

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96197795.7

A61K 7/16

C07C 39/06

C07C 39/12 C07C 39/17

A61P 1/02

[45] 授权公告日 2002 年 8 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1088579C

[22] 申请日 1996.9.18

[21] 申请号 96197795.7

[30] 优先权

[32] 1995.9.22 [33] US [31] 60/004,196

[86] 国际申请 PCT/US96/15017 1996.9.18

[87] 国际公布 WO97/10800 英 1997.3.27

[85] 进入国家阶段日期 1998.4.23

[73] 专利权人 科尔加特·帕尔莫利弗公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 O·D·斯特林格 J·C·比拉姆斯

M·素拉曼尼安 E·E·克利

审查员 唐晓帆

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 任宗华

权利要求书 1 页 说明书 27 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 抗牙斑口用组合物

[57] 摘要

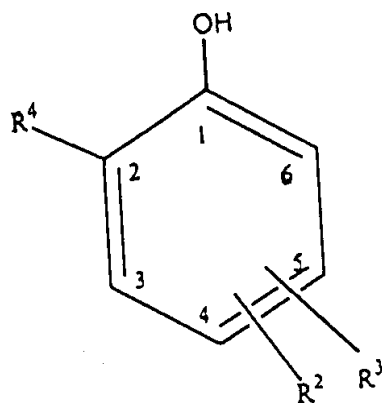
一种抗牙斑组合物以及采用该组合物护理牙齿的方法,其中主要的抗牙斑剂是基本为水不溶性的非阳离子抗菌性苯酚,其中含有羟基,烷基或环烷基,优选 2-位上的叔丁基,和 4-位及 5-位上的一个或两个取代基,其中之一可以是苯基或者是在 2',3'和/或 4'位取代的烷基或环烷基苯基,优选 4'-叔丁基苯基,或者其中一个或两个 4-或 5-位取代基可以是烷基或环烷基,优选其中之一是叔丁基,该抗牙斑剂还可以是非、其中含有 2-或 3-位羟基取代基以及烷基或环烷基,优选叔丁基,还可含有 2-和 3-位以外的取代基,以及在至少一个其它环上的取代基,烷基化苯酚还是新抗菌剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 一种口用组合物, 该组合物中含有口用载体, 以及抗牙斑有效量的至少一种如下式所示的水不溶性的非阳离子抗菌剂:

(II)

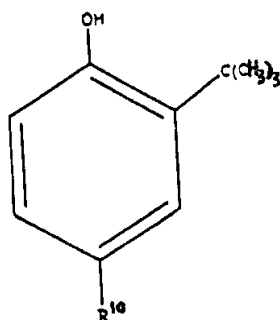


其中 R^2 是 C_3-6 环烷基, 它任选地部分或全部被 C_1-7 侧链烷基或 C_3-6 环烷基取代;

R^4 是 (1) 叔丁基或 C_3-8 正烷基, 它任选地部分或全部被 C_3-6 环烷基或 C_1-7 侧链烷基取代, 或者 (2) C_3-6 环烷基, 它任选地部分或全部被 C_1-7 侧链烷基或 C_3-6 环烷基取代; R^3 是 H 或 R^2 。

2. 一种口用组合物, 该组合物中含有口用载体, 以及抗牙斑有效量的 2-叔丁基-5-(4'-叔丁基-苯基)苯酚。

3. 一种口用组合物, 该组合物中含有口用载体, 以及抗牙斑有效量的至少一种如下式所示的水不溶性的非阳离子抗菌剂:



式中 R^{10} 选自 $-C(CH_3)_3$ (叔丁基)、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ (1,1-二甲基丙基)、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ (1,1-二甲基丁基)、和 $-C(CH_3)_2C(CH_3)_3$ (1,1,2,2-四甲基丙基)。

抗牙斑口用组合物

本发明涉及抗菌抗牙斑口用组合物，以及含有一种新的抗牙斑基本组分的组合物，该组分包含基本为水不溶性的非阳离子抗菌性烷基化苯酚化合物，将在以下对其进行充分描述，并且涉及这些新化合物所选用的组。

牙斑是在牙齿上形成的软性沉积物，这与牙石不同，牙石是在牙齿上形成的硬性钙化沉积物。与牙石不同，牙斑可在牙齿表面任意部位形成，特别包括在牙龈边缘。因此，除那些还未进行研究的疾病外，它还与牙龈炎的发生有关。

因此亟需在口用组合物中加入已知能减轻牙斑的抗微生物（抗菌）剂。

经大量研究发现阳离子抗菌材料如洗必太、benzthonium chloride 和十六烷基氯化吡啶鎓可用作抗菌抗牙斑剂。但它们通常不能有效地与阴离子材料共用。另一方面，在口用组合物中非阳离子抗菌材料可与阴离子组份相容。

但口用组合物中一般是多种组分的混合物，并且即使是常用的中性材料如保湿剂也会影响这类组合物的特性。

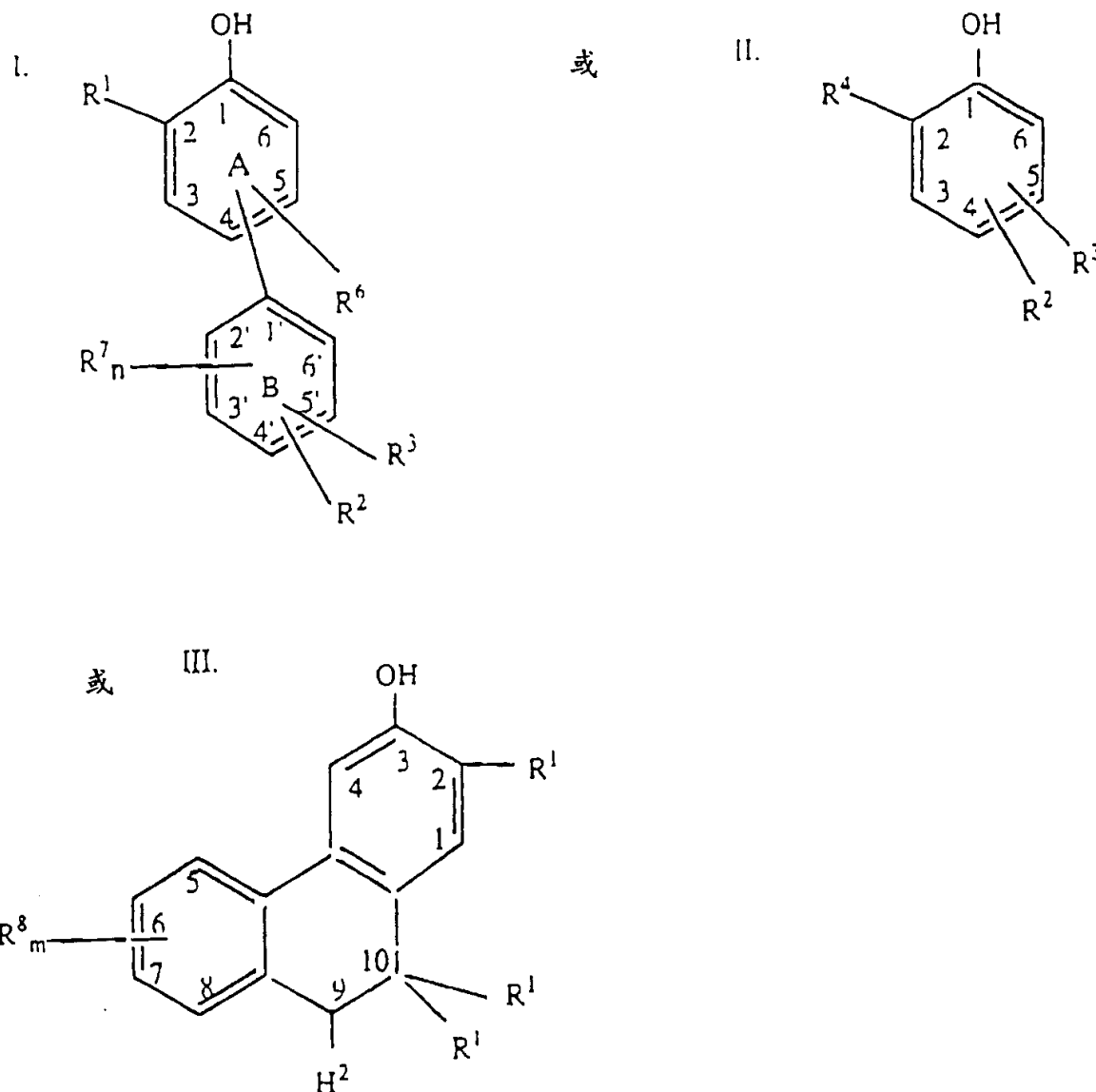
卤化羟基二苯基醚如三氯生作为抗菌抗牙斑剂能十分有效地用于口用组合物中。但希望能提供更为有效的非卤化剂，甚至比三氯生更为有效。

苯酚和烷基取代苯酚是熟知的并被广泛应用的抗微生物剂。麝香草酚（2-异丙基-5-甲基苯酚）是商用漱口剂组合物中的活性抗菌剂，但其抗微生物活性较低，并可能不足，例如其活性仅为三氯生的一小部分。迄今还未发现适用的三氯生替代物，能够比麝香草酚或单烷基苯酚抗牙斑活性更强，或者可与三氯生媲美，甚至优于三氯生。

本发明的目的是提供一种具有显著的抗牙斑功效的抗牙斑口用组合物，该组合物包含替代三氯生的非阳离子苯酚口用抗菌抗牙斑剂(AA)。本发明的另一目的是提供烷基苯酚抗菌抗牙斑剂，其中除含一羟基外，全部是烃，并且它所具有的抗微生物活性高达麝香草酚的 100 倍或更高，例如可达到或超过三氯生的活性。另一目的是提供这类从天然中如从植物原料

等中发现的抗菌抗牙斑剂。另一目的是提供新的抗菌抗牙斑剂。其它目的和优点将会在说明书中进一步显示出来。

根据其中某些方面的内容，本发明涉及一种口用抗牙斑组合物，该组合物包含口用允许的载体，以及抗牙斑有效量的至少一种如下式之一所示的基本水不溶性的非阳离子单羟基抗菌抗牙斑剂：



其中 R^1 是 (1) C_1-8 正烷基，它任意性地部分或全部被 C_3-6 环烷基或 C_1-7 侧链烷基取代，或者 (2) C_3-6 环烷基，它任意性地部分或全部被 C_1-7 侧链烷基或 C_3-6 环烷基取代；式 I 中 B 环和 R^6 可互换地在式 I 中 A 环的 4 位和 5 位上进行取代，并且 R^6 是 H 或 R^1 ；并且 (1) R^2 和 R^3 可互换地在式 I 中 B 环的 4' 位和 5' 位上以及式 II 的 4 位和 5 位上进行取代，并且 R^2 是 R^1 ， R^3 是 H 或 R^1 ；或者 (2) 在 B 环中， R^3 在 5' - 位上是 H， R^2 在 4' - 位上是

R^7 , R^7 在 2' 位和/或 3' 位上彼此独立地为 H, 或是 R^1 , 并且 n 是 2; 式 II 中 R^4 是 (1) 叔丁基或 C_3-8 正烷基, 它任意性地部分或全部被 C_3-6 环烷基或 C_1-7 侧链烷基取代, 或者 (2) C_3-6 环烷基, 它任意性地部分或全部被 C_1-7 侧链烷基或 C_3-6 环烷基取代; 并且式 III 中 R^8 在 5, 6, 7 位和/或 8 位上彼此独立地为 H, 或者 R^1 , 并且 m 是 4;

我们还发现在绝大多数实例中, 上述式中所示的抗菌抗牙斑剂可提供意外的高效抗微生物活性, 该抗菌抗牙斑剂中所含的 R^1 和 R^4 至少一个并优选两个(甚至更多)是叔丁基。

本发明至少部分是基于我们还进一步发现了:

1. 在未被取代的苯酚的邻位上进行叔丁基取代能使抗微生物功效增进 10 倍。

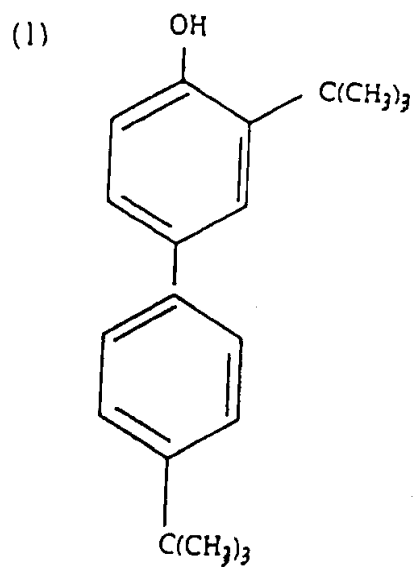
2. 在邻叔丁基取代苯酚(式 II)的 4 位(对位)上引入第 2 个叔丁基进行取代能使所得化合物的抗微生物功效再增进 10 倍。

3. 在苯基苯酚(式 I)的侧苯基上进行叔丁基取代, 例如采用 2-叔丁基-5-苯基苯酚进行取代得到 2-叔丁基-5-(4'-叔丁基苯基)苯酚能同样使所得化合物的活性再增进 10 倍。

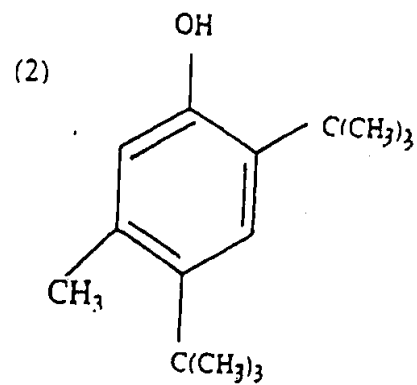
因此, 例如 3-苯基苯酚(3-羟基联苯)的对于粘节杆菌(人体牙斑的一般组分)的活性略低于麝香草酚。另一方面, 测定出 2-叔丁基-5-苯基苯酚(3-羟基-4-叔丁基联苯)的活性比麝香草酚的活性高出 50 倍, 并且测定出 2-叔丁基-5-(4'-叔丁基苯基)苯酚(3-羟基-4, 4'-二叔丁基联苯)的活性比麝香草酚的活性高出 100 倍。

这里所述的其它烷基苯酚抗菌抗牙斑剂对预防和减缓牙斑形成也具有增进的抗菌功效。

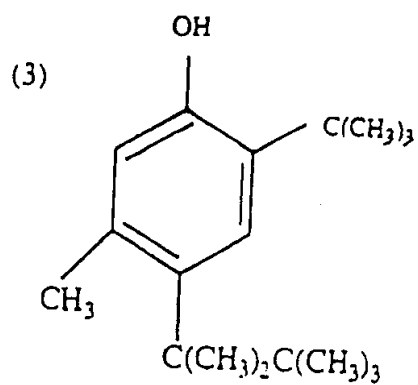
根据以下实施例，这类苯酚的活性至少为麝香草酚的 10 倍



2-叔丁基-4-(4'-叔丁基苯基)苯酚

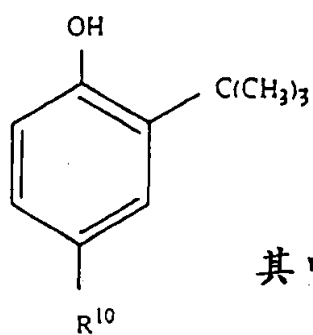


2,4-二-叔丁基-5-甲基苯酚



2-叔丁基-4-(1,1,2,2-四甲基丙基)-5-甲基苯酚

(4) - (8)



2-叔丁基-4- R^{10} -苯酚

其中

(4) $R^{10} = -C(CH_3)_3$ (t-butyl)

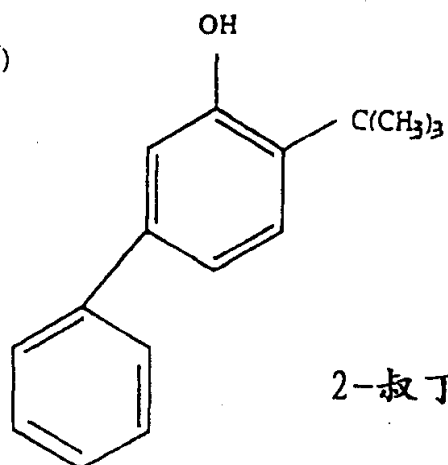
(5) $R^{10} =$ 苯基

(6) $R^{10} = -C(CH_3)_2 CH_2 CH_3$ (1,1-二甲基丙基)

(7) $R^{10} = -C(CH_3)_2 CH_2 CH_2 CH_3$ (1,1-二甲基丁基)

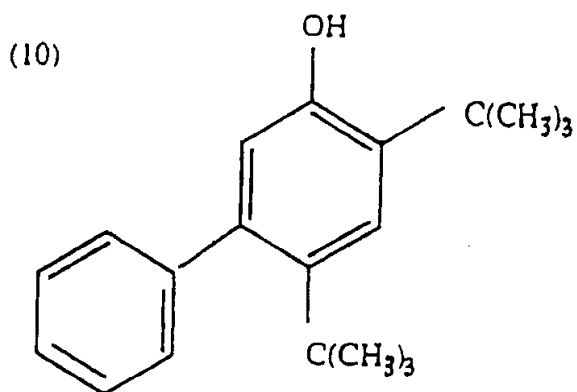
(8) $R^{10} = -C(CH_3)_2 C(CH_3)_3$ (1,1,2,2-四甲基丙基)

和(9)

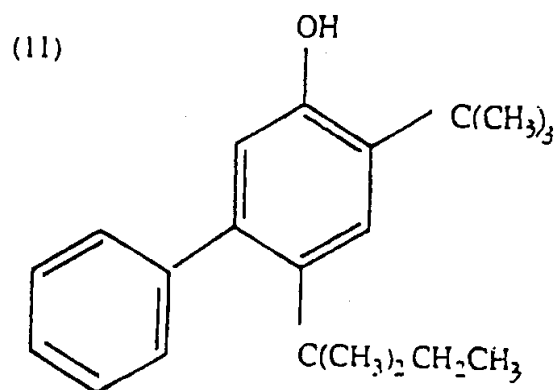


2-叔丁基-5-苯基苯酚

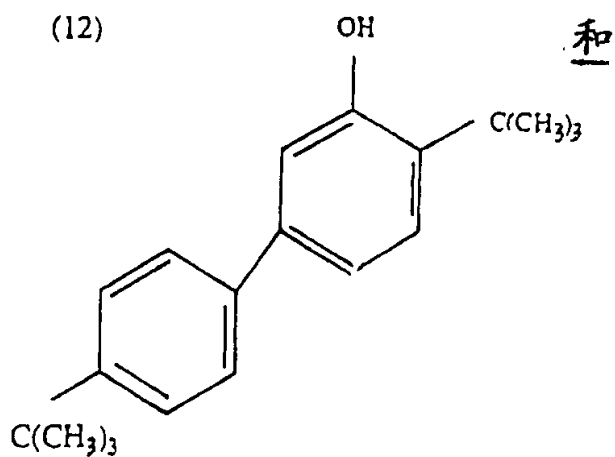
这类苯酚的活性达麝香草酚的 100 倍。即达到三氯生的活性水平。



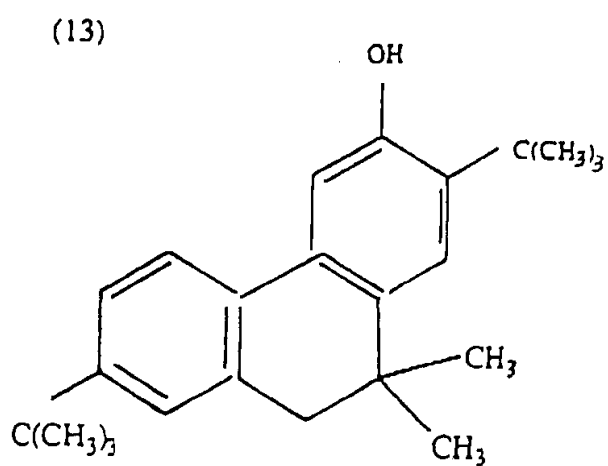
2,4-二叔丁基-5-苯基苯酚



2-叔丁基-4-(1,1-二甲基丙基)
-5-苯基苯酚



2-叔丁基-5-(4'-叔丁基
苯基)苯酚



2-叔丁基-3-羟基-10,10-二甲基
-9,10-二氢菲

以上抗菌抗牙斑化合物(1)-(13)属于式 I, II 和 III 的抗菌抗牙斑剂的范围内, 并且应理解的是, 适宜的用作抗菌抗牙斑剂的活性化合物包含对 R^1 - R^4 和 R^6 - R^8 的定义、数目和位置进行了不同限定的各种变化方式, 例如:

2-甲基-5-(4'-环丙基苯基)苯酚

2-辛基-5-(4'-环己基苯基)苯酚

2-环己基-5-(4'-异丙基苯基)苯酚

2,4-二异丙基-5-苯基苯酚

2,4-二环丙基-5-苯基苯酚

2,4-二甲基-5-苯基苯酚

2-叔丁基-5-(4'-异丙基苯基)苯酚

2-叔丁基-4-(4'-环己基苯基)苯酚

2-叔丁基-4-(1,1-二甲基辛基)-5-苯基苯酚

2-(1-环丙基丁基)-4-叔丁基-5-苯基苯酚

2,4-二异己基苯酚

2,4-二环丙基苯酚

2-异丙基-4-苯基苯酚

2-环丁基-4-苯基苯酚

2-乙基-4-苯基苯酚

2-异辛基-5-苯基苯酚

2-环丙基-5-苯基苯酚

2-甲基-5-苯基苯酚

2-(1-叔丁基己基)-5-苯基苯酚

2,4-二叔丁基-5-异丙基苯酚

2-叔丁基-4-异丙基-5-乙基苯酚

2-异丙基-4-叔丁基-5-丁基苯酚

2-(4'-叔丁基环己基)-4-甲基-5-戊基苯酚

2-(1,1-二甲基丙基)-4-叔丁基苯酚

2-(1-环丁基己基)-4-辛基苯酚

2-叔丁基-3-羟基-10,10-二叔丁基-9,10-二氢菲

2-(1,1-二甲基丙基)-3-羟基-10,10-二环己基-9,10-二氢菲

尽管 2-叔丁基-5-苯基苯酚(3-羟基-4-叔丁基联苯)是已知的,但相信在文献中并未报道过将其用作抗菌剂的用途。上述任一式(例如式I和式II)中的许多其它化合物也有类似用途。如上所述,也有许多抗菌抗牙斑剂是新的。

本发明对抗菌活性的改进主要包括采用支链替代直链、选择取代基的取代位置、增加取代基数目和/或烷基取代基的碳原子量。对抗菌活性的改进是意外的,尤其是该意见与现有技术的意见相反。例如 C.M. Suter, 化学综述 (Chem. Rev.), 28 269-299 (1941) 中在讨论烷基苯酚对伤寒芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌的苯酚系数时述及(a)“烷基位无作用”, 以及(b)“邻-和对-仲丁基苯酚的苯酚系数为 28, 侧碳链的支化形式, 例如叔丁基苯酚会将功效降低到约 20”(272 页), 以及(c)“概述了直链伯烷基苯酚比其异构体更为有效”(273 页), “(d) 结论是, 异丁基化合物比其正丁基异构体的作用低”, 以及(e)“烷基苯酚中, 碳链的支化降低了功效”(275 页)。以上所采用的微生物并不是那些口腔中常见的微生物。

Evans 等人在 J. Periodontol, 48, 156-162 (1977) 中题为“抗菌性苯酚在体外试验中的抗牙斑作用”的文章中断定“发现 3, 5, 4'-三溴水杨酰苯胺可有效地用于粘节杆菌、内氏放线菌、变异链球菌和血链球菌形成的牙斑和其生长, 发现双溴水杨酰对粘节杆菌有效。其它苯酚(己基间苯二酚、麝香草酚、苯基苯酚和苯酚磺酸锌)在体外试验中不能抑制牙斑的形成或生长”。

应理解的是, 上述适用于本发明口用组合物的式 I, II 和 III 的抗菌抗牙斑剂中, C_{1-7} 和 C_{1-8} 侧链和正烷基为甲基到庚基和辛基, 并且 C_{3-6} 环烷基为环丙基到环己基。这些抗菌抗牙斑剂的分子量(M.W.)一般约为 175 - 500, 优选约为 190 - 350, 更优选约为 210 - 310。用于本发明口用组合物的抗菌抗牙斑剂的用量应是无毒、抗菌有效量的, 一般约为 0.003 - 5%, 优选约为 0.005 - 3%, 更优选约为 0.02 - 1%。本发明的口用组合物的 pH 可约为 4.0 至 9.0。

为增加直接性并增进抗菌抗牙斑剂的抗菌活性, 可在口用组合物中加入抗菌增效剂(AEA)。将抗菌增效剂与水不溶性非阳离子抗菌化合物相结合的用途在本领域中是已知的, 例如美国专利 5188821 和 5192531。抗菌增

效剂是含有转移增效基团和保留增效基团的有机材料。这里采用的转移增效基团是指能将抗菌增效剂(带有抗菌抗牙斑剂)连接或经直接、粘结、粘附而结合在口腔表面(例如, 牙齿和粘膜表面)的基团, 从而将化合物“转移”到这些表面上。有机保留增效基团一般是疏水性的, 将抗菌抗牙斑剂连接或经其它方式结合在抗菌增效剂上, 从而促使抗菌抗牙斑剂保留在抗菌增效剂上, 并间接保留在口腔表面上。增进抗菌抗牙斑剂在口腔表面的保留可以使减缓口腔表面牙斑的生长的作用得到改善。

优选抗菌增效剂是阴离子聚合物, 所含的链或主链包含重复单元, 每单元优选含有至少一个碳原子, 并优选含有至少一个直接或间接相连的单价转移增效基团和至少一个直接或间接相连的单价保留增效基团, 它们成对并以邻位或其它方式连接在链原子(优选是碳原子)上。

抗菌增效剂可以是简单化合物, 优选是可聚合单体, 更优选是聚合物, 包括例如低聚物、均聚物、两种单体或多种单体的共聚物、离聚物、嵌段共聚物、接枝共聚物、交联聚合物和共聚物等。抗菌增效剂可以是天然的或合成的, 并且是水不溶性的, 或优选是水(唾液)溶性的或可溶胀的(可水合, 可形成水凝胶), 重均分子量约为 $100 - 5000000$, 优选约为 $1000 - 1000000$, 更优选约为 $25000 - 500000$ 。

如果需要, 为将抗菌增效剂中的抗菌抗牙斑剂向口腔表面的转移和保留增至最大, 聚合物链或主链上的重复单元可包含酸性转移增效基团, 其含量占聚合物重量的至少约 10% , 优选至少约 50% , 更优选至少约 $80\% - 95\%$ 或 100% 。

抗菌增效剂一般包含至少一个转移增效基团, 优选是酸性的, 如硫酸、次磷酸、或更优选磷酸或羧酸或其盐, 例如碱金属盐或铵盐, 并且一般至少包含一个有机保留增效基团, 典型的基团如式 $-(X)_n-R$ 所示, 其中 X 是 O , N , S , SO , SO_2 , P , PO 或 Si 等, R 是疏水性烷基, 烯基, 酰基, 芳基, 烷芳基, 芳烷基, 杂环或其惰性取代衍生物, 并且 n 是 0 或 1 或更高。上述的“惰性取代衍生物”中所包含的 R 上的取代基一般为非亲水性并且对所需的抗菌增效剂的作用(例如增进抗菌抗牙斑剂在口腔表面的转移和保留的作用)没有明显影响, 如卤素, 例如氯、溴、碘和羰基(carbo)等。保留增效基团的说明性实例列于下表中。

n	X	$-(X)_nR$
0	—	甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环己基、烯丙基、苄基、苯基、氯苯基、二甲苯基、吡啶基、呋喃基、乙酰基、苯甲酰基、丁酰基、对苯二酰基
1	0	乙氧基、苄氧基、硫代乙酰氧基、苯氧基、羧基(carbo)乙氧基、羧基苄氧基
	N	乙氨基、二乙氨基、丙酰氨基、苄氨基、苯甲酰氨基、苯乙酰氨基
	S	硫代丁基、硫代异丁基、硫代烯丙基、硫代苄基、硫代苯基、硫代丙酰基、苯基硫代乙酰基、硫代苯甲酰基
	SO	丁基硫氧基、烯丙基硫氧基、苄基硫氧基、苯基硫氧基
	SO ₂	丁基硫酰基、烯丙基硫酰基、苄基硫酰基、苯基硫酰基
	P	二乙基膦基、乙基·乙烯基膦基、乙基烯丙基膦基、乙基苄基膦基、乙基苯基膦基
	PO	二乙基膦氧基、乙基·乙烯基膦氧基、甲基烯丙基膦氧基、甲基苄基膦氧基、甲基苯基膦氧基
	Si	三甲基水杨酰基、二甲基丁基水杨酰基、二甲基苄基水杨酰基、二甲基乙烯基水杨酰基、二甲基烯丙基水杨酰基

优选的抗菌增效剂是天然的或合成的阴离子聚羧酸酯，其分子量约为 1000 - 5000000，优选约为 30000 - 500000。

适用的合成阴离子聚羧酸酯通常是采用其游离酸或优选经部分或更优选经全部中和得到的水溶性碱金属(例如钾和优选钠)盐或铵盐的形式。优选是马来酸酐或马来酸与另一种可聚合的烯不饱和单体的 1:4 - 4:1 共聚物，优选是甲基·乙烯基醚/马来酸酐共聚物，其分子量(M. W.) 约为 30000

- 1000000, 最优选约为 30000 - 500000。这些共聚物是可商购的, 例如购自 GAF Corporation 的 Gantrez®, 例如 AN 139 (M.W. 500000), AN119 (M.W. 250000); 以及优选 S-97 药用等级 (M.W. 70000)。

在实施本发明时, 含有或经改性而含有保留增效基团的其它聚羧酸酯包括马来酸酐与乙基丙烯酸酯、羟乙基甲基丙烯酸酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮, 或乙烯的 1:1 共聚物, 后者是可商购的, 例如 Monsanto EMA®1103 号, M.W. 10000 和 61 品级, 以及丙烯酸和甲基或羟乙基甲基丙烯酸酯、甲基或乙基丙烯酸酯、甲基丙烯酸异丁基酯、异丁基乙烯基醚或 N-乙烯基-2-吡咯烷酮的 1:1 共聚物。

含有或经改性而含有保留增效基团的其它可实施的聚羧酸酯包括马来酸酐与苯乙烯、异丁烯、或乙基·乙烯基醚、聚丙烯酸、聚衣康酸和聚马来酸的共聚物, 以及分子量低为 1000 的磺基丙烯酸低聚物, 可商购的有 Uniroyal®ND-2。

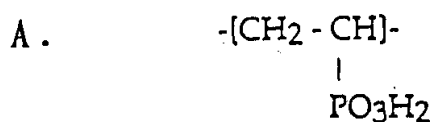
适用于实施本发明进行聚合的烯属不饱和羧酸包含活化的碳-碳烯烃双键, 易于进行聚合反应, 这是因为该双键在单体分子中位于羧酸基团的 α -, β -位, 或者是端位亚甲基的一部分。这些酸的说明性实例包括丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 α -氯丙烯酸、丁烯酸、 β -丙烯酰基丙酸、山梨酸、 α -氯代山梨酸、肉桂酸、 β -苯乙烯基丙烯酸、粘康酸、衣康酸、柠康酸、中康酸、戊烯二酸、阿康酸、 α -苯基丙烯酸、2-苄基丙烯酸、2-环己基丙烯酸、当归酸、2,4-二羟基肉桂酸、富马酸、马来酸及其酸酐。其它不同的可与这些羧酸单体进行共聚的烯单体包括乙酸乙烯基酯、氯乙烯、马来酸二甲基酯等。共聚物中包含足量的水溶性羧酸盐基团。

称为羧乙烯基聚合物的材料也适用于实施本发明。它们是可商购的, 例如由 B. F. Goodrich 出品的商标名为 Carbopol®934, 940 和 941 的产品, 这些产品包含胶态水溶性聚丙烯酸交联聚合物, 其中采用约 0.75 % - 2.0 % 的聚烯丙基蔗糖或聚烯丙基季戊四醇用作交联剂, 该交联聚合物的分子量达 4000000 - 5000000 或更高。

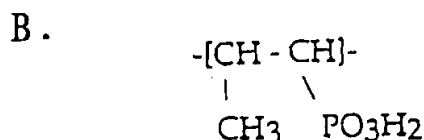
含有次膦酸和/或磺酸转移增效基团的抗菌增效剂的说明性实例是那些含有由乙烯基或烯丙基次膦酸和/或磺酸经聚合得到的单元或部分的聚合物和共聚物, 其中按照需要, 有机保留增效基团在 1 或 2 或 3 位碳原子

上进行取代，例如如以上式 $-(X)_nR$ 所示。这些单体的混合物，及其同一种或多种惰性可聚合烯不饱和单体的共聚物，例如上述可行的合成阴离子聚羧酸酯也都适用。

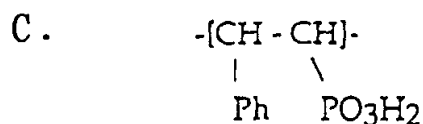
含有重复单元的聚合物实例中，与聚合物链上一个或多个碳原子相连的一个或多个次磷酸转移增效基团是聚(乙烯次磷酸)，它包含下式的单元：



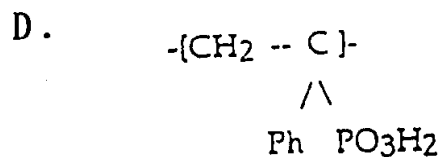
虽然其中不含保留增效基团，但它仍可用作抗菌增效剂。保留增效基团可存在于聚(1-磷酸基丙烯)，其中包含下式的单元：



优选适用于此的含磷酸的聚合物是聚(β -苯乙烯磷酸)，它包含下式所示的单元：



其中 Ph 是苯基，磷酸转移增效基团和苯基保留增效基团与碳链上相邻的碳原子相连，或者优选的聚合物也可以是 β -苯乙烯磷酸和乙烯基磷酸氯的共聚物，其中所含的式 C 所示的单元交替或随机地与以上式 I 所示的单元相连，或者优选的聚合物也可以是聚(α -苯乙烯磷酸)，其中包含下式所示的单元：



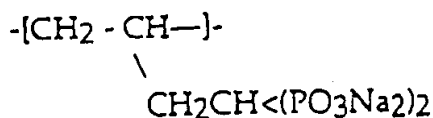
其中转移和保留增效基团与链端相连。

这些苯乙烯磷酸聚合物以及它们与其它惰性烯不饱和单体的共聚物分子量一般约为 2000 - 30000，优选约为 2500 - 10000。

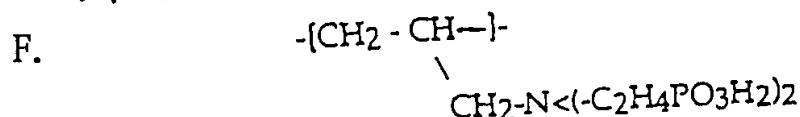
其它含磷酸的聚合物包括，例如磷酸化乙烯，它包含下式所示的单元：



其中 n 例如可以是一整数或者是使聚合物分子量达到例如约 3000 的某一数值；这些含磷酸的聚合物还可以是聚(丁烯-4, 4-二磷酸)钠，它包含下式所示的单元：



这些含磷酸的聚合物还可以是聚(烯丙基二(磷酰乙基)胺)，它包含下式所示的单元：



其它磷酸化聚合物包括例如聚(烯丙基磷酰基乙酸酯)、磷酸化聚甲基丙烯酸酯等，并且在欧洲专利公开 0321233 中述及的双二磷酸酯聚合物也适用于实施本发明，优选其条件是其中含有或经改性而含有所述的有机保留增效基团。

含有或经改性而含有转移增效侧基和保留增效侧基的聚硅氧烷也适用于实施本发明，如液体硅油，例如二苯基或二(C₁-C₄)-烷基聚硅氧烷和特定的二甲基聚硅氧烷。

含有或经改性而含有转移增效基团和保留增效基团的离聚体在本发明中也是有效的。在 Kirk Othmer 化学技术大全 (Encyclopedia of Chemical Technology) (John Wiley & Sons, Inc 版权所有 1984) 第 3 版增补卷 546 - 573 页中描述了离聚体，其所述内容结合在本发明中作为参考。含有或经改性而含有保留增效基团的聚酯、聚氨酯和合成及天然聚酰胺在本发明中也是有效的，其中包括蛋白质、蛋白质原料如胶原、聚精氨酸和其它聚合氨基酸。

抗菌增效剂在本发明组合物中的用量约为 0.05 - 5 % (重量)，优选约为 0.1 - 3 % (重量)。

可任选地采用经分子内脱水的直链多磷酸盐作为抗牙石剂。它们是已知的，通常采用其经全部或部分中和的水溶性碱金属(例如钾，或优选钠)

盐或铵盐的形式，及其混合物。典型实例包括六偏磷酸钠、三聚磷酸钠、三磷酸单钠、二磷酸二钠、单磷酸三钠以及焦磷酸四钠，以及相应的钾盐等。它们在本发明口用组合物中的用量约为 0.1 - 3 % (重量)，具体为 1 - 2.5 % (重量)，更具体为 1.5 - 2 % (重量)，尤其约为 2 %。

特别希望的抗牙石剂是焦磷酸四碱金属盐，如焦磷酸四钠和焦磷酸四钾及其混合物。

口用组合物中抗菌增效剂和多磷酸盐共存时，抗菌增效剂和多磷酸盐离子的重量比一般约为 1.6 : 1 至 2.7 : 1，优选约为 1.7 : 1 至 2.3 : 1，更优选约为 1.9 : 1 至 2 : 1。

可按需要在本发明口用组合物中加入氟离子，用以提供抗龋齿或坚固牙齿的多种作用，并且在应用时可选择性地与抗菌增效剂相结合，用于抑制唾液酶对多磷酸抗牙石剂的分解作用。

氟离子源或含氟组分的用量应能提供约 25ppm - 5000ppm 的氟离子。

这些化合物可微溶于水，或者也可全溶于水。其特征在于能在水中释放出氟离子，并且基本不会与口用组合物中的其它组分发生不利的反应。这些材料包括无机氟盐，如可溶性碱金属氟盐、碱土金属氟盐，例如氟化钠、氟化钾、氟化铵、氟化钙、氟化亚铜、氟化锌、氟化钡、单氟磷酸钠、单氟磷酸铝和双氟磷酸铝，以及钙氟磷酸钠。优选碱金属氟化物和氟化锡，如氟化钠和氟化亚锡，单氟磷酸钠(MFP)及其混合物。

含氟化合物的用量视化合物的类型、其溶解性、口用组合物的种类而定，但应为无毒剂量，一般在制剂中约为 0.0005 - 3.0 %。可采用该化合物适宜的最低剂量，但优选采用足量的化合物以释放出约 300 - 2000ppm、更优选约 800 - 1500ppm 的氟离子。

通常采用碱金属氟化物，该组分的用量约占组合物重量的 2 %，并且对于氟化钠，优选其用量约为 0.05 - 1 %，更优选约为 0.2 - 0.35 %。采用单氟磷酸钠时，化合物的用量约为 0.1 - 3 %，更优选约为 0.76 % (重量)。

本发明的口用组合物可以是各组分的溶液形式，如漱口剂，或者可以是半固体形式，如牙膏或洁齿凝胶，其中可包含 0 - 75 % 的磨料，或者可以是香口胶或固体锭剂等。

口用凝胶制剂可包含含硅磨料，其中包括颗粒尺寸可达约为 5 微米的晶体二氧化硅、硅胶、胶态二氧化硅或配合物非晶碱金属硅酸铝。

采用外观透明的凝胶时，特别适于采用胶态二氧化硅作为磨料，例如市售的商标为 Sylox® 的 Silox 15，或商标为 Syloid® 的 Syloid 72 和 Syloid 74，或商标为 Santocel® 的 Santocel 100，或商标为 Zeodent® 的 Zeodent 113 或碱金属硅酸铝配合物（即，含铝二氧化硅与其基质相结合）等产品，这是因为它们与凝胶状结构一致，并且折光率与护齿用品中常用的成胶剂 - 液体（包括水和/或保湿剂）体系的折光率近似。

当本发明的口用组合物是凝胶或牙膏时，其中包含口用载体，包括含保湿剂的水相，保湿剂优选是甘油或山梨醇，或者亚烷基二醇，如聚乙二醇或聚丙二醇，其中水的含量一般约为 15 - 40 %（重量），并且甘油、山梨醇和/或亚烷基二醇（优选丙二醇）的总量一般约占口用组合物的 20 - 75 %，更优选约为 25 - 60 %。

当口用组合物基本是半固体或膏状形式如牙膏时，口用载体中包含口用磨料，如碳酸氢钠，或水不溶性磨料，如偏磷酸钠、偏磷酸钾、磷酸三钙、二水合磷酸二钙、无水磷酸二钙、焦磷酸钙、碳酸钙、硅酸铝、水合氧化铝、二氧化硅、膨润土及各组分的混合物，或者少量硬磨料，如经煅烧的硅酸铝和硅酸锆。优选磨料包括二氧化硅、不溶性偏磷酸钠、磷酸二钙、焦磷酸钙和水合氧化铝，以及碳酸氢钠。

磨料在凝胶、牙膏组合物中的用量一般约为 10 - 75 %（重量），优选在凝胶中约为 10 - 30 %，在牙膏中约为 25 - 75 %。

牙膏或洁齿凝胶中一般包含天然或合成的增稠剂或成胶剂，其用量约为 0.1 - 10 %，优选约为 0.5 - 5 %。

适用的增稠剂或成胶剂包括爱尔兰苔、iota-角叉菜胶、kappa-角叉菜胶、黄蓍胶、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟乙基丙基纤维素、羟丁基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素和羧甲基纤维素钠。

当口用组合物基本是液体形式如漱口剂时，载体一般是水 - 醇混合物。水和醇的重量比一般约为 3 : 1 - 10 : 1，优选约为 4 : 1 - 6 : 1。醇是无毒醇，如乙醇或异丙醇。保湿剂如甘油、山梨醇或亚烷基二醇如聚乙二醇或优选的丙二醇的用量约为 10 - 30 %（重量）。漱口剂一般约含 50 -

85 % 的水, 约 0 - 20 % (重量) 的无毒醇和约 10 - 40 % (重量) 的保湿剂。

在本发明组合物采用有机表面活性剂以达到改进的预防作用, 有助于使抗菌抗牙斑剂充分扩散于整个口腔, 并且能使该组合物具有更好的美容适用性。有机表面活性剂材料优选阴离子、非离子或两性表面活性剂, 并且优选所采用的表面活性剂是洗涤性材料, 能使组合物具有洗涤特性和发泡性。适用的阴离子表面活性剂的实例有水溶性高级脂肪酸盐单硫酸单甘酯, 如氢化椰油脂肪酸钠单硫酸化单甘油酯, 高级烷基硫酸盐如月桂基硫酸钠, 烷基磺酸盐如十二烷基苯磺酸钠, 高级烷基磺基乙酸酯、1,2-二羟基丙磺酸盐高级脂肪酸酯, 以及低级脂肪胺羧酸化合物形成的基本饱和高级脂肪酰胺, 如在其中的脂肪酸中、烷基或酰基中含 12 - 16 个碳原子的化合物, 以及烷酰基牛磺酸盐等。其中后边述及的酰胺和牛磺酸盐的实例有 N - 月桂酰基肌氨酸盐, 以及 N - 月桂酰基、N - 十四烷酰基或 N - 十六烷酰基肌氨酸的钠盐、钾盐和乙醇胺盐, 其中基本不含皂或类似的高级脂肪酸材料以及 N - 甲基 - N - 椰油酰基(或油酰基或十六烷酰基)牛磺酸。在本发明的口用组合物中采用这些肌氨酸盐化合物通常是有利的, 因为这些材料除能降低牙釉质在酸溶液中的溶解度之外, 还在抑制口腔中因碳水化合物分解造成的酸的形成方面具有长效和显著的作用。

水溶性非离子表面活性剂的实例是环氧乙烷与各种带有疏水性长链(例如约含 12 - 20 个碳原子的脂肪链)的含活泼氢化合物反应缩合产物, 该缩合产物(“聚氧乙烯产物”)包含亲水聚氧化乙烯部分, 其实例有聚环氧乙烷与脂肪酸、脂肪醇、脂肪酰胺、多元醇(例如脱水山梨醇单硬脂酸酯)的缩合产物以及聚环氧丙烷(例如 Pluronic® 材料)。

适用于实施本发明的聚氧化烯的实例包括聚氧乙烯和聚氧化丙烯的嵌段共聚物, 其平均分子量约为 3000 - 5000, 优选平均分子量约为 3500 - 4000, 并且含约占该嵌段共聚物 10 - 80 % (重量) 的亲水性聚氧化乙烯基团。优选适用于实施本发明的聚氧化烯是 Pluronic F127(商标)产品, 它是聚氧化乙烯和聚氧化丙烯的嵌段共聚物, 分子量约为 4000。

也可采用适宜的香精或甜味剂。适宜的香精的实例包括香精油, 例如留兰香精油、椒样薄荷香精油、冬青油、黄樟油、丁子香油、鼠尾草油、桉树油、肉桂油、柠檬油、和柑橘油, 以及水杨酸甲酯。适宜的甜味剂包

括蔗糖、乳糖、麦芽糖、木糖醇、环己烷氨基磺酸钠、紫苏亭、天冬氨酸、苯基丙氨酸甲酯、糖精等。适宜的香精和甜味剂可单独使用或共用，在制剂中的含量约为 0.1 - 5 % 或更多。

在本发明口用组合物中也可加入用以降低牙齿过敏的成分，如氯化锶、硝酸钾和柠檬酸钾，其含量约为 0.1 - 10 % (重量)。

在本发明口用组合物中还可加入其它各种成分，包括增白剂如过氧化脲和过氧化氢，防腐剂如苯甲酸钠，叶绿素化合物和/或含胺成分，如脲、磷酸二铵及其混合物。这些辅料在组合物中的用量应以其基本不影响组合物所需特性为准。

可将各组分经适当混合而制备出本发明的口用组合物。例如，制备漱口剂时，可将抗菌抗牙斑剂分散于含各组分例如醇、保湿剂、表面活性剂和抗菌增效剂以及盐如氯化钠和磷酸钾的混合物中，然后加入香精并混合。然后在真空下将各组分混合约 15 - 30 分钟。将所得的漱口剂进行包装。可按类似方法制备牙膏，其中在最后一步或在倒数第二步中加入增稠剂和磨料。

在本发明口用组合物的优选实施方式中优选规律性地经刷抹将组合物涂敷于牙釉质上，每隔两天或三天或优选每日 1 - 3 次，其 pH 约为 4.5 - 10，一般约为 5.5 - 9，优选 6 - 8 达至少 2 - 8 周或更多直至终生使用。一般在每次涂敷后用水清洗除去牙膏。漱口剂是按照类似次序经含漱使用的。

本发明组合物可加入锭剂或香口胶或其它产品中，例如经搅拌加入热胶基中，或者在外表面包覆一层胶基，胶基的说明性实例有节路顿胶、胶乳、vinylite 树脂等，按需要可加入常规的增塑剂或软化剂，糖或其它甜味剂或碳水化合物，如葡萄糖、山梨醇等。

片剂或锭剂中的赋形剂或载体是非致龋固体水溶性多元醇，如甘露醇、木糖醇、山梨醇、麦芽酚、氢化淀粉水解物、甜菜碱、氢化葡萄糖、氢化二糖或氢化多糖，其含量约占组合物总量的 90 - 98 % (重量)。可采用固体盐全部或部分替代多元醇载体，例如碳酸氢钠、氯化钠、碳酸氢钾或氯化钾。

可在片剂或锭剂组合物中加入约为 0.1 - 5 % (重量) 的少量片剂用润

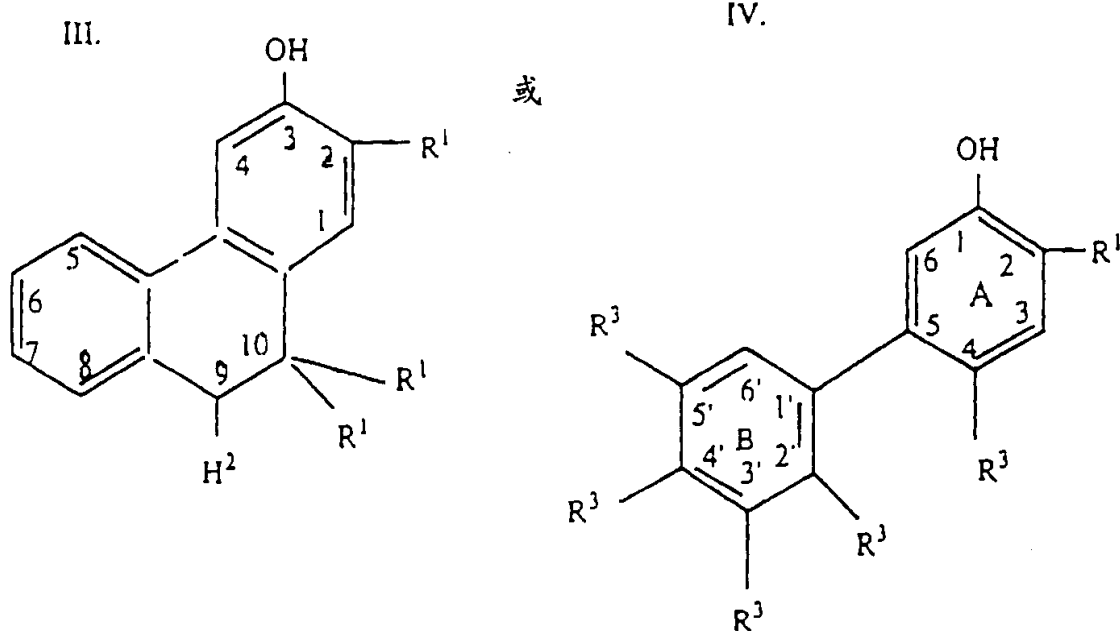
滑剂，以利于片剂和锭剂的制备。适用的润滑剂包括植物油，如椰子油、硬脂酸镁、硬脂酸铝、滑石粉、淀粉和 Carbowax®。

锭剂组合物中约含用作涂层剂(barrier agent)的 2 % 胶质，使其具有不同于片剂的光滑表面的一层滑亮的外表面。适用的非致龋胶质包括 kappa 角叉菜胶、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、Gantrez®等。

可任选地采用包衣材料对锭剂或片剂进行包衣，这些材料有蜡、紫胶、羧甲基纤维素、聚乙烯/马来酸酐共聚物，或 kappa-角叉菜胶以增加服用片剂或锭剂后其在口腔中的溶解时间。未包衣的片剂或锭剂溶解缓慢，活性成分的缓释速率约为 3 - 5 分钟。因此本发明固体片剂和锭剂组合物中的活性成分能在口腔中与牙齿接触较长时间。

在说明性实施例 9 后的表 I 中列举了抗菌抗牙斑剂。所列的第 I 类抗菌抗牙斑剂证明比麝香草酚的活性高出 100 倍或更高。即它们的抗牙斑活性可与三氯生媲美，甚至更高。所列的第 II 类抗菌抗牙斑剂活性略低，例如比麝香草酚的活性高出 10 - 50 倍。

本发明的另一方面是涉及第 I 类化合物，其特征在于其下式之一所示：



其中 R^1 是 (1) C_{1-8} 正烷基, 部分或全部被 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-7} 侧链烷基取代, 或者 (2) C_{3-6} 环烷基, 它任选地部分或全部被 C_{1-7} 侧链烷基或 C_{3-6} 环烷基取代; 并且

各 R^3 彼此独立地为 H 或 R^1 , 条件是当式 IV 的 A 环中的 R^3 是 H 时, B 环上至少一个 R^3 是 R^1 。

式 III 的优选化合物是 2-叔丁基-3-羟基-10,10-二甲基-9,10-二氢菲。

式 IV 的优选化合物是:

2-叔丁基-5(4'-叔丁基苯基)苯酚

2,4-二叔丁基-5-苯基苯酚; 和

2-叔丁基-4-(1,1-二甲基丙基)-5-苯基苯酚

适用于本发明的烷基化苯酚抗菌剂的一般合成步骤

某些天然存在的本发明的抗菌抗牙斑剂可经合成有机化学常用方法中的 Friedel-Crafts 烷基化反应进行合成。因此, 可以在适宜的 Friedel-Crafts 催化剂例如氯化铝或氯化铁存在下, 在净相或在适宜的溶剂中, 经 RX 处理酚类化合物(例如苯酚, 3-苯基苯酚, 4-苯基苯酚, 或 9,10-二氢-3-羟基-10,10-二甲基菲), 其中 R 是烷基部分, X 是卤素或其它合适的离去基团, 适宜的溶剂例如有二氯甲烷、二硫化碳或硝基苯。采用一当量 RX 处理酚类化合物主要得到邻酚羟基单烷基取代苯酚。采用二当量或二当量以上 RX 处理酚类化合物会得到二烷基或多烷基苯酚。还可逐步进行多步烷基化反应。可由 3-烷基苯酚为起始原料制得非对称取代聚烷基苯酚。值得注意的是, 在采用大体积烷基(例如叔丁基)对联苯基苯酚进行二烷基化反应时, 第一个烷基引入羟基的邻位, 第二个烷基在苯基侧基上进行取代。

通过 2-叔丁基-5-苯基苯酚和 2-叔丁基-5-(4-叔丁基苯基)苯酚的合成来对这些方法进行说明, 分别见以下实施例 1 和实施例 2。

为得到 2, 4-二叔丁基-5-苯基苯酚, 根据上述方法, 采用 2mol 叔丁基氯使 3-硝基苯基苯酚进行烷基化反应。经催化氢化除去所得的 2, 4-二叔丁基-5-硝基苯基苯酚上的硝基, 然后进行重氮化反应, 以及苯胺重氮盐的还原反应*。

*见 N.Porowska, W.Polaczekowa 和 S.Kwiatkowska, Rocz.Chem., 44 (2), 375 (1970)。

优选采用以下步骤制得邻, 间和对单正烷基取代苯酚。烷基卤 $R'X$ 与镁反应得到相应的 Grignard $R'MgX$, 其中 R' 是比所需烷基链 R 短的亚甲基。将 $R'MgX$ 与邻, 间或对茴香醛反应得到 2-羟基烷基苯甲醚。在环己烯回流条件下, 在披钨炭上经氢解反应除去羟基, 得到正烷基取代苯甲醚。经三溴化硼处理, 除去苯甲醚上的甲基, 得到所需的正烷基取代苯酚^o。

^o J.Weinstock 等人, 医学化学杂志 (J.Med.Chem.), 30, 1166 (1987)。

可采用适用的烯烃对上述的 RX 进行取代完成类似的烷基化反应。

采用短时杀菌试验 (SIKT) 评估在模拟抗牙斑漱口剂条件下实施例化合物在短时间 (例如 2 分钟) 内的杀菌活性。该试验可参见美国专利 5275805, 第 11 栏, 10 - 28 行, 所描述的内容加入本发明中作为参考, 其中将对照实施例和被测实施例的聚合物与经预先测定的血链球菌、变异链球菌和粘节杆菌接种物 ($10^6 - 10^7$ 菌落形成单元 cfu/ml) 混合, 接触时间为 2 分钟, 然后中和该体系, 抑制额外的抗菌活性, 采用培养皿计数法计算出细菌成活率。将与水对照组相比的菌落形成单元 (cfu) 数的减少值作为被测成分抗菌活性的基础值, 即与适用的对照组相比时的杀菌百分比。

实施例的 MIC (最低抑菌浓度) 试验可测定出抗菌抗牙斑剂完全抑制细菌 (相同的 3 份牙斑样品, 其中含有短时杀菌试验中采用的菌种) 时的最低浓度 (单位是 ppm 或 mM)。被测的抗菌抗牙斑剂的 MIC 越低, 其抗菌活性越高。MIC 试验也可参见美国专利 5275805 第 11 栏, 54 - 68 行, 其中所描述的内容加入本发明中作为参考。

采用以下实施例进一步证明本发明的特征, 但应理解本发明不限于此。除非特别指出, 本说明书和权利要求书中所有含量和比例均以重量计。

实施例 1

2-叔丁基-5-苯基苯酚(3-羟基-4-丁基-联苯)

在 5 - 15 °C、无水氮气环境下，向溶于 50ml 无水二氯甲烷的 0.8 克氯化铝悬浮液中搅拌滴加溶于 50ml 无水二氯甲烷的 17 克 3-苯基苯酚和 24ml 叔丁基氯溶液。搅拌所得混合物 2 小时，然后在室温下保存 12 小时。将反应混合物倒入 150 克冰/水中并振摇。分离出有机相，水相剩余物采用 50ml 二氯甲烷提取两次。该混合有机溶液用 50ml 水，50ml 饱和氯化钠水溶液洗涤 2 次，用硫酸钠干燥，过滤并经真空蒸发。剩余物倒入约 150ml 己烷中。温度保持在室温，3-羟基-4-叔丁基联苯结晶从溶液中析出。经过滤分离，采用 100ml 戊烷逐步进行重结晶，直至其熔点恒定。所得产品为白色结晶化合物，产率为 6.8 克，熔点为 86 - 87 °C。由最初的己烷滤液还能产生另一部分结晶，采用戊烷经数次重结晶，得到 1.1 克 2-叔丁基-5-(4'-叔丁基苯基)苯酚，熔点 143 - 145 °C。母液剩余物经色谱法纯化又得到 1.12 克该产品。

实施例 2

2-叔丁基-5-(4'-叔丁基苯基)苯酚

在无水氮气环境下搅拌并略加热溶于 100ml 叔丁基氯的 25 克 3-(苯基)苯酚(3PP)混合物。混合物稍经冷却，同时加入 1.0 克无水氯化铝。1.5 小时后，加入 15ml 叔丁基氯，然后加入 0.8 克氯化铝。混合物在回流条件下搅拌 45 分钟，然后加入 200ml 氯仿。将溶液倒入 200ml 水中并振摇该混合物。分离出有机层，并用 100ml 氯仿提取水层。分别采用 6N 盐酸(2 倍)，水，5 % 碳酸氢钠水溶液，水和饱和氯化钠水溶液 100ml 逐次洗涤混合有机层(300ml)。采用硫酸钠干燥该有机溶液，过滤并经真空蒸发。剩余物倒入 150ml 沸腾己烷中。将溶液冷却至产品完全结晶。过滤混合物，粗产品用冷却己烷洗涤，吹干得到 29 克白色固体。粗产品再经己烷重结晶得到 22.3 克分析纯的 2-叔丁基-5-(4'-叔丁基苯基)苯酚，为白色结晶固体，熔点为 145 - 147 °C。元素分析：计算值，C, 85.06%, H, 9.28%，实测值，C, 84.74%, H, 9.55%。红外分析，碳和氢核磁共振证明了预测的结构。

实施例 3 和实施例 4

液体洁齿组合物组分	对照组(g)	实施例 3(g)	实施例 4(g)
甘油(99.7%基液)	20.000	20.000	20.000
山梨醇(70 %基液)	20.000	20.000	20.000
丙二醇	0.500	0.500	0.500
月桂基硫酸钠	1.500	1.500	1.500
Gantarez (13.2%基液) S97	15.150	15.150	15.150
三氯生			0.300
2,4-二叔丁基苯酚		0.300	
氟化钠	0.243	0.243	0.243
水	18.300	18.000	18.000
香料	1.000	1.000	1.000
pH 7.00			

液体洁齿用品最低抑菌浓度试验结果

	菌种(最低抑菌浓度单位为 ppm)		
	粘节杆菌	血链球菌	变异链球菌
对照组	7.80	7.80	3.90
三氯生(实施例 4)	3.90	3.90	3.90
2,4-二叔丁基苯酚(实施例 3)	7.80	3.90	3.90

在最低抑菌浓度试验中, 实施例 3 的本发明组合物对血链球菌和变异链球菌的抗菌活性与三氯生(实施例 4)相当, 并且对血链球菌的抗菌活性是对照组的 2 倍。

液体洁齿用品短时杀菌试验结果

短时杀菌试验(杀菌百分比)	
三氯生(实施例 4)	92
2,4-二叔丁基苯酚(实施例 3)	80

对照组(水)中, 细菌量为 10^4 个/毫升。与此相对照, 杀灭 10 - 15 个即

认为杀菌达 100 %。该短时杀菌试验表明实施例 3 的本发明组合物的杀菌活性达到 100 % 基本与实施例 4 含三氯生的组合物类似。

实施例 5

含 3-羟基-4, 4'-二叔丁基联苯 (2-叔丁基-5 (4'-叔丁基苯基) 苯酚) 的口用组合物

组分	%
山梨醇 (70 %)	10.00
甘油 (99.7 %)	10.00
乙醇 (95 %)	15.00
丙二醇	15.00
月桂基硫酸钠	0.50
牛磺醇 (tauranol) (97 %) *	0.25
Pluronic F127**	0.25
薄荷香料	0.10
3-羟基-4, 4'-二叔丁基联苯	0.30
水	48.60
总量	100.00

* 甲基椰油酰基牛磺酸钠, 商标名。

** 聚氧丙烯/聚氧乙烯嵌段共聚物, 分子量为 4000, 商标名。

实施例 6

含 3-羟基-4, 4'-二叔丁基联苯的牙膏

组分	%
3-羟基-4, 4'-二叔丁基联苯	0.30
单氟磷酸钠	0.19
丙二醇	30.00
甘油 (99.7 %)	10.00
Zeodent 115*	20.00
山梨醇 (70 %)	25.00
水	7.61

Sylodent 15**	2.00
月桂基硫酸钠	0.50
Pluronic F127	0.50
牛磺醇(tauranol) (97 %)	0.50
香料	1.00
K ₂ HPO ₄	0.50
羧甲基纤维素钠	0.80
二氧化钛	0.50
Iota-角叉菜胶***	0.30
糖精钠	0.30
总量	100.00

*二氧化硅磨料，商标名。

**二氧化硅增稠剂，商标名。

***增稠剂，稳定剂。

可用碳酸氢钠、不溶性偏磷酸钠、磷酸二钙、焦磷酸钙、水合氧化铝及其混合物替代其中某些或全部 Zeodent 115 二氧化硅磨料和 Sylodent 15 二氧化硅增稠剂对上述制剂改性。

在以下实施例 7、8 和 9 中，采用抗菌抗牙斑剂的 98.5 % 乙醇净相溶液进行试验，其中在被测浓度下，乙醇无抗菌特性。

实施例 7

最低抑菌浓度试验结果

	菌种(最低抑菌浓度单位为 ppm)		
	粘节杆菌	血链球菌	变异链球菌
2,4-二叔丁基苯酚	1.95	1.95	0.98
麝香草酚	15.60	15.60	31.25
三氯生	0.50	0.98	1.95

该试验中，发现 2,4-二叔丁基苯酚的抗菌活性比麝香草酚高出许多倍，

对变异链球菌的抗菌活性明显高于三氯生，而对粘节杆菌和血链球菌的抗菌活性比三氯生略低。

实施例 8

经体外试验测定 2-叔丁基-5-苯基苯酚和 2-叔丁基-5-(4'-叔丁基苯基)苯酚对人体牙斑中常见的某些菌株的抗菌活性。实验结果如下：

最低抑菌浓度试验结果

	菌种(最低抑菌浓度单位为 ppm)		
	粘节杆菌	血链球菌	变异链球菌
(1) 2-叔丁基-5-(4'-叔丁基苯基)苯酚	0.061	0.0305	0.122
(2) 2-叔丁基-5-苯基苯酚	0.976	0.976	0.976
麝香草酚	31.25	62.5	31.25
三氯生	0.976	1.95	1.92

该试验表明，组分(1)基本比其它组分的活性都高，组分(2)对血链球菌和变异链球菌的活性明显高于三氯生，并且对三种菌株的活性均比麝香草酚高出许多倍。

实施例 9

3-羟基-4,4'-二叔丁基联苯(= 2-叔丁基-5-(4'-叔丁基苯基)苯酚)的净相溶液对粘节杆菌的短时杀菌试验。

组分	与对照组相比的杀菌百分比
0.03 % 三氯生	21.0
0.03 % 3-羟基-4,4'-二叔丁基联苯	58.5

各抗菌抗牙斑剂均配制成 98.5 % 乙醇溶液。在最终被测溶液的浓度下，乙醇本身无抗菌性能。对照组是不含活性成分的组合物，例如仅含乙醇。这些试验表明本申请的抗菌抗牙斑剂对粘节杆菌的抗菌活性比三氯生高出两倍。

下表 I 列出了本发明优选的两种抗菌抗牙斑剂。列出了它们的最低抑菌浓度(以 mM 计)的预测值和实测值。另外还列出了麝香草酚和三氯生的最低抑菌浓度。

预测值是基于我们的上述发现和其它依据,其中包括对化合物中取代基的类型、大小、数目和位置,其结构(直链,支链,环烷基)等。所列的第 I 类是上述式 III 和 IV 的新化合物,其抗菌活性预测值是麝香草酚的 100 倍,并且其最低抑菌浓度低于约 0.4mM。所列的第 II 类化合物中某些是已知的,其抗菌活性预测值是麝香草酚的 10 - 50 倍,并且其最低抑菌浓度高于约 0.04mM。第 I 类中一种抗菌抗牙斑剂和第 II 类中两种抗菌抗牙斑剂的最低抑菌浓度试验值(“实测值”)证明与较有保留的预测值相当或相对更低(例如,第 I 类中实测值和预测值是 0.0022 和 0.038,并且第 II 类中是 0.043 和 0.12),因此对粘节杆菌的抗菌活性比预测值更高。表中还表明所有列出的抗菌抗牙斑剂最低抑菌浓度的预测值和实测值均低于麝香草酚,第 II 类抗菌抗牙斑剂的 2-叔丁基-4(4'-叔丁基苯基)苯酚化合物的最低抑菌浓度实测值约为三氯生的十分之一,并且 2,4-二叔丁基-5-苯基苯酚和 2-叔丁基-4-(1,1-二甲基丙基)-5-苯基苯酚的最低抑菌浓度预测值甚至比 2-叔丁基-4(4'-叔丁基苯基)苯酚还低,可以与三氯生媲美。

表 I

<u>苯酚</u>	<u>对粘节杆菌的最低抑菌</u>	
	<u>浓度 (mM)</u>	
	<u>预测值</u>	<u>实测值</u>
麝香草酚	1.7	2.0
三氯生	--	0.02
<u>第 I 类(预测值为麝香草酚的 100 倍)</u>		
2-叔丁基-5-(4'-叔丁基苯基)	0.038	0.0022
2,4-二叔丁基-5-苯基	0.025	
2-叔丁基-4-(1,1-二甲基丙基)-5-苯基	0.031	
2-叔丁基-3-羟基-10,10-二甲基-9,10-二氢菲	0.038	
<u>第 II 类(预测值为麝香草酚的 10 - 50 倍)</u>		
2,4-二叔丁基	0.19	0.20

2-叔丁基-4-(4'-叔丁基苯基)	0.16	
2-叔丁基-4-苯基	0.12	
2-叔丁基-5-苯基	0.12	0.043
2,4-二叔丁基-5-甲基	0.17	
2-叔丁基-4-(1,1-二甲基丙基)	0.099	
2-叔丁基-4-(1,1-二甲基丁基)	0.098	
2-叔丁基-4-(1,1,2,2-四甲基丙基)	0.11	
2-叔丁基-4-(1,1,2,2-四甲基丙基)-	0.10	
5-甲基		

通过优选实施方案描述了本发明，应理解的是，那些对本领域技术人员来说属于显而易见的变化和改进仍属于本申请和权利要求书的范围之内。