



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101541297 B

(45) 授权公告日 2011.06.01

(21) 申请号 200780044130.3

A61K 8/35(2006.01)

(22) 申请日 2007.11.29

A61K 8/36(2006.01)

(30) 优先权数据

A61Q 11/00(2006.01)

06125259.9 2006.12.01 EP

A23L 1/226(2006.01)

A23G 3/00(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2009.05.27

WO 2005104842 A1, 2005.11.10, 说明书第
18-20 页 TABLE 2.

(86) PCT申请的申请数据

CN 1658827 A, 2005.08.24, 说明书第 5 页倒
数第 1 段 - 第 6 页倒数第 2 段.

PCT/IB2007/054844 2007.11.29

(87) PCT申请的公布数据

WO 2004073671 A1, 2004.09.02, 说明书第 3
页第 2 段 - 第 9 页第 4 段.

W02008/068683 EN 2008.06.12

(73) 专利权人 弗门尼舍有限公司

EP 1238650 A2, 2002.09.11, 说明书第
0010-0026 段.

地址 瑞士日内瓦

审查员 陈欢

(72) 发明人 热罗姆·巴拉 马库斯·塞弗里德

田代秀实 马里亚姆·特罗卡兹

萨比娜·贝库奇

(74) 专利代理机构 北京三幸商标专利事务所

11216

代理人 刘激扬

(51) Int. Cl.

A61K 8/34(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

抗菌调味组合物

(57) 摘要

本发明涉及抗菌调味组合物,具体公开了一种用于口腔护理产品、糖食产品或饮料的调味组合物,包含一种抗菌主成分和非强制选择的至少一种通常用途的调味成分,其中抗菌主成分包含 3,4-二甲苯酚以及一种或多种抗菌香料成分,针对两种或更多种选自具核梭杆菌、梭杆菌种、牙龈卟啉单胞菌、中间普雷沃氏菌、肺炎克雷伯氏杆菌、产碱韦荣菌、产黑色素拟杆菌/福赛斯拟杆菌、生痰新月形单胞菌、牙髓卟啉单胞菌、产黑普氏菌及变形链球菌的菌株,每种成分具有 1000ppm 或更低的最小抑制浓度。

1. 一种调味组合物, 包含一种抗菌主成分和非强制选择的至少一种通常用途的调味成分, 其中该抗菌主成分包含 3,4-二甲苯酚以及一种或多种抗菌调味成分, 针对两种或更多种选自具核梭杆菌、梭杆菌种、牙龈卟啉单胞菌、中间普雷沃氏菌、肺炎克雷伯氏杆菌、产碱韦荣菌、产黑色素拟杆菌 / 福赛斯拟杆菌、生痰新月形单胞菌、牙髓卟啉单胞菌、产黑普氏菌及变形链球菌的菌株, 每种成分具有 1000ppm 或更低的最小抑制浓度。

2. 一种根据权利要求 1 的调味组合物, 其中至少一种抗菌调味成分的最小抑制浓度低于 800ppm。

3. 一种根据权利要求 1 或权利要求 2 的调味组合物, 其中 80 秒接触时间后, 至少一种抗菌调味成分针对生龋齿细菌变形链球菌的 BCT 对数计数减少值为 2 或更大, 或者针对厌氧致病菌株的对数计数减少值为 1 或更大。

4. 一种根据权利要求 1 或权利要求 2 的调味组合物, 基于调味组合物的总重量, 包含 1 ~ 20% 重量的抗菌主成分。

5. 一种根据权利要求 1 或权利要求 2 的调味组合物, 其中抗菌主成分包含 3,4-二甲苯酚以及一种或多种选自以下的成分: 3-十二烯醛、乙酰柏木烯、肉豆蔻酸异丙酯、茴香脑、白檀醇、白雷曼檀香、开司米酮、雪松醇、乙酸柏木酯、肉桂醛、二甲基乙缩醛、环十六烯-1-酮、环十五内酯、环十五酮、癸烯-1-醇、二氢金合欢醇、十二烷醛、十二碳二酸乙烯酯、新洋茉莉醛、异丁基噻啉、异茨基环己醇、优质异丁子香酚、大唐檀香、铃兰醛 1g、薄荷氧基丙-1,2-二醇、合成橡苔、甲基癸醛、甲基檀香酯、甲基十一醛、橙花叔醇、壬醇、香柏酮、2-甲基己酸、邻甲氧基肉桂醛、紫苏醇、粉檀麝香、苯乙醛、檀香 210、檀香丁烯醇、反式-2-十一烯醛、十一醛及十一碳烯-1-醇。

6. 一种根据权利要求 1 或权利要求 2 的调味组合物, 其中抗菌主成分包含 3,4-二甲苯酚以及一种或多种选自以下的成分: 乙酰柏木烯、环十五酮、壬醇、优质异丁子香酚、2-甲基己酸及白雷曼檀香。

7. 一种根据权利要求 1 或权利要求 2 的调味组合物, 其中 3,4-二甲苯酚存在的量基于主成分总重量为 1 ~ 20% 重量。

8. 一种根据权利要求 1 或权利要求 2 的调味组合物, 其中调味组合物或抗菌主成分被封装。

9. 一种包含根据前述权利要求任一项的调味组合物的口腔护理产品。

10. 一种包含根据权利要求 1 ~ 7 任一项的调味组合物的饮料。

11. 一种包含根据权利要求 1 ~ 7 任一项的调味组合物的糖食产品。

抗菌调味组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及包含两种或更多种抗菌调味成分的调味组合物。本发明还涉及包含这类调味组合物的口腔护理或可食用组合物以及该调味组合物提供抗菌效果的用途。

背景技术

[0002] 众所周知,在口腔内存在大量各种细菌。许多公知对人的牙龈、牙齿及口气之一或多种具有有害效果,例如导致口臭、牙周疾病及龋的发生。

[0003] 基于细菌细胞壁结构差异,根据细菌对革兰氏染色方法的反应将细菌分类。包含较高水平肽聚糖的革兰氏阳性细菌的细胞壁在用乙醇洗涤后保留结晶紫染料,然后在显微镜下将显示为蓝色/紫色。革兰氏阴性细菌未保留结晶紫染料并且由于加入了复染剂番红精而将显示为红色/粉色。

[0004] 大约 90% 的口臭来源于口腔内。口腔内尤其是舌苔上细菌形成散发气味的挥发性硫化合物 (VSC)、硫化氢 (H_2S) 和甲硫醇 (CH_3SH) 是口臭的主要成因。口臭主要由革兰氏 (-) 厌氧种导致,如具核梭杆菌 (*Fusobacterium nucleatum*)、牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*)、中间普雷沃氏菌 (*Prevotella intermedia*)、肺炎克雷伯氏杆菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、产碱韦荣菌 (*Veillonella alcalescens*) 及产黑色素拟杆菌/福赛斯拟杆菌 (*Bacteroides melaninogenicus/forsythus*)。牙周疾病既由革兰氏 (+) 种如放线菌 (*Actinomyces*) 和链球菌 (*Streptococci*) 也由革兰氏 (-) 种如螺旋菌 (*Spirochetes*)、拟杆菌 (*Bacteroides*)、生痰新月形单胞菌 (*Selenomonas putagenae*)、具核梭杆菌、牙龈卟啉单胞菌、中间普雷沃氏菌、牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas endodontalis*) 导致。最终龋发生是由使 pH 值降低到低于 5 的细菌糖代谢从而释放乳酸,乳酸溶解了牙齿内的磷酸钙而导致。作为造成这个的主要原因的细菌是变形链球菌 (*Streptococcus mutans*)。

[0005] 由于口腔内发现的细菌种众多,需要具有广谱活性的有效的非特定的抗菌剂。这类试剂将需要适于许多不同的制剂,包括漱口水、口腔喷剂、牙膏及其它洁齿剂、口香糖、糖果及相关功能产品。

[0006] 由于许多口腔护理产品是调过味的,期望的是调味成分还提供抗菌效果,因为这会降低所需要的额外抗菌成分的用量。

[0007] 已经提出了提供口腔护理益处的调味成分的应用。例如,JP-A-2004/067530 (Kanebo Ltd) 涉及去除剂,其用于消除由牙周疾病、内脏疾病等导致的与饮食无关的口臭。该去除剂包含唇形科植物浸出液、乳铁蛋白以及非强制选择的糖醇、植物源多酚、酸化剂和沉香醇。该组合物可用于口香糖中。

[0008] WO-A-2003/105794 (Takasago International Corporation) 公开了一种对导致牙周疾病的细菌具有抗菌活性效果和/或能够控制挥发性硫化物产生的抑制口臭作用的调味及芳香组合物。该组合物含有至少一种选自食物芳香原料的物质,如己醛、丁香醇、肉桂醛、二氢丁香酚、法呢醇及葡萄柚油。

[0009] WO-A-99/51093 (Innocent Ltd) 涉及作为口腔用抗臭味制剂的组合物的用途, 该组合物包含高级醇, 该醇选自 1- 壬醇、1- 癸醇及 1- 十一醇或它们的混合物, 以及掩味添加剂。该组合物被描述为用在牙膏、漱口水、糖果和其它口腔用抗臭味制剂中。

[0010] WO-A-2004/014348 (Michael Gurin) 公开了一种用于功能化糖食、口香糖、口腔护理和饮料产品的组合物及方法, 该方法通过使用包含调味料增效剂、增味剂和增强剂的成分来加强味道。该组合物还包含用来控制口臭和牙斑的口腔护理活性分子, 其利用了由稳定化方法保护其活性水平的多酚和酶。

[0011] JP-A-2003/026527 (Lion Corporation) 涉及活性剂 2,6- 二甲基 -3,7- 辛二烯 -2,6- 二醇、2,6- 二甲基 -1,7- 辛二烯 -3,6- 二醇、3- 乙酰氧基 -1- 对薄荷烷、8- 乙酰氨基 -1- 对薄荷烷、11- 羟基 -8- 桉叶烯以及柑橘提取物 (花椒属植物), 其包含 C16 或更高级不饱和脂肪酸及 C6 或更高级不饱和醛, 用于控制口腔内的具核梭杆菌细菌而不明显影响人体中的有益微生物。

[0012] EP 1238650 (Takasago) 涉及抗菌调味组合物以及包含抗菌调味组合物的口腔护理组合物或食品。该组合物被描述为包含多种调味抗菌化合物。而且, 这些原料中的几种的特征在于对导致口臭的微生物的 MIC 低于 1000ppm。然而, 没有提到 3,4- 二甲苯酚以及其它成分如茴香脑、苯丙醛、优质异丁子香酚及 2- 甲基己酸。

[0013] WO 2005/104842 (MICAP) 公开了医药领域内的抗菌化合物。在用于抗菌化合物的载体的长列表中公开了 3,4- 二甲苯酚, 但未描述其本身作为抗菌剂。

[0014] 还将期望的是提供在非常低剂量下有效的抗菌调味成分, 因为调味成分通常不能以高用量使用, 而不提供通常不受消费者欢迎的过于强烈的味道。

[0015] 本发明的一个目的是提供一个或多个上述益处和 / 或致力于一个或多个上述问题。

发明内容

[0016] 因此, 本发明提供一种调味组合物, 其包含一种抗菌主成分和非强制选择的至少一种通常用途的调味成分, 其中该抗菌主成分包含 3,4- 二甲苯酚以及一种或多种抗菌调味成分, 针对两种或更多种选自具核梭杆菌、梭杆菌种、牙龈卟啉单胞菌、中间普雷沃氏菌、肺炎克雷伯氏杆菌、产碱韦荣菌、产黑色素拟杆菌 / 福赛斯拟杆菌、生痰新月形单胞菌、牙髓卟啉单胞菌、产黑普氏菌 (*Prevotella melaninogenica*) 及变形链球菌的菌株, 每种成分具有 1000ppm 或更低的最小抑制浓度。

[0017] 另一方面, 本发明提供了一种包含抗菌调味组合物的口腔护理产品。

[0018] 还一方面, 本发明提供了一种包含抗菌调味组合物的糖食产品。

[0019] 又一方面, 本发明提供了一种包含抗菌调味组合物的饮料。

[0020] 再一方面, 本发明提供了调味组合物在口腔护理产品、糖食产品或饮料中提供抗菌效果的用途。

具体实施方式

[0021] 术语“抗菌”用于意指杀灭、抑制一种或多种细菌菌株的至少一部分或使其失活的效果。

[0022] 最小抑制浓度（这里称为“MIC”）用于意指足以导致完全抑制细菌菌株生长的抗菌调味成分的浓度，单位为 ppm。

[0023] 细菌接触时间（这里称为“BCT”）定义为作为在规定浓度下和 / 或在规定接触时间后，产品溶液将杀灭所加入溶液中给定类型细菌的效力的度量。

[0024] 调味组合物是多种不同调味成分微妙平衡的混合物，其中常常含有非常少量的单独成分以获得预期味道。因此，如果调味成分要被认为是有有效的抗菌调味成分，则必须能够在非常低的浓度下抑制细菌生长。

[0025] 本发明人已经令人惊奇的发现 MIC 为 1000 或更低的某些调味成分为它们所存在的调味组合物提供了优异的抗菌特性。其中存在 3,4- 二甲苯酚的组合物是特别有效的。

[0026] 因此，当术语“有效的”用于描述抗菌调味成分的 MIC 时，是指 MIC 为 1000 或更低。

[0027] 抗菌主成分

[0028] 3,4- 二甲苯酚与至少一种具有期望的 MIC 并优选具有期望的 BCT 的调味成分混合形成抗菌调味主成分。接着该主成分可被加入到标准调味组合物中放大它的抗菌效果而不会不利地影响预期调味特性。

[0029] 抗菌主成分可有利地包含 3,4- 二甲苯酚以及至少 2 种具有期望的 MIC 并优选具有期望的 BCT 的调味料。

[0030] 本发明语境中，有益的是抗菌主成分包含多于一种抗菌成分，因为主成分不仅提供抗菌益处而且具有平衡的味道分布是重要的。例如，如果主成分仅含一种成分，那么味道可能不平衡，然而当存在两种或更多种调味料时，所需的每种成分较少，减少了不平衡、过于强烈的味道的内在危险。

[0031] 已经发现，为了有效抑制或减少口腔内的微生物活性，基于调味组合物的总重量，抗菌主成分可存在的量可低至 1 ~ 20% 重量。令人惊奇的是，还发现低水平如 1 ~ 15% 重量或甚至 1 ~ 12% 重量也是有效的。

[0032] 由于加入到最终产品中的调味组合物的典型用量是 0.05 ~ 1% 重量，更优选 0.06 ~ 0.5% 重量，最优选 0.07 ~ 0.3% 重量，因此会令人惊奇地发现抗菌主成分存在的量非常少，但仍保持有效。例如，基于最终产品的总重量，抗菌主成分可存在的量为 0.001 ~ 0.5% 重量，更优选 0.003 ~ 0.3% 重量，最优选 0.008 ~ 0.05% 重量。

[0033] 最小抑制浓度

[0034] 用于本发明组合物的抗菌调味成分针对两种或更多种选自具核梭杆菌、梭杆菌种、牙龈卟啉单胞菌、中间普雷沃氏菌、肺炎克雷伯氏杆菌、产碱韦荣菌、产黑色素拟杆菌 / 福赛斯拟杆菌、生痰新月形单胞菌、牙髓卟啉单胞菌、产黑普氏菌及变形链球菌的菌株的 MIC 为 1000 或更低，更优选 900 或更低，甚至更优选 850 或更低，最优选 800 或更低。

[0035] 更优选至少一种抗菌调味成分具有针对 3 种或更多、或甚至 4 种或更多上述菌株的上述 MIC 值。

[0036] 同样优选的是，至少一种成分针对两种或更多种选自梭杆菌种、肺炎克雷伯氏杆菌、产碱韦荣菌、产黑色素拟杆菌 / 福赛斯拟杆菌、生痰新月形单胞菌、牙髓卟啉单胞菌及产黑普氏菌的菌株的 MIC 为 1000 或更低，更优选 900 或更低，甚至更优选 850 或更低，最优选 800 或更低。

[0037] 已经存在各种公知的检测用于确定 MIC。参见例如 Mann CM, Markham JL, A New

Method For Determining the Minimum Inhibitory Concentration of Essential Oils, J. of Applied Microbiology, 1998 ;84 :538-544。

[0038] 为了本发明的目的, MIC 按如下测定:

[0039] 通过将活性分子溶解在适当溶剂中制备由 150ppm ~ 10000ppm 待检测活性分子的 16 种浓度的一系列稀释液, 而且这些浓度中至少包括 500、800、850、900 和 1000ppm。然后将这一系列稀释液转移到已经加入了合适的含水培养基的 96 孔微滴板中。将该板用感兴趣的微生物检测菌株接种, 并在厌氧条件下在 37℃ 下振荡培养。24 小时后, 根据光密度来度量检测菌株的生长。

[0040] 细菌接触时间

[0041] 除了具有非常低的最小抑制浓度外, 抗菌调味成分还优选具有在短时间内杀灭给定细菌的能力。

[0042] 这是特别重要的, 因为抗菌调味成分将在口腔护理组合物中存在, 该组合物仅能与口腔中的细菌短期接触, 通常为 60 秒或更短。

[0043] 一种成分杀灭细菌菌株花费的时间可以在体外按如下规定的细菌接触时间测量。

[0044] 细菌杀灭这样来量度: 通过在混合后以短时间间隔从混合物取样, 停止杀灭动作, 然后培养剩余有活力的细菌, 这可以通过光密度测量来计数。细菌杀灭的量度为达到给定的杀灭细菌水平 (通常 99.9%) 所花费的时间的形式或为在规定接触时间后细菌数的对数减少值的形式。

[0045] 本发明中, BCT 这样测量: 首先在 25% 乙醇中将调味成分的样品稀释到 1%, 然后以 0.01% ~ 1% 的剂量施用。然后在 80 秒后测量细菌数的对数减少值。

[0046] 优选的是在 80 秒接触时间后, 至少一种抗菌调味成分针对生龋齿细菌变形链球菌的 BCT 对数减少值为 2 或更大, 更优选 2.5 或更大, 最优选 3 或更大, 和 / 或针对厌氧致病菌株具核梭杆菌、牙龈卟啉单胞菌、中间普雷沃氏菌、肺炎克雷伯氏杆菌、产碱韦荣菌及产黑色素拟杆菌 / 福赛斯拟杆菌的 BCT 对数减少值为 1 或更大, 更优选 2 或更大。

[0047] 还优选的是在 80 秒接触时间后, 至少一种抗菌调味成分针对厌氧致病菌株中间普雷沃氏菌、肺炎克雷伯氏杆菌、产碱韦荣菌及产黑色素拟杆菌 / 福赛斯拟杆菌的 BCT 对数减少值为 1 或更大, 更优选 2 或更大。

[0048] 抗菌调味成分可以用于整体或部分替代用于所关心的调味产品中的传统抗菌原料, 而不降低产品的抗菌性能。“传统的抗菌原料”意思是无关任何调味特性并通常具有不期望的并接着必须使用已知调味成分掩盖的味道的抗菌原料。例如, 漱口水通常包括的抗菌剂如三氯生 (2', 4, 4' - 三氯 -2- 羟基 - 二苯醚), 其是可商购的, 举例来说如商标 Irgasan DP 300, 以及三氯均二苯脲 (TCC) (也称作三氯卡班)。三氯生是一种广谱抗菌剂, 已知其在低浓度下既对革兰氏阳性细菌也对革兰氏阴性细菌提供优异的细菌抑制活性。三氯生是通常用于抗菌皂的抗菌剂。TCC 仅对革兰氏阳性细菌有效。通过将一种或多种抗菌调味原料加入到这类产品中, 可以减少三氯生和 / 或 TCC 的用量, 因此节约成本, 而没有降低产品的抗菌效力。

[0049] 或者, 本发明的抗菌调味组合物可以与传统抗菌剂结合使用, 这种情况下已经发现提供了增强这类成分抗菌特性的协同效应。

[0050] 根据本发明制备的调味组合物通过其抗菌及调味性能, 同等适于应用在所有类型

口腔护理产品和 / 或糖食产品中。

[0051] 本发明的调味组合物可含有其它对该成分抗菌活性具有积极或协同效应的成分。

[0052] 试验已经证明,除 3,4-二甲苯酚之外,以下调味成分也具有本发明所需的预期 MIC 特性:

[0053] 乙酰柏木烯、茴香脑 ((e)-1-甲氧基-4-(1-丙烯基)苯)、白檀醇 (2-乙基-4-(2,2,3-三甲基-3-环戊烯-1-基)-2-丁烯-1-醇)、白雷曼檀香 (2-甲基-4-(2,2,3-三甲基-3-环戊烯-1-基)-1-丁醇)、开司米酮、肉桂醛、二甲基乙缩醛、环十六烯-1-酮、环十五内酯、环十五酮、癸烯-1-醇、二氢金合欢醇、雪松醇、乙酸柏木酯、十二烷醛、十二碳二酸乙烯酯、苯丙醛、异丁基喹啉、异茨基环己醇、优质异丁子香酚、大唐檀香、铃兰醛 1g(3-(4-叔-丁基苯基)-2-甲基丙醛)、薄荷氧基丙-1,2-二醇、合成橡苔 (甲基-2,4-二羟基-3,6-二甲基-苯甲酸酯)、甲基癸醛、甲基檀香酯、甲基十一醛、橙花叔醇 (3,7,11-三甲基-1,6,10-十二碳三烯-3-醇)、壬醇、香柏酮 ((+)-(4r)-4,4a,5,6,7,8-六氢-6-异丙烯基-4,4a-二甲基-2(3h)-萘酮)、2-甲基己酸、邻甲氧基肉桂醛、紫苏醇 (1,8-对-薄荷二烯-7-醇)、粉檀麝香 (1-(1,1,2,3,3,6-六甲基-5-茛满基)-1-芍药醇)、苯乙醛、檀香 210 ((+)-3-甲基-5-(2,2,3-三甲基-3-环戊烯-1-基)-2-戊醇)、檀香丁烯醇 (santalinalol) ((e)-2-甲基-4-(2,2,3-三甲基-3-环戊烯-1-基)-2-丁烯-1-醇)、反式-2-十一烯醛、十一醛、十一碳烯-1-醇及 3-十二烯醛。

[0054] 该列表不是穷举,根据以上详细的用于确定 MIC 的步骤,技术人员容易确定一种调味化合物是否具有所期望的抗菌特性。

[0055] 某些调味成分具有优异的抗菌特性这个发现是非常令人惊奇的。特别是关于有机化合物对微生物的生长抑制特性的光盘数据库 Amicbase (A. Pauli, ReviewScience) 中评论了 3,4-二甲苯酚。该文献中,给出了 3,4-二甲苯酚对六种细菌菌株的最小抑制浓度 (参见下表)。除了结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 以外,已经描述了不与任何与本发明目的相关的菌株有关的人类病菌的 MIC 值范围是 2000 ~ 4000ppm。这明显比我们在本发明中已经发现的活性小。

[0056] 表 1

[0057]

测试菌株	MIC[ppm]
结核分枝杆菌亚种肺结核 (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> subsp. <i>tuberculosis</i>)	20
金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)	2000
链球菌种 (<i>Streptococcus</i> sp.)	2000
大肠杆菌 (<i>Eschericia coli</i>)	4000
奇异变形杆菌 (<i>Proteus mirabilis</i>)	4000

铜绿假单胞菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	4000
--	------

[0058] 而且,如 Shingler, Powlowski 和 Marklund 的 Nucleotide Sequence and Function Analysis of the Complete Phenol/3,4-dimethylphenol catabolic Pathway of *Pseudomonas* sp. Strain CF600, Journal of Bacteriology, Feb 1992, 711-724 中描述的,某些细菌甚至可用 3,4-二甲苯酚作为碳源,在这种情况下,3,4-二甲苯酚的存在刺激了生长而不是抑制它生长。因此,并不可能预见 3,4-二甲苯酚的强抗菌活性。

[0059] 3,4-二甲苯酚在本发明组合物中的存在为所述组合物提供了强的抗菌活性。

[0060] 优选地,基于主成分总重量,3,4-二甲苯酚存在的量为 1~20%重量,更优选 2~15%重量,最优选 6~12%重量。

[0061] 优选的其它抗菌调味成分包括茴香脑、苯丙醛、乙酰柏木烯、环十五酮、壬醇、优质异丁子香酚、2-甲基己酸及白雷曼檀香。

[0062] 如果主成分包含环十五酮,那么基于主成分总重量,其存在的量优选为 1~10%重量,更优选 2~7%重量,最优选 3~6%重量。

[0063] 如果主成分包含优质异丁子香酚,那么基于主成分总重量,其存在的量优选为 1~99%重量,更优选 40~97%重量,最优选 80~94%重量。

[0064] 如果主成分包含乙酰柏木烯,那么基于主成分总重量,其存在的量优选为 1~45%重量,更优选 5~35%重量,最优选 15~30%重量。

[0065] 如果主成分包含 2-甲基己酸,那么基于主成分总重量,其存在的量优选为 1~99%重量,更优选 60~98%重量,最优选 70~95%重量。

[0066] 如果主成分包含白雷曼檀香,那么基于主成分总重量,其存在的量优选为 1~50%重量,更优选 1~20%重量,最优选 1~10%重量。

[0067] 其它抗菌调味成分还更优选的是选自茴香脑、苯丙醛、优质异丁子香酚及 2-甲基己酸。

[0068] 当按 MIC 为 1000 或更低且优选 80 秒接触时间后相对于生龋齿细菌变形链球菌 BCT 的 log 数为 2 或更大,并且相对于厌氧致病菌株对数减少值为 1 或更大的规定进行成分的选择时,当然它们应该能够为组合物提供调味效果或者至少应该是中性味道的,以便它们能够容易地加入到以上提到的终产品中。

[0069] 其它调味成分

[0070] 通常,抗菌主成分——非强制选择地与至少一种通常用途的调味成分一起——加入到食品或口腔护理产品中。

[0071] 使用术语“通常用途的调味成分”意思是指调味领域技术人员公知的并具有必要嗅觉特性的成分。这类调味成分对最终味道的贡献将主要或甚至完全出于味觉目的,并且依据待调味产品的性质来选择这些成分。

[0072] 这类调味成分是由于其高挥发性或蒸气压而在食用或饮用前或过程中到达鼻内嗅觉受体的化合物。为了本发明的目的,调味料是特征为 25℃ 下蒸气压 ≥ 0.01Pa 的化合物。大多数调味料具有高于该值的蒸气压,而脂质如动物脂肪、油酸等的蒸气压通常低于它。为了本发明的目的并为方便起见,蒸气压通过计算确定。据此,使用“EPI suite”;2000 U. S. Environmental Protection Agency 中公开的方法来确定特定化合物或该成分的组分

的蒸气压的具体值。该软件可免费使用,其基于不同科学家由各种方法获得的蒸气压的平均值。典型的调味料成分将具有大于 1000ppm 的 MIC,因此不会具有明显的抗菌性质。

[0073] 参考文献中列出了许多适合的通常使用的调味成分,例如 S. Arctander 的书 *Perfume and Flavour Chemicals*, 1969, Montclair, New Jersey, USA 或其更新的版本,或类似性质的其它作品如 Fenaroli's *Handbook of Flavour Ingredients*, 1975, CRC Press 或者 M. B. Jacobs 的 *Synthetic Food Adjuncts*, 1947, van Nostrand Co., Inc.

[0074] 该主成分的抗菌成分——该主成分整体或包含该主成分的调味组合物——可以加入到任何装载系统中或可以根据标准程序封装。因此,调味组合物可以被封装或可以包含封装的组分,该封装的组分是主成分中的一种或多种成分或是整个主成分。

[0075] 主成分或包含主成分的调味组合物的封装是有利的,因为它能够使抗菌主成分快速、同时释放,而不是较慢、较长时间的释放,并且对需要一定浓度剂量装载的情况是令人满意的。相信这还可改进主成分的抗菌效率。

[0076] 本领域的技术人员公知各种适于此目的的封装系统,以下的系统由于能提供非常好的抗氧化的性质而优选。

[0077] 首先优选的封装系统是玻璃状基质,调味组合物或抗菌主成分装入其内部。更优选的封装系统是玻璃状碳水化合物基质。碳水化合物基质成分优选包含糖衍生物,更优选麦芽糖糊精。

[0078] 特别优选的是那些 DE 为 10 ~ 30,更优选 15 ~ 25,最优选 17 ~ 19 的麦芽糖糊精。

[0079] 典型地,调味组合物或抗菌主成分与碳水化合物基质原料、适量增塑剂(例如水)混合,该混合物在螺杆挤出机内加热到高于基质原料玻璃化转变温度的温度以形成能通过口模挤出的熔融体,然后该熔融体使用如现有技术描述的已有的步骤挤出。参见例如专利申请 2002 年 5 月 11 日公开的 WO 00/25606,或 2001 年 3 月 15 日公开的 W001/17372,这里引用的这些文献全文包括在此作为参考。

[0080] 如果期望,还可存在碳水化合物基质组分从而改进抗氧剂阻隔性能。

[0081] 其它合适的封装系统描述在例如 US 4,610,890 或 US 4,707,367 中,其全文包括在此作为参考。

[0082] 终产品

[0083] 其中能使用该组合物的典型食品包括糖食如糖果如硬糖、用于吮吸的喉片或止咳糖,因此其可放入口腔较长时期,例如长达 1 分钟,同时还允许溶解。

[0084] 合适的口腔护理产品包括漱口水、口腔清洁剂、口香糖及牙膏。

[0085] 抗菌调味组合物还可加入到饮料中。典型的其中可加入抗菌调味组合物的饮料包括例如碳酸软饮料、功能软饮料、纯果汁和果汁饮料、热饮、粉状软饮料、含酒精饮料。

[0086] 本发明的抗菌调味组合物还可有利地用于宠物食品领域。我们可提到的宠物食品产品的非限制性实例例如狗咬胶。

实施例

[0087] 本发明现将通过以下实施例详细说明。除非另外说明,所有用量为重量百分含量。

[0088] 实施例 1

[0089] 最小抑制浓度的确定

[0090] 对变形链球菌 DSM 6178、具核梭杆菌 DSM 20482、牙龈卟啉单胞菌 DSM 20709 及产黑普氏菌评估各种调味成分的 MIC。

[0091] 通过以下步骤制备用于 MIC 测定的接种体：由 -80℃ 下冷冻储藏室划出冷冻原料置于琼脂平板（包含 5% 羊血的 Schaedler 培养基 (Biomérieux, Switzerland)）上，37℃ 下在 CO₂ 存在的厌氧条件下的塑料瓶中，令变形链球菌生长 24 小时，或者令剩余 3 种菌株在没有 CO₂ 的条件下生长 48 小时。将新鲜的单独菌落转移入液体 Wilkins-Chalgren 培养基 (Oxoid, UK, 25ml 在 100ml 振荡培养瓶中) 中，并且对于变形链球菌，在与以上相同的条件下培养，而对于剩余 3 种菌株培养 72 小时。

[0092] 光密度（在波长 600nm 下测量的）达到 0.8 ~ 1.0 的培养物在新鲜的培养基 (5,000rpm, 5min, 4℃, 在 50ml Falcon 试管内) 中洗涤一次，然后对变形链球菌和牙龈卟啉单胞菌用含 0.15% 琼脂的液体 Wilkins-Chalgren 培养基稀释 50 倍，或者对具核梭杆菌和产黑普氏菌用不含琼脂的液体 Wilkins-Chalgren 培养基中稀释 50 倍。然后立即将接种体用于测试。

[0093] 使用 Tomtec Quadra 3 分散机 (Tomtec, USA) 进行半自动微量稀释检测。第一步，用 100 μl 适当的菌株特异性培养基（如用于最终 50 倍稀释液的培养基，参见以上）填入检测板（无菌的 96 孔平底聚苯乙烯微滴板，Nunc, Denmark）。

[0094] 然后将五种测试原料溶解在乙醇（用于抑制变形链球菌和牙龈卟啉单胞菌的测试）或 DMSO（用于抑制具核梭杆菌和产黑普氏菌的测试）中。分别在两种浓度（5 和 20% w/v）下将 525 μl 溶解在适当溶剂中的 5 种测试原料的无菌过滤的贮液填入无菌 1ml 圆底聚苯乙烯深孔板 (Nunc, Denmark) 的行 H 处。将相同体积的溶剂（分别用于阳性对照，即在原材料不存在的情况下生长，以及对于阴性对照，即在接种体不存在的情况下不生长）填入行 H 剩余的 2 个孔。通过分散机将 175 μl 无菌溶剂填入行 A ~ G。然后通过将 350 μl 从一行转移到下一行并相互混合直到达到行 A 制备 1.5 倍稀释的原料。这之后，将 10 μl 的等分试样分别从深孔板转移到第一步制备的 3 个检测板，该检测板除第 12 列（不生长对照）外已填入了 90 μl 接种体（四种测试菌株之一）。

[0095] 然后将检测板密封并在 37℃ 有 CO₂ 存在的塑料瓶中振荡 (160rpm) 下对变形链球菌培养 24 小时，对其它三种测试菌株在没有 CO₂ 时如早先描述的对琼脂板培养 72 小时。

[0096] 然后除掉密封后通过在波长 600nm 下在微滴板检测仪 (Ultramark, BioRad, USA) 内测量光密度来确定生长。

[0097] 生长与阴性对照对比，每种已经导致测试菌株生长完全抑制的原材料的 16 个浓度中最低的代表最小抑制浓度 (MIC 值)。只有在没有原材料的情况（仅加入纯溶剂）下所有阳性对照表现出生长的预期水平，而阴性对照保持无菌状态时才考虑该结果。。

[0098] 因为每个微滴板测试的每组原材料做三次，最终结果是计算 3 个 MIC 值的平均。

[0099] 所选抗菌调味成分的 MIC 结果 (ppm) 列于下表。

[0100] 表 2

[0101]

组合物	变形链球菌	产黑普氏菌	具核梭杆菌	牙龈卟啉单胞菌

3,4- 二甲苯酚	150 或更低	590	500	150 或更低
白雷曼檀香	250	未测试	250	150 或更低
合成橡苔	1000	未测试	150 或更低	150 或更低
肉桂醛	250	未测试	500	150 或更低
乙酰柏木烯	250	未测试	500	150 或更低
2- 甲基己酸	150 或更低	1500	500	1300
环十五酮	1000	未测试	1000	150 或更低

[0102] 实施例 2

[0103] 抗菌主成分的制备

[0104] 具有表 3 给出的组成的抗菌主成分通过混合这些成分直到形成均匀溶液来制备。

[0105] 表 3

成分	主成分				
	1	2	3	4	5
白雷曼檀香	-	5.2	-	1	-
DMP(1)	4.1	12	8	20	10
合成橡苔	-	-	-	9	-
壬醇	2.5	25	-	15	-
2-甲基己酸	93.4	7.8	91	20	90
乙酰柏木烯	-	23	-	20	-
右旋 Natactone (2)			1		
环十五酮	-	27	-	15	-

[0107] (1) 3,4- 二甲苯酚

[0108] (2) (+)-(3S,3AS,6R,7AR)-全氢 -3,6- 二甲基 - 苯并 [B] 呋喃 -2- 酮 (10% PG)

[0109] 实施例 3

[0110] 包含抗菌主成分的调味组合物的制备

[0111] 具有下表给出配方的调味组合物通过将所述成分与抗菌主成分混合到一起直到形成均匀溶液来制备。

[0112] 表 4

[0113]

成分	香料组合物
薄荷醇	90
主成分 3	10

[0114] 实施例 4

[0115] 包含抗菌主成分的牙膏

[0116] 然后使用如下抗菌主成分制备口腔护理组合物：

[0117] 通过以下来步骤制备具有下表给出配方的牙膏：将水和木糖醇混合形成水溶液，加入甘油（之前角叉菜胶已经分散于其中）随后加山梨醇，然后混合约 20 分钟以水合该胶体。接着，将该混合物在真空下加入混合机中，将剩余成分加入真空混合机中。在真空下的混合进行约 15 分钟，然后将最终混合物放入标准试管中。

[0118] 表 5

[0119]

成分	牙膏 1	牙膏 2
植物甘油	10	30
山梨醇	20	10
水合二氧化硅	20	15
水	20	10
木糖醇	17	30
角叉菜胶	3	2
SLS (1)	3	1
二氧化钛	2	1
调味组合物	3	0.1

[0120] (1) 月桂基硫酸钠

[0121] 实施例 5

[0122] 包含抗菌主成分的漱口水

[0123] 通过以下来步骤制备具有下表给出配方的漱口水：将固体成分溶解在水中，加入抗菌主成分并搅拌以确保均匀产品。

[0124] 表 6

[0125]

成分	漱口水 1	漱口水 2
氯己定葡萄糖酸盐	0.1	0.5
木糖醇	3.0	2.0
乙醇	5.0	3.5
蒸馏水	90.0	90.0
调味组合物	1.9	4.0

[0126] 实施例 5a 和 5b

[0127] 包含抗菌主成分的硬糖

[0128] (5a) 通过以下步骤来制备具有下表给出配方的硬糖：将这些成分（除抗菌主成分之外）在 140℃ 一起煮大约 20 分钟直到所有成分完全共混。然后将抗菌主成分混入，之后将混合物倒在薄板上，揉捏、冷却。使用滴辊根据标准程序在 70℃ 成形糖体。

[0129] 表 7

[0130]

成分	样品 1
蔗糖	57.0
玉米糖浆 DE40	35.0
色素	0.05
调味组合物	0.6
余量水	到 100

[0131] (5b) 通过以下步骤来制备无糖硬糖：将异麦芽酮糖与水混合，把混合物加热至 160℃，然后快速冷却混合物到 135℃，接着加入 2ml HIS 溶液（10wt% 天冬甜素，5wt% 丁磺氨钾和 85% 水），非强制选择地与 3ml 柠檬酸溶液（50wt% 柠檬酸固体，50wt% 水）一起。然后基于糖总重量加入 0.1wt% 用量的调味组合物，将液体混合物倒入空的带脱模销的模具内使其固化。

[0132] 实施例 6

[0133] 包含抗菌主成分的口香糖

[0134] 表 8

[0135]

成分	样品 1
结晶山梨醇(P56)	54.8
丁磺氨钾	0.1
天冬甜素	0.1
Sierra 胶基质(来自 Cafosa)	22
保湿糖浆(Lycasin ® 80/55, 来自 Roquette)	12
Sorbit ®(78%固体)	6
甘油(99%固体)	4
调味组合物	0.1

[0136] 将山梨醇、丁磺氨钾及天冬甜素在 Turbula 混合机内混合在一起。然后将粉状混合物的一半与胶基质混合,该胶基质已经在 50 ~ 55℃的弓刀混合机中预热 5 分钟。将剩余粉末、保湿剂、**Sorbit®**固体及甘油加入胶基质中混合 7 分钟。最后加入抗菌调味组合物。

[0137] 实施例 7[0138] 细菌接触时间测试

[0139] 用常规调味料单独或与本发明抗菌调味主成分一起制备三个样品。样品的组成总结于下表：

[0140] 表 9

[0141]

样品 N°	抗菌主成分
2	无
3	6
4	7

[0142] 作为常规调味料所使用的是仅含调味成分的柑橘类调味组合物,该成分不适于用作本发明的抗菌主成分(即,针对本发明引用的细菌,其 MIC 高于 1000)。

[0143] 以下述配比将以下成分混合制备抗菌调味主成分 6 和 7：

[0144] 表 10

[0145]

成分	主成分 6	主成分 7
2- 甲基己酸	930	910

3,4- 二甲苯酚	60	80
右旋Natactone (1)	10	10

[0146] (1) (+)-(3S,3AS,6R,7AR)-全氢-3,6-二甲基-苯并[B]呋喃-2-酮(10% PG)

[0147] 具核梭杆菌的纯培养物在液体 wilkins-chalgren 培养基 (Biomérieux) 中在厌氧条件下生长 72 小时。

[0148] 将 10^7 个细胞的等分试样加入到 96 微滴板中的 $100\ \mu\text{l}$ 每个样品内并彻底混合 30s。每个样品重复十一次。在具有未接触任何样品的 10^7 个细胞的孔内进行对照。用仅含有细菌生长培养基的孔检查环境的无菌状态。

[0149] 在 80s 细菌接触时间内该板保持静置。然后通过液体肉汤培养基中快速 1000 倍稀释来抑制样品的抗菌活性。进行连续稀释 ($100\ \mu\text{l}$ 加入 $100\ \mu\text{l}$ 生长培养基内) 直到消灭细菌。

[0150] 在厌氧条件下培养 72 小时后由 600nm 的光密度确定细菌生长及细菌数目。取没有生长的孔作为具有零个生存细菌。因此认为具有生长的第一孔为在 72 小时培养前含有至少一个活细胞 (以 10 为底的 $\log$ 值为 0)。对照孔中的细菌数目用于推断每种调味料的细菌百分比减少 (或细菌对数减少值)：

[0151] 细菌对数减少值 = $\text{Log}[(\text{对照孔内平均细菌数})/(\text{测试样品内平均细菌数})]$

[0152] 下表总结了检测结果。常规柑橘调味组合内没有观察到抗菌效果,而添加了抗菌主成分 6 或 7 的混合物表现出杀灭细菌的良好功效。证实抗菌主成分 6 和 7 在本次体外测试中是最有效的。

[0153] 表 11

[0154]

样品 2	标准差	样品 3	标准差	样品 4	标准差
0.00	0.15	1.72	0.25	1.51	0.22

[0155] 实施例 8

[0156] 包含抗菌调味组合物的漱口水的体内评价

[0157] 目的是为了评价用含 0.2% 薄荷调味料的非酒精漱口水基质清洗 1 分钟后的 1 分钟及 1 小时降低唾液内可培养细菌总量的效力。对比了两种不同薄荷调味料。单独使用相同的香料基质或与本发明的抗菌主成分一起来制备如下表总结的这些。

[0158] 表 12

[0159]

	薄荷调味料 1	薄荷调味料 2
主成分 8	0	25
薄荷调味料基质	100	75

[0160] 所述薄荷调味料基质仅包含不适于用作本发明抗菌主成分的调味成分（即针对本申请引用的细菌菌株，其 MIC 大于 1000）。

[0161] 以下列配比混合下列成分来制备抗菌调味料主成分 8：

[0162] 表 13

[0163]

成分	配比 (%)
2- 甲基己酸	36.2
3,4- 二甲苯酚	3.2
右旋 Natactone	0.4
丁子香酚 F	3.2
茴香脑 Nat	43.0
蓝桉精油	10.7
肉桂醛	3.2

[0164] 以下列配比混合以下成分来制备两种不含酒精的漱口水，每种分别含有薄荷调味料 1 和 2 中的一种：

[0165] 表 14

成分	配比(%)
水(去离子水)	82.68
单氟磷酸钠	0.05
糖精钠	0.03
苯甲酸钠	0.20
山梨醇(70%)	8.02
甘油	8.02
乙醇(95%)	0.00
Cremophor® CO40	1.00
薄荷调味料(基于水的)	0.2

[0166]

[0167] 评估组由 24 个年龄为 25 ~ 40 岁的受验者组成。他们都不是吸烟者，身体健康，在开始评测前 2 个月不会服用抗生素。他们不会有任何口味异常的征兆。要求受验者自实

验前一天午夜起既没有用过食物也没有用过饮料。一周前给他们使用不含任何Triclosan®的未调味牙膏。要求他们早晨提早来并冲洗他们口腔一分钟。在冲洗前测定他们唾液内可培养细菌总量。冲洗一分钟后接着一小时后进行同样测量。将唾液样品(1mL)收集到50mL无菌Falcon试管内。细菌计数前,500 μ L转移容积的唾液在室温(RT)下储存在Portagerm转移瓶(Biomerieux)内不超过1小时。在37°C培养72小时后在生理水中进行连续稀释(10^{-3} 和 10^{-4})并利用螺旋涂板器(IUL仪器)在Schaedler琼脂平板上涂板两次以便为总厌氧细菌计数。

[0168] 对比用每种漱口水冲洗前后细菌数目的百分比减少量。冲洗后一分钟,薄荷调味料2(含本发明抗菌主成分)已经证实比含薄荷调味料1的漱口水获得更好的细菌数目百分比减少量。该结果通过冲洗后一小时细菌数目的百分比减少量加以证实。含薄荷调味料2的漱口水获得了优异的抗菌效果,甚至比冲洗后一分钟的好得多。其它漱口水不及它有效,一小时后细菌数目的百分比减少量仅仅稍微改进。