



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93121733.4

[51]Int.Cl⁵

A61K 7/16

[43]公开日 1994年11月30日

[22]申请日 93.12.30

[30]优先权

[32]92.12.30[33]US[31]998,709

[71]申请人 普罗格特-甘布尔公司

地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 M·F·卢卡科维奇

S·马节蒂

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 齐曾度

A61K 7/28

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 口用组合物

[57]摘要

口用组合物, 如口用胶。牙膏和漱口药, 它含有酶、表面活性剂、螯合剂、氟化物离子源, 其中组合物 pH 约 4.0—6.0。

权利要求书

1. 一种能提供改良的口腔清洁性能的口用组合物，包含：

- a) 安全有效量的表面活性剂；
- b) 安全有效量的酶；
- c) 安全有效量的具有钙结合系数 $10^2 - 10^5$ 的螯合剂；
- e) 安全有效量的氟化物离子源；
- d) 合适的口用载体；

其中组合物不含与氟化物离子配合的物料，其特征在于所述组合物pH在4.0 - 6.0。

2. 一种能提供改良口腔清洁性能的口用组合物，包含：

- a) 安全有效量的表面活性剂；
- b) 安全有效量的酶；
- c) 安全有效量的具有钙结合系数 $10^2 - 10^5$ 的螯合剂；
- e) 安全有效量的氟化物离子源；
- d) 合适的口用载体；

其中组合物中不含与氟化物离子配合的物料，其特征在于使所述组合物与口腔组织保持接触15秒 - 12小时。

3. 一种按权利要求1或2的口用组合物，其中表面活性剂的浓度为0.1% - 5.0%并且选自由月桂酰肌氨酸钠、烷基硫酸钠、椰子酰胺丙基甜菜碱、聚山梨酸酯20及其混合物构成的组，优选月桂酰肌氨酸钠、椰子酰胺丙基甜菜碱、烷基硫酸钠或其混合物。

4. 一种按权利要求3的口用组合物，其中酶的浓度为0.002%-

2.0%并选自由内糖苷酶、木瓜蛋白酶、葡聚糖酶、mutanase及其混合物构成的组，优选内糖苷酶或木瓜蛋白酶。

5. 一种按权利要求4的口用组合物，其中螯合剂选自由柠檬酸、碱金属柠檬酸盐、聚合的聚羧酸酯(盐)，可溶的焦磷酸盐及其混合物构成的组，优选柠檬酸和碱金属柠檬酸盐混合物。

6. 一种按权利要求5的口用组合物，其中氟化物离子源选自由氟化钠、氟化亚锡、单氟磷酸钠、氟化钾及其混合物构成的组。

7. 一种按权利要求6的口用组合物，其中进一步包含15%-70%湿润剂，该湿润剂选自由甘油和山梨糖醇及其混合物构成的组。

8. 一种按权利要求7的口用组合物，其中进一步包含磨料。

说明书

口用组合物

本发明涉及含酶、表面活性剂、螯合剂和氟化物离子源及合适的口用载体的口用组合物。

牙斑的形成是龋齿、齿龈和齿根周围疾病和牙齿脱落的首要原因。牙斑是细菌的上皮细胞、白血球、巨噬细胞和其它口腔渗出物的混合基质。细菌大约占斑基质的四分之三。任何给定的牙斑样品都能含多达400种不同的微生物。这种混合物包含需氧和厌氧两种细菌、真菌以及原生动物。在牙斑样品中还发现了病毒。

生物体和口腔渗出物的这种基质持续扩大并与位于附近的另外牙斑生长物聚结。细菌用口腔中发现的蔗糖合成果聚糖和葡聚糖,为微生物提供能量。这些葡聚糖、果聚糖和微生物形成粘性骨架供牙斑不断的增生。

牙垢是细菌斑的黄色或白色的矿化沉积物。牙垢就性质来说是无机的,主要由钙和镁和磷酸盐和碳酸钙组成。牙垢同牙斑一样以多层形式构成,而且仅仅是斑的层状细菌的矿化作用。当牙斑的蛋白-碳水化合物基质累积钙,接着结晶磷酸钙的沉淀矿化时,牙垢就会形成。一旦矿化钙形成,另外一层细菌即粘附其表面上随即形成另外一层牙斑,接着矿化钙成为牙垢。

对阻滞或停止牙斑增生的失败有害于口腔健康。牙斑的形成会导致龋齿、齿龈炎、牙周病和最终的牙齿脱落。本发明者认识到了这些

问题因而研制出一种适合预防口腔病的组合物，可防止牙齿脱落，又可使口腔处于健康状态。

使用各种试剂可清洁口腔消除牙斑和口臭已被认识一段时间了。实例包括 1972 年 10 月 3 日 Weeks 的 U.S. 3,696,191；1976 年 11 月 9 日 Vidra 等人的 U.S.3,991,177；1977 年 11 月 15 日 Colodney 的 U.S.4,058,595；Vidra 等人的 U.S.4.115,546；1979 年 2 月 6 日 Simonson 等人的 U.S.4,138,476；1979 年 2 月 20 日 Vidra 等人的 U.S.4,140,758；1979 年 5 月 15 日 Pader 的 U.S.4,154,815；1988 年 4 月 12 日 Eigen 等人的 U.S.4,737,359；1991 年 1 月 22 日 Glace 等人的 U.S.P 4,986,981；1991 年 2 月 12 日 Nesser 的 U.S.4,992,420；1991 年 3 月 19 日 Dring 等人的 U.S.5,000,939；1990 年 4 月 18 日 Kao 公司公开的公开 02/105,898，1991 年 5 月 31 日 Nippon Kotai KenKyu 公开的公开 03/128,313，和 1991 年 10 月 2 日 Lion 公司公开的公开 03/223,209；1987 年 3 月 24 日 Maurer 的 U.S.4,652,444；1988 年 2 月 16 日 Miyahara 等人的 U.S.4,725,428；1982 年 10 月 19 日 Rabussay 的 U.S.4,355,022 和 1986 年 5 月 22 日公开 Zetachron 公司 / 的 PCT 申请 W086/02831

尽管现有技术提示了使用各种预防牙斑的口用组合物，但仍然需要其它配方，它伴随提高使用者接受而提供改良的预防口腔疾病的效力。本发明者已经发现在合适的载体中，通过将钙结合系数为 $10^2 - 10^5$ 的螯合剂、表面活性剂和酶结合，在牙斑和牙垢减少方面会产生优良的清洁作用。由此本发明的目的是提供口腔保健产品和使用该方法，该产品在阻止牙斑积累和预防牙龈炎方面有效。本发明另一目的

是提供一种口腔用产品和通过减少牙斑减轻随后的牙垢形成的方法。本发明第三个目的是为消费者提供一种能清洁口腔的产品和增进口腔活力的改良方法。

根据下列详细描述，这些目的和另外的目的将变得更加明显。

本发明涉及的口腔用组合物，能在改良口腔清洁性能方面提供抗牙斑、抗牙龈炎和抗牙垢的优点；在一种组合物中包括：

- a) 安全有效量的表面活性剂；
- b) 安全有效量的酶；
- c) 安全有效量的螯合剂，该螯合剂的钙结合系数约 10^2 - 约 10^5 ；
- d) 安全有效量的氟化物离子源；
- e) 合适的口腔用载体；

其中该组合物的pH约4.0-约6.0；其中的组合物不含与氟化物离子配合的材料。

本发明还涉及用上述组合物减少牙斑、牙龈炎和牙垢的方法。

本文所有的百分比和比值均按重量计（除非另有说明）。另外，所有的测量都是在25℃下进行的（除非另有说明）。

所谓“安全有效量”，当用于本文时，意指足够以减少牙斑/牙龈炎而对口腔的组织 and 结构无害的量。

所谓术语“合适的口腔载体”，当用于本文时，意指能以安全而有效的方式使本发明组合物用于口腔的合适载体。

本发明的组合物采用适于口腔安全使用的、安全有效量的表面活性剂、酶、钙结合系数约 10^2 - 约 10^5 的螯合剂、氟化物离子源，而且在组合物中不含与适当载体中的氟化物离子配合的材料。使用时使一定量的组合物用于口腔。组合物的这个量最好能保持与口腔组织接

触大约 15 秒到约 12 小时。另外，该组合物能被无限期地留住，或实际上直到该组合物被机械过程除去为止；例如咀嚼食物或饮用液体。这种延长的与口腔组织的接触可使该组合物争取长于常规口用组合物的期限，而常规组合物在用后被刷掉或冲洗掉。

本发明所述组合物的 pH 范围约 4.0—约 6.0，优选 pH 约 4.5—约 6.0，最好的 pH 约 5.0—约 6.0。

本发明组合物基本和任选成分在下面段落予以描述：

基本成分

表面活性剂：

本发明所要求的一种基本试剂是表面活性剂或相容的表面活性剂的混合物。合适的表面活性剂是在很宽 pH 范围内相当稳定的表面活性剂，即非皂化阴离子、阳离子、非离子或两性离子表面活性剂。

合适的表面活性剂比较充分地描述于 1976 年 5 月 25 日 Agricola 等人的 U.S. 3,959,458；1976 年 2 月 10 日 Haefele 的 U.S. 3,937,807 和 1988 年 9 月 27 日 Gieske 等人的 U.S. 4,051,234 中。这些专利作为参考文献引入本文。

本文有效的优选阴离子表面活性剂包括水溶性烷基硫酸盐，在其烷基中有 10—18 个碳原子，还包括磺化脂肪酸单甘油酯的水溶性盐，所述脂肪酸具有 10—18 个碳原子。月桂基硫酸钠、月桂酰肌氨酸钠和椰子单甘油磺酸钠就是这类阴离子表面活性剂的例子，阴离子表面活性剂的混合物也可以使用。

用于本发明的优选阳离子表面活性剂被广义限定为具有一个长链的烷基脂肪族季铵化合物的衍生物，该烷基含有 8—18 个碳原子，如月桂基三甲基氯化铵；十六烷基氯化吡啶鎓；十六烷基三甲基溴化铵；二

一异丁基苯氧基乙基二甲基苄基氯化铵；椰子烷基三甲基亚硝酸铵；十六烷基氟化吡啶鎓等。优选化合物是1970年10月20日Briner等人在U.S. 3,535,421中所描述的季节铵氟化物，该文献作为参考文献引入本文，所述季节铵氟化物具有洗涤剂特性。在本文所述组合物中某些阳离子表面活性剂也能起到杀菌剂的作用。阳离子表面活性剂如洗必泰尽管用于本发明是合适的，但因为它们会沾污口腔的硬组织，所以并非优选。本技术领域的一般技术人员已了解到这种可行性，因此掺入阳离子表面活性剂时要考虑这种限制。

能用于本发明组合物的优选非离子表面活性剂广义上定义为由烯化氧基（亲水性）与有机疏水化合物缩合反应所产生的化合物，所述疏水化合物可以是脂肪族的也可以是烷基芳族的。合适非离子表面活性剂的实例包括普卢兰尼克(Pluronic)、烷基酚聚环氧乙烷缩合物、环氧丙烷和1,2-乙二胺的反应产物与环氧乙烷缩合产生的产物、脂肪族醇类、长链季铵氧化物、长链季磷氧化物、长链二烷基亚砷以及这些材料混合物的环氧乙烷缩合物。

用于本发明的优选两性离子合成表面活性剂广义描述为脂肪季铵、磷和铈化合物的衍生物，其中脂肪族基可以是直链或支链的，而且其中一个脂族取代基含有约8-18个碳原子和一个水溶性阴离子基团，例如羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。

本发明组合物中存在的表面活性剂或相溶的表面活性剂的混合物，按总组合物重量计约0.1%-约5.0%，优选约0.3%-约3.0%，最优选约0.5%-约2.0%。最适于包含在本发明组合物中的表面活性剂是：烷基硫酸钠、月桂酰肌氨酸钠、椰子酰胺丙基甜菜碱和聚山梨酸酯20，其中月桂酰肌氨酸钠是优选的；月桂酰肌氨酸钠和椰子酰胺丙基甜菜

碱混合物是最优选的。

螯合剂

螯合剂能与细菌细胞壁中的钙复合。钙的这种结合会削弱细菌细胞壁而增强细菌的溶解。然而，有可能使用对钙亲和力过高的螯合剂。这种情况会导致牙齿的脱矿质作用而与本发明的目的和意义相反。本发明者发现具有钙结合常数约 $10^2 - 10^5$ 的螯合剂能降低牙垢的形成，达到清洁的目的。

一种具有合适钙结合常数而因此适于用在本发明的优选螯合剂是柠檬酸/碱金属柠檬酸盐混合物。适用于本发明中的柠檬酸量约0.1%—约10%，优选约0.5%—约7.5%，更优选约1.0%—约6.0%。碱金属柠檬酸盐的相应量约1%—约10%，优选约2.0%—约8.0%，更优选约3.0%—5.0%。钠和钾的柠檬酸盐是优选的碱金属柠檬酸盐，而柠檬酸钠是最优选的。

另外一组适合在本发明中作螯合剂的试剂是可溶性焦磷酸盐。用于本发明组合物中的焦磷酸盐可以是任意的碱金属焦磷酸盐。具体的盐包括四碱金属焦磷酸盐、二碱金属二氢焦磷酸盐、三碱金属一氢焦磷酸盐及其混合物，其中碱金属最好是钠或钾。盐可以其水合非水合形式使用。用于本发明组合物中的有效量焦磷酸盐通常足以提供至少1.0%的焦磷酸盐离子，优选约1.5%—约6%，更优选约3.5%—约6%的这种离子。据估计，当最终产品pH确立时，焦磷酸盐离子的浓度是能提供组合物的浓度（即在合适pH下的理论量），而且除 $P_2O_7^{4-}$ 以外的其它形式的焦磷酸盐（如 $HP_2O_7^{3-}$ ）可以存在。

焦磷酸盐被详细地描述在Kirk & Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 第二版, 15 卷, Interscience 出版(1968), 该

文献作为参考文献引入本文。

还有另外一组可适用于本发明的螯合剂是阴离子聚合聚羧酸盐。这种物料为现有技术已知，使用的形式是其游离酸或部分或优选完全中和的水溶性碱金属（如钾和 优选钠）或铵盐。优选的是马来酸酐或马来酸与另外可聚合的烯属不饱和单体的1:4 - 4 : 1共聚物，优选具有分子量约30,000 - 约1,000,000 的甲基乙烯基醚（甲氧基乙烯）。这些共聚物是可买到的，例如Gantrez AN 139(M.W.500,000)、AN 119(M.W.250,000) 和优选GAF化学品公司的S-97 药物级的(M.W.70,000)。

其它可用的聚合聚羧酸盐包括如马来酸酐和丙烯酸乙酯、羟乙基异丁烯酸酯、N - 乙烯基 - 2 - 吡咯烷酮(pyrollidone) 或乙烯的1:1共聚物，后者是可买到的例如Monsanto EMA No.1103,M.W.10,000 和EMA 级61，以及丙烯酸与甲基或羟乙基异丁烯酸酯、丙烯酸甲酯或乙酯、异丁基乙烯基醚或N - 乙烯基 - 2 - 吡咯烷酮的 1 : 1 共聚物。

另外，可用的聚合羧酸酯(盐)描述于1979年2月6日Gaffar的U.S.4,138,477 和1980年1月15日Gaffar等人的 U.S.4,183,914 中，两篇专利做为参考文献引入本文，并且包括马来酸酐与苯乙烯、异丁烯或乙基乙烯基醚的共聚物、聚丙烯酸、聚衣康酸和聚马来酸，以及M.W.低至1000的硫代丙烯酸低聚物（可按Uniroyal ND-2 购得）。

通常合适的是聚合烯属或烯属不饱和羧酸，该羧酸含有活化的碳-碳烯属双键和至少一个羧基，即含一个烯属键的酸，这种键在聚合中很容易起作用，因为它在单体分子中既可处于相对于羧基的 $\alpha - \beta$ 位也可以作为末端亚甲基的部分。举例说明这种酸是丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 α - 氯代丙烯酸、巴豆酸、 β - 丙烯酰氧基丙酸、山

梨酸、 α -氯代山梨酸、肉桂酸、 β -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、 α -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、马来酸和酸酐。与这些羧酸单体可共聚的其它不同烯属单体包括醋酸乙烯酯、氯乙烯、马来酸二甲酯等。共聚物含有足以提供水溶解性的羧酸盐基团。

线性阴离子聚合聚羧酸盐成分主要是具有任选的卤原子或氧原子的烃，该烃含有以例如酯、醚和OH基形式存在的取代基和键，通常在本发明组合物中的使用重量约0.05-约3%，优选约0.05-约2%，更优选约0.1-约2%。

另外一类聚合试剂包括一种组合物，它含有取代的丙烯酰胺均聚物和/或不饱和磺酸及其盐的均聚物，特别是当聚合物基于选自丙烯酰胺基烷烃磺酸的不饱和磺酸，例如具有分子量1000-2,000,000的2-丙烯酰胺-2-甲基丙烷磺酸，描述于1989年6月27日Zahid的U.S.4,842,847中，该文献作为参考文献引入本文。

另外一类可用的聚合试剂包括聚氨基酸，尤其是含一定比例的阴离子表面活性氨基酸如天冬氨酸、谷氨酸和磷酸丝氨酸的试剂，描述于1989年9月12日Sikes等人的U.S.4,866,161中，该文献作为参考引入本文。

所有上述螯合试剂对于包含在本发明中都是合适的，然而，聚合的聚羧酸酯(盐)是优选的，而且柠檬酸和碱金属柠檬酸盐的混合物是最优选的，其中最佳为柠檬酸钠。

酶：

本发明另一个基本成分是酶或几种相容性酶的混合物。酶是生命

体系中化学反应的生物学催化剂。酶在基质上与基质结合起到形成中间体酶-基质复合物的作用。随后该复合物再转化成反应产物和释放的酶，该酶持续其特殊的酶功能。

当酶用于清洁口腔时能提供一些好处。蛋白酶分裂出的唾液蛋白能吸附在牙齿表面上并形成薄膜；得到的牙斑第一层。蛋白酶与脂酶一起通过溶解蛋白和类脂破坏了细菌，形成细菌细胞壁和膜的结构成分。葡聚糖酶破坏由细菌产生的有机骨架结构，该结构构成细菌粘着基质。蛋白酶和淀粉酶，不仅能防止牙斑的形成，而且还可借助破坏与钙结合的碳水化合物-蛋白复合物阻止牙垢的发展，防止矿化作用。

可用的酶包括任何从市场上能买得到的蛋白酶、葡聚糖水解酶、内糖苷酶、淀粉酶、mutanases、脂酶和粘多糖酶或其相容性混合物。优选的是蛋白酶、葡聚糖酶、和mutanases，最优选木瓜蛋白酶、内糖苷酶，或者葡聚糖酶和mutanase的混合物。适用于本发明的其它的酶描述于1991年3月19日Dring等人的U.S.5,000,939、1991年2月12日NeeserU.S.4,992,420、1982年10月19日Rabussay的U.S.4,355,022、1979年5月15日Pader的U.S.4,154,815、1977年11月15日Colodney的U.S.4,058,595、1976年11月9日Virida等人的U.S.3,991,177和1972年10月3日Weeks的U.S.3,696,191中，所有这些专利都作为参考文献引入本文。在本发明中的酶或一些相容性酶的混合物占约0.002%—约2.0%，优选约0.05%—约1.5%，而最优选约0.1—约0.5%。

氟化物离子源：

氟化物离子源是本发明的基本成分。加至本发明的氟化物离子源浓度按组合物重量计约0.01%—3.0%，优选约0.03%—1.0%。氟化物离子与牙釉结合由此降低牙釉在酸中的溶解度。使氟化物离子用于牙釉

可起到保护牙齿免于损坏的作用。

各种能产生氟化物离子的材料均可做为本发明组合物可溶性氟化物源使用。能产生氟化物离子材料的实例可在1970年10月20日Briner等人的U.S. 3,535,421；1989年12月5日Parran, Jr. 等人的U.S. 4,885,155和1972年7月18日Widder等人的U.S. 3,678,154中找到，后两篇专利作为参考文献引入本文。有代表性的氟化离子源包括：氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、单氟磷酸钠和许多其它氟化物。氟化亚锡和氟化钠是特别优选的，另外还有其混合物。

任选组分

除了上述基本成分以外，本发明实施方案还包括各种任选的洁牙剂组份，其中有些将在下面说明。任选组份包括例如但不限于粘合剂、起泡剂、芳香剂、甜味剂、附加抗牙斑剂、磨擦剂以及着色剂。种种任选成分进一步描述于1991年4月2日Majeti的U.S. 5,004,597；1976年5月25日Agricola等人的U.S. 3,959,458和1976年2月10日Haebele的U.S. 3,937,807中，所有这些专利均作为参考文献引入本文。

磨料：

磨光磨料也可以掺入本发明的洁牙剂组合物中，合适的磨料可以是任意的材料，但这种材料不会过分磨损牙质而且不提供能与例如任何所含氟化物离子源产生的氟化物离子沉淀或与组合物螯合剂配合的钙离子。合适的磨料包括例如二氧化硅，包括凝胶和沉淀的，不溶性聚偏磷酸钠、 β -相焦磷酸钙和树脂质磨料如脲和甲醛的颗粒缩合产物，以及其它的如1962年12月25日Cooley等人的U.S. 3,070,510中所揭示的化合物，该文献作为参考文献引入本文。磨料混合物也可使用。磨料如碳酸钙、磷酸钙和常规的焦磷酸钙对于用在本发明组合物中并

不是优选的，因为它们含有既能与包括的氟化物离子源在内的复合又可与本发明螯合剂复合的钙离子。

二氧化硅牙齿磨料，包括各种类型的，它们对于优越的牙齿清洁和磨光能产生特征性的好处而不会过分磨损牙釉或牙质。二氧化硅磨料还意外地与本发明的基本和任选成分相容。基于这些理由二氧化硅优选用于本发明。

用于本发明可磨光材料的二氧化硅磨料，以及其它磨料，通常平均粒径范围约0.1—30 微米，优选5—15微米。所涉及的二氧化硅磨料可来自沉淀二氧化硅或二氧化硅凝胶，例如在1970年3月2日Pader等人的U.S. 3,538,230和1975年6月21日Digiulio的U.S. 3,862,307中所描述的二氧化硅干凝胶，两篇专利作为参考文献引入本文。优选二氧化硅干凝胶是由W.R.Grace & Co., Davison Chemical Division 销售的商品牌号“Sylod” 。优选沉淀二氧化硅物料包括J.M.Huber 公司销售的商品牌号“Zeodent”；尤其是带有牌号“Zeodent 119”二氧化硅。这些二氧化硅磨料描述于1982年7月29日Wason的U.S. 4,340,583中，作为参考文献引入本文。

本发明描述的组合物中，磨料掺入浓度（当口用组合物是洁牙剂牙膏时），约6%—约70%，优选约15%—约30%。

芳香剂：

芳香剂也能被加到本发明的口用洁牙剂组合物中。合适的芳香剂包括冬青油、薄荷油，留兰香、黄樟油、丁子香油以及其它许多已知的芳香剂或其混合物。

甜味剂：

适用于本发明的可能的甜味剂包括天冬酰苯丙氨酸甲酯、双氧噁

噻嗪、糖精、葡萄糖、果糖和环己氨磺酸钠。芳香剂和甜味剂通常用于口用洁牙剂组合物的浓度按重量计约0.005%—约2%。

水：

水也可以在本发明的口用组合物中存在。当水用于市售口用组合物的制备时，优选的去离子水和无有机杂质的水。按本文所描述的口用组合物重量计，水一般占约10%—约50%，优选约20%—约40%，最优选约10%—约15%。水的这个量包括所加入的有效水，加上其它材料带入的水如山梨糖醇或本发明任何组分带入的水。

增稠剂：

在制备口用组合物时，有时必须加一些增稠的物料以达所要求的稠度。优选增稠剂是羧乙烯基聚合物、角叉莱胶、羟乙基纤维素和水溶性纤维素醚的盐如羧甲基纤维素钠盐和羧甲基羟乙基纤维素钠盐。天然树脂如刺梧桐、阿拉伯胶和黄蓍胶也可混入。胶体的硅酸镁铝或粉末状的二氧化硅也可用作增稠组合物的成分，以进一步改善组合物的组织。使用的增稠量按总组合物的重量计从0.5%—5.0%。

湿润剂：

在口用组合物中，还要求掺入湿润剂以防止组合物暴露在空气中时变硬。某些湿润剂还能赋予洁牙剂组合物以所要求的甜味或香味。湿润剂，以纯湿润剂计，按洁牙剂组合剂重量计一般占约15%—约70%，优选约30%—约65%。

合适的湿润剂包括食用多羟基醇，如甘油、山梨糖醇、木糖醇、1，2—丙二醇以及其它多元醇和这些湿润剂的混合物。甘油和山梨糖醇的混合物作为本发明牙膏组合物湿润剂成分是特别优选的。

粘合剂

在本发明的组合物中，粘合剂也是所要求的，因为有助于活性成分与口腔组织的粘着。合适的粘合剂包括具有有限水溶性的聚合物以及缺乏水溶性的聚合物。当唾液与本组合物混合时，这两种聚合物即在口腔软和硬组织上沉积一层薄膜。合适的有限水溶性粘合剂包括：羟乙基或丙基纤维素。缺乏水溶性的粘合剂包括：乙基纤维素、polyox树脂和硅氧烷。缺乏水溶性的粘合剂，通过使用少量的乙醇或另外的对用于口腔和人体是安全的醇掺入本发明组合物。

另外适用于本发明组合物的可能的粘合剂是分子量约 50000—约 300,000 的聚乙烯吡咯烷酮（“PVP”），合适的PVP是从GAF 化学公司购得的。

还有适用于本发明组合物的其它可用的粘合剂是Gantrez 与半合成、水溶性聚合物羧甲基纤维素（“CMC”）的混合物。优选的是 2:1-1:1(Gantrez 对CMC)的混合物。适用于混合物的Gantrez 具有 M.W.约30,000—约1000,000,可由GAF化学公司购得，而从Aqualon 公司购得的CMC具有的M.W.约90,000—约700,000。

制造方法

本发明组合物可使用在口用产品领域内通用的方法制造。

组合物的使用

本发明就其方法而论涉及向口腔施用安全有效量本文描述的组合物。当组合物是牙膏或牙胶(toothgel)时，这些量（如约0.3—约2g）在嘴内可保持约 1 5 秒—约 1 2 小时。

下列实例进一步描述和证实本发明范围内的最佳实施方案。指定的实例仅为说明的目的并不构成对本发明可能存在的不偏离本发明精神和范围的变更方案的限制。

例 1

本发明洁牙组合物含有如下所述的成分：

山梨糖醇	49.127
Carbopol 956*	0.250
黄原胶	0.425
二氧化钛	0.525
二氧化硅	20.000
柠檬酸	0.900
柠檬酸钠	5.000
月桂酰肌氨酸钠(30% 溶液)	4.000
内糖苷酶(3.2% 溶液)	6.250
氟化钠	0.243
FD&C 兰 # 1	0.050
食用香料	0.900
水	适量
糖精钠	0.130

* 羧乙烯基聚合物由B.F.Goodrich 公司以 Carbomer 956 供应。

制造洁牙剂的工艺

本发明组合物的洁牙剂制造是通过置混合槽夹套温度约 150° — 约 165° F。将湿润剂和水加至混合槽后开始搅拌。当温度达到近 120° 时加入氟化物、甜味剂、缓冲剂、着色剂和二氧化钛。预混加入磨料的增稠剂，再将这种混合物在搅拌条件下加至混合槽内。往混合物加表面活性剂后持续搅拌。将槽冷却至 120°，加芳香剂再持续混合近 5 分钟。进一步冷却混合槽到约 95° — 约 100° 再

加入酶，混合 20 分钟。组合物的 pH 在约 4.0 - 约 6.0 之间。

例 2 - 8 是本发明洁齿剂另外的例子。

例 2

山梨糖醇	54.477
Carbopol 956	0.250
黄原胶	0.425
二氧化钛	0.525
二氧化硅	20.000
柠檬酸	0.900
柠檬酸钠	5.000
月桂酰肌氨酸钠 (30% 溶液)	2.667
椰子酰胺丙基甜菜碱 (30% 溶液)	2.667
木瓜蛋白酶	0.500
氟化钠	0.243
FD&C 兰 # 1	0.050
食用香料	0.900
水	适量
糖精钠	0.130

例 3

山梨糖醇	25.672
甘油	20.000
Carbopol 956	0.250
黄原胶	0.425
二氧化钛	0.525

二氧化硅	20.000
柠檬酸	0.800
柠檬酸钠	4.200
月桂酰肌氨酸钠(30% 溶液)	4.000
椰子酰胺丙基甜菜碱(30% 溶液)	1.333
内糖苷酶(3.2% 溶液)	9.375
氟化钠	0.243
FD&C 兰 # 1	0.050
食用香料	1.000
水	适量
糖精钠	0.130

例 4

山梨糖醇	32.379
甘油	15.000
羧甲基纤维素	0.800
二氧化钛	0.525
二氧化硅	25.000
柠檬酸	0.800
柠檬酸钠	4.200
烷基硫酸钠(30% 溶液)	2.000
月桂酰肌氨酸钠(30% 溶液)	2.000
椰子酰胺丙基甜菜碱(30% 溶液)	0.333
木瓜蛋白酶	0.400
氟化钠	0.243

FD&C 兰 # 1	0.050
食用香料	1.000
水	适量
糖精钠	0.270

例 5

山梨糖醇	36.757
甘油	10.000
Corbopol 956	0.250
黄原胶	0.425
二氧化钛	0.525
二氧化硅	30.000
柠檬酸	0.600
柠檬酸钠	3.000
月桂酰肌氨酸钠 (30% 溶液)	3.333
椰子酰胺丙基甜菜碱 (30% 溶液)	1.667
木瓜蛋白酶	0.500
氟化钠	0.243
FD&C 兰 # 1	0.050
食用香料	0.900
水	适量
糖精钠	0.250

例 6

山梨糖醇	48.127
Carbopol 956	0.250

黄原胶	0.425
二氧化钛	0.525
二氧化硅	20.00
柠檬酸	0.900
柠檬酸钠	5.000
月桂酰肌氨酸钠(30% 溶液)	4.000
内糖苷酶(3.2% 溶液)	6.250
氟化钠	0.243
FD&C 兰 # 1	0.050
食用香料	0.900
水	适量
糖精钠	0.130
矿物油	1.000

例 7

山梨糖醇	54.377
Carbopol 956	0.250
黄原胶	0.425
二氧化钛	0.525
二氧化硅	20.000
柠檬酸	1.500
柠檬酸钠	4.500
月桂酰肌氨酸钠(30% 溶液)	2.667
椰子酰胺丙基甜菜碱(30% 溶液)	2.667
木瓜蛋白酶	0.500

氟化钠	0.243
FD&C 兰 # 1	0.050
食用香料	0.900
水	适量
糖精钠	0.130

例 8

山梨糖醇	61.814
Carbopol 956	0.314
黄原胶	0.534
柠檬酸	1.132
柠檬酸钠	6.291
月桂酰肌氨酸钠(30%溶液)	5.033
内糖苷酶(3.2% 溶液)	7.864
氟化钠	0.305
FD&C 兰 # 1	0.062
食用香料	1.132
水	适量
糖精钠	2.768

例 9

山梨糖醇	68.546
Carbopol 956	0.314
黄原胶	0.534
柠檬酸	1.132
柠檬酸钠	6.291

月桂酰肌氨酸钠 (30% 溶液)	3.355
椰子酰胺丙基甜菜碱 (30 % 溶液)	3.355
木瓜蛋白酶	0.629
氯化钠	0.305
FD&C 兰 # 1	0.062
食用香料	1.132
水	适量
糖精钠	0.163

例10

山梨糖醇	32.301
甘油	25.165
Carbopol 956	0.314
黄原胶	0.534
柠檬酸	1.006
柠檬酸钠	5.284
月桂酰肌氨酸钠 (30% 溶液)	5.033
椰子酰胺丙基甜菜碱 (30% 溶液)	1.677
内糖苷酶 (3.2% 溶液)	11.179
氯化钠	0.305
FD&C 兰 # 1	0.062
食用香料	1.258
水	适量
糖精钠	0.163

例11

山梨糖醇	68.420
Carbopol 956	0.314
黄原胶	0.534
柠檬酸	1.887
柠檬酸钠	5.662
月桂酰肌氨酸钠(30% 溶液)	3.355
椰子酰胺丙基甜菜碱(30% 溶液)	3.355
木瓜蛋白酶	0.629
氟化钠	0.305
FD&C 兰 # 1	0.063
食用香料	1.132
水	适量
糖精钠	0.163

在上述实例中，当表面活性剂（多种）、酶（多种）、螯合剂（多种）及其混合物用本发明公开的和描述过的类似成分取代时可获得相类结果。