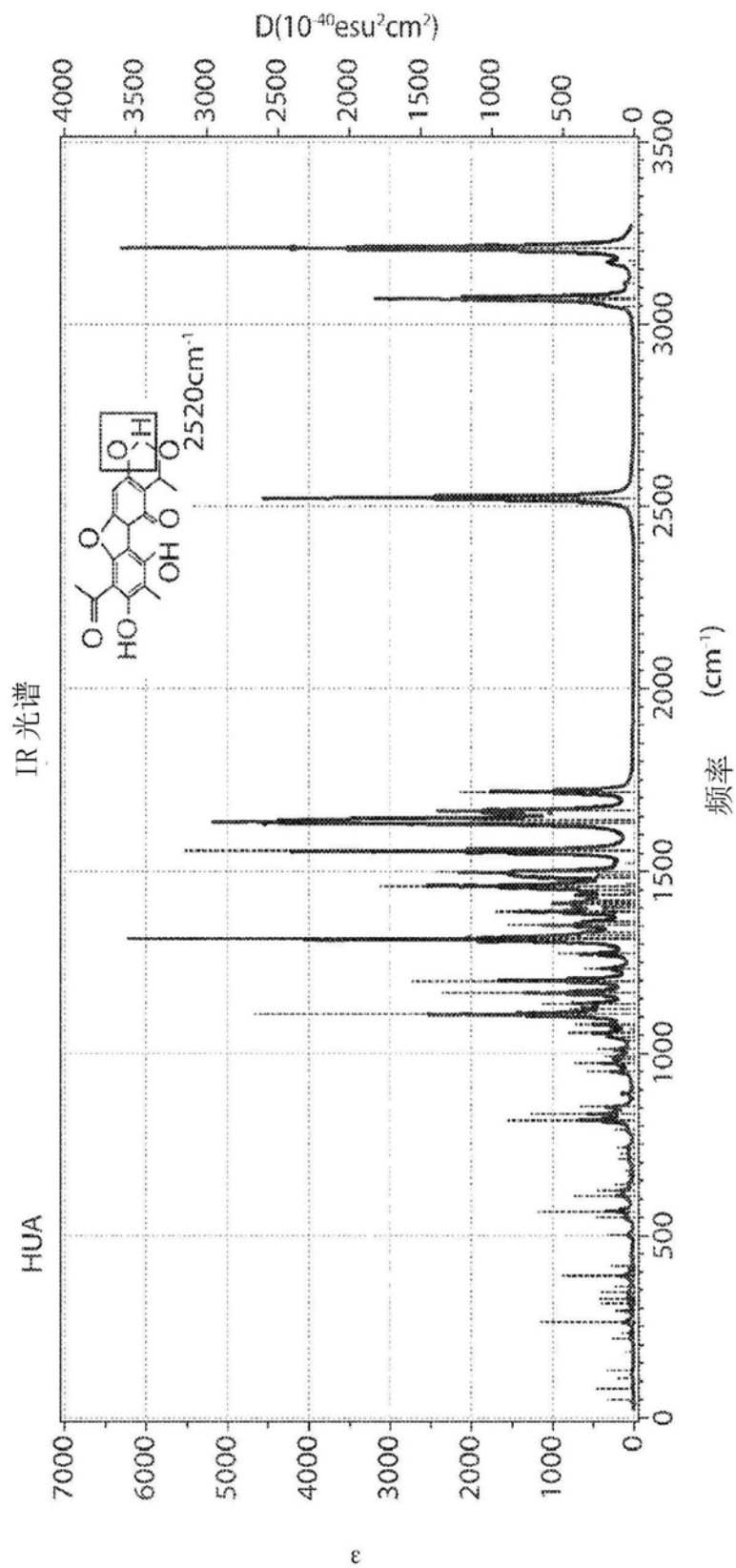


图1

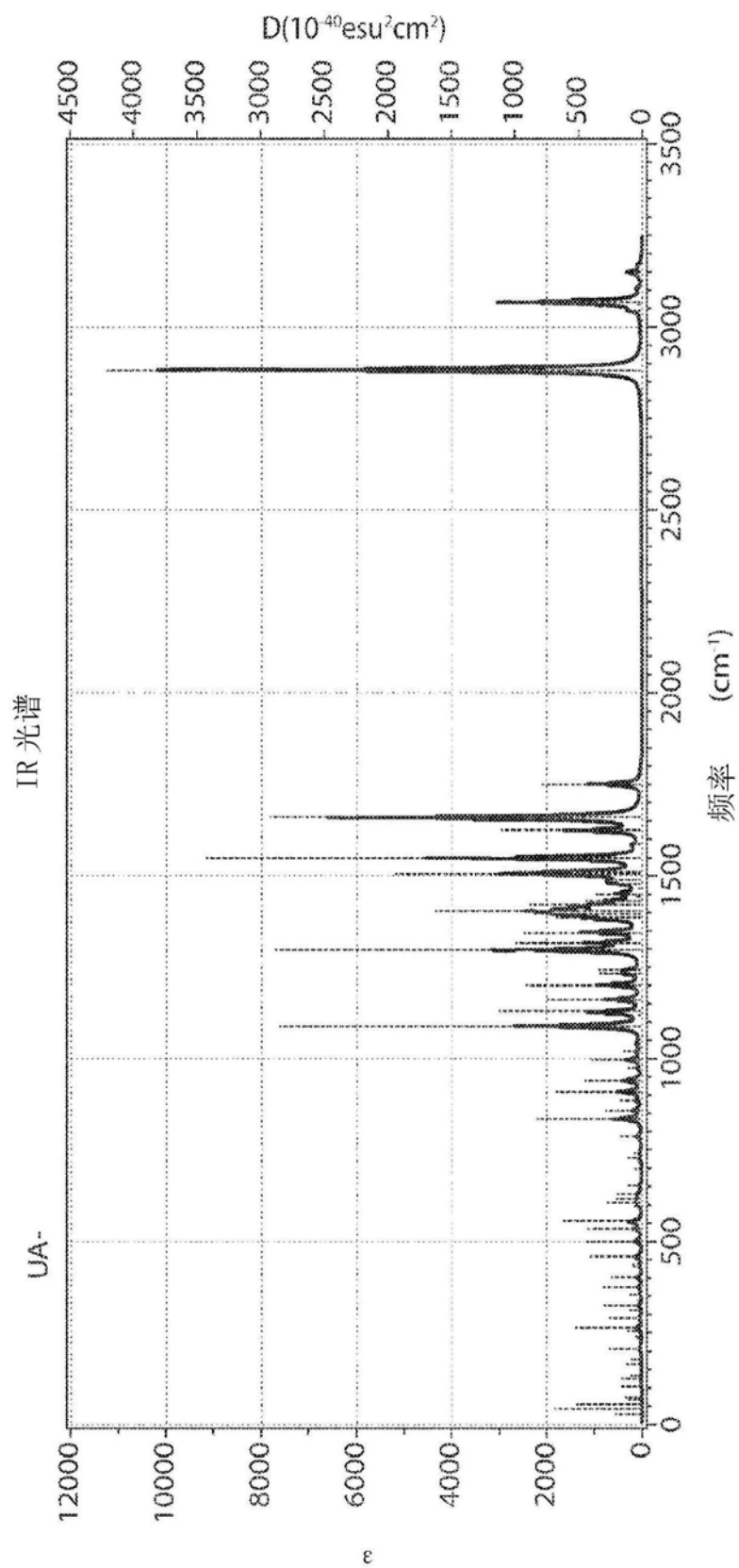


图2

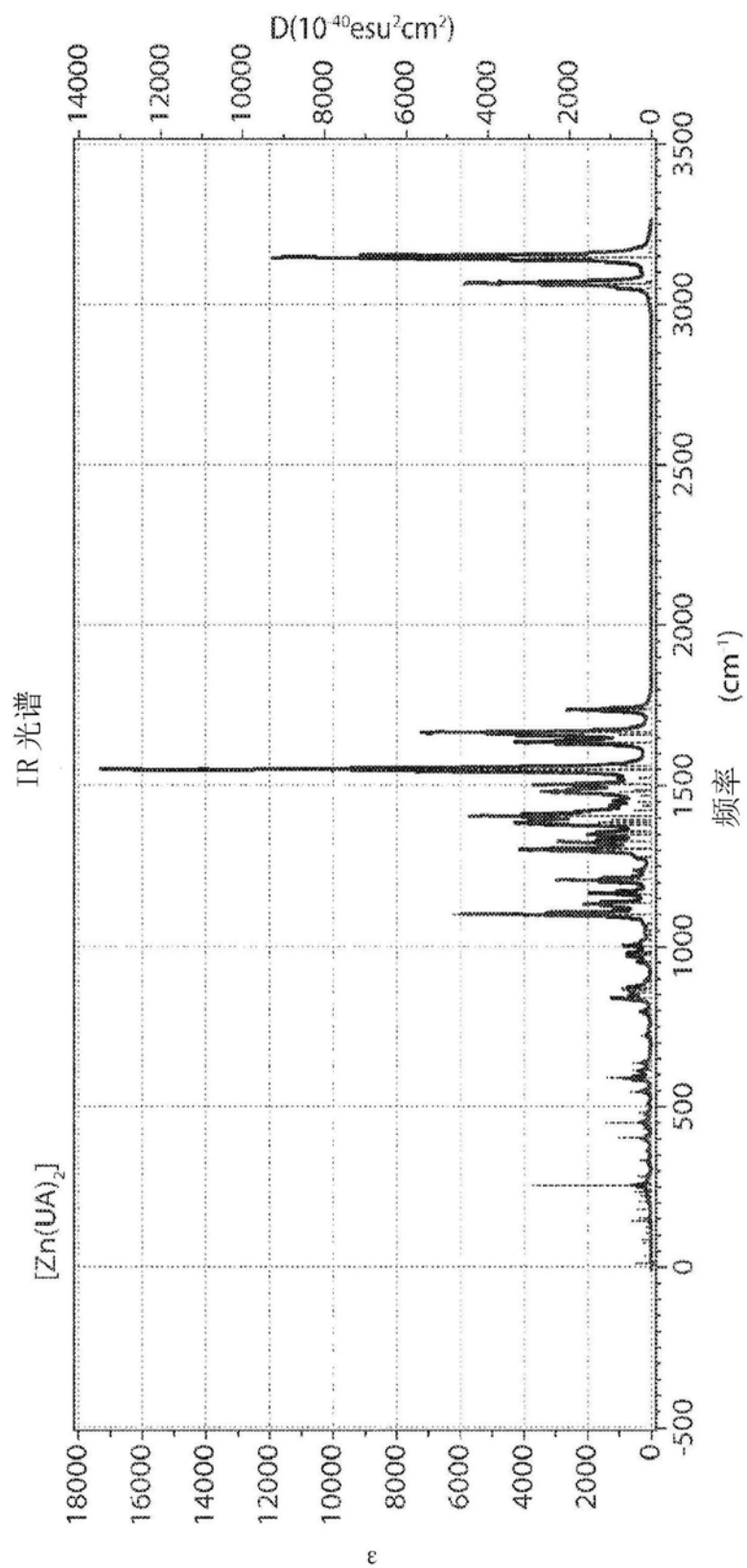


图3

锌-地衣酸酯络合物对 5 种细菌存活率的影响

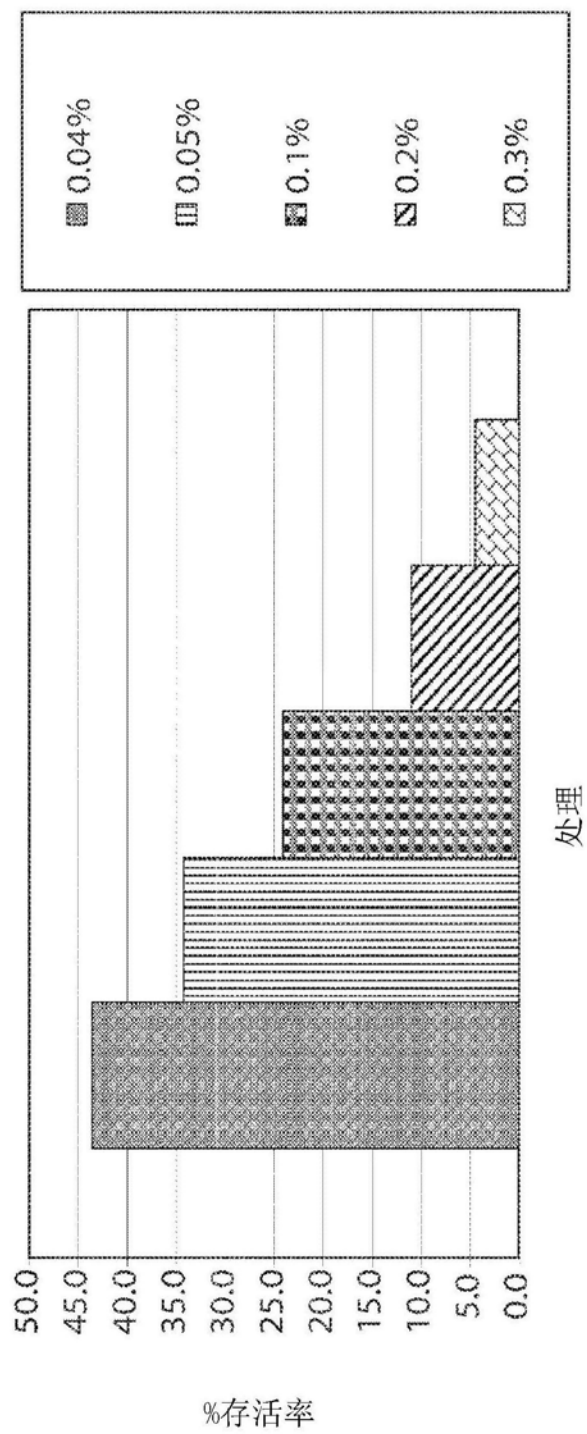


图4