

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104023703 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 03

(21) 申请号 201180074694. 8

(22) 申请日 2011. 11. 07

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 05. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/059544 2011. 11. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/070184 EN 2013. 05. 16

(71) 申请人 高露洁—棕榄公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 S. 皮莱 徐国锋

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 孔青 李进

(51) Int. Cl.

A61K 8/73(2006. 01)

A61K 8/81(2006. 01)

A61Q 11/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

牙齿膜制剂

(57) 摘要

本发明提供了新的牙齿成膜组合物以及使用所述组合物的方法，所述组合物包含：i. 丙烯酸酯/辛基丙烯酰胺共聚物、ii. 一种或多种烷基纤维素醚，和 iii. 溶剂，并且任选还包含增白材料和/或活性剂。

1. 一种牙齿成膜组合物,所述组合物包含:
 - i. 丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物,
 - ii. 一种或多种烷基纤维素醚,和
 - iii. 溶剂。
2. 权利要求 1 的组合物,其中所述丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物为具有 2-丙烯酸和 N-(1,1,3,3-四甲基丁基)-2-丙烯酰胺的 2-丙烯酸,2-甲基-,2-甲基丙基酯聚合物。
3. 权利要求 1 或 2 的组合物,其中所述丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物以 5-30% 重量的量存在。
4. 前述权利要求中任一项的组合物,其中所述丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物以大于 10% 重量的量存在。
5. 前述权利要求中任一项的组合物,其中所述一种或多种烷基纤维素醚包含乙基纤维素和羟丙基纤维素。
6. 权利要求 5 的组合物,其中乙基纤维素与羟丙基纤维素的比率为 2:1-30:1。
7. 前述权利要求中任一项的组合物,其中口腔可接受的溶剂为乙醇。
8. 前述权利要求中任一项的组合物,所述组合物还包含增白材料。
9. 权利要求 8 的组合物,其中所述增白材料选自二氧化钛、氧化锌、羟基磷灰石,和它们的组合。
10. 前述权利要求中任一项的组合物,所述组合物包含抗菌剂、氟离子来源、钙来源或碱性氨基酸中的一种或多种。
11. 一种包装,所述包装包含权利要求 1-10 中任一项的组合物以及用于向牙齿施用所述组合物的施用器。
12. 一种保护牙齿免于染污或细菌的方法,所述方法包括向牙齿施用权利要求 1-10 中任一项的组合物。

牙齿膜制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及用于施用于牙齿的新的膜组合物，以提供增白和其它益处。

[0002] 发明背景

当今使用的大多数牙齿增白系统含有过氧化物或其它漂白材料。由于过氧化氢的挥发性和反应性，基于过氧化物的产品可呈现制剂困难，并且许多国家严格调控牙齿增白产品中的过氧化物水平。

[0003] 还需要保护牙齿免于细菌和斑形成和提供活性剂的持续递送，所述活性剂例如氟化物、抗菌剂和再矿化剂。

[0004] 用于施用于牙齿的聚合物递送系统通常证明不足够持久，以保留在牙齿上达延长的时间段。牙齿由于刷和咀嚼而被物理磨损，并且此外，由于吃和喝的结果，暴露于各种各样的温度和 pH 水平。因此，在通常情况下，大多数聚合物不能在牙齿上保留非常长的时间。此外，期望聚合物本身不容易吸收染污或另外使牙齿脱色。

[0005] 本领域对于递送系统存在未满足的需要，所述系统可为牙齿提供增白颗粒和其它活性成分，并且保护牙齿免于斑和生物膜形成达延长的时间段。

[0006] 发明概述

我们已发现包含丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物的制剂适用于施用于牙齿，它们容易施用，并且它们比其它聚合物系统更持久（甚至在面对刷和酸攻击（challenge）时），因此使得它们成为向牙齿递送和持续施用增白颗粒和 / 或活性剂并保护牙齿免于染污和生物膜和斑形成的合适的媒介物（vehicle），生物膜和斑形成可另外导致牙齿腐蚀和牙龈炎。

[0007] 在一种实施方案中，本发明提供了一种牙齿成膜组合物（dental film-forming composition），所述组合物包含：

i. 丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物，例如具有 2-丙烯酸和 N-(1,1,3,3-四甲基丁基)-2-丙烯酰胺的 2-丙烯酸，2-甲基 -, 2- 甲基丙基酯聚合物，（例如，DERMACRYL 79®），例如，其量为 5-30% 重量，例如大于 10%，例如约 20%；

ii. 一种或多种烷基纤维素醚，例如，乙基纤维素，例如，其量为 1-20% 重量，例如，约 5%；

iii. 口腔可接受的溶剂，例如乙醇。

[0008] 可施用制剂，以提供防护染污和细菌的膜，和 / 或可任选还包含一种或多种以下物质：增白材料，例如包含二氧化钛、氧化锌、羟基磷灰石，或它们的组合；一种或多种抗菌剂，例如，三氯生；和 / 或一种或多种氟离子来源，例如，单氟磷酸钠；钙来源，例如，碳酸钙；碱性氨基酸，例如，游离或盐形式的精氨酸；或其它活性剂。

[0009] 此外，本发明提供了使牙齿增白的方法和 / 或保护牙齿免于染污或细菌破坏的方法和 / 或递送活性成分的方法，所述方法包括向牙齿施用本发明的制剂。

[0010] 由下文提供的详细说明，本发明的适用性的其它方面将变得显然。应理解的是，表明本发明优选实施方案的详细说明和具体实施例仅旨在说明目的，并且不旨在限制本发明的范围。

[0011] 发明详述

以下优选实施方案的描述仅为示例性性质，并且绝不旨在限制本发明、其应用或用途。

[0012] “丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物”指辛基丙烯酰胺（例如 N-(1,1,3,3-四甲基丁基)-2-丙烯酰胺）和一种或多种选自丙烯酸、甲基丙烯酸和它们的简单酯的单体的共聚物。在一个特定的实施方案中，丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物为具有 2-丙烯酸和 N-(1,1,3,3-四甲基丁基)-2-丙烯酰胺 (CAS 129702-02-9) 的 2-丙烯酸，2-甲基-, 2-甲基丙基酯聚合物，例如 DERMACRYL® 79（市售可得自 National Starch 或 AkzoNobel）。

[0013] “烷基纤维素醚”指纤维素的低级烷基醚，例如乙基纤维素，例如，乙氧基化程度为 45-50% 并且粘度为 3-70 mPa·s (5% 溶液，在 25°C 下，在 Ubbelohde 粘度计中测量) 的乙基纤维素，例如，可得自 The Dow Chemical Company 的 Ethocel ® 产品线，例如，Ethocel ® E7、Ethocel ® E22 或 Ethocel ® E50。烷基纤维素醚的烷基任选被羟基取代，例如，羟丙基纤维素。

[0014] “漆涂剂 (varnish)”指包含干燥油、树脂和稀释剂或溶剂的传统漆涂剂以及虫胶和硝基漆。

[0015] “口腔可接受的”指以所需的水平安全用于口腔。

[0016] 因此，在第一实施方案中，本发明提供一种牙齿成膜组合物（组合物 1），所述组合物包含：

- i. 丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物，
- ii. 一种或多种烷基纤维素醚，和
- iii. 溶剂；

例如

1. 1. 组合物 1，其中所述丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物为具有 2-丙烯酸和 N-(1,1,3,3-四甲基丁基)-2-丙烯酰胺的 2-丙烯酸，2-甲基-, 2-甲基丙基酯聚合物；

1. 2. 组合物 1 或 1. 1，其中所述丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物以 5-30% 重量的量存在；

1. 3. 前述组合物中的任一个，其中所述丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物以大于 10% 重量的量存在；

1. 4. 前述组合物中的任一个，其中所述丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物以约 20% 重量的量存在；

1. 5. 前述组合物中的任一个，其中所述烷基纤维素醚为乙基纤维素；

1. 6. 前述组合物中的任一个，其中所述烷基纤维素醚为乙基纤维素和羟烷基纤维素醚（例如，羟丙基纤维素）的组合；

1. 7. 前述组合物中的任一个，所述组合物包含 2:1-30:1 (例如, 约 4:1) 比率的乙基纤维素和羟丙基纤维素；

1. 8. 前述组合物中的任一个，其中所述烷基纤维素醚组分以 1-20% 重量的量存在；

1. 9. 前述组合物中的任一个，所述组合物包含乙基纤维素，其量为 1-10%，例如，2-5%；

1. 10. 前述组合物中的任一个，所述组合物包含羟丙基纤维素，其量为 0.01-1%，例如，约 0.25% 或 0.5%；

- 1.11. 前述组合物中的任一个，所述组合物包含约 2% 乙基纤维素和约 0.5% 羟丙基纤维素；
- 1.12. 前述组合物中的任一个，其中口腔可接受的溶剂为乙醇；
- 1.13. 前述组合物中的任一个，所述组合物包含增白材料；
- 1.14. 前述组合物中的任一个，所述组合物包含不透明的增白材料；
- 1.15. 前述组合物中的任一个，所述组合物包含选自二氧化钛、氧化锌、羟基磷灰石，和它们的组合的增白材料；
- 1.16. 前述组合物中的任一个，所述组合物包含有效量的抗菌剂，例如，三氯生；
- 1.17. 前述组合物中的任一个，所述组合物包含氟离子来源，例如，单氟磷酸钠；
- 1.18. 前述组合物中的任一个，所述组合物包含钙来源，例如，碳酸钙；
- 1.19. 前述组合物中的任一个，所述组合物包含碱性氨基酸，例如，游离或盐形式的精氨酸；
- 1.20. 液体盐形式的前述组合物中的任一个；
- 1.21. 凝胶形式的前述组合物中的任一个；
- 1.22. 前述组合物中的任一个，所述组合物不含漆涂剂；
- 1.23. 前述组合物中的任一个，所述组合物包含以下成分，以重量计：
乙基纤维素，1-7%，例如，2-5%，
羟丙基纤维素，0.1-0.75%，例如，约 0.25-0.5%，
丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物，10-30%，例如，约 20%，
乙醇，其量足以增溶各成分，
水，和
任选的增白材料，当施用时，其量足以提供白色。

[0017] 2. 在其它实施方案中，本发明提供了一种包装，所述包装包含前述组合物中的任一个，以及用于向牙齿施用所述组合物的施用器。

[0018] 3. 在其它实施方案中，本发明提供了一种保护牙齿免于染污或细菌的方法，所述方法包括向牙齿施用前述组合物中的任一个。

[0019] 4. 在其它实施方案中，本发明提供了前述组合物中的任一个在制造用于保护牙齿免于染污或细菌的口腔护理产品中的用途。

[0020] 从始至终使用的范围用作描述在该范围内的各个和每个值的简写。可选择在该范围内的任何值作为范围的端点。此外，本文引用的所有参考文献通过引用而全文结合到本文中。在本公开与所引用的参考文献中的定义冲突的情况下，以本公开为准。

[0021] 除非另外说明，否则本文和在说明书的其它地方表述的所有百分数和量应理解为是指重量百分数。给出的量基于材料的活性重量。

[0022] 实施例 1- 制剂有效性比较

如下制备测试制剂：

表 1 :成膜组合物

成分	A	B	C	D	E	F
E7	5	5	5	5	5	5
HPC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
A/0	0	10	20	0	0	0

EPO	0	0	0	10	20	0
RL100	0	0	0	0	0	10
EtOH	适量	适量	适量	适量	适量	适量
总计	100	100	100	100	100	100

E7- 乙基纤维素 (Ethocel® E7 (Dow))

HPC- 羟丙基纤维素

A/O- 丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物 (DERMACRYL ® 79)

EPO- 甲基丙烯酸丁酯 - (2- 二甲基氨基乙基) 甲基丙烯酸酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物

RL 100- 甲基丙烯酸酯铵共聚物

在机械和酸攻击时除去的涂层的百分比 : 如下使牙釉质块染污 : 首先暴露于肽 20 uM 肽 (DE 62) , 随后用在 10mM 磷酸盐缓冲液中的 0.5% 红色氧化铁分散体着色。每一个染污的牙釉质块用 1 ml 的配方处理 2 分钟, 让其风干。对于湿擦, 将 Styrofoam 棉签用水润湿, 并且用于强力测试 (swipe test) 。对于刷攻击, 制备 1:2 的牙膏 : 水浆液, 并且用于刷。该牙膏为商品牙膏 (COLGATE Max Fresh ®) 。将每一个块刷 15 秒。对于酸攻击, 使经处理的块暴露于 pH=3.8 的酸达 5 分钟, 并再次用牙膏刷 15 秒。

产品	湿擦 5 次行程 (stroke)	湿擦 10 次行程	用 1:2 牙膏浆液刷	酸攻击 5 分钟暴露, pH 3.8
0%A/O (A)	5%	15%	100%	NA
10%A/O (B)	0	0	5%	10%
20%A/O (C)	0	0	0	0
10%EPO (D)	5%	10%	25%	95%
20%EPO (E)	0	0	10%	50%
10%RL100 (F)	0	0	5%	10%

[0023] 在 37°C 下唾液暴露 5 小时, 除去的涂层的百分比 : 为了模拟口腔内状况, 每一个经处理的 (涂布的) 块用 1ml 澄清的完整唾液处理, 并且在 37°C 下孵育 5 小时。处理后, 将每一个块在各种攻击测试中再次测试, 并且记录除去涂层的百分比。因此, 在下表中, 除去的百分比越低, 则涂层越持久和有效。

产品	湿擦 10 次行程	用 1:2MF 浆液刷 (% 除去的涂层)	酸攻击, 5 分钟暴露, pH3.8 (% 除去的涂层)
0%A/O (A)	100	NA	NA
10%A/O (B)	0	5	15
20%A/O (C)	0	0	0
10%EPO (D)	20	60	85
20%EPO (E)	35	45	70
10%RL100 (F)	10	25	35

[0024] 将每一个块连续暴露于所有以上三种攻击。仅包含 20% 丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物的制剂 (C) 不受刷、酸和唾液的影响, 虽然包含 10% 丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物的制剂 (B) 表现得几乎同样好。

[0025] 染污测试 : 设计该测试来证实涂布的表面是否吸引染污。牛牙釉质块涂布有原型溶液, 并且干燥后, 在 40°C 下暴露于茶 - 咖啡染污 (1:2 比率) 达 30 分钟。在暴露于染污溶液之前和之后, 测量白度水平。

[0026] 在 40°C 下, 来自 A 和 F 的涂层不能经受得住热温度条件, 并且在无任何机械力下,

可完全除去涂层。使用 EPO (D 和 E), 30–50% 的涂层在处理后脱落, 同样在无任何机械力下, 并且剩余的涂层更深, 说明涂层吸收来自茶 – 咖啡染污溶液的染污。仅具有丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物的原型 B 和 C 经受得住热温度条件, 并且此外这些原型不吸收染污。因此, 这些制剂可用于防止染污。

[0027] 进一步显示, 存在用作分散剂的乙基纤维素和羟丙基纤维素, 并且在乙基纤维素作为另外的成膜剂的情况下, 增强丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物制剂的染污 - 防护效果, 可能是通过提高膜的疏水性。如上可见, 使用制剂 A, 乙基纤维素和羟丙基纤维素本身完全无效, 因为它们不粘附于牙齿, 因此这是意想不到的协同作用。在该实验中的对照为裸露的牙釉质块; 更负的 L 值说明染污增加。

[0028] 表 2 : 具有不同分散剂的丙烯酸酯 / 辛基丙烯酰胺共聚物制剂

乙基纤维素	羟丙基纤维素	染污 (L 值)
2%	0.5%	-4
5%	0%	-1
5%	0.25%	0
		对照 :-8

还注意到, 与其它制剂相比, 包含乙基纤维素 / 羟丙基纤维素作为分散剂的制剂具有良好的光泽和光滑的感觉。

[0029] 实施例 2- 制剂稳定性比较

还评价干燥时间和稳定性。使用光学离心作为用于物理稳定性的预测性模型, 评价稳定性。将制剂注入小的离心管中。将样品水平放置在旋转盘上, 并且以高速度 (约 2400 rpm) 旋转 / 离心约 3 天。由光源发射的光穿过室 (cell), 并且通过检测器记录透射光。描绘透射光的百分比随着时间的变化, 并且在分离程度 (由提高的光透射比指示) 和储存稳定性之间存在确定的相关性。3 或更少的稳定性分数认为是可接受的。一些测试的制剂具有相应于约 6–12 个月储存稳定性的稳定性。

[0030] 制备含有不同量的分散剂的制剂, 如在表 3a、3b 和 3c 中描述的, 单位以毫升 / 10 mL 总体积给出 :

表 3a

	1	2	3	4
乙基纤维素 (Ethocel®E7)	0.2	0.2	0.5	0.5
羟丙基纤维素	0.025	0.05	0	0.025
A/O(20%)	2	2	2	2
TiO ₂ (3%)	0.6	0.6	0.6	0.6
乙醇	7.175	7.15	6.9	6.875

表 3b

	5	6	7	8
乙基纤维素 (Ethocel®E22)	0.2	0.2	0.5	0.5
羟丙基纤维素	0.025	0.05	0	0.025
A/O(20%)	2	2	2	2
TiO ₂ (3%)	0.6	0.6	0.6	0.6
乙醇	7.175	7.15	6.9	6.875

表 3c

	9	10	11	12
乙基纤维素 (Ethocel®E50)	0.2	0.2	0.5	0.5
羟丙基纤维素	0.025	0.05	0	0.025

A/O(20%)	2	2	2	2
TiO ₂ (3%)	0.6	0.6	0.6	0.6
乙醇	7.175	7.15	6.9	6.875

测量不同制剂的干燥时间,其中期望较短的干燥时间:

表 4

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
干燥时间	1:00	1:45	1:20	3:00	1:30	1:45	2:30	2:00	2.20	1.00	1:45	7:00

随后在光学离心模型中评定稳定性(衡量各组分的相对分离程度),以预测在3个月、6个月和1年时的稳定性,如表5所示,其中数字反映分离程度,较低的数字说明更大的稳定性,并且3或更少认为是稳定的:

表 5

样品编号	3个月	6个月	1年
1	2.60	3.42	4.41
2	2.50	3.34	4.33
3	3.33	4.26	5.17
4	1.80	2.57	3.36
5	2.42	3.18	4.01
6	2.09	2.77	3.57
7	1.80	5.56	6.05
8	2.07	2.93	4.10
9	2.11	2.83	3.65
10	1.58	2.32	3.07
11	3.58	6.06	6.07
12	2.22	5.61	6.02

制剂10显示良好的稳定性,制剂4、6和9也一样。呈现较短干燥时间的制剂倾向于具有更好的稳定性,可能是因为两个参数均与分散程度相关。