



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102821740 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 12

(21) 申请号 201180008848. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 02. 17

A61K 8/25(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61Q 11/00(2006. 01)

61/305, 998 2010. 02. 19 US

C01B 33/187(2006. 01)

13/026, 864 2011. 02. 14 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/025141 2011. 02. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02011/103226 EN 2011. 08. 25

(71) 申请人 J. M. 休伯有限公司

地址 美国佐治亚州

(72) 发明人 卡尔·W·加里斯

特里·W·纳斯维拉

威廉·H·皮特考克

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 申基成 郑霞

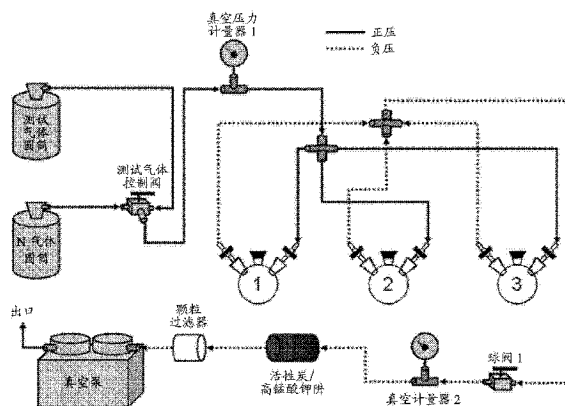
权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 8 页

(54) 发明名称

用于减轻口臭的二氧化硅材料

(57) 摘要

本文公开了包含存在于其至少一部分表面上的加合物的二氧化硅材料。该二氧化硅材料能够结合挥发性硫化物(VSC)且因此减轻口臭。还公开了包含所述二氧化硅材料的牙粉组合物、口腔护理组合物及制备和应用所述二氧化硅材料的方法。



1. 一种用于减轻口臭的方法,包括向哺乳动物的口腔施用有效量的沉淀二氧化硅材料,从而减轻口臭,所述沉淀二氧化硅材料具有 1 至 15 微米的平均粒度且包含存在于它的至少一部分表面上的金属加合物。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述沉淀二氧化硅材料在挥发性硫化物 (VSC) 吸收测试中表现出至少 35% 顶部空间减少。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述沉淀二氧化硅材料在挥发性硫化物 (VSC) 吸收测试中表现出至少 50% 顶部空间减少。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述金属加合物包含铝、锌、锡、镉、铁、铜或其混合物。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述金属加合物为锌或铜加合物。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述金属加合物按重量计以所述沉淀二氧化硅材料的约 1% 至约 3% 的范围内的量存在。

7. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述哺乳动物为人。

8. 一种牙粉,包含:(a) 具有 1 至 15 微米的平均粒度且包含存在于它的至少一部分表面上的金属加合物的沉淀二氧化硅材料;其中所述沉淀二氧化硅材料在挥发性硫化物 (VSC) 吸收测试中表现出至少 35% 顶部空间减少;和 (b) 任选地,选自非所述沉淀二氧化硅材料的至少一种磨料、非所述沉淀二氧化硅的至少一种增稠剂、至少一种溶剂、至少一种防腐剂及至少一种表面活性剂的至少一种其它组分,其中所述沉淀二氧化硅材料作为研磨剂、增稠剂或两者存在于所述牙粉中。

9. 如权利要求 8 所述的牙粉,其中所述沉淀二氧化硅材料在挥发性硫化物 (VSC) 吸收测试中表现出至少 50% 顶部空间减少。

10. 如权利要求 8 所述的牙粉,其中所述金属加合物包含选自铝、锌、锡、镉、铁、铜及其混合物的金属。

11. 如权利要求 8 所述的牙粉,其中所述金属加合物包括锌或铜加合物。

12. 如权利要求 8 所述的牙粉,其中所述金属加合物按重量计以所述沉淀二氧化硅材料的约 1% 至约 3% 的范围内的量存在。

13. 一种通过包括以下的方法制备的沉淀二氧化硅材料:在液体介质中,在从约环境温度至约 130°C 的温度下,使硅酸盐与酸化剂和金属盐反应,以提供在所述液体介质中的反应产物;和降低所述液体介质的 pH,以使所述二氧化硅材料从所述液体介质中沉淀出来;其中所述金属盐包括锌 (II) 盐、锡 (II) 盐、铁 (III) 盐、铜 (II) 盐或其混合物。

14. 如权利要求 13 所述的沉淀二氧化硅材料,其中所述金属盐包括氯化锌 (II)、氯化锡 (II)、硝酸铁 (III)、硝酸铜 (II) 或其混合物。

15. 如权利要求 13 所述的沉淀二氧化硅材料,其中所述金属盐包括氯化锌 (II)、硝酸铜 (II) 或其混合物。

16. 一种沉淀二氧化硅材料,其具有 1 至 15 微米的平均粒度且包含存在于它的至少一部分表面上的金属加合物;其中所述沉淀二氧化硅材料在挥发性硫化物 (VSC) 吸收测试中表现出至少 35% 顶部空间减少。

17. 如权利要求 16 所述的沉淀二氧化硅材料,其在挥发性硫化物 (VSC) 吸收测试中表现出至少 50% 顶部空间减少。

18. 如权利要求 16 所述的沉淀二氧化硅材料,其中所述金属加合物包含铝、锌、锡、锶、铁、铜或其混合物。

19. 如权利要求 16 所述的沉淀二氧化硅材料,其中所述金属加合物包括锌或铜加合物。

20. 如权利要求 16 所述的沉淀二氧化硅材料,其中所述金属加合物按重量计以所述沉淀二氧化硅材料的约 1%至约 3%的范围内的量存在。

用于减轻口臭的二氧化硅材料

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2010 年 2 月 19 日提交的美国临时申请 61/305,998 的优先权,所述申请的全部内容通过引用并入本文。

[0003] 背景

[0004] 嘴的口腔中的细菌性腐败可导致恶臭气味挥发性硫化合物 (VSC) 的形成,所述硫化合物产生口臭或产生被称为口气的令人不愉快的气味。诸如硫化氢、甲硫醇及甲硫醚的 VSC 被认为是源自嘴的腐败气味的最常见来源。当微生物菌群从大多数为革兰氏阳性转变成大多数为革兰氏阴性厌氧菌群时,在口腔中出现 VSC 生成。

[0005] 转变成革兰氏阴性细菌的转变通常伴随着碳水化合物的消耗及唾液 pH 水平从低于约 6.5 升高到约 7.2。随着碳水化合物的消耗,革兰氏阳性菌群开始失去燃料来源且因此受到抑制,而革兰氏阴性菌群逐渐地变得更加占优势。与革兰氏阳性菌群不同,革兰氏阴性菌群能够使蛋白质通过蛋白质水解分解成短肽和氨基酸。一些蛋白质,诸如包含半胱氨酸和蛋氨酸残基的那些蛋白质,可被进一步分解成 VSC。

[0006] 口臭的解决方案包括漱口液、口香糖、呼吸条 (breath strip)、锭剂、薄荷及牙膏。不幸地是,这些产品中很多不能在延长的时间段减轻或防止口臭。此外,这些产品中的一些几乎不能防止腐败 VSC 的呼出。因此,存在对用于减轻口臭的新组合物和方法的需要。本发明满足这些需要及其它需要。

[0007] 概述

[0008] 本文公开了包含存在于其表面的至少一部分上的加合物的二氧化硅材料。该二氧化硅材料能够结合挥发性硫化合物 (VSC) 且因此减轻口臭。还公开了包含所述二氧化硅材料的牙粉组合物、口腔护理组合物及制备和应用所述二氧化硅材料的方法。

[0009] 本发明的优势在某种程度上将陈述在以下的说明书中,且在某种程度上从说明书将是明显的,或可通过下文描述的方面的实施而得知。下文描述的优势将通过以下说明书中特别指出的元素和组合来实现和获得。将理解,前面的概述和以下的详述仅仅是示例性和解释性而非限制性的。

[0010] 附图简述

[0011] 图 1 为用于测量用公开的二氧化硅材料对硫醇吸收的测试装置的图。

[0012] 图 2 为用比较实施例得到的甲硫醇峰面积与时间的图。◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。

[0013] 图 3 为从用比较实施例的重复时间研究中得到的图,其包括了异常点。该图显示了甲硫醇峰面积与时间;◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。

[0014] 图 4 为来自用比较实施例的重复时间研究的图,其不包括异常点。该图显示了甲硫醇峰面积与时间;◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。

[0015] 图 5 为用实施例 1A 得到的甲硫醇峰面积与时间的图。◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。

[0016] 图 6 为来自用实施例 1A 的重复时间研究的图。该图显示了甲硫醇峰面积与时间;

◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。

[0017] 图 7 为用实施例 1B 得到的显示了甲硫醇峰面积与时间的图。◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。

[0018] 图 8 为用实施例 1C 得到的显示了甲硫醇峰面积与时间的图。◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。

[0019] 图 9 为用实施例 1D 得到的显示了甲硫醇峰面积与时间的图。◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。

[0020] 图 10 为用实施例 1E 得到的显示了甲硫醇峰面积与时间的图。◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。

[0021] 图 11 为显示了在实施例 1A-E 和比较实施例的多剂量研究中的顶部空间回收率的图,如下所描述的。顶部空间回收率如下:■-实施例 1A;◆-实施例 1B;▲-实施例 1C;X-实施例 1D;⋈-比较实施例;+-实施例 1E。

[0022] 图 12 为实施例 1A-E 的可溶浓度与 pH 的图。样品如下:■-实施例 1A;◆-实施例 1B;▲-实施例 1C;X-实施例 1D;+-实施例 1E。

[0023] 详述

[0024] 在公开和描述本发明的化合物、组合物、复合材料、物品、设备和 / 或方法之前,应理解的是,以下描述的各方面不限于具体化合物、组合物、复合材料、物品、设备、方法或用途,因为这些当然可以变化。还应理解的是,本文使用的术语仅是为了描述具体方面的目的,不意为限制。

[0025] 在本说明书中,将提及被定义成具有以下含义的许多术语:

[0026] 在整个说明书中,除非上下文另外要求,否则词语“包括 (comprise)”或变化形式诸如“包括 (comprises)”或“包括 (comprising)”将被理解为暗示包含所指整数或步骤或整数或步骤的组,但不排除任何其他整数或步骤或整数或步骤的组。

[0027] 必须注意的是,如说明书中所使用的,除非上下文另外清楚地指明,否则单数形式“一 (a)”、“一 (an)”和“该 (the)”包括复数的指代物。因此,例如,提及“一种二氧化硅材料”包括两种或更多种这样的材料的混合物,诸如此类。

[0028] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可发生或可不发生,且该描述包括其中发生该事件或情况的情形和其中不发生该事件或情况的情形。

[0029] 范围在本文中可表示为从“约”一个特定值和 / 或到“约”另一个特定值。当表示这种范围时,另一方面包括从一个特定值和 / 或到另一个特定值。类似地,当值通过使用先行词“约”表示为近似值时,应理解的是,该特定值形成另一方面。应进一步理解的是,每个范围的端点在与另一端点相关和独立于另一端点的两方面是有意义的。

[0030] 公开了可用于本公开方法和组合物的产品、可与本公开方法和组合物的产品结合使用、可用于制备本公开方法和组合物的产品、或者是本公开方法和组合物的产品的化合物、组合物和组分。本文公开了这些和其他材料,并要理解,当公开这些材料的组合、子集、相互作用、组等时,虽然可能没有明确公开这些化合物的每个不同的个体和集体组合和排列的具体参考,但每一个在本文被明确涵盖和描述。例如,如果公开和讨论了许多不同的酸化剂和碱金属硅酸盐,除非明确指明相反,则酸化剂和金属硅酸盐的每一个组合和排列被明确涵盖。因此,如果公开了一类物质 A、B 和 C 以及一类物质 D、E 和 F,并且公开了 A-D 的

物质组合实例,那么即使没有明确列举每一个,也在个体上和集体上涵盖每一个。因此,在该例中,组合 A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E 和 C-F 的每一个被明确涵盖并且应被认为由以下的公开而公开:A、B 和 C;D、E 和 F;和 A-D 的示例组合。同样,这些的任何子集或组合也被明确涵盖和公开。因此,例如,A-E、B-F 和 C-E 的亚组被明确涵盖并且应被认为由以下的公开而公开:A、B 和 C;D、E 和 F;和 A-D 的示例组合。这一观念适用于本公开的所有方面,包括但不限于制备和使用本公开组合物的方法中的步骤。因此,如果有许多可以进行的附加步骤,要理解,这些附加步骤的每一个可与所公开方法的任何具体实施方案或实施方案的组合一起进行,并且每个这种组合被明确涵盖并且应被认为是公开的。

[0031] 如本文所使用的,“平均粒度”是指按数量计 50% 的样品具有更小尺寸且按数量计 50% 的样品具有更大尺寸的粒度。

[0032] 本发明涉及包含诸如过渡金属的加合物的二氧化硅材料,其能够吸收 VSC 且因此对于减轻口臭是有用的。本发明的二氧化硅材料可被保留在嘴的口腔中,其能够在延长的时间段内吸收 VSC。

[0033] 在一方面,二氧化硅材料具有 1 至 15 微米的平均粒度且具有存在于它的至少一部分表面上的加合物。加合物存在于二氧化硅材料中的二氧化硅颗粒的表面上,使得加合物可用于与 VSC 相互作用,即,使加合物暴露。

[0034] 在另一方面,二氧化硅材料的浆体在 VSC 吸收测试(即在下文的实施例部分在标题“VSC 吸收测试”和“多剂量研究”下描述的测试)中表现出顶部空间的至少 35% 减少、45% 减少或 50% 减少。用于测定%顶部空间减少(也称作“回收率”)的特定测试是在下文在标题“多剂量研究”下描述的含水测试。

[0035] 通常,本发明的二氧化硅材料具有 1 至 15 微米的平均粒度。在另一方面,二氧化硅材料具有大于 5 微米至 15 微米或例如 8 至 15 微米的平均粒度。优选地,少于约 2% 的本发明的二氧化硅材料具有大于 44 微米的粒度。

[0036] 存在于二氧化硅材料上的加合物优选地为诸如过渡金属或后过渡金属的金属加合物。合适的金属加合物的非限制性实例包括锌、锡、铜、镉、铝及其混合物。通过在沉淀二氧化硅材料的形成过程中添加以水溶性金属盐的形式加合物,制备二氧化硅材料。可溶于酸性条件的任意金属盐将是合适的,比如金属硝酸盐、金属氯化物、金属硫酸盐及类似物。

[0037] 在另一方面,本发明的二氧化硅材料具有 1 至 15 微米的平均粒度且具有存在于它的至少一部分表面上的第一和第二加合物,其中第一和第二加合物是不同的。这样的二氧化硅材料可具有 1 至 5 微米,从大于 5 微米至 15 微米或 8 至 15 微米的平均粒度。此类二氧化硅材料的实例包括但不限于具有存在于二氧化硅的至少一部分表面上的铝和锌、铝和铜、锌和锡、镉和铜、或锡和镉加合物两者的那些二氧化硅材料。

[0038] 在另一方面,本发明的二氧化硅材料具有 1 至 15 微米的平均粒度且具有存在于它的至少一部分表面上的加合物,其中加合物按重量计以相对于作为整体的二氧化硅材料的 0.025% 至 10% 的范围内的量存在,即金属加合物重量/(金属加合物重量+二氧化硅重量)。在另一方面,加合物按重量计以相对于二氧化硅材料的 0.025% 至 5%、0.025% 至 3%、0.025% 至 2% 或 0.025% 至 1% 的范围内的量存在。在另外的方面,加合物按重量计以二氧化硅材料的 0.1% 至 10%、0.35% 至 5% 或 1% 至 3% 的范围内的量存在。

[0039] 二氧化硅材料可包括各种类型的二氧化硅,包括沉淀二氧化硅、热解法二氧化硅、硅胶及类似物。在一个特定方面,二氧化硅材料包含沉淀二氧化硅且根据以下方法来制备。将诸如硅酸钠的碱性硅酸盐的水溶液装入配备有足以保证均质混合物的混合工具的反应器中。反应器中的碱性硅酸盐溶液被预先加热至在约环境温度和 130°C 之间的温度,优选地约 50 至 100°C,且更优选地约 65°C 至约 100°C,或约 60°C 至约 90°C。碱性硅酸盐溶液可具有约 8.0 至 35wt%,比如约 8.0 至约 20wt% 的碱性硅酸盐浓度。碱性硅酸盐可以为具有约 1 至约 3.5,比如约 2.4 至约 3.4 的 SiO₂:Na₂O 比例的硅酸钠。装入反应器中的碱性硅酸盐的量为用于一批的总的硅酸盐的约 5wt% 至 100wt%。任选地,诸如硫酸钠溶液或硫酸铝 (Alum) 溶液的电解质可被添加到反应介质中。此外,如果需要,这种混合可在高剪切条件下进行。

[0040] 然后,向反应器同时添加:(1) 诸如硫酸的酸化剂或酸的水溶液;(2) 包含与反应器中的碱性硅酸盐的种类相同的碱性硅酸盐的额外量的水溶液,这样的水溶液被预先加热至约 65°C 至约 100°C 的温度。在酸化剂溶液被引入到反应器之前,将加合物化合物添加到酸化剂溶液中。以加合物化合物的摩尔数相对于酸化剂溶液升数的约 0.002 至约 0.185,优选地约 0.074 至约 0.150 的浓度,预先混合加合物化合物与酸化剂溶液。任选地,如果在加合物处理过的沉淀二氧化硅材料中需要更高的加合物浓度,可用加合物化合物的水溶液来代替酸。

[0041] 加合物化合物可以为各种金属化合物,包括诸如锌 (II) 盐、锡 (II) 盐、铁 (III) 盐、铜 (II) 盐及 Alum 的金属盐。特定实例包括氯化锌 (II)、氯化锡 (II)、硝酸铁 (III)、硝酸铜 (II) 及水合硫酸铝钾。

[0042] 酸化剂溶液优选地具有约 6 至 35wt%,比如约 9.0 至 20wt% 的酸化剂浓度。一段时间后,停止碱性二氧化硅溶液的流入,且允许酸化剂溶液的流入直到达到期望的 pH。

[0043] 允许反应器批在设定的消化温度下老化或“消化”5 分钟至 30 分钟,同时使反应器批维持在恒定的 pH 下。消化完全后,过滤反应批且用水洗涤以除去过量的副产物无机盐,直到二氧化硅滤饼的洗涤水获得小于约 2000 μ mho 的电导率。由于二氧化硅滤液的电导率与滤饼中的无机盐副产物浓度成比例,那么通过维持滤液的电导率小于 2000 μ mho,可得到诸如在滤饼中的 Na₂SO₄ 的无机盐的期望的低浓度。使二氧化硅滤饼在水中变成泥浆,且然后通过诸如喷雾干燥的任意传统的干燥技术干燥,以生产包含约 3wt% 至约 50wt% 的水分的加合物处理过的沉淀二氧化硅材料。然后,可研磨加合物处理过的沉淀二氧化硅材料,以得到在约 1 μ m 至 15 μ m 之间,1 μ m 至 5 μ m,从大于 5 μ m 至 15 μ m,或 8 μ m 至 15 μ m 的期望的粒度。

[0044] 本发明还涉及包含公开的二氧化硅材料的牙粉。如本文所使用的,“牙粉组合物”是指可用于例如通过清洁牙齿的及表面维持口腔卫生的组合物。实例包括牙膏、液体牙粉、糊剂牙粉、粉末牙粉及类似物。

[0045] 牙粉的实例为除了本发明的二氧化硅材料以外包含以下作为成分的那些牙粉:水、洗涤剂、湿润剂、粘合剂、芳香剂、粉末状磨料或其组合。牙粉制剂还可包含必须在加入牙粉制剂之前溶解的成分(例如,抗龋齿剂比如氟化钠、磷酸钠,芳香剂比如糖精)。

[0046] 本发明的二氧化硅材料可以按重量计以相对于整个牙粉组合物的 0.01 至 50%,0.01 至 30% 或 0.01 至 25% 的范围内的量存在于牙粉组合物中。如果本发明的二氧化硅材

料事实上是磨料,量可以为按重量计 0.05 至约 15%。如果加合物处理过的沉淀二氧化硅材料为粘度改进剂(增稠剂),量可以为按重量计 0.05 至约 10%。然而,本发明的二氧化硅材料可作为对减轻口臭有用的剂存在。同样地,在牙粉制剂中的量可以在上述范围之内,但材料可以不向牙粉提供任意明显的增稠度或耐磨性,但将提供减轻口臭的益处。如果需要,此类制剂还可包含硝酸钾盐,作为其它合适的脱敏材料的一个实例。

[0047] 在另一方面,牙粉组合物包含至少一种其它组分,例如非加合物处理过的沉淀二氧化硅材料的磨料、非加合物处理过的沉淀二氧化硅材料的至少一种增稠剂、至少一种溶剂、至少一种防腐剂、至少一种表面活性剂或其组合;其中本发明的二氧化硅材料作为研磨剂(abrasive agent)、增稠剂或两者存在于牙粉内。

[0048] 在一方面,公开的二氧化硅材料可作为磨料单独用于牙粉组合物中,或与本文所讨论的或本领域已知的其它研磨材料一起作为添加剂或联合磨料(co-abrasive)。许多其它传统类型的磨料添加剂可存在于本发明的牙粉组合物中。其它此类磨料颗粒包括例如沉淀碳酸钙(PCC)、磨碎的碳酸钙(GCC)、白垩、膨润土、磷酸二钙或它的二水合物形式、硅胶(单独的,和任意结构的)、沉淀二氧化硅、无定形沉淀二氧化硅(单独的,和任意结构的)、珍珠岩、二氧化钛、磷酸二钙、焦磷酸钙、氧化铝、水合氧化铝、煅烧氧化铝、硅酸铝、不溶性偏磷酸钠、不溶性偏磷酸钾、不溶性碳酸镁、硅酸锆、颗粒热固性树脂和其它合适的研磨材料。这样的材料可引入到牙粉组合物中,以调整目标制剂的抛光特性。

[0049] 除了磨料组分外,牙粉还可包含一种或更多种感官增强剂。感官增强剂包括湿润剂、甜味剂、表面活性剂、芳香剂、着色剂和增稠剂(有时也被称为粘合剂、树胶或稳定剂)。

[0050] 湿润剂起到将身体或“嘴的质地(mouth texture)”添加到牙粉中及防止牙粉干燥的作用。合适的湿润剂包括聚乙二醇(在各种各样的不同分子量下的)、丙二醇、丙三醇(甘油)、赤藓醇、木糖醇、山梨醇、甘露醇、乳糖醇及氢化淀粉水解产物,及其混合物。在特定的实施中,湿润剂以牙粉组合物的约 20wt% 至约 50wt% 的量存在,例如 40 重量%。

[0051] 甜味剂可添加到牙粉组合物(例如牙膏)中,以给予产品令人愉快的味道。合适的甜味剂包括糖精(作为糖精钠、糖精钾或糖精钙)、环己基氨基磺酸盐(作为钠、钾或钙盐)、乙酰磺胺酸钾(acesulfame-K)、奇异果甜蛋白、新橙皮苷二氢查耳酮、氨化甘草甜素、右旋糖、果糖、蔗糖、甘露糖及葡萄糖。

[0052] 表面活性剂可用于本发明的牙粉组合物中,以制备美容上更加可接受的组合物。表面活性剂优选地为清洁材料,其给予组合物清洁性能和泡沫性能。合适的表面活性剂为安全且有效量的阴离子、阳离子、非离子、两性离子、两性及甜菜碱表面活性剂,比如月桂基硫酸钠,十二烷基苯磺酸钠,月桂酰肌氨酸、肉豆蔻酰肌氨酸、棕榈酰肌氨酸、硬脂酰肌氨酸及油酰肌氨酸的碱金属盐或铵盐,聚氧乙烯失水山梨糖醇单硬脂酸酯、异硬脂酸酯和月桂酸酯,月桂基磺基乙酸钠, N-月桂酰基肌氨酸, N-月桂酰基、N-肉豆蔻酰基或 N-棕榈酰基肌氨酸的钠盐、钾盐和乙醇胺盐,烷基酚的聚氧化乙烯缩合物,椰油酰胺丙基甜菜碱(cocoamidopropyl betaine)、月桂酰胺丙基甜菜碱、棕榈基甜菜碱及类似物。月桂基硫酸钠是优选的表面活性剂。表面活性剂通常以按重量计约 0.1 至约 15%,优选地按重量计约 0.3% 至约 5%,比如按重量计约 0.3% 至约 2.5% 的量存在于本发明的口腔护理组合物中。

[0053] 芳香剂还可被添加到牙粉组合物中。合适的芳香剂包括但不限于冬绿树的油、薄荷的油、绿薄荷(spearmint)的油、黄樟的油,及丁香、肉桂、茴香脑、薄荷脑、百里酚、丁香

酚、桉油精、柠檬、橙子的油,及其它此类芳香化合物,以添加水果气味 (note)、香料气味等。这些芳香剂通常包括醛、酮、酯、酚、酸及脂肪族、芳香族和它的醇的混合物。

[0054] 可添加着色剂,以增强产品的美学外观。合适的着色剂包括但不限于由诸如 FDA 的合适的管理部门批准的那些着色剂及在欧洲食品和药品法规中列出的那些,且包括诸如 TiO₂ 的色素及诸如 FD&C 和 D&C 染料的色料。

[0055] 增稠剂在牙粉组合物中是有用的,以提供稳定牙膏使其抗相分离的凝胶状结构。合适的增稠剂包括二氧化硅增稠剂;淀粉;淀粉的甘油溶液;树胶,比如刺梧桐胶(苹婆胶)、黄蓍胶、阿拉伯胶、印度树胶、金合欢胶、黄原胶、瓜耳胶及纤维素胶;硅酸镁铝 (Veegum);角叉菜胶;海藻酸钠;琼脂;果胶;明胶;纤维素化合物,比如纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟甲基羧丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素及硫酸化纤维素;天然和合成的粘土,比如锂蒙脱石粘土;及其混合物。增稠剂或粘合剂的典型水平为牙膏组合物的约 0wt% 至约 15wt%。

[0056] 例如,对于用于牙膏组合物内有用的二氧化硅增稠剂包括作为非限制性实例的诸如 ZEODENT 165 二氧化硅的无定形沉淀二氧化硅。其它优选的(但非限制性的)二氧化硅增稠剂为 ZEODENT 153、163 和 / 或 167 及 ZEOFREE、177 和 / 或 265 二氧化硅,所有都能从 J. M. Huber Corporation 购得。

[0057] 治疗剂还可用于组合物中,以提供龋齿、牙周病和温度敏感性的预防和治疗。并非意在限制的治疗剂的实例为氟化物来源,比如氟化钠、单氟磷酸钠、单氟磷酸钾、氟化亚锡、氟化钾、氟硅酸钠、氟硅酸铝及类似物;缩合磷酸盐,比如焦磷酸四钠、焦磷酸四钾、焦磷酸二氢二钠、焦磷酸一氢三钠;三聚磷酸盐、六偏磷酸盐、三偏磷酸盐及焦磷酸盐;抗菌剂比如三氯生、双胍 (bisguanides) 比如阿来西定、氯己定和氯己定葡糖酸盐;酶,比如木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶、葡糖淀粉酶、淀粉酶、葡聚糖酶、变聚糖酶 (mutanase)、脂酶、果胶酶、鞣酸酶及蛋白酶;季铵化合物,比如苯扎氯铵 (BZK)、苄索氯铵 (BZT)、西吡氯铵 (CPC) 及度米芬;金属盐,比如柠檬酸锌、氯化锌及氟化亚锡;血根草提取物及血根碱;挥发油,比如桉油精、薄荷脑、百里酚及水杨酸甲酯;胺氟化物;过氧化物及类似物。治疗剂可以治疗上安全且有效的水平单独或组合用于牙粉制剂。

[0058] 防腐剂还可被添加到本发明的组合物中,以防止细菌生长。批准用于口腔组合物的合适的防腐剂,比如对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯及苯甲酸钠,可以以安全且有效的量添加。

[0059] 本文所公开的牙粉还可包含各种额外的成分,比如脱敏剂、愈合剂、其它龋齿预防剂、螯合 / 掩蔽剂、维生素、氨基酸、蛋白质、其它抗齿菌斑 / 抗结石剂、遮光剂、抗生素、抗酶、酶、pH 控制剂、氧化剂、抗氧化剂及类似物。

[0060] 除了上述添加剂外,水通常提供组合物的平衡。水优选地为去离子的且不含杂质的。牙粉通常将包含约 5wt% 至约 70wt% 的水,例如 5wt% 至 35wt%,比如 11wt% 的水。

[0061] 本发明的二氧化硅材料还可合并到各种其它口腔护理组合物中,包括呼吸条、树胶,比如口香糖、漱口水、口腔冲洗液 (mouth rinse)、糖膏剂(例如,锭剂、压片、硬糖等)、可食用膜、口腔喷剂 (mouthspray) 及牙齿增白条。

[0062] 还公开了用于减少在诸如口腔的包含 VSC 的气氛中的诸如硫醇的 VSC 的量的方法,所述方法通过使含 VSC 的气氛与公开的二氧化硅材料或牙粉组合物接触,从而较少气

氛中的 VSC 的水平。特定实例为减轻诸如人的受试者的口臭的方法,所述方法通过将二氧化硅材料或牙粉施用到受试者的口腔中,从而减轻受试者的口臭。如上所讨论的,鉴于 VSC 引起口臭,公开的材料和牙粉有效地减少气氛中的 VSC 水平(参见下面的实施例)并因此有效地减轻了口臭。在一方面,接受了本发明的二氧化硅材料或牙粉的受试者(例如人)有治疗需要,即,受试者患有口臭。在另外的方面,二氧化硅材料或牙粉可用于预防性治疗,即给予在施用不一定遭受口臭的受试者,诸如人。

[0063] 为了测试受试者口臭的减轻,在标题为“在含水条件下的多剂量研究”的以下测试可用于显示这样的减轻,即用从受试者的口腔收集的蒸汽样品。可选择地,还可使用诸如气味测试(smell test)法的本领域已知的方法,其中评估施用前和施用后的来自受试者的口腔蒸汽样品,以显示口臭的减轻。

[0064] 在另一方面,公开了用于减轻口臭的方法,包括以下步骤:a) 提供包含所公开的二氧化硅材料的适合于口腔施用的组合物;及 b) 将组合物施用给 VSC 存在于他们的口腔中的受试者,从而允许组合物的二氧化硅材料吸收 VSC 且转而减轻受试者的口臭。

实施例

[0065] 提出以下的实施例,以为本领域的技术人员提供如何制备和评估本文所要求保护的化合物、组合物、物品、设备和/或方法的完整公开和描述,且仅意在示例本发明且并非意在限制发明人当做他们的发明的范围。已经作出努力,以保证关于数值(例如,量、温度等)的准确性,但应考虑一些误差和偏差。除非另外说明,否则,份为重量份,温度以 $^{\circ}\text{C}$ 计或是在环境温度下,且压力为在大气压力下或接近大气压力。

[0066] 二氧化硅材料

[0067] 实施例 1A

[0068] 将 410mL 的硅酸盐 (13.3%, 1.112g/mL, 3.32MR) 添加到 2 加仑的反应器中,且在 300RPM 下的搅拌下加热至 85°C 。然后,分别以 82.4mL/min 和 24.8mL/min 同时添加硅酸盐 (13.3%, 1.112g/mL, 3.32MR) 和硫酸/氯化锌 (II) 溶液 (11.4%, 1.078g/mL 硫酸,包含 0.077mol ZnCl_2/L 酸),持续 47 分钟。47 分钟后,停止硅酸盐的流动,且用连续流动的酸将 pH 调节至 5.5。一旦 pH 到达 5.5,允许批在 90°C 下消化 10 分钟,且然后从反应器排出。过滤且用两份排出量的去离子水洗涤。样品在 105°C 下干燥过夜。一式三份制备上面的批,合并且空气研磨 (air-mill) 至约 $3.0\ \mu\text{m}$ 的平均粒度。用实施例 1A 的材料来获得图 5 和图 6。

[0069] 实施例 1B

[0070] 将 410mL 的硅酸盐 (13.3%, 1.112g/mL, 3.32MR) 添加到 2 加仑的反应器中,且在 300RPM 下的搅拌下加热至 85°C 。然后,分别以 82.4mL/min 和 24.8mL/min 同时添加硅酸盐 (13.3%, 1.112g/mL, 3.32MR) 和硫酸/氯化锡 (II) 溶液 (11.4%, 1.078g/mL 硫酸,包含 0.042mol $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{L}$ 酸),持续 47 分钟。47 分钟后,停止硅酸盐的流动,且用连续流动的酸将 pH 调节至 5.5。一旦 pH 到达 5.5,允许批在 90°C 下消化 10 分钟,且然后从反应器排出。过滤且用两份排出量的去离子水洗涤。样品在 105°C 下干燥过夜。一式三份制备上面的批,合并且空气研磨至约 $3.0\ \mu\text{m}$ 的平均粒度。用实施例 1B 的材料来获得图 7。

[0071] 实施例 1C

[0072] 将 410mL 的硅酸盐 (13.3%, 1.112g/mL, 3.32MR) 添加到 2 加仑的反应器中, 且在 300RPM 下的搅拌下加热至 85°C。然后, 分别以 82.4mL/min 和 24.8mL/min 同时添加硅酸盐 (13.3%, 1.112g/mL, 3.32MR) 和硫酸 / 硝酸铁 (II) 溶液 (11.4%, 1.078g/mL 硫酸, 包含 0.089mol Fe(NO₃)₃-9H₂O/L 酸), 持续 47 分钟。47 分钟后, 停止硅酸盐的流动, 且用连续流动的酸将 pH 调节至 5.5。一旦 pH 到达 5.5, 允许批在 90°C 下消化 10 分钟, 且然后从反应器排出。过滤且用两份排出量的去离子水洗涤。样品在 105°C 下干燥过夜。一式三份制备上面的批, 合并且空气研磨至约 3.0 μm 的平均粒度。用实施例 1C 的材料来获得图 8。

[0073] 实施例 1D

[0074] 将 410mL 的硅酸盐 (13.3%, 1.112g/mL, 3.32MR) 添加到 2 加仑的反应器中, 且在 300RPM 下的搅拌下加热至 85°C。然后, 分别以 82.4mL/min 和 24.8mL/min 同时添加硅酸盐 (13.3%, 1.112g/mL, 3.32MR) 和硫酸 / 硝酸铜 (II) 溶液 (11.4%, 1.078g/mL 硫酸, 包含 0.077mol Cu(NO₃)₂-2.5H₂O/L 酸), 持续 47 分钟。47 分钟后, 停止硅酸盐的流动, 且用连续流动的酸将 pH 调节至 5.5。一旦 pH 到达 5.5, 允许批在 90°C 下消化 10 分钟, 且然后从反应器排出。过滤且用两份排出量的去离子水洗涤。样品在 105°C 下干燥过夜。一式三份制备上面的批, 合并且空气研磨至约 3.0 μm 的平均粒度。用实施例 1D 的材料来获得图 9。

[0075] 实施例 1E

[0076] 将 67L 的硅酸盐 (19.5%, 1.180g/mL, 3.32MR) 和 167L 的水添加到 400 加仑的反应器中, 且在 30HZ 的循环下和在 60RPM 的搅拌下加热至 87°C。然后, 分别以 12.8L/min 和 3.9L/min 同时添加硅酸盐 (19.5%, 1.180g/mL, 3.32MR) 和硫酸 / alum 溶液 (17.1%, 1.12g/mL 硫酸, 包含 0.22mol Alum/L 酸), 持续 47 分钟。47 分钟后, 停止硅酸盐的流动, 且用连续流动的酸将 pH 调节至 5.5。一旦 pH 到达 5.5, 允许批在 90°C 下消化 10 分钟, 且然后排出。过滤且洗涤至 ~ 1500 μS 的电导率, 且喷雾干燥。然后, 将该批的一部分空气研磨至 ~ 3.0 μm 的平均粒度。用实施例 1E 的材料来获得图 10。

[0077] 比较实施例 (无金属加合物的二氧化硅)

[0078] 将 410mL 的硅酸盐 (13.3%, 1.112g/mL, 3.32MR) 添加到 2 加仑的反应器中, 且在 300RPM 下的搅拌下加热至 85°C。然后, 分别以 82.4mL/min 和 24.8mL/min 同时添加硅酸盐 (13.3%, 1.112g/mL, 3.32MR) 和硫酸 (11.4%, 1.078g/mL), 持续 47 分钟。47 分钟后, 停止硅酸盐的流动, 且用连续流动的酸将 pH 调节至 5.5。一旦 pH 到达 5.5, 允许批在 90°C 下消化 10 分钟, 且然后排出。过滤且用两份排出量的去离子水洗涤。样品在 105°C 下干燥过夜。一式三份制备上面的批, 合并且空气研磨至约 3.0 μm 的平均粒度。用比较实施例的材料来获得图 2- 图 4。

[0079] 用可购自 Horiba Instruments, Boothwyn, Pa 的型号 LA-930 (或 LA-300 或等价物) 激光散射仪器来测定中值粒度。

[0080] 通过元素分析, 分析实施例 1A-1E 和比较实施例的金属含量。结果显示在表 1 中。

[0081] 表 1. 实施例 1A-1E 的金属分析。

[0082]

样品	Al (%)	Fe (%)	Cu (%)	Zn (%)	Sn (%)
实施例 1A	-	-	-	1.61	-

实施例 1B	-	-	-	-	1.86
实施例 1C	-	1.50	-	-	-
实施例 1D	-	-	1.84	-	-
实施例 1E	1.18	-	-	-	-
比较实施例	-	-	-	-	-

[0083] 还评估了实施例 1A-1E 和比较实施例的物理性质。结果显示在表 2 中。

[0084] 表 2. 实施例 1A-1E 的物理性质。

[0085]

样品	AbC(cc/100g)	水分 (%)	5% pH
实施例 1A	88.0	3.4	9.1
实施例 1B	86.7	4.6	9.2
实施例 1C	77.4	5.0	9.4
实施例 1D	95.1	2.8	9.1
实施例 1E	99.5	6.3	8.8
比较实施例	109.7	3.8	8.7

[0086] 用 C. W. Brabender Instruments, Inc 的吸收仪“C”扭矩流变计来测定吸水值。将一杯二氧化硅（或硅酸盐）的大约 1/3 转移至吸收仪的混合室，且在 150rpm 下混合。然后，以 6ml/min 的速率添加水，且记录混合粉末所需要的扭矩。由于水被粉末吸收，随着粉末从自由流动的粉末变成了糊状物，扭矩将达到最大值。然后，将当达到最大扭矩时所添加的水的总体积标准化成可被 100g 的粉末所吸收的水的量。由于粉末以原样使用（之前未干燥），通过以下方程，用粉末的游离水分值来计算“水分校正的吸水值 AbC”。

[0087]

$$\text{水吸收} = \frac{\text{吸收的水(cc)} + \% \text{水分}}{(100(\text{g}) - \% \text{水分}) / 100}$$

[0088] 二氧化硅材料的 pH，包括上面报道的 5% pH，可通过任意常规的 pH 敏感电极来测定。

[0089] VSC 吸收测试

[0090] 用图 1 所示的装置评估实施例 1A-1E 和比较实施例的吸收硫醇 (CH₃SH) 的能力。

[0091] 方法涉及排空一组平行烧瓶 (250mL) 且用期望的测试气体填充它们，在这种情况下测试气体为甲硫醇 (CH₃SH, 1.09ppm, 平衡 N₂, Air Liquide America, P/N 01020002400TCL)。烧瓶 1 包含感兴趣的材料，烧瓶 2 填充氮气 (Airgas, 用于净化气体采样

注射器的 UHPG) 且烧瓶 3 为空白对照参比。

[0092] 在典型的实验中,烧瓶 1 装有 200mg 的期望的二氧化硅材料,且使所有的活塞完全打开。关闭球阀 1,且打开真空泵。当测试气体控制阀处于关闭位置时,缓慢打开球阀 1 且使整个系统排空 2 分钟。2 分钟后,关闭球阀 1 且使测试气体控制阀对氮气圆筒开放,且用氮气填充系统至 2psi。然后,将测试气体控制阀转到关闭位置,且对于总的 3 次排空和氮气净化,再重复两次这个顺序。第三次氮气净化后,关闭烧瓶 2 上的活塞,产生氮气净化烧瓶。将测试气体控制阀转到关闭位置,打开球阀 1 且使系统排空另外的 2 分钟。这时,关闭烧瓶 1 和烧瓶 3 在真空侧的活塞,接着关闭球阀 1。然后,使测试气体控制阀对测试气体圆筒开放且用测试气体填充系统至 2psi。然后,关闭烧瓶 1 和烧瓶 3 的测试气体侧的活塞,接着关闭测试气体控制阀。现在系统填充了测试气体且可以开始评估。

[0093] 在用 Gerstel 2.5-mL 顶部空间-HT 注射器 (P/N 009980-055-00) 填充起始测试气体后的 30 秒,用烧瓶 2 中的氮气进行净化。然后,从烧瓶 1 中取出 1.5mL 的顶部空间气体且注射到装配有 Restek RTK-200MS 柱 (30m x 0.32mm ID x 1 μ m df, 目录号 15654) 和 5972 系列质量选择检测器的 Hewlett Packard 5890 系列 II GC 烘箱上。以 SIM 模式运行检测器,扫描 m/z 48、47 和 45。所有其它相关 GC/MS 信息显示在表 3 中。在注入起始测试气体后,随后为对照 (烧瓶 3) 重复 2 分钟的净化和抽取循环。在研究期间,进行这种交替。然后,这些顶部空间浓度可用于产生甲硫醇与时间的曲线,且平衡点可用于产生容量。在研究的最后,打开所有的活塞,接着打开球阀 1,并使系统排空 5 分钟。

[0094] 表 3. GC/MS 运行条件

[0095]

烘箱入口温度	280°C
烘箱温度 (等温)	45°C
Gooseneck Liner	Restek P/N 20796-210.5
柱顶部压力	10psi
分流	30mL/min
载气	Helium UHP (Airgas)

[0096] 硫醇吸收结果

[0097] 用上述的硫醇吸收测试,评估实施例 1A-1E 及比较实施例。图 2-10 显示了每一个对应样品随时间的过去而得到的减少曲线。图 1 为用于测量用公开的二氧化硅材料吸收硫醇的测试装置的图。图 2 为用比较实施例得到的甲硫醇峰面积与时间的图。◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。图 3 为从使用比较实施例的重复时间研究中得到的图,其包括异常点。该图显示了甲硫醇峰面积与时间;◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。图 4 为来自使用比较实施例的另一个重复时间研究的图,其不包括异常点。该图显示了甲硫醇峰面积与时间;◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。图 5 为用实施例 1A 得到的甲硫醇峰面积与时间的图。◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。图 6 为用

实施例 1A 的重复时间研究的图。该图显示了甲硫醇峰面积与时间；◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。图 7 为用实施例 1B 得到的显示了甲硫醇峰面积与时间的图。◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。图 8 为用实施例 1C 得到的显示了甲硫醇峰面积与时间的图。◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。图 9 为用实施例 1D 得到的显示了甲硫醇峰面积与时间的图。◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。图 10 为用实施例 1E 得到的显示了甲硫醇峰面积与时间的图。◆表示剩下的百分数且■表示减少的百分数。

[0098] 参考图 2-10, 可看到实施例 1A 和实施例 1D 的样品具有最大的甲硫醇减少, 分别为 ~ 90% 和 100% 减少。剩下的样品具有以下的甲硫醇减少百分数: 实施例 1C (~ 65%), 实施例 1B (~ 54%), 实施例 1E (~ 40%) 和比较实施例 (~ 25%)。数据列出在表 4 中。

[0099] 表 4. 甲硫醇减少的数据

[0100]

样品	时间 (分钟)	样品峰面积	对照峰面积 (硫醇)	对照峰面积 (平均)	对照峰面积 (标准偏差)	对照峰面积 (RSD)	剩下的百分数 (硫醇)	减少的百分数 (硫醇)
实施例1A	0.5	16308	22275	24661	1943	7.9%	66%	34%
	4.5	10595	22790				43%	57%
	8.5	5837	26535				24%	76%
	12.5	4638	24353				19%	81%
	16.5	3361	25240				14%	86%
	20.5	2417	28134				10%	90%
	24.5	2366	23595				10%	90%
	28.5	1872	24367				8%	92%
实施例1A	0.5	18670	22708	23227	586	2.5%	80%	20%
	4.5	11462	22960				49%	51%
	8.5	7712	24586				33%	67%
	12.5	5126	23248				22%	78%
	16.5	4217	23299				18%	82%
	20.5	3206	23065				14%	86%
	24.5	2670	22801				11%	89%
	28.5	2085	23151				9%	91%
实施例1B	0.5	20525	23870	24511	1099	4.5%	84%	16%
	4.5	16244	24106				66%	34%
	8.5	14252	23700				58%	42%
	12.5	12753	23901				52%	48%
	16.5	12452	26983				51%	49%
	20.5	11452	25208				47%	53%
	24.5	10505	24133				43%	57%
	28.5	11980	24183				49%	51%
实施例1C	0.5	22471	27752	25761	1658	6.4%	87%	13%
	4.5	15083	27913				59%	41%
	8.5	12575	24816				49%	51%
	12.5	10128	25313				39%	61%
	16.5	10334	27102				40%	60%
	20.5	9083	24925				35%	65%
	24.5	9217	23193				36%	64%
	28.5	8813	25077				34%	66%
实施例1D	0.5	15350	28784	26036	2229	8.6%	59%	41%
	4.5	3166	26167				12%	88%
	8.5	794	24990				3%	97%
	12.5	615	24647				2%	98%
	16.5	213	24513				1%	99%
	20.5	118	30174				0%	100%

[0101]

实施 例 1E	24.5	0	24686	15551	370	2.4%	0%	100%
	28.5	0	24328				0%	100%
	0.5	16411	15640				106%	-6%
	4.5	11253	15326				72%	28%
	8.5	11621	15901				75%	25%
	12.5	11230	15318				72%	28%
	16.5	10506	15521				68%	32%
	20.5	10766	14918				69%	31%
比较 实施 例	24.5	10934	16101	70%	30%			
	28.5	9137	15682	59%	41%			
	0.5	21521	23690	90%	10%			
	4.5	20019	24131	84%	16%			
	8.5	20298	25764	85%	15%			
	12.5	19490	23069	82%	18%			
	16.5	17400	24560	73%	27%			
	20.5	18096	23082	76%	24%			
比较 实施 例	24.5	18148	23224	76%	24%			
	28.5	17381	23744	73%	27%			
	0.5	18074	25198	72%	28%			
	4.5	21154	25667	84%	16%			
	8.5	21011	26323	83%	17%			
	12.5	19406	25381	77%	23%			
	16.5	18609	27451	74%	26%			
	20.5	19725	24691	78%	22%			
比较 实施 例	24.5	18150	21377	72%	28%			
	28.5	18121	25426	72%	28%			

[0102] 含水条件下的多剂量研究

[0103] 如本文所描述且要求保护的,用以下研究来测量%顶部空间减少(回收率)。以允许分别通过液相吸收的甲硫醇和通过二氧化硅吸附的甲硫醇之间的差异的方式,进行含水研究。使用多剂量方案,其中重复剂量的样品浆体将允许甲硫醇的完全饱和。通过测量在每一次剂量且平衡 60 分钟后的生成物顶部空间的形成,可间接测量讨论的样品的吸附能力。

[0104] 用显示在图 1 中的相同的装置,改变测试方法以减少误差来源,所述误差可由不一致的烧瓶体积、不规则的排空和/或测试气体剂量产生。循环运行样品,一次评估两个样品,且用第三个烧瓶作为空白对照。例如,烧瓶 1 将包含测试浆体 1,烧瓶 2 将包含测试浆体 2,且烧瓶 3 将包含空白。测试后,将装置重新设置为烧瓶 1 包含空白,烧瓶 2 包含测试浆体 1 且烧瓶 3 包含浆体 2。最后的循环将为烧瓶 1 包含测试浆体 2,烧瓶 2 包含空白且烧瓶 3 包含测试浆体 1。对所有的循环求样品和对照的峰面积的平均值,且计算标准偏差和相对标准偏差(RSD)以监测测试的可靠性。

[0105] 用这种方法,评估以下样品(200mg 样品,800 μ L 蒸馏去离子水):实施例 1A、实施例 1B、实施例 1C、实施例 1D、比较实施例及实施例 1E。图 11 显示了每一个对应样品在用甲硫醇的重复剂量下得到的顶部空间回收率曲线。

[0106] 基于这个数据,实施例 1D 具有最大的甲硫醇吸附能力,在 6 剂量下防止了顶部空间的形成。在与实施例 1C 和比较实施例合并之前,实施例 1A、1B 和 1E 显示了在 2 剂量下的次佳性能。单个数据点列出在表 5 中。

[0107] 表 5. 来自多剂量研究的数据

[0108]

样品	甲硫醇的 量号	第一次循环		第二次循环		第三次循环		样品 峰面积 (平均)	对照峰 面积 (平均)	对照 峰面积 (标准 偏差)	对照 峰面积 (RSD)	顶部 回收率
		样品峰 面积	对照峰 面积 (硫醇)	样品峰 面积	对照峰 面积 (硫醇)	样品峰 面积	对照峰 面积 (硫醇)					
实施 例1A	1	499	4213	916	4586	68	4151	494	4317	235	5%	11%
	2	2535	5127	3280	4870	1135	4713	2317	4903	209	4%	47%
	3	4059	5309	3782	4969	2690	4814	3510	5031	253	5%	70%
	4	4447	5318	3981	5279	3426	4703	3951	5100	344	7%	77%
	5	4586	5344	4067	4972	3697	4838	4117	5051	262	5%	81%
	6	4386	5121	4171	4972	3887	4850	4148	4981	136	3%	83%
比较 实施 例	1	1493	4213	119	4586	1029	4151	880	4317	235	5%	20%
	2	3534	5127	1170	4870	3169	4713	2624	4903	209	4%	54%
	3	4434	5309	2576	4969	3754	4814	3588	5031	253	5%	71%
	4	4663	5318	3311	5279	3971	4703	3982	5100	344	7%	78%
	5	4893	5344	3474	4972	4102	4838	4156	5051	262	5%	82%
	6	4421	5121	3949	4972	4210	4850	4193	4981	136	3%	84%
实施 例1B	1	301	3515	473	4337	71	3670	282	3841	437	11%	7%
	2	2574	3944	1906	4601	1355	4250	1945	4265	329	8%	46%
	3	3551	4169	3006	4649	2611	4344	3056	4387	243	6%	70%
	4	3588	4126	3611	4400	3176	4207	3458	4244	141	3%	81%
	5	4075	4445	3835	4521	3440	4118	3783	4361	214	5%	87%
	6	3822	3994	3557	4380	3425	3902	3601	4092	254	6%	88%
实施 例1C	1	1688	3515	227	4337	316	3670	744	3841	437	11%	19%
	2	3418	3944	2185	4601	2138	4250	2580	4265	329	8%	61%
	3	4160	4169	3309	4649	2981	4344	3483	4387	243	6%	79%
	4	3796	4126	3534	4400	3264	4207	3531	4244	141	3%	83%
	5	4275	4445	3771	4521	3211	4118	3752	4361	214	5%	86%
	6	3984	3994	3380	4380	3466	3902	3610	4092	254	6%	88%
实施 例1D	1	0	3068	0	2906	0	3303	0	3092	200	6%	0%
	2	0	3770	0	3714	0	3708	0	3731	34	1%	0%
	3	0	3945	0	3474	0	3635	0	3685	239	6%	0%
	4	0	4108	0	4025	0	2534	0	3556	886	25%	0%
	5	0	4323	0	3869	0	3806	0	3999	282	7%	0%
	6	0	4093	0	3632	0	3908	0	3878	232	6%	0%
实施 例1E	1	718	3068	200	2906	0	3303	306	3092	200	6%	10%
	2	2718	3770	1738	3714	918	3708	1791	3731	34	1%	48%
	3	3327	3945	2762	3474	2118	3635	2736	3685	239	6%	74%
	4	3643	4108	3095	4025	2258	2534	2999	3556	886	25%	84%
	5	3530	4323	3489	3869	2569	3806	3196	3999	282	7%	80%
	6	3901	4093	3179	3632	2917	3908	3332	3878	232	6%	86%

[0109] pH 梯度研究

[0110] 观察甲硫醇和可溶性金属种类之间的关系。为了测定在哪一点释放及释放的量，进行 pH 梯度研究。方法涉及将期望实施例的浆体的 pH 调节至特定的 pH，允许平衡并分析。

[0111] 在典型的试验中，使 1g 的期望的实施例材料悬浮在期望的基质中并搅拌，且用 0.1M HCl 或 0.1M NaOH 调节溶液的 pH。在达到期望的 pH 后，允许浆体平衡 1 小时。然后，在 12,000rpm 下使浆体离心 10 分钟，且倾出上清液。用 ICP-OES 测试上清液的适当金属。

[0112] 用这种程序，评估实施例 1A-E，且结果显示在图 12 中。

[0113] 考虑到这些样品的 5% pH 都是 $\text{pH} > 8.0$, 很少或没有可溶性金属离子存在于溶液中。然而, 在约 $\text{pH} 5.0$ 下, 存在实施例 1A 和实施例 1D 的可溶性金属离子的显著释放。这也对应于 Stephen 曲线的最低点, 所述曲线标示了在开始引入碳水化合物后随着时间的过去口腔中的 pH 。实施例 1A 的应用将允许向口腔挑战后的 Zn 离子的释放, 从而抑制细菌生长或作为抗菌剂起作用。

[0114] 可对本文描述的化合物、复合材料、试剂盒、物品、装置、组合物和方法进行多种改动和改变。本文描述的化合物、复合材料、试剂盒、物品、装置、组合物和方法的其他方面将从考虑说明书和实践本文公开的化合物、复合材料、试剂盒、物品、装置、组合物和方法而明显。预期说明书和实施例被认为是示例性的。

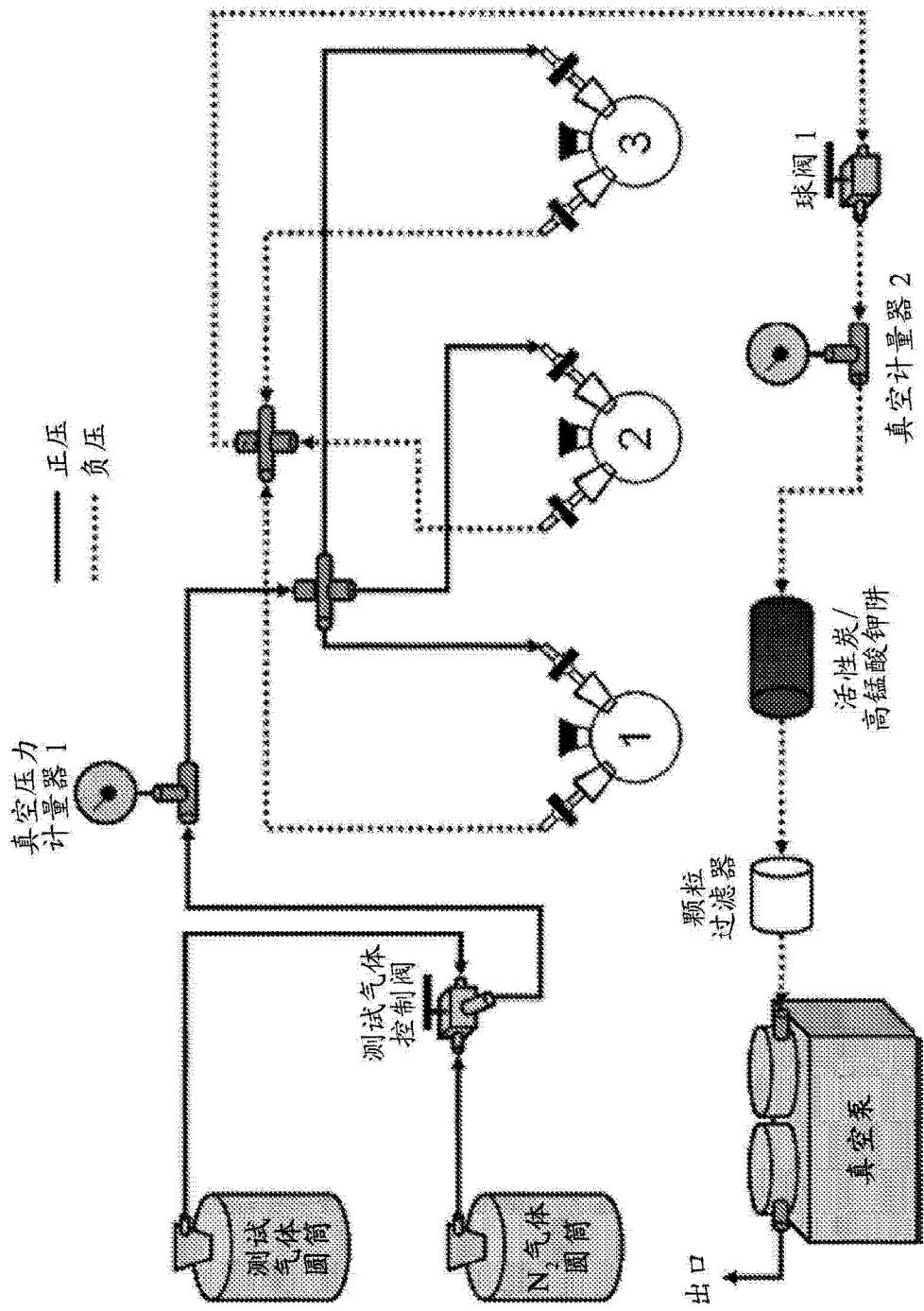


图 1

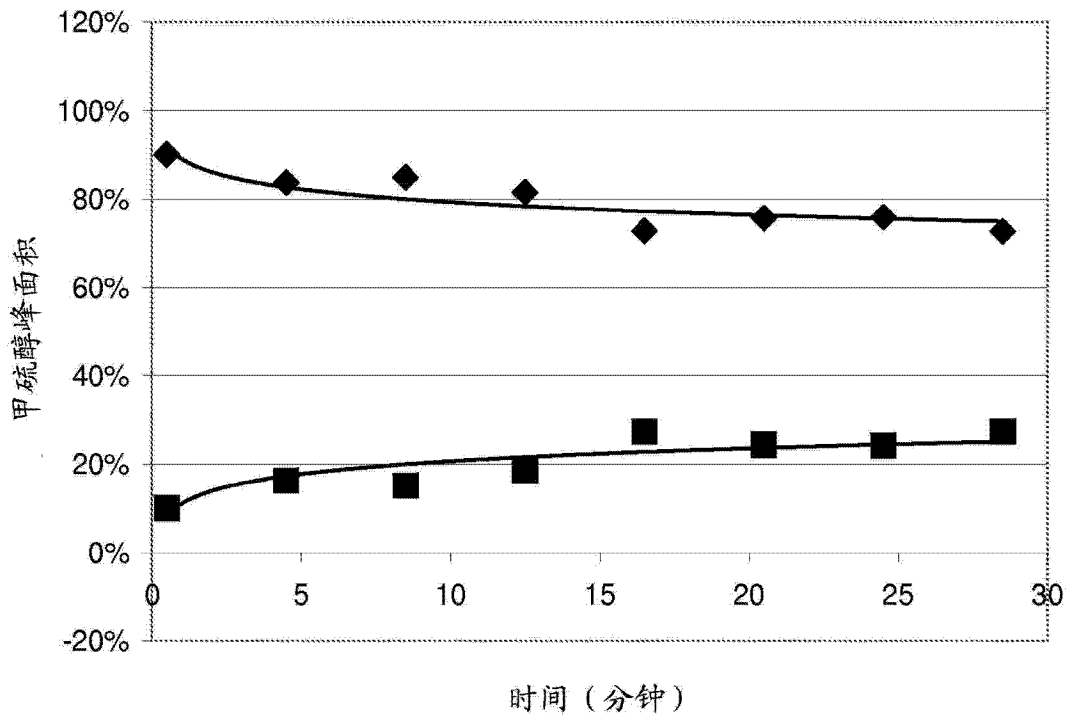


图 2

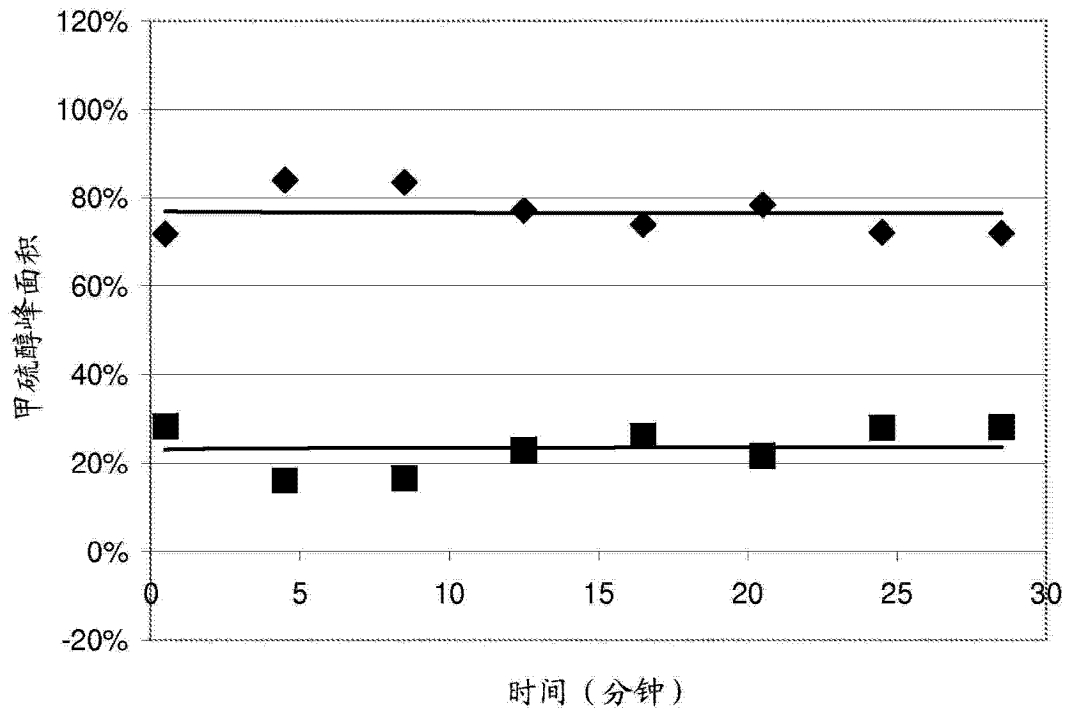


图 3

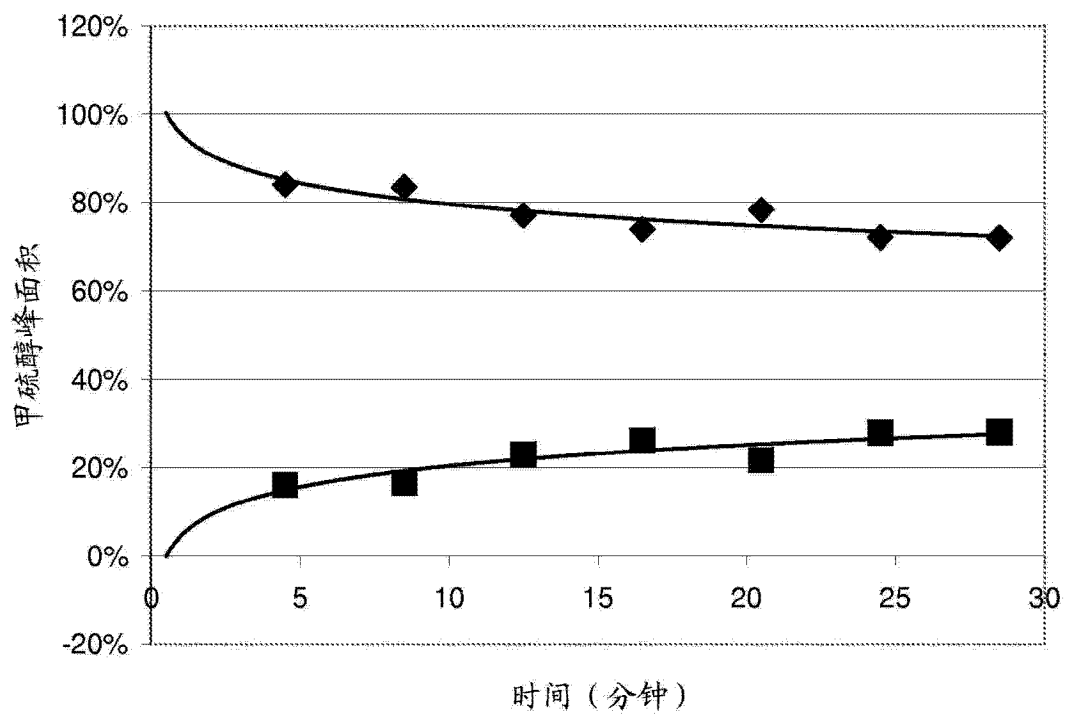


图 4

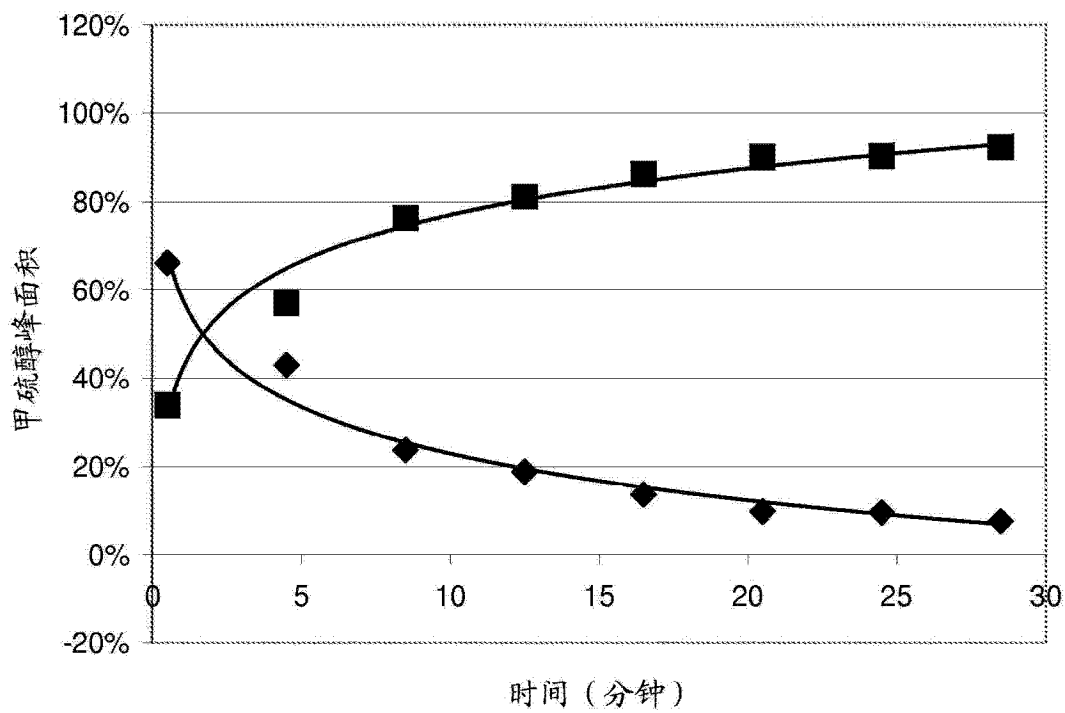


图 5

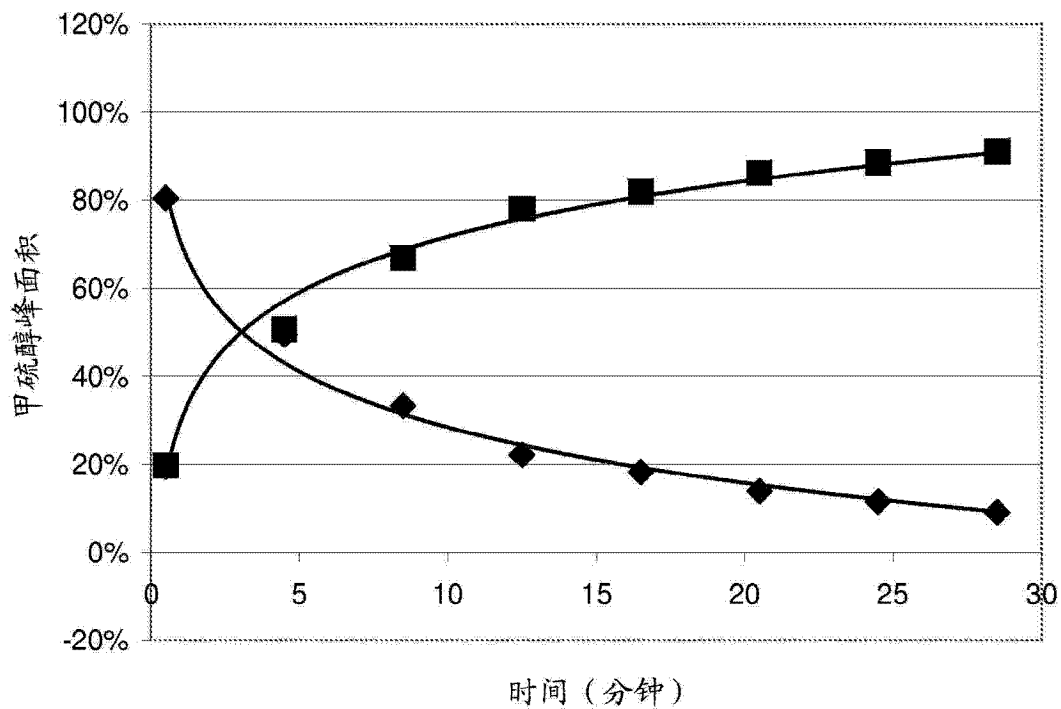


图 6

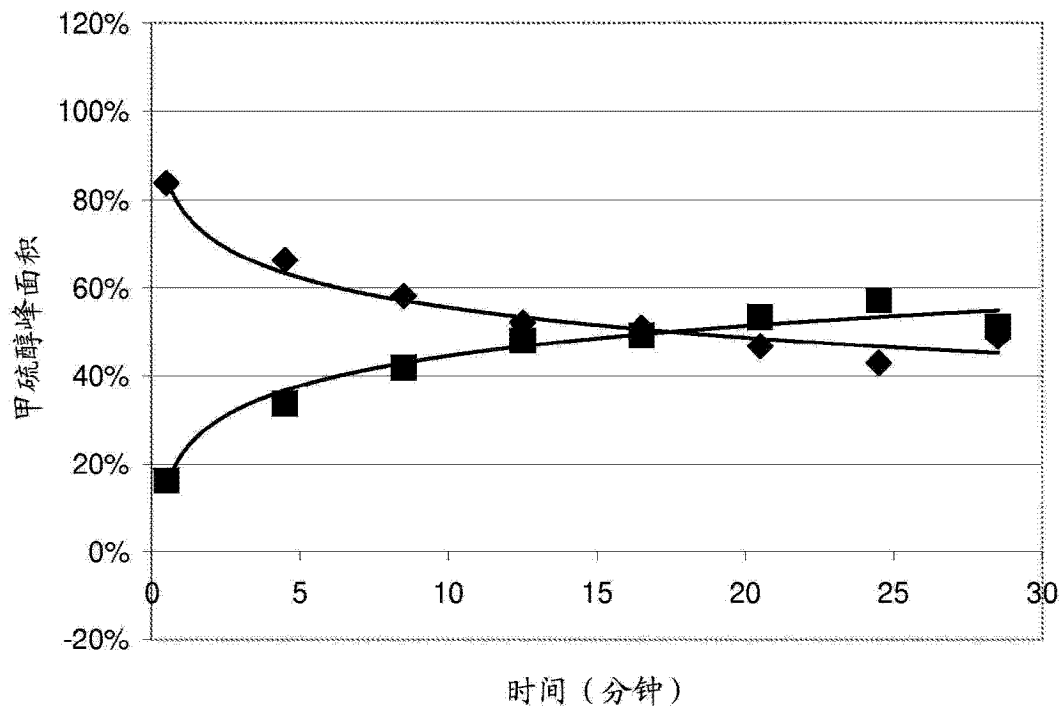


图 7

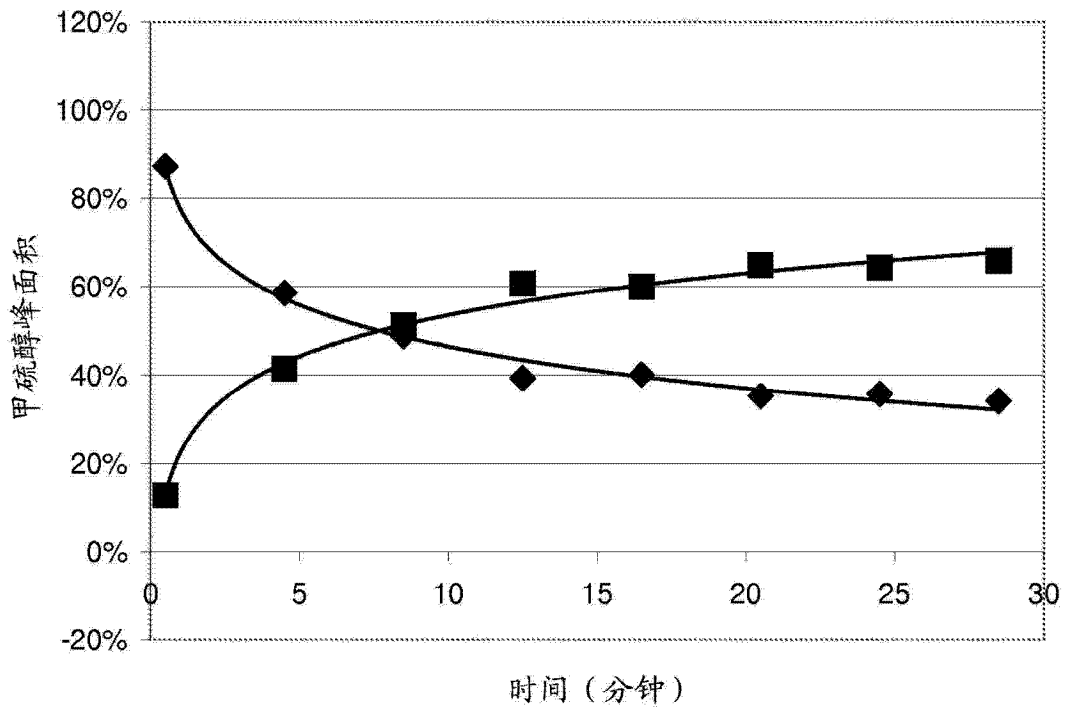


图 8

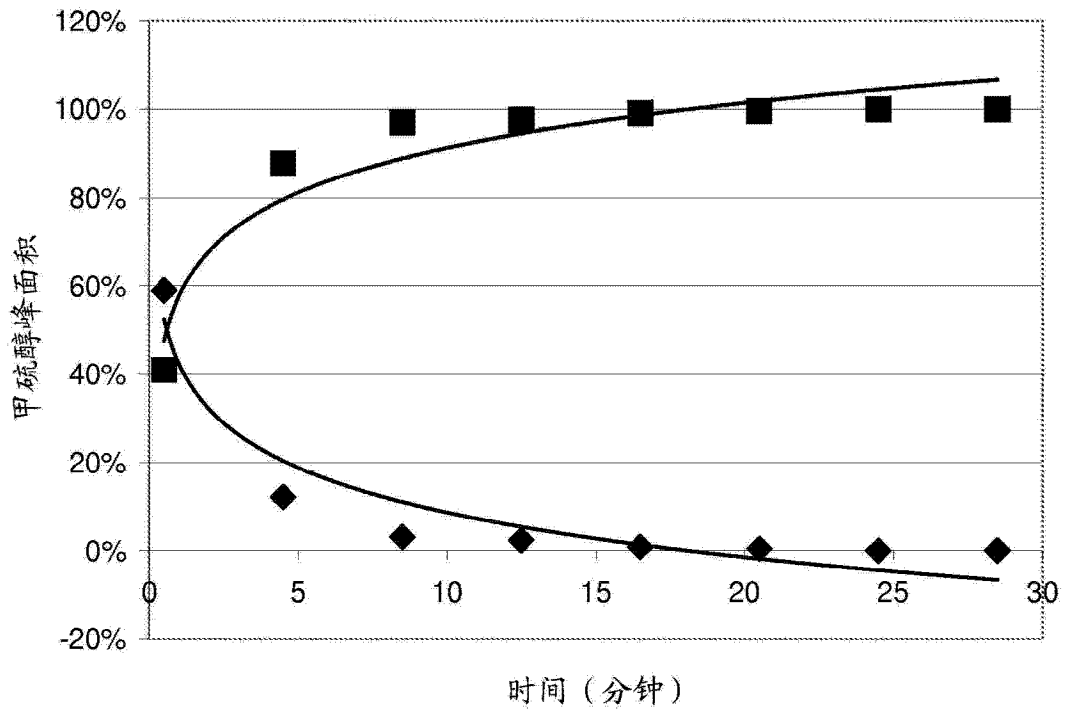


图 9

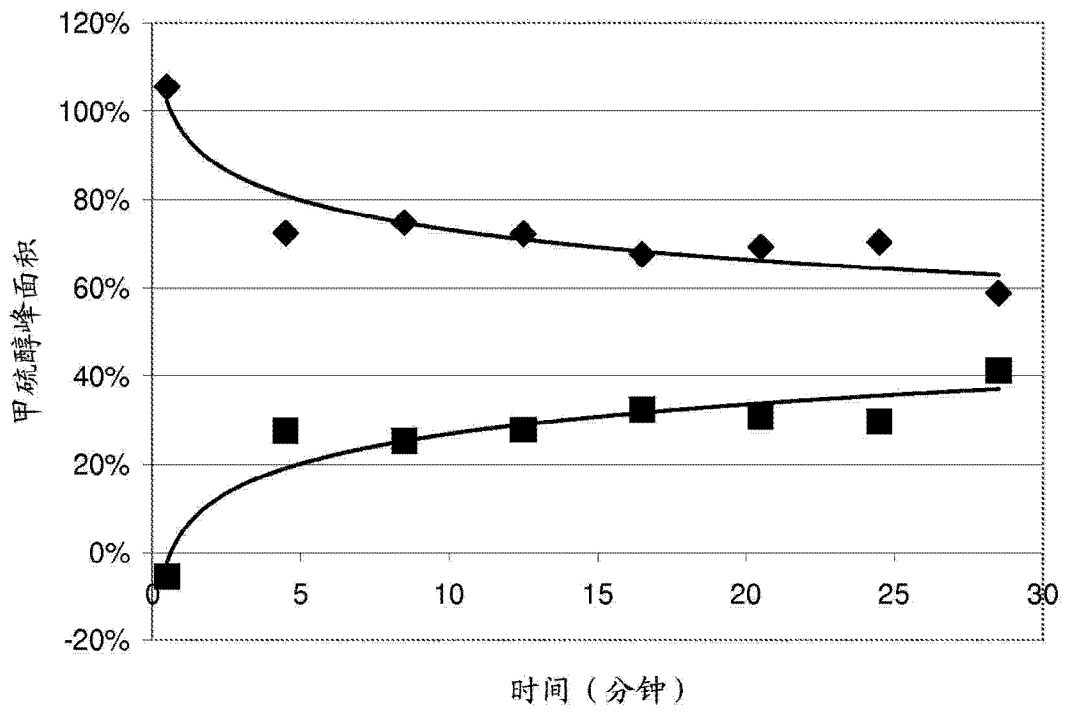


图 10

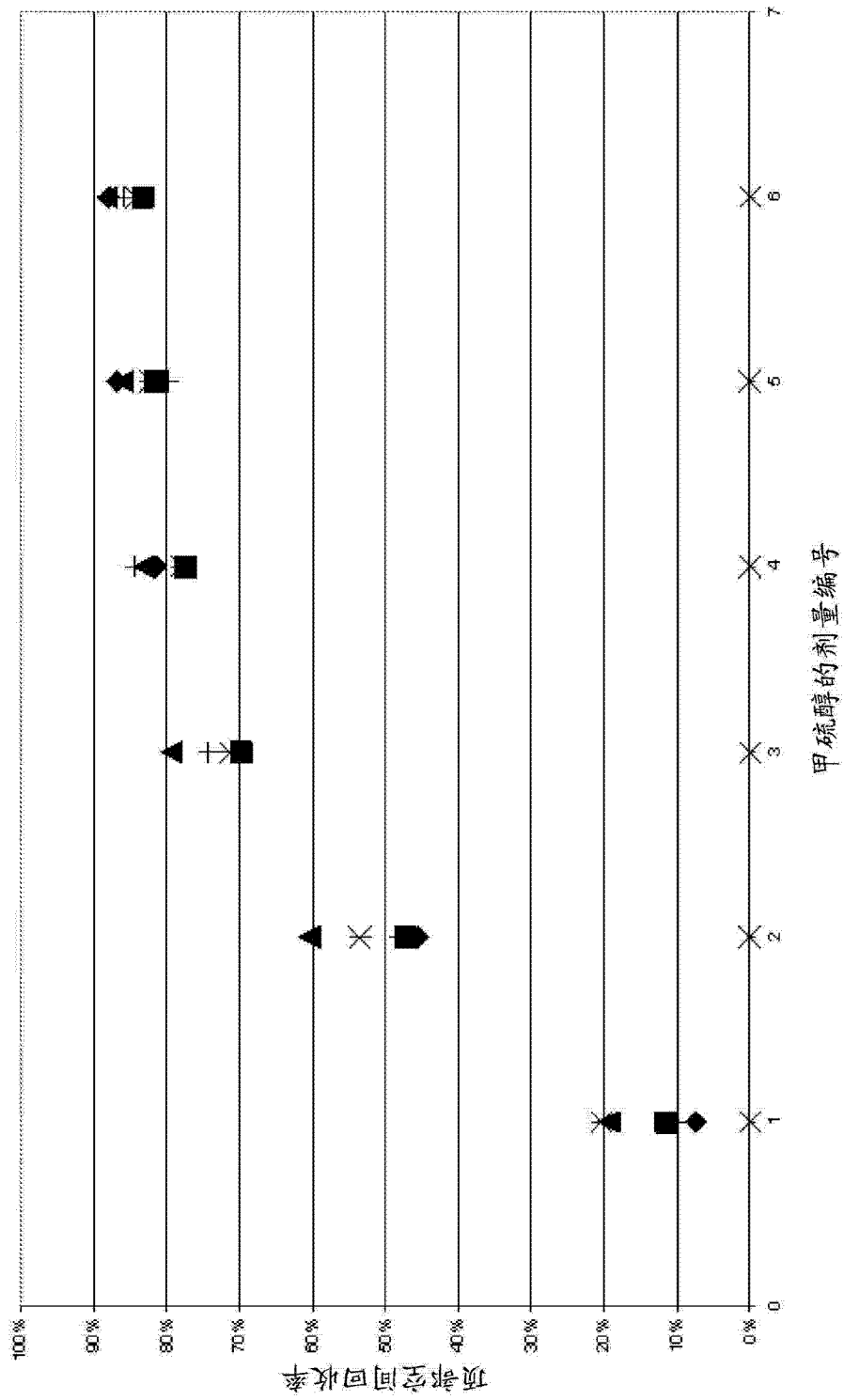


图 11

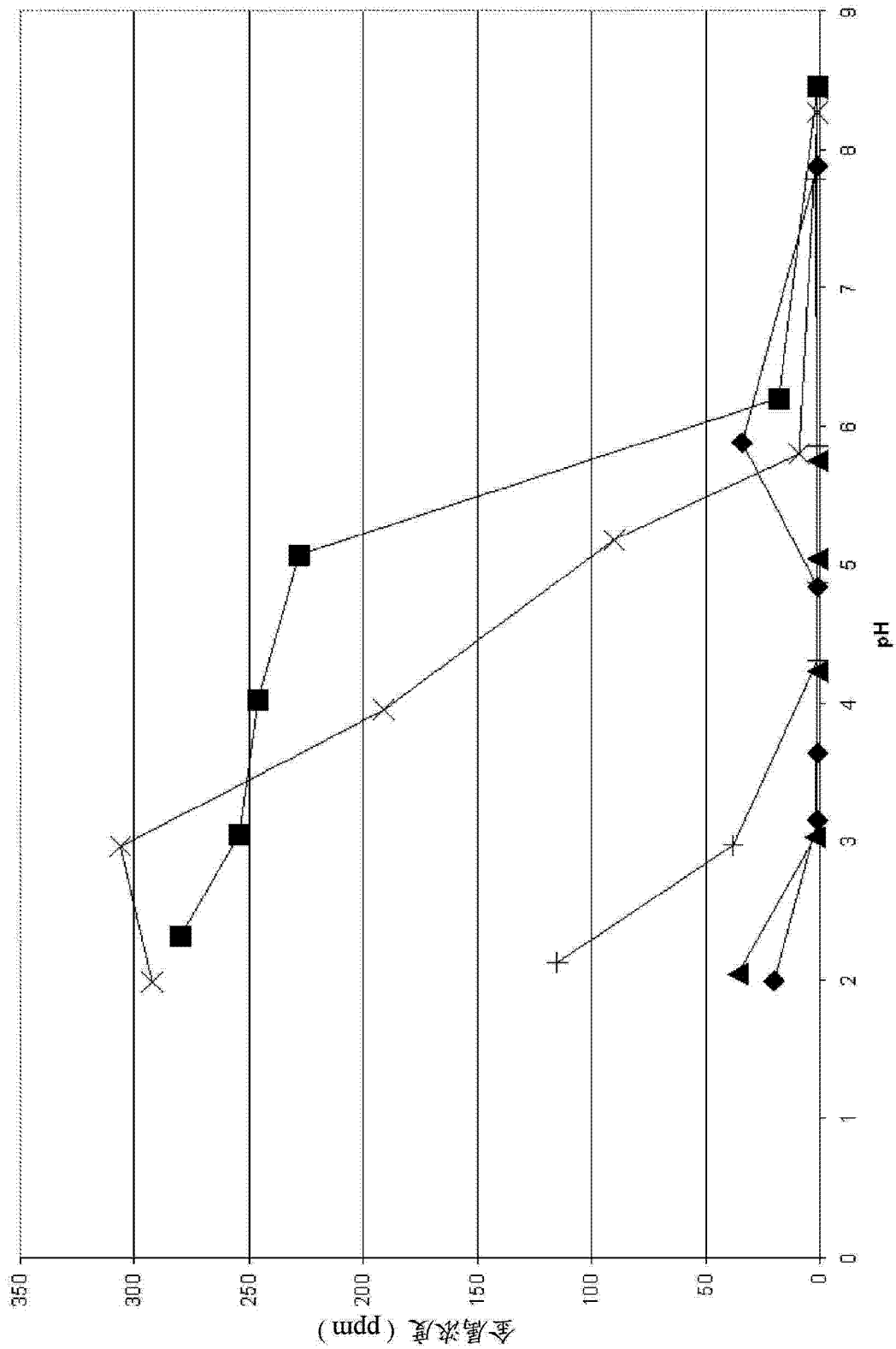


图 12