

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 7/16
A61K 9/68
A23G 3/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00804687.5

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 18 日 [11] 授权公告号 CN 1201720C

[22] 申请日 2000.1.27 [21] 申请号 00804687.5
[30] 优先权
[32] 1999. 3.25 [33] US [31] 60/126,032
[86] 国际申请 PCT/US2000/002142 2000.1.27
[87] 国际公布 WO2000/057842 英 2000.10.5
[85] 进入国家阶段日期 2001.9.5
[71] 专利权人 卡德伯里 亚当斯美国有限责任公司
地址 美国特拉华州
[72] 发明人 S·J·罗 L·L·王
审查员 郭 婷

[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 黄淑辉

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 口腔保健用的口香糖和糖果
[57] 摘要

本发明涉及牙齿卫生的方法，该方法使用低水份的含有活性成份的口香糖或糖果，活性成份是碳酸氢钠和酪蛋白磷肽 - 无定形磷酸钙的组合物。本发明也涉及能提供有益于牙齿健康的口香糖和糖果以及它们的制备方法。

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

1. 一种低水份口香糖，包含：
 - (a) 以重量计从 10%至 95%的口香糖基料；
 - (b) 以重量计从 0.1%至 15%的碳酸氢钠；和
 - (c) 以重量计从 0.01%至 30%的酪蛋白磷肽-无定形磷酸钙；其中碳酸氢钠和酪蛋白磷肽-无定形磷酸钙在储存期间不能相互混合。
2. 权利要求 1 的口香糖，其中的口香糖是无糖口香糖。
3. 权利要求 1 的口香糖，其中的口香糖包含：
 - (a) 以重量计从 0.1%至 10%的碳酸氢钠，和
 - (b) 以重量计从 0.01%至 10%的酪蛋白磷肽-无定形磷酸钙。
4. 一种低水份糖果，包含：
 - (a) 以重量计从 10%至 95%的糖果基料，
 - (b) 以重量计从 0.1%至 15%的碳酸氢钠，和
 - (c) 以重量计从 0.01%至 30%的酪蛋白磷肽-无定形磷酸钙。其中碳酸氢钠和酪蛋白磷肽-无定形磷酸钙在储存期间不能相互混合。
5. 权利要求 4 的糖果，其中的糖果是压块糖果，
6. 权利要求 4 的糖果，其中的糖果包含：
 - (a) 以重量计从 0.1%至 10%的碳酸氢钠，和
 - (b) 以重量计从 0.01%至 10%的酪蛋白磷肽-无定形磷酸钙。

口腔保健用的口香糖和糖果

发明背景

发明范围:

本发明涉及增进牙齿卫生的方法,特别是通过减少牙斑,增白牙齿,防止牙齿的脱矿质化和提供牙齿的再矿质化。本发明使用含有活性成份的口香糖或糖果,活性成份是碳酸氢钠和酪蛋白磷肽-无定形磷酸钙(CPP-ACP)的组合物。本发明也涉及有益于牙齿健康的口香糖和糖果以及制备它们的方法。

现有技术水平的阐述:

对牙齿上龋的形成已有过充分的研究。龋的形成是由于牙齿上班的积聚和牙斑微生物发酵食品中的糖和淀粉产生的有机酸(斑酸)。在被唾液洗去之前,斑中酸的积累是以降低 pH 和造成某些牙釉的溶解,牙釉是称作羟磷灰石的钙-磷矿物质,牙釉的溶解也即脱矿质化作用,该作用能导致牙龋(牙齿腐败)和过敏。

斑是口腔细菌和它们产物的粘性膜,它能钙化和最终在牙齿上形成硬的矿物质。它有时被称作结石或牙垢,是沉积和粘附在牙齿表面的钙化矿物质的硬的固形物。成熟的结石发展成可见的白色或浅黄色。斑的形成能导致龈炎和随后的牙周病。

多年来曾作出努力以解决牙斑的积累和牙釉的溶解和脱矿质化以及牙龋的形成等问题。

已知使用碳酸氢钠于牙齿的保健,目的是减少斑和增白牙齿以及减少口腔的恶臭。也已知长期以来在牙膏牙粉洗牙水中使用发面苏打或苏打的重碳酸盐或碳酸单钠盐,碳酸氢钠,也常和氯化钠结合使用。它能缓冲导致牙齿脱矿质化的斑酸,使口腔中的 pH 回到更为有利的 pH。当高浓度时,它能杀死大部份牙周致病菌。碳酸氢钠比其它代用

品具有价格低, 摄入安全, 由于高溶解度的低磨擦性, 以及同氯化物的兼容性等优点。碳酸氢钠已在口香糖中用作填充剂, 缓冲剂, 牙斑去除剂, 以及用量大时用作磨擦剂。

美国专利 3, 590, 120 公开了含有去牙斑剂和牙齿擦光剂的口香糖。碳酸氢钠被称作牙斑去除剂。美国专利 4, 170, 633 公开了用烷基硫酸盐作为牙斑抑制剂的口香糖。碳酸氢钠用作缓冲剂。美国专利 4, 952, 407 公开了含有甘油单月桂酸酯的口香糖以去除牙斑。碳酸氢钠用作填充剂。美国专利 5, 702, 687、5, 693, 334、5, 618, 517 和 5, 629, 035 等公开了含有机胶囊包封的碳酸氢钠的口香糖于牙齿保健。

已知将酪蛋白磷肽-无定形磷酸钙复合物用作牙膏牙粉洁牙液时具有抗龋强齿作用。该复合物也称作 CPP-ACP 复合物或钙酪蛋白胨-磷酸钙, 它是由酪蛋白磷肽稳定的无定形磷酸钙。CPP-ACP 抑制了脱矿质化作用和缓冲斑酸时能促进再矿质化。它将钙离子和磷酸盐离子集中在牙齿表面的牙髓中。这种在牙斑中增加的钙和磷酸盐有助于缓冲斑酸和保持在溶液中, 也即在唾液中钙和磷酸盐的过饱和状态。也已知单独使用酪蛋白磷肽可以防止牙髓。有建议将口香糖用作 CPP-ACP 的载体。

美国专利 5, 130, 123 和 5, 227, 154 公开了将酪蛋白磷肽用于防止牙髓。WO 98/40406 公开了磷肽-磷酸钙复合物可提供抗龋功效。

非常希望将碳酸氢钠的减少牙斑和增白牙齿的功能同 CPP-ACP 提供的再矿质化以及强齿作用结合在一体系内, 但已知碳酸氢钠和磷酸钙能起反应形成碳酸钙。将碳酸氢钠和 CPP-ACP 结合在一起可以沉淀碳酸钙, 从而减少了钙离子的供应, 以及相随的 CPP-ACP 效力的减少。将这二种牙齿保健成份组合在一体系内, 例如在传统的牙膏和洁牙液那样, 会造成 CPP-ACP 的再矿质化作用减少或失活。

发明概述

本发明涉及提供牙齿卫生的方法, 该方法采用低水份的口香糖,

口香糖包含:

- (a) 以重量计从约 10%至约 95%的口香糖基料,
 - (b) 以重量计从约 0.1%至约 15%的碳酸氢钠, 和
 - (c) 以重量计从约 0.01%至约 30%的 CPP-ACP,
- 其中碳酸氢钠和 CPP-ACP 在储存期间不能相互混合。

本发明还涉及提供牙齿卫生的方法, 该方法采用低水份的糖果, 糖果包含:

- (a) 以重量计从约 10%至约 95%的糖果基料,
 - (b) 以重量计从约 0.1%至约 15%的碳酸氢钠, 和
 - (c) 以重量计从约 0.01%至约 30%的 CPP-ACP,
- 其中碳酸氢钠和 CPP-ACP 在储存期间不能相互混合。
- 本发明也涉及含有此活性成份的低水份口香糖和糖果。

发明详述

如上所述, 本发明涉及低水份的口香糖和糖果, 它们能减少牙斑, 增白牙齿, 防止牙齿脱矿质化和在口腔中使牙齿再矿质化。口香糖和糖果含有活性成份, 该有效成份是碳酸氢钠和酪蛋白磷肽-无定形磷酸钙复合物的组合物。本发明克服了在口腔传递体系中这些成份结合的问题, 其方法是使用低水份的固体体系, 例如口香糖或糖果。所谓低水份的口香糖或糖果是指水份含量低于 2%。口香糖也优选是无糖的。

在本发明的口香糖和糖果中, 这些成份不能在消费前混合, 也即在贮存时不能相互混合。实际上, 口香糖和糖果中都是“间隔化的”, 也即二种成份是分隔开的。在本发明的再一个实施方案中, 每种成份是在口香糖或糖果的隔开的和分离的层中的。在本发明的另一个实施方案中, 成份的一种或二种是胶囊包封的以防止口香糖或糖果在食用前相互接触。

口香糖和糖果可以含有以重量计从 0.1%至 15%的碳酸氢钠和以重量计从 0.01%至 30%的 CPP-ACP。优选使用以重量计从 0.1%至 10%的碳酸氢钠和以重量计从 0.01%至 10%的 CPP-ACP。对口香糖而言, 要求 CPP-ACP 和碳酸氢钠的重量比约为 1:5。

由于食用时能在口腔中延长接触, 以及口香糖基料能使活性成份

持续释放，口香糖提供了活性成份的优良传递体系，因此是优选使用的。本发明也涉及糖果，尤其是块形糖果，特别是压块糖果。传统的压块糖果例如糖块含有约 0.5%或少于 0.5%的水份，它提供了活性成份的优良传递体系。

口香糖和糖果如压块糖果的制造方法是熟知的，这些在 E. B. Jackson 的“Sugar Confectionery Manufacture(糖果制造)”第二版，Blackie Academic & Professional Press, Glasgow UK, (1990)的第 259 页和第 236 页上分别有阐述，以及在 R. Lee 和 E. B. Jackson 的“Sugar Confectionery and Chocolate Manufacture(糖果和巧克力制造)”，Chapman and Hall, UK. (1992)的第 332 页和第 286 页上分别有阐述。

口香糖可以是任何合适的配方。口香糖配方可以是无糖的或含糖的。它通常包含一种或几种天然的或合成的弹性体，再加上传统的口香糖成份。这些成份包括一种或多种溶剂，增塑剂，填充剂，风味剂，着色剂和/或甜味剂。此处适用的弹性体包括植物源的物质，例如糖胶树脂，节路顿胶，杜仲橡胶，银菊胶和树冠胶(crown gum)。合成弹性体可以使用例如丁二烯-苯乙烯共聚物，异丁烯-异戊烯共聚物，聚乙烯，聚异丁烯，聚醋酸乙烯和它们的混合物。弹性体通常以重量计占口香糖组合物的约 14%至 50%，优选从约 20%至约 30%。也可以在弹性体中使用聚醋酸乙烯以提供口香糖的拉伸性和弹性。

口香糖组合物可以含有弹性体溶剂以有助于软化聚合物成份。这类弹性体溶剂可以包括松脂或改性松脂的甲基酯、甘油酯或季戊四醇酯，改性松脂例如氢化松脂，二聚松脂，多聚松脂或它们的混合物。也可以使用萜烯树脂，包括聚萜烯和它们的混合物。溶剂的使用量按重量计是口香糖组合物的从约 10%至 75%，优选约 15%至约 50%。

口香糖组合物中也可以结合有许多传统的增塑剂或乳化剂成份以获得不同的质地和稠度性质，例如羊毛脂，卵磷脂，单硬脂酸甘油酯，硬脂酸，甘油三乙酸酯，三醋精，甘油等。这些添加的物料也包括蜡，例如天然蜡，石油蜡和微晶蜡以及脂肪和油，包括如猪脂和牛脂等动

物脂肪，以及如大豆油和棉籽油，氢化的和部份氢化的植物油和可可脂等植物油。这些成份的用量通常是最终口香糖重量的不超过约 30%，优选 1%至 25%，更优选从约 3%至约 7%。

口香糖组合物可以添加惯用的着色剂和填充剂，着色剂例如二氧化钛，其量是最终口香糖组合物重量的不超过 2%，填充剂例如有磷酸二钙，碳酸镁，氢氧化铝，氧化铝，硅酸铝，滑石，碳酸钙，纤维素和它们的组合物，用量是最终口香糖组合物重量的 5 至 35%。

口香糖组合物也可以含有增体甜味剂 (bulk sweetener)，包括例如蔗糖，葡萄糖，麦芽糖，果糖等的糖，和例如山梨醇，甘露醇，木糖醇，麦芽糖醇，异麦芽，赤藓糖醇，和氢化的淀粉水解物以及它们的组合物等糖醇。增体甜味剂的量可以多到最终组合物重量的 90%。也可以用高强度的甜味剂，例如阿斯巴甜，乙酰磺胺盐，天门冬酰丙氨酸酯邻磺酰苯酰亚胺等。这些甜味剂的用量多到最终口香糖组合物重量的 1%。

口香糖除了增强的风味组合物外可以含有风味剂，其量是 3.5%。通常任何食品添加剂都可以使用，例如在“Chemicals used in Food Processing(食品加工中使用的化学品)”，国家科学院出版物 1274 号，第 63—258 页中所述的。

口香糖通常是用已知的方法制造的，即将各种口香糖成份相继加到任何搅拌机或挤压机中，分批法或连续法均可。在所有成份充分混合后排出成形即可。

糖果配方的制备方法是历史上熟知的，多年来很少有变化。通常硬熬糖果有一个基料，基料由糖和其它碳水化合物填充剂组成，它们是无定形的或玻璃状透明的，含有的水份从约 0.5%至约 5%。在本发明的应用中，水份含量是 2%或更少。基料通常含有多到 75%的糖(蔗糖)和多到 65%的玉米糖浆，并有较高的蔗糖对玉米糖浆比。也可以加入其它成份，例如风味剂，甜味剂，酸化剂，着色剂等。硬熬糖果也可以用非发酵性的糖制备，例如山梨醇，甘露糖醇，木糖醇，麦芽糖醇，赤藓糖醇，氢化的淀粉水解产物等。硬糖的组成和制备方法的一般讨

论可以参阅 E. B. Jackson 的“Sugar Confectionery Manufacture (糖果制造)”, 第 2 版, Blackie Academic & Professional Press, Glasgow UK, (1990), 第 129—169 页。

这些糖果可以用传统的方法常规地制备, 例如用明火熬糖锅, 真空熬糖锅, 以及表面刮板式熬糖锅也称作高速常压熬糖锅。在糖果物料已合适地调制好后, 即可切成可塑部份或形成所要求的形状。随所要求的最终产品的形状和大小, 可以应用各种成形技术。

软糖包括方登糖, 焦糖太妃糖, 勿奇糖, 棉花糖和牛轧糖等, 也可以包括果酱和果冻。软糖的制备方法, 例如牛轧糖, 涉及传统的方法, 例如将二种主要成份组合在一起, 即 (1) 一种高沸点的糖浆, 如玉米糖浆等和 (2) 一种比较轻的质地的半冻果汁 (frappe), 它通常是由卵清蛋白, 明胶, 如从大豆得到的化合物的植物蛋白, 从牛乳得到的化合物如乳蛋白以及它们的混合物等制备的。其它成份例如强化的风味剂, 风味剂, 附加的碳水化合物填充剂, 着色剂, 防腐剂, 药物和它们的混合物等可以随后在搅拌下加入。有关糖果的成份和制备方法的一般讨论可参阅 E. B. Jackson 的“Sugar Confectionery Manufacture (糖果制造)”, 第 2 版, Blackie Academic & Professional Press, Glasgow UK (1990), 170—235 页。

在一个优选的实施方案中, 含有特殊物料的压片糖果是在压力下成形的。这些糖果通常含有以组合物重量计多到约 95% 的糖或糖的代用品, 以及典型的片糖赋形剂例如粘合剂和润滑剂, 和强化的风味剂, 风味剂, 着色剂等。

以下实施例是为了对本发明的优选实施方案作说明。

实施例 1

本实施例显示碳酸氢钠和 CPP-ACP 混合时产生碳酸钙沉淀的情况, 混合的条件是模仿该二种成份在口腔环境内短暂接触和延长接触时间下的沉淀情况。

试验用的 CPP-ACP 和碳酸氢钠结合的量是根据在活体内预测试而定的, 该预测试用咀嚼一种口香糖, 该口香糖含有 CPP-ACP 和碳酸氢

钠的重量比为 1 : 5, 即约有 1% 的 CPP-ACP 和 5% 的碳酸氢钠, 预测试测定在口腔内咀嚼时有多少 CPP-ACP 和碳酸氢钠被提取了。

该体内试验首先测定 CPP-ACP 的释放量。由五人组成的评审组咀嚼含有 1% CPP-ACP 的口香糖。测得的 CPP-ACP 释放量是 2.43 毫克/毫升。用此数据来认定相似的碳酸氢钠的释放量, 释放到口腔中的 CPP-ACP 和碳酸氢钠的浓度被测定为 0.3% CPP-ACP 和 2% 碳酸氢钠, 最终 CPP-ACP 的浓度是 3 毫克/毫升。用这些浓度的 CPP-ACP 和碳酸氢钠在 30 毫升的人唾液池中培养, 培养是在 37℃ 下适度振动 3 分钟来测试咀嚼口香糖时的沉淀情况, 并在 1 小时显示多长的接触时间会产生碳酸钙的沉淀。培养溶液的最终 pH 约为 7。过滤此溶液, 用去离子水冲洗滞留物以去除可溶性钙, 用原子吸收分析法测定钙的含量。用 30 克的 0.3% CPP-ACP 溶液的水溶液作对照试验, 将溶液通过滤纸, 记录到有 0.3 毫克的沉淀钙。用唾液和 2% 的碳酸氢钠溶液重复此试验, 有 1.7 毫克钙留在滤纸上。用 0.3% CPP-ACP 同 2% 碳酸氢钠在 30 克唾液中培养 3 分钟, 在滤纸上得到 2.5 毫克钙, 经计算约有 0.5 毫克的钙沉淀。在 3 分钟内的不溶性钙计算为全部沉淀的 CPP-ACP 的 3.7%。对 1 小时培养作了相同的计算, 有 15.6% 的 CPP-ACP 相互作用和沉淀出来。

下表是不同测试时间的结果:

试验	留下的钙
30 克的 0.3% CPP-ACP 水溶液	0.300 毫克
30 克唾液和 2% NaHCO ₃ , 37℃ 贮存 3 分钟	1.700 毫克
30 克唾液和 0.3% CPP-ACP 和 2% NaHCO ₃ , 37℃ 贮存 3 分钟	2.500 毫克
30 克唾液和 2% NaHCO ₃ , 37℃ 贮存 1 小时	1.600 毫克
30 克唾液和 0.3% CPP-ACP 和 2% NaHCO ₃ , 37℃ 贮存 1 小时	4.000 毫克

试验表明在 3 分钟内消耗了大约 4% 的 1% CPP-ACP 和在 1 小时内消耗了大约 16% 的 1% CPP-ACP。可以预期伴随着活性的减少。结果表明在短时间内从口香糖释放到口腔中的 CPP-ACP 和碳酸氢钠(咀嚼含有 1% CPP-ACP 和 5% 碳酸氢钠的口香糖 10 分钟), CPP-ACP 只有非常小

的丧失功效的可能性。但是，正如所预期的，碳酸氢钠和 CPP-ACP 之间的相互作用随暴露时间的延长而增加，这表明在有水份存在下贮存会导致 CPP-ACP 效力的大量丧失。

实施例 2

本实施例显示使用含有 CPP-ACP 和碳酸氢钠按重量比是 1:5 的口香糖时，CPP-ACP 对再矿质化的效力。片形口香糖的配方如下：

片状口香糖：

成份	%
口香糖基料	30.77
软化剂	0.23
多元醇	61.05
强甜味剂	0.21
风味剂	1.57
碳酸氢钠	3.76
CPP-ACP	0.71
阿拉伯胶	1.70

口香糖的总的传送量大小(二片)为 2.9 克，可以提供约 20.6 毫克的 CPP-ACP。

试验中所用的口香糖设计成二周用量，双盲四向交叉试验，交叉试验之间有一周停止。没有活性成份的无糖口香糖配方用作对比。口香糖每天咀嚼 4 次，每次咀嚼 20 分钟。试验人员符合最低的唾液流速。使用了可拆装的腭形装置，该装置上有人釉的半片插入物，其表面下有脱矿质化的侵蚀斑。每一釉片的另一半贮存供对照脱矿质化侵蚀斑。试验人员在咀嚼口香糖时和咀嚼后 20 分钟内佩带此腭形装置。每次处理完成后，取下釉片，同各自的脱矿质化对照物配对，用显微放射照相法测定釉的再矿质化，并测定试验釉片对脱矿质化釉片的再矿质化百分比。下表显示生成物的再矿质化平均百分数。为了作对比，也提供了从只含有 CPP-ACP 作为活性成份的口香糖得到的再矿质化平

均百分数。(此口香糖提供 18.8 毫克的 CPP-ACP。本发明的口香糖含有 20.6 毫克, 超量约 10%)。

再矿质化百分数

试验

对照 (无口香糖)	无糖口香糖	CPP-ACP/碳酸氢钠口香糖
$3.499 \pm 0.41\%$	$9.107 \pm 0.42\%$	$18.297 \pm 1.85\%$

对比:

对照 (无口香糖)	CPP-ACP 口香糖
$4.36 \pm 1.65\%$	$17.06 \pm 2.48\%$

结果证实同无糖口香糖对照物作比较, CPP-ACP 在有碳酸氢钠存在下产生显著的再矿质化作用。试验还显示再矿质化作用与口香糖中含有的 CPP-ACP 活性成份的情况相当。