



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104135992 B

(45)授权公告日 2017.03.29

(21)申请号 201280071079.6

(22)申请日 2012.03.02

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104135992 A

(43)申请公布日 2014.11.05

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.09.02

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/027523 2012.03.02

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/130104 EN 2013.09.06

(73)专利权人 高露洁-棕榄公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 费林 杨英 S.贾拉茨 徐国锋

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 赵胜宝 杨思捷

(51)Int.Cl.
A61K 8/34(2006.01)
A61K 8/37(2006.01)
A61Q 11/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2011106492 A1,2011.09.01,
WO 2011106492 A1,2011.09.01,
WO 2011106492 A1,2011.09.01,
审查员 张铮

权利要求书1页 说明书10页

(54)发明名称

口腔护理组合物

(57)摘要

本文描述了包含异丙基木兰醇;表面活性剂系统;和口腔可接受的载体的组合物,以及制备和使用所述组合物的方法。

1. 一种口腔护理组合物,所述组合物包含:
基于所述组合物的总重量以0.1%-3%的量存在的异丙基木兰醇;
口腔可接受的载体;和
表面活性剂系统,其中所述表面活性剂系统包含HLB值小于10的助表面活性剂;
其中所述异丙基木兰醇与助表面活性剂的重量比为0.1:1-2:1;且
所述助表面活性剂为丙二醇的单酯。
2. 权利要求1的组合物,其中所述助表面活性剂的HLB值为3-10。
3. 权利要求1或2的组合物,其中所述助表面活性剂的HLB值为4-8。
4. 权利要求1-3的组合物,其中所述助表面活性剂的HLB值为5或6。
5. 权利要求1-4的组合物,其中所述助表面活性剂的HLB值为6。
6. 权利要求1-5的组合物,其中所述助表面活性剂以足以使异丙基木兰醇在所述口腔可接受的载体中溶解的量存在。
7. 前述权利要求中任一项的组合物,所述组合物为牙膏形式。
8. 前述权利要求中任一项的组合物,所述组合物为漱口水形式。
9. 前述权利要求中任一项的组合物,其中所述异丙基木兰醇以抗菌有效量存在。
10. 权利要求1的组合物,其中所述丙二醇的单酯选自丙二醇单辛酸酯和丙二醇单月桂酸酯。
11. 前述权利要求中任一项的组合物在制备用于治疗口腔的疾病或病症的药物中的用途。
12. 权利要求11的用途,其中所述口腔的疾病或病症选自龋齿、牙龈炎、牙周炎、牙齿泛黄和口臭。
13. 用于治疗口腔的口腔病症的权利要求1-10中任一项的组合物。
14. 权利要求13的组合物,其中所述口腔的疾病或病症选自龋齿、牙龈炎、牙周炎、牙齿泛黄和口臭。

口腔护理组合物

[0001] 背景

[0002] 需要用于口腔护理组合物的安全和有效的抗菌和抗炎剂。木兰醇及其衍生物已证明抗口腔病原体的效力。

[0003] 然而,这些衍生物中的一些(例如,异丙基木兰醇)在水和油二者中的溶解度及其在多种表面活性剂系统中从组合物基质结晶出的强倾向限制其抗菌潜力并且不利于其在口腔护理制剂中的应用。需要既口腔可接受又能使异丙基木兰醇溶解的口腔护理组合物。

[0004] 发明概述

[0005] 在一些实施方案中,本发明提供口腔护理组合物,所述组合物包含:异丙基木兰醇;表面活性剂系统;和口腔可接受的载体。在一些实施方案中,所述表面活性剂系统包含助表面活性剂。

[0006] 本发明的一些实施方案提供本文描述的任何组合物用于治疗口腔的疾病或病症的用途。

[0007] 其它实施方案提供治疗口腔的口腔病症的方法,所述方法包括给予有需要的受试者的口腔本文描述的任何一种组合物。

[0008] 本发明人意外地发现,向包含异丙基木兰醇的组合物加入特定的助表面活性剂例如丙二醇单辛酸酯(PGC)(也称为丙二醇单辛酸酯和1,2-丙二醇单辛酸酯)大大增强其在组合物中的溶解度。

[0009] 根据下文提供的详细描述,本发明的适用性的其它领域将变得显而易见。应理解的是,详细描述和具体实施例,虽然指示本发明的优选的实施方案,但是仅用于举例说明的目的,无意用于限制本发明的范围。

[0010] 发明详述

[0011] 本发明的一些实施方案提供口腔护理组合物,所述组合物包含:异丙基木兰醇;表面活性剂系统;和口腔可接受的载体。

[0012] 在一些实施方案中,所述表面活性剂系统包含助表面活性剂。

[0013] 本文使用的术语“助表面活性剂”指用于提高表面活性剂系统的溶解能力的试剂。

[0014] 本文使用的术语“溶解有效量”指成分的量,该量可有效的使存在于口腔可接受的载体中的异丙基木兰醇的量充分溶解。

[0015] 在一些实施方案中,助表面活性剂的HLB值为约10。在一些实施方案中,助表面活性剂的HLB值小于10。在一些实施方案中,助表面活性剂的HLB值为约1-约9。在一些实施方案中,助表面活性剂的HLB值为约2-约8。在一些实施方案中,助表面活性剂的HLB值为约3-约7。在一些实施方案中,助表面活性剂的HLB值为约3-约10。在一些实施方案中,助表面活性剂的HLB值为约4-约8。在一些实施方案中,助表面活性剂的HLB值为5或6。在一些实施方案中,助表面活性剂的HLB值为约5。在其它实施方案中,助表面活性剂的HLB值为约6。在其它实施方案中,助表面活性剂的HLB值为6。

[0016] 本文使用的术语“HLB”指组分的亲水性亲油性平衡,并且为其亲水或亲油程度的度量,通过分子不同区域的计算值确定,如Griffin描述的(参见,例如,Classification of

Surface-Active Agents by 'HLB'(通过'HLB'对表面活性剂的分类)" Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1 (1949): 311)。

[0017] 在一些实施方案中,助表面活性剂以足以使异丙基木兰醇在所述口腔可接受的载体中溶解的量存在。在一些实施方案中,助表面活性剂为丙二醇的单酯。在其它实施方案中,丙二醇的单酯选自丙二醇单辛酸酯和丙二醇单月桂酸酯。在一些实施方案中,助表面活性剂为丙二醇单辛酸酯。

[0018] 在一些实施方案中,表面活性剂系统还包含HLB值大于10的表面活性剂。在一些实施方案中,HLB值大于10的表面活性剂包括但不限于十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯、甜菜碱表面活性剂。在一些实施方案中,HLB值大于10的表面活性剂为十二烷基硫酸钠。

[0019] 在一些实施方案中,HLB值大于10的表面活性剂以所述组合物重量的约0.01-约3%的量存在。在一些实施方案中,HLB值大于10的表面活性剂以所述组合物重量的约0.1-约2.5%的量存在。在一些实施方案中,HLB值大于10的表面活性剂以所述组合物重量的约0.5-约2.2%的量存在。在一些实施方案中,HLB值大于10的表面活性剂以所述组合物重量的约1-约2%的量存在。在一些实施方案中,HLB值大于10的表面活性剂以所述组合物重量的约1.5-约1.9%的量存在。在一些实施方案中,HLB值大于10的表面活性剂以所述组合物重量的约2%的量存在。在一些实施方案中,HLB值大于10的表面活性剂以所述组合物重量的约1.8%的量存在。

[0020] 在其它实施方案中,异丙基木兰醇以抗菌有效量存在。在一些实施方案中,异丙基木兰醇以所述组合物重量的约0.001-约10%的量存在。在一些实施方案中,异丙基木兰醇以所述组合物重量的约0.005-约9.5%的量存在。在一些实施方案中,异丙基木兰醇以所述组合物重量的约0.01-约9%的量存在。在一些实施方案中,异丙基木兰醇以所述组合物重量的约0.05-约7.5%的量存在。在一些实施方案中,异丙基木兰醇以所述组合物重量的约0.1-约5%的量存在。在一些实施方案中,异丙基木兰醇以所述组合物重量的约0.2-约3%的量存在。在一些实施方案中,异丙基木兰醇以所述组合物重量的约0.25-约2%的量存在。在一些实施方案中,异丙基木兰醇以所述组合物重量的约0.3-约1.5%的量存在。在一些实施方案中,异丙基木兰醇以所述组合物重量的约0.4-约1.2%的量存在。在一些实施方案中,异丙基木兰醇以所述组合物重量的约0.5-约1%的量存在。在一些实施方案中,异丙基木兰醇以所述组合物重量的约0.5%、0.7%或1%的量存在。在一些实施方案中,异丙基木兰醇以所述组合物重量的约0.1-约3%的量存在。

[0021] 在一些实施方案中,异丙基木兰醇与助表面活性剂的重量比为约0.1:1-约2:1。在一些实施方案中,异丙基木兰醇与助表面活性剂的重量比为约0.3:1-约1.5:1。在一些实施方案中,异丙基木兰醇与助表面活性剂的重量比为约0.5:1-约1.2:1。在一些实施方案中,异丙基木兰醇与助表面活性剂的重量比为约0.7:1-约1:1。在一些实施方案中,异丙基木兰醇与助表面活性剂的重量比为约0.3:1。在一些实施方案中,异丙基木兰醇与助表面活性剂的重量比为约0.5:1。在一些实施方案中,异丙基木兰醇与助表面活性剂的重量比为约0.7:1。在一些实施方案中,异丙基木兰醇与助表面活性剂的重量比为约1:1。在一些实施方案中,异丙基木兰醇与助表面活性剂的重量比为0.3:1。在一些实施方案中,异丙基木兰醇与助表面活性剂的重量比为约0.5:1。在一些实施方案中,异丙基木兰醇与助表面活性剂的重量比为约0.7:1。在一些实施方案中,异丙基木兰醇与助表面活性剂的重量比为约1:1。

[0022] 一些实施方案提供本文描述的任何实施方案的组合物用于治疗口腔的疾病或病症的用途。在一些实施方案中,口腔的疾病或病症选自龋齿、牙龈炎、牙周炎、牙齿泛黄和口臭。

[0023] 其它实施方案提供治疗口腔的口腔病症的方法,所述方法包括给予有需要的受试者的口腔本文描述的任何一个实施方案的组合物。

[0024] 在某一个实施方案中,本发明提供一种包含异丙基木兰醇和PGM的口腔护理组合物(组合物1),例如牙膏。例如,本发明提供如下的口腔护理组合物:

[0025] 1.1. 组合物1,其为牙膏形式;

[0026] 1.2. 组合物1,其为漱口水形式;

[0027] 1.3. 任何前述组合物,其中所述异丙基木兰醇以抗菌有效的浓度存在;

[0028] 1.4. 任何前述组合物,所述组合物包含抗菌有效量的异丙基木兰醇和在口腔上可接受的载体中使异丙基木兰醇有效溶解的量的丙二醇辛酸酯;

[0029] 1.5. 任何前述组合物,其中异丙基木兰醇的浓度为0.1-3%,例如,约1-2%,基于所述组合物的总重量;

[0030] 1.6. 任何前述组合物,其中异丙基木兰醇与丙二醇辛酸酯的重量比为0.1:1-2:1,例如,约0.5:1;

[0031] 1.7. 任何前述组合物,所述组合物还包含聚乙二醇,例如,PEG 600,例如,用量为0.5-5%重量,例如,相对于异丙基木兰醇,以约3:1-约30:1的比率;

[0032] 1.8. 任何前述组合物,所述组合物还包含湿润剂,例如,甘油、山梨糖醇或它们的混合物,例如,用量为约30%-70%重量,例如,30-60%,例如,约35%;

[0033] 1.9. 任何前述组合物,所述组合物还包含阴离子表面活性剂,例如,十二烷基硫酸钠,例如,用量为0.5-5%,例如,约2%;

[0034] 1.10. 任何前述组合物,所述组合物还包含有效量的氟离子来源,例如,氟化钠,例如,用量为0.1-0.5%重量,例如,约0.24%;

[0035] 1.11. 任何前述组合物,所述组合物还包含香料,例如,选自无热量甜味剂,例如,糖精、草本香料(例如,薄荷香料),和它们的组合;

[0036] 1.12. 任何前述组合物,所述组合物还包含研磨剂材料,例如,二氧化硅研磨剂、沉淀碳酸钙或它们的组合;

[0037] 1.13. 任何前述组合物,所述组合物包含以下成分:

[0038]

成分	% w/w
PEG600	1-4%, 例如, 约3%
香料	0-3%, 例如, 约1%
异丙基木兰醇	0.5-3%, 例如, 约0.5%
丙二醇单辛酸酯(PGC)	0.5-3%, 例如, 约1%
甘油	10-30%, 例如, 约18%
山梨糖醇	10-30%, 例如, 约18%
糖精钠	0.1-0.7%, 例如, 约0.3%
氟化钠	0.1-0.7%, 例如, 约0.24

十二烷基硫酸钠(SLS)	1-3%, 例如, 约1.8%
水	合适的稠度所需的, 例如, 约22-88%
研磨剂二氧化硅	0-30%, 例如, 约22%
黄原胶	0.1-1.0%, 例如, 约0.4%
羧甲基纤维素钠	0.1-5%, 例如, 约1%
二氧化钛	0.1-1.0%, 例如, 约0.5%

[0039] 1.14. 一种组合物, 其通过或可通过将任何前述组合物中所述的成分组合得到。

[0040] 1.15. 任何前述组合物, 所述组合物为选自以下的形式: 漱口水、牙膏、牙齿凝胶、牙粉、不含研磨剂的凝胶、摩丝、泡沫、口喷雾剂、锭剂、经口片剂、牙科用器具和宠物护理产品。

[0041] 在其它实施方案中, 本发明提供一种治疗、预防或控制口腔的疾病或病症(例如口中的细菌感染或炎性病症, 例如牙龈炎)的方法, 所述方法包括向有需要的患者的口腔施用本发明的口腔护理组合物, 例如, 组合物1(以及下列等等)。在一些实施方案中, 口腔的疾病或病症包括牙齿、口腔粘膜、牙龈或舌的疾病或病症。这样的疾病或病症包括龋齿、牙龈炎、牙周炎, 以及美容性病症例如泛黄和恶臭。

[0042] 在再一个实施方案中, 本发明提供组合的异丙基木兰醇和丙二醇辛酸酯在制备口腔护理组合物(例如, 组合物1以及下列等等)中的用途, 所述组合物用于治疗、预防或控制口腔的疾病或病症的此类方法中。

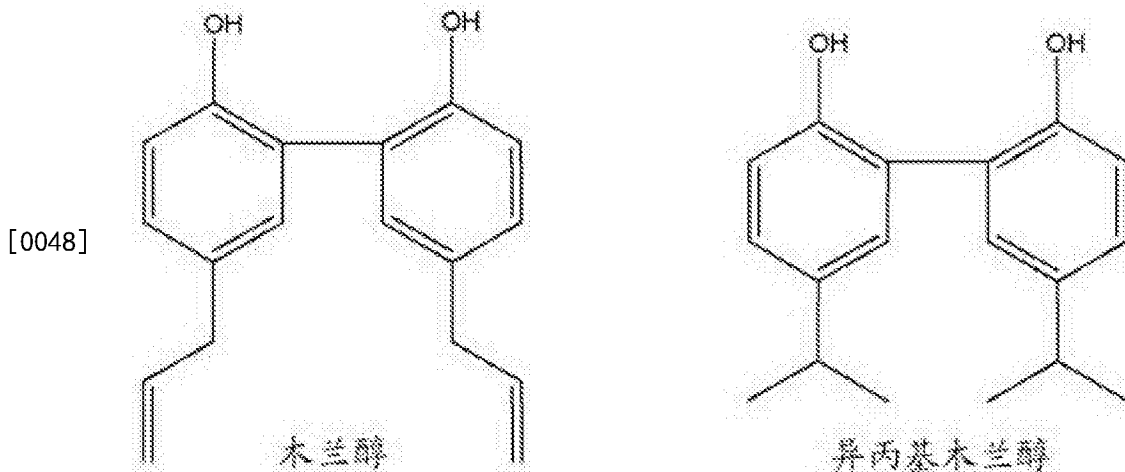
[0043] 在一些实施方案中, 本发明的化合物和组合物通常可根据本领域技术人员已知的方法制备, 例如, Alexakis报道的那些(Alexakis等人, J. Org. Chem. 69: 5660-5667 (2004))。

[0044] 在其它实施方案中, 本发明提供一种制备口腔护理组合物(例如, 组合物1(以及下列等等))的方法, 所述方法包括将丙二醇辛酸酯和异丙基木兰醇与口腔上可接受的载体混合。

[0045] 通过提供以下的口腔用组合物, 本发明实施方案的方法和组合物赋予优于现有技术组合物的优点: 该组合物充分溶解、安全并且对哺乳动物受试者中的细菌感染和/或炎症高度有效。

[0046] 在一些实施方案中, 组合物还包含选自以下的活性化合物: 木兰醇、四氢木兰醇、丁基木兰醇、和厚朴酚、四氢和厚朴酚、三氯生、地莫匹醇、氯化十六烷吡啶、~~鎓~~、锌离子来源、亚锡离子来源、抗炎剂、植物性药剂和它们的两种或更多种的组合。

[0047] 木兰醇(5,5'-二烯丙基-联苯-2,2'-二酚)为一种在厚朴木兰(木兰属(*Magnolia officinalis*))的树皮中发现的生物活性化合物。异丙基木兰醇(5,5'-二异丙基-2,2'-二羟基联苯酚)为具有抗菌和抗炎性质的木兰醇的合成的类似物, 其具有如下所示的结构:



[0049] 本文使用的术语“口腔上可接受的”指在所需的水平下，在口中使用是安全的。通常，本发明的组合物的所有组分为口腔上可接受的。

[0050] 在整个本说明中使用的表述“载体”或“含水载体”或“口腔上可接受的载体”表示用于本文使用的任何安全和有效的材料。这样的材料包括水、溶剂等，其可含有湿润剂，例如甘油、山梨糖醇、木糖醇等。载体或口腔上可接受的载体还可包括另外的洁齿剂组分，例如增稠剂、离子活性成分、缓冲剂、防牙结石剂、研磨抛光材料、过氧化物来源、碱金属碳酸氢盐、表面活性剂、二氧化钛、着色剂、香料系统、甜味剂、抗微生物剂、草本剂、脱敏剂、色斑降低剂和它们的混合物。

[0051] 用于本发明的口腔上可接受的载体包括用于制备牙膏、牙粉、预防用糊膏、漱口水、锭剂、胶、珠粒等的常规的和已知的载体，并且在下文中更充分地描述。优选口腔上可接受的载体不引起刺激、肿胀或疼痛，并且通常不产生过敏性或不幸的反应，例如胃部不适、恶心或眩晕。具体的载体组分的选择取决于期望的产品形式，包括洁齿剂、牙膏、牙粉、预防用糊膏、漱口水、锭剂、胶、凝胶、涂剂、糖果等。

[0052] 在本发明中，术语“漱口水”指基本上为液体特性的口腔用组合物，例如含漱剂、喷雾剂或冲洗剂。在这样的制剂中，口腔上可接受的载体通常具有包含水或水和醇混合物的水相。此外，在各种实施方案中，口腔用载体包括湿润剂和表面活性剂，如以下描述的。通常，水与醇的重量比在1:1-20:1量的范围，优选3:1-10:1，更优选4:1-6:1。在这种类型的制剂中，水-醇混合物的总量通常为制剂的70-99.9%的量。在各种实施方案中，醇通常为乙醇或异丙醇。

[0053] 如本领域技术人员认识到的，本发明的口腔上可接受的载体还可包含多种本领域技术人员已知的其它常规的活性成分，包括抗斑剂、增白剂、抗菌剂、牙垢控制(防牙结石)剂、防龋齿剂、敏感性试剂等。优选，载体不显著降低异丙基木兰醇的效力。

[0054] 本发明的口腔用组合物的这样的液体和其它制剂的pH通常为4.5-10。可使用酸(例如，柠檬酸或乙酸)或碱(例如，氢氧化钠)控制pH或用(例如，柠檬酸钠、乙酸钠、碳酸钠或碳酸氢钠、磷酸氢二钠或磷酸二氢钠)缓冲。

[0055] 在各种实施方案中，含水口腔用组合物(例如，漱口水)含有湿润剂。湿润剂通常为湿润剂(例如甘油和山梨糖醇)和多元醇(例如己二醇或聚乙二醇)的混合物，尽管除了其用于增强活性成分的溶解度以外，使用聚乙二醇作为湿润剂是任选的。漱口水的湿润剂含量通常在5-40%范围，优选10-30%。

[0056] 适用于本发明的组合物的表面活性剂包括阴离子、非离子和两性离子表面活性剂。表面活性剂通常以0.01%–5%的量,优选0.5%–2.5%的量存在于本发明的含水口腔用组合物中。

[0057] 本发明的口腔用组合物可任选包含其它材料,例如,清洁剂、矫味剂、甜味剂、粘着剂、表面活性剂、泡沫调节剂、研磨剂、pH改性剂、湿润剂、保湿剂、口感剂、着色剂、研磨剂、防腐剂、氟离子来源、唾液刺激剂、软化剂、粘度调节剂、稀释剂、乳化剂、营养物质和它们的组合。可加入到口腔用组合物中的各种组分包括,例如,甜味剂例如糖精或糖精钠、醇例如乙醇、氟离子来源例如氟化钠、以及甘油、山梨糖醇、聚乙二醇、泊洛沙姆聚合物例如 POLOXAMER® 407、PLURONIC® F108(均可得自BASF Corporation)、烷基聚糖苷(APG)、聚山梨醇酯、PEG40、蓖麻油、薄荷醇等。应理解的是,虽然以上种类的材料中的每一种的通用特性可不同,但是可存在一些共同的特性,并且任何给定的材料在这类材料的两种或更多种内可用于多个目的。优选,选择与在木兰提取物中发现的活性成分或其合成类似物相容,并且与组合物的其它成分相容的此类载体材料。

[0058] 在本文可用的那些中,香料包括可操作以增强组合物的味道的任何材料或材料的混合物。可使用任何口腔上可接受的天然或合成的香料,例如矫味油、矫味醛、酯、醇、类似的材料和它们的组合。香料包括香草醛、鼠尾草、牛至属植物、欧芹油、留兰香油、肉桂油、冬青油(水杨酸甲酯)、胡椒薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉树油、柑橘油、水果油和精油包括衍生自柠檬、橙子、酸橙、柚子、杏、香蕉、葡萄、苹果、草莓、樱桃、菠萝等的那些、豆子-和坚果-衍生的香料例如咖啡、可可粉、可乐、花生、杏仁等、吸附的和包封的香料和它们的混合物。还包括在本文的香料中是在口中提供香味和/或其它感觉效果(包括凉爽或温暖效果)的成分。这样的成分包括薄荷醇、乙酸薄荷酯、乳酸薄荷酯、樟脑、桉树油、桉叶油素、茴香脑、丁香酚、肉桂、~~噁~~烷酮(oxanone)、[α]-紫罗兰酮、羟甲基茴香脑(propenyl guaiethol)、百里酚、里哪醇、苯甲醛、肉桂醛、N-乙基-对-孟烷-3-甲酰胺(carboxamine)、N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺、3-1-甲氧基丙烷-1,2-二醇、肉桂醛甘油乙缩醛(CGA)、甲酮(methone)甘油乙缩醛(MGA),和它们的混合物。一种或多种香料任选以0.01%–5%的总量存在,任选在各种实施方案中,为0.05–2%、0.1%–2.5%和0.1–0.5%。

[0059] 在本文可用的那些中,甜味剂包括葡萄糖、聚葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、糊精、干燥的转化糖、甘露糖、木糖、核糖、果糖、左旋糖、半乳糖、玉米糖浆、部分水解的淀粉、氢化淀粉水解产物、山梨糖醇、甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、异麦芽酮糖(isomalt)、阿司帕坦、纽甜、糖精和它们的盐、三氯蔗糖、基于二肽的强甜味剂、甜蜜素、二氢查尔酮和它们的混合物。

[0060] 口感剂包括在本发明的组合物的使用期间赋予期望的质地或其它感觉的材料。

[0061] 在本文可用的那些中,着色剂包括颜料、染料、色淀和赋予特定的光泽或反射性的试剂例如珠光剂。在各种实施方案中,着色剂可操作以在牙齿表面上提供白色或浅色涂层,以用作已被组合物有效接触的牙齿表面上的位置指示器,和/或改变外观,特别是组合物的颜色和/或不透明度,为消费者增强吸引力。可使用任何口腔上可接受的着色剂,包括FD&C染料和颜料、滑石、云母、碳酸镁、碳酸钙、硅酸镁、硅酸铝镁、二氧化硅、二氧化钛、氧化锌、红色、黄色、褐色和黑色铁氧化物、氰亚铁酸铁铵(ferric ammonium ferrocyanide)、锰紫、群青、涂二氧化钛的云母、氯化铋,和它们的混合物。一种或多种着色剂任选以0.001%–20%的总量存在,例如0.01%–10%或0.1%–5%。

[0062] 在一些实施方案中,本发明的口腔护理组合物可包含任选的研磨剂,例如可用作抛光剂。可使用任何口腔上可接受的研磨剂,但是应选择研磨剂的类型、细度(粒度)和量,使得在组合物的正常使用中牙釉质不会被过度磨损。合适的任选的研磨剂包括二氧化硅,例如沉淀二氧化硅或与氧化铝混合的形式、不溶性磷酸盐、碳酸钙,和它们的混合物。在不溶性磷酸盐中,可用作研磨剂的有正磷酸盐、聚偏磷酸盐和焦磷酸盐。说明性实例为二水合正磷酸二钙、焦磷酸钙、磷酸三钙、聚偏磷酸钙和不溶性聚偏磷酸钠。

[0063] 在一些实施方案中,本发明的组合物任选包含牙垢控制(防牙结石)剂。在本文可用的那些中,牙垢控制剂包括这些试剂中任一种的盐,例如它们的碱金属和铵盐:磷酸盐和聚磷酸盐(例如焦磷酸盐)、聚氨基丙磺酸(AMPS)、聚烯烃磺酸盐、聚烯烃磷酸盐、二磷酸盐例如氮杂环烷烃-2,2-二磷酸盐(例如,氮杂环庚烷-2,2-二磷酸)、N-甲基氮杂环戊烷-2,3-二磷酸、乙烷-1-羟基-1,1-二磷酸(EHDP)和乙烷-1-氨基-1,1-二磷酸盐、膦酰基烷烃羧酸。可用的无机磷酸盐和聚磷酸盐包括磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和磷酸三钠、三聚磷酸钠、四聚磷酸钠、焦磷酸单钠、焦磷酸二钠、焦磷酸三钠、焦磷酸四钠、三偏磷酸钠、六偏磷酸钠和它们的混合物。

[0064] 在其它实施方案中,本发明的口腔用组合物任选包含氟离子来源,例如,可用作防龋齿剂。可使用任何口腔上可接受的氟离子来源,包括氟化钾、氟化钠和氟化铵和单氟磷酸盐、氟化亚锡、氟化锶、氟化胺例如olaflyur (N'-十八烷基三亚甲基二胺-N,N,N'-三(2-乙醇)-二氢氟酸盐),和它们的混合物。一种或多种氟离子来源任选以向口腔用组合物提供临床有效量的可溶性氟离子的量存在。

[0065] 在其它实施方案中,本发明的口腔用组合物任选包含唾液刺激剂,例如,可用于改善口干。可使用任何口腔上可接受的唾液刺激剂,包括但不限于食品酸,例如柠檬酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸、抗坏血酸、己二酸、富马酸和酒石酸,和它们的混合物。一种或多种唾液刺激剂任选以唾液刺激有效的总量存在。

[0066] 在又其它实施方案中,本发明的口腔用组合物任选包含营养物质。合适的营养物质包括维生素、矿物质、氨基酸和它们的混合物。维生素包括维生素C和D、硫胺素、核黄素、泛酸钙、烟酸、叶酸、烟酰胺、维生素B6、维生素B12、对氨基苯甲酸、生物类黄酮和它们的混合物。营养补充剂包括氨基酸(例如L-色氨酸、L-赖氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、左卡尼汀和L-卡尼汀)、抗脂肪肝剂(例如胆碱、肌醇、甜菜碱和亚油酸),和它们的混合物。

[0067] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗与口腔细菌的存在关联的病症的方法,所述方法包括根据任何上述实施方案提供口腔用组合物,和向哺乳动物受试者的口腔施用该口腔用组合物。在一些实施方案中,所述方法包括重复多次施用组合物,直至在受试者中实现期望的抗菌和/或抗炎效果。

[0068] 本文提及的口腔组织的“炎症”通常指由创伤或组织破坏引发的局部的保护性响应,其用于破坏、稀释或隔绝有害的试剂和受损害的组织二者。在急性形式中,其特征为疼痛、发热、发红、肿胀和失去功能。慢性炎症为缓慢的过程,主要特征为形成新的结缔组织。慢性炎症通常是急性炎症的继续或延长的低级别形式的炎症(例如与牙周炎或牙龈炎关联的炎症),并且通常引起永久的组织破坏。在组织学上,炎症涉及一系列复杂的事件,包括小动脉、毛细血管和小静脉膨胀,提高的渗透性和血流;渗出液体,包括血浆蛋白质,和白细胞迁移至炎性场所。炎症相应于增强水平的促炎细胞介质,或者从细胞释放的物质,例如,作

为抗原与抗体的相互作用的结果或通过敏感的淋巴细胞对抗原的作用。

[0069] 在各种实施方案中,使用适当的敷料材料,通过漂洗、涂布、刷或成层,完成施用或接触。在一些实施方案中,接触还包括在吃或咀嚼期间的偶然接触。在各种实施方案中,施用组合物包括使用施用装置,其有助于保持包含异丙基木兰醇的抗炎活性成分与靶组织的接触时间达足够的时间,使得药理学抑制一种或多种炎性介质(例如PGE₂和TNF- α)的提高的生产。

[0070] 在某些实施方案中,不特意吞咽口腔用组合物,而是保留在口腔中,保持足以实现预定用途的时间。在其它实施方案中,特别是其中在动物产品中提供口腔用组合物的那些,例如宠物食物、宠物食物补充剂(例如,训练用食物)或咀嚼玩具,口腔用组合物可能以小浓度被摄取,这对动物是无害的。优选,待用于本发明的具体材料和组合物是药学上或美容上可接受的。

[0071] 从始至终使用的范围作为用于描述在该范围内的每个值和所有值的缩写使用。可选择在该范围内的任何值作为范围的端点。

[0072] 此外,本文引用的所有参考文献通过引用而全文结合到本文中。在本公开中的定义与引用的参考文献冲突的情况下,以本公开为准。

[0073] 除非另外说明,否则本文中或在说明书的其它地方表述的所有百分数和量应理解为是指重量百分数。量基于材料的活性成分重量给出。

[0074] 在以下实施例中进一步描述本发明的实施方案。实施例仅为说明性的,并且不以任何方式限制描述和要求保护的本发明的范围。

实施例

[0075] 实施例1

[0076] 根据在表1(以下)中提供的成分明细,制备洁齿剂。

[0077] 表1

[0078]

成分	w/w %
PEG 600	3.0
香料	1.0
异丙基木兰醇(IPM)	1
二氧化钛	0.5
羧甲基纤维素钠	1.1
丙二醇单辛酸酯	1.0
二氧化硅	21.5
甘油	18
山梨糖醇	17.8
糖精钠	0.3
黄原胶	0.4
氟化钠	0.243
十二烷基硫酸钠(SLS)	1.8

水	适量
---	----

[0079] 实施例2

[0080] 制备1:2 (洁齿剂:水)的浆料。将浆料在10k RPM下离心10分钟,以分离任何未溶解的IPM。收集上清液,并且分析IPM。表2 (以下)描述分析结果。

表 2

成分	制剂					
	1	2	3	1P	2P	3P
PEG 600	3	3	3	2	2	2
PGC	---	---	---	1	1	1
香料	1	1	1	1	1	1
异丙基木兰醇	0.5	0.7	1	0.5	0.7	1
甘油	18	18	18	18	18	18
山梨糖醇(70%溶液)	17.8	17.8	17.8	17.8	17.8	17.8
[0081] 二氧化钛	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
氯化钠	0.243	0.243	0.243	0.243	0.243	0.243
糖精钠	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
黄原胶	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
羧甲基纤维素钠	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
二氧化硅	21.5	21.5	21.5	21.5	21.5	21.5
十二烷基硫酸钠	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
水	适量	适量	适量	适量	适量	适量
%溶解的 IPM	0.29	0.27	0.19	0.40	0.48	0.39

[0082] 实施例3

[0083] 使用Mat Tek PGE₂组织模型评价IPM的抗炎活性。

[0084] 将一(1) mL组织培养基(由MatTek供应)加入到6-孔板的每一个孔中(×4)。将板孵育过夜(37°C, 5% CO₂)。制备包含洁齿剂浆料的处理溶液,其中基础洁齿剂含有1%异丙基木兰醇。以1:4重量比的洁齿剂:磷酸盐缓冲的盐水(PBS)制备洁齿剂的浆料。将浆料放置在搅拌板上最少30分钟,使得溶液完全匀化。

[0085] 通过向组织培养基中加入来自冷冻储液的IL-β,制备组织培养基。IL-β在培养基中的最终浓度为约10 ng/ml。

[0086] 将含有IL-β的1 ml组织培养基加入到6-孔板的每一个孔中(×4)。随后向组织的表面加入100 ml处理溶液,静置2分钟。通过抽吸除去处理溶液。

[0087] 组织随后使用约200 μl PBS洗涤。随后通过抽吸除去PBS,重复该过程,总共3次洗涤。

[0088] 随后将组织从初始的6-孔板转移至具有含有IL-β的培养基的新的6-孔板。将板孵育(37°C, 5% CO₂)7-24小时,取决于被测试的活性成分或洁齿剂。

[0089] 将来自旧的6-孔板的用过的培养基用移液管吸取至单一24-孔板中,用作基线样品。将板从培养箱取出,将用过的培养基从6-孔板用移液管吸取至单一的24-孔板中,在

指定的时间点用作参考样品。该测定的结果在表3 (以下)中描述。

[0090] 表3

[0091]

	丁基木兰醇	异丙基木兰醇	木兰醇	安慰剂
PGE ₂ 降低(%)	29.98	90.88	88.23	21.79

[0092] 实施例4

[0093] 通常根据以下方法测定最小抑制浓度(MIC)值:在96孔板中制备在胰酪胨胨培养液(目录号211768;Becton Dickinson, Franklin Lakes NJ)中的一系列两倍稀释液,随后向每一个孔中加入恒定量的细菌。18-24小时孵育后,使用分光光度计微量板读取器(Powerwave 5x,BioTEK,Winooski VT)测量细菌生长,并且测定MIC值。

[0094] 表4 (以下)描述异丙基木兰醇对各种口腔病原体的抗菌效力。

表 4

种	MIC (ppm)	
	木兰醇	异丙基木兰醇
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	15.6	3.9
血链球菌(<i>Streptococcus sanguis</i>)	15.6	1.95
变异链球菌(<i>Streptococcus mutans</i>)	15.6	3.9
核梭状杆菌(<i>Fusobacterium nucleatum</i>)	7.8	0.97
粘性放线菌(<i>Actinomyces viscosus</i>)	15.6	3.9

[0096] 实施例5

[0097] 羟基磷灰石(HAP)圆盘用澄清的唾液预处理过夜。抽吸唾液后,在37°C下,圆盘用1 mL 1:2 (糊膏:水)浆料处理2分钟。将浆料吸出,圆盘用5 mL去离子水漂洗三次,持续10秒。活性成分用1 mL乙醇萃取2小时,随后通过HPLC分析。结果在表5 (以下)中描述。

表 5

样品	处方注释	浓度(ug/圆盘)	平均值	标准偏差
A	1% IPM, 1% PG-辛酸酯, 2% PEG600, 1.5% SLS	6.60	7.04	0.44
		7.03		
		7.48		
B	1% IPM, 1% PG-月桂酸酯, 2% PEG600, 1.5% SLS	3.14	4.86	1.53
		5.39		
		6.05		