



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I471129 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 01 日

(21) 申請案號：102107194 (22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 01 日
 (51) Int. Cl. : *A61K31/05 (2006.01)* *A61P1/02 (2006.01)*
 (30) 優先權：2012/03/02 世界智慧財產權組織 PCT/US12/27523
 (71) 申請人：美國棕欖公司 (美國) COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (US)
 美國
 (72) 發明人：楊英 YANG, YING (CN)；亞拉希 史坦尼斯萊 JARACZ, STANISLAV (CZ)；費
 林 FEI, LIN (US)；徐國鋒 XU, GUOFENG (CN)
 (74) 代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文
 (56) 參考文獻：
 WO 2011/106492A1 WO 2011/131436A2
 審查人員：蔡明秀
 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 23 頁

(54) 名稱

口腔護理組成物

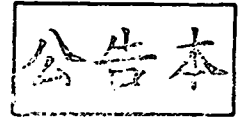
ORAL CARE COMPOSITIONS

(57) 摘要

本發明係關於包含異丙基厚朴酚；表面活化劑系統；及口腔上可接受之載體的組成物，以及其製造及使用之方法。

Described herein are compositions comprising isopropyl magnolol; a surfactant system; and an orally acceptable carrier, together with methods of making and using the same.

發明摘要



※ 申請案號： 102107194

※ 申請日： 102.3.01

※IPC 分類： A61K31/05(2006.01)
A61P1/02 (2006.01)

【發明名稱】

口腔護理組成物

ORAL CARE COMPOSITIONS

【中文】

本發明係關於包含異丙基厚朴酚；表面活化劑系統；及口腔上可接受之載體的組成物，以及其製造及使用之方法。

【英文】

Described herein are compositions comprising isopropyl magnolol; a surfactant system; and an orally acceptable carrier, together with methods of making and using the same.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

口腔護理組成物

ORAL CARE COMPOSITIONS

【技術領域】

本發明係關於包含異丙基厚朴酚；表面活化劑系統；及口腔上可接受之載體的組成物，以及其製造及使用之方法。

【先前技術】

背景

使用於口腔護理組成物中之安全、有效的抗細菌劑及抗發炎劑仍有需求。厚朴酚及其衍生物對抗口腔病原體之功效業已證明。

然而，一些此等衍生物，例如異丙基厚朴酚，於水中及於油中二者之溶解度，及其於多種表面活化劑系統中由該組成物基質中結晶出來之強大傾向限制其抗細菌之效能且不利其使用於口腔護理配製物中。使用於口腔護理組成物之口腔上可接受且能夠溶解之異丙基厚朴酚仍有需求。

【發明內容】

摘要

於某些具體實例中，本發明係提供口腔護理組成物，其包含：異丙基厚朴酚；表面活化劑系統；及口腔上可接受之載體。於某些具體實例中，該表面活化劑系統包含共表面活化劑。

本發明之某些具體實例係提供任何本文中所說明之組成物用於治療該口腔之疾病或症狀之用途。

其他具體實例中係提供治療該口腔之口腔症狀之方法，其包括投與任一種本文中所說明之組成物至需要其之個體的口腔。

本案發明者令人驚奇地發現，添加特別的共表面活性劑(類)，例如，丙二醇一辛酸酯(propylene glycol monocaprylate, PGC) (亦稱為丙二醇一辛酸酯(propylene glycol monoctanoate)及 1,2-丙二醇一辛酸酯(1,2-propandiol monocaprylate))；至包含異丙基厚朴酚之組成物中將大大地增強其於該組成物中之溶解度。

本發明之適用性的其他領域可由下文中所提供之詳細說明而變得顯而易見。應瞭解當指明本發明之較佳具體實例時，該詳細說明及特定實例意欲僅用於闡明之目的且並非意欲限制本發明之範圍。

詳細說明

本發明之某些具體實例係提供口腔護理組成物，其包含：異丙基厚朴酚；表面活性劑系統；及口腔上可接受之載體。

於某些具體實例中，該表面活性劑系統包含共表面活性劑。

如本文中所用之“共表面活性劑”一詞意指用於提高表面活性劑系統之增溶量的試劑。

如本文中所用之“溶解有效量”一詞係指有效於充分溶解存在於口腔上可接受之載體中之異丙基厚朴酚之成份之量。

於某些具體實例中，該共表面活性劑具有約 10 之 HLB 值。於某些具體實例中，該共表面活性劑具有小於 10 之 HLB 值。於某些具體實例中，該共表面活性劑具有由約 1 至約 9 之 HLB 值。於某些具體實例中，該共表面活性劑具有由約 2 至約 8 之 HLB 值。於某些具體實例中，該共表面活性劑具有由約 3 至約 7 之 HLB 值。於某些具體實例中，該共表面活性劑具有由約 3 至約 10 之 HLB 值。於某些具體實例中，該共表面活性劑具有由約 4 至約 8 之 HLB 值。於某些具體實例中，該共表面活性劑具有 5 或 6 之 HLB 值。於某些具體實例中，該共表面活性劑具有約 5 之 HLB 值。於某些具體實例中，該共表面活性劑具有 5 之 HLB 值。於其他具體實例中，該共表面活性劑具有約 6 之 HLB 值。於其他具體實例中，該共表面活性劑具有 6 之 HLB 值。

如本文中所示之“HLB”一詞係指組份之親水性-親脂性平衡且為對其親水性或親脂性程度之測量，其係藉由計算該分子之不同區域的值而決定，如由 Griffin(參見，例如，*Classification of Surface-Active Agents by “HLB” Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 1 (1949) : 311)所說明者。

於某些具體實例中，該共表面活化劑係以足夠溶解該口腔上可接受之載體中之異丙基厚朴酚之量存在。於某些具體實例中，該共表面活化劑為丙二醇之單酯。於其他具體實例中，該丙二醇之單酯係選自於丙二醇一辛酸酯及丙二醇一月桂酸酯。於某些具體實例中，該共表面活化劑為丙二醇一辛酸酯。

於某些具體實例中，該表面活化劑系統進一步包含具有 HLB 值大於 10 之表面活化劑。於某些具體實例中，該具有 HLB 值大於 10 之表面活化劑包括，但不侷限於月桂基硫酸鈉、聚山梨酸酯、甜菜鹼表面活化劑。於某些具體實例中，該具有 HLB 值大於 10 之表面活化劑為月桂基硫酸鈉。

於某些具體實例中，該具有 HLB 值大於 10 之表面活化劑係以該組成物之按重量計由約 0.01 至約 3%之量存在。於某些具體實例中，該具有 HLB 值大於 10 之表面活化劑係以該組成物之按重量計由約 0.1 至約 2.5%之量存在。於某些具體實例中，該具有 HLB 值大於 10 之表面活化劑係以該組成物之按重量計由約 0.5 至約 2.2%之量存在。於某些具體實例中，該具有 HLB 值大於 10 之表面活化劑係以該組成物之按重量計由約 1 至約 2%之量存在。於某些具體實例中，該具有 HLB 值大於 10 之表面活化劑係以該組成物之按重量計由約 1.5 至約 1.9%之量存在。於某些具體實例中，該具有 HLB 值大於 10 之表面活化劑係以該組成物之按重量計約 2%之量存在。於某些具體實例中，該具有 HLB 值大於 10 之表面活化劑係以該組成物之按重量計約 1.8%之量存在。

於其他具體實例中，該異丙基厚朴酚係以抗細菌有效之量存在。於某些具體實例中，該異丙基厚朴酚係以該組成物之按重量計約

0.001 至約 10%之量存在。於某些具體實例中，該異丙基厚朴酚係以該組成物之按重量計約 0.005 至約 9.5%之量存在。於某些具體實例中，該異丙基厚朴酚係以該組成物之按重量計約 0.01 至約 9%之量存在。於某些具體實例中，該異丙基厚朴酚係以該組成物之按重量計約 0.05 至約 7.5%之量存在。於某些具體實例中，該異丙基厚朴酚係以該組成物之按重量計約 0.1 至約 5%之量存在。於某些具體實例中，該異丙基厚朴酚係以該組成物之按重量計約 0.2 至約 3%之量存在。於某些具體實例中，該異丙基厚朴酚係以該組成物之按重量計約 0.25 至約 2%之量存在。於某些具體實例中，該異丙基厚朴酚係以該組成物之按重量計約 0.3 至約 1.5%之量存在。於某些具體實例中，該異丙基厚朴酚係以該組成物之按重量計約 0.4 至約 1.2%之量存在。於某些具體實例中，該異丙基厚朴酚係以該組成物之按重量計約 0.5 至約 1%之量存在。於某些具體實例中，該異丙基厚朴酚係以該組成物之按重量計約 0.5%、0.7%、或 1%之量存在。於某些具體實例中，該異丙基厚朴酚係以該組成物之按重量計由約 0.1%至約 3%之量存在。

於某些具體實例中，異丙基厚朴酚對共表面活性劑之重量比為由約 0.1 : 1 至約 2 : 1。於某些具體實例中，異丙基厚朴酚對共表面活性劑之重量比為由約 0.3 : 1 至約 1.5 : 1。於某些具體實例中，異丙基厚朴酚對共表面活性劑之重量比為由約 0.5 : 1 至約 1.2 : 1。於某些具體實例中，異丙基厚朴酚對共表面活性劑之重量比為由約 0.7 : 1 至約 1 : 1。於某些具體實例中，異丙基厚朴酚對共表面活性劑之重量比為約 0.3 : 1。於某些具體實例中，異丙基厚朴酚對共表面活性劑之重量比為約 0.5 : 1。於某些具體實例中，異丙基厚朴酚對共表面活性劑之重量比為約 0.7 : 1。於某些具體實例中，異丙基厚朴酚對共表面活性劑之重量比為約 1 : 1。於某些具體實例中，異丙基厚朴酚對共表面活性劑之重量比為 0.3 : 1。於某些具體實例中，異丙基厚朴酚對共表面活性劑之重量比為約 0.5 : 1。於某些具體實例中，異丙基厚朴酚對共表面活性劑之重量比為約 0.7 : 1。於某些具體實例中，異丙基厚朴酚對共表面活性劑之重量比為約 1 : 1。

某些具體實例係提供根據本文中所述之任何具體實例之組成物用於治療該口腔之疾病或症狀之用途。於某些具體實例中，該口腔之疾病或症狀係選自於齲齒、牙齦炎、牙周炎、牙齒變黃及口臭。

其他具體實例係提供治療該口腔之口腔症狀之方法，其包括將根據本文中所述之任何具體實例之組成物投與至需要其之個體的口腔。

於特定具體實例中，本發明係提供口腔護理組成物(組成物 1)，例如牙膏，其包含異丙基厚朴酚及 PGM。例如，本發明係提供口腔護理組成物如下：

- 1.1. 組成物 1，其係呈牙膏之形式；
- 1.2. 組成物 1，其係呈漱口劑之形式；
- 1.3. 任何前述組成物，其中該異丙基厚朴酚係以抗細菌有效之濃度存在；
- 1.4. 任何前述組成物，其包含抗細菌有效量之異丙基厚朴酚及有效於溶解該口腔上可接受之載體中之異丙基厚朴酚之量的丙二醇辛酸酯；
- 1.5. 任何前述組成物，其中該異丙基厚朴酚之濃度係為自 0.1-3%，例如約 1-2%，以該組成物之總重量計；
- 1.6. 任何前述組成物，其中該異丙基厚朴酚對丙二醇辛酸酯之重量比為自 0.1：1 至 2：1，例如約 0.5：1；
- 1.7. 任何前述組成物，其進一步包含聚乙二醇，例如，PEG 600，例如，以 0.5-5 重量%之量，例如，以相對於異丙基厚朴酚約 3：1 至約 30：1 之比例；
- 1.8. 任何前述組成物其進一步包含濕潤劑，例如，甘油、山梨糖醇，或其混合物，例如以約 30%-70%，例如 30-60%，例如約 35%，按重量之量；
- 1.9. 任何前述組成物，其進一步包含陰離子表面活性劑，例如，月桂基硫酸鈉，例如，以 0.5-5%，例如約 2%之量；

- 1.10. 任何前述組成物，其進一步包含有效量之氟化物離子來源，例如氟化鈉，例如，以 0.1-0.5%，例如約 0.24%，按重量之量；
- 1.11. 任何前述組成物，其進一步包含調味料，例如，選自於無熱量之甜味劑，例如，糖精、草藥調味料(例如，薄荷味)，及其組合物；
- 1.12. 任何前述組成物，其進一步包含磨料材料，例如，矽石磨料、沉澱碳酸鈣，或其組合物；
- 1.13. 任何前述組成物，其包含下列之組成份：

組成份	重量/重量%
PEG600	1-4%，例如，約 3%
調味料	0-3%，例如，約 1%
異丙基厚朴酚	0.5-3%，例如，約 0.5%
丙二醇一辛酸酯(PGC)	0.5-3%，例如，約 1%
甘油	10-30%，例如，約 18%
山梨糖醇	10-30%，例如，約 18%
糖精鈉	0.1-0.7%，例如，約 0.3%
氟化鈉	0.1-0.7%，例如，約 0.24
月桂基硫酸鈉(SLS)	1-3%，例如，約 1.8%
水	依合適之稠度需要，例如，約 22-88%
磨料矽石	0-30%，例如，約 22%
黃原膠	0.1-1.0%，例如，約 0.4%
羧基甲基纖維素鈉	0.1-5%，例如，約 1%
二氧化鈦	0.1-1.0%，例如，約 0.5%

- 1.14. 組成物，其係藉由結合任何前面組成物中所述之成份而得到或可得到者。

1.15. 任何前面之組成物，其係以選自於漱口劑、牙膏、牙膠、牙粉、非磨蝕性凝膠、慕斯(mousse)、泡沫、口噴霧劑、含片、口腔錠劑、牙科工具，及寵物護理產品之形式。

於另外的具體實例中，本發明係提供治療、預防或控制口腔之疾病或症狀，例如於口中之細菌感染或發炎性症狀或牙齦炎之方法，其包括將根據本發明之口腔護理組成物，例如，組成物 1 等施用至需要其之病患的口腔中。於某些具體實例中，該口腔之疾病或症狀包括牙齒、口腔黏膜、牙齦或舌之疾病或症狀。此等疾病或症狀包括齲齒、牙齦炎、牙周炎，及美容症狀如變黃及惡臭。

於其他具體實例中，本發明係提供異丙基厚朴酚及丙二醇辛酸酯之結合於製造用於治療、預防或控制口腔之疾病或症狀之口腔護理組成物，例如，根據組成物 1 等之用途。

於某些具體實例中，本發明之化合物及組成物通常可根據於此方面技藝之人士所已知之方法製備，例如，那些由 Alexakis(Alexakis 等，J. Org. Chem. 69 : 5660-5667 (2004))所報導者。

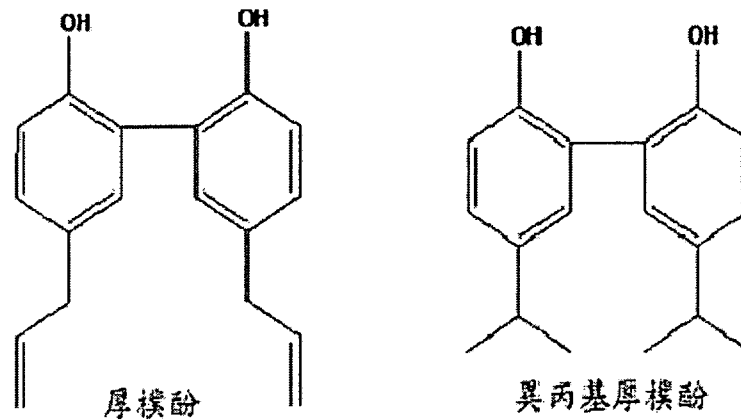
於另外的具體實例中，本發明係提供製造口腔護理組成物，例如，根據組成物 1 等之方法，其包括丙二醇辛酸酯及異丙基厚朴酚與口腔上可接受之載體混合。

本發明具體實例之方法及組成物係藉著提供充分溶解、安全及高度有效對抗哺乳類個體中細菌感染及/或發炎之口腔組成物而賦予超過先前技藝組成物之優點。

於某些具體實例中，該組成物進一步包含活性化合物，其係選自於：厚朴酚、四氫厚朴酚、丁基厚朴酚、異厚朴酚(honokiol)、四氫異厚朴酚(tetrahydrohonokiol)、三氯生(triclosan)、地莫品諾(delmopinol)、十六基鈹錠氯化物、鋅離子來源、亞錫離子來源、抗發炎劑、植物試劑(botanical agent)，及其二種或多種之組合物。

厚朴酚(5,5'-二烯丙基-聯苯基-2,2'-二醇)為生物活性化合物，其係於厚朴(Houpu magnolia) (厚朴(*Magnolia officinalis*))之樹皮中發現。異

丙基厚朴酚(5,5'-二異丙基-2,2'-二羟基雙酚)為具有抗細菌及抗發炎特性之厚朴酚合成類似物，其具有如下之結構：



如本文中所用之“口腔上可接受”一詞意指以所需之含量安全用於口中。通常，本發明之組成物之所有的組份係口腔上可接受者。

如本說明書全文中所使用之“載體”或“水性載體”或“口腔上可接受之載體”之表示法係代表使用於本文中之任何安全及有效的物質。此等物質包括水、溶劑等，其可含有濕潤劑如甘油、山梨糖醇、木糖醇等。該載體或口腔上可接受之載體亦可包括附加之潔牙組份，如增稠劑、離子活性成份、緩衝劑、抗結石劑、磨料拋光材料，過氧化物來源、鹼金屬碳酸氫鹽、表面活化劑、二氧化鈦、顏料、香味系統、甜味劑、抗微生物劑、草藥劑、去敏感劑、染色還原劑，及其混合物。

使用於本發明中之口腔上可接受之載體包括於製造牙膏、牙粉、牙齒拋光膏(prophylaxis pastes)、漱口劑、含片、膠、小球體等中所使用之習用及已知載體，且更充分說明於下文中。較佳者為該口腔上可接受之載體不會引起刺激、腫脹或疼痛且典型地不產生過敏或不良反應如胃部不適、噁心或頭暈。特定載體組份之選擇係依所需之產品形式，包括潔牙劑、牙膏、牙粉、牙齒拋光膏、漱口劑、含片、膠、凝膠、塗料、糖果及其類似者而定。

於本發明中"漱口劑"一詞係指實質上為液體特性，如漱口水、噴霧劑，或漱洗劑之口腔組成物。於此等製劑中，該口腔上可接受之載體典型地具有水相，其包含水或水與醇混合物。此外，於各種具體實例中，該口腔載體包括濕潤劑及表面活化劑如於下所說明者。通常，該水對醇之重量比係於 1:1 至 20:1，較佳 3:1 至 10:1 且更佳 4:1 至 6:1 之量範圍。於此類型之製劑中，該水-醇混合物之總量典型地為該製劑量之 70 至 99.9%。於各種具體實例中，該醇典型地為乙醇或異丙醇。

如精於此方面技藝之人士所公認者，本發明之口腔上可接受之載體亦可包含精於此方面技藝之人士所已知之多種習用活性成份，包括抗菌斑劑、增白劑、抗細菌劑、酒石控制(抗結石)劑、抗齲齒劑、敏感性劑及其類似者。較佳為，該載體實質上不降低異丙基厚朴酚之功效。

本發明之口腔組成物之此等液體及其他製劑之 pH 通常係介於 4.5 至 10 之間。該 pH 可用酸予以控制(例如，檸檬酸或醋酸)或鹼(例如，氫氧化鈉)或經緩衝的(例如含有檸檬酸鈉、醋酸鈉、碳酸鈉，或碳酸氫鈉、磷酸氫二鈉、或磷酸二氫鈉)。

於各種具體實例中，該水性口腔組成物(例如，漱口劑)含有濕潤劑。該濕潤劑通常為濕潤劑之混合物，如甘油及山梨糖醇，及多元醇如己二醇，或聚乙二醇，雖然，聚乙二醇用作為濕潤劑，其除了用來增強該活性組成份之溶解度外，係非必須的。於漱口劑時之濕潤劑含量典型地於 5 至 40%之範圍且較佳於 10 至 30%。

適當用於本發明組成物之表面活化劑包括陰離子性、非離子性，及兩性離子的表面活化劑。該表面活化劑通常係以 0.01%至 5%之量，較佳以 0.5%至 2.5%之量存在於本發明之水性口腔組成物中。

根據本發明之口腔組成物可任意地包括其他材料，例如，清洗劑、調味劑、甜化劑、黏附劑、表面活化劑、泡沫調節劑、磨料、pH 改良劑、濕潤劑、保濕劑、口感劑、著色劑、磨料、防腐劑、氟化物離子來源、唾液刺激劑、軟化劑、黏度改良劑、稀釋劑、乳化劑、營

養物及其組合。可添加至該口腔組成物之多種組份包括，例如，甜味劑如糖精或糖精鈉、醇類如乙醇、氟化物離子來源如氟化鈉、以及甘油、山梨糖醇、聚乙二醇、Poloxamer 聚合物如 POLOXAMER® 407、PLURONIC® F108、(二者可得自於 BASF 公司)、烷基多醣苷(APG)、聚山梨酸酯、PEG40、蓖麻油、蓋醇等。應瞭解，雖然上述材料類別之各個一般屬性可能不同，但可能會有一些共同之屬性且任何給定之材料可於此等材料類別之二種或多種內適用於多重目的。較佳為，此等載體物質係經選擇與木蘭萃出物所發現之活性組成份或其合成類似物，以及與該組成物之其他成份相容。

那些有用於本文中之香味劑係包括可操作用來增強該組成物之味道之任何材料或材料之混合物。任何口腔上可接受之天然或合成香味劑可予以使用，如香味油、香味醛、酯、醇、類似料，及其組合。香味劑包括香草醛、鼠尾草、黑角蘭、洋芹油、綠薄荷油、肉桂油、鹿蹄草的油(水楊酸甲酯)、薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉樹油、柑橘類油、果實油及精油包括那些由檸檬、柳橙、萊姆、葡萄柚、杏桃、香蕉、葡萄、蘋果、草莓、櫻桃、鳳梨等所衍生者，豆及堅果所衍生之香料如咖啡、可可、可樂、花生、杏仁等，吸附及包膠之香味劑，及其混合物。亦包含於本文中之香味劑者為於口中提供香氣及/或其他感官效果，包括清涼或溫熱效果之組成份。此等組成份包括蓋醇、醋酸蓋酯、乳酸蓋酯、樟腦、桉樹油、桉樹腦、茴香腦、丁香酚、桂皮(cassia)、歐沙酮(oxanone)、 $[\alpha]$ -紫羅蘭酮、丙烯基鄰乙氧苯酚(propenyl guaiethol)、百里酚、沈香醇、苯甲醛、肉桂醛、N-乙基-對-蓋烷-3-醯胺(N-ethyl-p-menthan-3-carboxamine)、N,2,3-三甲基-2-異丙基丁醯胺、3-1-蓋氧基丙烷-1,2-二醇、肉桂醛甘油縮醛(CGA)、薄荷酮(methone)甘油縮醛(MGA)，及其混合物。一種或多種香味劑係任意地以 0.01%至 5%之總量存在，於各種具體實例中任意由 0.05 至 2%，由 0.1%至 2.5%，及由 0.1 至 0.5%。

那些有用於本文中之甜味劑包括右旋糖、多右旋糖、蔗糖、麥芽糖、糊精、乾性轉化糖、甘露糖、木糖、核糖、果糖、左旋糖、半乳

糖、玉米糖漿、部份水解之澱粉、氫化澱粉水解產物、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、麥芽糖醇、異麥芽酮糖醇、阿斯巴甜(aspartame)、紐甜(neotame)、糖精及其鹽，蔗糖素(sucralose)、以二胛肽為底之強甜味劑、環己胺磺酸鹽(cyclamates)、二氫查耳酮(dihydrochalcones)，及其混合物。

口感劑包括當使用本發明之組成物時賦予合意之質地或其他感覺之材料。

那些有用於本文中之著色劑包括顏料、染料、沉澱色料及賦予特別光澤或反射性之試劑如珠光劑。於各種具體實例中，著色劑係可操作於牙齒表面上提供白色或淺色塗層，以於業已有效接觸該組成物之牙齒表面上作為位置指示劑，及/或修改該組成物之外觀，特別是顏色及/或不透明度，以提高對消費者之吸引力。任何口腔上可接受之著色劑可予以使用，包括 FD&C 染料及顏料、滑石、雲母、碳酸鎂、碳酸鈣、矽酸鎂、矽酸鋁鎂、矽石、二氧化鈦、氧化鋅、紅、黃、褐及黑色氧化鐵、亞鐵氰化鐵銨(ferric ammonium ferrocyanide)、錳紫、群青、鈦酸雲母、氧氯化鈹，及其混合物。一種或多種著色劑係任意地以 0.001% 至 20% 之總量存在，例如 0.01% 至 10% 或 0.1% 至 5%。

於某些具體實例中，本發明之口腔護理組成物可包含任意磨料，例如用作為拋光劑。任何口腔上可接受之磨蝕劑可予以使用；但磨料之類型、細度、(粒子大小)及量應予以選擇，以便於正常使用該組成物時牙齒琺瑯質不會過度磨損。適當之任意磨料包括矽石，例如呈沉澱矽石形式或如與礬土混合、不溶性磷酸鹽、碳酸鈣，及其混合物。不溶性磷酸鹽中 useful 之磨料為正磷酸鹽、聚偏磷酸鹽及焦磷酸鹽。闡明性實例為正磷酸二鈣二水合物、焦磷酸鈣、焦磷酸鈣、磷酸三鈣、聚偏磷酸鈣及不溶聚偏磷酸鈉。

於某些具體實例中，本發明之組成物係任意包含酒石控制(抗結石)劑。那些有用於本文中之酒石控制劑包括任何此等試劑之鹽，例如其等之鹼金屬及銨鹽：磷酸鹽及聚磷酸鹽(例如焦磷酸鹽)、聚胺基丙烷磺酸(AMPS)、聚烯烴磺酸鹽、聚烯烴磷酸鹽、二膦酸鹽如吡環

烷-2,2-二膦酸鹽(例如，吡環庚烷-2,2-二膦酸)、N-甲基吡環戊烷-2,3-二膦酸、乙烷-1-羥基-1,1-二膦酸(EHDP)及乙烷-1-胺基-1,1-二膦酸鹽及膦酸基鏈烷羧酸。有用之無機膦酸鹽及聚膦酸鹽包括膦酸一鈉、膦酸二鈉及膦酸三鈉、三聚膦酸鈉、四聚膦酸鹽、焦膦酸一、二、三及四鈉、三偏膦酸鈉、六偏膦酸鈉及其混合物。

於其他具體實例中，本發明之口腔組成物係任意包含氟化物離子來源，例如用作為抗齲齒劑。任何口腔上可接受之氟化物離子來源可予以使用，包括鉀、鈉及銨氟化物及一氟膦酸鹽、氟化亞錫、氟化銻、氟化胺如歐拉氟(olafur) (N'-十八基三亞甲基二胺-N,N,N'-參(2-乙醇)-二氫氟化物)，及其混合物。一種或多種氟化物離子來源係任意地以提供臨床上有效量之可溶氟化物離子至該口腔組成物之量存在。

於另外的具體實例中，本發明之口腔組成物係任意包含唾液刺激劑，例如有用於改善口乾。任何口腔上可接受之唾液刺激劑可予以使用，包括但不侷限於食物酸如檸檬酸、乳酸、蘋果酸、琥珀酸、抗壞血酸、己二酸、反式丁烯二酸，及酒石酸，及其混合物。一種或多種唾液刺激劑係任意地以唾液刺激有效之總量存在。

於還有其他具體實例中，本發明之口腔組成物係任意包含營養物。適當之營養物包括維生素、礦物質、胺基酸，及其混合物。維生素包括維生素 C 及 D、硫胺素、核黃素、泛酸鈣、菸鹼酸、葉酸、菸鹼醯胺、吡哆醇、氰鈷胺、對-胺基苯甲酸、生物類黃酮(bioflavonoids)，及其混合物。營養添加物包括胺基酸(如 L-色胺酸、L-離胺酸、甲硫胺酸、蘇胺酸、左旋肉鹼(levocarnitine)及 L-肉鹼)、肝營養素(lipotropics)(如膽鹼、肌醇、甜菜鹼，及亞麻油酸)，及其混合物。

於某些具體實例中，本發明係提供治療伴隨著口腔細菌存在之症狀的方法，其包括提供根據任何上述具體實例中之口腔組成物，且施用該口腔組成物至該哺乳類個體之口腔。於某些具體實例中，該方法包括重複施用該組成物多次直到於該個體中達到所需之抗細菌及/或抗發炎效益。

如本文中所用之口腔組織之"發炎"一般係指由組織之損傷或破壞所引起之局部保護性反應，其係用於破壞、稀釋，或隔離該有害試劑及受損之組織二者。於急性發作之形式中，其特徵在於疼痛、發熱、發紅、腫脹及喪失功能。慢性發炎為緩慢的過程且主要之特徵在於形成新的結締組織。慢性發炎往往為急性發炎之延續或低等級發炎之延長形式(如伴隨著牙周炎或牙齦炎者)且通常導致永久性組織損傷。組織學上，發炎係涉及一系列複雜之事件，包括具有滲透性及血流量增加之小動脈、微血管及小靜脈擴張；液體分泌，包括血漿蛋白質，及白血球遷移至發炎位點。發炎係對應於增加促發炎 (proinflammatory) 細胞介素，或由細胞所釋放之物質的含量，例如，由於抗原與抗體之相互作用或藉由抗原與致敏性淋巴細胞之作用的結果。

於各種具體實例中，施用或接觸係藉著使用適當之敷料材料進行漂洗、塗佈、刷、或層化而完成。於某些具體實例中，接觸亦包括於進食或咀嚼中偶然接觸。於各種具體實例中，該組成物之施用包括使用施用裝置，其有助於維持該包含異丙基厚朴酚之抗發炎活性組成份對該目標組織接觸達足夠長之時間，以便允許對提高產生之一種或多種發炎性介質（如 PGE 2 及 TNF- α ）之藥理性抑制作用。

於特定具體實例中，口腔組成物係並非故意吞嚥，而是保留於口腔中達一段足夠進行所意欲效用之作用時間。於其他具體實例中，特別是那些其中該口腔組成物係於動物產品，如寵物食品，寵物食品補充物(例如，治療)，或咀嚼玩具中提供者，該口腔組成物可以不會對該動物有害之小濃度攝入。較佳者，所要使用於本發明中之特定物質及組成物係製藥上或化妝品上可接受者。

如全文中所使用者，範圍係以簡略方式使用來說明該範圍內之各個及每一個數值。於該範圍內之任何數值可選擇作為該範圍之終點。

此外，於本文中所引證之所有的參考，其等之全部內容合併於本文中參考。萬一於本發明揭示內容中之定義與所引證之參考者發生衝突，則以本發明之揭示內容為準。

除非另有指明，於本文中及於本說明書中任何地方所表達之所有的百分比及量應瞭解係指重量百分比。所給定之量係以該材料之活性重量計。

本發明之具體實例係於下列之實施例中進一步說明。該實施例僅係闡明且不應以任何方式來限定如所說明及所請求之本發明的範圍。

【實施方式】

實施例

實施例1

潔牙劑係根據表1(於下)中所提供之成份清單而製備。

表1

成份	重量/重量%
PEG600	3.0
香料	1.0
異丙基厚朴酚(IPM)	1
二氧化鈦	0.5
CMC 鈉	1.1
丙二醇一辛酸酯	1.0
矽石	21.5
甘油	18
山梨糖醇	17.8
糖精鈉	0.3
黃原膠	0.4
氟化鈉	0.243
月桂基硫酸鈉(SLS)	1.8
水	QS

實施例 2

製備 1 : 2 (潔牙劑 : 水) 之漿料。將該漿料以 10k RPM 離心 10 分鐘，將任何不溶之 IPM 予以分開。將該上澄液收集起來且分析 IPM。表 2 (於下) 係說明該分析之結果。

表 2

組成份	配製物					
	1	2	3	1P	2P	3P
PEG600	3	3	3	2	2	2
PGC	---	---	---	1	1	1
香料	1	1	1	1	1	1
異丙基厚朴酚	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
二氧化鈦	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
氟化鈉	0.243	0.243	0.243	0.243	0.243	0.243
糖精鈉	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
黃原膠	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
CMC 鈉	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
矽石	21.5	21.5	21.5	21.5	21.5	21.5
月桂基硫酸鈉	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
水	QS	QS	QS	QS	QS	QS
溶解之 IPM%	0.29	0.27	0.19	0.40	0.48	0.39

實施例 3

IPM 之抗發炎活性係使用 Mat Tek PGE₂ 組織模型來評估。

將 1 (1) 毫升組織培養基(由 MatTek 公司供應)加至 6-孔洞板(x4) 之各個孔洞。將該板培育過夜(37°C, 5% CO₂)。製備包含潔牙劑漿料

之處理溶液，其中該基礎潔牙劑含有 1%異丙基厚朴酚。該潔牙劑之漿料係以 1：4 重量比之潔牙劑：磷酸鹽緩衝食鹽水(PBS)製備。將漿料放置於攪拌板上達最少 30 分鐘使該溶液充分均勻。

該組織介質係藉著添加來自於凍結儲備液之 IL- β 至該組織培養基而製備。IL- β 於該介質中之最終濃度為約 10ng/ml。

將 1 毫升含有 IL- β 之組織培養基加至 6 孔洞板(x4)之各個孔洞。然後添加 100 毫升處理溶液至該組織之表面，且讓其擱置達 2 分鐘。藉由抽吸將該處理溶液予以移除。

然後將該組織用約 200 微升 PBS 予以清洗。然後藉由抽吸將 PBS 移除，且將該過程重複清洗共 3 次。

然後將組織由原來的 6-孔洞板移至含有 IL- β 之介質的新 6-孔洞板中。依所要試驗之活性物或潔牙劑而定，將該板培育(37°C, 5% CO₂) 達 7 及 24 小時之間。

用移液管將舊 6-孔洞板中之用過的介質移至單一 24-孔洞板用作為基線樣品。將該板由培育器中移除且用移液管將用過的介質由 6-孔洞板移至單一 24-孔洞板中，用作為指定時間點之參考樣品。該分析之結果係說明於表 3 (於下)中。

表 3

	丁基厚朴酚	異丙基厚朴酚	厚朴酚	安慰劑
PGE ₂ 降低(%)	29.98	90.88	88.23	21.79

實施例 4

最小抑制濃度(MIC)值通常係依照下列的方法確定：以胰酪酶大豆培養液(trypticase soy broth)製備系列之二倍稀釋液於 96 孔洞板中(目錄號碼 211768；Becton Dickinson, Franklin Lakes NJ)且將恆定量之細菌加至各孔洞中。於培育 18-24 小時後，用分光光度微盤讀數器(Powerwave 5x, BioTEK, Winooski VT)測量細菌之生長且測定該 MIC 值。

表 4 (於下)係說明異丙基厚朴酚對抗多種口腔病原體之抗細菌功效。

表 4

物種	MIC (ppm)	
	厚朴酚	異丙基厚朴酚
放線共生放線桿菌 (<i>A. actinomycetemcomitans</i>)	15.6	3.9
血鏈球菌 (<i>Streptococcus sanguis</i>)	15.6	1.95
變異鏈球菌 (<i>Streptococcus mutans</i>)	15.6	3.9
具核梭桿菌 (<i>Fusobacterium nucleatum</i>)	7.8	0.97
黏放線菌 (<i>Actinomyces viscosus</i>)	15.6	3.9

實施例 5

將羥基磷灰石(HAP)圓盤用澄清之唾液預處理過夜。於該唾液抽吸後，將該圓盤用 1 毫升之 1:2 (糊膏:水)漿料於攝氏 37 度處理 2 分鐘。將該漿料抽吸且將該圓盤用 5 毫升 DI 水潤洗 10 秒鐘三次。將該活性物用 1 毫升乙醇萃取達 2 小時且然後藉由 HPLC 分析。該結果係說明於表 5 (於下)中。

表 5

樣品	配方註記	濃度 ($\mu\text{g}/\text{disc}$)	平均	標準偏 差
A	1% IPM、1% PG-辛酸酯、2% PEG600、1.5% SLS	6.60	7.04	0.44
		7.05		
		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		

103 年 9 月 22 日修(更)正表

申請專利範圍

1. 一種口腔護理組成物，其包含：
異丙基厚朴酚；
口腔上可接受之載體；及
表面活性劑系統，其包含具有 HLB 值小於約 10 之共表面
活化劑；
其中該異丙基厚朴酚對該共表面活性劑之重量比為由約
0.1 : 1 至約 2 : 1，且
該共表面活性劑為選自於丙二醇一辛酸酯及丙二醇一月桂
酸酯。
2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該共表面活性劑具
有由約 3 至約 10 之 HLB 值。
3. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該共表面活性劑具
有由約 4 至約 8 之 HLB 值。
4. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該共表面活性劑具
有 5 或 6 之 HLB 值。
5. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該共表面活性劑具
有 6 之 HLB 值。
6. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該異丙基厚朴酚係
以該組成物之總重量計，由約 0.1% 至約 3% 之量存在。
7. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其係呈牙膏之形式。
8. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其係呈漱口劑之形式。
9. 一種如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之組成物於製造
用來治療該口腔之疾病或症狀之口腔產品之用途。
10. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該口腔之疾病或症狀
係選自於齲齒、牙齦炎、牙周炎、牙齒變黃及口臭。

圖式

無