



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94191884.X

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

A61K 7/16

[43]公开日 1996年5月29日

[22]申请日 94.3.28

[30]优先权

[32]93.4.23 [33]US[31]08 / 052,316

[86]国际申请 PCT / US94 / 03340 94.3.28

[87]国际公布 WO94 / 24992 英 94.11.10

[85]进入国家阶段日期 95.10.23

[71]申请人 普罗克特和甘保尔公司

地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 T·E·Jr·菲茨

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 林蕴和

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含碳酸钠和碳酸氢盐的治牙斑和牙龈炎的口用组合物

[57]摘要

本发明公开一种口用组合物，它具有令人愉快的口感及改善的稳定性。

# 权 利 要 求 书

---

1. 一种含水口用组合物,其特征在于,它含有一种碳酸氢盐,碳酸钠和水。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,所述的碳酸氢盐为碳酸氢钠。

3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其特征在于,所述的组合物是牙膏或漱口液。

4. 根据权利要求1—3所述的组合物,其特征在于,所述的组合物是牙膏。

5. 根据权利要求4所述的组合物,其特征在于,所述的牙膏中含有某种磨料。

6. 根据权利要求4或5所述的组合物,其特征还在于,所述的牙膏中含有某种可溶性氟离子源和某种焦磷酸盐防龋剂。

7. 根据权利要求3所述的组合物,其特征还在于,该组合物是漱口剂形式的。

8. 一种通过对口腔使用有效量的根据权利要求1所述的组合物来清洁口腔的方法。

9. 一种通过对口腔使用有效量的根据权利要求2所述的组合物来清洁口腔的方法。

10. 一种通过对口腔使用有效量的根据权利要求6所述的组合物来清洁口腔的方法。

11. 一种通过对口腔使用有效量的根据权利要求7所述的组合物来清洁口腔的方法。

# 说明书

---

## 含碳酸钠和碳酸氢盐的 治牙斑和牙龈炎的口用组合物

### 技术领域

本发明涉及一类口感令人愉快且具有高稳定性的口用组合物。含有碳酸氢盐的口腔保健产品在世界某些地方(例如美国)占有相当的市场。碳酸氢盐产品的使用者表示使用产品后品感清新。对含碳酸氢盐的组合物进行公开的参考文献包括:美国专利 3,935,305;3,927,321;3,937,804;3,943,240;4,623,536;4,721,614;4,547,362 和 4,663,153。现引用在本发明作参考。

虽然发现了碳酸氢盐产品,仍需继续发展改良产品。本发明的发明者发现,加入碳酸钠作为缓冲剂可改善产品的稳定性。

所以,本发明的目的之一是提供一种改进的含有碳酸氢盐产品。

本发明的另一目的是提供一种更有效的含有碳酸氢盐的产品。

本发明的另一目的是提供可使口腔清新的方法。

以下公开内容将阐明这些及其他目的。

若非另作说明,此文中所有的百分比和比值都是按重量计。同时,若非另作说明,文中所说的组合物中的测量均在 25℃ 下进行。

### 发明概述

就某些方面而言,本发明包含了一类含碳酸氢盐和碳酸钠的组合物。

本发明还包括了一使用所述组合物使口腔清新的方法。

此处的“口用组合物”指某种产品,在它的一般使用过程中不是通过有意识的吞咽来对全身施加特定的治疗性药剂,而是含在口中

保留足够时间,使它与牙齿表面和/或口腔组织充分接触从而增强口腔活力。

此处的“安全及有效量”指能提供所需的优点同时对口腔的硬组织和软组织安全的足够量的物质。

此处的“含有”意思是,只要所列物质能发挥它们的预期作用,它们可与添加成分在组合物中联合使用。

此处的“载体”指一种在药学上被认可的,可使本组合物施用于口腔的合适的载体物质。

### 发明的详细说明

本发明的一个方面涉及形成一种含有某种碳酸氢盐和碳酸钠的含水组合物。以下将具体说明组合物中的必需成分和可选成分。

#### 碳酸氢盐

本发明的一种必需组分是某种碳酸氢盐。优选的碳酸氢盐是作为原料商品的碳酸氢钠。碳酸氢钠的用量约在 5%—70%,约以 10%—40%为佳。

#### 碳酸钠

本发明的第二种必需组分是碳酸钠。该物质被用作缓冲剂并可有助于使组合物稳定。该物质的用量约为 0.25%—2%,以 0.5%—1.5%为佳。

#### 水

本发明的组合物中还含有水。适用于制备商品化组合物的水最好是去离子水而且不含有机杂质。牙膏型组合物的含水量约为总重量 10%—50%,约以 20%—40%为佳;而漱口液中,含水量约为 40%—95%,以 50%—80%为佳。这些含水量包括加入的游离水以及与其它物质,例如山梨醇,一起引入的水。

#### 可选组分

根据组合物的类型(漱口液,牙膏,表面凝胶,预防药膏等),本发

明的组合物还可能含有除上述物质外的许多其它物质。牙膏和漱口液是优选形式,其中牙膏是最优选形式。

牙膏中含有作为主要成分的磨料。可被考虑用于本发明的抛光磨料可以是任何不会过度磨损牙质的物质。这些物质包括,例如二氧化硅(包括凝胶和沉淀),碳酸钙,二水合正磷酸二钙,焦磷酸钙,磷酸三钙,多偏磷酸钙,不溶性多偏磷酸钠,水合氧化铝和尿素和甲醛的缩合产物颗粒之类的树脂磨料物质及如在此引用的1962年12月25日的Cooley等的美国专利 3,070,510所述的其他物质。也可使用这些磨料的混合物。

各种类型的二氧化硅牙料磨料可提供良好的口腔清洁和抛光牙齿表面的作用而无损于珐琅质和牙质。二氧化硅磨料还能很好地与可溶性氟化物源和其它离子源相容。出于这些原因,在此优选使用之。

在此使用的二氧化硅抛光磨料和其它磨料的平均颗粒大小通常约为0.1—30微米,以5—15微米为佳。二氧化硅磨料可以是沉淀二氧化硅或是如在此全面参考的1970年3月2日授权于Pader等的美国专利 3,538,230和1975年6月21日的美国专利 3,862,307所述的氧化硅干凝胶那样的二氧化硅凝胶。优选的是W. R. Grace & Company, Davison Chemical Division出品的,以“Syloid”为商品名销售的二氧化硅干凝胶。优选的沉淀二氧化硅材料包括J. M. Huber Corporation出品的“Zeodent”,尤其是牌号为“Zeodent 110”的二氧化硅。有关这些二氧化硅磨料的描述可见于在些全面参考的1982年7月29日的美国专利 4,340,583。

在此描述的洁齿组合物中,磨料的含量约为6%—70%,如果该洁齿组合物是牙膏其含量约以15%—30%为佳。

还可以在本发明的牙膏或其它组合物中加入香味剂。适用的香味剂包括冬青油,薄荷油,黄樟油和子丁香油。还可加入甜味剂,如天

冬酰苯丙氨酸甲酯(aspartame), acesulfame, 糖精, 葡萄糖, 果糖和环己基氨基磺酸钠。通常用于本组合物的香味剂和甜味剂的含量约为 0.005%—2%(重量百分比)。

在这类牙膏的制备过程中,需要加入增稠剂以提供所需的稠度。优选的增稠剂是羧乙烯聚合物,角叉菜胶,羟乙基纤维素和以羧甲基纤维素钠和羧甲基羟乙基纤维素钠为例的水溶性纤维素醚盐。也可使用自然树胶,如梧桐树胶,阿拉伯树胶,黄蓍胶和以黄原胶(xanthan gum)为例的聚糖树胶。为改善组织结构,可使用硅酸铝镁胶或二氧化硅细粉作为部分增稠剂。混合增稠剂含量约占组合物总重的 0.5%—5%。

在本发明的组合物中还可以使用许多类型的表面活性剂。在一个较宽的 pH 范围内比较稳定且有效的表面活性剂均适用。它们包括:非皂阴离子开,非离子型,阳离子型,两性离子型和两性有机合成表面活性剂。许多的此类物质已被公开于在此全面引用的 1988 年 9 月 27 日 Gieseke 等的美国专利 4,051,234。

还需要在牙膏中加入某种保湿剂以防其硬化。适用的保湿剂包括:甘油,山梨糖醇,和其它可食用的多羟基醇类,它们的含量约为 10%—70%。

本发明的另一种优选实施方式是制成漱口剂组合物。漱口剂通常含有约为 20:1 至 2:2 的水/乙醇溶液,和以上所述的香味剂,甜味剂,保湿剂和起泡剂等优选组分。以甘油和山梨糖醇为例的保湿剂使口腔感觉润湿。通常,本发明的漱口液含有(重量百分比)5%—60%(以 10%—25%为佳)的乙醇,0%—20%(以 5%—20%为佳)的一种(或多种)保湿剂,0%—2%(以 0.01%—0.15%)的乳化剂,0%—0.5%(以 0.005%—0.06%为佳)的甜味剂(如糖精),0%—0.3%(以 0.03—0.3%为佳)的香味剂,及其余量的水。

本组合物和/或它在口中时的 pH 可以是任何对口腔的软硬组

织来说是安全的 pH 值。这样的 pH 值通常约为 5—10, 约以 8.5—9.5 为佳。后者是纯净产品的 pH 值的优选范围。

本发明的另一可选组分是阴离子羧酸盐。在此可任选但最好使用的阴离子聚羧酸盐是为人熟知的, 它们的使用形式可以是它们的游离酸, 或是被部分中和或完全中和的水溶性碱金属(最好是钠)盐或铵盐。优选的此类聚合物是马来酸酐或马来酸与另一种可聚合烯属不饱和单体(较好的是甲基乙醚即甲氧基乙烯)的 1:4 至 4:1 的共聚物, 该聚合物的分子量(M. W.)约为 30,000—1,000,000。可购得的这类共聚物有 Gantrez AN 139 (M. W. 500,000), AN 119 (M. W. 250,000)等, 优选的是 GAF Corporation 出品的 S—97 Pharmaceutical Grade (M. W. 70,000)。

其它可用的聚羧酸酯类聚合物包括马来酸酐与丙烯酸乙酯, 异丁烯酸羟乙酯, N-乙烯基-2-吡咯烷酮, 或乙烯的 1:1 共聚物(其与乙烯的共聚物有可购得的 Monsanto EMA No. 1103, M. W. 10,000 和 EMA Grade 61), 和丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯, 甲基丙烯酸乙酯, 丙烯酸甲酯, 或丙烯酸乙酯, 异丁基乙烯基醚或 N-乙烯基-2-吡咯烷酮的 1:1 共聚物。

根据在此参考的美国专利 4,138,477 和 4,183,914, 可用的上述聚羧酸酯还包括马来酸酐与苯乙烯, 异丁烯或乙基乙烯基醚, 聚丙烯酸, 聚衣康酸和可购得的以 Uniroyal ND—2 为例的 M. W. 低至 1,000 的磺基丙烯酸寡聚物的共聚物。

通常, 较为适用的是具有一个活跃的碳碳双键和至少一个羧基的烯属不饱和羧酸即一种含有一个烯属双键的酸, 该双键因为位于聚合单体中对应于羧基的  $\alpha$ - $\beta$  位或构成一个位于终端的亚甲基, 所以在聚合反应中很容易打开。这类酸有丙烯酸, 异丁烯酸, 乙基丙烯酸,  $\alpha$ -氯丙烯酸, 丁烯酸,  $\beta$ -丙烯酰丙酸 ( $\beta$ -acryloxy propionic), 山梨酸,  $\alpha$ -氯山梨酸, 肉桂酸,  $\beta$ -苯乙烯基丙烯酸, 粘康酸, 衣康酸, 柠康

酸,中康酸,戊烯二酸,乌头酸, $\alpha$ -苯基-丙烯酸,2-苄基丙烯酸,2-环己基丙烯酸,当归酸,繖形酸,富马酸,马来酸和它们的酸酐。其它可与这些羧酸单体聚合的烯属单体包括乙酸乙烯基酯,氯乙烯,马来酸二甲酯等。这类共聚物含有足够的羧酸盐基团,使它们具有水溶性。

在此还可以使用曾经称为合适的粘合剂,在以下专利中被公开为牙膏组分的羧乙烯基聚合物:1976年9月14日授权于 Choun 等的美国专利 3,980,767,1976年1月27日授权于 Roberts 等的美国专利 3,935,306,1975年11月11日授权于 Peria 等的美国专利 3,919,409,1975年10月7日授权于 Harriso 等的美国专利 3,911,904,和1973年1月16日授权于 Colodney 等的美国专利 3,711,604。这类聚合物是有售的,例如 B. F. Goodrich 的 Carbopol 934, 940, 941 和 956(商标),这些产品中主要含有一种与约 0.75%—2.0%的聚烯丙基蔗糖或聚烯丙基季戊四醇等交联剂相交联的聚丙烯酸水溶性胶体聚合物。

合成的阴离子型聚羧酸酯组分主要指可选地具有卤素和含氧取代基和键合物(例如酯基,醚基,-OH基团)的烃,用于组合物时,其重量百分率通常约为 0.05—3%,以 0.05—2%为佳,0.1—2%更好。

另一可选组分是氟离子源。可用于本发明的这些氟离子源或供氟化合物是本行业专业人士熟知的防龋剂和焦磷酸酶抑制剂,在本发明中,它们同样发挥着上述作用。这些化合物可以是微溶于水或是全溶于水。它们的特点在于,它们可以在水中释放出氟离子,并且不会与其它组分相互反应。这些物质中包括了无机的含氟盐类。如可溶的碱金属盐和碱土金属盐,例如氟化钠,氟化钡,氟硅酸钠,氟硅酸铵,氟锆酸钠,一氟磷酸钠,一氟磷酸铵和二氟磷酸钠,氟化焦磷酸钠钙盐。优选的是碱金属和锡的氟化物,例如氟化钠和氟化亚锡,一氟磷酸钠(MFP)及它们的混合物。

供氟化合物的含量在某种程度上取决于化合物的类型,溶解度,

和口用制剂的类型,但该含量必须是无毒性量,通常在制剂中约含 0.005%—3.0%。在某种洁齿制剂中,如牙凝胶,牙膏(包括乳液),此类化合物的含量最好能释放出多至约 5,000ppm 的 F<sup>-</sup>离子(按制剂的总重计)。可以使用合适的最小量的此类化合物,但其用量应以足以释放出 300—2,000ppm 氟离子为宜,若为 800—1,500ppm 更好。通常,若使用碱金属氟化物和氟化亚锡,在制剂的总重中其含量约为 2%,以在 0.05%—1%范围内为佳。使用一氟磷酸钠时,其含量约为 0.1—3%,通常为 0.76%。

其它防龋剂有金属离子,如在参考的 1977 年 5 月 10 日的 Vinso 的美国专利 4,022,880中所公开的锌。其它还有如在此参考的 1987 年 4 月 28 日的 Benedict 的美国专利 4,661,341和 1969 年 2 月 25 日的 Shedlovsky 的美国专利 3,429,963中所描述的聚合物。这些金属的用量约为 0.01%—5%,以 0.1%—2%为佳,这些聚合物的用量约为 0.1%—10%,以 0.5%—5%为佳。

防龋剂还有以焦磷酸二碱金属盐和焦磷酸四碱金属盐及其它为例的焦磷酸盐,公开于在此参考的 1991 年授权 Parran 等的美国专利 4,999,184。

用于本组合物的其它可选组分是非阳离子型水不溶试剂,如二氯苯氧氯酚(triclosan)。此类物质公开于在此参考的 Vinso 等的美国专利 4,022,899。

### 制造方法

可按以下实施例方法制备本发明的组合物。

### 组合物的使用

本发明就方法而言包括了将安全有效量的该组合物用于口腔的方法。通常该组合物的有效量至少为 1 克。

以下是本发明的实施例。它们描述并说明了本发明范围内的优选实施方法。

给出实施例仅以说明为目的,而不应被视为对本发明的限制。还有许多不背离本发明精神及范围的可变方案。

### 实施例 I

以下给出的是根据本发明一种的牙膏:

| 原料               | 膏体<br>wt. %  | 凝胶体<br>wt. % |
|------------------|--------------|--------------|
| 山梨醇              | 40.040       | 40.240       |
| 碳酸氢盐             | 20.000       | 20.000       |
| 二氧化硅             | 15.000       | 15.000       |
| 水                | 10.000       | 10.000       |
| 甘油               | 7.000        | 7.000        |
| SASS             | 4.000        | 4.000        |
| 碳酸盐              | 1.000        | 1.000        |
| 香味剂              | 1.000        | 1.000        |
| 羟甲基纤维素 (CMC)     | 0.850        | 0.850        |
| 糖精               | 0.517        | 0.517        |
| TiO <sub>2</sub> | 0.350        | 0.000        |
| 氟化物              | 0.243        | 0.243        |
| 蓝色染料             | <u>0.000</u> | <u>0.150</u> |
| 总计               | 100.000      | 100.000      |

## 实施例 II

以下给出的是根据本发明另一种牙膏：

| 原料             | 膏体<br>wt. %  |
|----------------|--------------|
| 水              | 20.334       |
| 甘油             | 19.000       |
| 碳酸氢钠           | 17.000       |
| 二氧化硅           | 16.000       |
| 山梨醇(70%)       | 8.951        |
| 焦磷酸四钠          | 7.644        |
| 月桂基硫酸钠(27.9%)  | 4.000        |
| 聚乙二醇-6 (PEG-6) | 3.000        |
| 碳酸钠            | 1.250        |
| 香味剂            | 1.000        |
| 羧甲基纤维素         | 0.700        |
| 糖精钠            | 0.528        |
| 二氧化钛           | 0.350        |
| FD&C 蓝 No. 1   | —            |
| 氟化钠            | <u>0.243</u> |
|                | 100.000      |