

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02823369.7

[51] Int. Cl.

A61K 8/19 (2006.01)

A61K 8/72 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 11 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1286448C

[22] 申请日 2002.11.15 [21] 申请号 02823369.7

[30] 优先权

[32] 2001.11.28 [33] US [31] 60/333,832

[86] 国际申请 PCT/US2002/036530 2002.11.15

[87] 国际公布 WO2003/045344 英 2003.6.5

[85] 进入国家阶段日期 2004.5.24

[71] 专利权人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 J·岳 L·朱 L·陈 Y·程

T·徐 A·D·维勒 Y·王

审查员 张 伟

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书 3 页 说明书 23 页

[54] 发明名称

包括稳定的包括聚磷酸盐和离子活性成分的
低含水量相的洁齿剂组合物

[57] 摘要

本发明公开了洁齿剂组合物，所述组合物在单一相中包括：(a) 约 0.1% 至约 30% 的一种或多种平均链长为约 4 或更大的直链聚磷酸盐；(b) 离子活性成分，所述离子活性成分选自氟离子源、亚锡离子源、锌离子源、铜离子源、以及它们的混合物，其中所述离子活性成分以固体分散体存在于所述组合物中并在溶解后递送有效量的离子活性物质；(c) 粘合剂体系，所述粘合剂包括(i) 约 0.05% 至约 3% 的增稠剂，所述增稠剂选自多糖、卡波姆、泊洛沙姆、改性纤维素、以及它们的混合物；和(ii) 约 0.1% 至约 70% 的至少一种湿润剂；其中所述洁齿剂组合物具有至少约 10% 的总含水量。进一步公开的是通过提供这样的粘合剂体系来稳定洁齿剂组合物的方法。

1. 洁齿剂组合物，所述洁齿剂组合物在单一相中包括：
 - a. 按洁齿剂组合物的总重量计约 0.1 重量% 至约 30 重量% 的一种或多种平均链长约为 4-125 的直链聚磷酸盐；
 - b. 离子活性成分，所述离子活性成分选自氟离子源、亚锡离子源、锌离子源、铜离子源、以及它们的混合物，其中所述离子活性成分以固体分散体存在于所述组合物中并在溶解后递送有效量的离子活性物质；
 - c. 粘合剂体系，所述粘合剂体系包括 (i) 约占洁齿剂组合物的重量 0.05 重量% 至约重量 3% 的增稠剂，所述增稠剂选自多糖、卡波姆、泊洛沙姆、羧甲基纤维素、以及它们的混合物，所述多糖选自卡拉胶、结冷胶、刺槐豆胶、黄原胶、以及它们的混合物；和 (ii) 约占洁齿剂组合物的重量 0.1 重量% 至约 70 重量% 的至少一种湿润剂；
其中所述洁齿剂组合物具有低于约 10 重量% 的总含水量。
2. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述增稠剂包括卡拉胶与卡波姆的混合物。
3. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述增稠剂包括泊洛沙姆、卡波姆和黄原胶的混合物。
4. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述湿润剂选自甘油、聚乙二醇、聚丙二醇、以及它们的混合物。
5. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述聚磷酸盐选自具有下式的直链的“玻璃状”聚磷酸盐：



其中 X 是钠或钾，并且 n 平均为约 6 至约 50。

6. 如权利要求 5 所述的组合物，其中所述聚磷酸盐的平均链长为约 21。

7. 如权利要求 1 所述的组合物, 所述组合物还包括含水载体, 所述含水载体为选自下列的物质: 附加的无机增稠剂、缓冲剂、抗牙结石剂、研磨抛光物质、过氧化物源、碱金属碳酸氢盐、表面活性剂、二氧化钛、着色剂、风味剂体系、甜味剂、抗微生物剂、草本植物试剂、脱敏剂、去斑剂、以及它们的混合物。
8. 稳定洁齿剂组合物的方法, 所述方法包括:
 - (a). 为所述组合物提供按洁齿剂组合物的总重量计约 0.1 重量% 至约 30 重量% 的一种或多种平均链长约为 4-125 的直链聚磷酸盐;
 - (b). 为所述组合物提供离子活性成分, 所述离子活性成分选自氟离子源、亚锡离子源、锌离子源、铜离子源、以及它们的混合物, 其中所述离子活性成分以固体分散体存在于所述组合物中并在溶解后递送有效量的离子活性物质;
 - (c). 为所述组合物提供粘合剂体系, 所述粘合剂体系包括(i) 约占洁齿剂组合物的重量 0.05 重量% 至约 3 重量% 的增稠剂, 所述增稠剂选自多糖、卡波姆、泊洛沙姆、羟乙基纤维素、以及它们的混合物, 所述多糖选自卡拉胶、结冷胶、刺槐豆胶、黄原胶、以及它们的混合物; 和(ii) 约占洁齿剂组合物的重量 0.1 重量% 至约 70 重量% 的至少一种湿润剂;其中所述离子源以固体分散体存在于所述组合物中, 并且其中所述洁齿剂组合物具有低于约 10 重量% 的总含水量。
9. 包括第一相和第二相的洁齿剂组合物, 其中所述第一相包括具有低于约 10% 的总含水量的组合物, 和包括
 - a. 按洁齿剂组合物的总重量计约 0.1 重量% 至约 30 重量% 的一种或多种平均链长约为 4-125 的直链聚磷酸盐;
 - b. 离子活性成分, 所述离子活性成分选自氟离子源、亚锡离子源、锌离子源、铜离子源、以及它们的混合物, 其中所述离子活性成分以固体分散体存在于所述组合物中并在溶解后递送有效量的离子活性物质;

- c. 粘合剂体系，所述体系包括(i)约占洁齿剂组合物的重量 0.05 重量% 至约 3 重量% 的增稠剂，所述增稠剂选自多糖、卡波姆、泊洛沙姆、羟乙基纤维素、以及它们的混合物，所述多糖选自卡拉胶、结冷胶、刺槐豆胶、黄原胶、以及它们的混合物；和(ii)约占洁齿剂组合物的重量 0.1 重量% 至约 70 重量% 的至少一种湿润剂；
- 其中所述第二相包括包含口腔护理活性物质的组合物，所述口腔护理活性物质选自漂白剂、增白剂、牙齿表面调理剂、以及它们的混合物。

包括稳定的包括聚磷酸盐和离子活性成分的
低含水量相的洁齿剂组合物

发明领域

本发明涉及洁齿剂组合物，所述洁齿剂组合物包括低含水量相，所述相包括聚磷酸盐和包括氟化物和/或金属离子，如亚锡、锌和铜离子的离子活性成分。

发明背景

本发明的组合物是包括可提供有效量的聚磷酸盐和离子活性物质相的洁齿剂，所述活性物质如氟离子和/或金属离子如亚锡、锌和铜离子，这样的相具有低含量的水，组分在其中是稳定的，也包括粘合剂体系，所述体系在低水量的、非极性湿润剂体系中提供足够的胶凝作用。

尽管这样的活性物质以前已被用于洁齿剂以促进口腔健康，但由于一些原因，已经证实在稳定的单一相中同时提供这些活性物质具有挑战性。已知某些作为有效抗牙垢剂的聚磷酸盐在高含水体系中不稳定，并且也已知除了改变组合物的 pH 之外，它还在口腔组合物中与离子氟化物于环境温度下反应产生一氟磷酸盐离子。这一反应减弱了口腔组合物的功效以及其为口腔表面提供稳定的离子氟化物和聚磷酸盐的能力。

金属离子，如亚锡、铜和锌离子已知为有效的抗微生物剂。这些金属离子提供抗齿龈炎和抗牙斑的有益效果，也可改善气息并降低敏感度。然而，包含金属离子的洁齿剂也已知是收敛剂。亚锡和铜也已知可导致在牙齿表面的变色。

提供包含有效量和有效形式的这些活性物质的洁齿剂组合物的先前尝试已提供了双隔室包装的洁齿剂，其中反应成分在刷牙之前保持物理分离。（参见如 W098/22079，“Dentifrice Compositions Containing Polyphosphate and Fluoride”（包含聚磷酸盐和氟化物的洁齿剂组合物））。然而，这样的双隔室包装典型地被认为比许多年来用于包含和分

配洁齿剂的常规层压管更昂贵。在每个消费者使用过程中，它们在便于消费者使用和均匀分配大约等量的每种组合物方面也是有问题的。所以，仍然希望提供能包装在常规层压挤压管中的单一相组合物。

提供这种有效洁齿剂组合物的其它尝试已降低了存在于组合物中的水量。降低水量理论上将降低或消除与氟化物、聚磷酸盐和其它离子活性物质相关的稳定性问题。然而，降低含水量，和可任选地用湿润剂替代一些或所有去除的水，造成了获得可接受的组合物流变学和增稠特性的问题。当水，其为高度极性的溶剂，被去除时，常规增稠剂如羧甲基纤维素（“CMC”）趋向于胶凝不充分。降低洁齿剂中的水含量的尝试已包括了描述于如 EP0 638 307 B1、美国专利 4,647,451、和美国专利 5,670,137 中的洁齿剂。

卡拉胶，一种多糖和海藻的天然衍生物，已被作为低成本增稠剂如 CMC 的替代物用于洁齿剂组合物中。参见如美国专利 6,187,293 B1，“Process For Making Toothpaste Using Low Levels of Carageenan”（使用低含量的卡拉胶制造牙膏的方法）和 6,162,418，“Non-Stringy Toothpaste”（无纤维的牙膏）。然而，卡拉胶相对较高的成本和包含卡拉胶的牙膏的触变特性被认为限制了卡拉胶在洁齿剂中的广泛使用。

所以，仍然希望提供能在稳定的单一相中有效递送对水不稳定的活性物质和/或互相可反应的活性物质的洁齿剂组合物。没有任何现有技术能提供本发明的全部优点和有益效果。

发明概述

本发明涉及洁齿剂组合物，所述组合物在单一相中包括：（a）约 0.1% 至约 30% 的一种或多种平均链长为约 4 或更大的直链聚磷酸盐；（b）离子活性成分，其选自由氟离子源、亚锡离子源、锌离子源、铜离子源、以及它们的混合物，其中离子活性成分以固体分散体存在于组合物中并在溶解时递送有效量的离子活性物质；（c）粘合剂体系，所述体系包括：（i）约 0.05% 至约 3% 的增稠剂，所述增稠剂选自多糖、卡波姆、泊洛沙姆、改性的纤维素、以及它们的混合物；和（ii）约 0.1% 至约 70% 的至少一种湿润剂；其中洁齿剂组合物的总含水量低于约 10%。本

发明还涉及通过提供这样的粘合剂体系来稳定洁齿剂组合物的方法。对于本领域的技术人员而言，通过阅读本说明书的公开内容，本发明的这些和其它特征、方面和优点将变得显而易见。

发明详述

虽然本说明书通过特别指出并清楚地要求保护本发明的权利要求作出结论，但应该相信通过阅读下列优选的实施方案的说明可更好地理解本发明。

除非另外指明，本发明使用的所有百分比都是按洁齿剂组合物的重量计。除非另外指明，用于本发明的比例是总组合物的摩尔比。除非另外指明，所有的测量都是在 25℃ 下进行。

本发明提及的所有出版物、专利申请和公布的专利均全文引入本文以供参考。任何参考文献的引用并不是对其作为要求保护的本发明的现有技术的可获得性的认可。

在本发明中，“包括”是指可加入不影响最终结果的其它步骤或其它组分。该术语包括术语“由……组成”和“基本上由……组成”。

在本发明中，“有效量”是指在技术人员的合理判断之内，足以显著引发积极有益效果，优选地口腔健康有益效果，但又足够低从而可以避免严重副作用，即，提供合理的效险比的化合物或组合物的量。

本发明的洁齿剂组合物可以是以牙膏或洁齿剂的形式。除非另外指明，本发明中使用的术语“洁齿剂”是指糊剂或凝胶制剂。洁齿剂组合物可以是以任何期望的形式，如深度条带的、表面条带的、多层的、凝胶包围糊剂的或它们的任意组合。

洁齿剂组合物是一种产品，所述产品在通常的给药过程中，并不是为了具体治疗药物的全身给药而有意吞服，而是为了口服活性要在口腔内保留足够的时间以接触基本上所有的牙齿表面和/或口腔组织。

本发明中使用的术语“含水载体”是指用于本发明的组合物的任何安全有效的物质。这样的物质包括增稠剂、湿润剂、离子活性成分、缓冲剂、抗牙结石剂、磨料抛光材料、过氧化物源、碱金属碳酸氢盐、表面活

性剂、二氧化钛、着色剂、风味剂体系、甜味剂、抗微生物剂、草本植物剂、脱敏剂、去斑剂、以及它们的混合物。

本组合物包括基本组分以及任选组分。在下列段落中描述本发明的组合物的基本和任选组分。

聚磷酸盐源

本发明包括聚磷酸盐源。已知聚磷酸盐可有助于延缓牙结石形成。然而，除了改变组合物的 pH 之外，也已知平均链长大于约 4 的聚磷酸盐在口腔组合物中于环境温度下也将与离子氟化物反应并产生一氟磷酸盐离子。这一反应减弱了口腔组合物的功效以及为口腔表面提供稳定的离子氟化物和聚磷酸盐的能力。也已知为了得到稳定的聚磷酸盐，必须控制洁齿剂组合物的总含水量和 pH 以减少聚磷酸盐的水解。

尽管可能存在一些环状衍生物，通常认为磷酸盐由主要以直链构型排列的两个或多个磷酸盐分子组成。尽管焦磷酸盐是一种聚磷酸盐，期望的聚磷酸盐是具有大约四个或更多磷酸盐分子的那些。在所有磷酸盐中，期望的无机磷酸盐包括四聚磷酸盐和六聚磷酸盐。比四聚磷酸盐大的聚磷酸盐通常以无定型的玻璃状物质出现。在本发明中优选的是具有下式的直链“玻璃状”聚磷酸盐：



其中 X 是钠或钾，并且 n 约为 4 或更大，平均为约 6 至约 125，更优选为约 11 至约 50。优选的是 FMC Corporation 制造的聚磷酸盐，其在商业上称为 Sodaphos ($n \approx 6$)、Hexaphos ($n \approx 13$) 和 Glass H ($n \approx 21$)。这些聚磷酸盐可以单独使用或组合使用。

磷酸盐来源更详细地描述于 Kirk & Othmer 的 Encyclopedia of Chemical Technology，第四版，第 18 卷，Wiley-Interscience Publishers (1996)。有效量的聚磷酸盐来源将典型地为按总洁齿剂组合物的重量计约 0.1% 至约 30%，优选约 1% 至约 26%，更优选约 4% 至约 20%，最优选约 5% 至约 13%。

含水载体

在制备本组合物时，向组合物中加入一种或多种含水载体是可取的。这样的物质在本领域为人所熟知，并且可由本领域的技术人员基于要制备的组合物期望的物理和美学特性而容易地选择。含水载体典型地包括按洁齿剂组合物的重量计约 40% 至约 99%，优选约 70% 至约 98%，更优选约 90% 至约 95%。

总含水量

制备商业适用的口腔组合物所使用的水优选地应该是低离子含量的水并且不含有机杂质。在洁齿剂组合物中，水通常占本发明组合物重量的低于约 10%，优选约 0% 至约 6%。聚磷酸盐和如氟化物和亚锡的活性物质不溶于本发明的组合物如此低含量的水中。然而，这些成分可溶于本组合物其它低极性溶剂中，形成非离子分子结构。在其中任一种情况下，活性物质在储存期间在组合物中保持稳定。氟化物和亚锡离子如果存在，仅当在刷牙时与唾液和/或水接触时从它们的盐形式或非离子溶液形式中释放出来。这样，不需要例如通过使用双隔室包装将组合物中包含聚磷酸盐的部分与组合物中包含离子活性物质的部分物理分离。此外，来自多种来源的氟离子可被有效地用于本组合物中；没有对一氟磷酸钠作为氟离子来源的优先选择，所述一氟磷酸钠与组合物中的聚磷酸盐是最相容的，如以前描述于美国专利 6,190,644 “Dentifrice Compositions Containing Polyphosphate and Sodium Monofluorophosphate”（包含聚磷酸盐和一氟化磷酸钠的洁齿剂组合物）中的那样。

水的量包括加入的游离水和与其它材料如山梨醇、二氧化硅、表面活性剂溶液和/或有色溶液一起被引入的水。

粘合剂体系

本发明的洁齿剂组合物掺入了包括增稠剂和至少一种湿润剂的粘合剂体系，所述增稠剂选自多糖、卡波姆、泊洛沙姆、改性纤维素、以及它们的混合物。该增稠剂占组合物重量的约 0.05% 至约 3%，优选约 0.1% 至 1.5%。这些粘合剂体系为低含水量组合物提供期望的稠度和胶凝。先前已知，与水和湿润剂一起提供期望的流变学的胶凝材料，当不存在水来活化它们的胶凝粘合特性时，通常提供不太令人满意的流变学。据信这对于甘油湿润剂尤其如此。粘合剂体系还可包括附加的无机增稠剂。

A. 增稠剂

适用于本发明的多糖包括卡拉胶、结冷胶、刺槐豆胶、黄原胶、以及它们的混合物。卡拉胶是衍生自海藻的多糖，并已知作为粘合剂或增稠剂用于牙膏中，参见，如美国专利 6,187,293 B1 和 6,162,418。有几类卡拉胶可以通过它们的海藻来源和/或通过它们的硫酸盐化的程度和位置来加以区别。优选地用于本发明的是 K 卡拉胶、改性 K 卡拉胶、I 卡拉胶、改性 I 卡拉胶、以及它们的混合物。λ 卡拉胶据信也适用于本发明，但通常不优选。K 为其主要成分的卡拉胶的胶凝温度为约 30 摄氏度至约 70 摄氏度，更优选为约 40 摄氏度至约 65 摄氏度，最优选为约 45 摄氏度至约 60 摄氏度。I 为主要成分的卡拉胶的胶凝温度为约 10 摄氏度至约 50 摄氏度，更优选为约 20 摄氏度至约 45 摄氏度，最优选为 25 摄氏度至约 40 摄氏度。

适用于本发明的卡拉胶包括可商购自 FMC Company 的系列命名“Viscarin”的那些产品，包括但不限于 Viscarin TP 329、Viscarin TP 388 和 Viscarin TP 389。

粘合剂体系具有 K 卡拉胶作为主要增稠剂的组合物的含水量为约 0% 至约 10%（重量百分比），优选为约 0.1% 至约 6%（重量百分比），更优选为约 0.3% 至约 5.5%。I 卡拉胶为主要增稠剂的组合物的含水量为约 0% 至约 15%（重量百分比），优选为约 0.1% 至约 10%（重量百分比），更优选为约 0.3% 至约 8%。

盐对 K 和 I 卡拉胶的影响不同。对于 K 卡拉胶，钠和钾离子是优选的，因为它们不会显著地影响低含水基质的粘度。但对于 I 卡拉胶，钠和钾都能显著影响低含水量基质的粘度，所以这些成分在低含水量基质中的加入步骤应该是在 I 卡拉胶已充分胶凝起来之后。

结冷胶是适用于本发明的另一多糖。它是通过伊乐藻假单胞菌有氧发酵的多糖。当其存在的含量为约 0.1% 至约 3%，优选地为约 0.4% 至约 1.8%（重量百分比）时，它也可形成可接受的低含水量的基质。优选的胶凝温度是高于 40 摄氏度。为了改善洁齿剂基质的触变性和假塑性特性，结冷胶和卡拉胶的组合物是优选的。当结冷胶与卡拉胶在高于 40 摄氏度的温度下接触时，这些化学品将形成交联结构。在这一阶段，其它化学

品，如水、二氧化硅和其它有机溶剂将被固定。胶凝的动力学速率可通过温度来控制。

刺槐豆胶和黄原胶也是适合用于本发明的多糖。当组合物中水含量低于 10% 时，刺槐豆胶或黄原胶作为增稠剂可形成稳定的和可接受的洁齿剂基质，但据信它们不如卡拉胶有效。将刺槐豆胶和黄原胶混合据信与如果每种单独加入相比可产生更高粘度的结构。调节 pH 和离子强度据信可轻微地影响体系的粘度。优选的胶凝温度是约 30 摄氏度至约 80 摄氏度，更优选约 40 摄氏度至约 70 摄氏度，最优选约 45 摄氏度至约 60 摄氏度，胶凝 15 分钟。

泊洛沙姆也适于在本发明的低含水基质中用作增稠剂。泊洛沙姆是人工合成的环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物。它可以几种类型获得。在本发明中，泊洛沙姆 407 是优选的。它能部分地溶于水。当温度高于 65 摄氏度时，它能溶解于甘油。泊洛沙姆 407 可得自例如美国新泽西州的 BASF CORPORATION。

卡波姆也适合作为增稠剂用于低含水量基质中，尤其是在非水基质中。通常，组合物中的卡波姆含量为约 0.1% 至 2%，更优选为约 0.2% 至约 1.5%，最优选为约 0.3% 至 1.2%。优选的胶凝温度为约 15 摄氏度至约 40 摄氏度。在高含水量体系（如高于 10%）中，卡波姆可溶解于酸性水溶液并在 pH 为约 8.0 时变得粘稠。但是在低含水量基质中，卡波姆的行为是不同的。当湿润剂是甘油或 PEG，并且当 pH 为约 3.0 时，它也能胶凝起来。离子的影响，尤其是来自亚锡离子的影响对于卡波姆也是显著的。当基质包含亚锡时，首先将卡波姆加入湿润剂并让其展开是优选的方法。适用于本发明的卡波姆包括那些可商购自 Goodrich Company 的商品名为 Carbopol 的系列产品。Carbopol 956 尤其适于本组合物的低含水量基质。卡拉胶和 Carbopol 956 的组合物是尤其优选的。

改性纤维素如羟乙基纤维素也是低含水量基质中良好的增稠剂，尤其是当与卡拉胶组合时。它能有助于卡拉胶抵抗酸、碱、多盐条件和生物降解作用的影响。由于水含量在本组合物中是有限的，带有疏水链（ C_{12} - C_{20} ）的改性羟乙基纤维素是优选的，以增加这一增稠剂在其它低极性溶剂，如甘油、丙二醇和 PEG 中的溶解度和水合作用。

B. 湿润剂

湿润剂可用于防止牙膏组合物暴露于空气中从而变硬，并且某些湿润剂也可赋予牙膏组合物期望的甜味。适用于本发明的湿润剂包括甘油、山梨醇、聚乙二醇、丙二醇、木糖醇和其它可食用的多元醇。优选的是甘油、聚乙二醇、聚丙二醇、以及它们的混合物，尤其是它们的混合物。该湿润剂通常占组合物重量的约 0.1% 至 70%，优选约 1% 至约 60%，更优选约 15% 至 55%。

湿润剂对低含水量基质的粘度具有显著的影响。例如，当使用多糖作为组合物中的增稠剂时，当甘油或聚乙二醇的含量增加时基质的粘度将增加。相反，当丙二醇在组合物中的含量增加时基质的粘度将减少。

C. 无机增稠剂

粘合剂体系还可包括附加的无机增稠剂，如胶态的硅酸镁铝或细分二氧化硅，以进一步改善结构。附加的无机增稠剂如果存在，可以按洁齿剂组合物的重量计约 0.1% 至约 15%，更优选约 0.1% 至约 5% 的量使用。

离子活性成分

本发明的洁齿剂组合物优选地包括有效量的离子活性成分，所述成分选自氟离子源、亚锡离子源、锌离子源、铜离子源、以及它们的混合物。

A. 氟离子源

本发明的氟离子源是能提供游离氟离子的可溶氟化物源。可溶的氟离子源包括氟化钠、氟化亚锡、氟化铟、氟化锌和一氟磷酸钠。氟化钠和氟化亚锡是优选的可溶性氟离子源。如上所述，以前的包括链长为约 4 或更长的聚磷酸盐的洁齿剂的公开内容已指出一氟磷酸钠是优选的氟离子源。这是因为当存在平均链长约为 4 或更大的聚磷酸盐时，以及在包含相对较大量水的洁齿剂组合物中，已发现一氟磷酸钠比其它氟离子源更稳定。Norris 等人的公布于 1960 年 7 月 26 日的美国专利 2,946,725 和 Widder 等人的公布于 1972 年 7 月 18 日的美国专利 3,678,154 中公开了这样的以及其它的氟离子源。

本组合物中的氟离子源在储存期间和在消费者实际使用组合物刷牙之前，优选以固体分散体存在于组合物中。本组合物中水的含量太低而不允许氟化物源在储存期间溶解于组合物中。这样，在储存期间，氟离子和聚

磷酸盐或二氧化硅之间没有明显的相互作用，这提供了在储存期间稳定的组合物。当刷牙时组合物与唾液和/或与水接触时，氟化物源将被分散，并且活性物质离子将被递送到口腔。

本组合物可包含可溶性氟离子源，所述离子源能提供约 50ppm 至约 3500ppm，优选约 500ppm 至约 3000ppm 的游离氟离子。为了递送期望量的氟离子，总洁齿剂组合物中氟离子源存在的量按总洁齿剂组合物的重量计为约 0.1% 至约 5%，优选地为约 0.2% 至约 1%，更优选地为约 0.3% 至约 0.6%。

B. 金属离子源

本发明可包括提供亚锡离子、锌离子、铜离子或它们的混合物的金属离子源。金属离子源可以是亚锡、锌或铜与无机或有机反离子的可溶的或微溶的化合物。实施例包括亚锡、锌和铜的氟化物、氯化物、氯氟化物、乙酸盐、六氟锑酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、甘氨酸盐、焦磷酸盐、偏磷酸盐、草酸盐、磷酸盐、碳酸盐和氧化物。

已发现亚锡、锌和铜离子有助于减少齿龈炎、牙斑、敏感性，和提供改善的气息有益效果。聚磷酸盐不会降低本组合物中的这些金属离子的功效。

亚锡、锌和铜离子来源于以有效量存在于洁齿剂组合物中的金属离子源。有效量被定义为至少约 1000ppm 的金属离子，优选约 2,000ppm 至约 15,000ppm 的金属离子。更优选地，金属离子存在的量为约 3,000ppm 至约 13,000ppm，甚至更优选为约 4,000ppm 至约 10,000ppm。这是用于递送到牙齿表面的存在于组合物中的金属离子（亚锡、锌、铜以及它们的混合物）的总量。

本组合物中的金属离子源在组合物的储存期间和在消费者实际使用组合物刷牙之前优选不完全离子化。本组合物中水的含量太低而不允许金属离子源在储存期间溶解于组合物中。但某些盐，如氯化亚锡和氟化亚锡可溶解于甘油或丙二醇中。这两种湿润剂都能为这样的亚锡盐提供极好的稳定性保护，也能提供比亚锡水（含水）溶液更好的味觉特征。当组合物在

刷牙时与唾液和/或水接触时，亚锡离子源将被完全离子化，并且活性物质离子将被递送到口腔。

包含亚锡盐，尤其是氟化亚锡和氯化亚锡的洁齿剂描述于授予 Majeti 等人的美国专利 5,004,597。其它亚锡盐洁齿剂的描述发现于美国专利 5,578,293。优选的亚锡盐是氟化亚锡和二水合氯化亚锡。其它合适的亚锡盐包括乙酸亚锡、酒石酸亚锡和柠檬酸亚锡钠。合适的锌离子源实施例是氧化锌、硫酸锌、氯化锌、柠檬酸锌、乳酸锌、葡萄糖酸锌、苹果酸锌、酒石酸锌、碳酸锌、磷酸锌和其它列于美国专利 4,022,880 中的盐。合适的铜离子源的实施例列于美国专利 5,534,243 中。

组合的金属离子源存在的量按最终组合物的重量计为约 0.25% 至约 11%。优选地，金属离子源存在的量为约 0.4% 至约 7%，更优选地为约 0.45% 至约 5%。

缓冲剂

本组合物可包含缓冲剂。本发明使用的“缓冲剂”是指能用于调节组合物的 pH 至约 pH 3.0 至约 pH 10 的范围的试剂。包含亚锡的洁齿剂的相将典型地具有约 3.0 至约 5.5，优选约 3.25 至约 5，更优选约 3.4 至约 4.5 的浆料 pH。包含聚磷酸盐的洁齿剂的相将典型地具有约 4.0 至约 10，优选约 4.5 至约 8，更优选约 5.0 至约 7.0 的浆料 pH。包含亚锡和聚磷酸盐于单一相的洁齿剂将典型地具有约 4 至约 7，优选约 4.5 至约 6，更优选约 5 至约 5.5 的 PH。

缓冲剂包括碱金属氢氧化物、氢氧化铵、有机铵化合物、碳酸盐、倍半碳酸盐、硼酸盐、硅酸盐、磷酸盐、咪唑、以及它们的混合物。具体的缓冲剂包括磷酸一钠、磷酸三钠、苯甲酸钠、苯甲酸、氢氧化钠、氢氧化钾、碱金属碳酸盐、碳酸钠、咪唑、焦磷酸盐、柠檬酸、和柠檬酸钠。缓冲剂的用量按本组合物的重量计为约 0.1% 至约 30%，优选约 0.1% 至约 10%，和更优选约 0.3% 至约 3%。当亚锡存在于组合物中时，优选的缓冲剂是氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化铵。

抗牙结石剂

用于替代聚磷酸盐或与聚磷酸盐组合的任选试剂包括已知可有效减少与牙结石形成相关的磷酸钙矿物质沉积的这种物质。包括的试剂是焦磷酸盐、三聚磷酸盐、人工合成的阴离子聚合物[包括聚丙烯酸酯和马来酸酐或马来酸以及甲基乙烯基醚(即 Gantrez)的共聚物,描述于如授予 Gaffar 等人的美国专利 4,627,977 中;以及,如聚氨基丙烷磺酸(AMPS)]、三水合柠檬酸锌、二膦酸盐(如 EHDP、AHP)、多肽(如聚天冬氨酸和聚谷氨酸)、以及它们的混合物。

磨料抛光物质

磨料抛光物质也可包括在牙膏组合物中。设想用于本发明的组合物的磨料抛光物质可以是任何不会过度磨损牙质的物质。典型的磨料抛光物质包括包含凝胶和沉淀的二氧化硅、氧化铝、包括正磷酸盐、聚偏磷酸盐、焦磷酸盐的磷酸盐,以及它们的混合物。具体的实施例包括二水合正磷酸二钙、焦磷酸钙、磷酸三钙、聚偏磷酸钙、不溶性聚偏磷酸钠、水合氧化铝、 β -焦磷酸钙、碳酸钙和树脂的磨料抛光物质,如脲和甲醛的颗粒的缩合产物,和其它的,如 Cooley 等人的公开于 1962 年 12 月 25 日的美国专利 3,070,510 中公开的。也可使用研磨剂的混合物。如果洁齿剂组合物或特殊的相包括平均链长为约 4 或更大的聚磷酸盐,含钙的研磨剂和氧化铝不是优选的研磨剂。最优选的研磨剂是二氧化硅。

多种类型的二氧化硅牙齿研磨剂是优选的,因为它们在优异的牙齿清洁和磨料抛光性能方面具有独特的有益效果,并且不会过度磨损牙釉或牙质。本发明的二氧化硅磨料抛光物质,以及其它研磨剂的粒径通常在约 0.1 至约 30 微米,优选约 5 至约 15 微米的范围内。研磨剂可为沉淀二氧化硅或硅胶,如描述于 1970 年 3 月 2 日公布的 Pader 等人的美国专利 3,538,230 和 1975 年 1 月 21 日公布的 DiGiulio 的美国专利 3,862,307 中所描述的二氧化硅干凝胶。优选的是 W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division 的以商品名“Syloid”出售的二氧化硅干凝胶。同样优选的是沉淀二氧化硅物质,如 J. M. Huber Corporation 以商品名“Zeodent”出售的那些,尤其是命名为“Zeodent 119”的二氧化硅。可

用于本发明的牙膏的二氧化硅研磨剂的类型更详细地描述于 1982 年 7 月 29 日公布的 Wason 的美国专利 4,340,583。二氧化硅研磨剂也描述于 Rice 的美国专利 5,589,160、5,603,920、5,651,958、5,658,553 和 5,716,601。本发明所述的组合物的牙膏中的研磨剂通常存在的量按组合物的重量计为约 6% 至约 70%。优选地,牙膏包含按洁齿剂组合物的重量计约 10% 至约 50% 的研磨剂。

过氧化物来源

本发明在组合物中可包括过氧化物源。过氧化物源选自过氧化氢、过氧化钙、过氧化脲、以及它们的混合物。优选的过氧化物源是过氧化钙。以下的量代表过氧化物原料的量,尽管过氧化物来源也可包含过氧化物原料之外的成分。本组合物可包含按洁齿剂组合物的重量计约 0.01% 至约 10%,优选约 0.1% 至约 5%,更优选约 0.2% 至约 3%,最优选约 0.3% 至约 0.8% 的过氧化物源。

碱金属碳酸氢盐

本发明可包括碱金属碳酸氢盐。碱金属碳酸氢盐是水溶性的,除非被稳定化,它在含水体系中易于释放二氧化碳。碳酸氢钠,也称为发酵粉,是优选的碱金属碳酸氢盐。碱金属碳酸氢盐也起到缓冲剂的功能。本组合物可包含按洁齿剂组合物的重量计约 0.5% 至约 50%,优选约 0.5% 至约 30%,更优选约 2% 至约 20%,最优选约 5% 至约 18% 的碱金属碳酸氢盐。

附加的含水载体

本组合物还可包括表面活性剂,通常也称为起泡剂。合适的表面活性剂是那些适当稳定、并且在整个宽的 pH 值范围内起泡的表面活性剂。表面活性剂可以是阴离子的、非离子的、两性的、两性离子的、阳离子的、或它们的混合物。可用于本发明的阴离子表面活性剂包括在烷基中具有 8 至 20 个碳原子的烷基硫酸的水溶性盐(如烷基硫酸钠),和具有 8 至 20 个碳原子的水溶性脂肪酸的单酸甘油酯磺酸盐。这类阴离子表面活性剂的实施例是月桂基硫酸钠和椰子基单酸甘油酯磺酸钠。其它合适的阴离子表面活性剂为肌氨酸盐如月桂酰肌氨酸钠、牛磺酸盐、月桂基磺基乙酸钠、月桂酰羧乙基磺酸钠、月桂基聚氧乙烯醚羧酸钠和十二烷基苯磺酸钠。也可使用阴离子表面活性剂的混合物。许多合适的阴离子表面活性剂公开于

1976年5月25日公布的Agricola等人的美国专利3,959,458。可用于本发明的组合物的非离子表面活性剂可被广泛地定义为通过氧化亚烷基团（具有亲水性质）与脂族或烷基芳族性质的有机疏水化合物缩合而产生的化合物。合适的非离子表面活性剂的实施例包括泊洛沙姆（以商品名Pluronic出售）、聚氧乙烯、聚氧乙烯脱水山梨醇酯（以商品名Tweens出售）、聚氧40氢化蓖麻油、脂肪醇乙氧基化物、烷基酚聚环氧乙烷缩合物、得自环氧乙烷与环氧丙烷和1,2-乙二胺反应产物的缩合物的产品、脂肪醇的环氧乙烷缩合物、长链叔胺氧化物、长链叔膦氧化物、长链二烷基亚砷和这样的物质的混合物。适用于本发明的两性表面活性剂可被广泛地定义为脂族仲和叔胺的衍生物，其中脂族基团可以是直链或支链的，并且其中一个脂族取代基包含约8至约18个碳原子，一个包含水溶性的阴离子基团，例如羧酸根、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸盐。其它适宜的两性表面活性剂是甜菜碱，具体地讲为椰油酰氨基丙基甜菜碱。也可使用两性表面活性剂的混合物。许多这样的合适的非离子和两性表面活性剂公开于1977年9月27日公布的Gieske等人的美国专利4,051,234中。本组合物典型地包括一种或多种表面活性剂，每种含量按组合物的重量计为约0.25%至约12%，优选地为约0.5%至约8%，最优选地为约1%至约6%。

二氧化钛也可加入到本组合物中。二氧化钛是能给组合物提供不透明性的白色粉末。二氧化钛通常占组合物的重量的约0.25%至约5%。

着色剂也可加入本组合物。着色剂可以是以水溶液的形式，优选1%着色剂的水溶液。有色溶液通常占组合物重量的约0.01%至约5%。

风味剂体系也可加入组合物中。合适的风味剂组分包括冬青油、胡椒薄荷油、绿薄荷油、丁香蕾油、薄荷醇、对丙稀基茴香醚、甲基水杨酸盐、桉油精、肉桂、1-薄荷醇乙酸酯、鼠尾草、丁子香酚、偶芹油、4-(对羟基苯基)-2-丁酮(xanone)、 α -紫罗兰酮、甘牛至、柠檬、橙、丙稀基乙基愈创木酚、桂皮、香兰素、乙基香兰素、胡椒醛、4-顺式-庚烯醛、丁二酮、甲基-对叔丁基苯乙酸酯以及它们的混合物。清凉剂也可以是风味剂体系的一部分。本组合物中优选的清凉剂是对孟烷酰胺(paramenthan carboxyamide)试剂，如N-乙基-对孟烷-3-酰胺（商品名

“WS-3”) 以及它们的混合物。风味剂体系通常用于组合物中的量按组合物的重量计为约 0.001% 至约 5%。

甜味剂可被加入组合物中。这些包括糖精、葡萄糖、蔗糖、乳糖、木糖醇、麦芽糖、果糖、天冬甜素、环己氨基磺酸钠 (sodium cyclamate)、D-色氨酸、二氢查耳酮、丁磺氨以及它们的混合物。各种着色剂也可被掺入本发明。甜味剂和着色剂通常用于牙膏中的量按组合物的重量计为约 0.005% 至约 5%。

本发明也可包括其它试剂, 如抗微生物剂。包括在这些试剂中的是水不溶性非阳离子抗微生物剂, 如卤代二苯醚、酚类化合物, 包括苯酚及其同系物、单和聚烷基和芳基卤代酚、间苯二酚及其衍生物、双酚化合物和卤化 N-水杨酰苯胺、苯甲酸酯和卤化 N-碳酰苯胺、多酚和草本植物。除了其它的以外, 水溶性抗微生物剂还包括季铵盐和双-二胍(quanide)盐。一磷酸三氯生是优选的附加水溶性抗微生物剂。季铵试剂包括其中季氮上的一个或两个取代基的碳链长度(典型地为烷基)为约 8 至约 20、典型地为约 10 至约 18 个碳原子, 同时剩余取代基(典型地为烷基或苄基)具有更低的碳原子数如约 1 至约 7 个碳原子, 典型地为甲基或乙基的那些。示例的典型季铵抗菌剂是十二烷基三甲基溴化铵、氯化十四烷基吡啶鎓、溴化杜灭芬、N-十四烷基-4-乙基氯化吡啶鎓、十二烷基二甲基(2-苯氧乙基)溴化铵、苄基二甲基硬脂基氯化铵、氯化十六烷基吡啶鎓、季铵化的 5-氨基-1,3-双(2-乙基己基)-5-甲基六氢嘧啶、烷基苄基二甲基氯化铵、苄索氯铵和甲基苄索氯铵。其它化合物是公开于 1980 年 6 月 3 日公布的授予 Bailey 的美国专利 4,206,215 中的双[4-(R-氨基)-1-吡啶鎓烷烃。也可包括其它抗微生物剂, 如双甘氨酸铜、甘氨酸铜、柠檬酸锌和乳酸锌。还有用的是酶, 包括糖苷内切酶、木瓜蛋白酶、葡聚糖酶、变异酶(mutanase)、以及它们的混合物。这些试剂公开于 1960 年 7 月 26 日授予 Norris 等人的美国专利 2,946,725 和 1977 年 9 月 27 日授予 Gieske 等人的美国专利 27,1977 中。具体的抗微生物剂包括洗必太、三氯生、三氯生一磷酸盐和风味剂油如百里酚。三氯生是优选用于包括在本组合物中的抗微生物剂。三氯生和此类其它试剂公开于 1991 年 5 月 14 日公布的 Parran, Jr. 等人的美国专利 5,015,466, 和 1990 年 1 月 16 日公布的 Nabi 等人的

美国专利 4,894,220 中。水不溶性抗微生物剂、水溶性试剂和酶可以存在于第一或第二洁齿剂组合物中。季铵试剂、亚锡盐和取代的胍优选地存在于第二洁齿剂组合物中。这些试剂存在的量按洁齿剂组合物的重量计可以为约 0.01% 至约 1.5%。

草本植物试剂，包括但不限于，黄连提取物、忍冬提取物以及它们的混合物，也可存在于本发明的组合物中，存在的含量为约 0.01% 至约 0.05%。这样的草本植物试剂据信可提供抗菌功效。还可包括多酚，其含量为约 0.01% 至约 2%。优选的多酚是茶多酚。

有效量的脱敏剂也可被掺入本组合物中。脱敏剂包括选自那些碱金属与氯化物、硝酸根、硫酸根的盐或 II 族金属或铝或闭塞小管的可聚合单体的乙酸盐、碱金属或铵的硝酸盐、对苄基苯甲酸铵 (ammonium oxylate)、柠檬酸和柠檬酸钠。优选的盐是硝酸钾、柠檬酸钾、以及它们的混合物。这样的脱敏剂公开于例如美国专利 5,718,885。

对于包含亚锡的组合物，去斑剂如 Plasdone S-630 或铝的水合物也可被加入组合物中。Plasdone 是通过聚合乙烯基吡咯烷酮而人工合成的聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。商业上，它已被生产为系列产品，具有 10,000 至 700,000 的平均分子量。本发明中，低分子量和中等分子量 (约 10,000 至约 100,000) 是优选的。为了有效去除变色，PVP 的含量优选地为约 0.5% 至约 10%，更优选地为约 1.0% 至约 7.0%，甚至更优选地为约 1.5% 至约 5.0%。

洁齿剂组合物可以是糊剂、凝胶或任何构型或它们的组合。本发明的进一步的实施方案包括双相或多相组合物，所述组合物包括本低含水量组合物作为一相，和至少一种另外分离的包括附加洁齿剂组分的相，以进一步强化洁齿剂产品的稳定性、性能和/或美观性。例如，双相组合物可包括第一相和分离的第二相，所述第一相包括本低含水量组合物以及聚磷酸盐和离子活性物质，所述第二相包括附加的活性剂，例如漂白剂，优选过氧化物来源，或牙齿表面调理剂以提供改善的清洁、增白、去斑和口感有益效果。牙齿调理试剂的实施例是聚硅氧烷和改性聚硅氧烷，包括二有机聚硅氧烷，如聚二甲基硅氧烷 (PDMS)；烷基和烷氧基聚二甲基硅氧烷共聚醇，如 C12 至 C20 烷基聚二甲基硅氧烷共聚醇；和氨基烷基硅氧烷。这

些硅氧烷聚合物描述于，例如美国专利： 5,759,523、6,024,891、6,123,950、6,019,962、6,139,823，所有这些都转让给宝洁公司。

用于洁齿剂组合物的分配器可以是管、泵或任何适合于分配牙膏的容器。在双相口腔组合物中，每种口腔组合物包含在分配器的物理分离的隔室内并且并列分配。

使用方法

在实施本发明过程中，为了获得期望的效果，例如增白、气息清爽、预防龋齿、缓解疼痛、牙龈健康、牙结石控制等效果，使用者只需要将本发明的洁齿剂组合物涂敷到人类或较低等动物的期望区域的牙齿表面上。组合物也可被涂敷到其它口腔表面，如牙龈或黏膜组织，尽管据信当洁齿剂组合物涂敷于牙齿时可最好地得到有益效果。洁齿剂组合物可以直接或间接的与牙齿和/或口腔表面接触，然而，优选将洁齿剂组合物直接涂敷。洁齿剂组合物可通过任何方式涂敷，但优选用刷子涂敷或通过用洁齿剂浆液漱口。

实施例和制造方法

下列实施例进一步描述和举例说明了本发明范围内的实施方案。所给出的这些实施例仅为举例说明，不应当被认为是对本发明的限制，因为在不背离本发明精神和范围的条件下，对其进行许多改变或变化是可能的。

实施例 1-11

成分	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
玻璃状 H 聚磷酸盐	7.000	7.000	7.000	13.000	14.030	7.000
氟化钠	0.243	0.321	0.243	--	0.240	0.243
氟化亚锡	--	--	--	0.454	--	--
二水合乳酸锌	--	--	--	2.500	--	--
二水合柠檬酸锌	--	--	--	--	2.00	--
葡萄糖酸钠	--	--	--	0.652	0.650	--
甘油	58.005	55.577	57.725	38.519	38.400	57.737
PEG-300	5.000	5.000	5.000	7.000	7.000	5.000

丙二醇	--	--	--	7.000	7.000	--
卡拉胶	0.500	1.050	0.900	0.600	0.600	--
黄原胶	0.400	--	--	0.350	0.350	0.200
泊洛沙姆 407	--	--	--	--	--	1.000
卡波姆 956	--	--	--	--	--	0.300
二氧化硅研磨剂	20.000	20.000	20.000	25.000	25.000	20.000
月桂基硫酸钠 (27.9% SLS 溶液)	6.000	--	6.000	2.500	2.500	5.000
三氯生	--	--	0.28	--	--	--
月桂基硫酸钠, 粉末	--	1.400	--	--	--	--
甜菜碱	1.500	--	1.500	--	--	--
风味剂	1.100	1.100	1.100	0.800	0.600	0.900
着色剂	0.002	0.002	0.002	0.025	0.030	0.300
糖精钠	0.250	0.250	0.250	0.500	0.500	0.370
水	--	5.300	--	--	--	1.250
磷酸三钠	--	3.000	--	1.100	--	--
氢氧化钠	--	--	--	--	--	0.500

成分	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11
聚磷酸钠	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000
卡拉胶 (Viscarin TP 329)	0.800	1.200	1.200	1.200	0.800
卡波姆 (Carpobol 956)	0.300	--	--	--	0.300
甘油	52.298	51.328	51.094	58.094	58.194
PEG-300	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000
氯化钠	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321
蓝色染料	0.002	0.002	0.030	0.030	0.030
糖精钠	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250
月桂基硫酸钠 (27.9% 溶液)	7.000	7.000	7.000	5.000	5.000
二氧化硅研磨剂	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000
风味剂	1.100	1.100	1.100	1.100	1.100

水	5.000	5.000	5.000	1.405	1.405
NaOH 50% (重量百分比)溶液	0.929	1.649	1.405	0.600	0.600
焦磷酸四钾	--	0.150	0.600	--	--

实施例 1 至 3 的组合物适合按如下方法制备。将活性物质、甜味剂和粘合剂分散于湿润剂。加热至 40 摄氏度和 60 摄氏度之间并在此温度下保持约 15 至 20 分钟。在粘合剂胶凝起来之后,将容器冷却至约 40 摄氏度后,加入二氧化硅。将混合物匀化然后将容器抽真空。然后,加入风味剂和 SLS 溶液,然后很好地混合。将聚磷酸盐加入容器中并混合直至均匀。

实施例 4 至 11 的组合物适合按如下方法制备。将增稠剂(如卡拉胶、黄原胶、泊洛沙姆或丙烯酸聚合物)分散于湿润剂。抽真空并匀化两次(turnovers)。加入水(如果存在)并抽真空/搅拌 15 分钟以允许粘合剂被水合和展开(胶凝起来)。将活性物质和甜味剂分散于液体中并混合 5 分钟。加入缓冲剂并混合 5 分钟。匀化 2 次并再次抽真空然后加入二氧化硅;混合 10 分钟。加入 SLS 溶液和风味剂,然后混合 2 分钟。再次抽真空。将聚磷酸钠加入容器并混合直至均匀。

实施例 12-20

成分	实施例 12	实施例 13	实施例 14
氟化钠, USP	0.243	--	--
氟化亚锡	--	0.454	0.454
氯化亚锡, FCC (二水合物)	1.430	0.776	0.776
卡拉胶	0.400	0.400	0.300
黄原胶	0.200	0.200	0.150
甘油 USP	38.120	38.564	31.019
丙二醇, USP	9.000	9.000	9.000
聚乙二醇 300, (PEG)	9.000	9.000	9.000
聚磷酸钠, FCC (玻璃状 H)	13.000	13.000	20.000
二氧化硅研磨剂	23.825	23.825	25.000
二氧化硅 Zeodent 165	1.000	1.000	1.000

月桂基硫酸钠, (SAS)	1.680	1.680	1.200
氢氧化钠溶液, FCC (50%)	0.600	0.600	0.600
糖精钠, USP	0.400	0.400	0.400
风味剂	1.100	1.100	1.100
FD&C 蓝色 #1 染料	0.002	0.001	0.001

成分	实施例 15	实施例 16	实施例 17
氯化亚锡	0.454	0.454	0.454
氯化亚锡, FCC (二水合物)	0.776	0.776	0.776
聚磷酸钠, FCC (玻璃状 H)	20.000	20.000	20.000
卡拉胶 (Viscarin TP 388)	0.300	0.300	0.100
黄原胶	0.150	0.150	0.100
甘油 USP	31.019	29.519	31.269
丙二醇, USP	9.000	9.000	9.000
聚乙二醇 300, (PEG)	9.000	9.000	9.000
二氧化硅 Zeodent 119	—	12.500	12.500
二氧化硅 109	25.000	12.500	12.500
二氧化硅 Zeodent 165	1.000	1.000	1.000
月桂基硫酸钠 (SAS)	1.200	1.200	1.200
氢氧化钠溶液, FCC (50%)	0.600	0.600	0.600
糖精钠, USP	0.400	0.400	0.400
风味剂	1.100	1.100	1.100
FD&C 蓝色 #1 染料	0.001	0.001	0.001
Plasdone S-630	—	1.500	—

成分	实施例 18	实施例 19	实施例 20
氯化亚锡	0.454	0.454	0.454
氯化亚锡, FCC (二水合物)	0.776	0.776	0.380
卡拉胶 (Viscarin TP 389)	0.300	—	—
卡拉胶 (Viscarin XP 3531)	—	0.900	0.700

黄原胶	0.150	--	--
Carpobol 956	--	--	0.500
甘油 USP	29.519	20.468	20.764
丙二醇, USP	9.000	--	--
聚乙二醇 300, (PEG)	9.000	30.000	30.000
聚磷酸钠, FCC (玻璃状 H)	20.000	20.000	20.000
二氧化硅研磨剂	25.000	25.000	25.000
二氧化硅 Zeodent 165	1.000	--	--
月桂基硫酸钠 (SLS)	1.200	0.500	0.500
氢氧化钠溶液, FCC (50%)	0.600	0.600	0.600
糖精钠 USP	0.400	0.500	0.500
风味剂	1.100	0.800	0.800
FD&C 蓝色 #1 染料	0.001	0.002	0.002
Plasdone S-630	1.500	--	--

实施例 12 至 20 适合按如下方法制备。将活性物质、甜味剂和粘合剂分散于流体中。将批料加热至约 40 摄氏度至 60 摄氏度。保持这一温度约 15 至 20 分钟以使粘合剂水化并胶凝起来（展开）。加入二氧化硅之前将批料冷却至约 40 摄氏度。匀化并将混合物并抽真空之后，加入缓冲剂和风味剂。然后加入聚磷酸盐。混合至均匀。

实施例 13 至 16 也可按如下方法制备。将活性物质、甜味剂和粘合剂分散于流体中。将之很好地混合并加入缓冲剂。搅拌 15 分钟以使粘合剂水化和胶凝起来（展开）。加入二氧化硅。匀化并将混合物并抽真空之后，加入固体 SLS 和风味剂。然后加入聚磷酸盐。混合至均匀。

实施例 17 至 18 也可按如下方法制备。将粘合剂分散于湿润剂并搅拌 10 分钟。然后加入缓冲剂并搅拌 15 分钟以使粘合剂水化和胶凝起来（展开）。将盐，如活性物质和甜味剂分散于液体中。将之混合直到均匀。加入二氧化硅。匀化并将混合物抽真空之后，加入固体 SLS 和风味剂。然后加入聚磷酸盐。混合至均匀。

实施例 19 也可按如下方法制备。将甘油、PEG、染料、活性物质混合并搅拌 10 分钟。抽真空，然后加入甜味剂和粘合剂。匀化混合物两次并抽真空。然后加入 NaOH 溶液并搅拌至少 3 分钟。抽真空，然后加入二氧化硅研磨剂并混合至少 8 分钟。抽真空，然后搅拌 10 分钟。加入 SLS 粉末和风味剂并混合至少 2 分钟。然后抽真空并匀化两次。加入聚磷酸盐并混合至少 5 分钟直至均匀。

实施例 20 也可按如下方法制备。将甘油、PEG 和染料混合并搅拌混合物 5 分钟。加入粘合剂。将批料匀化 1 次并抽真空。混合 5 分钟。加入 NaOH 溶液。抽真空并搅拌 10 分钟。加入活性物质。匀化 1 次并抽真空。加入二氧化硅研磨剂并混合至少 8 分钟。加入 SLS 粉末和风味剂并混合至少 2 分钟。然后抽真空并匀化两次。加入聚磷酸盐并搅拌至少 5 分钟直至均匀。

本发明的组合物显示出良好的粘度和稳定性。在基质达到平衡之后，本发明的组合物的 Brookfield 粘度为约 30 至约 90BKU。表 1 显示了实施例 12 的本组合物的粘度特征与时间的关系。

表 1 在室温下和 40 摄氏度下的粘度特征与时间的关系

陈化天数	0	1	2	6	7	8	40	48
室温下的粘度 (BKU)	2	6	10	8.6	14	17	48	46
40 摄氏度下的粘度 (BKU)	2	33.8	74	86	84	88	71.4	72.6

此外，表 2 至 5 显示本发明的组合物的稳定性性能。40 摄氏度的温度是指 4 个月的累积稳定性测试，而 60 摄氏度的温度是指 3.5 个月的稳定性测试。

上述实施例 12 的组合物的 pH 与时间的关系如表 2 所示。可以看到在 40 摄氏度 pH 保持在大于 5，其显示该组合物是微酸性和对消费者使用是安全的。

表 2 pH 稳定性与时间的关系

天数	0	41	60	80	105	120
----	---	----	----	----	-----	-----

40 摄氏度下的 pH	5.54	5.43	5.34	5.24	5.34	5.49
60 摄氏度下的 pH	5.54	5.4	5.3	5.02	4.98	—

上述实施例 12 的组合物中可溶的亚锡稳定性与时间的关系如表 3 所示。可以看出可溶性亚锡的含量保持在大于 65%。这一百分比转化为高于 1200 ppm 的亚锡含量，其表明在消费者使用时可获得有效量的亚锡离子。

表 3 可溶性亚锡的稳定性与时间的关系

天数	0	41	60	80	105	120	135
40 摄氏度下可溶性亚锡(%)	100	84.70	84.11	75.18	76.52	78.33	66.76
60 摄氏度下的可溶性亚锡(%)	100	83.53	82.94	73.48	74.82	—	—

上述实施例 12 的组合物中聚磷酸盐的降解与时间的关系如表 4 所示。可以看出聚磷酸盐的降解在 60 摄氏度在储存 4.5 个月之后低于 4.21%。这显示出聚磷酸盐在这一基质中是稳定的（在相同温度下的最低可接受限度是大约 26000 ppm）。

表 4 聚磷酸盐稳定性与时间的关系

天数	0	41	60	80	105	120	135
在 40 摄氏度下的正酸 (Ortho) (%)	1.20	1.34	1.41	1.53	1.55	1.59	2.37
在 60 摄氏度下的正酸 (Ortho) (%)	1.20	1.46	1.54	2.50	2.75	0.00	4.21

上述实施例 12 的组合物中可溶性氟化物的稳定性与时间的关系如表 5 所述。可以看出可溶性氟化物的含量高于 65%。这一百分比转化成高于 190ppm 的氟化物含量。这表明在消费者使用时将获得有效量的氟离子。

表5 可溶性氟化物稳定性与时间的关系

时间(天数)	0	41	60	80	105	120	135
40 摄氏度下的可溶性氟化物(%)	100	97.14	93.06	88.57	89.80	91.84	90.61
60 摄氏度下的可溶性氟化物(%)	100	89.80	88.57	82.86	79.59	0.00	78.78

应该理解, 本发明所述的实施例和实施方案仅仅是说明性的, 在不背离本发明范围的情况下, 本领域的专业人员可以对其进行各种改变和变化。