(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116710046 A
(43)申请公布日 2023.09.05

(21)申请号 202280008953.5
(22)申请日 2022.01.03
(30)优先权数据
279966 2021.01.05 IL
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.07.03
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2022/050009 2022.01.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/149126 EN 2022.07.14
(71)申请人 O.Y.M.创新有限公司
地址 以色列贝特哈里特
申请人 巴伊兰大学
(72)发明人 S·马格尔 H·斯坦梅茨
C·盖尔伯 Y·戈德斯坦
(74)专利代理机构 北京市中伦律师事务所 11410
专利代理师 杨黎峰 石宝忠
(51)Int.Cl.
A61K 8/41(2006.01)

权利要求书7页 说明书33页 附图13页

(54)发明名称

用于去除牙垢的膦酸和N-卤胺组合物

(57)摘要

本文提供用于牙科护理的包含膦酸、N-卤胺或其组合的组合物和方法。具体地，用于去除牙垢(结石)，包括成熟牙垢。

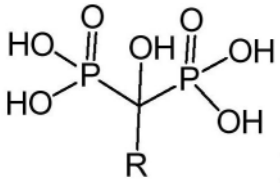
CN 116710046 A

1.一种牙科护理组合物,所述组合物包含:至少一种聚膦酸或其盐,其量为所述组合物的0.05重量%-30重量%;以及药学上可接受的载体,用于从对象的牙齿表面去除成熟牙垢。

2.根据权利要求1所述使用的牙科护理组合物,其中所述聚膦酸包括双膦酸化合物或其盐、四膦酸化合物或其盐、聚合膦酸或其盐、聚合双膦酸或其盐、或聚合四膦酸或其盐。

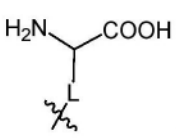
3.根据权利要求1或权利要求2所述使用的牙科护理组合物,其中所述聚膦酸或其盐是纳米颗粒或微米颗粒。

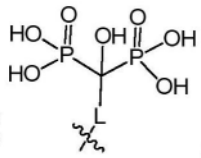
4.根据权利要求1-3中任一项所述使用的牙科护理组合物,其中所述聚膦酸化合物由式I的结构或其盐表示:



I;

其中,

R为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 

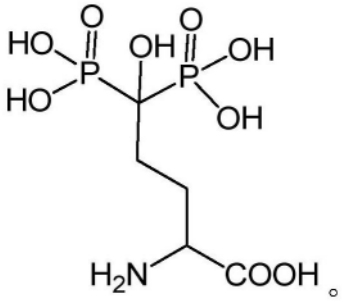
或 

;

L为烷基、芳基、烷基芳基、炔基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链;其中氨基酸的侧链连接至碳;且

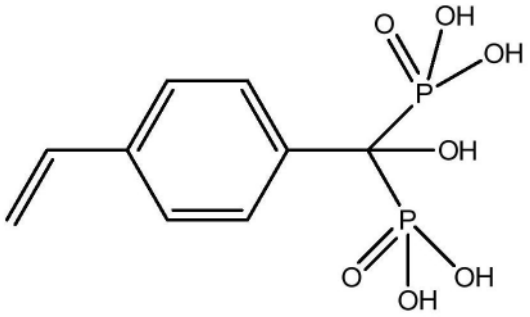
其中所述烷基、烷基芳基、炔基、芳基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链各自是取代或未取代的。

5.根据权利要求1-4中任一项所述使用的牙科护理组合物,其中所述聚膦酸化合物是由以下结构(γ-Glu-BP)表示的双膦酸化合物或其盐:



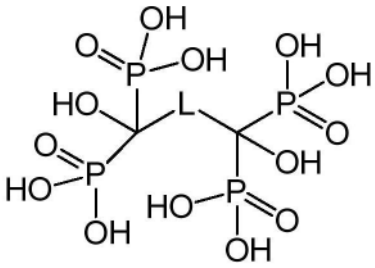
。

6.根据权利要求1-4中任一项所述使用的牙科护理组合物,其中所述聚膦酸是基于由以下结构表示的双膦酸单体的聚合双膦酸或其碱盐



。

7.根据权利要求1-4中任一项所述使用的牙科护理组合物，其中所述聚膦酸是由以下结构表示的四膦酸化合物或其盐

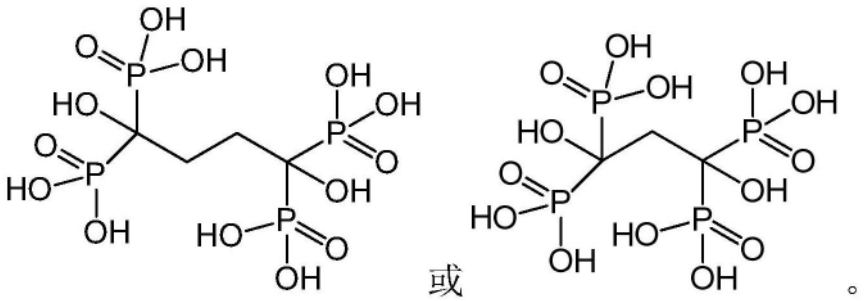


其中，

L为烷基、烷基芳基、炔基、芳基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链；其中氨基酸的侧链连接至碳；且

其中所述烷基、烷基芳基、炔基、芳基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链各自是取代或未取代的。

8.根据权利要求7所述使用的牙科护理组合物，其中所述四膦酸化合物由以下结构(琥珀酰基四膦酸(-SUTP)或其碱盐；或丙二酰基四膦酸或其碱盐表示：



或

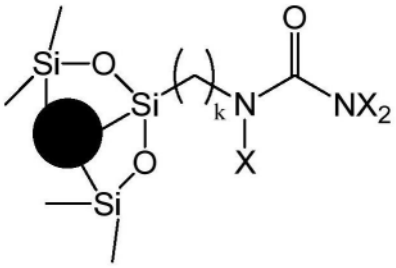
。

9.根据权利要求1-8中任一项所述使用的牙科护理组合物，其中所述组合物还包含至少一种N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、或基于N-卤胺的颗粒，其量为所述组合物的0.1重量%-10重量%。

10.根据权利要求9所述使用的牙科护理组合物，其中所述N-卤胺化合物包括卤代伯胺、卤代仲胺、卤代酰胺或卤代脲。

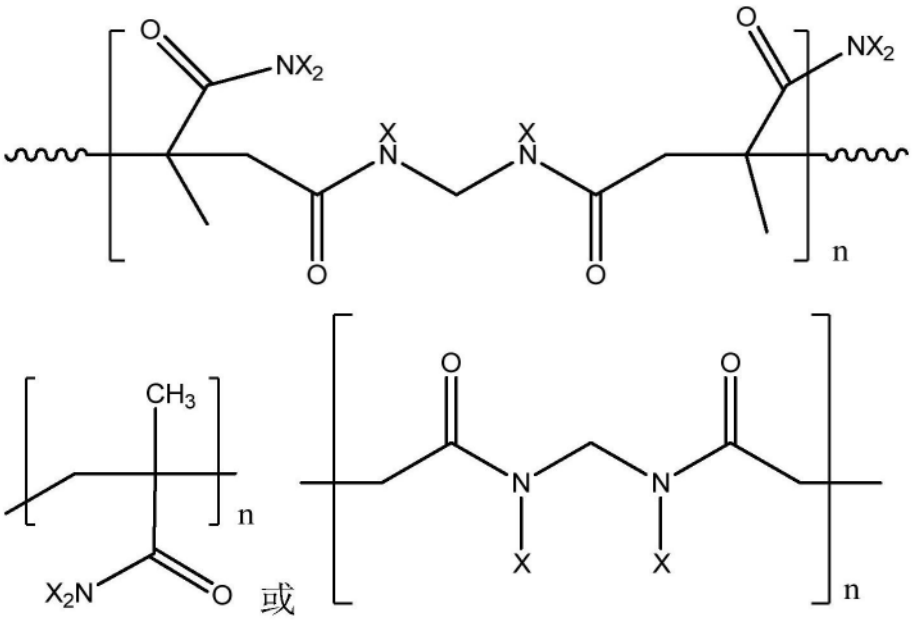
11.根据权利要求9所述使用的牙科护理组合物，其中所述基于N-卤胺的颗粒是纳米颗粒或微米颗粒。

12.根据权利要求9或权利要求11所述使用的牙科护理组合物，其中所述基于N-卤胺的颗粒呈核/壳硅石卤胺-脲颗粒的形式，由以下结构表示：



其中X独立地为卤化物，且k介于1-10之间。

13.根据权利要求9所述使用的牙科护理组合物，其中所述基于N-卤胺的聚合物由以下结构表示：



其中X独立地为卤化物，且n介于2-100之间。

14.根据权利要求9或权利要求13所述使用的牙科护理组合物，其中所述基于N-卤胺的聚合物是纳米颗粒或微米颗粒。

15.根据权利要求12或权利要求13所述的牙科护理组合物，其中所述卤化物是氯化物。

16.根据权利要求1-15中任一项所述的牙科护理组合物，其中所述聚膦酸是封装的。

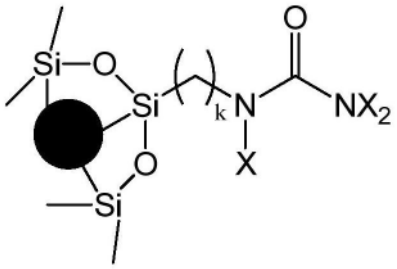
17.根据权利要求9-16中任一项所述的牙科护理组合物，其中所述N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、或基于N-卤胺的颗粒是封装的。

18.一种牙科护理组合物，所述组合物包含：至少一种N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、或基于N-卤胺的颗粒，其量为所述组合物的0.1重量%-10重量%；以及药学上可接受的载体，用于从对象的牙齿表面去除牙垢。

19.根据权利要求18所述使用的牙科护理组合物，其中所述牙垢是熟牙垢。

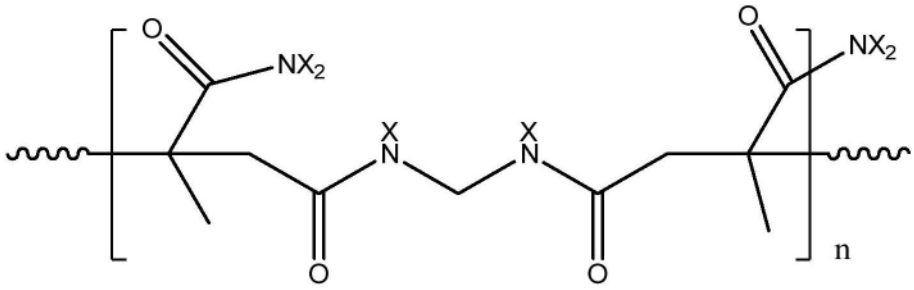
20.根据权利要求18或19所述使用的牙科护理组合物，其中所述N-卤胺化合物包括卤代伯胺、卤代仲胺、卤代酰胺或卤代脲。

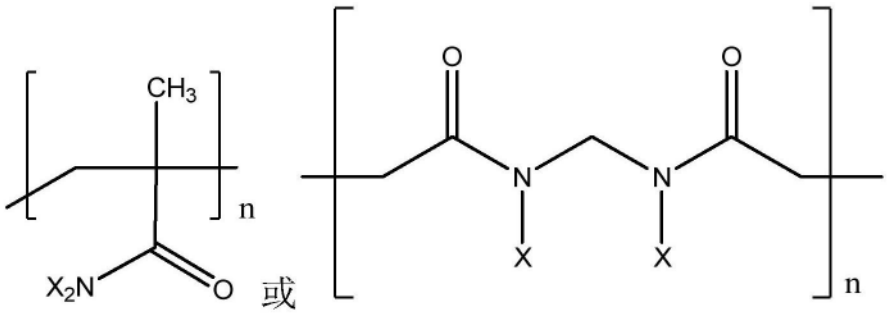
21.根据权利要求18或19所述使用的牙科护理组合物，其中所述基于N-卤胺的颗粒呈核/壳硅石卤胺-脲颗粒的形式，由以下结构表示：



其中X独立地为卤化物，且k介于1-10之间。

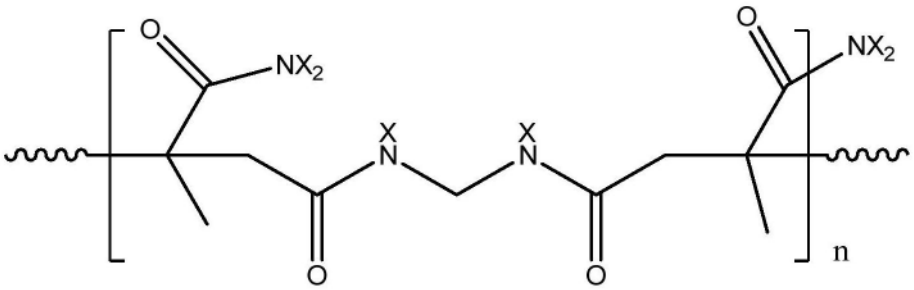
22.根据权利要求18或19所述使用的牙科护理组合物，其中所述N-卤胺聚合物由以下结构表示：

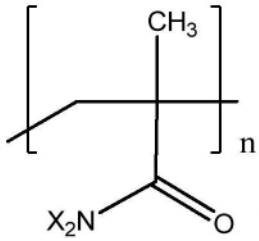
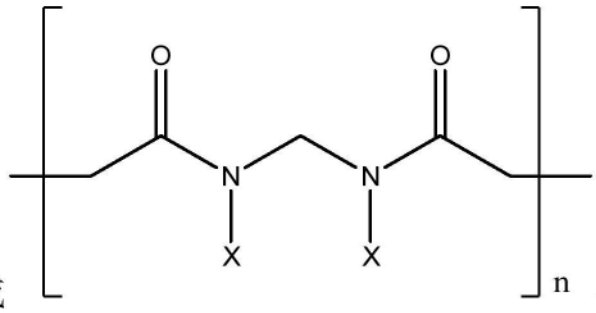




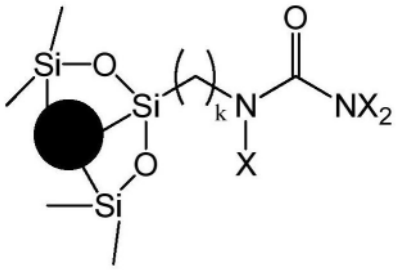
其中X独立地为卤化物，且n介于2-100之间。

23.一种牙科护理组合物，所述组合物包含：基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒，其量为所述组合物的0.1-10重量%；以及药学上可接受的载体，其中基于N-卤胺的聚合物以下结构表示：




或

基于N-卤胺的颗粒；

呈由以下结构表示的核/壳硅石卤胺-脲颗粒的形式：



其中X独立地为卤化物，且k介于1-10之间，

用于治疗或预防龋齿和/或用于治疗或预防种植体周围炎或牙周疾病。

24.根据权利要求18、19、21和23中任一项所述使用的牙科护理组合物，其中所述基于N-卤胺的颗粒是纳米颗粒或微米颗粒。

25.根据权利要求18、19、22和23中任一项所述使用的牙科护理组合物，其中所述基于N-卤胺的聚合物是纳米颗粒或微米颗粒。

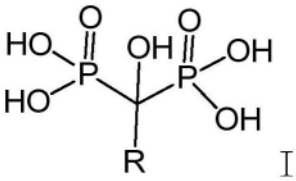
26.根据权利要求21-23中任一项所述的牙科护理组合物，其中所述卤化物是氯化物。

27.根据权利要求18-26中任一项所述使用的牙科护理组合物，其中所述组合物还包含至少一种聚膦酸或其盐，其量为所述组合物的0.05重量％-30重量％。

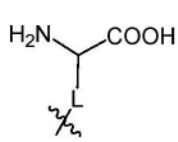
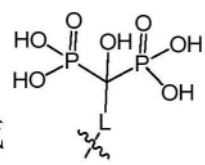
28.根据权利要求27所述使用的牙科护理组合物，其中所述聚膦酸包括双膦酸化合物、四膦酸化合物、聚合膦酸、聚合双膦酸或聚合四膦酸。

29.根据权利要求27-28所述使用的牙科护理组合物，其中所述聚膦酸或其盐是纳米颗粒或微米颗粒。

30.根据权利要求27-29中任一项所述使用的牙科护理组合物，其中所述聚膦酸由式I的结构或其盐表示：


I；

其中，

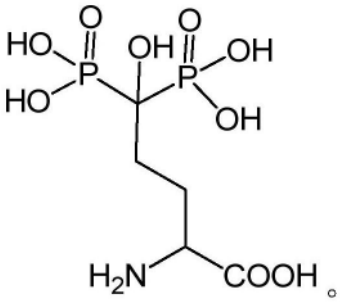
R为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基；

或

；

L为烷基、烷基芳基、炔基、芳基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链；其中

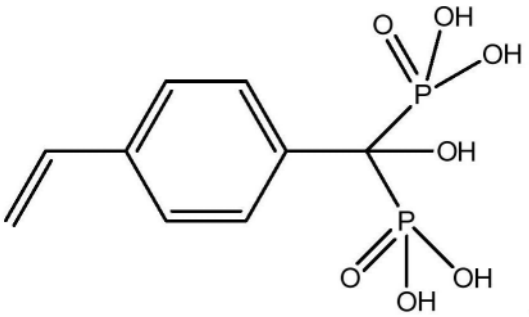
氨基酸的侧链连接至碳;且

其中所述烷基、烷基芳基、炔基、芳基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链各自是取代或未取代的。

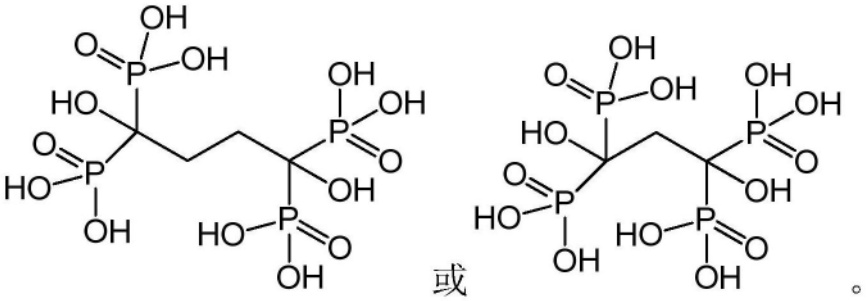
31.根据权利要求30所述使用的牙科护理组合物,其中所述聚膦酸是由以下结构(γ-Glu-BP)表示的双膦酸化合物或其盐:



32.根据权利要求27-29中任一项所述使用的牙科护理组合物,其中所述聚膦酸是基于由以下结构表示的双膦酸单体的聚合双膦酸或其碱盐



33.根据权利要求27-30中任一项所述使用的牙科护理组合物,其中所述聚膦酸为由以下结构(琥珀酰基四膦酸(-SUTP)或其碱盐或丙二酰基四膦酸或其碱盐表示的四膦酸化合物:

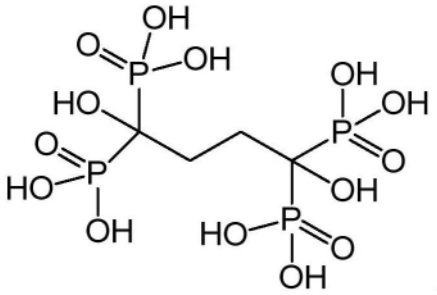


34.根据权利要求27-33中任一项所述的牙科护理组合物,其中所述聚膦酸或其盐是封装的。

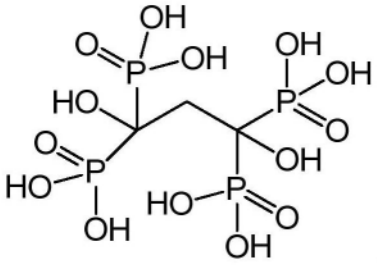
35.根据权利要求18-34中任一项所述的牙科护理组合物,其中所述N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、或基于N-卤胺的颗粒是封装的。

36.根据权利要求1-35中任一项所述的牙科护理组合物,其中所述组合物被配制成溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、泡沫、牙膏、漱口水、牙托、牙填充物、洁牙剂、可溶解或不可溶解的薄膜、可溶解或不可溶解的牙条、作为可食用的成膜剂、滴剂、香口胶、或作为牙科种植体上的涂层。

37.一种由以下结构表示的琥珀酰基四膦酸化合物或其碱盐:



38.一种由以下结构表示的丙二酰基四膦酸化合物或其碱盐：



39.一种组合物，其包含根据权利要求37或38所述的琥珀酰基或丙二酰基四膦酸化合物或其碱盐以及药学上可接受的载体。

用于去除牙垢的膦酸和N-卤胺组合物

技术领域

[0001] 本文提供了用于牙科护理的包含膦酸、N-卤胺或其组合的组合物和方法。特别是用于去除牙垢(结石)。

背景技术

[0002] 牙结石(牙垢)是一种固体物质,是由于菌斑在牙齿上积聚而变硬(钙化)。

[0003] 牙菌斑自然生长在牙齿表面,并且通过作为定植屏障形成外源微生物的宿主防御口的一部分。这种屏障效应被称为抗定植化。菌斑含有大约80%的水和20%的固体。菌斑干重的大约一半是细菌和唾液蛋白。除了高蛋白质浓度、碳水化合物和脂质外,菌斑基质中约有25%的菌斑干重。

[0004] 牙结石(牙垢)是一种硬化的表面,并且为菌斑粘附提供了更多的表面积。更多的菌斑可意味着更多的牙周疾病、口臭和龋齿。因此,去除结石是长期口腔健康的重要一步。牙垢的另一个缺点是,由于其多孔性,它很容易吸收污渍。

[0005] 牙菌斑不受控制的细菌会在牙齿和龈下表面形成口腔生物膜。它可能诱发局部炎症(牙龈炎),并进一步发展为牙周疾病。多种口腔细菌诸如变形链球菌和牙龈卟啉单胞菌参与了龋齿和牙周炎的发病机制。通常细菌感染与念珠菌病(白色念珠菌)有关。

[0006] 存在两种类型的牙结石(牙垢):(i)龈上牙垢在龈线之上形成。它是黄色或棕褐色的并且在牙齿表面上可见;以及(ii)龈下牙垢在龈线以下形成,在牙齿与龈线之间的沟(裂缝)中。除非牙龈已经萎缩,否则肉眼通常看不到。

[0007] 此外,存在两个阶段的牙结石(牙垢):(i)早期(未成熟)结石(早期牙垢);和(ii)成熟结石(成熟牙垢)。

[0008] 早期结石(早期牙垢)是指早期阶段形成的结石,主要为无机水镁石$CaHPO_4.2H_2O$。早期结石在本质上比较柔软,因此可以用白色的洁牙剂和牙刷刷掉。成熟结石(成熟牙垢)是指牙垢形成结石的后期阶段,其含有至少一种中间相的磷酸八钙$Ca_4H(PO_4)_3.2H_2O$,进一步变为羟磷灰石$Ca_{10}(OH)_2(PO4)_6$和/或白磷钙石$Ca_9(PO_4)_6XPO_4$。成熟的牙垢也被称为硬牙垢。

[0009] 早期结石是白垩海绵状的钙化斑,粘附在牙齿表面。牙垢在早期相对较软,并且与牙齿表面黏结力较弱。此外,早期牙垢更易受到牙刷触碰和化学物质的干扰——诸如控制牙垢的牙膏中的成分。由于早期牙垢未经处理,故它会积累更多的钙化层,并且变得如晶体般坚硬,与牙齿表面紧密结合,且被认为是成熟的牙垢。

[0010] 一旦牙齿上形成成熟的结石,就只能由牙科专业人员去除,经常刷牙和使用牙线对去除牙石无效,而早期牙垢则更容易受到牙垢控制洁牙剂的影响。成熟牙垢是通过被称为清创的过程去除的,经由手持仪器或使用超声波设备来去除牙垢。牙结石应定期去除,以保持牙齿健康。

[0011] 如今,市面上有大量用于去除牙垢的产品(漱口水、牙膏、香口胶等),标有“控制牙垢”或“牙垢防护”的标签,然而,没有用于去除成熟结石(成熟牙垢)的商业产品。

[0012] 大量研究显示焦磷酸常用于去除牙垢的产品中，然而，本发明的发明人提出(图6-9)焦膦酸不能去除成熟牙垢。

[0013] 双膦酸是不可水解的焦磷酸类似物，对钙离子具有高亲和力，因为它们能够与钙离子生成双齿和/或三齿螯合物。因此，双膦酸会与牙本质、牙釉质和骨骼产生强烈的相互作用。迄今为止，经批准的双膦酸广泛用于治疗与骨碎裂相关的骨疾病，诸如骨恶性肿瘤、骨质疏松症、佩吉特氏病(Paget's disease)等。除了与骨矿物质中的钙离子有很强的亲和力外，双膦酸(尤其是含OH的那些)还能加速成骨细胞的作用，同时强烈抑制破骨细胞，从而促进骨形成。

[0014] N-卤胺是一类含有一个或多个氮-卤共价键的化合物，并且以其抗微生物活性而闻名。N-卤胺具有几个优点，包括在水溶液中的长期稳定性、特异性、低毒性、相对便宜以及高效再生携带卤素的能力。后者是区分N-卤胺与其他抗微生物剂的独特性质。

[0015] 种植体周围炎是一种累及种植体周围的软和硬组织的炎症过程，其导致支撑骨的丢失。与天然牙齿类似，细菌可以在种植体的基部，即牙龈线以下聚集。随着时间的推移，细菌会刺激牙龈组织，导致其发炎，破坏组织，并且如果不及早发现，还会导致种植体下方的骨骼结构恶化。

[0016] 牙周疾病，也被称为牙龈疾病，是一组累及牙齿周围组织的炎症疾患。一般是由于口腔内的细菌感染了牙齿周围的组织

[0017] 本文提供了一种聚膦酸(双膦酸、四膦酸、聚合膦酸)和/或N-卤胺用于去除结石(牙垢)，特别是去除成熟结石(成熟牙垢)而不需要牙科专业人员的有效用途。此外，本发明的组合物还治疗并预防龋齿或治疗种植体周围炎或牙周疾病。

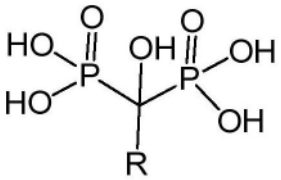
发明内容

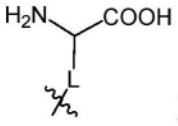
[0018] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：至少一种聚膦酸或其盐，其量为所述组合物的0.05重量%-30重量%；以及药学上可接受的载体；用于从对象的牙齿表面去除成熟牙垢。在另一实施方案中，牙科护理组合物还包含N-卤胺。

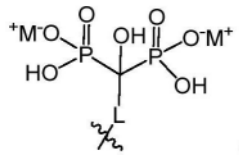
[0019] 在一个实施方案中，本发明的牙科护理组合物包含聚膦酸或其盐，其中所述聚膦酸包括双膦酸化合物、四膦酸化合物、聚合膦酸、聚合双膦酸或聚合四膦酸。

[0020] 在一个实施方案中，聚膦酸呈纳米颗粒或微米颗粒形式。

[0021] 在一个实施方案中，本发明的牙科护理组合物包含由以下结构表示的聚膦酸或其盐：

[0022] 

[0023] 其中R为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基；  或

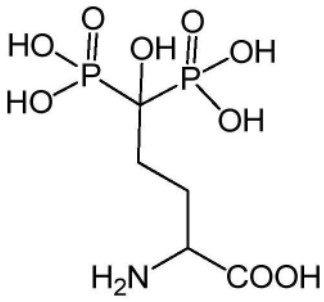


并且

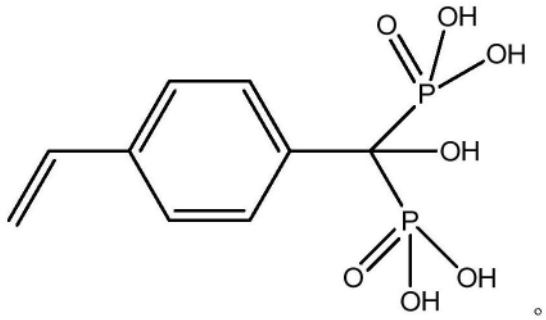
;

[0024] L为烷基、烷基芳基、炔基、芳基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链;其中氨基酸的侧链连接至碳;其中所述烷基、芳基、烷基芳基、炔基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链各自是取代或未取代的。

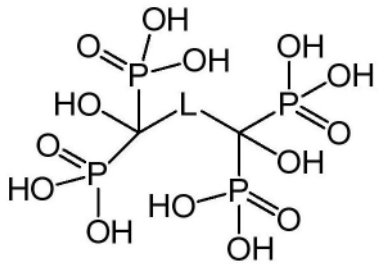
[0025] 在另一实施方案中,聚膦酸是由以下结构(γ-Glu-BP)表示的双膦酸化合物或其盐:

[0026] 

[0027] 在另一实施方案中,聚膦酸是聚合双膦酸,其包含由以下结构表示的双膦酸单体或其盐:

[0028] 

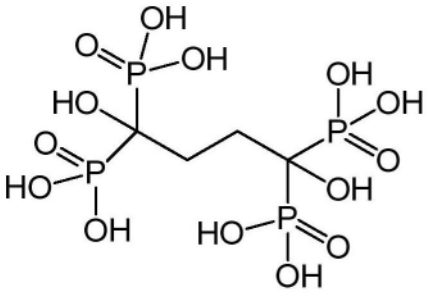
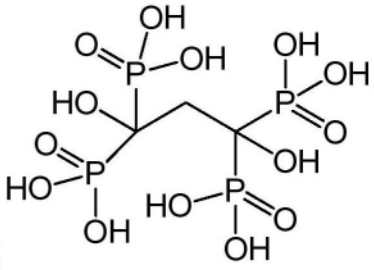
[0029] 在另一实施方案中,聚膦酸是由以下结构表示的四膦酸化合物或其盐:

[0030] 

[0031] 其中,

[0032] L为烷基、烷基芳基、炔基、芳基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链;其中氨基酸的侧链连接至碳;且其中所述烷基、芳基、烷基芳基、炔基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链是取代或未取代的

[0033] 在另一实施方案中,四膦酸化合物由以下结构表示:(琥珀酰基四膦酸(SUTP)或其碱盐;或丙二酰基四膦酸或其碱盐):

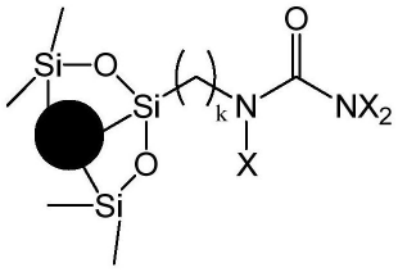
[0034]  或  。

[0035] 在另一实施方案中，牙科护理组合物还包含N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、或基于N-卤胺的颗粒，其量为所述组合物的0.1重量%-10重量%。

[0036] 在一些实施方案中，本文提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：至少一种N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、或基于N-卤胺的颗粒，其量为所述组合物的0.1重量%-10重量%；以及药学上可接受的载体，用于从对象的牙齿表面去除牙垢。在另一实施方案中，牙垢是成熟牙垢。

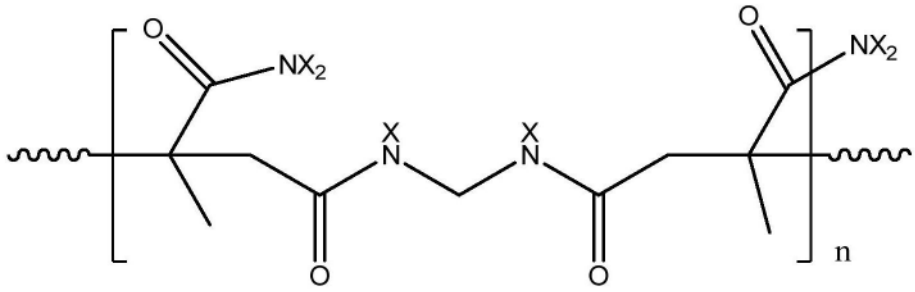
[0037] 在另一实施方案中，N-卤胺化合物包括卤代伯胺、卤代仲胺、卤代酰胺或卤代脲。

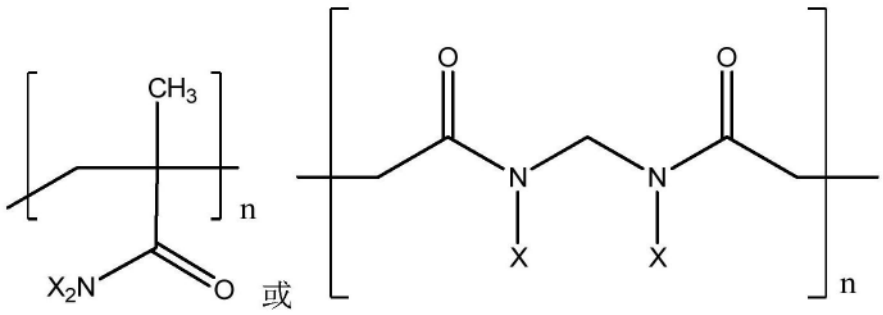
[0038] 在另一实施方案中，基于N-卤胺的颗粒呈由以下结构表示的核/壳硅石卤胺-脲颗粒的形式：

[0039] 

[0040] 其中X独立地为卤化物，且k介于1-10之间。

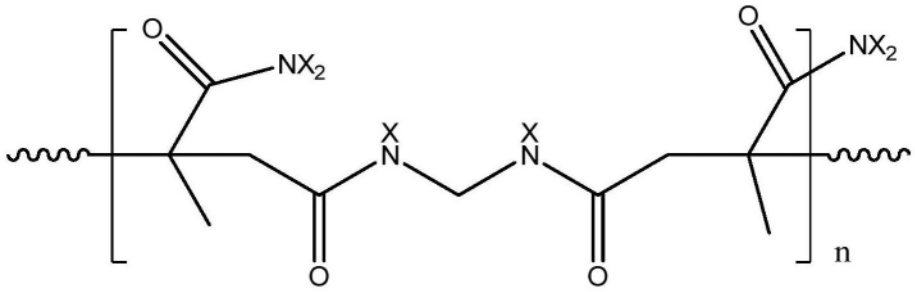
[0041] 在另一实施方案中，基于N-卤胺的聚合物由以下结构表示：

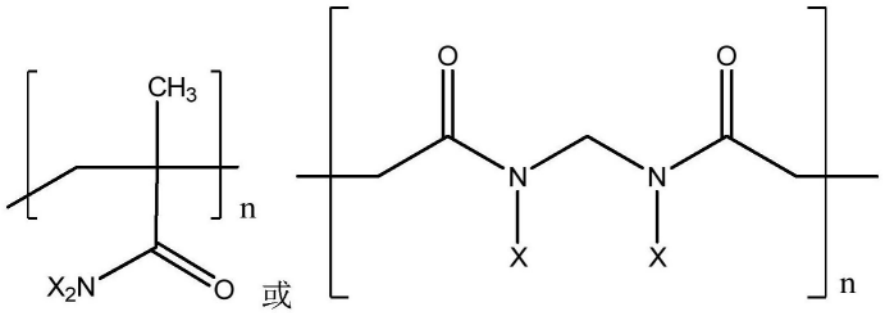


[0042] 

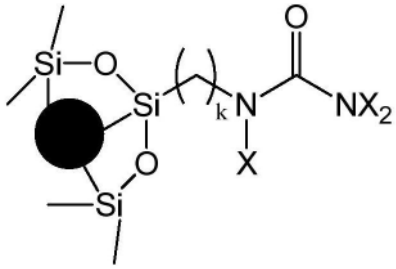
[0043] 其中X独立地为卤化物，且n介于2-100之间。

[0044] 在一些实施方案中，本文提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：至少一种基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒，其量为所述组合物的0.1-10重量％；以及药学上可接受的载体，其中基于N-卤胺的聚合物以下结构表示：

[0045] 

[0046] 

[0047] 且基于N-卤胺的颗粒呈由以下结构表示的核/壳硅石卤胺-脲颗粒的形式：

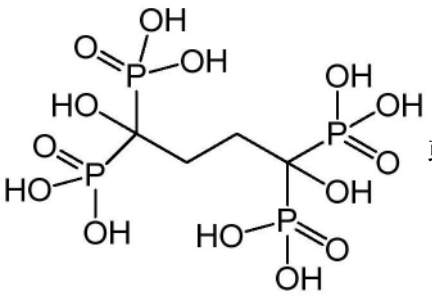
[0048] 

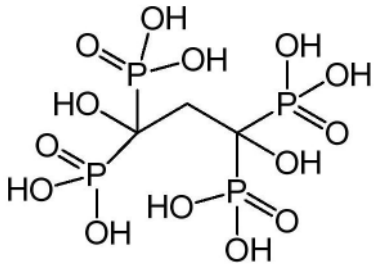
[0049] 其中X独立地为卤化物，且k介于1-10之间，

[0050] 用于治疗或预防龋齿和/或用于治疗或预防种植体周围炎或牙周疾病。

[0051] 在另一实施方案中，牙科护理组合物包含如本文所提供的N-卤胺和如本文所提供的聚膦酸或其盐。

[0052] 在一个实施方案中，本文提供的牙科护理组合物被配制成溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、泡沫、牙膏、漱口水、牙托、牙填充物、洁牙剂、可溶解或不可溶解的薄膜、可溶解或不可溶解的牙条、作为可食用的成膜剂、滴剂、香口胶、或作为牙科种植体上的涂层。

[0053] 在一个实施方案中，本发明提供一种由以下结构表示的琥珀酰基四膦酸化合物或其碱盐：  或由以下结构表示的丙二酰基四膦酸化合物或其碱盐：

[0054] 

[0055] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，其包含本发明的琥珀酰基或丙二酰基四膦酸化合物或其碱盐以及药学上可接受的载体。

附图说明

[0056] 被视为本发明的主题在说明书的结论部分特别指出并明确要求进行保护。然而，在结合附图阅读时，通过参考以下详细描述，可以最好地理解本发明(对组织和操作方法来说皆是如此)及其目的、特征和优点，在附图中：

[0057] 图1A-1D示出了在用10mg/mL琥珀酰基四膦酸，SUTP(图1A：处理之前；图1B：处理之后)；和1mg/mL SUTP(图1C：处理之前；图1D处理之后)处理之前及之后具有成熟牙垢的牙齿的图片。

[0058] 图2A-2B示出了在用聚(苯乙烯基双膦酸)NP(聚(StBP)NP)处理(1mg/ml)之前(图2A)及之后(图2B)具有成熟牙垢的人牙齿的图片

[0059] 图3A-3B示出了在用γ-Glu-BP处理(1mg/ml)之前(图3A)及之后(图3B)具有成熟牙垢的人牙齿的图片。

[0060] 图4A-4D示出了在用7.5mM Si-Urea-Cl NP(图4A：处理之前；和图4B：处理之后)和2mM Si-Urea-Cl NPs(图4C：处理之前；和图4D：处理之后)处理之前及之后具有成熟牙垢的牙齿的图片。

[0061] 图5A-5D示出了在用20mM PMAA-Cl(图5A：处理之前；图5B：处理之后)；和2mM PMAA-Cl(图5C：处理之前；图5D处理之后)处理之前及之后具有成熟牙垢的牙齿的图片。

[0062] 图6示出了在用1mg/ml浓度的琥珀酰基四膦酸(SUTP)处理之前及之后具有成熟牙垢的牙齿的图片。

[0063] 图7示出了在用1mg/ml浓度的四碱式焦磷酸钠处理之前及之后具有成熟牙垢的牙齿的图片。

[0064] 图8示出了在用1mg/ml浓度的二碱式焦磷酸钠处理之前及之后具有成熟牙垢的牙齿的图片。

[0065] 图9A-9C示出了在刷牙之后三种溶液的图片：SUTP溶液(图9A)、二碱式焦磷酸钠溶液(图9B)和四碱式焦磷酸钠溶液(图9C)，浓度为(1mg/ml)。

[0066] 此外，应了解，为了说明简单且清楚起见，图中所示的元件未必按比例绘制。例如，为了清楚起见，一些要素的尺寸可以相对于其他的要素放大。此外，在认为适当的情况下，参考数字可以在图之间重复，以表示相应或类似的元素。

具体实施方式

[0067] 在以下详细描述中，陈述了多个具体细节，以提供对本发明的透彻理解。然而，本

领域的技术人员将理解可在不具有这些具体细节的情况下实施本发明。在其他情况下，并未对熟知的方法、程序以及组分进行详细描述，以免使本发明模糊。

[0068] 组合物

[0069] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：至少一种聚膦酸或其盐、N-卤胺或其组合；或含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物；以及药学上可接受的载体。

[0070] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：至少一种聚膦酸或其盐、N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、基于N-卤胺的颗粒或其任何组合；或含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物；以及药学上可接受的载体。

[0071] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含至少一种聚膦酸或其盐，及药学上可接受的载体。在另一实施方案中，聚膦酸包括双膦酸化合物、四膦酸化合物、聚合膦酸、聚合双膦酸或聚合四膦酸。

[0072] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含四膦酸化合物或其碱盐和双膦酸化合物或其盐。

[0073] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含四膦酸化合物或其碱盐和聚合双膦酸或其盐。

[0074] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含至少一种聚膦酸或其盐及药学上可接受的载体。

[0075] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含至少一种N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、基于N-卤胺的颗粒或其组合，以及药学上可接受的载体。

[0076] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含至少一种聚膦酸和N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、基于N-卤胺的颗粒中的至少一者；以及药学上可接受的载体。

[0077] 本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物，以及药学上可接受的载体。

[0078] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：至少一种聚膦酸、N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、基于N-卤胺的颗粒或其组合；或含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物；以及药学上可接受的载体，用于从对象的牙齿表面去除牙垢。在另一实施方案中，牙垢是早期且成熟的牙垢。在另一实施方案中，牙垢是成熟的牙垢。

[0079] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：至少一种聚膦酸或其盐、N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、基于N-卤胺的颗粒；或含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物；以及药学上可接受的载体，用于从对象的牙齿表面去除成熟牙垢，其中所述聚膦酸包括双膦酸化合物、四膦酸化合物、聚合膦酸、聚合双膦酸或聚合四膦酸。

[0080] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：至少一种聚膦酸或其盐，其量为所述组合物的0.05重量％-30重量％；以及药学上可接受的载体；用于从对象的牙齿表面去除成熟牙垢。在一个实施方案中，聚膦酸包括双膦酸化合物、四膦酸化合物、聚合膦酸、聚合双膦酸或聚合四膦酸。

[0081] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：至少一种聚膦酸或其盐，其量为所述组合物的0.05重量%-10重量%；以及药学上可接受的载体；用于从对象的牙齿表面去除成熟牙垢。在一个实施方案中，聚膦酸包括双膦酸化合物、四膦酸化合物、聚合膦酸、聚合双膦酸或聚合四膦酸。

[0082] 在另一实施方案中，本文提供的聚膦酸或其盐呈纳米颗粒或微米颗粒形式。

[0083] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：至少一种N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒，其量为所述组合物的0.1重量%-10重量%；以及药学上可接受的载体；用于从对象的牙齿表面去除牙垢。

[0084] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：至少一种N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、或基于N-卤胺的颗粒或其组合；或

[0085] 至少一种聚膦酸与N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒的组合；或

[0086] 含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物；以及药学上可接受的载体，用于从对象的牙齿表面去除牙垢。在另一实施方案中，牙垢是成熟的牙垢。

[0087] 本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含至少一种N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、或基于N-卤胺的颗粒或其组合；或

[0088] 至少一种聚膦酸化合物与N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒的组合；或

[0089] 含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物；以及药学上可接受的载体，用于治疗或预防龋齿。本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含至少一种N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、或基于N-卤胺的颗粒或其组合；或

[0090] 至少一种聚膦酸化合物与N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒的组合；或

[0091] 含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物；以及药学上可接受的载体，用于治疗或预防种植体周围炎。

[0092] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含至少一种N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、或基于N-卤胺的颗粒或其组合；或

[0093] 至少一种聚膦酸化合物与N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒的组合；或

[0094] 含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物；以及药学上可接受的载体，用于治疗或预防牙周疾病。

[0095] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含至少一种聚膦酸或其盐以及药学上可接受的载体，用于(i)从对象的牙齿表面去除牙垢(结石)；或(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)。

[0096] 在另一实施方案中，所述牙科护理组合物包含至少一种聚膦酸或其盐以及药学上可接受的载体，用于从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)。

[0097] 在另一实施方案中，所述牙科护理组合物包含至少一种聚膦酸或其盐以及药学上可接受的载体，用于从对象的牙齿表面去除磷酸八钙$Ca_4H(PO_4)_3.2H_2O$、羟磷灰石$Ca_{10}(OH)_2(PO4)_6$、白磷钙石$Ca_9(PO_4)_6XPO_4$或其任何组合。.在另一实施方案中，所述牙科组合物还包含

N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、基于N-卤胺的颗粒或其组合。

[0098] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含四膦酸化合物或其碱盐和双膦酸化合物或其盐，以及药学上可接受的载体，用于从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)。

[0099] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含四膦酸化合物或其碱盐和聚合双膦酸或其盐，以及药学上可接受的载体，用于从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)。

[0100] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、基于N-卤胺的颗粒或其组合，以及药学上可接受的载体，用于(i)从对象的牙齿表面去除牙垢；(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)；(iii)治疗或预防龋齿；(iv)治疗或预防种植体周围炎；或(v)治疗或预防牙周疾病。每种代表本发明的单独实施方案。在另一实施方案中，牙科组合物还包含聚膦酸。

[0101] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：N-卤胺及聚膦酸或其盐；以及药学上可接受的载体，用于(i)从对象的牙齿表面去除牙垢；(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)；(iv)治疗或预防龋齿；(v)治疗或预防种植体周围炎；或(vi)治疗或预防牙周疾病；每种代表本发明的单独实施方案。

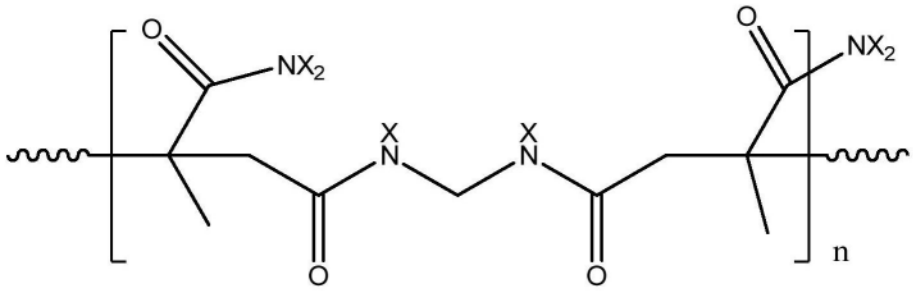
[0102] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，其包含：含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物；以及药学上可接受的载体，用于(i)从对象的牙齿表面去除牙垢；(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)；(iii)治疗或预防龋齿；(iv)治疗或预防种植体周围炎；或(v)治疗或预防牙周疾病；每种代表本发明的单独实施方案。

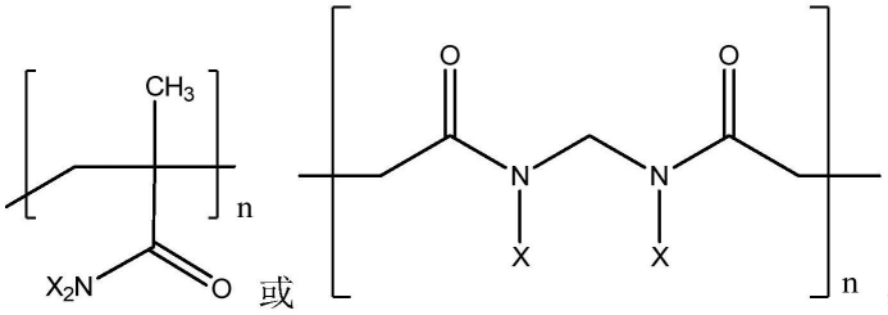
[0103] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，其包含：至少一种聚膦酸或其盐、N-卤胺或其组合；或含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物；以及药学上可接受的载体，用于(i)从对象的牙齿表面去除牙垢；(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)；(iii)治疗或预防龋齿；(iv)治疗或预防种植体周围炎；或(v)治疗或预防牙周疾病。每种代表本发明的单独实施方案。

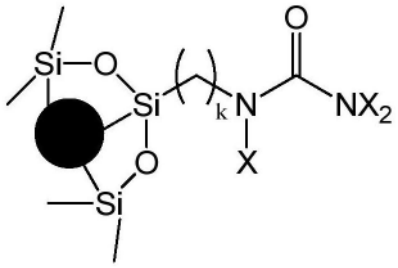
[0104] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、基于N-卤胺的颗粒或其组合，以及药学上可接受的载体，用于(i)从对象的牙齿表面去除牙垢；(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)；(iii)治疗或预防龋齿；(iv)治疗或预防种植体周围炎；或(v)治疗或预防牙周疾病。每种代表本发明的单独实施方案。在另一实施方案中，牙科组合物还包含聚膦酸。

[0105] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、基于N-卤胺的颗粒或其组合，以及药学上可接受的载体，用于治疗或预防种植体周围炎或治疗或预防牙周疾病。每种代表本发明的单独实施方案。在另一实施方案中，牙科组合物还包含聚膦酸或其盐。

[0106] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，其包含基于N-卤胺的聚合物、基于N-卤胺的颗粒或其组合，以及药学上可接受的载体，其中基于N-卤胺的聚合物由以下结构表示：

[0107] 

[0108]  基于N-卤胺的颗粒呈由以下结构表示的核/壳硅石卤胺-脲颗粒的形式：

[0109] 

[0110] 其中X为卤化物且k介于1-10之间，

[0111] 用于(i)从对象的牙齿表面去除牙垢；(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)；(iii)治疗或预防龋齿；(iv)治疗或预防种植体周围炎；或(v)治疗或预防牙周疾病。每种代表本发明的单独实施方案。在另一实施方案中，牙科组合物还包含聚膦酸或其盐。

[0112] 在一些实施方案中，本发明的牙科护理组合物是用于从牙齿表面去除成熟牙垢。在一些实施方案中，本发明的牙科护理组合物是用于从牙齿表面去除或分解磷酸八钙$Ca_4H(PO_4)_3.2H_2O$。在一些实施方案中，本发明的牙科护理组合物是用于去除或分解羟磷灰石$Ca_{10}(OH)_2(PO4)_6$和/或白磷钙石$Ca_9(PO_4)_6XPO_4$。

[0113] 在一些实施方案中，用本发明的牙科护理组合物去除牙垢是指去除龈上牙垢。在一些实施方案中，用本发明的牙科护理组合物去除牙垢是指去除龈下牙垢。

[0114] 在一些实施方案中，用本发明的牙科护理组合物去除成熟牙垢是指去除龈上成熟牙垢。在一些实施方案中，用本发明的牙科护理组合物去除成熟牙垢是指去除龈下成熟牙垢。

[0115] 如本文所用的术语“牙周疾病”也称为牙龈疾病，是一组累及牙齿周围组织的炎症疾患。一般是由于口腔内的细菌感染了牙齿周围的组织。牙周疾病还包括牙龈炎或牙周炎。

[0116] 在一个实施方案中，种植体周围炎疾病是累及牙科种植体周围的软和硬的牙龈组织的炎症疾患。与天然牙齿类似，细菌可以在种植体的基部，即牙龈线以下聚集。随着时间的推移，细菌会刺激牙龈组织，导致其发炎，破坏组织，并且如果不及早发现，还会导致种植体下方的骨骼结构恶化。

[0117] 在另一实施方案中，本文提供的组合物及其使用方法包含介于0.01重量%-10重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05重量%-30重量%之间的聚膦酸。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05重量%-60重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05重量%-2重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05重量%-0.5重量%之间的聚膦酸。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-0.5重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-1重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-0.2重量%之间的聚膦酸。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-0.3重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-0.4重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-0.6重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-0.7重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-0.8重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-0.9重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05重量%-0.2重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05重量%-0.3重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05重量%-0.4重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05重量%-0.6重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05重量%-0.7重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05重量%-0.8重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05重量%-0.9重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于1%重量%-3重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于1%重量%-5重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05%重量%-1.5重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1%重量%-1.5重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于3%重量%-10重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于1%重量%-7.5重量%之间的聚膦酸。在另一实施方案中，组合物包含介于2%重量%-5重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于1%重量%-5重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于4%重量%-8重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于3%重量%-10重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于5%重量%-10重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.5重量%-10重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05%重量%-7.5重量%之间的聚膦酸。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05%重量%-10重量%之间的聚膦酸。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05%重量%-20重量%之间的聚膦酸。在另一实施方案中，组合物包含介于0.05%重量%-25重量%之间的聚膦酸。在另一实施方案中，组合物包含介于1%重量%-20重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于2%重量%-10重量%之间的聚膦酸。在另一实施方案中，组合物包含介于2%重量%-20重量%之间的聚膦酸。在另一实施方案中，组合物包含介于5%重量%-30重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于10%重量%-12重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于15重量%-20重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于12重

量%-20重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于20重量%-30重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于30%重量%-40重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含介于40%重量%-50重量%之间的聚膦酸或其盐。在另一实施方案中，组合物包含0.01重量%、0.02重量%、0.03重量%、0.0.4重量%、0.05重量%、0.06重量%、0.07重量%、0.08重量%、0.09重量%、0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%、1.0重量%、1.1重量%、1.2重量%、1.3重量%、1.4重量%、1.5重量%、1.6重量%、1.7重量%、1.8重量%、1.9重量%、2重量%、2.1重量%、2.2重量%、2.3重量%、2.4重量%、2.5重量%、2.6重量%、2.7重量%、2.8重量%、2.9重量%、3.0重量%、3.1重量%、3.2重量%、3.3重量%、3.4重量%、3.5重量%、3.6重量%、3.7重量%、3.8重量%、3.9重量%、4.0重量%、4.1重量%、4.2重量%、4.3重量%、4.4重量%、4.5重量%、4.6重量%、4.7重量%、4.8重量%、4.9重量%、5.0重量%、5.1重量%、5.2重量%、5.3重量%、5.4重量%、5.5重量%、5.6重量%、5.7重量%、5.8重量%、5.9重量%、6.0重量%、6.1重量%、6.2重量%、6.3重量%、6.4重量%、6.5重量%、6.6重量%、6.7重量%、6.8重量%、6.9重量%、7.0重量%、7.1重量%、7.2重量%、7.3重量%、7.4重量%、7.5重量%、7.6重量%、7.7重量%、7.8重量%、7.9重量%、8.0重量%、8.1重量%、8.2重量%、8.3重量%、8.4重量%、8.5重量%、8.6重量%、8.7重量%、8.8重量%、8.9重量%、9.0重量%、9.1重量%、9.2重量%、9.3重量%、9.4重量%、9.5重量%、9.6重量%、9.7重量%、9.8重量%、9.9重量%、10.0重量%、11重量%、11.5重量%、12重量%、12.5重量%、13重量%、13.5重量%、14重量%、14.5重量%、15重量%、15.5重量%、16重量%、16.5重量%、17重量%、17.5重量%、18重量%、18.5重量%、19重量%、19.5重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%的聚膦酸或其盐或其任何范围。每种代表本发明的单独实施方案。

[0118] 在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-10重量%之间的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-2重量%之间的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。在另一实施方案中，组合物包含介于0.5重量%-10重量%之间的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。在另一实施方案中，组合物包含介于0.5重量%-2重量%之间的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-0.5重量%之间的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-1重量%之间的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。在另一实施方案中，组合物包含介于1重量%-3重量%之间的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。在另一实施方案中，组合物包含介于1重量%-5重量%之间的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-1.5重量%之间的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。在另一实施方案中，组合物包含介于0.1重量%-1.5重量%之间的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。

[0119] 在另一实施方案中，组合物包含介于2重量%-5重量%之间的N-卤胺化合物、基于

N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。在另一实施方案中，组合物包含介于4重量%-8重量%之间的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。在另一实施方案中，组合物包含介于3重量%-10重量%之间的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。在另一实施方案中，组合物包含介于5重量%-10重量%之间的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。在另一实施方案中，组合物包含0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%、1.0重量%、1.1重量%、1.2重量%、1.3重量%、1.4重量%、1.5重量%、1.6重量%、1.7重量%、1.8重量%、1.9重量%、2重量%、2.1重量%、2.2重量%、2.3重量%、2.4重量%、2.5重量%、2.6重量%、2.7重量%、2.8重量%、2.9重量%、3.0重量%、3.1重量%、3.2重量%、3.3重量%、3.4重量%、3.5重量%、3.6重量%、3.7重量%、3.8重量%、3.9重量%、4.0重量%、4.1重量%、4.2重量%、4.3重量%、4.4重量%、4.5重量%、4.6重量%、4.7重量%、4.8重量%、4.9重量%、5.0重量%、5.1重量%、5.2重量%、5.3重量%、5.4重量%、5.5重量%、5.6重量%、5.7重量%、5.8重量%、5.9重量%、6.0重量%、6.1重量%、6.2重量%、6.3重量%、6.4重量%、6.5重量%、6.6重量%、6.7重量%、6.8重量%、6.9重量%、7.0重量%、7.1重量%、7.2重量%、7.3重量%、7.4重量%、7.5重量%、7.6重量%、7.7重量%、7.8重量%、7.9重量%、8.0重量%、8.1重量%、8.2重量%、8.3重量%、8.4重量%、8.5重量%、8.6重量%、8.7重量%、8.8重量%、8.9重量%、9.0重量%、9.1重量%、9.2重量%、9.3重量%、9.4重量%、9.5重量%、9.6重量%、9.7重量%、9.8重量%、9.9重量%、10.0重量%的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。每种代表本发明的单独实施方案。

[0120] 在另一实施方案中，本发明的组合物包含0.05%-30%w/w的聚膦酸或其盐和0.01%-10%w/w的N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒。

[0121] 在一些实施方案中，牙科护理组合物包含聚膦酸、和N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒，其中N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒的量介于0.1重量%-10重量%的所述组合物之间。

[0122] 术语“牙垢”或“结石”或“牙结石”意指菌斑成熟所形成的牙齿表面部分矿化的沉积物。牙垢是无机盐沉积物，主要由碳酸钙和磷酸盐与细菌、食物残渣和脱落的上皮细胞混合而成。

[0123] 术语“成熟结石”、“成熟牙垢”意指形成结石的后期阶段，其含有以下中的至少一种：磷酸八钙$Ca_4H(PO_4)_3.2H_2O$、羟磷灰石$Ca_{10}(OH)_2(PO4)_6$和/或白磷钙石$Ca_9(PO_4)_6XPO_4$。在另一实施方案中，成熟牙垢也称为硬牙垢。在另一实施方案中，成熟牙垢是指需要通过被称为清创的过程，经由手持仪器或使用超声波设备来去除的牙垢。

[0124] 本发明的组合物用于去除或分解结石或牙垢。在一个实施方案中，本发明的组合物用于去除成熟结石(成熟牙垢)。可以通过任何已知的方法将组合物施加到牙齿上。本文提供的组合物被配制成洁牙剂(包括牙膏)、凝胶、漱口水、可溶解或不可溶解的薄膜、可溶解或不可溶解的牙条、作为可食用的成膜剂、滴剂和香口胶、喷雾剂、牙齿磨料(tooth filer)、牙托、溶液、糊剂、泡沫、牙膏或牙填充物。

[0125] 在另一实施方案中，组合物被配制成糖衣丸、锭剂、可溶解的锭剂、滴剂或香口胶。在另一实施方案中，本发明的组合物用作牙科种植体上的涂层。

[0126] 在另一实施方案中，本发明的组合物被配制成牙膏、口腔凝胶、膏药(例如牙科敷料)糊剂、漱口水、喷雾剂、洁牙剂、牙粉、口腔清洗剂、香口胶、锭剂或浸渍牙线或牙刷、牙齿硬化剂。本发明组合物也可以可溶解和不可溶解的薄膜来提供。在其他实施方案中，本发明的组合物是溶液、糊剂、凝胶、漱口水或霜剂。

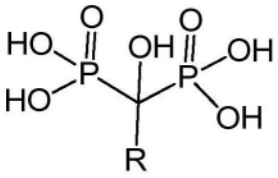
[0127] 在一些实施方案中，聚膦酸或其盐、N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物、N-卤胺颗粒或含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物在本文中被称为结石去除剂。在其他实施方案中，本发明的结石去除剂是颗粒。在其他实施方案中，本发明的结石去除剂是封装的。在其他实施方案中，本发明的结石去除剂是聚合的。

[0128] 聚膦酸

[0129] 术语“聚膦酸”在本文中是指双膦酸或其盐、三膦酸或其盐、四膦酸或其盐、聚合双膦酸或其盐、聚合三膦酸或其盐、聚合四膦酸或其盐或更多。

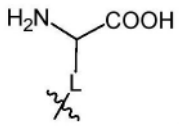
[0130] 在另一实施方案中，本发明的牙科护理组合物包含聚膦酸，其中聚膦酸包括双膦酸化合物、四膦酸化合物、聚合膦酸、或聚合双膦酸、或聚合四膦酸。在一些实施方案中，本文提供的聚膦酸化合物是纳米颗粒或微米颗粒。

[0131] 在一些实施方案中，本发明的牙科护理组合物内的聚膦酸由式I的结构或其盐表示：

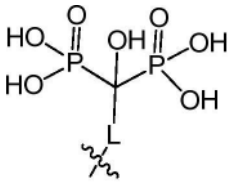
[0132] 

(I)

[0133] 其中

[0134] R为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 

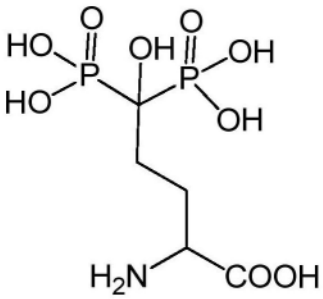
或



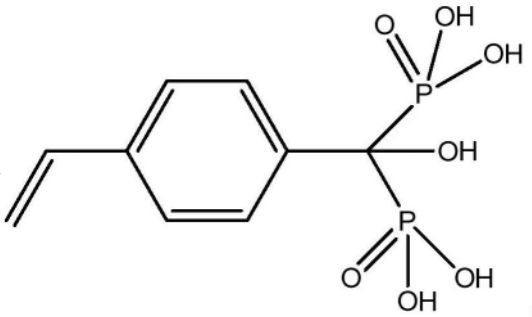
；

[0135] L为烷基、烷基芳基、炔基、芳基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链；其中氨基酸的侧链连接至碳(C-OH)；且其中所述烷基、烷基芳基、炔基、芳基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链各自是取代或未取代的。

[0136] 在其他实施方案中，聚膦酸是本发明组合物内由以下结构(γ-Glu-BP)表示的双膦酸化合物或其盐：

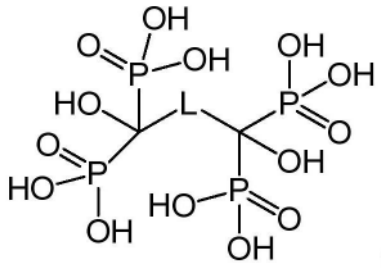
[0137] 

[0138] 在一些实施方案中,本发明的牙科护理组合物内的聚膦酸包括聚合双膦酸。

[0139] 在一些实施方案中,聚膦酸是基于由以下结构表示的双膦酸单体的聚合双膦酸或其碱盐  。

[0140] 在一些实施方案中,本发明的牙科护理组合物内的聚膦酸包含四膦酸化合物或其碱盐。

[0141] 在其他实施方案中,四膦酸化合物由以下结构表示:

[0142]  或其盐;

[0143] 其中,

[0144] L为烷基、烷基芳基、炔基、芳基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链;其中氨基酸的侧链连接至碳;且其中所述烷基、烷基芳基、炔基、芳基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链是取代或未取代的。

[0145] 在一些实施方案中,本发明的聚膦酸的L为烷基、芳基、烷基芳基、炔基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链;其中氨基酸的侧链连接至碳。在另一实施方案中,L为取代或未取代的烷基。在另一实施方案中,L为未取代的烷基。在另一实施方案中,L为取代的烷基。在另一实施方案中,L为取代或未取代的C2-C5烷基。在另一实施方案中,L为未取代的C2-C5烷基。在另一实施方案中,L为取代的C2-C5烷基。在另一实施方案中,L为取代或未取代的烷基芳基。在另一实施方案中,L为取代或未取代的炔基。在另一实施方案中,L为取代或未取代的芳基。在另一实施方案中,L为取代或未取代的烷基醚。在另一实施方案中,L为取代或未取代的烷基硫醚。在另一实施方案中,L为取代或未取代的烷基酰胺。在另一实施方案中,L为取代或未取代的烷基胺。

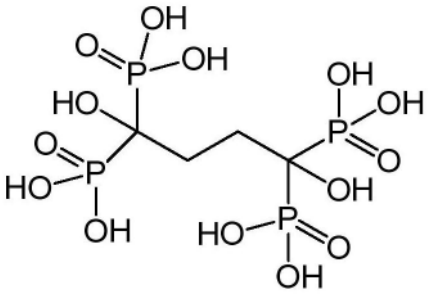
[0146] 在另一实施方案中,式I的或本文提供的双膦酸或四膦酸化合物的L为取代或未取

代的C1-C5烷基。在另一实施方案中，L为取代或未取代的C2-C5烷基。在另一实施方案中，L为取代或未取代的C2-C8烷基。在另一实施方案中，L为未取代的C2-C3烷基。在另一实施方案中，L为取代的C2-C3烷基。

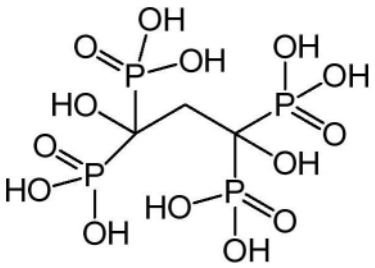
[0147] 在一些实施方案中，本发明的聚膦酸的L为烷基、芳基、烷基芳基、炔基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺、烷基胺或氨基侧链；其中所述烷基、芳基、烷基芳基、炔基、烷基醚、烷基硫醚、烷基酰胺或烷基胺是取代或未取代的。取代基选自卤基、CN、NO_2、烷基、OH、COOH、胺、羟基、烷氧基、芳氧基、烷基芳氧基、杂芳氧基、氧代、环烷基、苯基、杂芳基、杂环基、萘基、氨基、烷氨基、芳氨基、杂芳氨基、二烷氨基、二芳氨基、烷基芳氨基、烷基杂芳氨基、芳基杂芳氨基、酰基、酰氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰胺、氰基、磺酰基、磺酰基氨基、亚磺酰基、亚磺酰基氨基、硫醇、烷基硫醇、芳基硫醇或烷基磺酰基。任何取代基都可以是未取代的或进一步经上述这些取代基中的任一者取代。

[0148] 在一些实施方案中，本发明的聚膦酸是封装的。

[0149] 在另一实施方案中，四膦酸化合物由以下结构(琥珀酰基四膦酸-SUTP)或其碱盐表示：

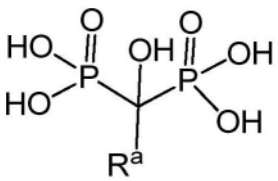
[0150] 

[0151] 在另一实施方案中，四膦酸化合物由以下结构(丙二酰基四膦酸)或其碱盐表示：

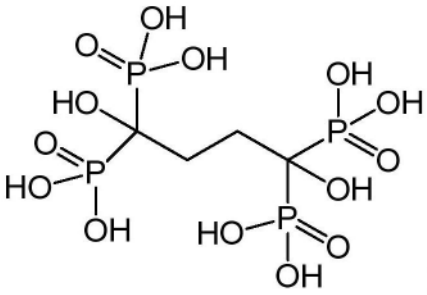
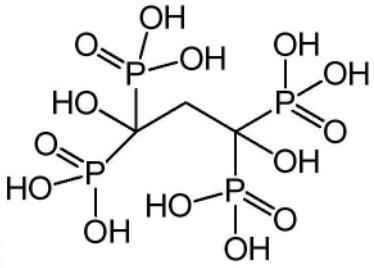
[0152]  。

[0153] 在一些实施方案中，本文提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含至少一种聚膦酸，其量为所述组合物的0.05重量%-30重量%；以及

[0154] 药学上可接受的载体；其中聚膦酸包括双膦酸化合物或四膦酸化合物；其中双膦酸由以下结构或其盐表示：

[0155] 

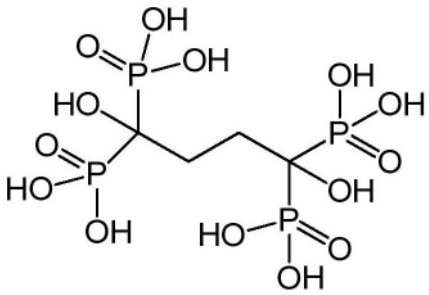
[0156] 其中R^a为氨基酸，其中氨基酸的侧链连接至碳；且其中四膦酸化合物由以下结构(琥珀酰基四膦酸(-SUTP)或其碱盐；或丙二酰基四膦酸或其碱盐表示：

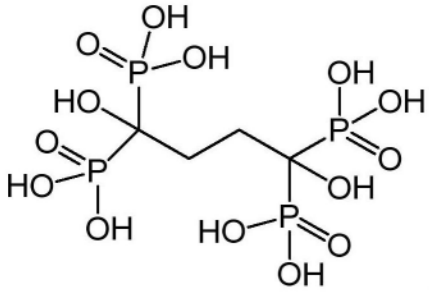
[0157]  或 

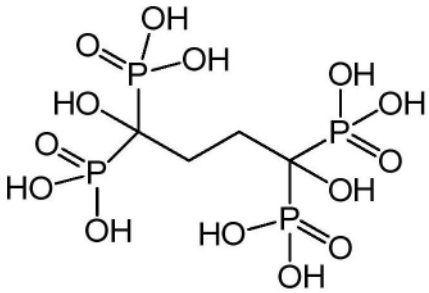
[0158] 用于从对象的牙齿表面去除牙垢。在另一实施方案中，牙垢是成熟牙垢。

[0159] 在一个实施方案中，聚磷酸的羟基可以取决于pH环境而电离。在另一实施方案中，聚磷酸的羟基的电离包括其碱盐。

[0160] 在另一实施方案中，四膦酸化合物、双膦酸化合物、聚膦酸或式I的结构的碱盐是Li+、Na+、K+、Rb+或Cs+。在另一实施方案中，碱盐是Na+。

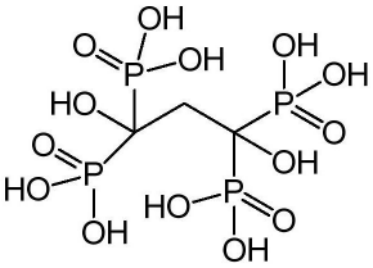
[0161] 在一个实施方案中，本发明提供了一种由以下结构表示的琥珀酰基四膦酸化合物或其碱盐： 

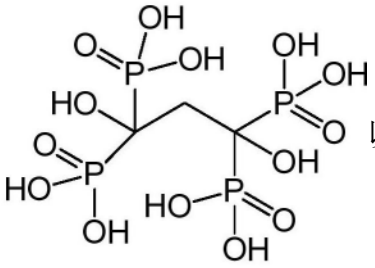
[0162] 在一个实施方案中，本发明提供了一种组合物，其包含由以下结构表示的琥珀酰基四膦酸化合物或其碱盐：  以及药学上可接受的载体。在另一实施方案中，组合物是牙科护理组合物。

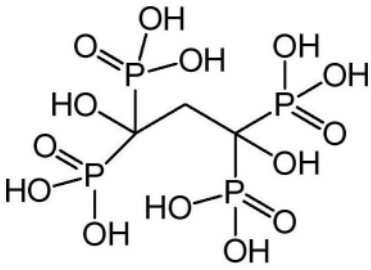
[0163] 在一个实施方案中，本发明提供了一种组合物，其包含由以下结构表示的琥珀酰基四膦酸化合物或其碱盐：  以及药学上可接受的载体，用作结石去除剂。在另一实施方案中，所述组合物用作成熟结石去除剂。

[0164] 在一个实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，其包含琥珀酰基四膦酸化合物，用于处理牙齿以供从对象的牙齿表面去除成熟牙垢。

[0165] 在一个实施方案中，本发明提供了一种由以下结构表示的丙二酰基四膦酸化合物

或其碱盐： 

[0166] 在一个实施方案中，本发明提供了一种组合物，其包含由以下结构表示的丙二酰基四膦酸化合物或其碱盐：  以及药学上可接受的载体。在另一实施方案中，组合物是牙科护理组合物。

[0167] 在一个实施方案中，本发明提供了一种组合物，其包含由以下结构表示的琥珀酰基四膦酸化合物或其碱盐：  以及药学上可接受的载体，用作结石去除剂、抗龋齿剂或其组合。

[0168] 在一个实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，其包含丙二酰基四膦酸化合物，用于处理牙齿以供从对象的牙齿表面去除牙垢。在另一实施方案中，牙垢是成熟牙垢。

[0169] N-卤胺

[0170] 如果未明确提及N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物和/或基于N-卤胺的颗粒，那么术语“N-卤胺”在本文中是指N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物和/或基于N-卤胺的颗粒。

[0171] 在另一实施方案中，“N-卤胺”是指N-卤胺化合物。在另一实施方案中，“N-卤胺”是指基于N-卤胺的聚合物。在另一实施方案中，“N-卤胺”是指基于N-卤胺的颗粒。

[0172] 在另一实施方案中，N-卤胺化合物包括卤代伯胺、卤代仲胺、卤代酰胺或卤代脲。

[0173] 在另一实施方案中，基于N-卤胺的颗粒是纳米颗粒或微米颗粒。

[0174] 在另一实施方案中，基于N-卤胺的聚合物是纳米颗粒或微米颗粒。

[0175] 在另一实施方案中，N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒是封装的。

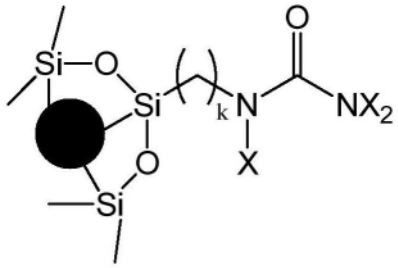
[0176] 在一些实施方案中，本发明的牙科护理组合物包含N-卤胺化合物。在其他实施方案中，N-卤胺化合物包括卤代伯胺、仲胺、季胺、伯酰胺或仲酰胺、亚胺或脲。在其他实施方案中，N-卤胺是N-氯胺。在其他实施方案中，N-卤胺是N-溴胺。在其他实施方案中，N-卤胺是

N-碘胺。在其他实施方案中,N-卤胺是N-氟胺。

[0177] N-卤胺化合物的实例包括N-氯甘氨酸、N-溴甘氨酸、N-碘甘氨酸、N-氯肌氨酸、N-溴肌氨酸、N-碘肌氨酸、N-氯α氨基异丁酸、N-氯牛磺酸、N-溴牛磺酸、N-碘牛磺酸、N-氯氨基甲磺酸N-氯乙醇胺、N-氯-N-乙酰基甘氨酸、N-溴乙醇胺、N-碘乙醇胺、N-碘-N-乙酰基甘氨酸、N-溴N-乙酰基甘氨酸、N-氯丙氨酸、N-氯β丙氨酸、N-溴β丙氨酸、N-氯丝氨酸、N-溴丝氨酸、N-碘丝氨酸、N-氯-N-苯基丙氨酸、N-氯异亮氨酸、N-氯-正缬氨酸、N-氯亮氨酸、N-溴亮氨酸、N-碘亮氨酸、N-氯脯氨酸、N-溴脯氨酸、N-碘脯氨酸、N-氯羟基脯氨酸、N-氯Ω氨基十一烷酸、N-氯天冬氨酸、N-溴天冬氨酸、N-氯谷氨酸、N-碘谷氨酸、N-氯缬氨酸、N-氯酪氨酸、N-溴-酪氨酸、N-碘酪氨酸、N-氯苏氨酸、N-氯半胱氨酸、N-氯半胱氨酸、N-氯甲硫氨酸、N-氯组氨酸、N-氯精氨酸、N-氯谷氨酰胺、N-溴谷氨酰胺、N-氯赖氨酸、N-氯γ氨基丁酸、N-氯α,ε二氨基庚二酸、N-氯-鸟氨酸、N-氯羟基赖氨酸、N-氯邻氨基苯甲酸、N-氯对氨基苯甲酸、N-氯磺胺酸、N-氯苯基氨磺酸、N-氯氨基丙磺酸、N-氯-丙醇胺、N-氯-二乙醇胺、N-氯乙二胺四乙酸。

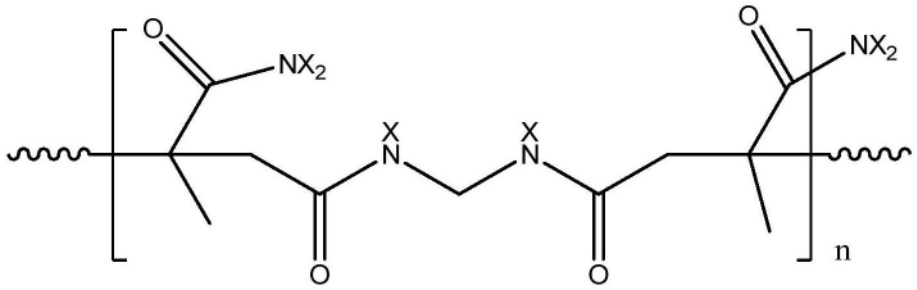
[0178] 在一些实施方案中,本发明的牙科护理组合物包含基于N-卤胺的聚合物。在其他实施方案中,N-卤胺聚合物形成纳米颗粒或微米颗粒。

[0179] 在另一实施方案中,基于卤胺的颗粒呈核/壳硅石卤胺-脲颗粒的形式,由以下结构表示:

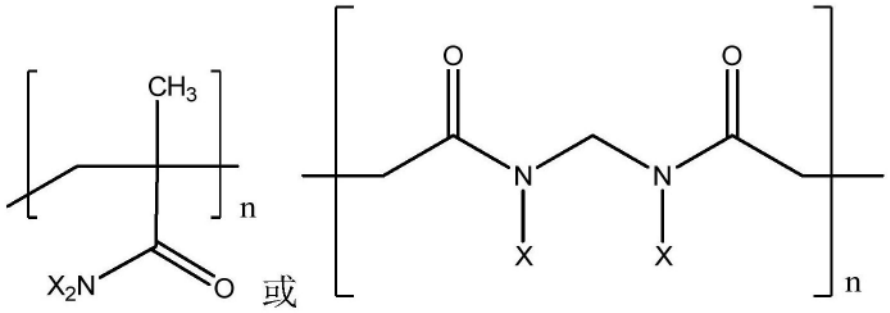
[0180] 

[0181] 其中X独立地为卤化物,且k是介于1-10之间的整数。在另一实施方案中,卤化物是氯化物。

[0182] 在另一实施方案中,N-卤胺聚合物由以下结构表示:



[0183]



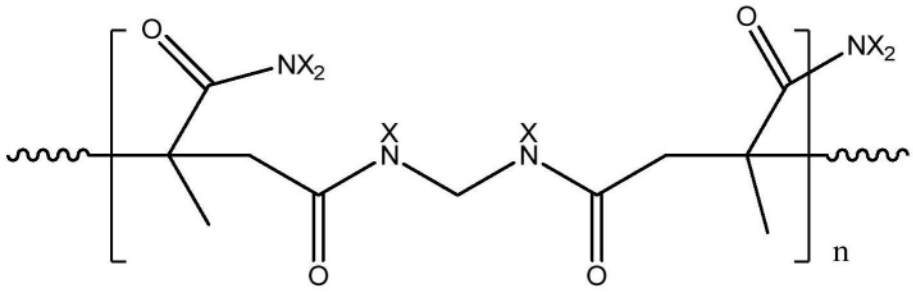
[0184] 其中

[0185] X独立地为卤化物,且n介于2-100之间。在另一实施方案中,卤化物是氯化物。

[0186] 在一些实施方案中,基于N-卤胺的颗粒的k是介于1-10之间的整数。在另一实施方案中,k是介于1-5之间的整数。在另一实施方案中,k是介于2-5之间的整数。在另一实施方案中,k是介于1-8之间的整数。在另一实施方案中,k是介于2-8之间的整数。在另一实施方案中,k是介于3-5之间的整数。在另一实施方案中,k是介于2-10之间的整数。在另一实施方案中,k是1。在另一实施方案中,k是2。在另一实施方案中,k是3。在另一实施方案中,k是4。在另一实施方案中,k是5。在另一实施方案中,k是6。在另一实施方案中,k是7。在另一实施方案中,k是8。在另一实施方案中,k是9。在另一实施方案中,k是10。

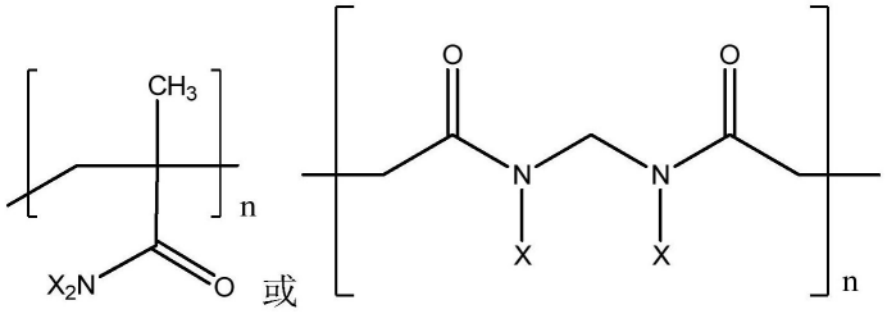
[0187] 在一些实施方案中,基于N-卤胺的聚合物的n是介于2-100之间的整数。在另一实施方案中,n是介于10-20之间的整数。在另一实施方案中,n介于20-30之间。在另一实施方案中,n是介于30-40之间的整数。在另一实施方案中,n介于40-50之间。在另一实施方案中,n是介于50-60之间的整数。在另一实施方案中,n是介于60-70之间的整数。在另一实施方案中,n介于70-80之间。在另一实施方案中,n是介于80-90之间的整数。在另一实施方案中,n是介于90-100之间的整数。在另一实施方案中,n是介于2-20之间的整数。在另一实施方案中,n是介于2-30之间的整数。在另一实施方案中,n是介于2-40之间的整数。在另一实施方案中,n是介于2-50之间的整数。在另一实施方案中,n是介于2-60之间的整数。在另一实施方案中,n是介于2-70之间的整数。在另一实施方案中,n是介于2-80之间的整数。在另一实施方案中,n是介于2-90之间的整数。在另一实施方案中,n是介于2-80之间的整数。在另一实施方案中,n是介于5-25之间的整数。在另一实施方案中,n是介于2-80之间的整数。在另一实施方案中,n是介于25-50之间的整数。在另一实施方案中,n是介于2-80之间的整数。在另一实施方案中,n是介于50-75之间的整数。在另一实施方案中,n是介于2-80之间的整数。在另一实施方案中,n是介于75-100之间的整数。

[0188] 在一些实施方案中,牙科护理组合物包含基于N-卤胺的聚合物,(卤化反应发生在伯酰胺和仲酰胺两者上)由以下结构表示:

[0189] 

[0190] 其中X独立地为卤化物，且n介于2-100之间。在另一实施方案中，X为Cl。

[0191] 在一些实施方案中，牙科护理组合物包含聚合N-卤胺，并且由以下结构表示：

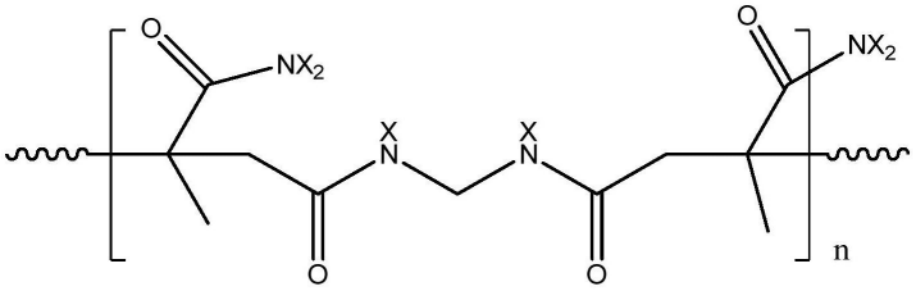
[0192] 

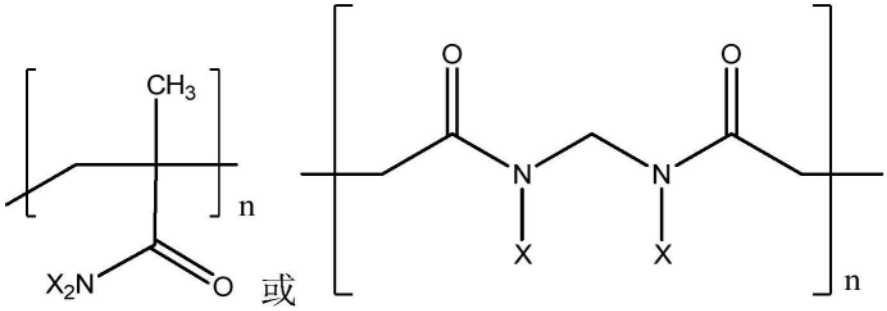
[0193] 其中X独立地为卤化物且n是介于2-100之间的整数。在另一实施方案中，X为Cl。

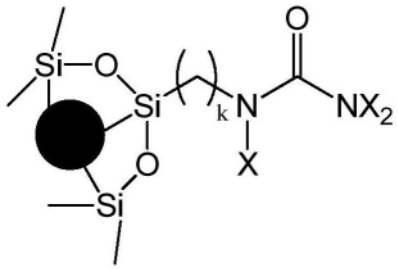
[0194] 在一些实施方案中，本文提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：N-卤胺化合物、基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒，其量为所述组合物的0.1重量%-10重量%；以及药学上可接受的载体，用于从对象的牙齿表面去除牙垢。在另一实施方案中，牙垢是成熟牙垢。

[0195] 在另一实施方案中，N-卤胺化合物包括卤代伯胺、卤代仲胺、卤代酰胺或卤代脲。

[0196] 在一些实施方案中，本文提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：基于N-卤胺的聚合物或基于N-卤胺的颗粒，其量为所述组合物的0.1-10重量%；以及药学上可接受的载体，其中基于N-卤胺的聚合物以下结构表示：

[0197] 

[0198] 
基于N-卤胺的颗粒呈由以下结构表示的核/壳硅卤胺-脲颗粒的形式：

[0199] 

[0200] 其中X为卤化物且k介于1-10之间，

[0201] 用于治疗或预防龋齿和/或用于治疗或预防种植体周围炎或牙周疾病。

[0202] 如本文所用，术语“烷基”在一个实施方案中是指“C_1至C_{12}烷基”，并且表示直链和支链、饱和或不饱和(例如，烯基、炔基)基团，后者仅当烷基链中的碳原子数大于或等于2时，并且可以含有混合结构。非限制性实例为含有1至6个碳原子的烷基(C_1至C_6烷基)，或含有1至4个碳原子的烷基(C_1至C_4烷基)。饱和烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、叔戊基和己基。烯基的实例包括但不限于乙烯基、烯丙基、丁烯基等。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基等。类似地，术语“C_1至C_{12}亚烷基”表示1至12个碳的二价基团。

[0203] 烷基可以是未取代的，或经一个或多个选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、烷基芳氧基、杂芳氧基、氧代、环烷基、苯基、杂芳基、杂环基、萘基、氨基、烷氨基、芳氨基、杂芳氨基、二烷氨基、二芳氨基、烷基芳氨基、烷基杂芳氨基、芳基杂芳氨基、酰基、酰氧基、硝基、羧基、氨基甲酰基、甲酰胺、氰基、磺酰基、磺酰基氨基、亚磺酰基、亚磺酰基氨基、硫醇、烷基硫醇、芳基硫醇或烷基磺酰基。任何取代基都可以是未取代的或进一步经上述这些取代基中的任一者取代。

[0204] 术语“芳基”在本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用时表示含有6-14个环碳原子的芳环体系。芳基环可以是单环、双环、三环等。芳基的非限制性实例为苯基、萘基，包括1-萘基和2-萘基等。芳基可以是未取代的，或通过可用的碳原子经一个或多个以下基团取代：诸如卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、烷基芳氧基、杂芳氧基、氧代、环烷基、苯基、杂芳基、杂环基、萘基、氨基、烷氨基、芳氨基、杂芳氨基、二烷氨基、二芳氨基、烷基芳氨基、烷基杂芳氨基、芳基杂芳氨基、酰基、酰氧基、硝基、羧基、氨基甲酰基、甲酰胺、氰基、磺酰基、磺酰基氨基、亚磺酰基、亚磺酰基氨基、硫醇、烷基硫醇、芳基硫醇或烷基磺酰基。任何取代基都可以是未取代的或进一步经上述这些取代基中的任一者取代。

[0205] 术语“盐”是指任何已知的无机或有机盐。术语给定化合物的“盐”是指保留给定化合物的生物学有效性和特性，并且不是生物学上或其他方面不合意的盐。可以从无机酸和有机酸制备药学上可接受的酸加成盐。由无机酸衍生的盐包括氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。由有机酸衍生的盐包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸等。在另一实施方案中，术语“盐”是指药学上可接受的有机或无机碱或碱的残留物，选自由碱金属、碱土金属、铝、锌和铵组成的组。药学上可接受的碱加成盐可由无机碱和有机碱制备。由无机碱衍生的盐包括NaOH、KOH等。由有机碱衍生的盐包括NH_4OH、NH_3等。

[0206] 在另一实施方案中，药学上可接受的盐包括选自由锂、钠、钾、钙、镁、铝、锌和铵组成的组的无机阳离子。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0207] 在另一实施方案中，盐是碱盐。

[0208] 术语“碱盐”是指碱金属阳离子。本文提供的聚膦酸的碱盐是指作为O-M+的膦酸基团上的OH基团中的至少一个，其中M+是碱金属阳离子。

[0209] “碱金属阳离子”在本文中是指Li^+、Na^+、K^+、Rb^+或Cs^+。

[0210] 在一些实施方案中，本发明的牙科护理组合物包含聚合膦酸。在其他实施方案中，聚合膦酸形成纳米颗粒或微米颗粒。众所周知，纳米颗粒具有很高的表面积，且因此活性基团在其表面上的作用可能会增加。

[0211] “卤化物”在本文中是指Cl、F、Br或I。在一个实施方案中，卤化物是氯化物。在其他实施方案中，卤化物是氟化物。在其他实施方案中，卤化物是溴化物。在其他实施方案中，卤化物是碘化物。

[0212] 在一些实施方案中，本发明的牙科护理组合物包含共聚物，其中共聚物包含聚膦酸骨架或聚-N-卤胺骨架。在其他实施方案中，聚膦酸骨架包括聚双膦酸骨架。在其他实施方案中，聚膦酸骨架的非限制性实例包括聚(苯乙烯基双膦酸)或聚乙二醇双膦酸。在其他实施方案中，共聚物呈纳米颗粒或微米颗粒形式。

[0213] 术语“骨架”是指包含共聚物的每个N-卤胺或膦酸基团的单体单元。

[0214] 在一些实施方案中，本发明提供了一种牙科护理组合物，所述组合物包含：至少一种聚膦酸、N-卤胺或其组合；或含有聚膦酸骨架和聚-N-卤胺骨架的共聚物；以及药学上可接受的载体，其中聚膦酸、N-卤胺和/或共聚物是封装的。在另一实施方案中，聚膦酸是封装的。在另一实施方案中，N-卤胺是封装的。在另一实施方案中，共聚物是封装的。在另一实施方案中，本文提供了一种封装的组合物，其呈核壳硅石脲颗粒的形式。

[0215] 用于封装本发明的结石去除剂的非限制性实例见于US10508126中。

[0216] 术语“去除本发明的成熟牙垢”是指从对象的牙齿表面去除或分解磷酸八钙$Ca_4H(PO_4)_3.2H_2O$、羟磷灰石$Ca_{10}(OH)_2(PO4)_6$和/或白磷钙石$Ca_9(PO_4)_6XPO_4$。

[0217] 在一些实施方案中，术语“去除”是指从对象的牙齿表面完全去除牙垢或成熟牙垢。

[0218] 在另一实施方案中，去除牙垢至成熟牙垢是指从牙齿表面去除至少50％。在另一实施方案中，去除牙垢至成熟牙垢是指从牙齿表面去除至少60％。在另一实施方案中，去除牙垢至成熟牙垢是指从牙齿表面去除至少70％。在另一实施方案中，去除牙垢至成熟牙垢是指从牙齿表面去除至少75％。在另一实施方案中，去除牙垢至成熟牙垢是指从牙齿表面去除至少80％。在另一实施方案中，去除牙垢至成熟牙垢是指从牙齿表面去除至少85％。在另一实施方案中，去除牙垢至成熟牙垢是指从牙齿表面去除至少90％。在另一实施方案中，去除牙垢至成熟牙垢是指从牙齿表面去除至少95％。

[0219] 在一些实施方案中，在重复施用或应用本发明的组合物后，完全去除牙垢或成熟牙垢。

[0220] 在一些实施方案中，在重复施用或应用本发明的组合物，继之刷牙之后，完全去除牙垢或成熟牙垢。

[0221] 用于本发明的牙科护理组合物的药学上可接受的载体是指合适的载体-可用于将本组合物应用于口腔粘膜的合适媒介物。

[0222] 适当地，在本发明的组合物中，口服可接受的媒介物可包含其他组分，诸如调味

剂、着色剂、甜味剂、湿润剂、增稠剂、粘结剂和表面活性剂。

[0223] 可以添加粘结剂和增稠剂，以确保糊剂、凝胶、薄膜和液体糊剂的物理完整性。优选的增稠剂和粘结剂包括例如天然和合成胶诸如黄原胶和金合欢胶、卡拉胶、海藻酸盐、纤维素醚和酯诸如羧甲基纤维素、聚氧烷基聚合物诸如Pluronics聚合物、PVP材料、由羧乙烯基聚合物例示的某些聚合物、及硅石。

[0224] 此外，口服可接受的媒介物可任选地包括表面活性剂、甜味剂、调味剂、抗龋剂(除了作为磷酸酶抑制剂提供的氟离子源之外)、抗菌斑剂、抗细菌剂诸如十六烷基吡啶氯、牙齿脱敏剂、着色剂和色素。

[0225] 本发明的组合物也可以被配制成漱口水或口腔清洗剂。漱口水或口腔清洗剂将含有高达95％的水、高达30％的酒精、香精、多羟基醇、抗龋剂、菌斑去除剂、甜味剂、染料和色淀。

[0226] 活性物质也可以纳入目前现有的制剂中，包括非限制性实例，诸如Cepacol(Lakeside Pharmaceuticals)、Plax(Pfizer)、Scope(Procter&Gamble)等

[0227] 在一些实施方案中，本发明的组合物是溶液。在另一实施方案中，溶液的pH介于3.0-9.5之间。在另一实施方案中，溶液是酸性的。在另一实施方案中，溶液是碱性的。

[0228] 方法

[0229] 本发明提供一种通过施用本文提供的组合物来实现以下事宜的方法：用于(i)从对象的牙齿表面去除牙垢；(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)；(iii)治疗或预防龋齿；(iv)治疗或预防种植体周围炎；(v)治疗或预防牙周疾病。每种代表本发明的单独实施方案。

[0230] 本发明提供了一种通过向有需要的牙齿表面施用/应用本发明的组合物来从牙齿表面去除牙垢的方法。

[0231] 本发明提供了一种通过向有需要的牙齿表面施用/应用本发明的组合物来从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)的方法。

[0232] 本发明提供了一种通过向有需要的牙齿表面重复施用或应用本发明的组合物来从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)的方法。

[0233] 本发明提供了一种通过向有需要的牙齿表面施用/应用本发明的组合物来治疗或预防龋齿的方法。

[0234] 本发明提供了一种通过向有需要的牙齿表面施用/应用本发明的组合物来治疗或预防种植体周围炎的方法。

[0235] 本发明提供了一种通过向有需要的牙齿表面施用/应用本发明的组合物来治疗或预防牙周疾病的方法。

[0236] 在其他方面，本发明提供了一种处理牙齿的方法，以供(i)从对象的牙齿表面去除牙垢；(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)；(iii)治疗或预防龋齿；(iv)治疗或预防种植体周围炎；或(v)治疗或预防牙周疾病；向有需要的牙齿应用本发明的组合物，同时使牙齿的其余部分不受影响。(例如，牙本质或牙釉质，完全不受影响)。每种代表本发明的单独实施方案。

[0237] 在其他方面，本发明提供了一种处理牙齿的方法，以供从对象的牙齿表面去除或减少牙垢且因此防止菌斑和/或牙垢的积聚，所述方法通过向有需要的牙齿应用本发明的

组合物,同时使牙齿的其余部分不受影响来完成。(例如,牙本质或牙釉质,完全不受影响)。每种代表本发明的单独实施方案。

[0238] 在其他方面,本发明提供了一种处理牙齿的方法,以供(i)从对象的牙齿表面去除牙垢;(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石);或(iii)治疗或预防龋齿;所述方法通过以下操作来完成:向有需要的牙齿应用本发明的组合物,由此减少通过钻头、毛刺和手动工具进行机械去除的需求,以将它们完全消除到最低限度。每种代表本发明的单独实施方案。

[0239] 在其他方面,本发明提供了一种处理牙齿的方法,以供从对象的牙齿表面去除牙垢且因此防止菌斑和/或牙垢的积聚,所述方法通过以下操作来完成:向有需要的牙齿应用本发明的组合物,由此减少通过钻头、毛刺和手动工具进行机械去除的需求,以将它们完全消除到最低限度。在另一实施方案中,牙垢是成熟牙垢。

[0240] 本发明提供了一种用于以下事宜的方法:(i)从对象的牙齿表面去除牙垢;(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石);(iii)防止牙垢在对象的牙齿表面积聚;(iv)治疗或预防龋齿;(v)治疗或预防种植体周围炎;或(vi)疗或预防牙周疾病;所述方法通过向有需要的牙齿施用本文所提供的包含聚膦酸或其盐的组合物来完成。

[0241] 本发明提供了一种用于以下事宜的方法:(i)从对象的牙齿表面去除牙垢;(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石);(iii)防止牙垢在对象的牙齿表面积聚;(iv)治疗或预防龋齿;(v)治疗或预防种植体周围炎;或(vi)治疗或预防牙周疾病;所述方法通过向有需要的牙齿施用本文所提供的包含N-卤胺的组合物来完成。

[0242] 本发明提供了一种用于以下事宜的方法:(i)从对象的牙齿表面去除牙垢;(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石);(iii)防止牙垢在对象的牙齿表面积聚;(iv)治疗或预防龋齿;(v)治疗或预防种植体周围炎;或(vi)治疗或预防牙周疾病;所述方法通过施用N-卤胺与聚膦酸的组合来完成,其中N-卤胺与聚膦酸以任一顺序依次或同时施用。每种代表本发明的单独实施方案。

[0243] 本发明提供了一种用于以下事宜的方法:(i)从对象的牙齿表面去除牙垢;(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石);(iiii)治疗或预防龋齿;(iv)治疗或预防种植体周围炎;或(v)治疗或预防牙周疾病;所述方法通过施用N-卤胺与含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物的组合来完成;其中N-卤胺与共聚物以任一顺序依次或同时施用。每种代表本发明的单独实施方案。

[0244] 本发明提供了一种用于以下事宜的方法:(i)从对象的牙齿表面去除牙垢;(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石);(iii)治疗或预防龋齿;(iv)治疗或预防种植体周围炎;或(v)治疗或预防牙周疾病;所述方法通过施用聚膦酸与含有膦酸骨架和N-卤胺骨架的共聚物的组合来完成;其中聚膦酸与共聚物以任一顺序依次或同时施用。每种代表本发明的单独实施方案。

[0245] 方案

[0246] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于从对象的牙齿去除牙垢的方案,其中方案包括向牙齿应用本发明的牙科护理组合物。在一些实施方案中,本发明提供了一种用于从对象的牙齿去除牙垢的方案,其中方案包括向牙齿应用本发明的牙科护理组合物,继之刷牙。在一些实施方案中,本发明提供了一种用于从对象的牙齿去除牙垢的方案,其中方

案包括向牙齿重复应用本发明的牙科护理组合物。在一些实施方案中，本发明提供了一种用于从对象的牙齿去除牙垢的方案，其中方案包括向牙齿重复应用本发明的牙科护理组合物，继之刷牙。

[0247] 本发明提供了一种用于以下事宜的方案：(i)从对象的牙齿表面去除牙垢；(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)；(iii)治疗或预防龋齿；(iv)治疗或预防种植体周围炎；或(v)治疗或预防牙周疾病；其中方案包括向牙齿应用本发明的牙科护理组合物且任选地，继之刷牙。

[0248] 本发明提供了一种用于以下事宜的方案：(i)从对象的牙齿表面去除牙垢；(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)；(iii)治疗或预防龋齿；(iv)治疗或预防种植体周围炎；或(v)治疗或预防牙周疾病；其中方案包括在牙科种植体上应用本发明的牙科护理组合物。

[0249] 在一个实施方案中，方案(i)从对象的牙齿表面去除牙垢；(ii)从对象的牙齿表面去除成熟牙垢(成熟结石)；(iii)治疗或预防龋齿；(iv)治疗或预防种植体周围炎；或(v)治疗或预防牙周疾病；所述方案包括向牙齿应用所提供的牙科护理组合物持续2分钟、5分钟、10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟或1小时。在另一实施方案中，方案用于(i)从对象的牙齿表面去除或减少牙垢；(ii)从对象的牙齿表面去除或减少成熟牙垢(成熟结石)；(iii)治疗或预防龋齿；(iv)治疗或预防种植体周围炎；或(v)治疗或预防牙周疾病；所述方案包括每天一次、每天两次、每周一次、每周两次向牙齿应用本发明的牙科护理组合物，且任选地，继之刷牙。

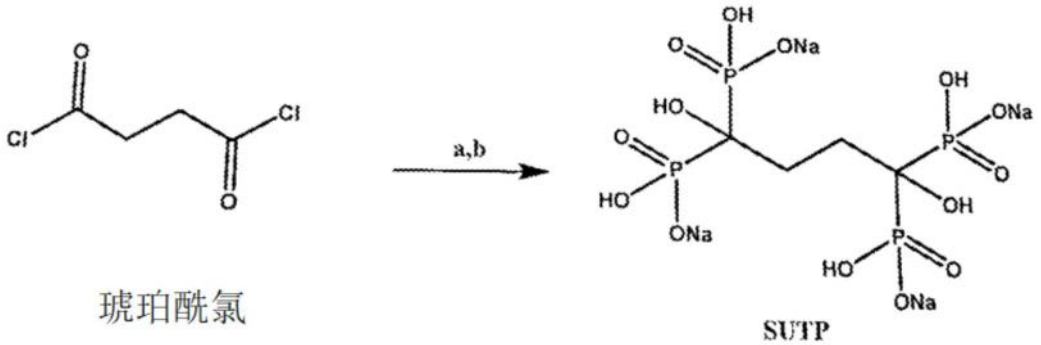
[0250] 在另一实施方案中，方案用于(i)从对象的牙齿表面去除或减少牙垢；(ii)从对象的牙齿表面去除或减少成熟牙垢(成熟结石)；(iii)治疗或预防龋齿；(iv)治疗或预防种植体周围炎；或(v)治疗或预防牙周疾病；所述方案包括每天一次、每天两次、每周一次、每周两次向牙齿应用本发明的牙科护理组合物；其中所述组合物通过用漱口水漱口或采用牙膏或牙托来应用。

[0251] 提供以下非限制性实施例以便更充分地说明本发明的某些实施方案。然而，它们绝不应当被解释为限制本发明的广泛范围。本领域技术人员可以在不脱离本发明范围的情况下，容易地设计出本文公开的原理的许多变化和修改。

[0252] 实施例

[0253] 实施例1

[0254] 合成琥珀酰基四膦酸(SUTP，方案1)

[0255] 

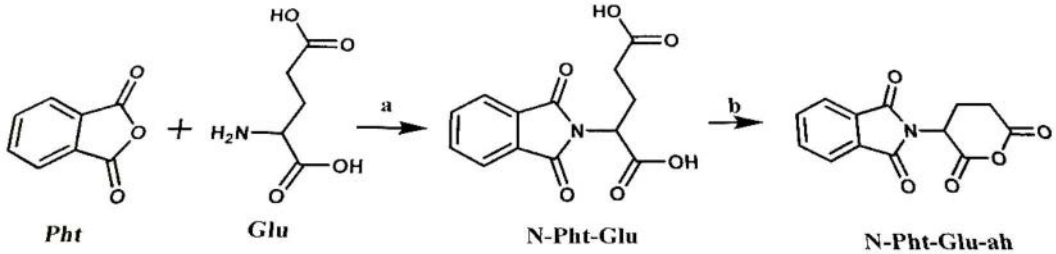
琥珀酰氯 SUTP

[0256] 方案1：SUTP的合成：a)$P(OSiMe_3)_3$，THF，0℃至R.T.b)MeOH，NaOH，R.T.

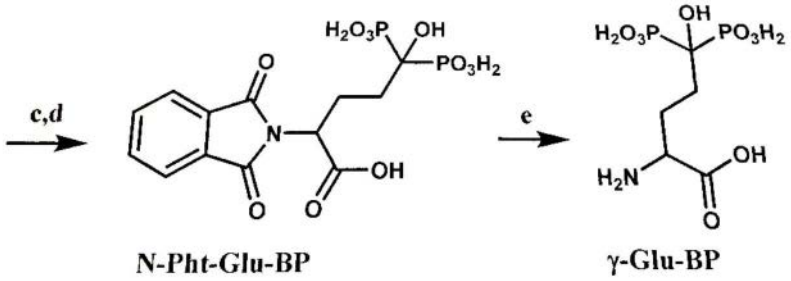
[0257] 将琥珀酰氯(3.5ml,5g,0.03mol)在氮气环境中溶解于THF(100ml)中并置于冰浴中。添加三(三甲基甲硅烷基)亚磷酸盐(46.8ml,41.8g,0.14mol)并使所得黄色混合物达到RT,然后搅拌24h。随后,将混合物蒸发至干,接着添加甲醇(200ml),得到橙色溶液,然后将其在RT下搅拌24h,得到白色沉淀。将白色固体通过巴克纳(Buckner)过滤收集,并用甲醇(100ml)洗涤,得到黄色滤液。将其真空干燥,得到所需化合物,琥珀酰基四膦酸(SUTP,图1A-1D)。

[0258] 实施例2

[0259] 合成γ-Glu-BP(方案2)



[0260]



[0261] 方案2:γ-Glu-BP的合成:a)AcOH,145℃,1.5h,44.4%.b)Ac_2O,100℃,2h.91.6%.c)P(OSiMe$_3$),THF,R.T.,o.n.d)MeOH,R.T.2h,83.3%(两个步骤)。E)HCl 6M,回流,o.n.,98.7%。

[0262] 合成γ-N-邻苯二甲酰基谷氨酸-步骤a

[0263] 邻苯二甲酰基谷氨酸合成如下(方案2-步骤a):将乙酸(34ml)添加至含邻苯二酸酐(12.88g,0.087mol)和L-谷氨酸(17g,0.11mol)的500ml圆底烧瓶中,得到浑浊溶液。将溶液在145℃下加热1.5h,得到澄清无色溶液。将溶液冷却到室温,然后蒸发,得到无色油状物。然后将双蒸馏水(DDW)(334ml)添加到油状物中并加热到100℃,得到澄清无色溶液。然后将溶液冷却到室温,添加32% HCI(6ml),并将混合物冷藏过夜。将所获得的固体过滤并干燥,得到所需产物(10.7g.产率44.4%)。

[0264] 合成N-邻苯二甲酰基谷氨酸酐-步骤b

[0265] N-邻苯二甲酰基谷氨酸酐合成如下:将N-邻苯二甲酰基谷氨酸(10g,0.036mol)在乙酸酐(40ml)中的悬浮液在100℃下加热2h,得到澄清无色溶液,然后冷却到室温并蒸发,得到所需化合物,白色-淡粉色固体(8.6g,产率91.6%)。

[0266] 合成N-Pht-Glu-BP-步骤c,d

[0267] 将N-邻苯二甲酰基谷氨酸酐(8g.0.031mol)在氮气气氛下溶解于200ml干燥的四氢呋喃(THF)中,得到澄清灰白色溶液。然后将三(三甲基甲硅烷基)亚磷酸盐(20g,0.07mol)添加到溶液中并搅拌过夜。蒸发所获得的澄清无色溶液,产生澄清淡粉色油状物,然后将其溶解于甲醇(150ml)中并搅拌2h,得到澄清无色溶液。蒸发甲醇溶液,并将所得橙

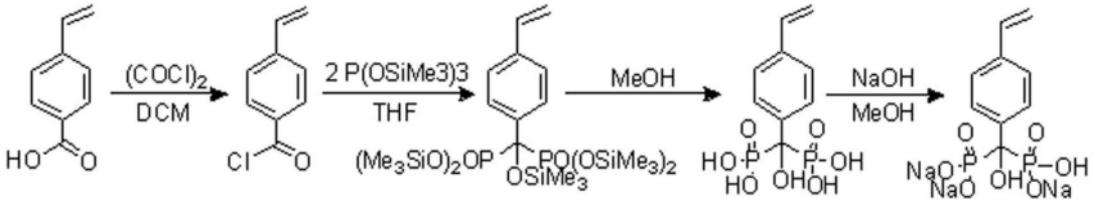
色油状物用乙醚(700ml)洗涤并干燥,得到所需化合物(10.8g,产率83.3%)。

[0268] 合成γ-Glu-BP-步骤e

[0269] 将N-Pht-Glu-BP(10.8g,0.036mol)溶解于HCl溶液(6M,190ml)中,并将澄清无色溶液回流过夜。将溶液冷却到室温,然后冷藏4h。将所得白色邻苯二甲酸晶体过滤,并蒸发澄清无色滤液,得到所需化合物(5.9g,产率98.7%)。

[0270] 实施例3

[0271] 合成单体苯乙烯基双膦酸(StBP,方案3)

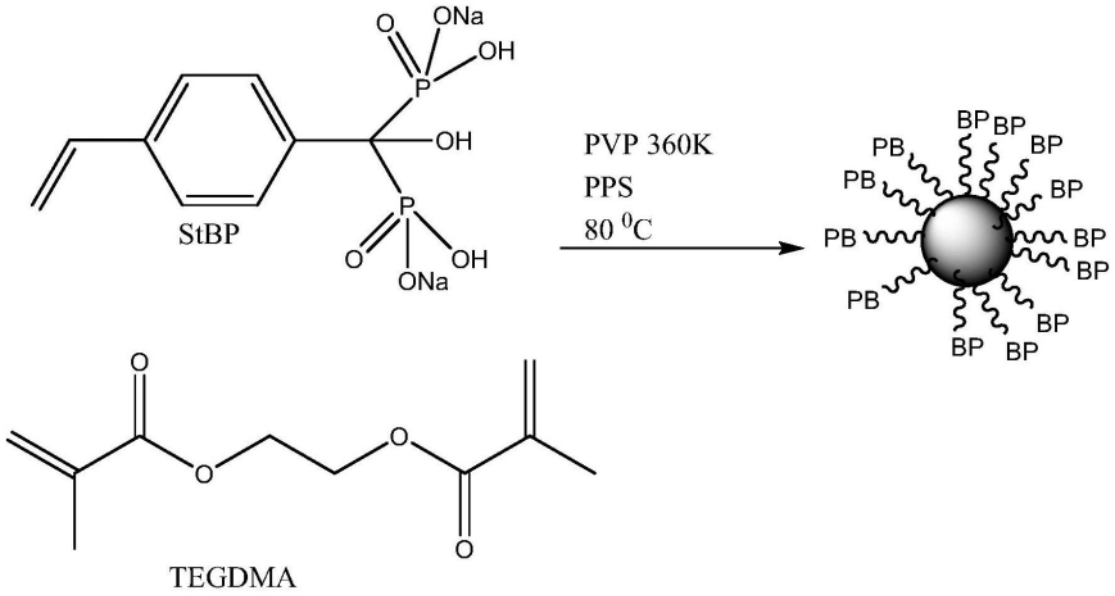
[0272] 

[0273] 方案3:StBP单体的合成方案

[0274] StBP单体如下所述来制备(方案3):将草酰氯(35ml,2M)和N,N二甲基甲酰胺(1滴)添加到4-乙烯基苯甲酸(27mmol)中,将其溶解于无水DCM(100ml)中,并在室温(RT)下搅拌过夜,产生4-乙烯基苯甲酰氯。将溶液蒸发,产生黄色油状物,然后溶解于无水THF(100ml)中。添加三(三甲基甲硅烷基)亚磷酸盐(77mmol),并将混合物在RT下搅拌过夜。蒸发溶液,得到所需化合物。添加无水甲醇(100ml),继之添加60ml NaOH(3.24g)之甲醇溶液,并在RT下搅拌2h。将产物过滤,并用甲醇洗涤掉过量试剂,并在真空(2mmHg)中干燥。将所获得的固体残余物(StBP单体)通过以下方法来分析:核磁共振(NMR)光谱法^{1}H、^{13}C和^{31}P NMR(Bruker DMX-600光谱仪,分别为600.1、150.9和242.9MHz)、傅里叶变换红外(FTIR-IR)分析(Bruker ALPHA-FTIR,QuickSnap™,Germany)以及元素分析(Perkin-Elmer 2400series II Analyzer,Microanalysis Lab.,Institute of Chemistry of The Hebrew University of Jerusalem,Jerusalem,Israel)。

[0275] 实施例4

[0276] 合成交联的聚(苯乙烯基双膦酸)纳米颗粒(聚(StBP)NP,方案4)

[0277] 

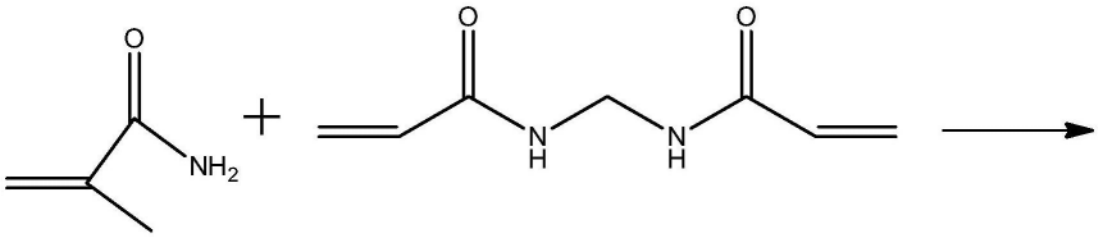
[0278] 方案4:聚(StBP)NP的合成

[0279] 通过以下方法来合成具有65±7nm(流体动力学直径为149±15nm)干燥直径的聚(StBP)NP:在含有1-丙醇(40%(v/v))的0.3M HCl水溶液(2.5ml)中的分散共聚工艺,其中总单体浓度为5%(w/v):57.25mg如实施例3中所述的StBP单体和62.5mg TEGDMA[三乙二醇二甲基丙烯酸酯]。另外,将6.25mg PPS(5%(w/w))[过硫酸钾]作为引发剂和25mg具有360K分子量的PVP[聚乙烯吡咯烷酮](1%w/v)作为稳定剂添加到单体溶液中。

[0280] 在聚合之前,用N_2吹扫含有混合物的小瓶以排除空气,并在80℃下振荡过夜。通过DDW广泛的透析周期(截止值为1000kD)洗涤所得颗粒中的过量试剂。采用中空纤维渗滤(750kD聚砜膜,Spectrum Labs MiniKros® Sampler Plus P/NM4AB-260-01P)浓缩颗粒分散体。

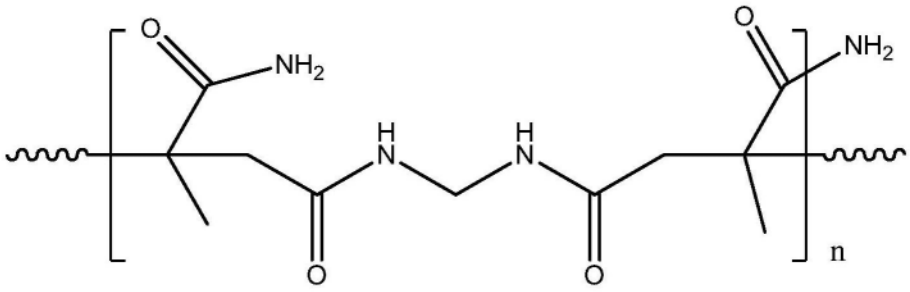
[0281] 实施例5

[0282] 氯胺纳米/微米颗粒



MAA MBAA

[0283]



P(MAA-MBAA)

[0284] 方案6:交联P(MAA-MBAA)NP的合成

[0285] 制备交联的P(MAA-MBAA)纳米颗粒(方案6):

[0286] 制备交联的P(MAA-MBAA)纳米颗粒(方案6)流体动力学尺寸范围为18±2至460±60nm的P(MAA-MBAA)纳米颗粒通过单体MAA和MBAA在作为连续相的水中的无表面活性剂的分散共聚而形成。简言之,流体动力学直径为27±3nm的P(MAA-MBAA)纳米颗粒通过将4.4g MAA、3.6g MBAA(2%w/v总单体)和240mg PPS溶解于400mL蒸馏水中而形成。

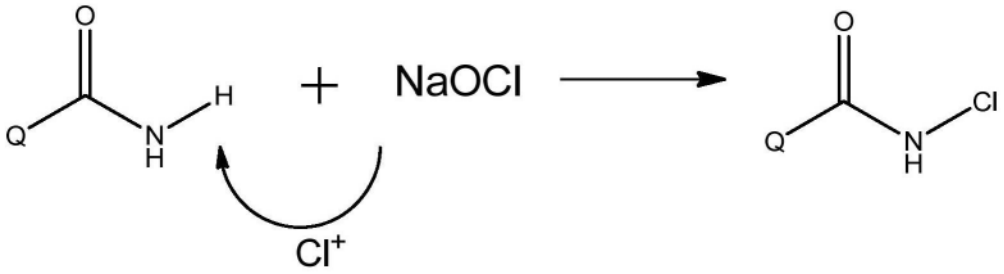
[0287] 将含有此溶液的1L圆底烧瓶用机械搅拌器(200rpm)在100℃下搅拌1h。MAA和MBAA残余物随后通过对水的广泛透析从纳米颗粒水分散体中去除。通过冻干得到干燥的P(MAA-MBAA)纳米颗粒。

[0288] 单体转化为P(MAA-MBAA)纳米颗粒的百分比(聚合产率)使用以下表达式计算:

[0289] $$聚合产率(重量\%)=\frac{W_{P(MAA-MBAA)}}{W_{(MAA+MBAA)}}\times 100$$

[0290] 其中$W_{P(MMA-MBAA)}$为获得的干燥P(MAA-MBAA)纳米颗粒的重量且$W_{(MAA+MBAA)}$为单体MA和MBAA的初始重量。通过改变例如单体浓度、引发剂类型和浓度的各种聚合参数来形成不同尺寸的P(MAA-MBAA)纳米颗粒。

[0291] P(MAA-MBAA)纳米颗粒的氯化(方案7)

[0292] 

[0293] 方案7:交联P(MAA-MBAA)NP的氯化

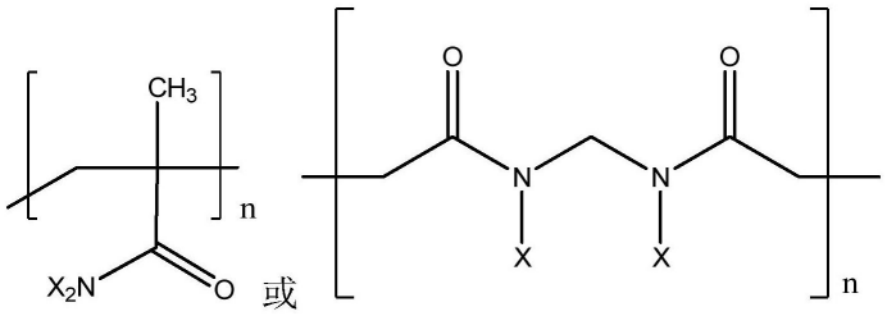
[0294] 将次氯酸钠水溶液(5mL,4%w/v)添加到P(MAA-MBAA)纳米颗粒(5mL,15mg/mL)的水分散体中,将其在室温下振荡1h。通过对水的广泛透析去除P(MAA-MBAA)-Cl纳米颗粒分散体中的过量次氯酸钠。

[0295] 将P(MAA-MBAA)-Cl纳米颗粒的结合-Cl含量通过碘量滴定/硫代硫酸盐滴定,根据文献[32],使用以下表达式来测定:

[0296] $$Cl^{+}(mM)=\frac{N\times V\times 1000}{2}$$

[0297] 其中N为当量浓度(当量/L)且V为滴定的硫代硫酸钠溶液的体积(L)。

[0298] 聚合卤胺的其他实例包括卤代聚MAA(甲基丙烯酰胺)或卤代聚MBAA(N,N亚甲基双丙烯酰胺)的NP/MP:

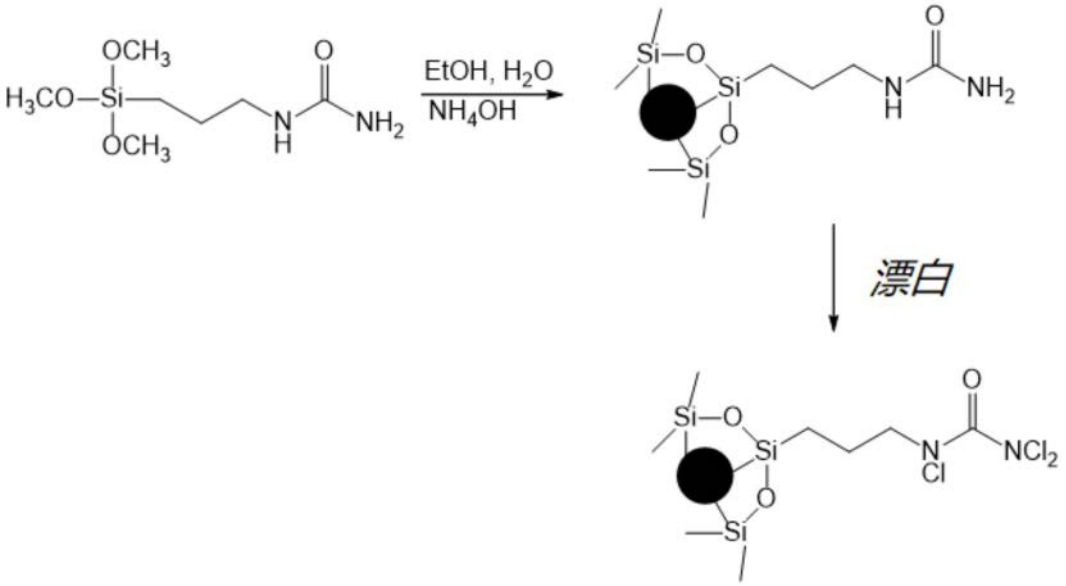
[0299] 

[0300] 其中X为卤化物且n是介于2至200之间的整数。

[0301] 实施例6

[0302] 制备核和核壳硅石卤胺-脲颗粒(方案8)

[0303] 制备核和核壳硅石脲颗粒

[0304] 

[0305] 方案8:SiO_2-脲N/MP的合成

[0306] 使用正硅酸四乙酯(TEOS)和1-[3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基]脲(TMSPU)的修改版Stöber聚合工艺来制备SiO_2-脲N/MP。在典型的实验中,将不同量的无水乙醇、去离子水、氢氧化铵、TEOS和TMSPU分别添加到管中并在室温下振荡4小时来制备核颗粒。然后将形成的SiO_2-脲N/MP通过乙醇蒸发转移到水中。

[0307] 核/壳SiO_2脲NP/MP分两个阶段制备。首先,使用正硅酸四乙酯(TEOS)的修改版Stöber聚合来制备核SiO_2 NP/MP。此后,将1-[3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基]脲(TMSPU)添加到管中并聚合到先前产生的SiO_2 N/MP上。然后将所形成的SiO_2-脲核/壳N/MP通过乙醇蒸发转移到水中。如前所述,核或核/壳SiO2-脲颗粒的氯化是用漂白完成的。

[0308] 实施例7

[0309] SUTP,聚(StBP)NP和γ-Glu-BP对人牙齿的作用

[0310] SUTP(实施例1)、聚(StBP)NP(实施例4)和γ-Glu-BP(实施例2)对人牙齿的作用如下评估:

[0311] 将牙齿在以下三种单独的水溶液中培育:SUTP、聚(StBP)NP合γ-Glu-BP(1mg/ml,4ml,pH=4),在RT下持续1小时。培育15min后,自发地观察到新的牙垢沉淀。然后用牙刷刷洗牙齿以去除牙齿上残留的牙垢层,并在新的SUTP、聚(StBP)NP和γ-Glu-BP溶液中培育过夜。然后用DDW洗涤牙齿并拍照。图1-3说明了使用SUTP(图1A-1D)、聚(StBP)NP(图2A-2B)和γ-Glu-BP(图3A-3B)溶液清洁脏牙上的牙垢。

[0312] 实施例8

[0313] 卤胺NP对人牙齿的作用

[0314] 研究了卤胺纳米颗粒(如表1所示)和SUTP化合物对人牙齿上成熟牙垢去除的影响。将5mL每种水性悬浮液添加到20mL小瓶中,并将具有牙垢的牙齿添加到各小瓶中。然后将溶液在室温下搅拌10min。10分钟后,用软毛牙刷刷洗牙齿,并拍下牙齿的照片。

[0315] 表1:用于研究对牙垢的影响的悬浮液含量、浓度和pH值

[0316]

样品名称	浓度	pH值	牙齿编号
DDW	对照	7	3
PMAA-Cl NP（在PBS中）-20 mM	20mM(9mg/mL)	6-7	4 图5B
PMAA-Cl NP（在PBS中）-2 mM	2mM(0.9mg/mL)	6-7	2 图5D
Si-脲-Cl NP - 7.5 mM（如实施例6所例示）	7.5mM	6-7	16 图4B
Si-脲-Cl NP - 2 mM（如实施例6所例示）	2mM	6-7	15 图4D
SUTP - 10 mg/mL（如实施例1所例示）	10g/mL	3-4	1 图1B
SUTP - 1 mg/mL（如实施例1所例示）	1 mg/mL	3-4	10 图1D

[0317] PMAA-Cl NP从牙齿上去除牙垢的活性示于图5A-5D)中。用浓度为20mM的PMAA-Cl NP处理的牙齿在搅拌并刷洗10分钟后完全清洁(如图5A和5B所示)。用浓度较低的2mM的PMAA-Cl NP处理的牙齿(图5C和5D)部分清洁并且显示出去除牙垢的潜力。然而,1mM浓度的PMAA-Cl NP对牙垢没有任何影响。

[0318] Si-脲-Cl NP从牙齿上去除牙垢的活性示于图4A-4D中。图4A和4C示出了用Si-脲NP处理之前的牙齿。用浓度为7.5mM的Si-脲-Cl NP处理的牙齿在搅拌并刷洗10分钟后完全清洁(图4B)。浓度较低的2mM对牙垢没有明显影响,并且牙齿与初始状态相似(图4D)。可能在当搅拌时间较长时,浓度越低,效果越好。

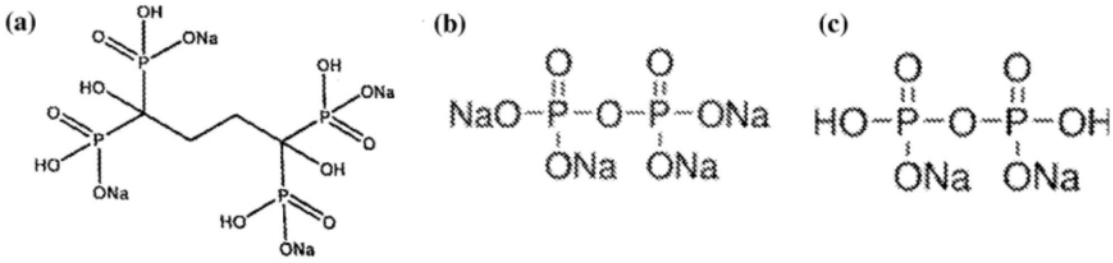
[0319] SUTP从牙齿上去除牙垢的活性示于图1A-1D中。图1A和1C示出了用SUTP处理之前的牙齿。用浓度为10mg/mL(pH 3-4)的SUTP处理的牙齿在搅拌并刷洗10分钟后完全清洁(图1B)。用浓度较低的1mg/mL的SUTP处理的牙齿(pH分别为3-4和6-7(图1D))部分清洁,并显示出去除牙垢的良好潜力。使用DDW对牙垢无影响(阴性对照)。

[0320] 实施例9

[0321] 琥珀酰基四膦酸和两种类型的工业焦磷酸对人牙齿的活性比较

[0322] 琥珀酰基四膦酸和两种类型的工业焦磷酸对具有成熟牙垢的人牙齿的影响评价如下：

[0323] 将人的牙齿在5ml PBS溶液中与SUTP((a)参见以下结构)、四碱式焦磷酸钠((b)参见以下结构)和二碱式焦磷酸钠((c)参见以下结构)(1mg/ml,pH＝7)一起培育并振荡10分钟。然后用牙刷刷洗牙齿2分钟。图6(使用SUTP)、图7(使用四碱式焦磷酸钠)和图8(使用二碱式焦磷酸钠)处理之前及之后捕获图像。

[0324] 

[0325] 如图6所示,在SUTP中去除了显著成熟的牙垢。四碱式焦磷酸钠没有去除成熟牙垢(图7)。二碱式焦磷酸钠也没有去除成熟牙垢(图8)。

[0326] 此外,在刷牙后捕获浓度为1mg/ml的溶液(图9),并显示出浑浊的溶液,但SUTP溶液在两种浓度下都明显比其他溶液更浑浊,这表明从牙齿上去除的牙垢明显更多。

[0327] 虽然已经在本文中说明并且描述了本发明的某些特征,但现在本领域的普通技术人员将能想到许多修改、替代、改变以及等效物。因此,应当理解,随附权利要求书旨在涵盖落在本发明实际精神范围内的所有此类修改和改变。

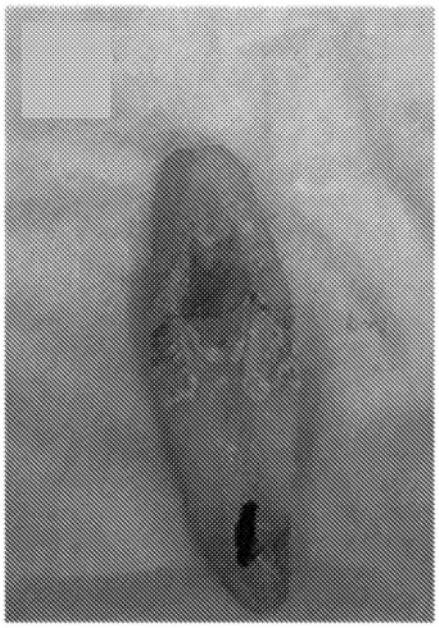


图1A



图1B

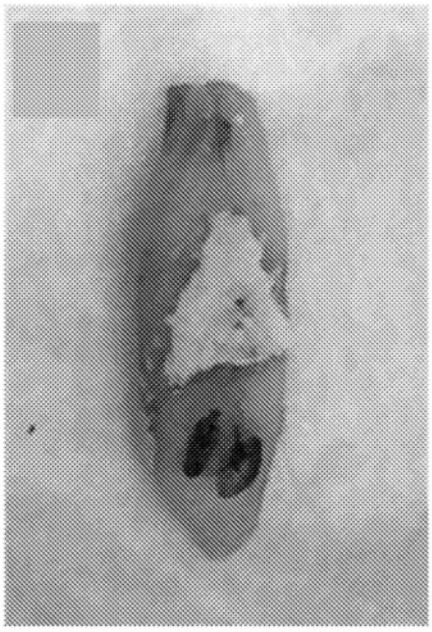


图1C



图1D

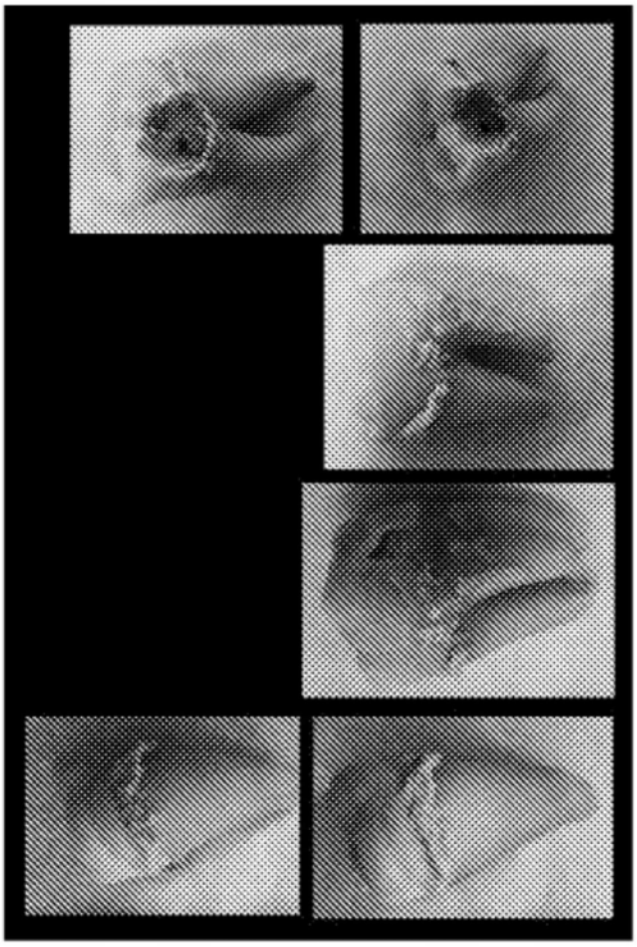


图2A

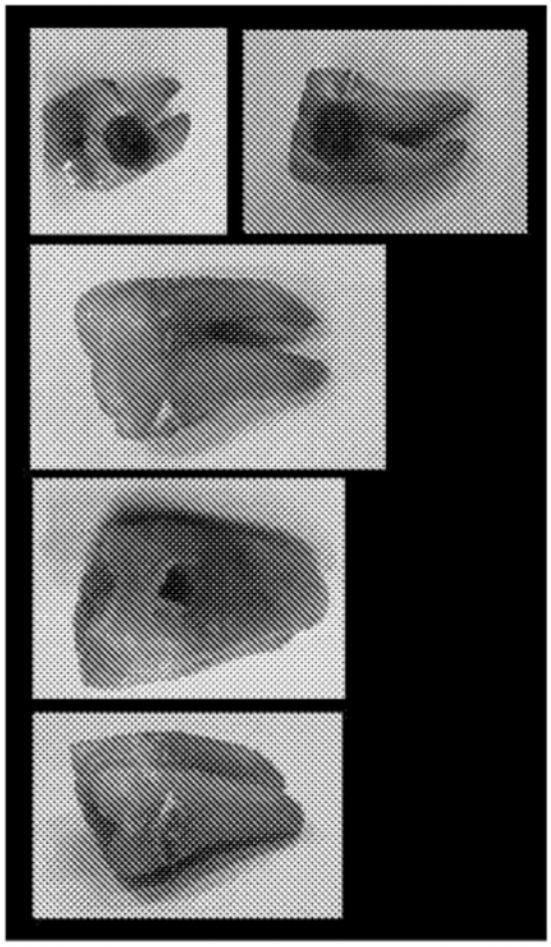


图2B

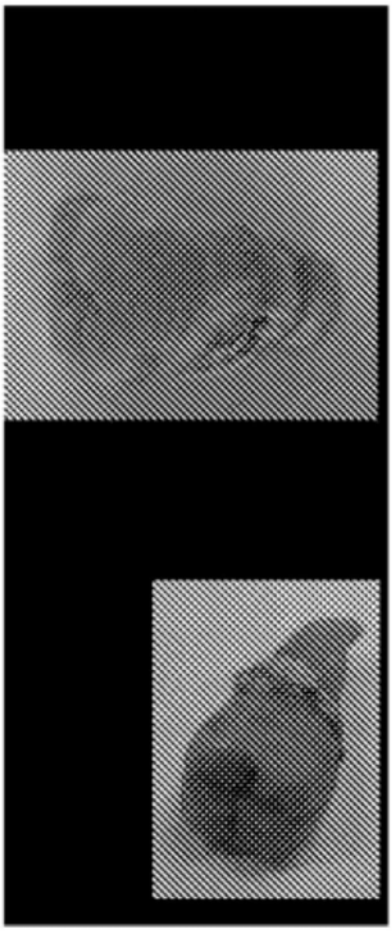


图3A

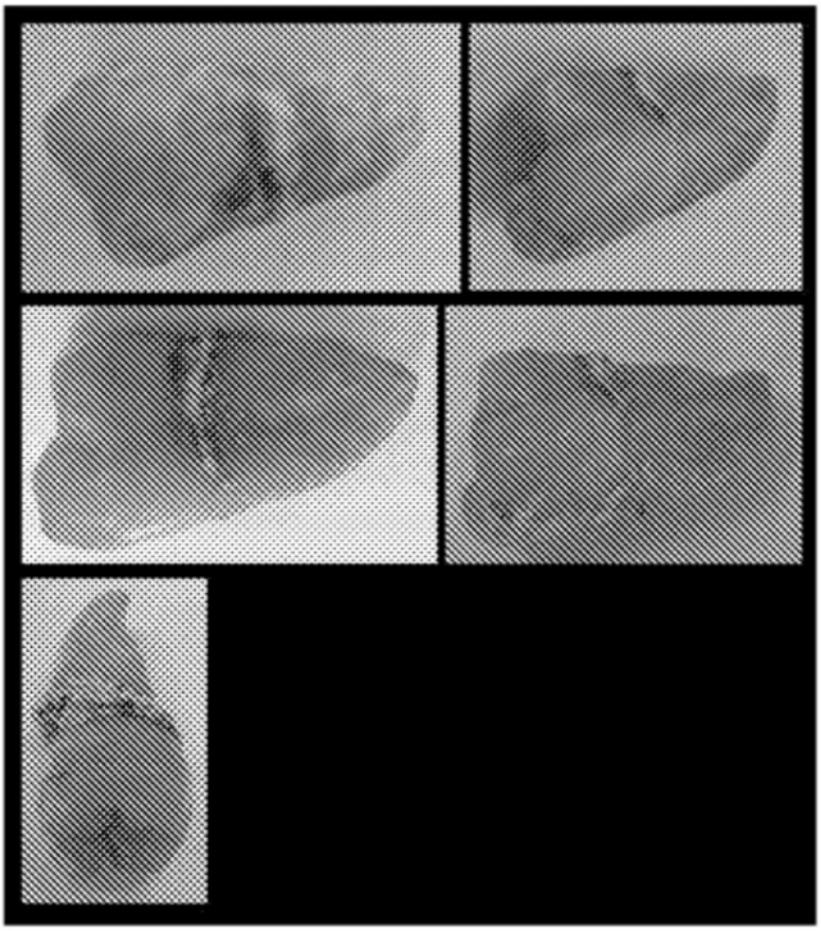


图3B

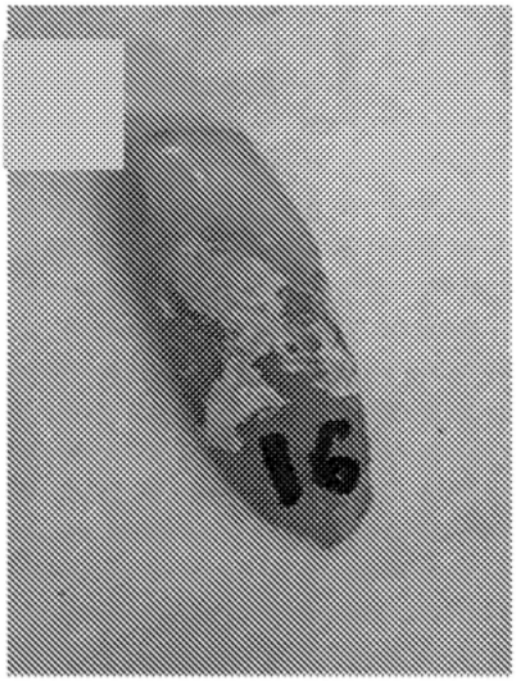


图4A

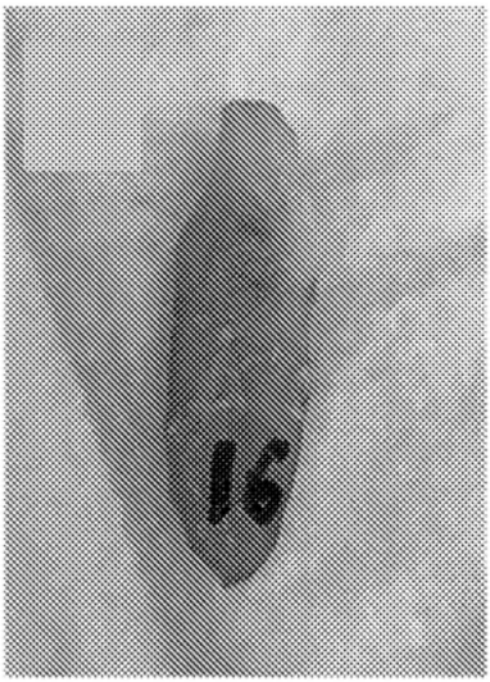


图4B

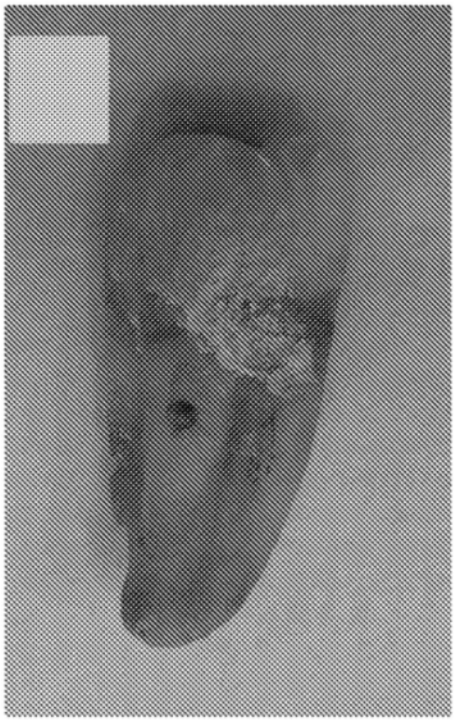


图4C

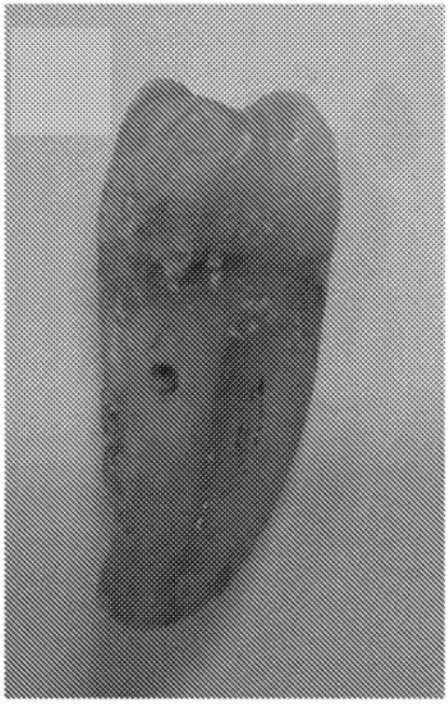


图4D

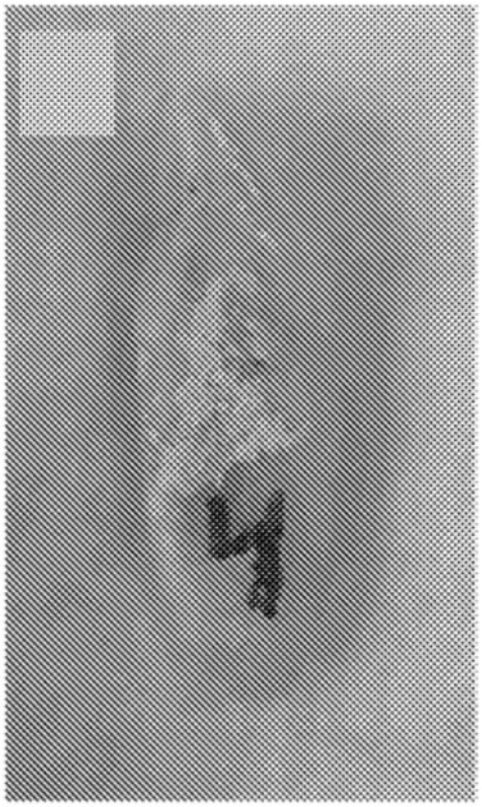


图5A

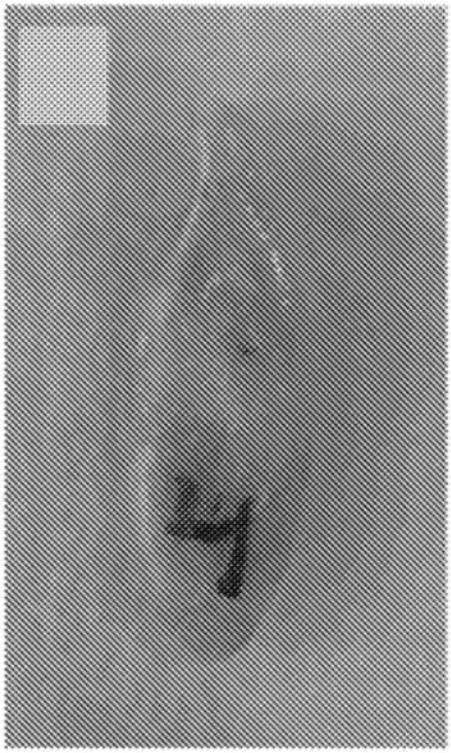


图5B

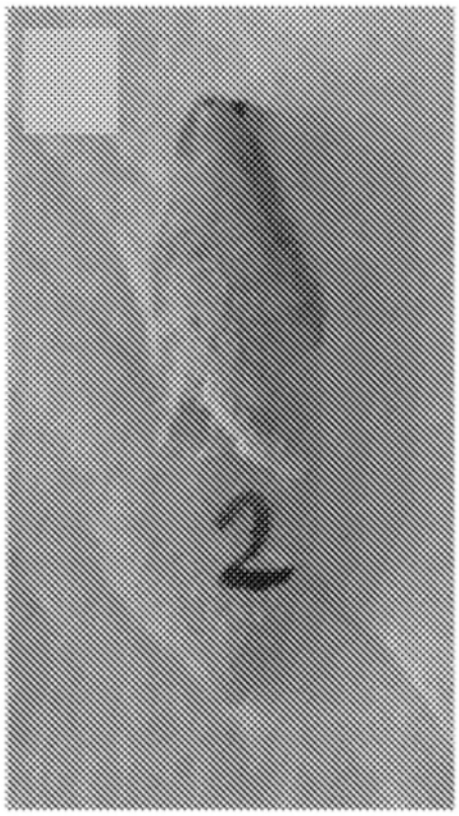


图5C

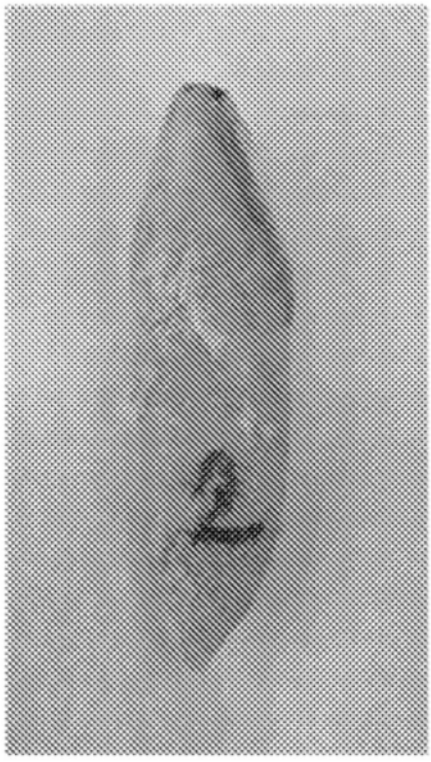


图5D

前 后

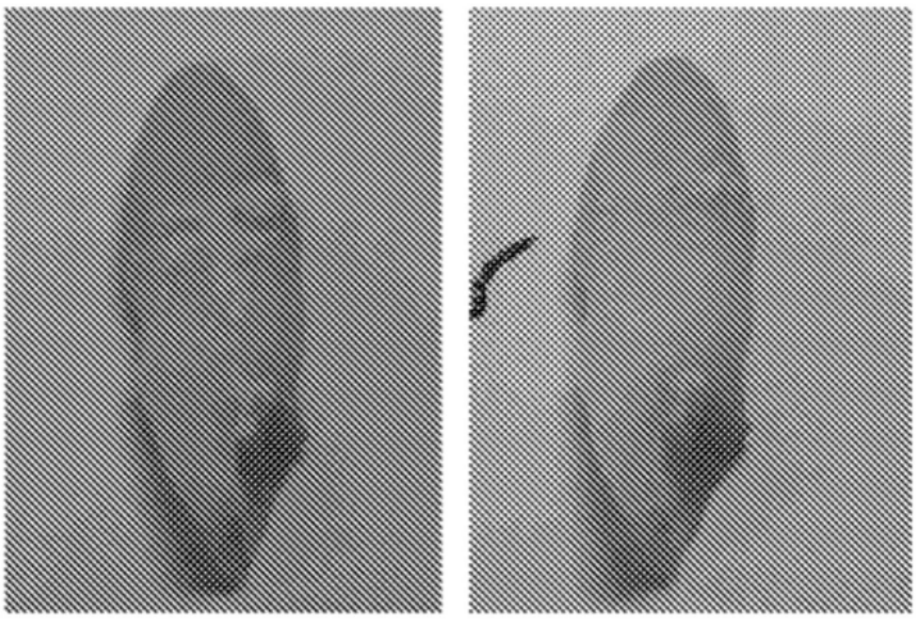


图6

前 后

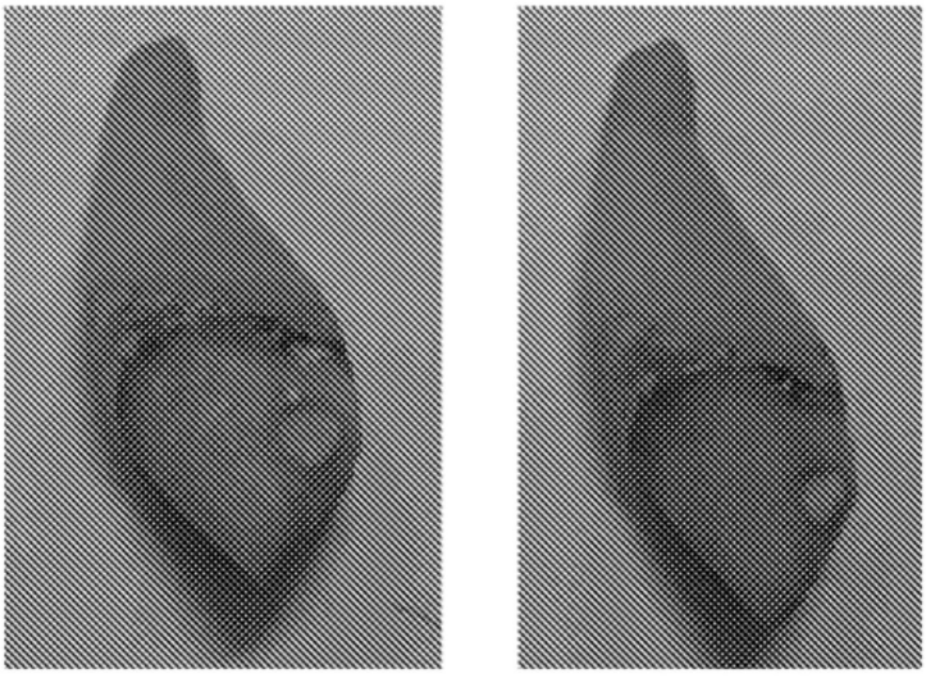


图7

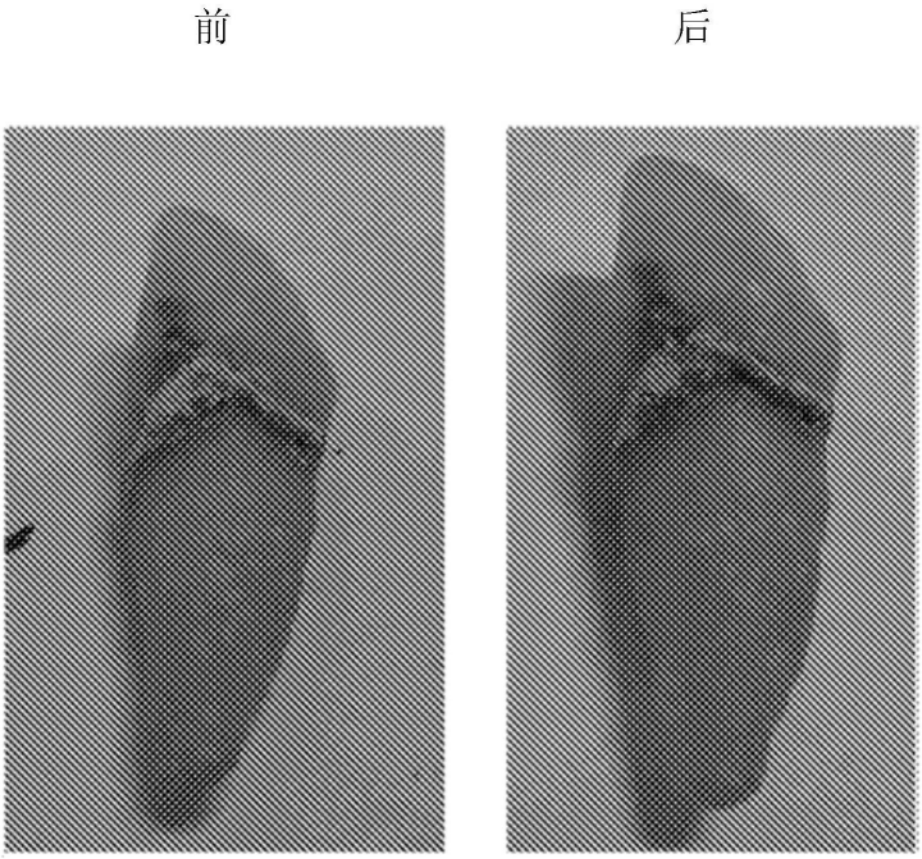


图8

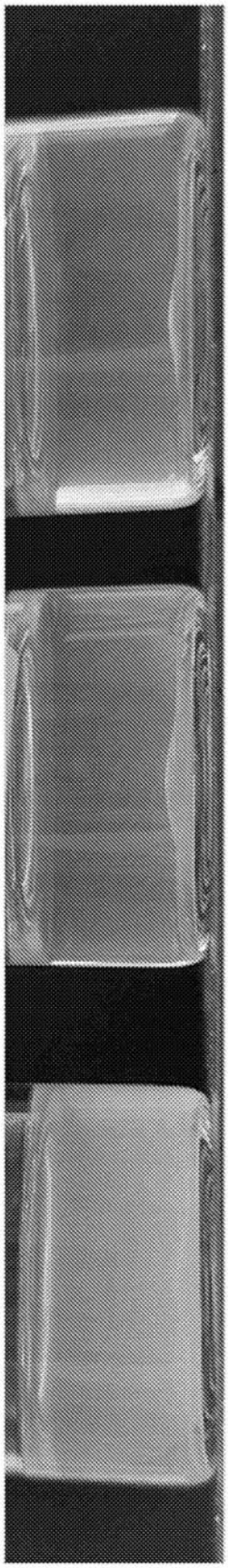


图9C

图9B

图9A