



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101321560 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 31

(21) 申请号 200680045346. 7 *A61K 8/46* (2006. 01)
(22) 申请日 2006. 11. 17 *A61K 8/02* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A23G 3/48* (2006. 01)
60/742, 361 2005. 12. 02 US *A23L 1/30* (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日 *A23L 1/22* (2006. 01)
2008. 06. 02 *A61K 36/575* (2006. 01)
(86) PCT申请的申请数据 (56) 对比文件
PCT/US2006/044933 2006. 11. 17 CN 1181927 A, 1998. 05. 20,
审查员 陶可鑫
(87) PCT申请的公布数据
W02007/067340 EN 2007. 06. 14
(73) 专利权人 GIC 创新公司
地址 美国伊利诺伊州
(72) 发明人 迈克尔·杜兹 詹姆斯·麦克斯维尔
迈克尔·格林伯格 田敏敏
(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219
代理人 杨青 樊卫民
(51) Int. Cl.
A61K 8/97 (2006. 01)
A61Q 11/00 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 16 页

(54) 发明名称

具有快速释放的厚朴提取物的咀嚼性组合物

(57) 摘要

本发明提供了一种用于口腔清洁、口气清新和抗菌益处的咀嚼性口腔组合物, 包括快速释放厚朴提取物和表面活性剂的组合。厚朴提取物在抑制口腔生物膜形成中的效力被咀嚼性口腔投送剂中快速释放的厚朴提取物与表面活性剂的协同组合增加, 所述咀嚼性口腔投送剂例如口香糖、咀嚼性糖果和软片。抗微生物剂的快速释放通过口腔投送剂的胶囊化或包衣来实现。

1. 用于清新咀嚼性产品的消费者的口气的咀嚼性产品,包括含有快速释放的抗微生物剂的包衣层,所述快速释放的抗微生物剂包含协同比例的厚朴提取物和表面活性剂,其中所述的表面活性剂为选自钠盐和铵盐的盐,其中所述协同比例在 1 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂直至 4 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂的范围内。

2. 权利要求 1 的咀嚼性产品,其中所述表面活性剂为杀菌性表面活性剂。

3. 权利要求 1 的咀嚼性产品,其中所述表面活性剂为阴离子型表面活性剂。

4. 权利要求 1 的咀嚼性产品,其中所述的表面活性剂为按咀嚼性产品的重量计 0.001% -2%的月桂基硫酸钠。

5. 权利要求 1 的咀嚼性产品,其中所述的表面活性剂为月桂基硫酸钠。

6. 权利要求 5 的咀嚼性产品,其中厚朴提取物对月桂基硫酸钠的协同比例为 2 份厚朴提取物对 1 份月桂基硫酸钠。

7. 权利要求 1 的咀嚼性产品,其中所述表面活性剂占咀嚼性产品的 0.001% -1.0%。

8. 权利要求 1 的咀嚼性产品,为口香糖或咀嚼性糖果中的一种。

9. 权利要求 1 的咀嚼性产品,其中所述快速释放的抗微生物剂被囊封在阿拉伯胶中。

10. 权利要求 1 的咀嚼性产品,其中所述快速释放的抗微生物剂被囊封在包衣的基体中,然后被包括在咀嚼性产品的包衣中。

11. 权利要求 1 的咀嚼性产品,其中所述快速释放的抗微生物剂被包括在施加于咀嚼性产品表面上的喷雾包衣中。

12. 权利要求 1 的咀嚼性产品,其中所述快速释放的抗微生物剂被包括在围绕咀嚼性产品的多层包衣中。

13. 权利要求 1 的咀嚼性产品,其中所述快速释放的抗微生物剂是通过两重压缩或三重压缩囊封到咀嚼性产品中。

14. 权利要求 1 的咀嚼性产品,其中所述咀嚼性产品为多单位体系的形式。

15. 权利要求 1 的咀嚼性产品,其中所述快速释放的抗微生物剂被囊封在生物可降解的聚合物基体中,然后被包括在咀嚼性产品的包衣中。

16. 咀嚼性产品,包含:

(a) 水不溶性部分;

(b) 水溶性部分;和

(c) 核心上的包衣层,所述包衣层包括有效量的抗微生物剂,所述抗微生物剂包含协同比例的厚朴提取物和表面活性剂,其中所述的表面活性剂为选自钠盐和铵盐的盐,其中所述协同比例在 1 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂直至 4 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂的范围内。

17. 咀嚼性产品的制备方法,其包括:将包含协同比例的厚朴提取物和表面活性剂的抗微生物剂以按咀嚼性产品的重量计 0.05% 至 10% 的量掺入,将所述成分混合直到获得均匀的混合物为止,之后将所述混合物成形成用于咀嚼性产品上的包衣,其中所述的表面活性剂为选自钠盐和铵盐的盐,其中所述协同比例在 1 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂直至 4 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂的范围内。

18. 权利要求 1 的咀嚼性产品,其中的咀嚼性产品为口香糖。

19. 权利要求 16 的咀嚼性产品,其中的咀嚼性产品为咀嚼性糖果。

20. 权利要求 17 的方法, 其中的咀嚼性产品为口香糖。

21. 权利要求 1 的咀嚼性产品, 其中核心上的包衣层包括快速释放的抗微生物剂, 所述抗微生物剂包含协同比例的厚朴提取物和表面活性剂, 其中所述协同比例在 1 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂直至 4 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂的范围内。

22. 权利要求 16 的咀嚼性产品, 其中核心上的包衣层包括快速释放的抗微生物剂, 所述抗微生物剂包含协同比例的厚朴提取物和表面活性剂, 其中所述协同比例在 1 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂直至 4 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂的范围内。

具有快速释放的厚朴提取物的咀嚼性组合物

[0001] 相关美国申请

[0002] 本申请要求 2005 年 12 月 2 日提交的美国临时专利申请序列号 60/742,361 的优先权。技术领域

[0003] 本发明总体上涉及糖食组合物,更具体地,本发明涉及含有用于口腔护理的厚朴提取物的糖食组合物,以及制备和使用该糖食组合物的方法。背景技术

[0004] 对于清新口气和杀死口腔中细菌的产品仍存在相当大的消费者需求。具有清新口气和杀菌益处的口腔产品方便地给予口腔的口腔清洁和口气清新。口腔中的细菌,特别是舌头上的细菌,可以生成挥发性硫化物,其是口气差的主要原因。当然,清新口气是日常生活非常重要的部分。

[0005] 为了促进恰当的口腔卫生,口腔清洁和口气清新的习惯应该全天重复进行。但是,口腔清洁和口气清新有时可能是困难的或不方便的,这取决于所需的口气清新的性质和必须产生清新口气的场合。使用各种装置和组合物刷牙、用牙线、清洁个人的舌头和漱口是非常适合私人在家的通常口腔护理习惯。但是,这些装置和组合物在浴室设施可能缺乏、不能用或不卫生的离家情况下不太方便使用。

[0006] 牙菌斑是刷牙时间短在牙齿上形成的微生物沉积。它被研究人员描述成主要由各种各样的细菌和一定量细胞碎屑组成的软而集中的物质,其在不刷牙的短时间内形成。牙菌斑不能通过用水冲洗来除去。新近,牙菌斑已经被描述为牙表面上发现的多样性微生物群落的生物膜。所述的生物膜嵌入到聚合物的胞外基质中,所述聚合物来源于牙表面和微生物体二者。普遍认为,牙菌斑的减少将促进清洁牙齿、清新口气和健康齿龈。然而,该牙菌斑生物膜是非常耐受抗微生物剂的。

[0007] 已经证明具有确定减少菌斑能力的抗微生物剂包括氯己定、氯化十六烷基吡啶(CPC)、三氯生和地莫匹醇。这些都是医用和非天然药剂。精油如百里酚、桉树脑、水杨酸甲酯和薄荷醇以及在基于醇的介质中的其它精油也发现能减少菌斑。虽然百里酚在减少菌斑中是最有效的,但是它具有讨厌的味道。通常,这些油类得益于存在醇以促进它们的溶解度和渗透菌斑生物膜。虽然适合口腔治疗,如漱口水,但是高浓度的醇可能在口腔组合物中留下苦的回味,例如胶、可食用膜、糖食等。

[0008] 活性成分或活性成分的组合,其能够提供除去菌斑、预防或减缓菌斑形成、或具有抗炎作用的益处,这样有助于保持齿龈的健康状态,其将促进齿龈健康和口气清新。将活性剂结合到口香糖中以便提供口腔益处包括口气清新和杀菌性能是已知的。这些体系具有提供快速、有效和方便的投送的优点。发明概述

[0009] 本发明涉及口气清新组合物,其可以被用于各种可食用的糖果产品。本发明的一个方面涉及人用糖食产品的用途,例如口香糖、咀嚼性糖果和软片,或动物用糖食产品,如狗饼干,其中所述的糖食产品含有本发明的口气清新组合物。

[0010] 根据本发明,现已出乎意料地发现,厚朴提取物组合某些表面活性剂在抑制致菌斑细菌的生长中有协同效应。厚朴提取物和选择的表面活性剂的组合表现出增强的抗菌斑生长活性,超过单独的厚朴提取物或表面活性剂。

[0011] 本发明还涉及含有快速释放的厚朴提取物和表面活性剂组合的糖食组合物,其准备用于杀菌和清新口气性能。更具体地说,本发明涉及快速释放的口腔投送剂,例如口香糖、咀嚼性糖果、软片或其它可食用产品,它们含有有效量的厚朴提取物与表面活性剂的组合,通过它们,本发明的组合物通过消耗咀嚼性食品,有效地灭活或杀死口腔细菌和清新口气。所述的表面活性剂加入到咀嚼性食品中以协同增加厚朴提取物的效力。

[0012] 本发明的一方面,口香糖的用于清新消费者口气的糖食组合物包括快速释放的口腔投送剂和有效量的抗微生物剂,所述微生物剂包含协同比例的厚朴提取物和表面活性剂,其中所述的协同比例为至少约 1 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂。

[0013] 合适的表面活性剂包括钾、铵或钠的盐。钠盐包括阴离子表面活性剂,例如烷基硫酸盐,包括月桂基硫酸钠、聚乙二醇单十二醇醚硫酸钠等。其它钠盐包括月桂酰基肌氨酸钠、巴西酸钠 (sodiumbrasslate) 等。合适的铵盐包括月桂基硫酸铵、聚乙二醇单十二醇醚硫酸铵、月桂酰基肌氨酸铵、巴西酸铵、椰油酰胺丙基甜菜碱铵等。其它合适的表面活性剂包括乳化剂,其可以是脂肪酸(例如,硬脂酸、棕榈酸、油酸和亚油酸),它们的盐,单硬脂酸甘油酯,三乙酸甘油酯,卵磷脂,单酸和三酸甘油酯,以及乙酰化的单酸甘油酯。如下所述那样,若干合适的表面活性剂本身还表现出一定的杀菌(杀细菌)性。

[0014] 在本发明的另一方面中,提供了一种制备口腔护理组合物的方法。该方法包括将抗微生物剂以协同比例的厚朴提取物和表面活性剂的形式掺入到制剂中,其量基于制剂的总重量为约 0.05 重量% - 约 10 重量%,将所述成分混合,直到获得均匀混合物为止,其后将所述混合物制备成用于口腔组合物的合适包衣。

[0015] 在本发明的还有另一方面中,制备口腔护理组合物的方法包括将抗微生物剂以协同比例的厚朴提取物和表面活性剂的形式掺入到制剂中,其量基于该制剂的总重量为约 0.05 重量% - 约 10 重量%,并将抗菌剂囊封在口腔组合物中。发明具体内容

[0016] 已知使用咀嚼性糖食如口香糖作为介质向口腔投送组分,其提供口腔益处例如口气清新和杀菌性能。这些体系具有提供消费者方便和廉价方法的有点,用于在全天的时间内保持口腔卫生和口气清新。

[0017] 本发明涉及具有抗微生物性能的咀嚼性糖食组合物,包含快速释放的厚朴提取物和表面活性剂。本发明还涉及减少或除去存在于口腔中的微生物的方法,包括在口腔中咀嚼包含厚朴提取物和表面活性剂的咀嚼性糖食产品。合适的糖食产品包括口香糖、咀嚼糖果、软片和饼干,其含有根据本发明的快速释放的厚朴提取物和表面活性剂。

[0018] 术语“咀嚼”包括食品保留在嘴巴中时被全部或部分消耗的操作,例如通过咀嚼、吮吸或溶解。将该产品在口腔中保留较长的时间有望更多地减少存在于口腔中的微生物。合适的咀嚼有效时间在 3-5 分钟的范围内,直至 20-30 分钟。

[0019] 在本说明书和所附的权利要求书中使用的短语“快速释放”是指可食成分的作用,其具有比那些咀嚼性食物更快的释放速度,例如通过常规包衣工艺处理的口香糖。通常,快速释放作用通过首先从食物中释放的成分产生,例如包括在口香糖中的本发明的抗微生物成分。

[0020] 本发明掺入了快速释放的厚朴提取物作为口腔杀菌益处的活性组分。已知厚朴提取物具有杀菌和抗真菌性能。例如,厚朴酚与和厚朴酚是厚朴提取物中具有已知抗菌活性的两种组分。

[0021] 本发明所使用的厚朴提取物可以从 O' Laughlin Industries, Co. LTD, Guang Zhou Masson Pharmaceutical Co., 或 Honsea Sunshine Bioscience and Technology Co 获得。所述的厚朴提取物以粉末的形式获得。所述的厚朴提取物与调味剂一起溶解, 并且可以在制备口腔产品之前进行温热溶解。厚朴提取物可以使用标准制剂技术配制成各种口腔护理产品。

[0022] 虽然在溶液中相对容易杀死细菌, 但是菌斑生物膜是一种复杂的环境, 其向细菌提供免于环境威胁的保护, 以及细菌物种间的协作 (Sharma A. 等, 2005, Oral Microbiology and Immunology 20 :39-42)。因此, 与简单的病菌杀死试验相比, 过抗菌剂表现出对抗已成立的菌斑的实际效力要难得多。扩散到生物膜中受到限制, 并且通过胞外物质, 例如葡聚糖和右旋糖酐多糖, 生物膜本体内的细菌免于暴露于药剂。因此, 可以论证预防菌斑的形成比除去已成立的菌斑更容易。

[0023] 根据本发明, 厚朴提取物的抗微生物效果通过厚朴提取物与表面活性剂的组合得到增强。虽然本发明并不受任何特定理论的局限, 但据认为, 表面活性剂与有效量厚朴提取物的组合可以提供一种咀嚼性产品, 其促进牙菌斑和口腔其它区域如舌头中生物膜的减少。据认为, 厚朴提取物和合适的表面活性剂的组合可以防止细菌与获得性薄膜附着。这样的口香糖可以减缓或预防菌斑累积。此外, 本发明的咀嚼性产品与酶、其它的表面活性剂、研磨剂或其组合结合, 可以有效除去已有的菌斑。

[0024] 优选的表面活性剂是增加厚朴提取物溶解度并可用作食品添加剂的那种。合适的表面活性剂包括但不局限于常见的表面活性剂, 皂类, 润湿剂和乳化剂。表面活性剂的一些例子包括但不局限于钾、铵或钠的盐。钠盐包括阴离子表面活性剂, 例如烷基硫酸盐, 包括月桂基硫酸钠、聚乙二醇单十二醇醚硫酸钠等。其它钠盐包括月桂酰基肌氨酸钠、巴西酸铵等。合适的铵盐包括月桂基硫酸铵、聚乙二醇单十二醇醚硫酸铵、月桂酰基肌氨酸铵、巴西酸铵、椰油酰胺丙基甜菜碱铵等。其它合适的表面活性剂包括乳化剂, 其可以是脂肪酸 (例如, 硬脂酸、棕榈酸、油酸和亚油酸), 它们的盐, 单硬脂酸甘油酯, 三乙酸甘油酯, 卵磷脂, 单酸和三酸甘油酯, 以及乙酰化的单酸甘油酯。如下所述那样, 若干合适的表面活性剂本身还表现出一定的杀菌 (杀细菌) 性。

[0025] 咀嚼性产品还可以包括其它清新口气或口腔卫生成分, 其在性质上可以是抗微生物的。此外, 所述的其它清新口气或口腔卫生成分可以包含锌或铜的可食用盐、冷却剂、焦磷酸盐或多磷酸盐等。

[0026] 本发明还包括在消费者口腔中减少细菌数目或活性的治疗方法。该方法包括提供咀嚼性产品的步骤, 所述的咀嚼性产品包括其量足以杀死或减活口腔细菌的厚朴提取物以及表面活性剂的组合, 并且使需要这种治疗的人消费口香糖。人口腔中的细菌通过该治疗被减少或灭活。

[0027] 在一种形式中, 该咀嚼性产品与快速释放的口腔投送剂一起配制, 向口腔投送至少约 0.001% - 约 2.0% 浓度的厚朴提取物。在另一形式中, 该咀嚼性产品与口腔投送剂一起配制, 向口腔投送至少约 0.01% 浓度的厚朴提取物。将一种或多种表面活性剂加入到该咀嚼性产品中, 使得在将有效量的咀嚼产品投送到口腔中, 增强咀嚼产品的效力。

[0028] 根据本发明的一种实施方案, 一种或多种表面活性剂以约 0.001% - 约 2.0% 的浓度范围存在于咀嚼性产品中。在所述的咀嚼性产品中, 厚朴提取物与表面活性剂以协同比

例混合,提供增强的杀菌效力。所述的协同比例在约 1 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂至约 4 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂的范围内。一种特别有效的表面活性剂是月桂基硫酸钠,以及一种特别有效的协同组成为约 2 份厚朴提取物对 1 份月桂基硫酸钠。

[0029] 假使厚朴提取物是一种疏水化合物,那么有若干口腔投送剂可以用来增强厚朴提取物从咀嚼性产品中的释放。例如,在口香糖中,所述糖食组合物的基质是疏水性的,其还抑制厚朴提取物的释放。在本发明的糖食组合物的各种实施方案中,所述的厚朴提取物与表面活性剂联合,并可被囊封,喷雾干燥,或配制成包衣,或其组合,以便促进和加速厚朴提取物释放到口腔中。

[0030] 为了评价厚朴提取物的效力,用与口臭有关的三种龈下菌斑细菌进行体外试验。最小抑菌浓度 (MIC) 研究方案如下所示。氯己定被用作阳性对照以及无菌水被用作阴性对照。薄荷醇和吐温 80 被用作厚朴提取物的溶剂。吐温 80 是聚山梨酸酯 80 的常用名。96 孔微孔滴定板用于此研究。每孔含有 5×10^5 菌落形成单位 /ml 的细菌,连续稀释药剂和细菌生长培养基。所有的细菌培养物在 37°C 孵育并静置。48 小时后,通过分光光度法在 660nm 估算细菌生长。每一试验细菌的 MIC 被定义为测试化合物在 660nm 测定下浊度限制在小于 0.05 吸光度的最小浓度。

[0031] 最小杀菌浓度 (MBC) 使用 96 孔微孔滴定板、如上 MIC 研究所述系列稀释进行测定。对孔中显示没有可见生长的培养物进行系列稀释,10 微升培养物一式三份铺在血琼脂板上。在板于 37°C 孵育 48 小时后,对活菌落评分。对于每一试验细菌,测定最初的接种物中测定菌落形成单位 /ml (CFU/ml) 的数目。MBC 定义为杀死至少 99.9% 存在于最初接种物中的细胞的测试化合物的最低浓度。

[0032] 进行研究以获得厚朴提取物 (MBE) 的 MIC 和 MBC 的结果如下所示。对抗变形链球菌 (*Streptococcus mutans*),90% 的厚朴提取物具有 15.62 μ g/ml 的 MIC。对于牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*),90% 厚朴提取物具有 3.91 μ g/ml 的 MIC,65% 厚朴提取物具有 7.82 μ g/ml 的 MIC。对于核粒梭杆菌 (*Fusobacterium nucleatum*),90% 厚朴提取物具有 3.91 μ g/ml 的 MIC 和 7.82 μ g/ml 的 MBC。对抗相同的生物体,65% 厚朴提取物具有 7.82 μ g/ml 的 MIC 和 MBC。氯己定为阳性对照并对所有三种细菌产生 1.25 μ g/ml 的 MIC 和 MBC。溶剂由含 10% 甲醇和 3.8% 吐温 80 的水组成,在研究中对任何三种细菌没有明显的生长抑制作用。

[0033] 还已知,厚朴提取物有效对抗伴放线放线杆菌 (*Actinobacillus actinomyecetemcomitans*)、中间普氏菌 (*Prevotellaintermedia*)、藤黄微球菌 (*Micrococcus luteus*)、枯草杆菌 (*Bacillus subtilis*)、殊异韦荣球菌 (*Veillonella disper*)、牙龈二氧化碳嗜纤维菌 (*Capnocytophaga gingivalis*) 和牙周病学微生物 (Chang B. 等,1998, *Planta Medica* 64 :367-369)。这些人类病原体中的许多与牙周疾病有关 (Schreiner H. C. 等,2003, *PNAS* 100 :7295-7300)。同样已知,上述细菌物种中的许多共凝聚产生生物膜 (Rickard A. H. 等,2003, *Trends in Microbiology* 11 :94-100)。

[0034] 上述结果之外,厚朴提取物对生物膜形成和除去的效果可与不同的草本和天然成分相比。使用绿茶提取物、乌龙茶提取物、甘草提取物和厚朴提取物进行比较试验。比较试验包括测定在水、乙醇、水:乙醇混合物以及其它溶剂(例如,吐温的水溶液)中的溶解度,对变形链球菌生长的 MIC,对变形链球菌生物膜在 96 孔板中形成的 MIC,以及对变形链球菌

生物膜脱离的影响。

[0035] 所述绿茶是可溶于水的；所有其它物质发现是可溶于 2 : 1 的水 : 乙醇混合物中。厚朴提取物还可溶于 0.01 μ l 的 50% 吐温 80 水溶液。

[0036] 为了评价对变形链球菌生物膜形成的影响，使用 96 孔微孔滴定板。每孔含有变形链球菌 (5×10^6 CFU/ml)，并用测试化合物和生长培养基（含 0.5% 蔗糖的脑心浸液肉汤 (BHI)）连续稀释。对照包括在没有测试化合物的情况下接种生长培养基。将所有板在 37°C 的需氧条件下孵育，48h 后，使用微孔滴定板读数器分光光度法 (660nm) 估算生长。然后，含未附着细胞的上清液通过抽吸从每孔中移走，将附着的生物膜物质用 200 μ l 1N NaOH 溶解，并使用微孔滴定板读数器在 660nm 测定光密度。氯己定 (40 μ g/ml) 被用作阳性对照。

[0037] 为了进一步评价对变形链球菌生物膜脱离的影响，使用无菌 96 孔微孔滴定板，其中每孔用变形链球菌 (5×10^6 CFU/ml)、生长培养基（补充有 0.5% 蔗糖的 BHI）接种，接着在 37°C 的需氧条件下孵育，进行生物膜形成。48 小时后，吸出未附着的上清液，连续稀释。将测试化合物加入到预先形成的生物膜中，并在 37°C 的需氧条件下培养。对照包括没有测试化合物的溶剂。30min 后，从孔中吸出上清液，将处理后剩余的生物膜溶于 200 μ l 1N NaOH 中，使用板读数器在 660nm 处定量。使用氯己定作为阳性对照。如果通过测试化合物的作用发生生物膜脱离，分光光度的吸光度或光密度 (OD) 应该表现出比未处理对照降低。

[0038] 比较试验结果示在下表 1 中。每一化合物的试验结果以 μ g/ml 的单位表示。在表 1 以及下面的表中，厚朴提取物被命名为 "MBE"，氯己定阳性对照被命名为 "CHX"。

MIC 和生物膜的比较效果 (μ g/ml)					
试验	绿茶	乌龙茶	甘草	MBE	CHX
MIC 生长	250	1000	250	7.8	2.5
MIC 生物膜形成	250	250	250	7.8	2.5
MIC 生物膜脱离	> 1000	> 1000	> 10000	> 1000	> 10

[0039] 表 1 中所示数据表明，在除去已成立的生物膜上，测试化合物无一比氯己定更有效。通过抑制细菌生长，绿茶提取物、甘草提取物和厚朴提取物可以抑制变形链球菌生物膜，因为对于生长和生物膜形成的 MIC 是相同的。乌龙茶不抑制浮游生长，但在抑制生物膜方面更有效。厚朴提取物在抑制生长和生物膜形成两方面都是最有效的，并且很好地与氯己定阳性对照物在同一数量级内。

[0040] 虽然用于表示厚朴提取物对生物膜形成和 MIC 生长的比较效果，但上述测试程序未必有效地模拟口腔护理产品对形成菌斑生物膜的体内暴露。在体内情况中，可以将菌斑以规定的频数（例如，5 分钟，每天 3 次）下暴露于活性物限定的时期。因此，进行一系列比较实验以模拟潜在的活性成分的体内用途。为了进行该试验，制备下表 2 和 3 所列的唾液组合物。

表 2	
唾液缓冲液组合物(制备后过滤灭菌)	
化合物	mg/L
氯化铵	233
氯化钙, 二水合物	210
氯化镁, 六水合物	43
氯化钾	1162
KH ₂ PO ₄ (磷酸二氢钾)	354
硫氰酸钾	222
柠檬酸钠	13
碳酸氢钠	535
磷酸氢二钠, Na ₂ HPO ₄	375
尿素	173

表 3	
补充的唾液介质(制备后过滤灭菌)	
成分	wt. %
完整唾液 25	25
唾液缓冲液	45
改进的 Eagle 培养基(MEM)	20
胰酪胨蛋白大豆汤	10

[0041] 使用混合培养体系,其利用来自新鲜收集的模拟完整唾液中的细菌。唾液细胞沉淀用来接种唾液涂布的羟磷灰石(S-HA)盘。将该盘放在24孔细胞培养板中,培养最多3天。第2和3天将生物膜暴露于活性物(在18小时开始),在第4天定量。通过600nm处的分光光度的吸光度或光密度(OD),确定细菌数目。该实验的五个阶段是:薄膜形成;细菌附着;生物膜生长;暴露于活性物;和细菌计数。

[0042] 为了形成薄膜,HA盘在去离子水中超声洗涤并风干,然后高压消毒。将该盘放在24孔板中2小时,所述的24孔板含有1ml 50%无菌唾液(1份无菌完整唾液:1份唾液缓冲液,制备后过滤灭菌),在室温下缓慢搅动。将唾液吸出,然后该盘转入到新鲜孔中进行细菌附着。

[0043] 为了形成生物膜,除去细菌悬液,将该盘转入到新鲜孔中。加入1ml补充唾液介质,并将该板放在培养箱中培养过夜并在实验期间进行培养(高达72小时)。

[0044] 制备1%厚朴提取物在60%乙醇中的储备液。在磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中

制备浓度范围为 125、250、500 和 1000 $\mu\text{g/ml}$ (ppm) 的厚朴提取物样品, 其中阴性对照是 PBS 以及阳性对照是浓度为 0.12% 的 CHX。PBS 对照液具有下表 4 中所示的组合物。

成分	g/L
NaCl	8.0
KCl	0.2
Na ₂ PO ₄	1.44
KH ₂ PO ₄	0.24

[0045] 将 1ml 量的活性成分和对照物放入新鲜孔中, 并将该盘转入到这些孔中 5 分钟。氯己定对照暴露 1 分钟, 每天两次, 以模拟标准口腔清洗程序。暴露于活性成分在 8:00AM、12:00 和 4:00PM 进行。定时暴露后, 除去溶液, 盘用 PBS 洗涤两次, 然后转入到新鲜培养基中。对于一些实验, 在白天期间所使用的培养基是 TSB (胰酶大豆汤) 和加到每个孔的 50 μl 40% 无菌蔗糖溶液 (得到 2% 蔗糖溶液)。中午暴露后, 不换培养基。

[0046] 过夜培养 (第 2 天) 后, 盘暴露于对照物和活性物中。在第 3 天, 将生物膜再次暴露于试验物和对照物中。第 4 天, 该盘从培养基中除去, 测定培养基 pH 以获得代谢活性的指示, 将该盘放入含 2.5ml PBS 的管中, 涡旋 20 秒, 然后放入超声波浴再 20 秒。将悬浮液转移到比色皿中, 通过 OD 测定在 600nm 处确定细菌细胞密度。

[0047] pH 测定结果如下表 5 所示, 与 PBS 对照相比的 OD 减少百分比如下表 6 所示。

表 5

测试样品	pH
PBS 对照	5.4
CHX 对照	8.8
MBE 125	5.2
MBE 250	6.0
MBE 500	7.1
MBE 1000	7.6

表 6

600 nm 处光密度减少百分比	
测试样品	% OD 减少
PBS 对照	0
CHX 对照	84
MBE 125ppm	-2
MBE 250 ppm	21
MBE 500 ppm	53
MBE 1000 ppm	59

[0048] 上表 5 和 6 所示的结果说明厚朴提取物对抑制生物膜代谢活性（通过培养基的 pH 确定）和生物膜形成（OD）的明确作用和剂量 - 反应。氯己定对菌斑代谢和细胞数目具有强的抑制作用。氯己定比厚朴提取物有效，但氯己定浓度比厚朴提取物略高。

[0049] 为了评价厚朴提取物与表面活性剂月桂基硫酸钠组合的效果，使用如上所述的程序制备 5 种活性成分的溶液。制备氯己定对照溶液，其具有稍微降低浓度 0.1%（1000ppm）。还制备浓度 500ppm 的 MBE 溶液。将月桂基硫酸钠加入到两种厚朴提取物溶液中获得 SLS 浓度为 0.05% 和 0.1% 的厚朴提取物溶液。如上所述对厚朴提取物的试验用 5 种溶液重复。

[0050] pH 试验结果表示在下表 1 中，其中月桂基硫酸钠被命名为“SLS”。

表 7

pH 测定	
测试样品	pH
PBS 对照	4.9
CHX 对照	8.8
SLS 1000 ppm	5.7
MBE 500 ppm	7.1
MBE 500 ppm/SLS 500 ppm	5.9
MBE 500 ppm/SLS 1000 ppm	6.2

[0051] 光密度（OD）试验结果的减少百分比示在下表 8 中。注意，此表最后一列的数据取自不同的实验。

表 8

600 nm 处光密度减少百分比	
测试样品	OD 减少 %
PBS 对照	0
CHX 对照	94
SLS 1000 ppm	61
MBE 500 ppm	65
MBE 500 ppm/SLS 500 ppm	79
MBE 500 ppm/SLS 1000 ppm	70
MBE 1000 ppm/SLS 500 ppm	88

[0052] 上面表 7 和 8 中所列结果表明, 氯己定对照具有最高的 pH 值, 该对照还具有最低的 OD。基于 pH 数据 (代谢活性的指示), 单独的 500ppm 厚朴提取物比月桂基硫酸钠或厚朴提取物 / 月桂基硫酸钠混合物更具有抑制性。然而, OD 吸光度数据 (细菌数目) 表明了联合厚朴提取物和月桂基硫酸钠的测试溶液在减少生物膜方面的协同作用。特别地, 该结果表明, 1000ppm 月桂基硫酸钠和 500ppm 厚朴提取物在菌斑量方面具有类似的效果, 虽然厚朴提取物在更大程度上抑制菌斑代谢活性。含月桂基硫酸钠的 500ppm 厚朴提取物与单独的 500ppm 厚朴提取物相比, 减少了菌斑生长。此外, 1000ppm 月桂基硫酸钠比 500ppm 月桂基硫酸钠和 500ppm 厚朴提取物的组合的效力低。最有效的组合是 1000ppm 厚朴提取物联合 500ppm 月桂基硫酸钠。

[0053] 关于本发明的作用机理, 虽然不希望受到任何特定理论的束缚, 但是, 厚朴提取物 / 月桂基硫酸钠混合物引起减少细胞量而增加代谢活性增加的矛盾效果的可能原因, 是涉及月桂基硫酸钠使得厚朴提取物更快速地渗透到生物膜中的作用, 在那里它具有立即杀菌和 / 或抑制生长的效果, 但是厚朴提取物也更容易地被嗽掉, 这样牢固和延长代谢效应被最小化了。

[0054] 当两种或多种杀菌活性物联合时, 为了评价杀菌效力和协同效果, 进行测试以确定 MBE 对表面活性剂的比例。将杀菌活性物和 / 或表面活性剂溶于乙醇或无菌水中, 得到 0.1% - 1% 的起始浓度。将该溶液用营养肉汤稀释, 得到 0.05% - 0.5% 的起始浓度, 然后将其连续两倍稀释, 使得每种随后的稀释物含有 50% 的在前稀释物的化合物浓度, 同时每次稀释保持恒定水平的营养物。这些稀释物用代表性的口腔微生物或培养唾液接种, 接着在 37°C 培养 24 小时。对于每种表面活性剂, 不混浊的最低稀释度被登记为 MIC。MBC 通过将 10 微升液体从非混浊管转移到新鲜生长培养基中并培养 48 小时而确定。对于每种表面活性剂, 没有表现出生长的最低稀释被认为是 MBC。

[0055] 下表 9 表示各种表面活性剂和乳化剂对培养唾液的 MIC。

表 9

所选表面活性剂的最小抑制浓度			
样品	MIC (ppm)	样品	MIC (ppm)
月桂基硫酸钠	50	硬脂酰乳酸钠	> 3000
甜菜碱 BF-20	> 1000	吐温 20	> 1000
Tego Betain CKD	25	蔗糖硬脂酸酯	> 500
Tego Betain ZF	25	蔗糖二硬脂酸酯	> 500
巴西酸钠	500	葡糖酸氯己定 *	2
月桂酰基肌氨酸钠	100		

* 用作阳性对照

[0056] 结果表明,月桂基硫酸钠和椰油酰胺丙基甜菜碱是良好的杀菌表面活性剂,而巴西酸钠显示中等的杀菌效力。硬脂酰乳酸钠、聚山梨酸酯 20(通常被称为吐温 20)、蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯是弱的或非杀菌活性物。

[0057] 为了评价活性成分联合表面活性剂的协同作用,根据下列方程(1)计算部分抑制指数(FIC):(1) $FIC = [MIC_{A-组合 B} / MIC_{A单独} + MIC_{B-组合 A} / MIC_{B单独}]$ 其中 FIC 值小于 1.0 是协同的, FIC 在 1.0 至 2.0 之间是加和的,以及 FIC 大于 2.0 是拮抗的。

[0058] 下表 10 表示厚朴提取物 / 月桂基硫酸钠以及厚朴提取物 / 吐温 -20 的组合对变形链球菌的 MIC 值:表 10 所选表面活性剂的最小抑制浓度

样品	MIC/ppm	FIC
月桂基硫酸钠	100	--
厚朴提取物	25	--
MBE/SLS 1/4	50	1
MBE/SLS 3/2	25	0.70
MBE/SLS 4/1	25	0.85
MBE/吐温 20 100/100	25	1
MBE/吐温 20 100/250	> 100	> 2
MBE/吐温 20 100/500	> 100	> 2
葡糖酸氯己定 *	2	--

[0059] 结果表明,当 (MBE/SLS) 以约 1/4 至约 4/1 之间的比例组合时,厚朴提取物和月桂基硫酸钠表现出协同作用 ($FIC < 1$)。然而,当厚朴提取物和吐温 -20 组合时,却表现出拮抗作用 ($FIC > 2$)。

[0060] 特别是,该结果表明,一定比例的厚朴提取物对月桂基硫酸钠表现出协同作用。因此,本发明考虑咀嚼性产品如口香糖,其含有协同比例的厚朴提取物和表面活性剂。根据上

述试验结果,在口香糖中,厚朴提取物联合表面活性剂将产生协同抗微生物作用。具有浓度范围在约 25ppm 至约 500ppm 之间的表面活性剂联合厚朴提取物的口香糖对抑制引起牙菌斑的生物膜形成表现出协同性能。此外,具有重量比至少约 1 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂的口香糖将在口香糖中产生协同抗微生物作用。此外,所述的厚朴提取物对表面活性剂的协同比例可以在约 1 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂直至约 4 份厚朴提取物对 1 份表面活性剂的范围内。因此,本发明考虑宽范围的口香糖,其含有协同组合的厚朴提取物和表面活性剂。实施例

[0061] 下列实施例不是用于排除制剂的其它变化形式,并且本发明不局限于这些制剂。口香糖制剂

[0062] 在本发明的一种实施方案中,有效量的抗微生物益处的快速释放厚朴提取物与例如上述的表面活性剂的组合存在于口香糖制剂中。在本发明的一方面中,厚朴提取物的存在量最高达口香糖产品的约 5 重量%。在本发明的另一方面中,厚朴提取物的量约为口香糖产品的 1 重量%。在还有另一方面中,厚朴提取物的存在量为口香糖产品的 0.01 重量%。考虑在上面的体外试验中所述的厚朴提取物的效力,在杀菌性能方面,低到口香糖产品的约 0.005 重量%水平应该是有效的。月桂基硫酸钠在口香糖制剂中的绝对量可以在约 4mg- 约 10mg 的范围内。

[0063] 通常,口香糖组合物典型地包含水溶性填充部分,不溶于水的咀嚼性胶基部分和通常的水溶性调味剂。水溶性填充部分随一部分调味剂一起在咀嚼期间经一段时间而消散。胶基部分整个咀嚼期间留在口腔中。对于本发明的制剂,除活性物质外,合适的化合物用来增强水溶性化合物的崩解,以这种方式促进包含 MBE 和食品级清洁剂的赋型化的活性物质的溶解(快速释放)。

[0064] 不溶性胶基通常包含弹性体、树脂、脂肪和油、软化剂和无机填料。该胶基可以或不必包括蜡。该不溶性胶基可以构成口香糖重量的约 5% - 约 95%,更通常该胶基包含口香糖的约 10% - 约 50%,以及在某些优选实施方案中,大致为口香糖重量的约 25% - 约 35%。

[0065] 在一种优选实施方案中,本发明的口香糖胶基质含有约 20 重量% - 约 60 重量%的合成弹性体,高达约 30 重量%的天然弹性体,约 5 重量% - 约 55 重量%的弹性体增塑剂,约 4 重量% - 约 35 重量%的填充剂,约 5 重量% - 约 35 重量%的软化剂,以及任选的少量(约 1 重量%或更少)的各种成分如着色剂、抗氧化剂等等。

[0066] 合成弹性体可以包括,但不局限于,平均分子量约 10,000- 约 95,000 的聚异丁烯,异丁烯 - 异戊二烯共聚物(丁基弹性体),苯乙烯 - 丁二烯比例约 1 : 3- 约 3 : 1 的苯乙烯共聚物,平均分子量约 2,000- 约 90,000 的聚乙酸乙酯,聚异戊二烯,聚乙烯,月桂酸乙酯含量约占共聚物重量的 5% - 约 50%的乙酸乙酯月桂酸乙酯共聚物,以及它们的组合。

[0067] 聚异丁烯的优选范围是 50,000-80,000 平均分子量;苯乙烯是 1 : 1-1 : 3 结合苯乙烯;聚乙酸乙酯是 10,000-65,000 平均分子量,更高分子量的聚乙酸乙酯通常用于泡泡糖胶基;以及乙烯基乙酸酯月桂酸酯,乙烯基月桂酸酯含量为 10%。

[0068] 天然弹性体可以包括天然橡胶,如烟熏或液态胶乳和银菊胶,以及天然胶,如节路顿胶、莱开欧胶、perillo、sorva、二齿铁线子胶、巧克力铁线子胶、nispero、rosindinha、糖胶树胶、古塔胶,及它们的组合。优选的合成弹性体和天然弹性体浓度根据口香糖中所使用

基质是粘合性的或传统的、泡泡糖较或常规口香糖而改变,这将在下面讨论。优选的天然弹性体包括节路顿胶、糖胶树胶、sorva 和二齿铁线子胶。

[0069] 弹性体增塑剂可以包括,但不局限于,天然松香酯如甘油酯或部分氢化的松香,多聚松香的甘油酯,部分二聚松香的甘油酯,松香的甘油酯,部分氢化松香的季戊四醇酯,松香的甲酯和部分氢化的甲酯,松香的季戊四醇酯;合成物如来源于 α 、 β 的萜烯树脂,和/或任何合适的上述的组合。优选的弹性体增塑剂还将根据特定应用和所使用的弹性体的类型而改变。

[0070] 填充剂/质地构成剂可以包括碳酸镁和碳酸钙、重质碳酸钙、硅酸盐类如硅酸镁和硅酸铝、粘土、氧化铝、滑石粉、氧化钛、单-、二-和三磷酸盐、纤维素聚合物例如木材、以及它们的组合。

[0071] 软化剂/乳化剂可以包括牛油、氢化牛油、氢化/部分氢化的植物油、可可脂、单硬脂酸甘油酯、三乙酸甘油酯、卵磷脂、单/三酸甘油酯、乙酰化单酸甘油酯、脂肪酸(例如硬脂酸、棕榈酸、油酸/亚油酸)及其组合。

[0072] 着色剂和增白剂可以包括 FD & C 染料和色淀、果实和蔬菜提取物、二氧化钛及它们的组合。

[0073] 基质可以或不包括蜡。不含蜡的胶基的例子在美国专利号 5,286,500 中公开,其内容在此引入作为参考。

[0074] 除水不溶性胶基部分外,典型的口香糖组合物包括水溶性填充部分和一种或多种调味剂。该水溶性部分可以包括填充型甜味剂、高强度甜味剂、调味剂、软化剂、乳化剂、着色剂、酸化剂、填充剂、抗氧化剂、以及提供所需性质的其它组分。

[0075] 向口香糖中添加软化剂是为了优化口香糖的咀嚼性以及口感。软化剂,在本领域中又名增塑剂和塑化剂,通常构成口香糖重量的约 0.5wt% 到约 15wt% 之间。这些包括甘油、丙二醇和含水甜味剂溶液如含有山梨糖醇的那些。氢化淀粉水解产物和玉米或其它淀粉水解产物糖浆(有时称为葡萄糖浆)及它们的组合是特别优选的,因为它们还起粘合剂的作用以改善口香糖的柔性以及其它物理性质。

[0076] 填充型甜味剂或填充剂包括糖和无糖成分。填充型甜味剂典型地构成口香糖重量的约 5% - 约 95%,更典型地,约 20 重量% - 约 80 重量%,更通常地,口香糖重量的约 30% - 约 60%。糖甜味剂通常包括通常在口香糖领域已知的糖组分,包括,但不局限于,蔗糖、右旋糖、麦芽糖、糊精、干转化糖、果糖、左旋糖、半乳糖、玉米糖浆固体等,单独或组合。无糖甜味剂包括,但不局限于,糖醇如山梨糖醇、甘露醇、木糖醇、氢化淀粉水解产物、麦芽糖醇、赤藓糖醇、海藻糖、塔格糖等,单独或组合。

[0077] 还可以使用高强度人工甜味剂,单独或与上述组合。优选的甜味剂包括,但不局限于,三氯半乳糖、阿斯巴甜、NAPM 衍生物如纽甜、乙酰磺胺酸盐、阿力甜、糖精及其盐、环拉酸及其盐、甘草酸盐、甜菊、紫苏萜、二氢查耳酮、沙马汀、莫那灵等,单独或组合。为了提供更持久的甜味和调味感觉,可能希望囊封或以其它方式控制至少部分人造甜味剂的释放。这些技术如湿法制粒、石蜡造粒、喷雾干燥、喷雾冷却、流体床涂布、团聚和纤维延伸可以用来获得所需的释放特性。

[0078] 糖和/或无糖甜味剂的组合可以用于口香糖。软化剂还可以提供额外的甜味如含水糖或醛醇溶液。

[0079] 如果需要低热量的口香糖,可以使用低热量填充剂。低热量填充剂的例子包括:聚右旋糖;低聚果糖(raftilose),菊粉(raftilin);果糖低聚糖(NutraFlora);低聚帕拉金糖;瓜尔胶水解产物(Sun Fiber);或难消化的糊精(Fibersol)。但是,可以使用其它低热量填充剂。

[0080] 如果需要的话,还可以使用各种调味剂。调味剂可以以口香糖的约 0.1-约 15 重量%被使用,并且优选地,约 0.2 重量%-约 5 重量%。调味剂可以包括精油、合成调味剂或其混合物,包括,但不限于,来源于植物和果实的油,如柑桔油类、水果香精、胡椒薄荷油、留兰香油、其他薄荷油、丁香油、冬青油、茴芹油等。还可以使用合成调味剂和组分。天然和人工调味剂可以以任何感觉可接受的方式组合。调味剂可以包括冷却剂以增强味道和感觉到产品的口气清新。冷却剂包括薄荷醇、乙基对薄荷烷甲酰胺、N,2,3-三甲基-2-异丙基-丁酰胺、戊二酸薄荷酯(调味提取物制造协会,Flavor Extract Manufacturing Association(FEMA 4006))、琥珀酸薄荷酯、薄荷醇 PG 碳酸酯、薄荷醇 EG 碳酸酯、乳酸薄荷酯、薄荷酮甘油基缩酮、薄荷醇甘油基醚、N-叔丁基-对-薄荷烷-3-甲酰胺、对-薄荷烷-3-羧酸甘油酯、甲基-2-异丙基-二环(2.2.1)、庚烷-2-甲酰胺、薄荷醇甲醚及它们的组合。

[0081] 除本发明的厚朴提取物和表面活性剂外,为了各种目的,可以加入活性成分或药物。如果所述的药物或活性物在口香糖中是水溶性的,它优选将包括基质/乳化剂体系,其导致药物在唾液中的所需浓度(更为亲水平衡)。如果所述的药物或活性物是水不溶性的,所述的口香糖优选包括基质/乳化剂体系,其导致药物在唾液中的所需浓度(更为亲脂平衡)。

[0082] 在制备包括活性剂或成分的口香糖中,优选在混合中早期加入活性剂或药物。使用的活性成分的量越小,则越需要预混合,以便具体的成分在整批口香糖中呈现均匀分布。不管是否使用预混合,所述的活性剂或药物应该在混合的前 5 分钟内加入。为了更快释放,所述的活性剂可以在加工晚期加入。

[0083] 任选地,本发明的口香糖可以包括其它的清新口气、抗微生物或口腔卫生成分,例如食品可接受的金属盐,其选自葡萄糖酸的锌和铜盐,乳酸的锌和铜盐,乙酸的锌和铜盐,柠檬酸的锌和铜盐及它们的组合。此外,抗菌精油和调味剂成分例如胡椒薄荷、水杨酸甲酯、百里酚、桉树脑、肉桂醛、多磷酸盐、焦磷酸盐及它们的组合可以被加到口香糖组合物中。口腔卫生成分,例如氟化盐,磷酸盐,蛋白水解酶,脂质,抗微生物剂,钙,电解质,蛋白添加剂,牙科用研磨剂及它们的组合也可以加入到口香糖组合物中。

[0084] 通常,所述的口香糖通过依次加入各种口香糖成分到市场上可买到的本领域已知的混合器中进行制备。在所述成分已经充分混合后,将口香糖物质从混合器中取出,成型为所需的形状如辊轧成片或切成棒,挤出成块或浇注成球粒,然后进行包衣或制小块。

[0085] 通常,通过首先将口香糖基质熔融,并将其加入到运行的混合器中,来混合成分。所述的基质本身还可以在混合器中融化。在这时候,还可以加入着色剂或乳化剂。在这时候,还可以加入软化剂如甘油,以及糖浆和一部分的填充剂。其它部分的填充剂加入到混合器中。调味剂通常与填充剂的最终部分一起加入。其它任选的成分以本领域普通技术人员公知的典型方式加入到所述批料中。

[0086] 口香糖基质和口香糖产品通过使用分开的混合器、不同的混合技术以及通常在不

同的工厂进行常规制备。这一原因是制造口香糖基质的最佳条件,以及由口香糖基质以及其它成分如甜味剂和调味剂制造口香糖的最佳条件,是如此的不同,以致于它实际上不可能将两个任务整合到一起。一方面,口香糖基质制造,涉及分散性(经常是高剪切)混合难混合的成分如弹性体、填料、弹性体增塑剂、基质软化剂/乳化剂和有时的蜡,并且通常需要长混合时间。另一方面,口香糖产品制造,涉及将该口香糖基质与更精致的成分如产品软化剂、填充型甜味剂、高强度甜味剂和调味剂组合,这使用分配性(通常低剪切)混合较短的时间。

[0087] 在口香糖制造工艺期间,整个混合步骤通常需要 5-15 分钟,但有时可能需要更长的混合时间。本领域技术人员将会认识到,上述步骤可以进行许多改变。

[0088] 下表 11 列出了将厚朴提取物配制在口香糖中的例子。实施例 1 是现有技术口香糖制剂的比较例。表 11

抗微生物口香糖制剂(干重百分比)					
成分	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
口香糖基质	25.21	26.22	25.21	25.21	25.21
卵磷脂	0.17	0.17	0.17	2.00	0.17
NaHCO ₃	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
山梨糖醇	50.86	49.86	47.86	45.86	50.36
MBE	--	0.10	3.00	2.00	0.50
甘露醇	4.25	4.25	4.25	4.25	4.25
Lycasin/甘油	8.51	8.51	8.51	8.51	8.51
甘油	8.50	8.50	8.50	8.50	8.50
囊封的甜味剂	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67
调味剂	1.58	1.58	1.58	1.58	1.58
总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[0089] 根据本发明,实施例 2-5 中的每一制剂补充了如上所述的表面活性剂。在一种示范性制剂中,实施例 2-5 中的每一个包括约 0.01% - 约 2% 如上所述的表面活性剂。在另一示范性制剂中,实施例 2-5 中的每一个包括约 25ppm - 约 500ppm 如上所述的表面活性剂。在还有另一示范性制剂中,实施例 2-5 中的每一个包括约 1/4 - 约 4/1 比例的月桂基硫酸钠和厚朴提取物。制剂技术

[0090] 当配制本发明的相对快速释放的组合物时,为了制备控制释放的口腔组合物,可以使用任何相关的受控制剂技术。因此,就剂型可以是颗粒分散在分散介质中的液体形式,或者可以是单一单位剂型或多单位剂型的形式,准备用于使用前分散在分散介质中。

[0091] 对于需要快速释放的任何用途,所述的粒度降低对产生活性物的全部好处是必要的。对于许多活性物,为了获得反应,需要临界水平。因此,有必要至少有效量的活性物是小颗粒形式。有效量取决于活性物和所需的最终结果。例如,活性物可以加入到口香糖的包衣中,所述包衣是水溶性基质,这样在咀嚼期间,该活性物可以迅速释放,引起快速释放。

这使得口香糖包衣成为活性物的载体,特别是对 MBE 和表面活性剂的载体。例如,美国专利号 6,645,535,在此引入作为参考,公开了用其中分散了抗酸剂的糖浆制成的包衣,引起该抗酸剂的快速释放。

[0092] 在下述的组合中,本领域技术人员将知道如何结合引起活性物质相对快速释放的部分。作为例子,这样的部分可以掺入到包含活性物质的最外包衣层中,或它可以掺入球粒形式中,所述球粒的配制在核心或在包衣中都没有。

[0093] 不同的控释技术的例子是:基于包衣基质的单一单位,双或三重压缩,或多层包衣;和多单位,包括具有控释包衣的单位,具有控释基质的单位,具有控释压缩包衣的单位,以及具有多层包衣的单位。

[0094] 本发明的一方面,包衣基质技术用来以不溶性扩散阻隔物来包衣微溶和/或可溶胀的聚合物,厚朴提取物(MBE)和/或表面活性剂嵌入其中。MBE 的扩散由基质和包衣控制。有可能使用含有 MBE 的外薄膜层,其施加在包衣基质上。或者,肠溶包衣单位可以被嵌入在基质中。

[0095] 在本发明的另一方面中,基于双重或三重压缩的制剂含有聚合物核,该聚合物核中掺有厚朴提取物和表面活性剂。这种核用聚合物压缩包衣,所述聚合物中掺入的 MBE 与核中的浓度相同或为另一浓度。当使用三重压缩时,所述包衣的核用聚合物再次压缩包衣,其中所述的聚合物具有与第一包衣相同或不同浓度的 MBE。最后,所述的双重或三重压缩单位是喷雾包衣的并且 MBE 结合到该包衣中。但是,在不同包衣中的 MBE 浓度可以显著改变。当第一层的 MBE 差不多消耗完时,轮到下一层,使释放曲线变水平或改变。

[0096] 在多层包衣制剂中,惰性核被若干扩散阻隔物层包衣,每一阻隔物含有不同浓度的 MBE。所述浓度应该在内包衣中最高,而在外包衣中最低。浓度梯度的目的是补偿接近核的扩散距离的增加。扩散阻隔物的厚度和浓度梯度需要恰当地调整。多层技术可通过使用肠溶性聚合物和/或通过使用含有直链淀粉的薄膜包衣如含有乙基纤维素和直链淀粉的包衣进行优化。此外,用厚朴提取物和表面活性剂喷雾包衣产生抗微生物活性物的立即释放。

[0097] 可以使用多单位体系,包括咀嚼性球粒、颗粒、晶体、小型片剂或其混合物。在这些体系中,有些单位可以是未包衣的,而其它单位可以配制成基质或包衣的基质。所述的单位可以被压缩。MBE 和表面活性剂还可以以多种个体单位的形式,例如咀嚼性球粒、小片和活性物质的晶体,存在于组合中。两部分可以混合在一起,或者它们可以包含至少两种不同类型的咀嚼性球粒、小片或晶体,第一类型的球粒相当于第一部分,第二类型的球粒相当于第二部分。或者,如果个体单位含有活性药物物质的相对大的晶体,那么也可获得本发明的快速释放。在此情况下,单位大小通常在微米范围内。

[0098] MBE 和表面活性剂的快速释放可以用天然快速释放化合物的任何化合物实现,或者可以是已经处理的化合物,这样在咀嚼期间它将具有快速释放性能。所考虑的处理方法包括将 MBE 和表面活性剂囊封、共干燥和溶解到各种溶剂中,包括水、醇、调味剂等。

[0099] 在本发明的另一种实施方案中,根据本领域的许多微胶囊教导,当活性物囊封在生物可降解的-生物相容性聚合物基体内时,可以获得抗微生物作用。微胶囊可以包含多肽或其它生物活性剂的核,其囊封在聚(交酯/乙交酯)共聚物的基体中。

[0100] MBE 和表面活性剂的快速释放可以利用洗涤剂-相容性组合物实现。在此使用的

组合物的类型是洗涤剂 - 相容性组合物,其含有软化颗粒如本领域已知的那些,包括有机分散抑制剂的混合物(例如,硬脂醇和脂肪脱水山梨糖醇酯)。

[0101] 在口香糖制备中,当调味剂囊封在阿拉伯胶中时调味剂,可以产生快速释放。根据本发明的方面,厚朴提取物和表面活性剂的快速释放可以通过它们囊封在阿拉伯胶中实现。

[0102] 原则上,在口香糖中的甜味剂的控制释放是通过所选择的甜味剂获得的,即依据它们的性质的快速释放甜味剂,以及依据它们的性质的缓释甜味剂,并将它们与口香糖基质混合。因此,本发明的抗微生物组合物可以与快速释放甜味剂混合,以获得在咀嚼期间快速释放抗菌化合物的本发明口香糖。

[0103] 本发明考虑的快速释放甜味剂包括低强度甜味剂蔗糖、干转化糖、果糖、木糖醇及它们的组合。快速释放甜味剂还包括最高强度的甜味剂,包括阿斯巴甜、乙酰磺胺酸盐、阿力甜、糖精、环己烷氨基磺酸盐、二氢查耳酮,单独或任何组合。特定地,从这组中特别除外的是沙马汀和莫那灵,它们被认为是缓释甜味剂。此外,本领域技术人员将知道,低强度甜味剂在口香糖中也可以全部或部分地作为填充剂。此外,所述的软化剂可以与低强度甜味剂组合,例如在水溶液中。

[0104] 应当注意到,咀嚼性软糖和片可以制备成层。因此,在本发明的另一方面中,本发明的抗微生物化合物可以混合到一层或多层的成分中,由此提供快速释放的活性物质。

[0105] 不同类型组合物或制剂技术的所有上述组合都适用本发明的快速释放部分或组合物。应当了解,在此所述的对本优选实施方案的各种变化和修饰对本领域技术人员来说是显而易见的。这样的变化和修饰的进行无需脱离本发明的精神和范围并且不会减少它的指定优点。因此,这样的变化和修饰被所附的权利要求所涵盖。