

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 7/16

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99809149.9

[43] 公开日 2001 年 9 月 5 日

[11] 公开号 CN 1311657A

[22] 申请日 1999.7.21 [21] 申请号 99809149.9

[30] 优先权

[32] 1998.7.30 [33] DE [31] 19834355.8

[86] 国际申请 PCT/EP99/05210 1999.7.21

[87] 国际公布 WO00/06109 德 2000.2.10

[85] 进入国家阶段日期 2001.1.23

[71] 申请人 亨克尔两合股份公司

地址 德国杜塞尔多夫

[72] 发明人 H-T·莱南 P·乌尔科尼兹

C·杰索伊

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 黄泽雄

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 消炎的护牙药剂

[57] 摘要

护牙剂含有擦光剂,氟化物,保湿剂,粘合剂和水不溶性的,非阳离子的杀菌组分和水,为改善消炎性能含有泛酰醇或泛酸盐和视黄醇或其衍生物的组合。此外优选含有甘油磷酸钙。作为杀菌组分优选含有 0.01 - 0.3% (重量) 的 Triclosan (2,4,4' - 三氯 - 2' - 羟基 - 联苯醚)。

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

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1. 具有消炎作用的护牙剂，含有抛光剂，氟化合物，保湿剂，粘合剂，水不溶性的非阳离子杀细菌组分和水，其特征在于，为改进消炎性能，护牙剂含有

—泛酰醇或一种泛酸盐和

—视黄醇或其一种衍生物

的组合。

2. 按权利要求 1 的护牙剂，其特征在于，卤代的联苯醚作为杀细菌组分含有。

3. 按权利要求 1 或 2 之一的护牙剂，其特征在于，它含有

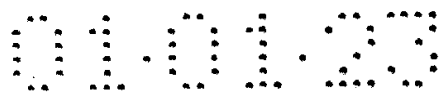
—0.01—1%(重量)的卤代的联苯醚

—0.05—5%(重量)泛酰醇或泛酸盐和

—0.01—0.1%(重量)视黄醇酯，优选视黄醇棕榈酸酯。

4. 按权利要求 1—3 之一的护牙剂，其特征在于，附加含有 0.01—1%(重量)甘油磷酸钙。

5. 按权利要求 1—3 之一的护牙剂，其特征在于，它含有至多 10%(重量)的其它助剂和添加剂。



说 明 书

消炎的护牙药剂

本发明涉及用于洁齿和护齿的药剂，它是以特殊的生物活性物质组合为基础的抗牙周炎(龈炎)的药剂。

护牙药剂主要是用于清除牙齿表面的残余食品和牢固附着细菌的牙齿覆盖物。此外人们尝试通过特殊的添加物，例如通过氟化物或抗微生物的物质来抵抗牙齿和牙周如龋齿，龈炎或牙周的疾病。

一种特别顽固的疾病如不有效医治，会导致牙齿松动和掉牙，这就是牙周炎，在初始阶段出现牙周炎和出血(龈炎)现象，这是由于细菌造成的，细菌在牙龈周围(Zahntaschen)停留，用牙刷对牙齿进行机械清理很难制止。

人们曾尝试，在牙膏和漱口水中加入抗菌物质，制止牙周炎，但在大多数情况都达不到应有效果。特别有效的是特定的非阳离子杀菌剂，特别是氯代的联苯醚一类的物质，但这种物质单独也不能有效制止顽固的牙周炎。

从美国专利说明书 US 5, 188, 817 可知一种含有维生素-A-衍生物的药物组分，它用于治疗牙周组织。还有含维生素 A 的牙膏(Aronal®)在商业上长期以来为人所共知。

现已确认，特别是这种含有抗菌组分的牙膏，如果将泛酰醇或泛酸盐和视黄醇或视黄醇衍生物的组合加入其中，则消炎性能将明显改进。

因此本发明的目的是提供具有消炎作用的护牙剂，它含有抛光剂，氟化合物，保湿剂，粘合剂，水不溶性的、非阳离子杀菌性的组分和水和，为了改善消炎性能，泛酰醇或泛酸盐和视黄醇或其衍生物的组合。

本发明意义的护牙剂是牙粉，牙膏，液体牙脂和牙凝胶。优选适用的是牙膏和液体洁齿剂。

原则上用于牙膏的已知磨擦体都适用作抛光剂，特别是那些含有钙离子的物质。优选适用的抛光剂组分是硅酸，氢氧化铝，氧化铝，硅酸铝钠，有机聚合物或这种磨擦体的混合物。

含钙的抛光组分，例如白垩，焦磷酸钙，磷酸二钙—二水合物的含量可至多为 5%(重量)。

抛光剂的总含量优选在护牙剂的 5—50%(重量)范围内。

特别优选的是牙膏和液体洁齿剂，它们含有硅酸作为抛光剂。适用的硅酸例如是凝胶硅酸，水凝胶硅酸和沉淀硅酸。凝胶硅酸通过硅酸钠溶液与强无机酸水溶液反应，在形成水溶胶的情况下陈化为水凝胶，再将其洗涤和干燥而制得。干燥在温和的条件下进行至含水为 15—35%(重量)。这样得到所谓的水凝胶硅酸，例如从 US 4, 153, 680 中已知的。通过干燥至含水量在 15%(重量)以下以前，较松散结构的水凝胶不可逆地收缩成为紧密结构的所谓干凝胶。这样的干凝胶硅酸例如在 US 3, 538, 230 中有说明。

第二类优选的硅酸—抛光剂是沉淀硅酸。这是从稀的碱性硅酸盐溶液中加入强酸、在凝聚成水溶胶而不出现水凝胶的条件下通过硅酸沉淀得到。沉淀硅酸的制备例如在 DE-OS 2, 5 22 486 和 DE-OS 31 14 493 中有说明。优选适用的是按 DE-OS 31 14 493 制备的具有 BET-表面为 $15-110\text{m}^2/\text{g}$ ，粒子大小为 $0.5-20\mu\text{m}$ 的沉淀硅酸，其中至少 80%(重量)一次粒子小于 $5\mu\text{m}$ 和在 30%的甘油—水(1:1)—悬浮液中的粘度为 $30-60\text{Pas}$ (20°C)，此沉淀硅酸的用量为牙膏的 10—20%(重量)。此外优选适用的这种沉淀硅酸具有倒圆满了角和边，其商标为 Sident[®] 12 DS (DEGUSSA 公司)。

另外一种的沉淀硅酸是 Sident 8 (DEGUSSA) 和 Sorbosil AC 39 (Crosfield Chemicals)。这种硅酸以很小的增稠作用和 $8-14\mu\text{m}$ 的稍高的平均粒度在比表面积为 $40-75\text{m}^2/\text{g}$ (按 BET) 为著称，和特别适用于液体的牙脂。它应具有 $10-100\text{Pas}$ 的粘度 (25°C ，剪切速度 $D=10\text{ s}^{-1}$)

具有大于 100Pas (25°C ， $D=10\text{ s}^{-1}$) 的明显较高粘度的牙膏，相反

地需要足够高份额的粒度小于 $5\mu\text{m}$ 的硅酸，优选至少 3%(重量) 粒度为 $1-3\mu\text{m}$ 的硅酸。这样的牙膏除了优选加入所谓的沉淀硅酸外，还加入细分布的、BET-表面积为 $150-250\text{m}^2/\text{g}$ 的所谓增稠硅酸，例如商品 Sipernat 22 LS 或 Sipernat 320 DS。

例如以含有 1-5%(重量) 的 γ -和 α -氧化铝的弱煅烧矾土形式的氧化铝也可作为其它抛光剂组分。这样适用的氧化铝以商标：Poliertonerde Plofeinst. (Giulini Chemie) 可得到。

按本发明的护牙剂可含氟化钠，氟化锌，二价氟化锡，氟代胺 (Aminfluorid) 或一氟代磷酸钠作为氟化合物。在上述化合物中优选含氟量为 0.01-0.2%(重量)。

作为保湿剂可采用甘油，山梨醇，换质石棉 (Xglit)，丙二醇，聚乙二醇或这些物质的混合物。按本发明的护牙剂优选含有由甘油，山梨醇和聚乙二醇组成的混合物作为保湿剂，其重量比为 10 : (8-12) : (0.1-1)。

作为粘合剂和稠度调节剂，例如可用天然的和合成的水溶性聚合物，例如角叉菜胶，黄蓍，片楮石，纤维素和其非离子的衍生物例如羟乙基纤维素或甲基羟基丙基纤维素。琼脂，黄原胶，果胶，水溶性羧基乙烯基聚合物 (例如 Carbopol[®]-型)，聚乙烯醇，聚乙烯基吡咯烷酮和较高分子量的聚乙二醇 (分子量为 10^3-10^6D) 也适用作粘合剂和增稠剂。

例如苯酚，间苯二酚，双酚，水杨酸替苯胺和它们的卤代衍生物，卤代的均二苯脲和对-羟基苯甲酸酯适用作为非阳离子杀菌组分。特别优选的抗微生物组分是卤代的联苯醚，例如 2,4-二氯-2'-羟基联苯醚，4,4'-二氯-2'-羟基联苯醚，2,4,4'-三溴-2'-羟基联苯醚和 2,4,4'-三氯-2'-羟基联苯醚 (Triclosan)，在按本发明的护牙剂中优选加入量为 0.01-1%(重量)。特别优选加入 0.01-0.3%(重量) 的 Triclosan。

D-泛酰醇 [D-(+)-2,4-二羟基-N-(3-羟丙基)-3,3-二甲基-丁酰胺] 显示相当于泛酸的生物活性。泛酸 (R-(+)-N-(2,4-二羟基-3,3-二甲基丁酰基- β -丙氨酸) 是在辅酶 A 的生物合成中的前体并属于维

生素-B-复合物(B₃)。此物质以促进治疗创伤和它们对皮肤有益而为人们所熟知。因此它们有时也在牙膏中使用。按本发明的护牙剂优选含0.05—5%(重量)的泛酰醇或泛酸盐。

视黄醇(3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬-四烯-1-醇)是维生素 A₁ 的国际自由命名。也可用具有类似生物作用的视黄醇衍生物代替视黄醇, 例如酯或 Retinoesäure (维生素 A 酸)、它的一种盐或它的酯。优选应用视黄醇酯, 特别是有 12—22 个碳原子的脂肪酸的脂肪酸酯。特别优选适用的是视黄醇-棕榈酸酯。在使用视黄醇-酯、例如活性为 $17 \cdot 10^6$ 国际单位/克视黄醇-棕榈酸酯的用量优选为 0.001—0.1%(重量)。应用其它视黄醇-衍生物时, 推荐的用量相当于 10^3 — 10^6 IE (国际单位)/100g 的浓度。

按本发明优选的护牙剂除了含有抛光剂外, 还含有氟化合物, 保湿剂和粘合剂, 优选为

0.01—1%(重量) 卤代联苯醚

0.05—5%(重量) 泛酰醇或泛酸盐和

0.01—0.1%(重量) 视黄醇-酯, 优选视黄醇-棕榈酸酯。

除了上述强制的组分外, 按本发明的护牙剂还含有本身已知的助剂和添加剂。其中一种作为牙膏组分的添加剂是早已为人们所熟知的, 它在按本发明的护牙剂中是特别有效的: 甘油磷酸钙, 甘油-1-磷酸钙盐或甘油-2-磷酸钙盐或与甘油-1-磷酸成对映异构体的甘油-3-磷酸或这些酸的一种混合物。此化合物在护牙剂中起再矿化作用, 因为它既提供钙离子也提供磷酸根离子。在按本发明的护牙剂中, 甘油磷酸钙的加入量优选为 0.01—1%(重量)。按本发明的洁齿剂总共含助剂和添加剂的量一般至多为 10%(重量)。

按本发明的护牙剂例如可通过添加芳香油和甜味剂改善其口感性能。

作为芳香油可采用所有用于口腔-和牙保护剂的普通天然和合成的芳香剂。天然芳香剂既可含从药材中分离出来的天然醚类的油, 也可含由此分离出来的单个组分。

适用的芳香剂例如是薄荷油，绿薄荷油，桉树油，茴香醚，茴香油，黄蒿子油，醋酸孟酯，肉桂醛，茴香脑，香草醛，百里酚以及这些组分的混合物。

适用的甜味剂为例如糖精钠，烟草钠，蔗糖，乳糖，Melfose，果糖。

其它普通的用于牙膏的助剂和添加剂是：

- 表面活性剂，优选阴离子的、两性离子的、两性的、非离子的表面活性剂或若干个各种不同的表面活性剂的组合。
- 溶剂和溶解媒介剂，例如低级一元或多元醇或醚，例如乙醇，1,2-丙二醇，二-乙二醇或丁二醇
- 颜料，例如二氧化钛
- 染料
- 缓冲物质，例如伯-、仲-或叔式-碱性磷酸钠或柠檬酸/柠檬酸钠
- 其它治疗创伤的或消失的材料，例如尿囊素，尿素，甘菊环，春黄菊活性物质，乙酰水杨酸衍生物或硫氰酸盐
- 其它维生素例如抗坏血酸，生物素，生育酚或芦亭
- 无机盐例如锰盐，锌盐或镁盐。

以下实施例用于进一步解释本发明：

实施例

I. 按本发明的牙膏按以下配方制备:

	1	2
水	加至 100	加至 100
山梨醇	20.0	20.0
甘油	21.0	21.0
聚乙二醇 1550	2.0	1.0
Sident 8 SPLS	12.0	-
Sident 12 SPLS	-	12.0
Sident 22 LS	8.0	5.5
Sipernat 320 DS	1.0	0.5
TiO ₂	1.0	1.0
Na ₂ HPO ₄	0.20	0.20
Na ₃ PO ₄	0.25	0.25
糖精钠	0.20	0.20
苯甲酸钠	-	0.49
氯化钠	0.32	0.32
磷酸	-	0.1
羧甲基纤维素	0.6	-
黄原胶	-	0.8
月桂基硫酸钠	1.35	1.35
MgSO ₄ · 7H ₂ O	0.210	0.210
ZnSO ₄ · 7H ₂ O	0.088	0.088
MnSO ₄ · H ₂ O	0.011	0.011
染料	0.55	0.0055
甘油磷酸钙	0.130	0.130
2, 4, 4'-三氯-2'-羟基-联苯醚	0.100	0.100
维生素-A ₁ -棕榈酸酯 (1.7Mio I. E. /g)	0.018	0.03
D-泛酰醇 (50%)	0.50	0.25
芳香剂	1.00	1.00

II. 按本发明的液体牙脂

	3	4	5
水	加至 100	加至 100	加至 100
山梨醇 (70%)	30.0	30.0	30.0
甘油 (86%)	33.0	33.0	33.0
乙二醇 1550	1.0	1.0	1.0
乙醇 (93.8%)	2.0	2.0	2.0
Sident 8	12.0	12.0	-
Sident 12 SPLS	-	-	12.0
TiO ₂	1.0	1.0	-
Na ₂ HPO ₄	0.2	0.2	0.2
糖精钠	0.2	0.2	0.2
苯甲酸钠	0.49	0.49	0.5
氯化钠	0.32	0.23	0.33
黄原胶	0.5	0.5	0.3
月桂基硫酸钠	1.5	1.5	1.5
PEG30-甘油基-硬脂酸钠	0.5	0.5	0.5
MgSO ₄ · 7H ₂ O	0.21	0.21	0.21
ZnSO ₄ · 7H ₂ O	0.088	0.088	0.088
MnSO ₄ · H ₂ O	0.011	0.011	0.011
染料	0.0055	0.0055	0.00067
甘油磷酸钙	0.13	0.13	-
2, 4, 4'-三氯-2'-羟基-联苯醚	0.1	0.1	0.3
维生素 A 棕榈酸酯 (1.7 Mio I. E. /g)	0.018	0.01	0.025
D-泛酰醇 (50%)	0.5	0.5	0.26
芳香剂	1.0	1.0	1.0

III. 临床对比

液体的牙脂按实施例 3(A)与相应的安慰剂—牙脂(B)对比, B 中用水代替组分维生素-A-棕榈酸酯和泛酰醇。

两组各 40 个试验人员每个人三天不刷牙, 以使按实验的龈炎一测试方法发生龈炎。

然后一组用牙膏(A)(按本发明的)和另一组用牙膏(B)每天两次用普通方法刷牙 1 分钟。在牙脂应用的第一天和第七天, 由培训过的牙医生对 12 个牙齿使用镜子和探针检测下列参数。

— 牙龈指数(按 Silness-Löe)

(评定值 0—3)

— 发炎度

(评定值 0—3)

— 自发的疼痛敏感

(评定值 0—3)

附带由试验人员填一问题表格, 以便查明产品的可接受性。

结果:

评定是通过所有试验人员(n=试验人数)给出的平均值确定的。括弧内是标准偏差。

1. 龈炎-指数

	n	牙脂 A(实施例 3)	n	安慰剂-脂(B)
1 天	40	1.252(0.519)	40	1.199(0.473)
7 天	40	0.116*(0.149)	40	0.499*(0.385)

* 统计意义(按 Kruskal Wallis 试验)为 99.9%。

由此可计算出龈炎-减轻为 1.136(评定点值); 与按本发明的牙脂相对照的是, 用无维生素-A-棕榈酸酯和泛酰醇的安慰剂牙脂时只有 0.7(评定点值)。

2. 发炎度

	n	牙脂 A(实施例 3)	n	安慰剂-脂(B)
1 天	40	1.325	40	1.3
7 天	40	0.30*	40	0.525*

* 统计意义: 95%

3. 自发的疼痛敏感

	n	牙脂 A(实施例 3)	n	安慰剂-脂(B)
1 天	40	0.65	40	0.57
7 天	40	0.0	40	0.07

临床的对比结果清楚地表明, 按本发明的牙脂在使用一周内比安慰剂脂使龈炎和发炎有明显减轻。