



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1909875 B

(45) 授权公告日 2012.09.05

(21) 申请号 200580002275.8

(22) 申请日 2005.01.27

(30) 优先权数据

60/540,949 2004.01.29 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.07.12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/002917 2005.01.27

(87) PCT申请的公布数据

W02005/072693 EN 2005.08.11

(73) 专利权人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

(72) 发明人 R·L·罗贝热 A·L·翁

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 柳春琦

(51) Int. Cl.

A61K 8/40(2006.01)

A61Q 11/00(2006.01)

(56) 对比文件

WO 9534277 A1, 1995.12.21, 说明书第5页和实施例.

US 5451401 A, 1995.09.19, 说明书第7栏和实施例2.

WO 9517159 A1, 1995.06.29, 说明书第11页和实施例.

WO 9408558 A1, 1994.04.28, 说明书第6页和实施例.

US 6355229 B1, 2002.03.12, 说明书第4至6页.

US 5560906 A, 1996.10.01, 说明书第7栏.

GB 1365030 A, 1974.08.29, 说明书第1页和实施例4.

US 5292527 A, 1994.03.08, 说明书第7栏和实施例5.

EP 0485616 A1, 1992.05.20, 实施例3.

审查员 卢立明

权利要求书 1 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

包含生物可利用水平增加的季铵抗微生物剂的口腔护理组合物

(57) 摘要

公开了口腔护理组合物,包括具有治疗作用的漱洗剂尤其是漱口水和用于显著提高抗微生物活性的方法,从而减少口腔细菌并促进口腔的总体健康。本组合物被配制用于递送生物可利用水平增加的阳离子抗微生物剂,尤其是季铵化合物如十六烷基氯化吡啶鎓(CPC),以及用于预防和处理口腔疾病或症状,包括牙斑、龋齿、牙龈炎、牙周病和口臭。配制的本组合物基本上不含阴离子、非离子或两性表面活性剂,已发现它们对季铵化合物的生物利用率具有负面效果,从而降低了它们的抗微生物功效。

1. 一种口腔护理漱口水组合物,所述组合物包含:
  - (a) 至少 324ppm 生物可利用量的一种季铵抗微生物剂或季铵抗微生物剂的混合物,和
  - (b) 可药用的液体载体,所述载体主要包含水和按所述组合物的重量计 5% 至 30% 的多元醇湿润剂,和按所述组合物的重量计 0.01% -10% 的甜味剂,所述甜味剂选自蔗糖、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、非洲甜果素、天冬甜素、D- 色氨酸、二氢查尔酮、丁磺氨、环己氨磺酸盐,其中所述组合物包含按所述组合物的重量计少于 0.1% 全部表面活性剂,且不含有防腐剂。
2. 如权利要求 1 所述的漱口水组合物,其中所述季铵抗微生物剂选自十六烷基氯化吡啶鎓、十四烷基氯化吡啶鎓、N- 十四烷基 -4- 乙基氯化吡啶鎓、溴化杜灭芬,以及它们的混合物。
3. 如权利要求 2 所述的漱口水组合物,其中所述组合物包含按所述组合物的重量计至少 0.035% 的十六烷基氯化吡啶鎓。
4. 如权利要求 3 所述的漱口水组合物,其中所述组合物包含按所述组合物的重量计 0.045% 至 1% 的十六烷基氯化吡啶鎓。
5. 如权利要求 3 所述的漱口水组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计 7% 至 25% 的甘油湿润剂。
6. 如权利要求 3 所述的漱口水组合物,其中所述组合物还包含按所述组合物的重量计 0% 至 30% 的乙醇。
7. 如权利要求 1 所述的漱口水组合物,其中所述组合物还包含附加的口腔护理活性剂。
8. 如权利要求 7 所述的漱口水组合物,其中所述附加的口腔护理活性剂是按所述组合物的重量计含量为 0.1% 至 5% 的抗微生物 / 抗牙斑剂。
9. 根据权利要求 1 的组合物在制备用于处理或预防牙斑、龋齿、牙周病和口臭的口腔护理漱口水中的应用。
10. 根据权利要求 1 的组合物在制备用于处理或预防齿龈炎的口腔护理漱口水中的应用。
11. 如权利要求 9 或 10 所述的应用,其中所述组合物还包含附加的口腔护理活性剂。
12. 如权利要求 11 所述的应用,其中所述组合物中的附加的口腔护理活性剂包含按所述组合物的重量计含量为 0.1% 至 5% 的抗微生物 / 抗牙斑剂。
13. 如权利要求 9 或 10 所述的应用,其中所述口腔护理漱口水组合物包含:
  - (a) 0.035% 至 1.0% 的十六烷基氯化吡啶鎓,和
  - (b) 可药用的液体载体,所述载体主要包含水和按所述组合物的重量计 5% 至 30% 的甘油湿润剂。

## 包含生物可利用水平增加的季铵抗微生物剂的 口腔护理 组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及口腔护理组合物,包括具有治疗作用的漱洗剂尤其是漱口水和用于显著提高抗微生物活性的方法,从而减少口腔细菌并促进口腔的总体健康。本组合物被配制用于递送高度生物可利用的和有效的阳离子抗微生物剂,尤其是季铵化合物如十六烷基氯化吡啶鎓 (CPC),以及用于预防和处理口腔疾病或症状,包括牙斑、龋齿、齿龈炎、牙周病和口臭。

### [0002] 发明背景

[0003] 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超过 400 种不同的微生物。这种混合物包括好氧细菌和厌氧细菌、真菌和原生动物。在牙斑样品中也已发现了病毒。

[0004] 这种生物体和口腔渗出物的基质继续扩展并与附近的其它牙斑增长物结合。细菌将存在于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殖用的粘合骨架。

[0005] 牙斑中发现的细菌能分泌酸、酶和毒素,它们能引起龋齿、口臭和牙周病。

[0006] 牙周病(“齿龈疾病”)是一个具有广泛含义的术语,用于描述那些侵袭齿龈和牙齿下面起支持作用的齿槽骨的疾病。此疾病存在于多种温血动物中,包括人和狗,并包括一系列显示具有不同综合症的疾病。这些疾病依照疾病的阶段或情形或者患者的年龄来互相区分。此术语被用于任何最初发生在牙龈周围区域并可能影响齿槽骨的炎症性疾病。牙周病影响牙周组织,该组织是在牙齿周围包围和支持的组织(例如,牙周韧带、齿龈和齿槽骨)。两种常见的牙周病是齿龈炎(齿龈炎症)和牙周炎(牙周韧带炎症,表现为渐进的牙槽骨吸收、增加的牙齿活动以及在晚期牙齿脱落)。炎症性和退化性症状的组合被称为复合性牙周炎。其它用于牙周病不同方面的术语有“青少年牙周炎”、“急性坏死性溃疡性龈炎”和“齿槽脓溢”。

[0007] 牙周病可能涉及以下一种或多种症状:齿龈炎症、形成牙周腔洞、从牙周腔洞中流血和/或排脓、牙槽骨吸收、牙齿松动和牙齿脱落。牙周病通常被认为由细菌引起或与细菌相关,细菌通常存在于在牙齿表面和牙周腔洞中形成的牙斑中。因此,处理牙周病的已知方法常包括使用抗微生物剂和/或抗炎药物。

[0008] 牙周病是成人牙齿脱落的一个主要原因。牙周病引起的牙齿脱落是一个显著的问题,其开始于 35 岁,甚至更早始于 15 岁。预计每 5 个人中有约 4 个人患有齿龈炎,而每 10 个人中有 4 个人患有牙周炎。尽管通过使用去污洁齿剂刷牙所获得的良好口腔卫生能有助于减少牙周病的发生,但它不能必然地防止或消灭它的发生,这是因为微生物导致了牙周病的产生和发展。因此,为了防止或处理牙周病,必须通过一些方法而不仅是简单的机械洗涤来抑制这些微生物。所以,已经进行了大量致力于开发治疗洁齿剂、漱口水和处理牙周病的方法的研究,这些处理剂和方法对于抑制这些微生物是有效的。

[0009] 口腔异味也称为口臭或难闻的口气。据广泛估计,在美国 2 至 9 千万人患有口臭。

通常据信这种症状的原因应归因于口中存在厌氧细菌,尤其是革兰氏阴性厌氧细菌。这些细菌将产生挥发性的硫化物(VSC),这些硫化物已知引起口臭或难闻的口气。在本领域还公知,口臭不仅来自舌头后部的背面,而且来自牙周腔洞。而且,患有齿龈炎或牙周病的人可能具有来自破碎上皮细胞的增强的口臭。如果存在炎症,上皮细胞转变的更快。因此,大量的这些死亡的上皮细胞留在口腔中,并将降解为恶臭物质。

[0010] 一段时间以来人们已经认识到,可以使用包含季铵抗微生物剂如CPC的漱口水以减少或消除口腔菌群或口腔恶臭。以前的公开内容的实施例包括:授予Libin的U.S. 6, 440, 395;授予Adamy的U.S. 6, 355, 229;授予Rolla的U.S. 6, 344, 184;授予Wicks等人的U.S. 6, 117, 417;授予Jampani等人的U.S. 5, 980, 925;授予Nelson等人的U.S. 5, 948, 390;授予McLaughlin等人的U.S. 5, 686, 063和U.S. 5, 681, 549;授予Scodari等人的U.S. 5, 560, 906;授予Konopa的U.S. 5, 407, 664和U.S. 5, 292, 527a;授予Hall的US5, 405, 604;授予Yamagishi等人的U.S. 5, 374, 418和U.S. 5, 370, 865, 授予Garlich等人的U.S. 5, 286, 479;美国专利5, 525, 330;5, 256, 396;5, 158, 763;4, 370, 314;4, 339, 430;4, 273, 759;4, 224, 309;4, 188, 372;4, 137, 303;4, 123, 512;4, 118, 476;4, 118, 475;4, 118, 474;4, 118, 473;4, 118, 472;4, 110, 429;4, 102, 993;4, 100, 270;4, 089, 880;4, 080, 441;4, 042, 679;和3, 864, 472以及W003/075865(所有专利转让给Colgate Palmolive);授予Charbonneau等人的U.S. 4, 994, 262;美国专利4, 959, 204;4, 663, 154和4, 472, 373, 全部授予Ryan;授予Shah的U.S. 44, 325, 939;授予Parran, Jr.的U.S. 4, 323, 551;W096/15770、W094/27566和W094/1 8939(全部转让给Warner-Lambert);W000/44338(转让给Bioglobe Tech., Inc.)。

[0011] 虽然长期以来季铵抗微生物剂如CPC已被用于口腔漱口水中,但目前仍存在着对额外制剂的需要,这种制剂能提高抗微生物活性以及增加使用者的接受度。本发明涉及漱口水组合物,该组合物增加了季铵抗微生物剂的生物可利用水平,从而改善了其功效。配制的组合物基本上不含阴离子、非离子或两性表面活性剂。表面活性剂通常被用于获取水不溶性添加剂(如口腔护理组合物中的调味油)的分散体。本发明者已经发现,在包含季铵抗微生物剂的组合物中的这些表面活性剂的存在能显著地抑制它们的活性。具体地讲,已经发现使用表面活性剂能减少生物可利用的抗微生物剂的量,因此不利于获得可接受的杀菌功效。因此,配制的本漱口水组合物基本上不含这些阴离子、非离子或两性表面活性剂,从而提高了本组合物的杀菌功效,同时令人惊讶地具有美观性。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明涉及口腔护理组合物,具体地讲涉及具有治疗作用的漱洗剂,尤其是漱口水,其包含:

[0014] (a) 安全有效量的、优选最低有效量的一种或多种季铵抗微生物剂,它用于处理或预防口腔疾病或症状;和

[0015] (b) 可药用的液体载体,它主要包含部分水和按所述组合物的重量计约5%至约30%的多元醇湿润剂,例如甘油,

[0016] 其中此组合物基本上不含阴离子、非离子或两性表面活性剂,并且其中的组合物递送至少约324ppm的生物可利用的季铵抗微生物剂。

[0017] 此组合物也可能基本上不含乙醇和有机溶剂例如聚丙二醇、丁二醇和聚乙二醇,

这些物质通常被用作水不溶性组分例如调味油的载体。在某些实施方案中,季铵抗微生物剂包含十六烷基氯化吡啶鎓。

[0018] 本发明还涉及通过将上述组合物用于受试者的口腔来处理或预防人或其它动物的口腔疾病或症状的方法,例如齿龈炎、牙斑、牙周病和 / 或口臭。

[0019] 发明详述

[0020] 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。

[0021] 本文所用的所有百分比和比率为按所述具体的口腔护理组合物重量计。除非另外指明,所有的测量均在 25°C 温度进行。

[0022] 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。该术语包括术语“由...组成”和“基本上由...组成”。

[0023] “口腔护理组合物”是指在一般使用过程中不是被故意吞咽以用于特定治疗剂的全身给药,而是在口腔中保留足够长的时间,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。本发明的口腔护理组合物可以是漱口水、口喷剂或牙洗液的形式。

[0024] 本文所用“口腔疾病或症状”是指口腔疾病,包括牙周病、齿龈炎、牙周炎、牙周变性、成人和青少年牙周炎、其它口腔内组织的炎症性症状、严重龋齿、坏死性溃疡性齿龈炎、以及其它症状例如口臭或难闻口气。还具体地包括牙槽感染、牙齿脓肿(例如,下颞蜂窝炎;下颞骨髓炎)、急性坏死溃疡性齿龈炎(例如,文森特感染)、传染性口腔炎(例如,口腔粘膜急性炎症),和走马疳(例如,坏疽性口炎或坏疽性溃疡口炎)。在 Finegold, *Anaerobic Bacteria in Human Diseases*, 第 4 章第 78 至 104 页和第 6 章第 115 至 154 页 (Academic Press, Inc., NY, 1977) 中更全面地公开了口腔和牙齿的感染。本发明的组合物和处理方法对于处理或防治牙斑、龋齿、牙周疾病(齿龈炎和 / 或牙周炎)以及口臭尤其有效。

[0025] 本文所用术语“安全有效量”是指在合理的医学 / 牙科学判断范围内,活性剂(例如季铵抗微生物剂)的量足够高以显著(积极地)改变欲处理的病症,但含量又足够低以避免严重的副作用(以合理的效 / 险比)。季铵抗微生物剂的安全有效量将随具体待处理的病症、待处理病人的年龄和生理状况、病症的严重性、处理持续时间、协同治疗的类型、所用的具体季铵化合物、以及施加季铵抗微生物剂的具体媒介物而变化。

[0026] 本发明涉及通过将包含安全有效量的一种或多种季铵抗微生物剂,如十六烷基氯化吡啶鎓的漱口水组合物局部施用于口腔,来处理或预防人或其它动物口腔疾病的组合物和方法,口腔疾病包括龋齿、牙斑、齿龈炎、牙周病和口臭。配制的本漱口水组合物基本上不含阴离子、非离子或两性表面活性剂,它们已经被发现对季铵抗微生物剂的生物利用率具有负面效果,从而降低了它的杀菌功效。通过制造生物可利用率更高的季铵抗微生物剂,现在可能用含量非常低的活性剂配制出有效的组合物。这很重要,因为季铵抗微生物剂虽然有效,但已知它会赋予令人难受的味道,同时会引起牙齿变色或脱色,尤其是在其被用以提供功效的浓度下。通过使用这种低浓度的季铵抗微生物剂,可以避免其令人难受的味道和引起牙齿色斑的趋向。本组合物因此不需要抗牙齿变色的和掩盖味道的添加剂,此种添加剂本领域中已经被用于消除与季铵抗微生物剂相关的负面效果。此外,因为季铵试剂的增

强的抗微生物活性,本组合物可以不需要防腐剂。假如存在防腐剂,可以使用如苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸或对羟基苯甲酸酯等防腐剂。

[0027] 除了促进口腔的总体健康之外,据信用以处理口腔感染的本组合物的增强的抗微生物功效还有益于促进系统的健康。用于处理口腔疾病和感染并促进系统或全身健康的组合物被公开于普通转让的申请,公布为 W002/02128 ;W002/02096 ;W002/02063 ;和 US2003/0206874。现在已经 相当地确定口腔感染可导致系统感染。细菌可从口中蔓延到血流中和身体的其它部位,从而对受试者的健康构成危险。近来的研究已经发现,牙周感染可以导致多种严重疾病的发展,包括心脏病、糖尿病、呼吸系统疾病和婴儿早产且体重不足。慢性牙周感染已经显示会产生生物负载的细菌毒素和炎性细胞因子,它们可能引发并加剧动脉硬化症和血栓栓塞事件。此外,一种已知的牙周病菌,牙龈卟啉单胞菌已经从动脉硬化斑中分离出来。牙周病已经显示会诱导显著的菌血症事件,并且血栓栓塞事件如心肌梗塞和中风可能会随着菌血症而发生。与牙周病相关的细菌,血链球菌和牙龈卟啉单胞菌已经被证明会引起接触这些细菌的血小板聚集。产生的细菌诱导的血小板聚集体会形成栓塞,栓塞会引起急性心肌梗塞或中风。

[0028] 据信使用抗微生物功效得到增强的本组合物能有效地抑制病原口腔细菌、相关的细菌毒素和内毒素、以及由这些口腔病原菌刺激产生的炎性细胞因子和调节物进入血流,因此能减少导致系统疾病发展的致病因子,例如人和其它动物的心脏病。通过减少系统疾病的致病因子,这种疾病发展的风险也被减少,导致受试者有更好的全面系统健康。

[0029] 本组合物包括季铵抗微生物剂作为基本成分以提供杀菌功效,即杀死微生物、和 / 或改变微生物的代谢、和 / 或抑制微生物生长的效果,所述微生物会引起口腔局部可治疗的感染和疾病,例如牙斑、龋齿、齿龈炎、和牙周病。

[0030] 本发明组合物中使用的抗微生物的季铵化合物包括那些其中的一个或两个在季氮上的取代基有一个碳链长度(典型的烷基)为约 8 至约 20,典型为约 10 至约 18 个碳原子,而剩余的取代基(典型的烷基或苄基)有较低数目的碳原子,例如约 1 至约 7 个碳原子,典型的甲基或乙基的化合物。典型的季铵抗菌剂实施例有十二烷基三甲基溴化铵、十四烷基氯化吡啶鎓、溴化杜灭芬、N- 十四烷基 -4- 乙基氯化吡啶鎓、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、十六烷基氯化吡啶鎓、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。其它的化合物是二 [4-(R- 氨基) -1- 吡啶鎓] 烷烃,它公开于 U. S. 4, 206, 215, 该专利于 1980 年 6 月 3 日授予 Bailey。此吡啶鎓化合物是优选的季铵化合物,尤其优选的是十六烷基吡啶或十四烷基吡啶卤化物盐(即,氯化物、溴化物、氟化物和碘化物)。最优选地是十六烷基氯化吡啶鎓。本发明包括的季铵抗微生物剂的含量为按所述组合物的重量计至少约 0.035%, 典型地为约 0.045% 至约 1.0% 或约 0.05% 至约 0.10%。

[0031] 本主题发明的组合物的第二基本组分是一种可药用的液体载体,所述载体主要包含水以及湿润剂。湿润剂用于提供给组合物一种湿润的口感,对具体的湿润剂来说,用于赋予期望的甜味风味。以纯湿润剂为基础,在某些实施方案中该湿润剂的含量按所述组合物的重量计通常约 5% 至约 30% 或约 7% 至约 25%。用于本主题发明的组合物的合适的湿润剂包括可食用的多元醇,例如甘油。

[0032] 在制备商用适宜的口腔组合物中使用的水应该优选是低离子含量的并且不含有

机杂质。通常,水的含量按本文所述组合物的重量计为约 60%至约 95%,典型地为约 75%至约 93%。这些水的量包括加入的游离水和由其他物质,如由湿润剂带入的水。

[0033] 本组合物的漱口水组合物的 pH 可以为约 pH3.0 至约 pH10.0。在多个实施方案中,组合物的 pH 为约 5.0 至约 8.0。本组合物的 pH 可以通过使用缓冲剂进行调节。本发明所使用的缓冲剂是指能将组合物的 pH 调节为约 pH3.0 至约 pH10.0 的试剂。缓冲剂包括磷酸一钠、磷酸氢二钠、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。缓冲剂可以按本组合物的重量计约 0.5%至约 10%的含量施用。

[0034] 因为美学方面的原因,本漱口水组合物期望是清澈的。本文所用的“清澈”不是指无色,而是指通过目测基本上不含大小足以散射可见光的颗粒。

[0035] 本组合物基本上不含阴离子、非离子或两性表面活性剂,已经发现它们对季铵抗微生物剂的生物利用率具有负面效果,并因此降低了它的杀菌功效。本文使用术语“基本上不含阴离子、非离子或两性表面活性剂”是指此组合物仅仅可以包含其量基本不削弱季铵抗微生物剂活性的表面活性剂。通常这是指此组合物将包含按所述组合物的重量计少于约 0.1%的全部表面活性剂。优选的组合物将包含少于 0.05%,更优选地少于 0.01%,最优选 0%的阴离子表面活性剂或两性表面活性剂。优选的组合物 将包含少于约 0.1%,更优选少于 0.06%的非离子表面活性剂。假如存在于所述组合物中,优选的非离子表面活性剂包括泊洛沙姆(以商品名 Pluronic 售卖)。其它合适的非离子表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪醇乙氧基化物、烷基酚的聚环氧乙烷缩合物、衍生于环氧乙烷与氧化丙烯和 1,2-乙二胺的反应产物的缩合的产品、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、脱水山梨糖醇酯(以商品名 Tween 售卖),以及该类型物质的混合物。假如存在的话,可以使用的两性表面活性剂包括甜菜碱,具体地讲椰油酰胺丙基甜菜碱。假如存在的话,适宜的阴离子表面活性剂包括烷基中含有 8 至 20 个碳原子的烷基硫酸的水溶性盐(如烷基硫酸钠)和含有 8 至 20 个碳原子的脂肪酸的磺化单酸甘油酯的水溶性盐。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单酸甘油酯磺酸钠。其他合适的阴离子表面活性剂为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。

[0036] 优选地,本组合物也基本上不含乙醇,因此适于供易酒精中毒的患者、孕妇、以及其它因为医学或健康原因,或与心理、社会或工作有关的原因而不能或不应该使用酒精的人安全地使用。例如,许多人不能容忍酒精,而必须避免使用含酒精的漱口水组合物。此外,儿童、孕妇和老年人当摄入大量酒精时极易引发健康风险。通常,正在恢复的酗酒者以及有某些宗教信仰的人必须避免口腔接触酒精。那些患口腔干燥综合症或使用某些药物的人通常也最好避免含酒精的漱口水组合物,因为酒精趋于从口腔组织中移除水分,并使口腔干燥综合症或口感复杂化。通过消除酒精带来的“灼烧”感,基本无酒精的配制可能在产品味道上提供一些优势。

[0037] 季铵抗微生物剂的作用机制以及漱口水制剂中的生物利用率

[0038] 在评估漱口水制剂中的季铵抗微生物剂的生物利用率和生物活性的过程中,一种体外的盘保留检测分析法(Disk Retention Assay, DRA)可用于估计药物生物利用率,以及一种体外牙菌斑酵解与生长模型(PGRM)用于评估生物活性(S. J. Hunter-Rinderle 等人,“Evaluation of Cetylpyridinium Chloride-Containing Mouthwashes Using In Vitro

Disk Retention and Ex Vivo Plaque Glycolysis Methods,” J. Clin. Den., 1997, 8 :107 至 113)。这些检测分析法被推荐用于被提议的 OTC 专论 (Federal Register 第 68 卷第 103 号第 356 部分, “Oral Health Care Drug Products For Over-The-Counter Human Use; Antigingivitis/Antiplaque Drug Products; Establishment of a Monograph: Proposed Rules”)。

[0039] 下文详述使用十六烷基氯化吡啶鎓作为季铵抗微生物剂的检测分析法的结果。

[0040] 十六烷基氯化吡啶鎓 (CPC) 是一种季铵化合物, 具有一个脂肪链 (C = 16), 属于阳离子表面活性剂 (美国药典 -23, The National Formulary 18, 第 329 页, 1995)。同样的, 它有一个荷上正电的亲水区和一个疏水区。CPC 已经显示具有对多种口腔细菌的抗微生物活性 (R. N. Smith 等人, “Inhibition of Intergeneric Co-aggregation Among Oral Bacteria by Cetylpyridinium Chloride, Chlorhexidine Digluconate and Octenidine Dihydrochloride,” J. of Periodontal Research, 1991, 26 :422-429)。CPC 的作用机制取决于此荷上正电分子接触细菌细胞壁上的荷上负电阴离子位点的能力。

[0041] 在生理学条件下, 细菌细胞带净负电荷。当细菌暴露于 CPC 时, 与细菌表面上的荷上负电基团相结合的荷上正电亲水基允许 CPC 的疏水部分与细胞膜相互作用; 导致细胞组分的泄露; 破坏细菌代谢; 抑制细胞生长; 引起细胞的死亡 (A. A. Scheie, “Modes of Action of Currently Known Chemical Antiplaque Agents Other Than Chlorhexidine,” J. Dent. Res. 1989, 68 :1606-1616; R. N. Smith 等人, “Inhibition of Intergeneric Co-aggregation Among Oral Bacteria by Cetylpyridinium Chloride, Chlorhexidine Digluconate and Octenidine Dihydrochloride,” J. Period. Res., 1991. 26 :422-429; J. J. Merianos, “Quaternary Ammonium Antimicrobial Compounds,” in Disinfection, Sterilization and Preservation, 1991, S. S. Block 编辑, 第 4 版, 225-255)。

[0042] CPC 的抗微生物活性的关键是它的有利于附着于细菌和粘膜表面的荷上正电亲水区的可利用性。如上文所指出, 当 CPC 在处理期间和处理之后结合到口腔粘膜表面以帮助建立 CPC 贮存器时, CPC 在暴露期间附着到细菌表面对除去细菌细胞是必需的。普通的赋形剂, 具体地讲加入到市售的口腔护理制剂中的表面活性剂, 能显著地减少或甚至完全中和所述 CPC 的抗微生物活性 (S. Jenkins 等人, “The Magnitude and Duration of the Effects of Some Mouthrinse Products on Salivary Bacteria Counts,” J. Clin. Periodontol. 1994, 21 :474-485; M. Pader, “Mouthwash Formulation,” Oral Hygiene Products and Practice. Cosmetic Science and Technology Series, 1988, 489-516)。CPC 的活性被减少的程度由加入到 CPC 制剂中的赋形剂的选择种类和浓度决定。

[0043] 在评估漱口水制剂中的 CPC 的生物利用率和生物活性的过程中, DRA 和 PGRM 检测分析法被使用。已经证实了在合适种类的抗微生物剂中, 包括本季铵化合物, DRA 和 PGRM 测试结果与使用包含这些活性物质的口腔护理制剂进行处理的临床结果广泛相关, 例如, 在牙斑和齿龈炎评价中的变化。

[0044] DRA 性能测试方法

[0045] 此方法被设计作为一种性能检测分析法, 用于分析包含约 0.03% 至约 0.1% CPC 的漱口水制剂, 以定量测定临床功效所需的“游离的”(“非结合的”)或“生物可利用的”CPC 的含量。DRA 检测分析法测量在过滤一种未稀释的漱口水样本期间, “结合”到标准纤维素过



滤盘上的 CPC 的量。“生物可利用的”CPC 在过滤期间结合到纤维素纤维上的羟基上,而被称为“非生物可利用的”(或“结合的”)CPC 通过与漱口水组分的相互作用,完全通过滤纸,即化合物上的阳性电荷不能结合到荷上负电的纤维素盘上。用这种方法,DRA 测试提供一种在使用漱口水期间能够结合到细菌和粘膜表面的 CPC 量的估计。CPC 可利用率的 DRA 测量已经是正相关于体外微生物检测分析法和体内细菌杀死测试的结果。在历史上,纤维素纤维已经被用于其它应用中,相似地用于监控药物活性物质的生物活性(“Dairy Products” in Official Methods of Analysis of the Association of Chemical Analytical Chemists, 第 13 版,1980,16 :256)。

[0046] “生物可利用的”CPC 是结合到或吸附到纤维素盘上的 CPC 的量。这通过测量暴露于标准纤维素盘前后漱口水中 CPC 浓度的差异进行测定。此方法已经被验证并显示具有可接受的精确度、精密度和选择性。以下提供了此测试更详细的描述。

#### [0047] PGRM 测试方法

[0048] PGRM(牙菌斑酵解与生长模型)是一种用于评估抗牙斑剂和抗齿龈炎剂的体内治疗生物活性的模型,这些抗牙斑和抗齿龈炎剂具有广谱抗微生物活性,此活性包括在过夜重新合成的牙斑生物膜的糖酵解反应上的一般化作用。此模型的设计独一无二,因为它确保牙斑的局部处理发生在体内,因此牙斑被重新处理,与口腔内生物膜的临床情况一样。此模型允许在进行漱口之后在固定的时间间隔内对受处理的牙斑样本取样,因此允许对保留下来的抗微生物剂后处理的活性进行评估。最后,此模型使用取自受试者的未受处理的牙斑样本,作为对处理比较的内对照物。原则上此方法允许局部用制剂的就地抗牙斑/抗菌效果的多重分析表征,包括评估活/死细菌数、被处理的生物膜的再生或基质再生能力以及被处理的生物膜的代谢活性。测试的糖酵解部分评估被处理的生物膜细菌摄取并代谢饮食中的糖以产生酸性末端产品的能力,通过缓冲液介质的 pH 降低或通过评估产生的酸,酸末端产品容易被检测分析。测试的酸部分提供了一种用于评估制剂活性的方便的、特异性的和敏感的靶,制剂活性是建立制剂变型的等值物的主要目标,并因此检验临床效果。重要的是,此检测分析法已经被显示与几个有相似临床结果产品的临床齿龈炎和流血评价密切相关。

[0049] 明显的可使用 PGRM 酸减少部分作为一个生物相等性标记物,在此方面抗微生物剂显示具有强的特性是重要的,这对 CPC 来说是真实的。虽然检测分析法的普通酸代谢活性是对 CPC 的最容易的适用普通制剂筛选,可替代的功效端点,例如微生物组合物、细菌再生活性、外聚多糖合成、挥发性硫的产生、肽分解,也能被应用在 PGRM 测试中。

[0050] 包含“活性”(生物可利用的)和“失活”(非生物可利用的)CPC 的漱口水制剂的效力标准和 DRA 性能测试

[0051] 包含约 0.035 至约 0.1% 的 CPC 的漱口水制剂,如果检测分析结果显示生物可利用的 CPC 含量为  $\geq 324$ ppm,将通过 DRA 测试。例如,一种包含 0.05% 的 CPC 的制剂,在 CPC 有 72% 的生物利用率时将提供 360ppm CPC。包含 CPC 生物可利用含量为  $\geq 324$ ppm 的产品测试证实了阳性的临床(抗齿龈炎、抗牙斑)结果。成品中的 CPC 生物利用率测定对产品性能是重要的,因为它容易地定义了沉积在作用位点的可利用的活性物质的量(浓度)。因为荷上正电(阳离子)的亲水区对抗微生物活性是至关重要的。任何减弱此阳离子基活性或与此阳离子基竞争的制剂组分可能会使产品失活。

[0052] 在漱口水制剂中加入表面活性剂对 CPC 生物利用率的负面效果在不同含量的泊洛沙姆非离子表面活性剂的测试结果中被证实,如下所示。使用含量为 0.1% 或更高含量的表面活性剂导致 CPC 的生物利用率不被接受。理想状态下,包含 0.05% CPC 的制剂将有至少约 65% 的生物利用率以递送至少约 324ppm 的生物可利用的 CPC。包含更低含量(例如 0.04%)CPC 的制剂将需要有至少约 81% 的生物利用率以递送最低所需含量的生物可利用的 CPC 以取得功效。

[0053]

%泊洛沙姆	0.0	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.5	0.75	1.00
%生物可利用的 CPC	94.24	84.42	61.14	57.49	52.96	53.14	42.63	38.4	35.09

[0054] 可药用的赋形剂

[0055] 本文所用术语“可药用的赋形剂”或“可药用的口服载体”是指适于局部口服的一种或多种相容的稀释剂或添加剂。本文所用术语“相容的”是指组合物的组分能够混合但不相互作用,所述相互作用会显著降低组合物的稳定性和/或功效。

[0056] 本发明的载体或赋形剂能包括通常和常规组分的漱口水和口喷剂,如公开于授予 Benedict 的美国专利 3,988,433 的那些(例如水、调味剂和甜味剂等)。适于制备本发明组合物的载体在本领域是为人所熟知的。它们的选择取决于如口味、成本和架藏稳定性等次要考虑因素。漱口水和口喷剂的组分典型地包括一种或多种的水(约 60% 至约 95%)、乙醇(约 0% 至约 30%)、湿润剂(约 5% 至约 30%)、调味剂(约 0.04% 至约 2%)、甜味剂(约 0.01% 至约 3%)和着色剂(约 0.001% 至约 0.5%)。此类漱口水和口腔喷剂还可包括一种或多种防龋剂(约 0.05% 至约 0.3% 的氟离子)或抗牙结石剂(约 0.1% 至约 3%)。

[0057] 本主题发明另一个优选的组合是牙洗液。牙洗液的组分通常包括一种或多种水和湿润剂(约 90% 至约 99%)、增稠剂(约 0% 至约 5%)、调味剂(约 0.04% 至约 2%)和甜味剂(约 0.1% 至约 3%)。

[0058] 以下是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。

[0059] 氟离子

[0060] 本发明组合物还可掺入游离氟离子。优选的游离氟离子可通过氟化钠、氟化亚锡、氟化铟和单氟磷酸钠提供。氟化钠是最优选的游离氟离子来源。1960 年 7 月 26 日公布的 Norris 等人的美国专利 2,946,725 和 1972 年 7 月 18 日公布的 Widder 等人的美国专利 3,678,154 公开了此类盐及其它盐。本发明的组合物可包含约 50ppm 至约 3500ppm,优选约 500ppm 至约 3000ppm 的游离氟离子。

[0061] 风味剂和甜味剂

[0062] 本组合物中也可添加风味剂。适合的风味剂包括冬青油、薄荷油、荷兰薄荷油、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、羟苯基丁酮、 $\alpha$ -紫罗兰酮、牛至属植物、柠檬、橙、丙烯基乙基愈创木酚、桂皮、香草醛、百里酚、里哪醇、称为 CGA 的肉桂醛甘油缩醛,以及它们的混合物。调味剂通常以按所述组合物的重量计约 0.001% 至约 5% 的含量用于该组合物中。

[0063] 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、天冬甜素、D-色氨酸、二氢查尔酮、丁磺氨和

环己氨磺酸盐,尤其是环磺酸钠和糖精钠,以及它们的混合物。组合物优选包含按所述组合物的重量计约 0.01% 至约 10%, 优选约 0.01% 至约 1% 的这些试剂。

[0064] 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。这些试剂以按所述组合物的重量计约 0.001% 至约 10%, 优选约 0.1% 至约 1% 的含量存在于组合物中。

[0065] 冷却剂可以是任何各种各样的物质。包括在本发明中的这些物质是酰胺、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孟烷氨基甲酰试剂,如 N-乙基-对-孟烷-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 的薄荷酮甘油缩醛和由 Haarmann 和 Reimer 生产的称为 Frescolat<sup>®</sup> 的乳酸薄荷酯。如本文所用术语薄荷醇和薄荷基,包括这些化合物的右旋和左旋异构体,以及它们的外消旋混合物。TK-10 描述于 1984 年 7 月 10 日公布的 Amano 等人的美国专利 4,459,425。WS-3 和其他试剂描述于 1979 年 1 月 23 日公布的 Watson 等人的美国专利 4,136,163。

[0066] 本发明的流涎剂包括由 Takasago 制造的 Jambu<sup>®</sup>。加温剂包括辣椒和烟酸酯,如烟酸苄酯。麻木剂包括苯佐卡因、利多卡因、丁香芽油和乙醇。

#### [0067] 抗牙结石剂

[0068] 本组合物还可包括抗牙结石剂,例如由焦磷酸的盐供给的一种焦磷酸盐。本发明组合物中使用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 (Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>)、焦磷酸四钠 (Na<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) 和焦磷酸四钾 (K<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) 的未水合和水合形式是优选物质。包括基本上溶解的焦磷酸盐的组合物指其中至少一种焦磷酸离子源具有足够的量以提供至少约 1.0% 游离焦磷酸离子的组合物。游离焦磷酸盐离子的量可以为约 1% 至约 15%, 优选约 1.5% 至约 10%, 更优选约 2% 至约 6%。焦磷酸盐被更详细地描述于 Kirk & Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 第三版, 第 17 卷, Wiley-Interscience Publishers (1982)。

[0069] 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授予 Gaffar 等人的美国专利 4,627,977, 以及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。

#### [0070] 附加的活性剂

[0071] 公认在某些治疗形式中,为了获得最佳效果,在相同递送系统中使用治疗试剂的组合物可能有效。因此,例如,本组合物可以包含附加的剂如其它的抗微生物/抗牙斑剂、生物膜抑制剂、抗炎剂(包括环加氧酶抑制剂和脂氧合酶抑制剂)、H<sub>2</sub>-拮抗剂、金属蛋白酶抑制剂、细胞因子受体拮抗剂、脂多糖络合剂、组织生长因子、免疫刺激剂、细胞氧化还原调节剂(抗氧化剂)、止痛药、激素、维生素和矿物质。

[0072] 其它可任选加入的抗微生物的抗牙斑剂包括,但不限于,三氯生、5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)-酚,描述于《默克索引》第 11 版 (1989), 1529 页 (编目流水号 9573), 美

国专利 3,506,720,和欧洲专利申请 0,251,591,Beecham Group,PLC,公布于 1988 年 1 月 7 日;精油如百里酚和薄荷醇、洗必太(《默克索引》号 2090)、双胍啶(《默克索引》号 222;合克替啶(《默克索引》号 4624);血根碱(《默克索引》号 8320);N-水杨酰苯胺(《默克索引》号 8299);癸双辛胺啶;地莫匹醇、辛哌乙醇和其它哌啶子基衍生物;烟酸制备物;锌/亚锡离子源;抗生素如沃格孟汀、阿莫西林、四环素、强力霉素、米诺环素、和甲硝唑;和类似物以及以上抗微生物的抗牙斑剂的盐。如果存在的话,附加的抗微生物抗牙斑剂的含量按所述组合物的重量计通常为约 0.1%至约 5%。

[0073] 抗炎剂也可存在于本发明口腔组合物中。这样的抗炎剂可包括但不限于非甾族抗炎剂,例如阿司匹林、酮咯酸、氟比洛芬、布洛芬、萘普生、消炎痛、阿司匹林、酮洛芬、吡罗昔康和甲氯芬那酸。如果存在的话,抗炎剂通常的含量按本发明所述组合物的重量计为约 0.001%至约 5%。酮咯酸描述于 1997 年 5 月 6 日公布的美国专利 5,626,838 中。

[0074] 本发明也可以任选地包含选择性的 H-2 拮抗剂,包括 1994 年 3 月 15 日公布的 Singer 等人的美国专利 5,294,433 中公开的化合物。

[0075] 营养物质可改善口腔病症,并且可包括在本发明的口腔护理组合物中。营养物包括矿物、维生素、口腔营养增补剂、肠内营养增补剂,以及它们的混合物。

[0076] 可以包括在本发明组合物中的矿物质包括钙、磷、氟化物、锌、锰、钾及其混合物。这些矿物质公开于 Drug Facts and Comparisons(活页医药品信息服务),Wolters Kluer Company, St. Louis, Mo., © 1997 年,第 10 至 17 页。

[0077] 其它的营养物质和维生素可以与矿物质一起使用或单独使用。实施例包括  $\alpha$ -生育酚(维生素 E);辅酶 Q10;吡咯喹啉醌(PQQ);维生素 A、C 和 D;B 族维生素例如核黄素、硫胺素、烟酸和烟酰胺、泛酸、吡哆素、叶酸、氰钴胺和生物素;正-乙酰基半胱氨酸;生物类黄酮;以及它们的混合物。这些营养物质和维生素公开于 Drug Facts and Comparisons, Wolters Kluer Company, St. Louis, Mo., © 1997 年,第 3 至 10 页。

#### [0078] 组合物的应用

[0079] 包含季铵抗微生物剂的安全有效量的本组合物可以用几种常规的方法被局部施用于口腔以接触粘膜组织、齿龈组织和/或牙齿表面,用于处理或预防以上提到的口腔疾病或症状。例如,齿龈或粘膜组织可以用溶液(例如,漱口水或口喷剂)漱洗。

[0080] 在本文关于口臭消除或减少的部分,本发明的组合物和方法提供持久的口气保护,例如,约 3 小时或更长的时间,优选约 8 至 12 小时。

[0081] 在多个实施方案中,漱口水和口喷剂组合物包含十六烷基氯化吡啶鎓(CPC),它作为活性抗微生物组分,其浓度按所述组合物的重量计为至少约 0.035%,典型地为约 0.045%至约 1.0%,优选为约 0.05%至约 0.10%。对于处理口腔疾病或症状包括口臭(以及持久的口气保护)的方法,安全有效量的 CPC 组合物被施用于齿龈/粘膜组织和/或牙齿,例如,使用漱口水漱洗至少约 10 秒,或者至少约 20 秒,优选约 30 秒至约 60 秒。所述方法涉及紧接着此类接触后大部分组合物的吐出。此类接触的频率可以为约每周一次至约每天四次,典型地约每周三次至约每天三次,优选地约每天一次至约每天两次。此类处理的阶段典型地为约一天至终生。对于具体的口腔护理疾病或症状,处理的时间取决于需处理的口腔疾病或症状的严重性、具体使用的递送方式和病人对处理的反应。如果期望递送至牙周腔洞,如处理牙周疾病,可使用注射器或喷水设备将漱口水递送至牙周腔洞。这些设备是

本领域技术人员已知的。这类设备包括 TeledyneCorporatio 的“Water Pik”。灌注后,受试者可用漱口水在口腔中哗哗地漱洗,以便同样地覆盖舌头后部和其它齿龈和粘膜表面。本组合物可以 与其它口腔护理产品组合使用,例如牙膏、非研磨性凝胶、牙胶等。

[0082] 下列非限制性实施例进一步叙述本发明范围内的优选实施方案。在不背离本发明范围的情况下,这些实施例的很多变更是可能的。除非另外指明,本发明使用的所有百分比均以组合物的重量计。

[0083] 实施例

[0084] 以下的口腔护理漱口水制剂经由常规工艺,通过混和以下物质进行制造:

[0085]

组分	A	B	C	D	E	F	G	H
甘油	23.000	23.000	23.000	13.000	5.000	5.000	13.000	17.000
十六烷基氯化吡啶鎓 (CPC)	0.040	0.0655	0.070	0.050	0.045	0.075	0.065	0.075
溴化杜灭芬 (DB)	--	--	--	--	0.005	--	--	0.005
乳酸锌	--	--	--	0.250	--	--	--	--
风味剂	0.080	0.160	0.120	0.160	0.080	0.120	0.200	0.160
糖精	0.025	0.025	0.018	0.030	0.025	0.030	0.010	0.030
泊洛沙姆 407	--	0.050	0.050	0.025	--	0.050	0.050	0.025
磷酸二氢钠	0.085	0.053	--	--	--	0.085	0.053	0.053
磷酸氢二钠	0.070	0.020	--	--	--	0.070	0.020	0.020
颜色	0.020	0.020	0.010	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020
乙醇	--	--	--	1.200	5.000	--	--	12.000
水	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量

[0086] 尽管已用具体实施方案来说明和描述了本发明,但对于本领域的技术人员显而易见的是,在不背离本发明的精神和保护范围的情况下可做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包括属于本发明范围内的所有这些变化和修改。