



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108024924 A

(43)申请公布日 2018.05.11

(21)申请号 201780003171.1

(22)申请日 2017.06.23

(66)本国优先权数据

PCT/CN2016/086994 2016.06.24 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.03.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/039074 2017.06.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/223493 EN 2017.12.28

(71)申请人 高露洁-棕榄公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 安德烈·波塔宁 蒂洛·波特

阿米特·阿胡亚

克洛德·布兰法勒特 贝蒂·文

丽萨·马努斯

迈克尔·A·斯坦尼克 黄小艺

迈克尔·普伦奇佩 艾米·拉索

汉斯罗蒂·泽特勒 严鹏 谭成康

维约马·帕特尔

安德烈·米歇尔·摩根

(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 8/44(2006.01)

A61Q 11/00(2006.01)

A61K 8/73(2006.01)

A61K 8/24(2006.01)

权利要求书3页 说明书26页

(54)发明名称

口腔护理组合物及使用方法

(57)摘要

本发明描述了口腔护理组合物,其包含碱性氨基酸;锌离子源的组合;和增稠体系,所述增稠体系包含具有在25°C下以2%溶于水中测量的4500至7500cps粘度的非离子纤维素醚;和多糖胶;以及制备和使用所述口腔护理组合物的方法。

1. 一种口腔护理组合物,其包含:
  - a. 游离或盐形式的碱性氨基酸,其中所述碱性氨基酸选自精氨酸、赖氨酸及其组合;
  - b. 锌离子源的组合;以及
  - c. 增稠体系,其包含:
    - i. 约0.1重量%至约1重量%的非离子纤维素醚;和
    - ii. 约0.25重量%至约1重量%的多糖胶。
2. 根据权利要求1所述的口腔护理组合物,其中所述非离子纤维素醚具有在25℃下以2%溶于水中测量的约4500至约7500cps粘度。
3. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其中所述非离子纤维素醚具有在25℃下以2%溶于水中测量的约4500至约6500cps的粘度。
4. 根据权利要求1或权利要求2所述的口腔护理组合物,其中所述非离子纤维素醚具有在25℃下以2%溶于水中测量的约6000至约7500cps的粘度。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其包含约0.1重量%至约0.8重量%的非离子纤维素醚。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其包含约0.1重量%至约0.5重量%的非离子纤维素醚。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其包含约0.1重量%至约0.3重量%的非离子纤维素醚。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其包含0.1重量%、0.15重量%、0.2重量%、0.25重量%或0.3重量%的非离子纤维素醚。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其中所述非离子纤维素醚包括羟乙基纤维素。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其包含约0.3重量%至约1重量%的多糖胶。
11. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其包含约0.4重量%至约1重量%的多糖胶。
12. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其包含约0.5重量%至约1重量%的多糖胶。
13. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其包含约0.6重量%至约0.9重量%的多糖胶。
14. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其包含约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%或1重量%的多糖胶。
15. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其中所述多糖胶是黄原胶。
16. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其中所述增稠体系还包含约5重量%至约10重量%的二氧化硅。
17. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其中所述增稠体系占所述口腔护理组合物的约0.5重量%至约15重量%。
18. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其中所述非离子纤维素醚和所述多糖胶以约1:1至约1:10的重量比存在。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其中所述非离子纤维素醚和所述多糖胶以约1:2至约1:10的重量比存在。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其中所述非离子纤维素醚和所述多糖胶以约1:3至约1:10的重量比存在。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其中所述非离子纤维素醚和所述多糖胶以1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8或1:9的重量比存在。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其中所述锌离子源的组合包含氧化锌和柠檬酸锌。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其中所述氨基酸是精氨酸,并且以所述口腔护理组合物的约1.5重量%、5重量%或约8重量%存在。

24. 根据权利要求22或权利要求23所述的口腔护理组合物,其中氧化锌与柠檬酸锌的重量比为约2:1。

25. 根据权利要求22至24中的任一项所述的口腔护理组合物,其中以所述口腔护理组合物的总重量计,所述柠檬酸锌的量为约0.5重量%,并且氧化锌以约1.0重量%的量存在。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其还包含选自氟化钠、单氟磷酸钠和氟化亚锡的氟离子源。

27. 根据权利要求26所述的口腔护理组合物,其中所述氟离子源提供量为约1450ppm的可溶性氟化物。

28. 根据权利要求26或权利要求27所述的口腔护理组合物,其中所述氟离子源包括氟化亚锡。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其包含:

- a. 约1.0重量%的氧化锌
- b. 约0.5重量%的柠檬酸锌
- c. 约1.5重量%的L-精氨酸
- d. 约0.3重量%至约0.9重量%的黄原胶;和
- e. 约0.1重量%至约0.5重量%的羟乙基纤维素。

30. 根据权利要求29所述的口腔护理组合物,其包含约0.6重量%至约0.8重量%的黄原胶。

31. 根据权利要求29或权利要求30所述的口腔护理组合物,其包含约0.1重量%至约0.3重量%的羟乙基纤维素。

32. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其中所述口腔护理组合物为选自以下的形式:牙膏、漱口水和凝胶。

33. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其具有大于约20Pa、25Pa、30Pa、35Pa或40Pa的静态屈服应力。

34. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其具有小于约10分钟、约9分钟、约8分钟、约7分钟、约6分钟、约5分钟、约4分钟、约3分钟或约2分钟的排出时间。

35. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其表现出小于约225克的剩余物。

36. 根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物,其中所述口腔护理组合物在

一年后损耗不超过其初始粘度的约25%。

37. 一种改善口腔健康的方法,其包括将有效量的根据前述权利要求中任一项所述的口腔护理组合物施用于有需要的受试者的口腔,其中所述方法有效地:

- i. 减少或抑制龋齿的形成,
- ii. 减少、修补或抑制早期釉质病变,例如,如通过定量光诱导荧光 (QLF) 或电气龋齿测量法 (ECM) 所检测的,
- iii. 减小或抑制牙齿的脱矿化并促进牙齿的再矿化,
- iv. 减少牙齿的过敏反应,
- v. 减少或抑制齿龈炎,
- vi. 促进嘴中溃疡或割口的愈合,
- vii. 降低产生酸的细菌的水平,
- viii. 提高分解精氨酸的细菌的相对水平,
- ix. 抑制口腔中微生物生物膜形成,
- x. 在糖挑战之后,将牙斑的pH升高和/或维持在至少5.5的水平,
- xi. 减少牙斑的蓄积,
- xii. 治疗口干,
- xiii. 增强全身健康,包括心血管健康,
- xiv. 美白牙齿,
- xv. 减少牙齿腐蚀,
- xvi. 使牙齿对致龋细菌及其作用产生免疫力(或保护牙齿),和/或
- xvii. 清洁牙齿和口腔。

## 口腔护理组合物及使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年6月24日提交的PCT/CN2016/086994的优先权权益,其内容全文据此以引用方式并入。

### 背景技术

[0003] 基于精氨酸的口腔护理组合物通常包含聚合物、一种或多种磨料;以及在一些情况下,附加活性成分的一些组合。在其中包含附加活性成分并包含阳离子金属离子,例如锌的那些情况下,由于这些阳离子金属离子与某些聚合物组分和磨料体系之间的相互作用,维持组合物的物理稳定性是具有挑战性的。

[0004] 使用某些磨料或特定浓度的特定聚合物是解决了稳定性问题的两种方式。然而,这些方法通常单独地集中于直立性(即,刷子上的外观)和包装(牙膏管)的可挤压性。因此,仍然需要调和这些物理稳定性和流变学问题。本发明的某些实施方案被设计为解决此需求。

### 发明内容

[0005] 本发明的一些实施方案提供口腔护理组合物,其包含游离或盐形式的碱性氨基酸,其中该氨基酸选自精氨酸赖氨酸及其组合;锌离子源的组合;以及增稠体系,其包含约0.1重量%至约0.5重量%的非离子纤维素醚;和约0.25重量%至约1重量%的多糖胶。在一些实施方案中,非离子纤维素醚是羟乙基纤维素,多糖胶是黄原胶。

[0006] 其他实施方案提供还包含二氧化硅磨料的组合物,该二氧化硅磨料在水介质中测量时表现出接近中性的pH。另外的实施方案提供口腔护理组合物,其包含游离或盐形式的碱性氨基酸,其中该氨基酸选自精氨酸、赖氨酸及其组合;锌离子源的组合;增稠体系,其包含约0.1重量%至约0.5重量%的非离子纤维素醚;和约0.5重量%至约1重量%的多糖胶;以及在水介质中测量时表现出接近中性pH的二氧化硅磨料。

[0007] 在一些实施方案中,本发明的口腔护理组合物表现出在长时段内,例如在一年后避免粘度损耗和维持静态屈服应力的能力。

[0008] 在一个方面,本发明是一种口腔护理组合物(组合物1.0),其包含:

[0009] a. 游离或盐形式的碱性氨基酸,其中所述氨基酸选自精氨酸、赖氨酸及其组合(例如,游离形式的精氨酸);

[0010] b. 氧化锌和柠檬酸锌;

[0011] c. 氟化物源(例如氟化钠);以及

[0012] d. 在作为水性浆液测量时表现出酸性pH的二氧化硅磨料(例如,抛光二氧化硅(prophy silica))。

[0013] 例如,本发明构思了以下组合物中的任一种(除非另外指明,否则数值均按照组合物的总重量的百分比来给出):

[0014] 1.01组合物1.0,其中在作为水性浆液测量时表现出酸性pH的二氧化硅磨料为抛

光二氧化硅。

[0015] 1.02前述组合物中的任一种,其中在作为水性浆液测量时表现出酸性pH的二氧化硅磨料为Sylodent 783。

[0016] 1.03前述组合物中的任一种,其中二氧化硅磨料在磨料的水性浆液中表现出3.5-4.5的pH。

[0017] 1.04前述组合物中的任一种,其中在作为水性浆液测量时表现出酸性pH的二氧化硅磨料以2重量%至35重量%的量存在。

[0018] 1.05前述组合物中的任一种,其中在作为水性浆液测量时表现出酸性pH的二氧化硅磨料以3重量%至15重量%的量存在。

[0019] 1.06前述组合物中的任一种,其中在作为水性浆液测量时表现出酸性pH的二氧化硅磨料以选自2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%的量存在。

[0020] 1.07前述组合物中的任一种,其中所述碱性氨基酸具有L构型(例如,L-精氨酸)。

[0021] 1.08前述组合物中的任一种,其中所述碱性氨基酸是游离形式的精氨酸或赖氨酸。

[0022] 1.09前述组合物中的任一种,其中所述碱性氨基酸以包含精氨酸或赖氨酸或其盐的二肽或三肽的形式来提供。

[0023] 1.10前述组合物中的任一种,其中所述碱性氨基酸是精氨酸或赖氨酸,并且其中所述精氨酸或赖氨酸以对应于总组合物重量的1%至15%,例如3重量%到10%,例如约1.5%、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。

[0024] 1.11前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是0.1重量%-6.0重量%(例如,约1.5重量%)的精氨酸。

[0025] 1.12前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是约1.5重量%的精氨酸。

[0026] 1.13前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是4.5重量%-8.5重量%(例如,5.0%)的精氨酸。

[0027] 1.14前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是约5.0重量%的精氨酸。

[0028] 1.15前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是3.5重量%-9重量%的精氨酸。

[0029] 1.16前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是约8.0重量%的精氨酸。

[0030] 1.17前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是L-精氨酸。

[0031] 1.18前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是游离形式的精氨酸。

[0032] 1.19前述组合物中的任一种,其中所述碱性氨基酸是赖氨酸(例如,2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、6重量%)(例如,4重量%)。

[0033] 1.20前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是1.0重量%-6.0重量%的赖氨酸。

[0034] 1.21前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是约1.5重量%的赖氨酸。

[0035] 1.22前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是约4.0重量%的赖氨酸。

[0036] 1.23前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是L-赖氨酸。

[0037] 1.24前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是游离形式的赖氨酸。

[0038] 1.25前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是部分地或完全地为盐形式的精氨酸。

酸或赖氨酸。

- [0039] 1.26组合物1.25,其中所述氨基酸是精氨酸磷酸盐。
- [0040] 1.27组合物1.25,其中所述氨基酸是精氨酸盐酸盐。
- [0041] 1.28组合物1.25,其中所述氨基酸是精氨酸碳酸氢盐。
- [0042] 1.29组合物1.25,其中所述氨基酸是赖氨酸磷酸盐。
- [0043] 1.30组合物1.25,其中所述氨基酸是赖氨酸盐酸盐。
- [0044] 1.31组合物1.25,其中所述氨基酸是赖氨酸碳酸氢盐。
- [0045] 1.32前述组合物中的任一种,其中所述氨基酸是通过用酸或酸的盐中和而离子化的精氨酸或赖氨酸。
- [0046] 1.33前述组合物中的任一种,其中所述组合物是无乙醇的。
- [0047] 1.34前述组合物中的任一种,还包含氟化物源,其选自: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(例如,N'-十八烷基三亚甲基二胺-N,N,N'-三(2-乙醇)-二氢氟酸盐)、氟化铵、氟化钛、六氟硫酸盐及其组合。
- [0048] 1.35组合物1.34,其中所述氟化物源是氟化亚锡。
- [0049] 1.36前述组合物中的任一种,其中所述氟化物源是氟磷酸盐。
- [0050] 1.37前述组合物中的任一种,其中所述氟化物源是单氟磷酸钠。
- [0051] 1.38组合物1.34,其中所述氟化物源是氟化钠。
- [0052] 1.39前述组合物中的任一种,其中所述氟化物源是氟化物盐,以组合物的总重量计所述氟化物盐的存在量为0.1重量%到2%(0.1重量%-0.6重量%)(例如,氟化钠(例如,约0.32重量%)或单氟磷酸钠)。
- [0053] 1.40前述组合物中的任一种,其中所述氟化物源是以组合物的重量计以约0.32%的量存在的氟化钠。
- [0054] 1.41前述组合物中的任一种,其中所述氟化物源是可溶性氟化物盐,所述可溶性氟化物盐提供量为50到25,000ppm(例如750-2000ppm,例如1000-1500ppm,例如约1000ppm,例如约1450ppm)的氟离子。
- [0055] 1.42前述组合物中的任一种,其中所述氟化物源是氟化钠,所述氟化钠提供量为750-2000ppm(例如约1450ppm)的氟化物。
- [0056] 1.43前述组合物中的任一种,其中所述氟化物源选自氟化钠和单氟磷酸钠,并且其提供量为1000ppm-1500ppm的氟化物。
- [0057] 1.44前述组合物中的任一种,其中所述氟化物源是氟化钠或单氟磷酸钠,并且其提供量为约1450ppm的氟化物。
- [0058] 1.45前述组合物中的任一种,其中pH在6.0与10.5之间,例如7.0至9.0,例如约8.0。
- [0059] 1.46前述组合物中的任一种,其还包含碳酸钙。
- [0060] 1.471.46的组合物,其中所述碳酸钙是高吸收性沉淀碳酸钙(例如以组合物重量计20%-30%)(例如25%的高吸收性沉淀碳酸钙)。
- [0061] 1.481.47的组合物,其还包含轻质沉淀碳酸钙(例如约10%的轻质沉淀碳酸钙)(例如约10%的天然碳酸钙)。
- [0062] 1.49前述组合物中的任一种,其还包含有效量的一种或多种碱金属磷酸盐,例如

钠盐、钾盐或钙盐,例如选自磷酸氢二碱金属盐和焦磷酸碱金属盐,例如选自以下的碱金属磷酸盐:磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、二水磷酸二钙、焦磷酸钙、焦磷酸四钠、焦磷酸四钾、三聚磷酸钠、正磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、三磷酸五钾以及其中两种或更多种的混合物,按组合物的重量计,其量为0.1-20%,例如0.1-8%,例如0.2至5%,例如0.3至2%,例如0.3至1%,例如约0.5%、约1%、约2%、约5%、约6%。

[0063] 1.50前述组合物中的任一种,其包含焦磷酸四钾、正磷酸氢二钠、磷酸二氢钠和三磷酸五钾。

[0064] 1.51前述组合物中的任一种,其中所述组合物还包含焦磷酸亚锡,其中焦磷酸亚锡为组合物的0.1重量%-3重量%(例如,组合物的约1重量%)。

[0065] 1.52前述组合物中的任一种,其包含多磷酸盐。

[0066] 1.531.49的组合物,其中所述多磷酸盐为焦磷酸四钠。

[0067] 1.541.53的组合物,其中所述焦磷酸四钠为.1重量%-1.0重量%(例如约.5重量%)。

[0068] 1.55前述组合物中的任一种,其还包含第二磨料或微粒(例如二氧化硅)。

[0069] 1.56前述组合物中的任一种,其中所述第二磨料二氧化硅为合成无定形二氧化硅(例如1重量%-28重量%)(例如8重量%-25重量%)。

[0070] 1.57前述组合物中的任一种,其中所述二氧化硅磨料是硅胶或沉淀无定形二氧化硅,例如平均粒度在2.5微米至12微米范围内的二氧化硅。

[0071] 1.58前述组合物中的任一种,其还包含中值粒度(d50)为1-5微米(例如,3-4微米)的小颗粒二氧化硅(例如,约5重量%的得自PQ Chemicals,Warrington,United Kingdom的Sorbosil AC43)。

[0072] 1.59前述组合物中的任一种,其中组合物中二氧化硅总量的20-30重量%为小颗粒二氧化硅(例如,中值粒度(d50)为3-4微米)并且其中小颗粒二氧化硅为口腔护理组合物的约5重量%。

[0073] 1.60前述组合物中的任一种,其包含二氧化硅,其中所述二氧化硅用作增稠剂,例如颗粒二氧化硅。

[0074] 1.61前述组合物中的任一种,其还包含非离子表面活性剂,其中所述非离子表面活性剂的量为从0.5-5%(例如1-2%),其选自泊洛沙姆(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。

[0075] 1.62前述组合物中的任一种,其中所述泊洛沙姆非离子表面活性剂具有3000至5000克/摩尔的平均聚氧丙烯分子量(Mw)和60至80摩尔%的聚氧乙烯含量,例如,泊洛沙姆非离子表面活性剂包含泊洛沙姆407。

[0076] 1.63前述组合物中的任一种,还包含甘油,其中所述甘油的总量为25-40%(例如约35%)。

[0077] 1.64 1.63的组合物,其中所述甘油的量为组合物的约35重量%。

[0078] 1.65 1.63的组合物,其中所述甘油的量为组合物的约26重量%。

[0079] 1.66前述组合物中的任一种,还包含山梨糖醇,其中所述山梨糖醇的总量为10-40%(例如约23%)。

[0080] 1.67 1.66的组合物,其中所述山梨糖醇的量为组合物的约13重量%。

[0081] 1.68 1.63-1.67中任一项的组合物,其中所述甘油的量为约26重量%,并且所述山梨糖醇的量为约13重量%。

[0082] 1.69前述组合物中的任一种,其中氧化锌的量(例如,重量%)与柠檬酸锌的量(例如,重量%)的比率为1.5:1至4.5:1(例如,2:1、2.5:1、3:1、3.5:1或4:1)。

[0083] 1.70前述组合物中的任一种,其中以口腔护理组合物的重量计,柠檬酸锌的量为0.25至1.0重量%(例如,0.5重量%),并且氧化锌可以以0.75至1.25重量%(例如,1.0重量%)的量存在。

[0084] 1.71前述组合物中的任一种,其中柠檬酸锌为约0.5重量%。

[0085] 1.72前述组合物中的任一种,其中氧化锌为约1.0重量%。

[0086] 1.73前述组合物中的任一种,其中柠檬酸锌为约0.5重量%,并且氧化锌为约1.0重量%。

[0087] 1.74前述组合物中的任一种,其还包含选自以下的另外成分:苧醇、甲基异噻唑啉酮(“MIT”)、碳酸氢钠、甲基椰油酰基牛磺酸钠(tauranol)、月桂醇和多磷酸盐。

[0088] 1.75前述组合物中的任一种,其中苧醇以0.1-0.6重量%(例如,0.1-0.4重量%),例如约0.1重量%、约0.2重量%或约0.3重量%存在。

[0089] 1.76前述组合物中的任一种,其中苧醇为约0.1重量%。

[0090] 1.77前述组合物中的任一种,其中所述苧醇被视为防腐剂。

[0091] 1.78前述组合物中的任一种,其包含聚合物膜。

[0092] 1.79前述组合物中的任一种,其包含调味剂、芳香剂和/或着色剂。

[0093] 1.80 1.65的组合物,其中所述调味剂是糖精钠、三氯蔗糖或其混合物。

[0094] 1.81前述组合物中的任一种,其中所述组合物包含选自以下的增稠剂:羧乙烯基聚合物、黄原胶、角叉菜胶、羟乙基纤维素和纤维素醚的水溶性盐(例如,羧甲基纤维素钠和羧甲基羟乙基纤维素钠)。

[0095] 1.82前述组合物中的任一种,其中所述组合物包含羧甲基纤维素钠(例如,0.5重量%-1.5重量%)

[0096] 1.83前述组合物中的任一种,其包含5%-40%,例如10%-35%,例如约15%、25%、30%和35%的水。

[0097] 1.84前述组合物中的任一种,其包含另外的抗菌剂,所述抗菌剂选自卤代二苯基醚(例如,三氯生),草药提取物和精油(例如,迷迭香提取物、茶叶提取物、木兰提取物、百里酚、薄荷醇、桉叶脑、香叶醇、香芹酚、柠檬醛、和厚朴酚、儿茶酚、水杨酸甲酯、表没食子儿茶素没食子酸酯、表没食子儿茶素、没食子酸、密斯瓦克(miswak)提取物、沙棘提取物),双胍防腐剂(例如,氯己定、阿来西定或奥替尼啶),季铵化合物(例如,西吡氯铵氯化物(CPC)、苯扎氯铵、十四烷基吡啶鎓氯化物(TPC)、N-十四烷基-4-乙基吡啶鎓氯化物(TDEPC)),酚类防腐剂,合克替啶(hexetidine),奥替尼啶(octenidine),血根碱,聚维酮碘,地莫匹醇(delmapinol),salifluor,金属离子(例如锌盐和锌化合物,例如氯化锌、乳酸锌、硫酸锌、氧化锌,亚锡盐,铜盐,铁盐),血根碱,蜂胶(propolis)和氧化剂(例如,过氧化氢、缓冲的过氧硼酸钠或过氧碳酸钠),邻苯二甲酸及其盐,单过氧邻苯二甲酸及其盐和酯,硬脂酸抗坏血酸酯,肌氨酸油酰酯,硫酸烷酯,磺基琥珀酸二辛酯,水杨酰苯胺,溴化度米芬(domiphen bromide),地莫匹醇(delmapinol),辛哌乙醇和其他哌啶子基衍生物,烟酸(nicin)制剂,亚

氯酸盐;和任何前述各项的混合物。

[0098] 1.85前述组合物中的任一种,其包含抗氧化剂,例如,所述抗氧化剂选自辅酶Q-10、PQQ、维生素C、维生素E、维生素A、BHT、茴香脑-二硫代硫酮(anethole-dithiothione)及其混合物。

[0099] 1.86前述组合物中的任一种,其包含美白剂。

[0100] 1.87前述组合物中的任一种,其包含选自美白活性剂的美白剂,所述美白活性剂选自过氧化物、金属亚氯酸盐、过硼酸盐、过碳酸盐、过氧酸、次氯酸盐及其组合。

[0101] 1.88前述组合物中的任一种,其还包含过氧化氢或过氧化氢源,例如过氧化脲或过氧化物盐或络合物(例如,诸如过氧磷酸盐、过氧碳酸盐、过硼酸盐、过氧硅酸盐或过硫酸盐;例如过氧磷酸钙、过硼酸钠、过氧碳酸钠、过氧磷酸钠和过硫酸钾)或过氧化氢聚合物络合物(诸如过氧化氢-聚乙烯吡咯烷酮聚合物络合物)。

[0102] 1.89前述组合物中的任一种,其还包含干扰或防止细菌附着的试剂,例如精氨酸乙基月桂酯(ELA)或壳聚糖。

[0103] 1.90前述组合物中的任一种,其包含:

[0104] a.约1.0%的氧化锌

[0105] b.约0.5%的柠檬酸锌

[0106] c.约1.5%的L-精氨酸

[0107] d.约0.32%的氟化钠;

[0108] e.约3重量%至15重量%的在作为水性浆液测量时表现出酸性pH的二氧化硅磨料(例如,抛光二氧化硅)(例如,Sylodent 783)

[0109] 1.91前述组合物中的任一种,其包含:

[0110] a.约1.0%的氧化锌

[0111] b.约0.5%的柠檬酸锌

[0112] c.约5%的L-精氨酸

[0113] d.约0.32%的氟化钠

[0114] e.约10重量%至15重量%的在作为水性浆液测量时表现出酸性pH二氧化硅磨料(例如,抛光二氧化硅)(例如,Sylodent 783),以及

[0115] 1.92前述组合物中的任一种,其包含:

[0116] a.约1.0%的氧化锌

[0117] b.约0.5%的柠檬酸锌

[0118] c.约5%的L-精氨酸

[0119] d.约0.32%的氟化钠;

[0120] e.约3重量%至15重量%的在作为水性浆液测量时表现出酸性pH的二氧化硅磨料(例如,抛光二氧化硅)(例如,Sylodent 783)

[0121] 1.93前述组合物中的任一种,其包含二氧化硅,其中所述二氧化硅为Zeodent 114。

[0122] 1.94前述组合物中的任一种,当施加到口腔时(例如通过漱洗,任选地结合刷动)有效地:(i)减少或抑制龋齿的形成,(ii)减少、修补或抑制早期釉质病变,例如,如通过定量光诱导荧光(QLF)或电气龋齿测量法(ECM)所检测的,(iii)减少或抑制脱矿化并促进牙

齿的再矿化, (iv) 减少牙齿的过敏反应, (v) 减少或抑制齿龈炎, (vi) 促进嘴部中疱疹或割口的愈合, (vii) 降低产生酸的细菌的水平, (viii) 提高分解精氨酸的细菌的相对水平, (ix) 抑制口腔中微生物生物膜形成, (x) 在糖挑战之后, 将牙斑的pH升高和/或维持在至少5.5的水平, (xi) 减少牙斑的蓄积, (xii) 治疗、缓解或减轻口干, (xiii) 清洁牙齿和口腔, (xiv) 减少腐蚀, (xv) 防止牙渍和/或美白牙齿, (xvi) 使牙齿对致龋细菌产生免疫力; 和/或 (xvii) 促进全身健康, 包括心血管健康, 例如通过降低经口腔组织发生的全身性感染的可能。

[0123] 1.95前述口腔组合物中的任一种, 其中所述口腔组合物可以是选自以下的口腔组合物中的任一种: 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。

[0124] 1.96通过将前述组合物中的任一种中阐述的成分组合而获得或可获得的组合物。

[0125] 1.97通过将前述组合物中的任一种中阐述的成分组合而获得或可获得的组合物。

[0126] 1.98一种用于如前述组合物中的任一种中阐述的用途的组合物。

[0127] 在另一个实施方案中, 本发明涵盖一种用于改善口腔健康的方法, 所述方法包括向对其有需要的受试者的口腔施加有效量的上述实施方案中任一个的口腔组合物(例如, 组合物1.0以及下列等等中的任一种), 例如, 用于以下方面的方法:

[0128] i. 减少或抑制龋齿的形成, 减少、修补或抑制早期釉质病变, 例如, 如通过定量光诱导荧光(QLF)或电气龋齿测量法(ECM)所检测的,

[0129] ii. 减小或抑制牙齿的脱矿化并促进牙齿的再矿化,

[0130] iii. 减少牙齿的过敏反应,

[0131] iv. 减少或抑制齿龈炎,

[0132] v. 促进嘴中溃疡或割口的愈合,

[0133] vi. 降低产生酸的细菌的水平,

[0134] vii. 提高分解精氨酸的细菌的相对水平,

[0135] viii. 抑制口腔中微生物生物膜形成,

[0136] ix. 在糖挑战之后, 将牙斑的pH升高和/或维持在至少5.5的水平,

[0137] x. 减少牙斑的蓄积,

[0138] xi. 治疗口干,

[0139] xii. 增强全身健康, 包括心血管健康, 例如通过降低经口腔组织发生的全身性感染的可能,

[0140] xiii. 美白牙齿,

[0141] xiv. 减少牙齿腐蚀,

[0142] xv. 使牙齿对致龋细菌及其作用产生免疫力(或保护牙齿), 和/或

[0143] xvi. 清洁牙齿和口腔。

[0144] 本发明还包括碳酸氢钠、甲基椰油酰基牛磺酸钠(tauranol)、甲基异噻唑啉酮和苯醇及其组合在制造本发明的组合物中的用途, 例如, 以供用于在上述组合物1.0以及下列等等的方法中所述的任何适用范围。

## 具体实施方式

[0145] 如本文所用, 术语“口腔组合物”和“口腔护理组合物”是指递送到口腔表面的整个

组合物。该组合物还被定义为这样的产品：其在正常使用过程期间，不是为了特定治疗剂的全身施用或有意吞服；而是出于口腔活性目的，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。此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、义齿清洁剂等。

[0146] 如本文所用，除非另外规定，否则术语“洁齿剂”是指糊剂、凝胶或液体制剂。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，口腔组合物被提供为双相组合物，其中当从单独的隔室分配器分配时，将单独的组合物组合。

#### [0147] 碱性氨基酸

[0148] 可用于本发明的组合物和方法的碱性氨基酸不仅包括天然存在的碱性氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸和组氨酸，而且还包括分子中具有羧基和氨基的任何碱性氨基酸，所述碱性氨基酸是水溶性的并提供pH为7或更大的水溶液。

[0149] 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。在一个特定实施方案中，碱性氨基酸选自精氨酸、瓜氨酸和鸟氨酸。

[0150] 在某些实施方案中，碱性氨基酸是精氨酸，例如L-精氨酸，或其盐。

[0151] 本发明的组合物旨在供局部用于口腔中，并因此用于本发明的盐在所提供的量和浓度下对于此类用途来说应当是安全的。适合的盐包括本领域中已知为药学上可接受的盐的盐，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衍生自药学上可接受的无机或有机酸或碱的那些，例如由形成生理学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；以及由形成生理学上可接受的阳离子的碱形成的碱加成盐，例如衍生自诸如钾和钠的碱金属或诸如钙和镁的碱土金属的那些。生理学上可接受的盐可使用本领域中已知的标准程序来获得，例如通过使诸如胺的足够碱性的化合物与适合的酸反应，从而提供生理学上可接受的阴离子。

#### [0152] 氟离子源

[0153] 口腔护理组合物还可以包含一种或多种氟离子源，例如，可溶性氟化物盐。可采用多种产氟离子的物质作为本发明组合物中的可溶性氟化物的来源。合适的产氟离子的物质的实例见于授予Briner等人的美国专利No. 3,535,421、授予Parran, Jr. 等人的美国专利No. 4,885,155和授予Widder等人的美国专利No. 3,678,154，这些专利中的每一份以引用方式并入本文。用于本发明（例如，组合物1.0以及下列等等）的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、胺氟化物、氟化铵及其组合。在某些实施方案中，氟离子源包括氟化亚锡、氟化钠、单氟磷酸钠及其混合物。在制剂包含钙盐的情况下，氟化物盐是优选的盐，其中氟化物共价结合到另一原子，例如，如在单氟磷酸钠中，而非仅仅离子结合，如在氟化钠中。

#### [0154] 表面活性剂

[0155] 本发明可以在一些实施方案中包含阴离子表面活性剂，例如组合物1.0以及下列等等的组合物，例如高级脂肪酸单甘油酯单硫酸盐的水溶性盐，诸如氢化椰子油脂肪酸的单硫酸化单甘油酯的钠盐，诸如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，诸如月桂基硫酸钠；高级烷基醚硫酸盐，例如式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ ，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, 例如月桂基聚氧乙醚-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, 诸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, 诸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”意思是例如 $\text{C}_6\text{-}_{30}$ 烷基。在特定实施方案中, 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, 大于制剂的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制剂和特定表面活性剂。在一个实施方案中, 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。

[0156] 适用于本发明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, 诸如氯化月桂基三甲基铵、氯化鲸蜡基吡啶鎓、溴化鲸蜡基三甲基铵、氯化二异丁基苯氧基乙基二甲基苯甲基铵、亚硝酸椰子基烷基三甲基铵、氟化鲸蜡基吡啶鎓及其混合物。说明性阳离子表面活性剂是在授予Briner等人的美国专利No. 3, 535, 421中所述的季铵氟化物, 该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。

[0157] 可用在本发明的组合物中的组合物1.0以及下列等等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化合物的有机疏水化合物缩合而产生的化合物。适合的非离子表面活性剂的实例包括但不限于Pluronic、烷基酚的聚氧乙烯缩合物、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此类物质的混合物。在一个特定实施方案中, 本发明的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。

[0158] 可用在本发明的组合物中的组合物1.0以及下列等等的示例性两性表面活性剂包括: 甜菜碱(诸如椰油酰胺丙基甜菜碱); 脂族仲胺和叔胺的衍生物, 其中脂族基可为直链或支链的, 并且其中脂族取代基中的一者含有约8至18个碳原子并且一者含有阴离子水增溶基团(诸如羧酸根、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根); 以及此类材料的混合物。

[0159] 可用在本发明的组合物中的组合物1.0以及下列等等的示例性两性离子表面活性剂包括: 脂族季铵、膦和硫化合物的衍生物, 其中脂族基可为直链或支链的, 并且其中脂族取代基中的一者含有约8至18个碳原子并且一者含有阴离子水增溶基团(诸如羧酸根、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根)。表面活性剂或可相容表面活性剂的混合物可以按总组合物的重量计以0.1%至5%, 在另一个实施方案中0.3%至3%以及在另一个实施方案中0.5%至2%存在于本发明的组合物中。

#### [0160] 调味剂

[0161] 本发明的口腔护理组合物也可包含调味剂。用于本发明的实践中的风味剂包括但不限于精油以及各种调味醛、酯、醇和类似物质, 以及甜味剂, 诸如糖精钠。精油的实例包括留兰香、胡椒薄荷、冬青、黄樟、三叶草、鼠尾草、桉树、牛至属植物、肉桂、柠檬、酸橙、柚子和橙的油。诸如薄荷醇、香芹酮以及茴香脑等化学品也适用。某些实施方案采用薄荷油和绿薄荷油。

[0162] 调味剂以0.01重量%至1重量%的浓度掺入口腔组合物中。

#### [0163] 螯合剂和防牙结石剂

[0164] 本发明的口腔护理组合物(例如,组合物1.0以及下列等等)还可包含能够络合存在于细菌细胞壁中的钙的一种或多种螯合剂。这种钙的结合使细菌细胞壁弱化并且使细菌溶解增强。

[0165] 另一组适于在本发明中用作螯合剂和防牙结石剂的试剂是可溶性焦磷酸盐。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。在某些实施方案中,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。可用于本发明的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重量%至3重量%,例如0.1重量%至2重量%,例如0.1重量%至1重量%,例如0.2重量%至0.5重量%。焦磷酸盐还通过降低水活性的效果而有助于保存组合物。

#### [0166] 聚合物

[0167] 本发明的口腔护理组合物(例如,组合物1.0以及下列等等)还任选地包含一种或多种聚合物,诸如聚乙二醇、聚乙烯甲基醚马来酸共聚物、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)可以其游离酸或者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。某些实施方案包含马来酸酐或酸与另一可聚合的烯属不饱和单体(例如甲基乙烯基醚(甲氧基乙烯))的具有约30,000至约1,000,000的分子量(M.W.)的1:4至4:1共聚物。这些共聚物可例如作为GAF Chemicals Corporation的Gantrez AN 139(M.W.500,000)、AN 119(M.W.250,000)以及S-97药物级(M.W.70,000)获得。

[0168] 其他起作用的聚合物包括诸如马来酸酐与丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、N-乙基-2-吡咯烷酮或乙烯的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-乙基-2-吡咯烷酮的1:1共聚物。

[0169] 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 $\alpha$ - $\beta$ 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。此类酸的例证为丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 $\alpha$ -氯代丙烯酸、巴豆酸、 $\beta$ -丙烯酰氧基丙酸、山梨酸、 $\alpha$ -氯代山梨酸、肉桂酸、 $\beta$ -苯乙基丙烯酸、粘糠酸、衣康酸、柠康酸、中康酸、戊烯二酸、乌头酸、 $\alpha$ -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。可与此类含羧基单体共聚的其他不同的烯属单体包括乙烯基乙酸酯、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含羧基盐基团。

[0170] 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(诸如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No.4,842,847中有所描述,该专利以引用方式并入本文。

[0171] 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,所述氨基酸诸如为天冬氨酸、谷氨酸和磷酸丝氨酸,如Sikes等人的美国专利No.4,

866,161 (以引用方式并入本文)中所公开的。

[0172] 在制备口腔护理组合物中,有时必须添加一些增稠材料来提供合乎需要的稠度或者稳定或增强制剂的性能。在某些实施方案中,增稠剂是羧基乙烯基聚合物、角叉菜胶、黄原胶、羟乙基纤维素和纤维素醚的水溶性盐,诸如羧甲基纤维素钠和羧甲基羟乙基纤维素钠。也可将天然胶诸如刺梧桐胶、阿拉伯树胶和黄芪胶掺入。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。在某些实施方案中,使用按总组合物的重量计约0.5%至约5.0%的量的增稠剂。

#### [0173] 磨料

[0174] 一般来讲,在洁齿剂制剂中包含磨料对于通过刷牙来有效清洁牙齿是必要的。已确定,通过在组合物中包含具有酸性pH的磨料二氧化硅,得到了具有增强的粘度稳定性的组合物。可得自Grace的、作为Sylodent™而提供的抛光二氧化硅可与本发明的各种实施方案(例如组合物1.0以及下列等等)一起使用。

[0175] 酸性二氧化硅磨料以约2重量%至约35重量%、约3重量%至约20重量%、约3重量%至约15重量%、约10重量%至约15重量%的浓度包含于洁齿剂组分中。例如,酸性二氧化硅磨料可以以选自2重量%、3重量%、4%重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%的量存在。

[0176] 市售的酸性二氧化硅磨料为得自W.R.Grace&Company, Baltimore, Md.的Sylodent 783。当作为5重量%的水浆液测量时,Sylodent 783具有3.4-4.2的pH值。为了用于本发明,二氧化硅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。例如,小颗粒二氧化硅可具有2.5-4.5微米的平均粒度(D50)。

[0177] 所述组合物还可以包含适合于口腔护理组合物的任何二氧化硅,诸如沉淀二氧化硅或硅胶。例如,合成的无定形二氧化硅。二氧化硅也可作为增稠剂,例如颗粒二氧化硅。例如,二氧化硅也可以是小颗粒二氧化硅(例如,得自PQ Corporation, Warrington, United Kingdom的Sorbosil AC43)。然而,该另外的磨料优选地不以将洁齿剂的RDA增至可能损害敏感牙齿的水平(例如,大于130)的类型或量存在。

[0178] 本发明还可以在本发明的某些实施方案(例如,组合物1.0以及下列等等中的任一种)中包含市售清洁二氧化硅。由J.M.Huber Finland Oy Telakkatie 5 FIN-49460 Hamina提供的Zeodent 114是一种这样的市售二氧化硅。

#### [0179] 水

[0180] 水存在于本发明的口腔组合物中。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有机杂质。水通常补足组合物余量并且占口腔组合物的5重量%至45重量%,例如10重量%至20重量%,例如25-35重量%。该量的水包括所添加的游离水加上与诸如山梨糖醇或二氧化硅或本发明的任何组分的其他材料一起引入的量的水。卡尔费歇尔方法是计算游离水的一个措施。

#### [0181] 湿润剂

[0182] 在口腔组合物(例如组合物1.0以及下列等等)的某些实施方案内,还希望掺入湿润剂来减少蒸发并且还通过降低水的活性而有助于保存。某些湿润剂也可将合乎需要的甜味或风味赋予组合物。以纯的湿润剂计,湿润剂通常在一个实施方案中占组合物重量的

15%至70%或在另一个实施方案中占30%至65%。

[0183] 适合的湿润剂包括可食用的多羟基醇,诸如甘油、山梨醇、木糖醇、丙二醇以及其他多元醇和这些湿润剂的混合物。甘油和山梨醇的混合物可用于某些实施方案以作为本文中的组合物的湿润剂组分。

[0184] 本发明在其方法方面中涉及向口腔施加安全并且有效量的本文所述的组合物。

[0185] 根据本发明的组合物和方法(组合物1.0以及下列等等)可并入用于口腔和牙齿护理的口腔组合物中,诸如牙膏、透明糊剂、凝胶、漱口水、喷雾和口香糖。

[0186] 在一些实施方案中,本发明提供一种口腔护理组合物,其包含:游离或盐形式的碱性氨基酸,其中该氨基酸选自精氨酸、赖氨酸及其组合;锌离子源的组合;和增稠体系,其包含:约0.1重量%至约2重量%的非离子纤维素醚;和约0.25重量%至约1重量%的多糖胶。在其他实施方案中,本发明提供一种口腔护理组合物,其包含:游离或盐形式的碱性氨基酸,其中该氨基酸选自精氨酸、赖氨酸及其组合;锌离子源的组合;和增稠体系,其包含:约0.1重量%至约1重量%的非离子纤维素醚;和约0.25重量%至约1重量%的多糖胶。

[0187] 一些实施方案提供包含具有约650,000至约750,000的分子量的非离子纤维素醚的组合物。其他实施方案提供包含具有约700,000的分子量的非离子纤维素醚的组合物。而其他实施方案提供包含具有约720,000的分子量的非离子纤维素醚的组合物。

[0188] 在一些实施方案中,非离子纤维素醚包括羟乙基纤维素。在另外的实施方案中,所述口腔护理组合物包含约0.1重量%至约0.75重量%的羟乙基纤维素。另外的实施方案提供包含约0.1重量%至约0.5重量%的羟乙基纤维素的口腔护理组合物。其他实施方案提供包含约0.1重量%、约0.15重量%、约0.2重量%、约0.25重量%、约0.3重量%、约0.35重量%、约0.4重量%、约0.45重量%或约0.5重量%的羟乙基纤维素的口腔护理组合物。某些实施方案提供包含0.1重量%、0.15重量%、0.2重量%、0.25重量%、0.3重量%、0.35重量%、0.4重量%、0.45重量%或0.5重量%的羟乙基纤维素的口腔护理组合物。

[0189] 在一些实施方案中,羟乙基纤维素具有在25°C下以2%溶于水中测量的约4500至约7500cps的粘度。在一些实施方案中,羟乙基纤维素具有在25°C下以2%溶于水中测量的约4500至约6500cps的粘度。在一些实施方案中,羟乙基纤维素具有在25°C下以2%溶于水中测量的约6000至约7500cps的粘度。

[0190] 在一些实施方案中,具有在25°C下以2%溶于水中测量的约4500至约6500的粘度的羟乙基纤维素以口腔护理组合物的约0.1重量%至约1重量%的量存在。在一些实施方案中,具有在25°C下以2%溶于水中测量的约4500至约6500cps的粘度的羟乙基纤维素以整个组合物的约0.1重量%至约0.5重量%的量存在。在一些实施方案中,具有在25°C下以2%溶于水中测量的约4500至约6500cps的粘度的羟乙基纤维素以口腔护理组合物的约0.1重量%、约0.15重量%、约0.2重量%、约0.25重量%、约0.3重量%、约0.35重量%、约0.4重量%、约0.45重量%或约0.5重量%的量存在。

[0191] 一些实施方案提供包含具有约700,000,例如720,000的分子量的羟乙基纤维素的口腔护理组合物,羟乙基纤维素的量为口腔护理组合物的约0.1重量%至约0.5重量%。其他实施方案提供包含0.05重量%、0.1重量%、0.15重量%、0.2重量%、0.25重量%、0.3重量%、0.35重量%、0.4重量%、0.45重量%或0.5重量%的具有约700,000,例如720,000的分子量的羟乙基纤维素的口腔护理组合物。

[0192] 一些实施方案提供包含具有约350,000的分子量的羟乙基纤维素的口腔护理组合物,羟乙基纤维素的量为口腔护理组合物的约0.1重量%至约0.5重量%。其他实施方案提供包含0.05重量%、0.1重量%、0.15重量%、0.2重量%、0.25重量%、0.3重量%、0.35重量%、0.4重量%、0.45重量%或0.5重量%的具有约350,000的分子量的羟乙基纤维素的口腔护理组合物。

[0193] 在一些实施方案中,多糖胶是黄原胶。在另外的实施方案中,所述口腔护理组合物包含约0.3重量%至约1重量%的黄原胶。在其他实施方案中,所述口腔护理组合物包含约0.4重量%至约1重量%的黄原胶。在一些实施方案中,所述口腔护理组合物包含约0.5重量%至约1重量%的黄原胶。其他实施方案提供包含约0.6重量%至约0.9重量%的黄原胶的口腔护理组合物。在另外的实施方案中,所述口腔护理组合物包含约0.7重量%至约0.8重量%的黄原胶。另外的实施方案提供包含约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%或1重量%的多糖胶,例如黄原胶的口腔护理组合物。

[0194] 在一些实施方案中,本发明提供一种口腔护理组合物,其包含:游离或盐形式的碱性氨基酸,其中该氨基酸选自精氨酸、赖氨酸及其组合;锌离子源的组合;和增稠体系,其包含:约0.1重量%至约0.5重量%的非离子纤维素醚;和约0.5重量%至约0.9重量%的多糖胶。在一些实施方案中,本发明提供一种口腔护理组合物,其包含:游离或盐形式的碱性氨基酸,其中该氨基酸选自精氨酸、赖氨酸及其组合;锌离子源的组合;和增稠体系,其包含:约0.1重量%至约0.3重量%的非离子纤维素醚;和约0.7重量%至约0.8重量%的多糖胶。

[0195] 在一些实施方案中,增稠体系还包含约5重量%至约10重量%的二氧化硅。在一些实施方案中,增稠体系占口腔护理组合物的约0.5重量%至约15重量%。

[0196] 在某些实施方案中,羟乙基纤维素和多糖胶以约1:1至约1:10的重量比存在。在其他实施方案中,羟乙基纤维素和多糖胶以约1:2至约1:9的重量比存在。其他实施方案提供其中羟乙基纤维素和多糖胶以约1:3至约1:7的重量比存在的组合物。

[0197] 在一些实施方案中,所述口腔护理组合物还包含选自氟化钠、单氟磷酸钠和氟化亚锡的氟离子源。

[0198] 在一些实施方案中,所述口腔护理组合物包含约1.0重量%的氧化锌;约0.5重量%的柠檬酸锌;约1.5重量%的L-精氨酸;约0.3重量%至约1重量%的黄原胶;和约0.1重量%至约1重量%的羟乙基纤维素。一些实施方案包含约0.6重量%至约0.9重量%的黄原胶。一些实施方案包含约0.7重量%至约0.8重量%的黄原胶。

[0199] 在另外的实施方案中,所述口腔护理组合物在一年后损耗不超过其初始粘度的约45%。在一些实施方案中,所述口腔护理组合物在一年后损耗不超过其初始粘度的约40%。在其他实施方案中,所述口腔护理组合物在一年后损耗不超过其初始粘度的约35%。在其他实施方案中,所述口腔护理组合物在一年后损耗不超过其初始粘度的约30%。在一些实施方案中,所述口腔护理组合物在一年后损耗不超过其初始粘度的约25%、24%、23%、22%、21%或20%。

[0200] 在一些实施方案中,所述口腔护理组合物具有大于0.5的 $G'/G''$ 比率。在一些实施方案中,所述口腔护理组合物具有大于0.75的 $G'/G''$ 比率。在一些实施方案中,所述口腔护理组合物具有大于1的 $G'/G''$ 比率。在一些实施方案中,所述口腔护理组合物具有大于1.5的

$G' / G''$ 比率。在一些实施方案中,所述口腔护理组合物具有小于2的 $G' / G''$ 比率。在一些实施方案中,所述口腔护理组合物具有小于1.5的 $G' / G''$ 比率。在一些实施方案中,所述口腔护理组合物具有小于1的 $G' / G''$ 比率。定量弹性模量( $G'$ )、损耗模量( $G''$ )和 $G' / G''$ 比率的方法描述于例如WO 2013/089734 A1中,其内容全文据此以引用方式并入本文。

[0201] 在一些实施方案中,本发明的组合物提供小于 $30\text{Pa}\cdot\text{s}^n$ 的稠度K。在一些实施方案中,本发明的组合物提供大于0.3的流动指数n。在一些实施方案中,本发明的组合物提供小于 $30\text{Pa}\cdot\text{s}^n$ 的稠度K和大于0.3的流动指数n。在一些实施方案中,本发明的组合物提供小于 $30\text{Pa}\cdot\text{s}^n$ 的稠度K;大于0.3的流动指数n;和小于2的 $G' / G''$ 比率。在一些实施方案中,本发明的组合物提供大于0.3的流动指数n;和小于2的 $G' / G''$ 比率。在一些实施方案中,本发明的组合物提供小于 $30\text{Pa}\cdot\text{s}^n$ 的稠度K;和小于2的 $G' / G''$ 比率。

[0202] 在一些实施方案中,本发明的口腔护理组合物提供大于20Pa的屈服应力。在一些实施方案中,本发明的口腔护理组合物提供大于25Pa的屈服应力。在其他实施方案中,本发明的口腔护理组合物提供大于30Pa的屈服应力。其他实施方案提供表现出大于35Pa的屈服应力的口腔护理组合物。在一些实施方案中,本发明的口腔护理组合物提供大于40Pa的屈服应力。

[0203] 一些实施方案提供当这样的组合物,当以-0.95巴的负压从直径21cm的槽罐通过1mm宽的底部开口排出3kg中间产物(凝胶预混物)时所述组合物具有小于约10分钟的排出时间。其他实施方案提供具有小于约9分钟的排出时间的组合物。另外的实施方案提供具有小于约8分钟的排出时间的组合物。其他实施方案提供具有小于约7分钟、6分钟、5分钟、4分钟、3分钟、2分钟或1分钟的排出时间的组合物。

[0204] 一些实施方案提供表现出小于300克剩余物的组合物。其他实施方案提供表现出小于275克剩余物的组合物。另外的实施方案提供表现出小于250克剩余物的组合物。其他实施方案提供表现出小于225克剩余物的组合物。另外的实施方案提供表现出小于200克剩余物的组合物。而其他实施方案提供表现出小于175克、150克、125克、100克或50克剩余物的组合物。某些实施方案提供表现出小于10分钟的排出时间和小于225克剩余物的组合物。

[0205] 如通篇所用,范围用作描述范围内的每个值的简略表达方式。范围内的任何值都可以选为范围终点。另外,本文引用的所有参考文献据此以引用的方式整体并入。如果本公开中的定义和所引用参考文献的定义发生冲突,则以本公开为准。应当理解,在描述制剂时,可根据它们的成分进行描述,如本领域常见的那样,尽管这些成分可在实际的制剂中在制备、储存和使用相互反应,并且此类产品旨在由所述制剂涵盖。

[0206] 以下实施例进一步描述和证实本发明范围内的说明性实施方案。实施例仅仅为说明而给出,而不应被视为限制本发明,因为可以进行许多变化而不会背离其精神和范围。

[0207] 实施例

[0208] 实施例1

[0209] 本文的实施例详细描述如何将以下两者随时间流逝的稳定性进行比较:表现出粘度快速下降问题的组合物(运行A),和本发明所提供的显示出稳定化粘度的五种组合物(表1中的组合物1-5)。

[0210] 粘度在使用V74桨式转子的Brookfield HADV2粘度计上测量。该粘度计向转子施加由用户控制的角速度(通常以每秒钟的转数(RPM)度量),并报告转子轴上的扭矩。然后使

用两个转换参数SRC(剪切速率常数)和SMC(转子乘子常数)从RPM和扭矩计算粘度,如在Brookfield手册(操作说明)中所阐释。转换参数限定如下:SMC=290, SRC=0.2723。测试在室温下进行,温度在22和25°C之间变化。在测试期间,转子的RPM以12步、每步10秒从200扫描至0.5。所报告的粘度读数在RPM=1时获取。

[0211] 如下表1中所述制备包含氧化锌、柠檬酸锌、精氨酸和氟化物源的组合物。使用0-0.35%的磷酸将所有组合物配制成提供8-8.5的10% pH。标为运行A的组合物不含在作为水性浆液测量时表现出酸性pH的二氧化硅磨料。在表1(下文)标为组合物1-5的组合物包含在作为水性浆液以不同量测量时表现出酸性pH的二氧化硅磨料(抛光二氧化硅-Sylodent 783),如下文详细描述。

[0212] 表1. 洁齿剂制剂

实验 ID	运行 A	组合物 1	组合物 2	组合物 3	组合物 4	组合物 5
成分						
99.0% - 101.0%甘油-USP, EP VEG	35	35	35	35	35	35
去矿物质水	适量	适量	适量	适量	适量	适量
抛光二氧化硅(SYLODENT 783)	0	15	10	5	5	3
磨料(例如,包括磨料二氧化硅、高清洁力二氧化硅)	20	5	10	15	15	17
二氧化硅-增稠剂	6.5	7	7	7	7	7
阴离子表面活性剂	2	2	2	2	2	2
L-精氨酸	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
两性表面活性剂	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
非离子型表面活性剂	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
氧化锌	1	1	1	1	1	1
聚合物	1	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
着色剂	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
碱金属磷酸盐	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
三水合柠檬酸锌	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
防腐剂	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
氟化钠-USP, EP	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32
85%糖浆型磷酸-食品级	0.35	0	0	0	0	0
调味剂	2	2	2	2	1.82	1.52
总组分	100	100	100	100	100	100

[0215] 标为运行A的组合物显示出最初为500,000cps至600,000cps的高初始粘度,但在2

周内降低到400,000cps以下,在6周时降低到200,000cps以下。令人惊讶的是,包含在作为水性浆液测量时表现出酸性pH的二氧化硅磨料(抛光二氧化硅-Sylodent 783)的组合物(表1(上文)中的组合物1至5)没有这种不可取的特性,而是产生随着时间的流逝稳定或增加的粘度(参见下表2)。

[0216] 表2. 粘度数据

实验 ID	运行 A	组合物 1	组合物 2	组合物 3	组合物 4	组合物 5
时间	粘度(cps)					
0					491040	363489
1 天	539119	211912	300155	272475		
5 天	601597			309816		
1 周	627362		288561		383245	371651
2 周	433485	340733		328495	403212	364565
3 周		343310	314325	334292		
4 周	224794	395483	304019		430909	423823
5 周		375515	338801	322698		
6 周	193233	376804	344598	334292	406432	442503
7 周			334292			
9 周			387753			
10 周		351039		364565		
11 周	158451		373583	381956		
12 周		405788	357480			
13 周		405788	398059	393550		

[0219] 经过进一步研究,据发现在作为水性浆液二氧化硅测量时表现出酸性pH的二氧化硅磨料是酸性的(pH 3.4-4.2),不需要磷酸来调节产品的pH。其他磨料二氧化硅和高清洁力二氧化硅的pH为约中性(pH 7-8),因此需要磷酸来调节pH。

[0220] 表3

	组合物 6	组合物 7	组合物 8
[0221] 去矿物质水	适量	适量	适量
甘油-99.5%	35	35	35
聚合物	1.2	1.2	1.2
氧化锌	1	1	1
柠檬酸锌	0.5	0.5	0.5
碱金属磷酸盐	0.5	0.5	0.5
调味剂	1.82	1.82	1.82
氯化钠	0.32	0.32	0.32
着色剂	0.75	0.75	0.75
[0222] L-精氨酸	1.5	1.5	1.5
非离子型表面活性剂	0.5	0.5	0.5
磨料(例如,包括磨料二氧化硅、高清洁力二氧化硅)	8	10	12
抛光二氧化硅(Sylodent 783)	7	5	3
二氧化硅—增稠剂	7	7	8.5
防腐剂	0.4	0.4	0.4
阴离子表面活性剂	5.7	5.7	5.7
两性表面活性剂	1.25	1.25	1.25
总组分	100	100	100

[0223] 经过进一步研究,当将磷酸从另外的制剂(上表3中的组合物6-8)移除时,这些制剂表现出粘度稳定性的改善,并且在室温、40°C和49°C下测量时,该粘度趋势从第1天至第4周保持相对稳定。数据在下表4中进一步详细描述。

[0224] 表4

	组合物 6			组合物 7			组合物 8		
	粘度, 10 <sup>3</sup> cps			粘度, 10 <sup>3</sup> cps			粘度, 10 <sup>3</sup> cps		
	RT	40°C	49°C	RT	40°C	49°C	RT	40°C	49°C
0	471			324			336		
0.14	370			197			268		
1	363	418	390	200	227	258	230	256	263
2	360	430	440	201	243	269	220	250	258
3	325			205	246	245	228	277	274
4	314	412	385	224	253	253	227	268	272
6	327			218			233		

[0225] 实施例2

[0226] 表5(下文)描述了本发明的三种示例性组合物(组合物9、10和11)和比较例(比较例I)的配方。

[0227] 表5

	组合物 9	组合物 10	组合物 11	比较例 I
<b>成分</b>	<b>重量%</b>			
甘油	35.00000	26.00000	26.00000	35.00000
山梨糖醇	--	13.00000	13.00000	--
水	30.90474	27.82474	27.62474	30.84874
二氧化硅磨料 1	10.00000	10.00000	10.00000	10.00000
二氧化硅-增稠剂	7.00000	6.00000	6.00000	7.00000
二氧化硅磨料 2	5.00000	5.00000	5.00000	5.00000
月桂基硫酸钠颗粒	2.10526	2.10526	2.10526	2.10526
调味剂	1.50000	1.50000	1.50000	1.50000
L-精氨酸	1.50000	1.50000	1.50000	1.50000
椰油酰胺丙基甜菜碱	1.25000	1.25000	1.25000	1.25000
氧化锌	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
二氧化钛	0.75000	0.75000	0.75000	--
黄原胶	0.60000	0.30000	0.30000	0.40000
CMC 钠	--	--	--	1.10000
羧甲基纤维素 (HEC)*	0.50000	0.80000	1.00000	--
焦磷酸四钠	0.50000	0.50000	0.50000	0.50000
三水合柠檬酸锌	0.50000	0.50000	0.50000	0.50000
泊洛沙姆 407	0.50000	0.50000	0.50000	0.50000
苯醇	0.40000	0.40000	0.40000	0.40000
85%磷酸	0.35000	0.35000	0.35000	0.35000
氟化钠-USP	0.32000	0.32000	0.32000	0.32000
甜味剂	0.32000	0.40000	0.40000	0.42000
附加的着色剂	--	--	--	0.30600

[0229]

[0230] \*HEC具有在25℃下以2%溶于水中测量的6000至7500cps的粘度

[0231] 实施例3

[0232] 表6(下文)描述了对本发明的示例性组合物和参考配方进行的粘度和静态屈服应力评估的结果。

[0233] 粘度和屈服应力使用长度为1.176cm、直径为0.589cm的V74浆式转子在

Brookfield HADV2粘度计上测量。该粘度计向转子施加由用户控制的角速度(通常以每秒钟转数(RPM)度量),并报告转子轴上的扭矩T%(以最大总扭矩的百分比度量)。扭矩T(SI单位度量为N\*m)与上述粘度计报告的T%有关,即 $T=1.437*10^{-5}*T\%$ 。

[0234] 测试在室温(22至25℃)下进行。在测试期间,首先以0.5RPM旋转转子400秒,然后RPM以每程12个对数步、每步10秒从0.5扫描至200并返回0.5。在RPM扫描减小时,在RPM=1时获取粘度读数。然后使用两个转换参数SRC(剪切速率常数)和SMC(转子乘数常数)从RPM和T计算粘度,如Brookfield Manual(Brookfield手册)(操作说明)中所解释。在这种情况下,转换参数限定如下:SMC=290, SRC=0.27。

[0235] 静态屈服应力(YS)根据将实验T(RPM)对增加的RPM扫描的依赖性与理论值进行拟合的拟合参数来计算,该理论值的计算假设所谓的Casson本构方程,并且由以下方程隐含地给出:

$$[0236] \quad \text{RPM} = \frac{15}{\pi} \int_{\text{YS}}^{\text{SW}} \frac{(\text{S}^n - \text{YS}^n)^{1/n}}{\text{HSV} * \text{S}} d\text{S}$$

[0237] 其中HSV(高剪切粘度极限)是另一个拟合参数, $n=0.3$ ,并且SW是围绕桨片的假想壁上的应力,其估算如下:

$$[0238] \quad \text{SW} = \frac{2T}{\pi \text{LD}^2 \left(1 + \frac{D}{2L}\right)}$$

[0239] T(RPM)从这两个数学公式计算。仅拟合RPM从5至200且T%在3和100之间的数据点。

[0240] 表6

比较例 I		
制造后的天数	1RPM 时的粘度(cP)	静态屈服应力(Pa)
1	442984	152
21	277573	161
30	202798	133
37	203931	99
90	167110	94
365	226817	40
组合物 11		
制造后的天数	1RPM 时的粘度(cP)	静态屈服应力(Pa)
1	609528	161
14	527956	184
44	425990	187
75	431088	199
290	493401	250

[0243] 表6(上文)中描述的数据证实了本发明的增稠体系提供的出乎意料的稳定效应。

重要的是,这些效应可以在长时间内观察到而非本质上短暂性的。

[0244] 实施例4

[0245] 表7(下文)描述了本发明的两种附加的组合物(组合物12和13)的配方和另一种比较配方(比较例II)。

[0246] 表7

	组合物 12	组合物 13	比较例 II
成分	重量%		
甘油	--	26.000000	35.000000
山梨糖醇	39.000000	13.000000	--
三氯蔗糖	--	--	0.020000
水	27.824737	28.244737	30.848737
糖精钠	0.400000	0.400000	0.400000
[0247] 磨料二氧化硅	10.000000	10.000000	10.000000
二氧化硅-增稠剂	6.000000	6.000000	7.000000
无定形二氧化硅	5.000000	5.000000	5.000000
月桂基硫酸钠颗粒	2.105263	2.105263	2.105263
调味剂	1.500000	1.500000	1.500000
L-精氨酸	1.500000	1.500000	1.500000
椰油酰胺丙基甜菜碱	1.250000	1.250000	1.250000
氧化锌	1.000000	1.000000	1.000000
二氧化钛	0.750000	--	0.300000
黄原胶	0.300000	0.300000	0.400000
CMC 钠	--	--	1.100000
羟乙基纤维素(HEC)*	0.800000	1.000000	--
焦磷酸四钠	0.500000	0.500000	0.500000
[0248] 三水合柠檬酸锌	0.500000	0.500000	0.500000
泊洛沙姆 407	0.500000	0.500000	0.500000
苯醇	0.400000	0.400000	0.400000
85%磷酸	0.350000	0.350000	0.350000
氟化钠-USP	0.320000	0.320000	0.320000
附加的着色剂	--	0.130000	0.006000

[0249] \*HEC具有在25°C下以2%溶于水时6000至7500cps的粘度

[0250] 实施例5

[0251] 表8(下文)描述了本发明的两种示例性组合物(组合物12和13)和比较组合物(比

较例II)的粘度损耗和静态屈服应力损耗的百分比变化。根据本文实施例3描述的方法计算粘度和静态屈服应力。

[0252] 表8

	组合物	粘度损耗 (1年)	静态屈服应力损耗 (在1年后)
[0253]	组合物 12	19%	稳定
	组合物 13	21%	稳定
	比较例 II	49 %	73 %

[0254] 表8(上文)中描述的数据不仅显示了本发明的组合物显示出粘度损耗和静态屈服应力损耗小于比较组合物,而且还表明这些益处是可再现的。

[0255] 实施例6

[0256] 表9(下文)描述了本发明的口腔护理组合物的另一个示例性主要成分,其特别包含游离或盐形式的碱性氨基酸(例如L-精氨酸);和锌离子源的组合。

[0257] 表9

	成分	重量%
[0258]	L-精氨酸	1.50
	三水合柠檬酸锌	0.50

	氟化钠	0.32
	非离子型表面活性剂	0.50
	碱金属磷酸盐	0.50
	氧化锌	1.00
	糖精	0.40
[0259]	着色剂	0.75
	二氧化硅磨料	15.00
	二氧化硅增稠剂	7.50
	阴离子表面活性剂	2.00
	调味剂	1.52
	防腐剂	0.40
	两性表面活性剂	1.25

[0260] 向该主要成分加入水、非离子纤维素醚(羟乙基纤维素[HEC]);和多糖胶(黄原胶)的各种组合,如表10(下文)中所描述。

[0261] 表10

组合物	水	甘油	黄原胶	HEC**
	重量%			
14	32.78	32.78	0.3	1
15	33.03	33.03	0.3	0.5
16	32.83	32.83	0.2	1
[0262] 17	32.86	32.86	0.35	0.8
18	32.91	32.91	0.45	0.6
19	32.71	32.71	0.25	1.2
20	33.08	33.08	0.55	0.15
21	32.93	32.93	0.5	0.5
22	32.88	32.88	0.5	0.6
23	32.91	32.91	0.55	0.5

[0263] \*\*HEC具有在25℃下以2%溶于水测量的4500至6500cps的粘度

[0264] 由表10(上文)中描述的每个组合,通过首先产生包含水、甘油、黄原胶和羟乙基纤维素(HEC)的凝胶;然后将每种凝胶与其余的组分(参见表9)在Ross双行星式混合器中组合来制备牙膏。评估凝胶预混物和牙膏最终产品二者的流变学特征。

[0265] 表11(下文)描述了本发明的示例性凝胶预混物。虽然表11中未示出,凝胶预混物还包含等量的水和甘油。

[0266] 表11

组合物	黄原胶	HEC**
	重量%	
A	0.9	0.2
B	0.7	0.35
C	0.6	0.5
D	0.55	0.6
E	0.5	0.7
F	0.45	0.8
G	0.7	0.7
H	0.8	0.5
I	1	0.3
J	1.2	0.15
K	1.1	0
L	0.9	0
M	1.05	0.15
N	0.9	0.1
O	0.85	0.3
P	0.9	0.4
Q	0.7	0.5
R	0.45	0.35
S	0.3	0.4
T	0.25	1.2
U	0.4	0.6
V	0.55	0.15
W	0.68	0.25
X	0.6	0.45

[0267]

[0268] \*\*HEC具有在25℃下以2%溶于水测量的4500至6500cps的粘度

[0269] 实施例7

[0270] 表11(上文)中描述的凝胶预混物的可加工性通过使样品凝胶流过暴露于负压(在室温下)的凝胶槽罐,并且表征每种样品的“排出时间”和“剩余物”来评估。在这些实验中,在(-)0.95巴的负压下从21cm直径的槽罐通过1mm宽的底部开口排出3kg凝胶。“排出时间”定义为从入口开始流动到空气开始进入凝胶槽罐的出口(在底部)时所经过的时间。收集凝

胶槽罐中的其余材料并称重以确定“剩余物”。这些评估的结果如表12(下文)中所描述。

[0271] 表12

[0272]

组合物	剩余物 (g)	排出时间 (min)
A	473	24
B	494	13
C	335	38.5
D	341	45
E	846	65
F	765	85
G	1062.5	78
H	533	60
I	607	40
J	879	48
K	642	13
L	384	8.5
M	637	28
N	409.5	15.5
O	474	33
P	591	46
Q	370	33
R	128	13
S	92.6	4.5
T	1106	n/a
U	347	28
V	101	2

[0273] 实施例8

[0274] 如下所述计算通过将表10(上文)中描述的组合加入表9(上文)中所述的主要成分来制备的牙膏的静态屈服应力(YS)。在TA Instrument制造的ARG2流变仪上使用圆柱形杯和桨片上部几何结构进行测量。测量在相同的容器中进行,在所述容器中使用样品老化。这些容器是得自VWR的标准50cc离心管,在制备时将样品置于其中。然后在离心机中以低转速离心来使样品固化,以除去气阱,并且在室温(RT)下或在49°C下在这些管中直接老化最多至2个月。在测量之前允许加热的管在RT下冷却2小时,然后直接插入流变仪的杯中。为了避免管在杯中移动,用一层薄胶带包裹所述管。将桨片插入管和在管内部直接测量的样品中。测量程序与上述Brookfield粘度计的程序非常相似,即施加0.05秒<sup>-1</sup>的恒定剪切速率400秒,然后剪切速率从0.1至30秒<sup>-1</sup>来回扫描。此处,由桨片的角速度 $\Omega$ 来计算剪切速率,其遵循以下TA Instruments惯例:

[0275] 
$$S = \frac{1+k^2}{1-k^2} \Omega$$

[0276] 其中k是桨片的直径与管的直径之比。测量桨片轴上的扭矩T。屈服应力通过使T( $\Omega$ )与理论函数拟合来计算,该理论函数的计算假设Casson本构方程,并且由以下方程隐含地给出:

$$[0277] \quad \Omega = \frac{1}{2} \int_{SW_0}^{SW} \frac{(S^n - YS^n)^{1/n}}{HSV \rightarrow S} dS$$

[0278] 其中HSV(高剪切粘度极限)是另一个拟合参数, $n=0.2$ ,并且SW是围绕桨片的假想壁上的应力,其估算如下:

$$[0279] \quad SW = \frac{2T}{\pi LD^2 \left(1 + \frac{D}{2L}\right)}$$

[0280] SW<sub>0</sub>是两个值:YS和k<sub>2</sub>SW中的最大的一个。请注意,用于处理这些数据的指数n与用于处理上述Brookfield数据的指数不同(0.2而不是0.3),以适应流变仪测量的宽范围的剪切速率。

[0281] 结果如下表13中所描述。

[0282] 表13

组合物	YS (Pa)
14	40.2
15	9.5
16	17.6
17	30.3
18	39.1
19	35.8
20	24.9
21	27.7
22	33.2
23	39.1

[0285] 如通篇所用,范围用作描述范围内的每个值的简略表达方式。范围内的任何值都可以选为范围终点。另外,本文引用的所有参考文献据此全文以引用方式并入。如果本公开中的定义和所引用参考文献的定义发生冲突,则以本公开为准。

[0286] 除非另外规定,否则本文和在本说明书中其他处表达的所有百分比和量应理解是指重量百分比。给定的量是基于材料的有效重量计。

[0287] 尽管已参照实施方案描述了本发明,但本领域的技术人员将了解,可在不脱离如由随附权利要求书限定的本发明范围的情况下可在其中进行各种修改和变化。