

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 7/16

C08L 39/06

C08L 31/02



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02818266.9

[43] 公开日 2005 年 8 月 3 日

[11] 公开号 CN 1649563A

[22] 申请日 2002.9.12 [21] 申请号 02818266.9

[30] 优先权

[32] 2001. 9. 19 [33] US [31] 60/323,304

[86] 国际申请 PCT/US2002/029035 2002. 9. 12

[87] 国际公布 WO2003/024415 英 2003. 3. 27

[85] 进入国家阶段日期 2004. 3. 18

[71] 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 S·麦吉蒂 N·V·巴帕特

P·D·克莱默 E·A·雷诺

W·M·格兰朵夫

S·A·科瓦克斯

[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 2 页 说明书 26 页

[54] 发明名称 提供增强的整体清洁效果的口腔组合物 牙齿的表面沉积变色的方法。

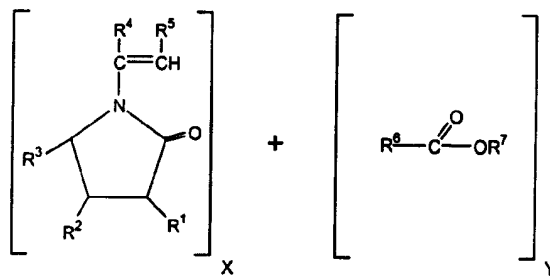
[57] 摘要

本发明公开了口腔护理组合物及总体清洁、增白和防止、减少或除去自然牙齿和假牙上的表面沉积变色的方法，在口腔可接受的载体内所述组合物包括按重量计至少 0.1% 的水溶性或水可分散的共聚物，所述共聚物通过共聚合乙烯基吡咯烷酮 (VP) 单体中的一种或它们的混合物与 C1 - C19 烷基羧酸 (AC) C2 - C12 链烯基酯单体中的一种或它们的混合物而得到。优选地，组合物另外包括其它口腔护理剂中的一种或它们的混合物，所述口腔护理剂选自水溶性的三聚磷酸的碱金属或铵盐，其含量按组合物重量计为至少约 0.5%；研磨剂，优选是沉淀二氧化硅研磨剂，其含量按组合物重量计为至少约 6%；和漂白剂，其含量按组合物重量计为至少约 0.1%。本发明还涉及通过施用本组合物来清洁、增白和抛光自然牙齿和假牙，和防止、减少或除去

ISSN 1008-4274

1. 口腔护理组合物，所述组合物包括口腔可接受的载体和按重量计至少0.1%的水溶性或水可分散的共聚物，所述共聚物包括乙烯基吡咯烷酮(VP)单体单元中
5 的一种或它们的混合物，和C2-C12链烯基C1-C19饱和烷基羧酸酯(AC)单体单元中的一种或它们的混合物，其中所述组合物提供了对牙齿的增强的清洁、增白和变色去除效果。

2. 如权利要求1所述的口腔护理组合物，其中所述共聚物通过将乙烯基吡咯烷酮(VP)单体中的一种或它们的混合物与C1-C19饱和烷基羧酸(AC)C2-C12链烯基酯
10 单体中的一种或它们的混合物共聚制备，这两类单体如下所示：



其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ = H 或饱和的C1-C12烷基；

R⁶ = 饱和的直链或支链C1-C19烷基；

R⁷ = C2-C12链烯基，和

15 x/y的重量比范围为约30/70至约90/10。

3. 如权利要求2所述的口腔护理组合物，其中所述共聚物选自乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯或丁酸乙烯酯中的一种或它们的混合物的共聚物。

4. 如权利要求3所述的口腔护理组合物，所述组合物还包括0.1% 至20.0% 的牙齿漂白剂。

20 5. 口腔护理组合物，所述组合物包括：

(a) 按重量计至少0.1% 的水溶性或水可分散的共聚物，所述共聚物包括乙烯基吡咯烷酮(VP)单体单元中的一种或它们的混合物，和C2-C12链烯基C1-C19饱和
烷基羧酸酯(AC)单体单元中的一种或它们的混合物，

(b) 按重量计至少0.5% 的水溶性三聚磷酸盐，和

25 (c) 口腔可接受的载体，

其中所述组合物提供了对牙齿的增强的清洁、增白和变色去除效果。

6. 如权利要求5所述的口腔护理组合物, 其中所述水溶性或水可分散的共聚物选自乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯或丁酸乙烯酯中的一种或它们的混合物的共聚物, 且其中所述三聚磷酸盐选自三聚磷酸碱金属盐、三聚磷酸铵以及它们的混合物。
- 5 7. 如权利要求6所述的口腔护理组合物, 所述组合物包括0.5% 至10.0% 的乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物和2.0% 至20.0% 的三聚磷酸盐。
8. 如权利要求7所述的口腔护理组合物, 所述组合物还包括0.1% 至20.0% 的漂白剂。
9. 口腔护理组合物, 所述组合物包括
- 10 (a) 按重量计至少0.1% 的水溶性或水可分散的共聚物, 所述共聚物通过将乙烯基吡咯烷酮(VP) 单体单元中的一种或它们的混合物与C2-C12链烯基C1-C19饱和烷基羧酸酯(AC) 单体单元中的一种或它们的混合物共聚制备,
- (b) 按重量计至少6% 的研磨抛光剂, 和
- (c) 口腔可接受的载体,
- 15 其中所述组合物提供了对牙齿的增强的清洁、增白、抛光和变色去除效果。
10. 如权利要求9所述的口腔护理组合物, 其中所述水溶性或水可分散的共聚物选自乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯或丁酸乙烯酯中的一种或它们的混合物的共聚物, 且其中所述抛光剂包括二氧化硅研磨剂中的一种或它们的混合物。
- 20 11. 如权利要求10所述的口腔护理组合物, 所述组合物包括按其自身重量计0.5% 至10.0% 的乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯的共聚物和6% 至70% 的二氧化硅研磨剂。
12. 如权利要求11所述的口腔护理组合物, 所述组合物还包括按重量计2.0% 至20.0% 的三聚磷酸盐, 所述三聚磷酸盐选自三聚磷酸碱金属盐、三聚磷酸铵以及
- 25 它们的混合物。
13. 如权利要求12所述的口腔护理组合物, 所述组合物还包括0.1% 至20.0% 的漂白剂, 优选选自过氧化氢、过氧化脲、过氧化钙、过氧化钠以及它们的混合物。
14. 用于总体清洁、增白和抛光牙齿并从牙齿上去除和防止表面沉积变色的方法,
- 30 所述方法包括将试验对象的牙齿与权利要求1至13中任一项所述的口腔组合物接触。

提供增强的整体清洁效果的口腔组合物

5 发明领域

本发明公开了可提供增强的整体清洁、增白、变色去除效果和防止自然牙齿和假牙变色的口腔组合物和方法。具体地讲，通过将组合物应用到牙齿上可获得这些有益效果，所述组合物在口腔可接受的载体内包括由乙烯基吡咯烷酮(VP)和链烯基羧酸酯(AC)单体组成的共聚物。

10

发明背景

牙斑和牙结石的形成是龋齿、牙龈炎、牙周病和牙齿损失的主要原因。牙斑是细菌、上皮细胞、白细胞、巨噬细胞和其它口腔渗出物的混合基质。细菌占牙斑基质的大约四分之三。任意给定的牙斑样品可包含多达 400 种不同的微生物。

15 这种混合物包括好氧菌和厌氧菌、真菌和原生动物。在牙斑样品中也已发现了病毒。

这种微生物和口腔渗出物的基质连续扩展，并与附近的其它牙斑增长物结合。细菌将口腔中的蔗糖合成为果聚糖和葡聚糖，给微生物提供能量。这些葡聚糖、果聚糖和微生物形成了牙斑连续增生用的粘合骨架。

20 牙结石，有时称为牙垢，是在齿龈边缘的牙齿表面上形成的沉积物。齿龈上的结石主要出现在唾液腺导管的孔口附近；例如，在下前牙的舌面上和在上面的第一和第二磨牙的颊面上，以及在后磨牙的远中面上。成熟的牙结石包括无机部分，其主要是在羟基磷灰石晶格结构内排列的磷酸钙，该结构类似于骨头、牙釉质和牙质。也存在有机部分，其由脱皮的上皮细胞、白细胞、涎沉积物、食物残渣和各类微生物组成。进展性牙斑最容易在相对不规则的表面上粘附，例如那些

25 由牙结石形成的表面。随着牙结石发育成熟，它变为白色或微黄色，除非它被一些外部物质染色或脱色。除了不美观和不受欢迎之外，成熟的牙结石沉积物还是牙龈发炎的常见原因。

不能延缓或停止牙斑和牙结石的增生对口腔卫生是有害的。牙斑和牙结石的

30 形成可导致龋齿、牙龈发炎、牙周病和最终的牙齿损失。另外，牙结石和牙斑以及行为和环境因素可导致牙变色的形成，严重影响牙齿的美观。有利于牙齿污染

倾向的行为和环境因素包括定期饮用咖啡、茶、可乐或烟草产品，还包括使用促进变色的口腔产品，如洗必太。

最终的口腔清洁程度就是牙医在预防时所提供的；家里的每日口腔护理需要具有多种成分的产物，所述多种成分依靠不同机制工作，以提供满意的清洁和增白效果。因此，对于提供整体清洁效果的每日使用的口腔护理产物如洁齿剂和漱5 白效果。因此，对于提供整体清洁效果的每日使用的口腔护理产物如洁齿剂和漱口剂，必须增加成分来提供抗牙斑和抗牙结石的有益效果，以及牙齿变色去除、牙齿变色控制和牙齿增白的有益效果。这些用于除去和控制变色和用于增白的成分包括漂白剂、研磨剂或化学螯合剂。加入到洁齿剂中的漂白剂典型地以低浓度存在，这是由于牙膏独有的稳定性和安全性限制。在这些低浓度下，漂白剂典型10 地是氧化剂，它们通常在牙齿增白和牙齿变色控制方面是无效的。牙齿研磨剂提供了重要的增白有益效果，尤其是在牙齿的“刷洗”区域，但不幸的是，其在控制美观上不受欢迎的变色方面作用有限，所述牙齿变色沿龈线的近端形成。漂白剂和研磨剂在功能上不能防止变色的形成。通过每日除去新形成的变色，使用研磨剂可减少变色形成的速度，但这种作用是对已存在的变色的“治疗”，而不是15 预防性的化学作用。

已在本领域中提出使用化学螯合剂来延缓牙结石的形成，并用于除去形成的牙结石。抑制牙结石的化学方法通常包括螯合钙离子和/或抑制晶体生长，其通过20 除去钙来防止牙结石形成和/或用来破碎成熟的牙结石。另外，化学螯合剂可通过粘合到牙齿表面来大体上除去变色，从而替换色体或色原。保留这些螯合剂也可防止变色的增加，这是由于破坏了在牙齿表面上色体的粘合部位。

本领域中已公开了许多具有螯合特性的试剂，以用于控制牙斑、牙结石和牙齿变色。例如，乙二胺四乙酸、氨三乙酸和相关的化合物公开于 1937 年 2 月 15 日提交的英国专利 490,384；聚磷酸酯公开于 1972 年 7 月 18 日授予 Widder 等人的美国专利 3,678,154、1994 年 8 月 16 日授予 White, Jr. 的美国专利 5,338,537、25 和 1995 年 9 月 19 日授予 Zerby 等人的美国专利 5,451,401；羧基二磷酸酯公开于 1973 年 6 月 5 日授予 Francis 的美国专利 3,737,533；通过锌化合物与包含羧酸基、磺酸基和/或磷酸基的阴离子聚合物的反应或相互作用所形成的锌聚合物混合物公开于 1979 年 2 月 6 日授予 Gaffar 的美国专利 4,138,477；酒石酸公开于在 1998 年 12 月 15 日公布的美国专利 5,849,271 和 1997 年 4 月 22 日公布的30 5,622,689，这两个专利均授予 Lukacovic；酒石酸一琥珀酸、酒石酸二琥珀酸以及它们的混合物的酸或盐形式公开于 1991 年 5 月 14 日授予 Smitherman 的美国专

利 5,015,467; 丙烯酸聚合物或共聚物公开于在 1989 年 7 月 11 日授予 Pyrz 等人的美国专利 4,847,070 和 1987 年 4 月 28 日授予 Benedict 等人的美国专利 4,661,341; 藻酸钠, 公开于 1998 年 10 月 4 日授予 Pera 的美国专利 4,775,525; 聚乙烯吡咯烷酮公开于 1955 年 11 月 30 日公布的 GB 741,315、1999 年 3 月 18 日公布的 WO 99/12517 和 1996 年 7 月 23 日授予 Pink 等人的美国专利 5,538,714; 乙烯基吡咯烷酮与羧酸酯的共聚物公开于 1997 年 9 月 23 日授予 Venema 等人的美国专利 5,670,138 和 2000 年 2 月 29 日公布的 Lion Corporation 的日本专利公告 2000-0633250。

本领域中还公开了包含可溶的焦磷酸盐的洁齿剂漱口剂, 该焦磷酸盐可用于多种目的, 包括抗牙结石剂。这些公开文献包括 1960 年 6 月 21 日授予 Salzman 等人的美国专利 2,941,926; 在 1975 年 12 月 16 日分别授予 Baines 等人的美国专利 3,927,201 和授予 Harvey 等人的美国专利 3,927,202; 1981 年 1 月 13 日公布的美国专利 4,244,931 和 1981 年 1 月 27 日公布的 4,247,526, 均授予 Jarvis 等人; 日本专利申请 4945-1974; 公布于 1982 年 4 月 6 日的美国专利 4,323,551、公布于 1986 年 5 月 7 日的美国专利 4,515,772 和公布于 1989 年 12 月 5 日的美国专利 4,885,155, 这三个专利均授予 Parran 等人; 和 1989 年 4 月 18 日授予 Mitra 的美国专利 4,822,599。Draus、Lesniewski 和 Miklos 也公开了可溶焦磷酸盐抗牙结石的体外有效性, 参见 “Pyrophosphate and Hexametaphosphate Effects in Vitro Calculus Formation” Arch.Oral Biol., 15 卷, 893-896 页, (1970)。

用作牙结石抑制剂的线性分子的脱水聚磷酸盐公开于 1988 年 1 月 27 日提交的 Gaffar、Nabi 和 Jannone 的英国专利申请 GB2,200,551, 公布于 1988 年 8 月 10 日; 和 1986 年 12 月 9 日授予 Gaffar 等人的美国专利 4,627,977。在这些盐中的确包括三聚磷酸钠 (STPP)。其它公开 STPP 的参考文献包括 1990 年 5 月 8 日授予 Ibrahim 等人的美国专利 4,923,684 和 1992 年 3 月 17 日公布的美国专利 5,096,701 和 1993 年 1 月 5 日公布的美国专利 5,176,900, 这两个专利均授予 White 等人。

尽管已知包含化学螯合剂和其它牙斑和牙结石减少剂的产品, 但是仍然继续需要开发改进的产品, 尤其是能提供增强的整体清洁效果的产品, 其能同时解决牙结石、牙斑和变色问题。

5 本发明人已发现了服用包含特殊的水溶性或水可分散的聚合物试剂的口腔组合物，该聚合物试剂可粘合色体如多酚或儿茶酚，对牙齿提供增强的清洁、变色去除和增白效果。另外，本聚合物试剂在与聚磷酸盐、尤其是三聚磷酸盐，和与研磨剂，尤其是沉淀二氧化硅、或与漂白剂混合时，可提供整体清洁和增白效果，这超过了由任意一种组分单独提供的效果。因此，本发明提供了包括特定的水溶性或水可分散的聚合物试剂的口腔组合物，其能粘合存在于口腔中的色体，本发明还提供了施用所述口腔组合物的方法，以对牙齿提供增强的整体清洁、变色去除、防止变色和增白效果。优选地，本组合物还包括其它口腔护理剂中的一种或它们的混合物，所述口腔护理剂选自三聚磷酸盐、研磨剂和漂白剂，以提供甚至更好的清洁性能，这是由于在聚合络合剂和其它口腔护理剂之间产生了协同作用。

发明概述

15 本发明提供了用于整体清洁和增白自然牙齿和假牙的口腔组合物，以防止、减少或除去在牙齿表明上沉积的变色，该组合物按重量计包括至少 0.1% 的共聚物，该共聚物包括乙烯基吡咯烷酮(VP)单体中的一种或它们的混合物和 C2-C12 链烯基 C1-C19 烷基羧酸酯(AC)单体中的一种或它们的混合物、以及口腔可接受的载体。优选地，组合物还包括其它口腔护理剂中的一种或它们的混合物，所述口腔护理剂选自水溶性碱金属或三聚磷酸铵，其含量按组合物重量计为至少约 0.5%；研磨剂，优选沉淀二氧化硅研磨剂，其含量按重量计为至少约 6% 的漂白剂，其含量按重量计为至少约 0.1%。本发明还涉及通过施用本组合物来清洁、增白和抛光自然牙齿和假牙并防止、减少或除去牙齿表面产生沉积变色的方法。

对于本发明的技术人员来说，通过下面的详细描述，本发明的这些和其它的特征、方面和优点将变得显而易见。

25

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，但应该相信由下列说明可更好地理解本发明。

30 所有引用文献均引入本文的相关部分以供参考，任何文献的引用不可解释为对其作为本发明的现有技术的认可。

除非另外指明，本文所用的所有百分比和比率都是按具体口服组合物的重量计，而不是按递送的所有口腔制剂的重量计。除非另外指明，所有的测量都是在25℃温度下进行。

本文中，“包括”是指可加入不影响最终结果的其它步骤和其它成分。该术语包括“由…组成”和“基本上由…组成”。

“口腔组合物”是指在一般使用过程中不是被吞咽以用于特定治疗试剂的全身给药，而是在口腔中停留足够长的时间，以基本上接触所有的牙齿表面和/或口腔组织以得到具有口腔活性的产物。本发明的口腔组合物可以呈各种形式：牙膏、洁齿剂、牙粉、局部用口腔凝胶、漱口水、假牙产品、口喷剂、药糖块、口服片剂或口香糖。

除非另外指明，本文所用的术语“洁齿剂”是指糊剂、膏剂或液体剂型。洁齿剂组合物可以是单相组合物，也可以是两种或多种洁齿剂组合物的组合。洁齿剂组合物可以呈任何所需形式，如深条纹的、浅条纹的、多层的、糊剂周围有凝胶的，或它们的任意组合。在包括两种或多种不同的洁齿剂组合物的洁齿剂中的各种洁齿剂组合物可被包含在物理上分开的分配器隔室内，被并排分配。

本文所用的术语“分配器”是指适于分配牙膏的任意泵、管子或容器。

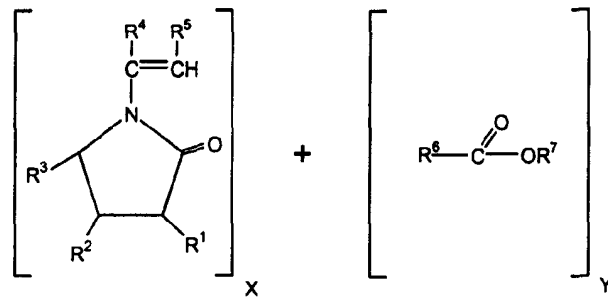
本文所用的术语“牙齿”是指自然牙齿或人造牙齿或假牙。

本文所用的术语，“口腔可接受的载体”是指用于本发明组合物的任意安全有效的物质。这些物质包括氟粒子源、附加的抗牙结石剂、缓冲剂、研磨抛光物质、过氧化物源、碱金属碳酸氢盐、增稠剂、湿润剂、水、表面活性剂、二氧化钛、风味剂体系、甜味剂、木糖醇、染色剂，以及它们的混合物。

本文所用的术语“牙垢”和“牙结石”可互换使用，它们是指矿物化的牙斑沉积物。

本发明提供了口腔组合物，其具有对牙齿的增强的整体清洁和增白以及变色去除效果，该组合物包括作为必要组分的一种或多种水溶性或水可分散的聚合物试剂，能够粘合色体，如多酚。尤其是，水溶性或水可分散的聚合物试剂为共聚物，其通过共聚乙烯基吡咯烷酮(VP)单体中的一种或它们的混合物与链烯基羧酸酯(AC)单体中的一种或它们的混合物，具体地讲是饱和的直链或支链 C1-C19 烷基羧酸的 C2-C12 链烯基酯来制备，所述两种单体如下：

30



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 = H 或饱和的 C1-C12 烷基；

R^6 = 饱和的 C1-C19 烷基；

5 R^7 = C2-C12 一链烯基，和

x/y 的比率范围为约 30/70 至约 90/10。

优选的酯单体包括具有 2 至 20 个碳原子的直链或支链脂族羧酸的乙烯酯、烯丙酯和甲代烯丙酯，如乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、丁酸乙烯酯、戊酸乙烯酯、己酸乙烯酯、2-乙基己酸乙烯酯、癸酸乙烯酯、月桂酸乙烯酯和硬脂酸乙烯酯、及其相应的烯丙酯和甲代烯丙酯。优选的乙烯基吡咯烷酮单体是未取代的。尤其
10 优选的聚合物包括乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯或丁酸乙烯酯中的一种或它们的混合物的共聚物。优选的聚合物的平均分子量范围为约 1,000 至约 1,000,000、优选 10,000 至 200,000，甚至更优选 30,000 至 100,000。本共聚物通常由自由基溶液或乳浊聚合制备，制备时使用溶剂如水、具有 1 至 4 个碳原子的脂族醇、或醇/水混合物，参见下列文献例如美国专利 2,667,473、
15 4,520,179、4,554,311、5,319,041、5,395,904、6,107,397 和 6,103,820。

优选地，组合物另外包括按重量计至少约 0.5% 的水溶性的三聚磷酸盐、和/或按重量计至少约 6% 的研磨抛光剂如二氧化硅、和/或至少约 0.1% 的漂白剂。

20 本发明人已发现，乙烯基吡咯烷酮 (VP) 聚合物的清洁和增白性质可通过改变其水溶解度和疏水性而得到极大的增强。增加疏水性的一种方法是将乙烯基吡咯烷酮与许多疏水的链烯基羧酸酯共聚合。所得的共聚物不仅具有极性吡咯烷酮酰胺键和羧酸酯基团，而且包含疏水烷基官能度，以提供在牙齿上的更强保留性，和优良的变色去除和预防作用。

25 不受具体作用机制的束缚，据信本共聚物的优良的变色去除和预防有益效果至少部分在于它们能与色体如多酚化合物形成络合物，以及它们能在牙齿表面上形成涂层或薄膜。多酚，也称为儿茶酚和单宁，是多种食谱产品的组分，所述食谱产品有例如茶、咖啡、葡萄酒、可乐和多种水果和浆果。已知食用这些食谱产

品可引起变色质在牙齿上的沉积。据信，当将本组合物应用到口腔时，如通过刷牙或漂洗，本发明的 PVP/AC 共聚物可在牙齿表面上形成保护性薄膜。因此，当口腔中存在色体时，它们接触 PVP/AC 薄膜涂层，而不接触牙齿表面，并与 PVP/AC 共聚物形成络合物。然后，随着瞬时 PVP/AC 薄膜从表面脱落，就可将 PVP/AC/色体络合物从牙齿表面除去，从而防止在牙齿上形成变色。在变色去除方面，据信，共聚物能够与产物中的其它清洁剂如研磨剂、表面活性剂和螯合剂接合。这些试剂的作用可使得在牙齿上已存在的变色脱离表面，共聚物与释放的色体形成络合物，并防止它们在牙齿上重新沉积。在这方面，共聚物的作用是协同其它清洁成分。也可防止在牙齿上形成新的牙斑，共聚物抑制了牙斑，使其不能从消化食物如茶、啤酒、红葡萄酒等中吸收染色组分。

可用于本发明的适合共聚物是乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物 (PVP/VA)，其 VP/VA 重量比为 60/40，平均分子量范围为约 1,000 至约 1,000,000，得自 BASF Corp. 和 ISP。优选的聚合物是那些平均分子量范围为 30,000 至 100,000 的物质。VP/VA 比率为 30/70 至 90/10 的共聚物也是适合的。在本组合物中，共聚物的含量按重量计为约 0.1% 至约 20%，优选约 0.5% 至约 10%。

优选地，本组合物另外包括水溶性的三聚磷酸的碱金属盐或三聚磷酸铵。优选这种盐的钠形式，尽管也可以使用钾盐或混合的钠盐或钾盐。这种三聚磷酸盐以水合物或脱水形式供应，得自 Monsanto Corp. 或 Sigma Chemical；这两种形式也适用于本组合物中。三聚磷酸盐的含量按重量计为至少约 0.5% 至高达约 50%。三聚磷酸盐的含量的实际限制主要在于溶解度。在洁齿剂制剂中的三聚磷酸盐的优选含量按重量计为约 2% 至约 20%。

尽管本共聚物原本是用作变色控制剂，但是已令人惊奇地发现，共聚物与三聚磷酸盐的组合可提供在除去和防止变色方面的协同有益效果，这远远超过任何一种试剂单独使用所具有的有益效果。

本组合物还优选地包括至少约 6% 的抛光剂或研磨剂，优选是二氧化硅研磨剂。本发明人已发现，共聚物与研磨抛光剂的组合给牙釉质表面提供了显著增强的抛光效果，以及清洁和变色去除效果。抛光有益效果包括改善的牙齿外观以及良好的牙齿感觉特性。

本组合物优选还包括牙齿增白剂如漂白剂，具体地讲是过氧化物。已发现，本发明的共聚物可与无机化合物，尤其是过氧化氢形成络合物。因此，当过氧化物存在于本发明的组合物中时，本共聚物给其提供了稳定的有益效果。

- 因此，在本发明的一个方面，提供了用于增白和清洁牙齿和假牙的组合物，
- 5 其包括乙烯基吡咯烷酮(VP)与链烯基羧酸酯(AC)的共聚物。在另一个方面，本发明提供了组合物，其包括 VP/AC 共聚物和漂白剂的组合，所述漂白剂含量为约 0.1% 至约 20.0%、更优选约 1% 至约 15%。在本发明的另一方面，提供了用于牙齿和假牙的清洁、增白、变色去除和防止变色形成的组合物，其包括水溶性的三聚磷酸的碱金属盐或铵盐和 VP/AC 共聚物的组合。在还一个方面，本发明提供了
- 10 另外具有增强的抛光有益效果的组合物，该组合物包括 VP/AC 共聚物和研磨剂。

本发明的口腔组合物可以呈多种形式，如洁齿剂、牙膏、牙粉、局部用口腔凝胶、漱口水、假牙产品、口喷剂、药糖块、口服片剂或口香糖。

本组合物的 pH 优选为约 4.0 至约 10.0。组合物的优选 pH 为约 6.0 至约 9.0。

- 15 除了上述组分外，本组合物还可以包括附加组分，其在下文中进行描述。

口腔可接受的载体

口腔可接受的载体包括一种或多种相容的固体或液体填充稀释剂或胶囊密封物质，其适合局部口腔给药。本文所用的“相容的”是指组合物的组分能够以一种方式无相互作用地混合，所述相互作用会显著降低组合物的稳定性和/或功效。

- 20 本发明的载体或赋形剂可包括常见的常规组分，如洁齿剂(包括非研磨剂凝胶和龈下应用的凝胶)、漱口水、口喷剂、口香糖和药糖块(包括清新薄荷)，它们将在下文进行更详细的描述。

- 待使用的载体的选择基本上是按照组合物引入口腔的方法来确定。如果使用了牙膏(包括牙凝胶等)，那么可以选择“牙膏载体”(例如，研磨物质、起泡剂、
- 25 粘合剂、湿润剂、风味剂和甜味剂等)，这公开于例如 Benedict 的美国专利 3,988,433。如果使用了漱口水，那么可以选择“漱口水载体”(例如，水、风味剂和甜味剂等)，这公开于例如 Benedict 的美国专利 3,988,433。类似地，如果使用了口喷剂，那么就选择“口喷剂载体”，如果使用了药糖块，那么就选择“药糖块载体”(例如，糖果基质)，糖果基质公开于例如 Grabenstetter 等人的
- 30 美国专利 4,083,955；如果使用了口香糖，那么就选择“口香糖载体”(例如，口香糖基质、风味剂和甜味剂)，这公开于例如 Grabenstetter 等人的美国专利

4,083,955。如果使用了小袋,那么就选择“小袋载体”(例如,小袋、风味剂和甜味剂)。如果使用了龈下凝胶(用于把活性物质递送到牙周袋或其周围),那么就可以选择“龈下凝胶载体”,这公开于例如分别于1993年3月30日公布的美国专利5,198,220和1993年9月7日公布的5,242,910,这两个专利均授予Damani。适合制备本发明的组合物的载体是本领域已知的。它们的选择取决于次要考虑,如味道、成本和架藏稳定性等。

本发明的组合物可以为非研磨剂凝胶形式,包括龈下凝胶,其可以是含水的或无水的。含水凝胶通常包括增稠剂(约0.1%至约20%)、湿润剂(约10%至约55%)、风味剂(约0.04%至约2%)、甜味剂(约0.1%至约3%)、染色剂(约0.01%至约0.5%)和余量的水。组合物可包括防龋齿剂(约0.05%至约0.3%的氟离子)和抗牙结石剂(约0.1%至约13%)。

本发明的优选组合物也可以为洁齿剂形式,如牙膏、牙凝胶和牙粉。这些牙膏和牙凝胶的组分通常包括一种或多种牙齿研磨剂(约6%至约50%)、表面活性剂(约0.5%至约10%)、增稠剂(约0.1%至约5%)、湿润剂(约10%至约55%)、风味剂(约0.04%至约2%)、甜味剂(约0.1%至约3%)、染色剂(约0.01%至约0.5%)和水(约2%至约45%)。这些牙膏或牙凝胶也可以包括一种或多种防龋齿剂(约0.05%至约0.3%的氟离子)和抗牙结石剂(约0.1%至约13%)。当然,牙粉包括基本上所有的非液体组分。

本发明的其它优选的组合物有漱口剂,包括口喷剂。这些漱口剂和口喷剂的组分典型地包括一种或多种的水(约45%至约95%)、乙醇(约0%至约25%)、湿润剂(约0%至约50%)、表面活性剂(约0.01%至约7%)、风味剂(约0.04%至约2%)、甜味剂(约0.1%至约3%)和着色剂(约0.001%至约0.5%)。这些漱口剂和口喷剂也可包括一种或多种防龋齿剂(约0.05%至约0.3%的氟离子)和抗牙结石剂(约0.1%至约3%)。

本发明的其它优选组合物有牙齿溶液,包括冲洗流体。这些牙齿溶液的组分通常包括一种或多种的水(约90%至约99%)、防腐剂(约0.01%至约0.5%)、增稠剂(0%至约5%)、风味剂(约0.04%至约2%)、甜味剂(约0.1%至约3%)和表面活性剂(0%至约5%)。

口香糖组合物典型地包括一种或多种口香糖基质(约50%至约99%)、风味剂(约0.4%至约2%)和甜味剂(约0.01%至约20%)。

本文所使用的术语“药糖块”包括：口气清新薄荷、糖锭(troches)、香锭(pastilles)、微胶囊和速溶固体形式，其包括冷冻干燥形式(饼、薄饼、薄膜、片剂)和速溶固体形式，其包括压缩片剂。本文所用的术语“速溶固体形式”是指固体剂型放入口腔后，在小于约 60 秒、优选小于约 15 秒、更优选小于约 5 秒的时间内溶解。速溶固体形式公开于 1994 年 6 月 3 日提交的 Brideau 的美国专利申请 08/253,890；美国专利 4,642,903、美国专利 4,946,684、美国专利 4,305,502、美国专利 4,371,516、美国专利 5,188,825、美国专利 5,215,756、美国专利 5,298,261、美国专利 3,882,228、美国专利 4,687,662、美国专利 4,642,903。

10 药糖块包括盘状固体，其包括在调味基质内的治疗剂。该基质可以是硬的冰糖、甘油胶、或糖果与足够的胶浆剂的组合，所述胶浆剂赋予其一定形状。这些剂型主要描述于 Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第 19 版,第 II 卷,92 章,1995。药糖块组合物(压缩片剂类型)典型地包括一种或多种填充剂(压缩糖)、风味剂和润滑剂。本发明所设想的这类微胶囊公开于 1994 年 12 月 15 6 日公布的 Peterson 等人的美国专利 5,370,864。

在还一个方面，本发明包括浸渍有本发明组合物的牙具。牙具包括用于接触牙齿和口腔中其它组织的工具，所述工具被组合物所浸渍，该组合物包括乙烯基吡咯烷酮与饱和的 C1-C19 烷基羧酸的 C2-C12 链烯基酯的本共聚物。牙具可以是浸渍纤维，其包括牙线或洁牙带、牙薄片或牙带、和聚合物纤维。

20 可包括在本发明组合物中的载体或口腔护理赋形剂的类型以及具体的非限制性实施例在下文中讨论。

研磨剂

可用于本发明组合物的局部用口腔载体中的牙齿研磨剂包括许多不同的物质。所选的材料必须与相关的组合物相容，且不会过分磨损牙质。适合的研磨剂包括，例如，包括凝胶和沉淀物的二氧化硅、不溶解的聚偏磷酸钠、氧化铝水合物、碳酸钙、正磷酸二钙二水合物、焦磷酸钙、磷酸三钙、聚偏磷酸钙和树脂研磨材料，如尿素和甲醛的颗粒缩合产物。

30 可用于本组合物的另一类研磨剂为颗粒热固性聚合树脂，其描述于 1962 年 12 月 25 日授予 Cooley & Grabenstetter 的美国专利 3,070,510。适合的树脂包括例如，三聚氰胺、酚醛塑料、尿素塑料、三聚氰胺-尿素塑料、三聚氰胺-甲醛、尿素塑料-甲醛、三聚氰胺-尿素塑料-甲醛、交联环氧化物和交联聚酯。

优选不同类型的二氧化硅牙齿研磨剂，这是由于它具有特别高的牙齿清洁和抛光性能的独特有益效果，且不会过分磨损牙釉质或牙质。本发明的二氧化硅研磨抛光物质以及其它研磨剂的平均粒径通常为约 0.1 至约 30 微米，优选为约 5 至约 15 微米。研磨剂可以为沉淀二氧化硅或硅胶，如二氧化硅干凝胶，其描述于 5 1970 年 3 月 2 日授予 Pader 等人的美国专利 3,538,230；和 1975 年 1 月 21 日授予 DiGiulio 的美国专利 3,862,307。优选的有二氧化硅干凝胶，以商品名“Syloid”市售，得自 W.R.Grace & Company, Davison Chemical Division。还优选的有沉淀二氧化硅材料，如那些由 J.M.Huber Corporation 出售的，商品名为“Zeodent”，具体的二氧化硅名称为 Zeodent[®] 119、Zeodent[®] 118、Zeodent[®] 10 109 和 Zeodent[®] 129。可用于本发明的牙膏的这类二氧化硅牙齿研磨剂更详细地描述于 1982 年 7 月 29 日授予 Wason 的美国专利 4,340,583；和普通转让的公布于 1997 年 2 月 18 日的美国专利 5,603,920；公布于 1996 年 12 月 31 日的美国专利 5,589,160；公布于 1997 年 8 月 19 日的美国专利 5,658,553；公布于 1997 年 7 月 29 日的美国专利 5,651,958；和提交于 2001 年 6 月 25 日的美国临时专利申请 15 60/300766。

可使用研磨剂混合物，如上述不同等级的 Zeodent[®] 二氧化硅研磨剂混合物。在本发明的洁齿剂组合物中的研磨剂总量范围按重量计优选为约 6% 至约 70%；牙膏按组合物重量计优选包含约 10% 至约 50% 的研磨剂。本发明的溶液、口喷剂、漱口剂和非研磨剂凝胶组合物典型地不含研磨剂。

20 表面活性剂

本组合物还可包括表面活性剂，其通常也称为起泡剂。合适的表面活性剂为那些在整个宽的 pH 范围内具有适度稳定性和泡沫的物质。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，或其混合物。

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（例如烷基硫酸钠），还包括具有 8 至 20 个碳原子的脂肪酸的磺化甘油单酯的水溶性盐。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甘油单酯磺酸钠。其它适合的阴离子表面活性剂有肌氨酸盐，如月桂酰肌氨酸钠、牛磺酸盐、月桂基磺基乙酸钠、月桂酰羟乙基磺酸钠、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。许多适合的阴 25 30 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。本组合物典型地包括阴离子表面活性剂，其含量为约 0.025% 至约 9%、优选约 0.05% 至约 5%、最优选约 0.1% 至约 1%。

另一类优选的表面活性剂选自肌氨酸盐表面活性剂、羟乙基磺酸盐表面活性剂和牛磺酸盐表面活性剂。优选用于本发明的是这些表面活性剂的碱金属盐或铵盐。本文最优选的是下列物质的钠盐或钾盐：月桂酰肌氨酸盐、肉豆蔻酰肌氨酸盐、棕榈酰肌氨酸盐、硬脂酰肌氨酸盐和油酰肌氨酸盐。存在于本发明组合物中的表面活性剂的含量按总组合物重量计可以为约 0.1% 至约 2.5%、优选约 0.3% 至约 2.5%、最优选约 0.5% 至约 2.0%。

用于本发明的优选阳离子表面活性剂可广义地定义为脂族季铵化合物的衍生物(所述化合物具有一个包含约 8 至 18 个碳原子的长链烷基链)如月桂基三甲基氯化铵；氯化鲸蜡基吡啶鎓；鲸蜡基三甲基溴化铵；二异丁基苯氧乙基二甲基苄基氯化铵；椰子基烷基三甲基亚硝酸铵；氟化鲸蜡基吡啶鎓等。优选的化合物是季铵氟化物，描述于 1970 年 10 月 20 日公布的 Briner 等人的美国专利 3,535,421 中，其中所述季铵氟化物具有洗涤剂性质。在本发明公开的组合物中，某些阳离子表面活性剂也可用作杀菌剂。阳离子表面活性剂如洗必太，尽管也适用于本发明，但由于它们会玷污口腔硬组织，所以并不是优选的。本领域的技术人员知道这种可能性，并在掺入阳离子表面活性剂时必须清楚这种限制。

可用于本发明组合物中的优选非离子表面活性剂被广义地定义为由氧化亚烷基团(本身亲水的)与本质上为脂族或烷基芳族的有机疏水化合物缩合产生的化合物。适合的非离子表面活性剂的实施例包括聚丙二醇与环氧乙烷的加聚物(聚醚)、烷基酚的聚环氧乙烷缩合物、衍生自环氧乙烷与氧化丙烯和 1,2-乙二胺的反应产物的缩合产物、脂族醇的环氧乙烷缩合物、长链叔胺氧化物、长链叔膦氧化物、长链二烷基亚砷以及这些物质的混合物。

用于本发明的优选两性离子合成表面活性剂可以广泛地描述为脂族季铵、磷鎓和铈化合物的衍生物，其中该脂族基团可以是直链或支链的，且其中一个脂族取代基包含约 8 至 18 个碳原子，一个脂族取代基包含阴离子水增溶基团，例如羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。

优选的甜菜碱表面活性剂公开于 1993 年 1 月 19 日公布的 Polefka 等人的美国专利 5,180,577 中。典型的烷基二甲基甜菜碱包括癸基甜菜碱或 2-(N-癸基-N,N-二甲氨基)乙酸酯、椰油基甜菜碱或 2-(N-椰油基-N,N-二甲氨基)乙酸酯、十四烷基甜菜碱、棕榈基甜菜碱、月桂基甜菜碱、鲸蜡基甜菜碱、鲸蜡基甜菜

碱、硬脂基甜菜碱等。酰氨基甜菜碱的实施例有椰油酰氨基乙基甜菜碱、椰油酰氨基丙基甜菜碱、月桂酰氨基丙基甜菜碱等。精选的甜菜碱优选为椰油酰氨基丙基甜菜碱，更优选月桂酰氨基丙基甜菜碱。

抗牙结石剂

- 5 本组合物还可包括抗牙结石剂，优选来自焦磷酸盐的焦磷酸离子源。可用于本组合物的焦磷酸盐包括焦磷酸二碱金属盐、焦磷酸四碱金属盐，以及它们的混合物。焦磷酸二氢二钠($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$)、焦磷酸四钠($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)和焦磷酸四钾($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$)的未水合和水合形式是优选物质。在本发明的组合物中，焦磷酸盐能够以下列三种方式中的一种存在：主要溶解的、主要未溶解的、或溶解和未溶解的焦磷酸盐的混合物。
- 10 混合物。

包括主要溶解的焦磷酸盐的组合物是指其中至少一种焦磷酸离子源的量足以提供至少约 1.0% 的游离焦磷酸离子的组合物。游离焦磷酸离子的含量可以为约 1% 至约 15%、优选约 1.5% 至约 10%、最优选约 2% 至约 6%。游离焦磷酸离子的能够以多种质子化状态存在，这取决于组合物的 pH。

- 15 包括主要未溶解的焦磷酸盐的组合物是指其中溶解的总焦磷酸盐的含量不超过约 20%、优选小于约 10% 的组合物。焦磷酸四钠盐是这些组合物中的优选焦磷酸盐。焦磷酸四钠可以为无水盐形式，或十水合物形式，或可以是以固体形式稳定存在于洁齿剂组合物的任意其它物质。盐可以为固体颗粒形式，其可以为晶体和/或非晶形态，盐的粒径优选足够小以便在使用时从美观上可接受和易于溶解。
- 20 用于制备这些组合物的焦磷酸盐的量为任意的有效控制牙垢的量，按洁齿剂组合物的重量计通常为约 1.5% 至约 15%、优选约 2% 至约 10%、最优选约 3% 至约 8%。

组合物还可包括溶解的和未溶解的焦磷酸盐混合物。可以使用上述焦磷酸盐的任意一种。

- 25 焦磷酸盐更详细地描述于 Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 第三版, 第 17 卷, Wiley-Interscience 出版社(1982)。

- 用于取代焦磷酸盐或与焦磷酸盐组合使用的任选试剂包括那些已知物质，如合成阴离子聚合物，其包括聚丙烯酸酯类和马来酸酐或马来酸与甲基乙酯的共聚物(例如 Gantrez)，这些物质描述于例如 Gaffar 等人的美国专利 4,627,977，以及
- 30 例如聚氨基丙基磺酸(AMPS)、柠檬酸锌三水合物、聚磷酸盐(例如，三聚磷酸

盐；六偏磷酸盐)、二磷酸盐(例如, EHDP、AHP)、多肽(如聚天冬氨酸和聚谷氨酸), 以及它们的混合物。

磷酸盐共聚物的实施例包括二磷酸盐衍生的聚合物, 其公开于 Benedict 等人的美国专利 5,011,913。优选的聚合物是二磷酸盐改性的聚丙烯酸。其它适合的含有磷酸盐的聚合物描述于 Zakikhani 等人的美国专利 5,980,776。

聚磷酸盐也可包括在本组合物中。聚磷酸盐通常是指由两种或多种磷酸基团组成的物质, 这些磷酸基团主要排列成线性构形, 但是也可以存在一些环状衍生物。除了焦磷酸盐和三聚磷酸盐之外, 其严格来讲为聚磷酸盐, 还希望聚磷酸盐具有平均约四个或多个磷酸基, 尤其是例如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为非晶形玻璃状物质, 例如具有下式的线性“玻璃状”聚磷酸盐:



其中 X 为钠或钾, n 平均值为约 6 至约 125。优选的聚磷酸盐是由 FMC Corporation 所制备的聚磷酸盐, 其能以商品名 Sodaphos ($n \approx 6$)、Hexaphos ($n \approx 13$) 和 Glass H ($n \approx 21$) 购得。这些聚磷酸盐可单独使用, 或组合使用。

螯合剂

其它优选的任选试剂是螯合剂如酒石酸和其可药用的盐、柠檬酸和碱金属柠檬酸盐以及它们的混合物。螯合剂能络合细菌的细胞壁中的钙。螯合剂也可通过从钙桥中除去钙而破坏牙斑, 所述钙桥有助于保持生物量完整。然而, 不希望使用对钙有过高亲和力的螯合剂, 因为这会导致牙齿脱矿质, 这是与本发明的目的和意图相背离的。

柠檬酸钠和柠檬酸钾是优选的柠檬酸碱金属盐, 最优选柠檬酸钠。还优选的是柠檬酸/柠檬酸碱金属盐组合物。本文优选的是酒石酸的碱金属盐。最优选用于本发明的是酒石酸二钠、酒石酸二钾、酒石酸钾钠、酒石酸氢钠和酒石酸氢钾。适用于本发明的螯合剂的量为约 0.1% 至约 2.5%、优选约 0.5% 至约 2.5%、最优选约 1.0% 至约 2.5%。酒石酸盐螯合剂可以单独使用或与其它任选螯合剂组合使用。

可以使用其它任选螯合剂。优选地, 这些螯合剂的钙结合常数为约 10^1 至 10^5 , 以提供改善的清洁效果并减少牙斑和牙结石的形成。

还适用于本发明的其它可能的螯合剂是阴离子聚合的聚羧酸酯。这些物质是本领域所熟知的，它们以其游离酸、或部分或优选全部中和的水溶性碱金属(例如钾，优选钠)盐或铵盐的形式应用。优选的是 1:4 至 4:1 的马来酸酐或酸与另一种可聚合的烯键式不饱和单体的共聚物，优选分子量(M.W.)为约 30,000 至约 1,000,000 的甲基乙烯基醚(甲氧基乙烯基)。这些共聚物的实施例是 Gantrez AN 5 139(M.W. 500,000)、AN 119(M.W. 250,000)，优选 S-97 药品等级(M.W. 70,000)，得自 GAF Chemicals Corporation。

其它有效的聚合聚羧酸酯包括这些物质如马来酸酐与丙烯酸乙酯、异丁烯酸羟基乙酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮或乙烯的 1:1 共聚物(后者可商购，如 Monsanto 10 EMA No. 1103, 分子量为 10,000 和 EMA 等级 61)、和丙烯酸与异丁烯酸甲酯或异丁烯酸羟基乙酯、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。

附加的有效聚合聚羧酸酯公开于 1979 年 2 月 6 日公布的 Gaffar 的美国专利 4,138,477 和 1980 年 1 月 15 日公布的 Gaffar 等人的美国专利 4,183,914 中，其 15 包括马来酸酐与苯乙烯、异丁烯或乙基乙烯醚的共聚物；聚丙烯酸、聚衣康酸和聚马来酸；和璜基丙烯酸低聚物，其分子量低至 1,000，得自 Uniroyal ND-2。

氟化物源

洁齿剂和其它口腔组合物中通常具有足量的附加水溶性氟化物化合物，以便在 25°C 时为组合物提供氟离子浓度，和/或当所述氟化物化合物以按重量计为约 20 0.0025% 至约 5.0%、优选约 0.005% 至约 2.0% 的浓度使用时能提供附加的防龋效果。各种氟离子产生物质可用作本组合物的可溶解的氟化物源。适合的氟离子产生物质的实施例参见 1970 年 10 月 20 日公布的 Briner 等人的美国专利 3,535,421 和 1972 年 7 月 18 日公布的 Widder 等人的美国专利 3,678,154。代表性的氟离子源包括：氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、一氟磷酸钠和许多其它物质。 25 尤其优选的是氟化亚锡和氟化钠，以及它们的混合物。

牙齿增白活性物质

牙齿增白活性物质可包括在本发明的口腔护理组合物中。适于增白的活性物质包括过氧化物、金属亚氯酸盐、过硼酸盐、过碳酸盐、过氧酸、过硫酸盐，以及它们的组合。适合的过氧化物化合物包括过氧化氢、过氧化脲、过氧化钙，以及 30 它们的混合物。适合的金属亚氯酸盐包括亚氯酸钙、亚氯酸钡、亚氯酸镁、亚氯酸锂、亚氯酸钠和亚氯酸钾。优选的亚氯酸盐是亚氯酸钠。附加增白活性物质

可以是次氯酸盐和二氧化氯。优选的过碳酸盐是过碳酸钠。其它适合的增白剂包括钾、铵、钠和锂的过硫酸盐、过硼酸盐的一水合物和四水合物和焦磷酸过氧氢氧化钠。

增稠剂

- 5 在制备牙膏或凝胶时，为了提供满意的组合物稠度、满意的活性物质释放特性、架藏稳定性和组合物稳定性等，有必要加入一些增稠物质。优选的增稠剂是羧基乙烯基聚合物、角叉菜胶、羟乙基纤维素、合成锂皂石和纤维素醚的水溶性盐如羧甲基纤维素钠和羧甲基羟乙基纤维素钠。也可使用天然树胶如刺梧桐树胶、黄原胶、阿拉伯树胶和黄蓍胶。胶态硅酸镁铝或细分的二氧化硅可用作部分
- 10 增稠剂以进一步改善结构。

优选的一类增稠剂或胶凝剂包括丙烯酸与季戊四醇烷基醚或蔗糖烷基醚交联的一类均聚物或卡波姆。卡波姆以 Carbopol®系列得自 B.F. Goodrich。尤其优选的 Carbopol 包括 Carbopol 934、940、941、956，以及它们的混合物。

- 15 丙交酯和乙交酯单体的共聚物的分子量为约 1,000 至约 120,000(数均)，所述共聚物可用于将活性物质递送到牙周袋或其周围作为“龈下凝胶载体”。这些聚合物描述于 1993 年 3 月 30 日公布的美国专利 5,198,220 和 1993 年 9 月 7 日公布的美国专利 5,242,910，这两篇专利均授予 Damani；和 1984 年 4 月 17 日公布的授予 Mattei 的美国专利 4,443,430。

- 20 增稠剂可以以按总牙膏或凝胶组合物重量计为约 0.1% 至约 15%、优选约 2% 至约 10%、更优选约 4% 至约 8% 的量使用。更高的浓度可用于口香糖、药糖块(包括清新薄荷糖)、小药囊、非研磨剂凝胶和牙龈下凝胶。

湿润剂

- 25 本发明组合物的局部用口腔载体的另一任选组分是湿润剂。湿润剂用于防止牙膏组合物在接触空气后发生硬化，并使组合物给予口腔以潮湿感。对于特殊湿润剂来说，湿润剂还可用于赋予牙膏组合物以理想的甜味。以纯湿润剂为基础，该湿润剂通常占本发明组合物重量的约 0% 至约 70%，优选约 5% 至约 25%。用于本发明组合物的适合湿润剂包括可食用的多元醇如甘油、山梨醇、木糖醇、丁二醇、聚乙二醇和丙二醇，特别是山梨醇和甘油。

风味剂和甜味剂

- 30 风味剂也可加入到组合物中。适合的风味剂包括冬青油、薄荷油、留兰香油、丁香芽油、薄荷醇、对丙烯基茴香醚、水杨酸甲酯、桉油精、肉桂、乙酸 1-

薄荷酯、鼠尾草、丁子香酚、欧芹油、噁烷酮(oxanone)、 α -紫罗兰酮、牛至属植物、柠檬、橙、丙烯基乙基愈创木酚、肉桂、香草醛、百里酚、里哪醇、称为CGA的肉桂醛甘油乙缩醛，以及它们的混合物。风味剂通常以按组合物重量计约0.001%至约5%的含量用于该组合物中。

5 可使用的甜味剂包括蔗糖、葡萄糖、糖精、右旋糖、左旋糖、乳糖、甘露糖醇、山梨醇、果糖、麦芽糖、木糖醇、糖精盐、非洲甜果素(thaumatococcus)、天冬甜素、D-色氨酸、二氢查尔酮、乙酰磺胺酸钾(acesulfame)和环己氨基磺酸盐，尤其是环己氨基磺酸钠和糖精钠，以及它们的混合物。组合物优选包含按组合物重量计为约0.1%至约10%，优选约0.1%至约1%的这些试剂。

10 除了风味剂和甜味剂之外，冷却剂、流涎剂、加温剂和麻木剂也可用作本发明组合物的任选组分。这些试剂以按组合物重量计约0.001%至约10%、优选约0.1%至约1%的含量存在。

冷却剂可以是任何的各种各样的物质。包括在本发明中的这些物质是羧基酰胺化合物、薄荷醇、缩酮、二醇以及它们的混合物。在本组合物的优选冷却剂是对盖烷羧基酰胺试剂，如N-乙基-对-盖烷-3-酰胺，商品名为“WS-3”；N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺，商品名为“WS-23”；以及它们的混合物。另外优选的冷却剂选自薄荷醇、由Takasago生产的称为TK-10的3-1-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇、由Haarmann和Reimer生产的称为MGA的薄荷酮甘油乙缩醛和由Haarmann和Reimer生产的称为Frescolat®的乳酸薄荷酯。用于本发明的术语“薄荷醇”和

15 “薄荷基”包括这些化合物的右旋和左旋异构体，及其外消旋的混合物。TK-10描述于1984年10月7日公布的Amano等人的美国专利4,459,425。WS-3和其它试剂描述于1979年1月23日公布的Watson等人的美国专利4,136,163中。

20 本发明优选的流涎剂包括Takasago制造的Jambu®。优选的加温剂包括辣椒和烟酸酯如苜蓿基烟酸酯。优选的麻木剂包括苯佐卡因、利多卡因、丁香芽油和乙醇。

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，如果它在含水体系中不稳定，则易于释放二氧化碳。碳酸氢钠，也称为小苏打，是优选的碱金属碳酸氢盐。本组合物可包含约0.5%至约30%、优选约0.5%至约15%、最优选

30 约0.5%至约5%的碱金属碳酸氢盐。

混杂载体

在制备商用口腔组合物中使用的水应优选是低离子含量的并且不含有机杂质。水的含量按本发明的含水组合物的重量计为约 5% 至约 70%、优选约 20% 至约 50%。这些水包括加入的游离水和引入其它物质(如带有山梨醇)的水。

5 二氧化钛也可加入到本组合物中。二氧化钛为白色粉末，能给组合物提供不透明性。二氧化钛通常占洁齿剂组合物重量的约 0.25% 至约 5%。

优选使用缓冲剂来调节本组合物的 pH。本发明所使用的缓冲剂是指能将组合物的 pH 调节为约 pH 4.0 至约 pH 10.0 的试剂。缓冲剂包括磷酸一钠、磷酸三钠、氢氧化钠、碳酸钠、酸式焦磷酸钠、柠檬酸和柠檬酸钠。缓冲剂可以以按本组合物重量计为约 0.5% 至约 10% 的含量施用。

10 其它可用于本组合物的任选试剂包括选自烷基聚二甲基硅氧烷共聚醇和烷氧基聚二甲基硅氧烷共聚醇的聚二甲基硅氧烷共聚醇，如 C12-C20 烷基聚二甲基硅氧烷共聚醇以及它们的混合物。高度优选的是以商品名 Abil EM90 市售的鲸蜡基二甲基硅氧烷共聚醇。聚二甲基硅氧烷共聚醇通常以按重量计约 0.01% 至约 25%、优选约 0.1% 至约 5%、更优选约 0.5% 至约 1.5% 的含量存在。该聚二甲基
15 硅氧烷共聚醇辅助提供积极的牙齿感觉有益效果。

其它有用的载体包括两相洁齿剂制剂，如那些公开于下述文献中的物质：1993 年 5 月 23 日公布的美国专利 5,213,790、1992 年 9 月 8 日公布的 5,145,666 和 1994 年 1 月 25 日公布的 5,281,410，上述所有专利都属于 Lukacovic 等人；和 Schaeffer 的美国专利 4,849,213 和 4,528,180。

20 其它活性剂

本发明也可包括其它试剂，如抗微生物剂。包括在这种试剂中的是水不溶性的非阳离子抗微生物剂如卤代二苯基醚、苯酚化合物，所述化合物包括苯酚及其同系物、一烷基和聚烷基与芳族的卤代酚、间苯二酚及其衍生物、双酚化合物和卤代 N-水杨酰苯胺、安息香酯和卤代 N-碳酰苯胺。水溶性抗微生物剂包括季铵盐
25 和双-二胍(quanide)盐，及其它。三氯生-一磷酸盐是附加的水溶性抗微生物剂。季铵剂包括如下这些试剂，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 18 个碳原子，同时剩余取代基(典型地为烷基或苄基)具有更少的碳原子数如约 1 至约 7 个碳原子，典型地为甲基或乙基。典型的季铵抗菌剂实施例有十二烷基三甲基溴化铵、氯化十四烷基吡啶、杜灭芬
30 溴(溴化十二烷基二甲胺)、氯化 N-十四烷基-4-乙基吡啶鎓、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Bailey的美国专利4,206,215中的双[4-(R-氨基)-1-吡啶鎓烷烃。其它抗微生物剂如二甘氨酸酯铜、甘氨酸酯铜、柠檬酸锌和乳酸锌也可以包括在内。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4,051,234。具体的抗微生物剂包括洗必太、三氯生、三氯生一磷酸盐和调味油如百里酚。三氯生和此类其它试剂公开在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。提供抗牙斑有益效果的这些试剂可以以按洁齿剂组合物重量计为约0.01%至约5.0%的含量存在。

使用方法

15 本发明还涉及清洁和抛光牙齿以及减少牙釉质上变色、牙斑、牙龈炎和结石产生的方法。

本发明的使用方法包括将试验者的牙釉质表面和口腔粘膜与本发明的口腔组合物接触。使用方法可以为用洁齿剂刷洗、用洁齿剂浆液或漱口剂漂洗、或咀嚼树胶产物。其它方法包括将局部用口腔凝胶、口喷剂或其它制剂与试验者的牙齿和口腔粘膜接触。试验者可以是任何人或低等动物,其牙齿表面接触口腔组合物。

应当理解,本发明不仅涉及将本组合物递送到人的口腔的方法,而且也涉及将这些组合物递送到其它动物的口腔的方法,所述其它动物为例如家庭宠物或其它家畜,或被囚禁的动物。

25 例如,使用方法可包括用一种洁齿剂组合物来刷洗狗的牙齿。另一个实施例包括用口腔组合物将猫的嘴漂洗足够长时间,以看到有益效果。可以配制包含本口腔组合物的宠物护理产品如咀嚼物和玩具。将包括本共聚物的组合物包含在相对柔软但坚固耐用的材料中,如生皮、由天然或合成纤维制成的绳子、和由尼龙、聚酯或热塑性聚氨酯制成的聚合物制品。当动物咀嚼、舔或啃咬产品时,所含的活性组分被释放到动物的口腔中的唾液基质中,这相当于有效的刷洗或漂洗。

实施例

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说明性的，不应当理解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，可以对其进行各种改变或变化。

5 实施例 I. 评估增白性能

将本发明的口腔溶液的增白性能与仅含有三聚磷酸盐的治疗溶液比较。结果显示，当本共聚物与三聚磷酸盐组合使用时具有增强的增白性能，可由 L^* 、 b^* 和 E 值的变化测得。

10 唾液涂布的 HAP 粉末被茶水染色，用试验溶液漂洗一分钟。由 L^* 和 b^* 值的变化可测得粉末上变色的变化。使用国际照明委员会 (CIE) 标准来得到这些值，表示为 L^* 、 a^* 、 b^* ，这是三维的色带间隔的数值表示，其中 L^* 表示 y 轴的光亮度， a^* 表示 x 轴的色度 (红-绿)， b^* 表示 z 轴的色度 (黄-蓝)。 ΔE 为各种表示值的差值的平方之和的平方根。用光测量方法来测定 L^* 和 b^* 变化，这种变化对本测试是很重要的。

15

处理	L 的变化	b 的变化	E 的变化
5% 三聚磷酸盐 (TPP)	7.36	-10.82	13.30
5% 60/40 PVP/VA	2.17	0.15	2.27
5% TPP + 5% 60/40PVP/VA	15.15	-14.33	21.25

实施例 II. 用牙膏制剂刷洗的效果

20 被包含咖啡、茶、铁和细菌的变色混合物染色的牛薄片用下列牙膏的浆液刷洗 200 次。使用数字图像来测定 L^* 的改变。结果表明，与市售产品相比，本发明具有增强的增白和变色去除效果。

处理	L^* 的变化	E 的变化
氟化物牙膏	1.88	1.91
控制牙结石的牙膏	9.31	9.71
PVP/VA+TPP 牙膏	13.63	13.79

实施例 III. 包含二氧化硅研磨剂的制剂的抛光效果

制剂的抛光效果根据釉质抛光指数来测定，这由本实验室开发，描述于普通转让的 2001 年 6 月 25 日提交的美国临时申请 60/300766。在用试验洁齿剂制剂浆液刷洗后，测定牛釉质表面的粗糙度的降低百分比(%)。结果表明，与仅含有研磨剂的制剂相比，使用本共聚物和研磨剂的制剂可使表面粗糙度降至更低。

处理	粗糙度的降低百分比 %
25% Zeodent 119 浆液	17.02
25% Zeodent 119 + PVP/VA 浆液	23.99
25% Zeodent 109 浆液	35.98
25% Zeodent 109 + PVP/VA 浆液	40.10

实施例 IV. 洁齿剂制剂

下面显示了本发明的具有不同含量的共聚物、三聚磷酸盐、二氧化硅研磨剂和漂白剂的洁齿剂组合物。使用常规方法制备这些组合物。

组分	IVA 重量百 分比(%)	IVB 重量百 分比(%)	IVC 重量百 分比(%)	IVD 重量百 分比(%)	IVE 重量百 分比(%)	IVF 重量百 分比(%)
山梨醇溶液(70%)	24.0	30.0	24.0	24.0	26.0	30.0
二氧化硅- Zeodent 109	-	-	15.0	12.5	-	-
二氧化硅- Zeodent 118	15.0	-	15.0	-	15.0	20.0
二氧化硅- Zeodent 119	15.0	-	-	12.5	15.0	-
焦磷酸四钠	-	-	-	-	5.0	-
三聚磷酸钠	-	5.0	5.0	3.0	-	3.0
60/40 PVP/VA	5.0	3.0	5.0	1.0	3.0	-
70/30 PVP/VA	-	-	-	-	-	2.0
增稠的二氧化硅	-	6.0	1.0	1.0	-	1.0
甘油	8.0	12.0	8.0	8.0	6.0	10.0
聚乙二醇 300, NF (PEG-6)	-	6.0	-	6.0	-	-

烷基钠溶液 (27.9%)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
碳酸氢钠	1.5	1.5	-	-	1.5	1.5
泊洛沙姆 407, NF	1.5	1.25	1.25	1.25	-	1.5
风味剂	1.1	0.6	1.1	1.1	1.1	1.0
二氧化钛/巴西棕榈蜡颗粒	-	1.0	1.0	-	1.0	1.0
羧甲基纤维素钠	0.8	0.8		0.75	0.75	0.75
黄原胶	-	0.5	0.5	-	-	-
Carbopol 956	-	0.4	0.4	-	-	-
糖精钠	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
碳酸钠	0.5	0.5	-	-	0.5	0.5
磷酸钠	-	0.5	0.5	-	-	-
磷酸三钠	-	1.5	1.5	-	-	-
氟化钠	0.243	0.243	0.243	0.243	0.243	0.243
颜色	-	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
纯化的 USP 等级的水	适量	适量	适量	适量	适量	适量

组分	IV G	IV H	IV J	IV K	IV M	
	重量百分比 (%)	重量百分比 (%)	重量百分比 (%)	重量百分比 (%)	A 部分重量百分比 (%)	B 部分重量百分比 (%)
山梨醇溶液 (70%)	-	-	-	-	48.0	-
沉淀二氧化硅	30.0	25.0	30	20	26.0	-
三聚磷酸钠	5.0	-	-	-	3.5	-
60/40 PVP/VA	5.0	5.0	5.0	-	3.0	-
70/30 PVP/VA	-	-	-	7.0	-	-
增稠的二氧化硅	1.0	1.0	1.0	1.0	-	-
烷基钠溶液 (27%)	-	-	-	-	5.0	-
Poloxamer 407, NF	1.25	1.25	1.25	1.25		-
风味剂	1.1	1.1	1.1	1.1	0.8	-
二氧化钛/巴西棕榈蜡颗粒	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	-

羧甲基纤维素钠	-	-	-	-	0.6	-
黄原胶	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-
Carbopol 956	0.4	0.4	0.4	0.4		-
糖精钠	0.35	0.35	0.35	0.35	0.4	-
磷酸钠	0.5	0.5	0.5	0.5		-
磷酸三钠	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	-
氟化钠	0.243	0.243	0.243	0.243	0.243	-
过氧化脲	5.5	5.5	10.0	10.0	-	15.0
羧基聚亚甲基						5.0
甘油	适量	适量	适量	适量	-	70.0
纯化的 USP 等级的 水和微量组分 1	-	-	-	-	适量	适量

¹例如, NaOH, 用于调节 pH.

实施例 V - 漱口水

5	成分	重量百分比 (%)
	水	24.000
	丙二醇	53.459
	三聚磷酸钠	5.000
	苯甲酸钠	0.320
10	苯甲酸	0.021
	糖精钠	0.700
	60/40 PVP/VA	5.000
	泊洛沙姆 407	10.000
	风味剂	1.500

15

实施例 V 按如下方法制备: 混合水、泊洛沙姆和丙二醇。然后加入风味剂、苯甲酸、三聚磷酸盐和 PVP/VA。最后加入苯甲酸钠和糖精钠, 混合直至均匀。

实施例 VI - 牙凝胶

实施例 VI 说明了含水的和无水的牙凝胶组合物，通过混合液体载体、然后加入糖精、三聚磷酸钠和 PVP/VA，混合直至均匀，可制备该组合物。

组分	VIA 重量百分比 (%)	VIB 重量百分比 (%)
60/40 PVP/VA	5.0	5.0
三聚磷酸钠	2.0	2.0
糖精钠	0.5	0.5
过氧化脲	-	15.0
乙醇	32.5	-
水	60.0	-
甘油	-	35.0
PEG	-	42.5

5

实施例 VII--口香糖

下面显示了本发明的包括涂敷口香糖 (VIIC) 的口香糖组合物。

组分	VIIA	VIIIB
木糖醇	16.700	16.700
树脂基质 (例如 Prestige-PL, Cafosa)	28.000	28.000
60/40 PVP/VA	5.000	3.000
三聚磷酸钠	5.000	7.000
氢化的淀粉水解产物 (85% 固体)	8.000	8.000
甘油	7.000	7.000
甘露糖醇	5.000	5.000
风味剂	1.600	1.600
天冬甜素	0.200	0.200
喷雾干燥的薄荷醇	0.150	0.150
山梨醇	适量	适量

制备指导--实施例 VIIA 和 VIIB

将树胶基质加热至约 45°C，使其软化。在整个混合过程中将混合器腔体保持在约 45°C。将树胶基质加入到具有双 o 刀片搅拌器的混合腔体中，混合 5 分钟。加入甘露糖醇和喷雾干燥的薄荷醇。混合 2 分钟。加入 50% 的山梨醇，混合 2 分钟。加入甘油，混合 2 分钟。加入 50% 的木糖醇，混合 2 分钟。加入氢化的淀粉水解产物，混合 5 分钟。加入第二份 50% 山梨醇，混合 3 分钟。加入第二份 50% 的木糖醇、PVP/VA、三聚磷酸钠和天冬甜素，混合 3 分钟。加入风味剂，混合 3 分钟。

VIIC 组分	核重量比 (%)	涂层重量比 (%)	总计重量比 (%)
	1 克/片	0.35 克/片	1.35 克/片
山梨醇	49.35	-	36.56
树胶基质 ¹	25.0	-	18.52
PVP/VA 60/40	5.0		3.70
三聚磷酸钠	5.0	-	3.70
氟化钠	-	0.08	0.02
氢化的淀粉水解产物	5.0	-	3.70
甘露糖醇	2.0	-	1.48
甘油	5.0	-	3.70
二氧化钛	-	2.0	0.52
风味剂	2.0	2.0	2.00
附加的喷雾干燥的风味剂	1.5	-	1.11
三氯蔗糖	0.05	0.03	0.05
丁磺氨钾	0.10	0.10	0.10
山梨醇 ²	-	95.25	24.70
聚山梨酸酯 60	-	0.30	0.08
不溶解的可食用闪光物 ³ (宝石蓝)	-	0.04	0.01
蜡 ⁴	-	0.20	0.05
总计	100.00	100.00	100.00

¹ 包括几种成分，其包括预制的树胶基质，得自供应商如 L. A. Dreyfus 公司，3775 Park Avenue, Edison, 美国新泽西州；Cafosa Gum, Calabria 267, 08029, Barcelona, Spain, 等等。

² 山梨醇的含量是指在干燥后的绝对含量；加入的山梨醇为 70% 的水溶液。

5 ³ Watson Foods Company Incorporated, 301 Heffernan Drive, West Haven, 美国康涅狄格州。

⁴ 蜡的含量是指在干燥后的绝对含量，加入的蜡为 28% 的乙醇溶液；所使用的蜡包含几种成分，如由 Kaul GmbH, Elmshorn, Germany 所供应的。

10 制备指导

核制剂：缓慢加热以软化树胶基质，加入甘露糖醇、喷雾干燥的风味剂、甘油、50% 的木糖醇、氢化的淀粉水解产物、50% 的山梨醇，完全混合。加入第二份 50% 的山梨醇，混合 2 分钟。加入第二份 50% 的木糖醇、三聚磷酸钠、PVP/VA 和天冬甜素、剩余的风味剂，进一步混合。使用辊和划线装置将整个口香糖块分为具有所需形状和尺寸的分散片。

涂层溶液：将二氧化钛和聚山梨酸酯 60% 加入到 70% 的山梨醇水溶液中，然后混合。加入风味剂，然后加入三氯蔗糖和丁磺氨钾，进一步混合。

核制剂的涂层：将树胶片放入到包衣锅中，应用包衣溶液，部分干燥。重复包衣步骤，直至得到所需厚度或重量的涂层。将清澈的 70% 的山梨醇水溶液涂敷到产物表面，在湿润的状态下涂敷经干燥喷雾的斑点，然后干燥。涂敷第二份清澈的 70% 山梨醇溶液涂层，然后涂敷蜡涂层，使产物完全干燥。

尽管已用具体实施方案来说明和描述了本发明，但显而易见的是，本领域的那些技术人员可在不背离本发明的精神和保护范围的情况下可以作出许多其它的变化和修改，因此有意识地在附加的权利要求书中涵盖属于本发明范围内的所有这些变化和修改。