



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105142601 B

(45)授权公告日 2018.01.05

(21)申请号 201480010656.X

(22)申请日 2014.02.11

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105142601 A

(43)申请公布日 2015.12.09

(30)优先权数据

13/777,451 2013.02.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.08.26

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/015727 2014.02.11

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/133746 EN 2014.09.04

(73)专利权人 强生消费者公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 F·孙 D·奎罗兹

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 张静 江磊

(51)Int.Cl.

A61K 8/34(2006.01)

A61K 8/37(2006.01)

A61K 8/49(2006.01)

A61Q 11/00(2006.01)

A61K 8/86(2006.01)

A61K 8/90(2006.01)

(56)对比文件

US 2006198797 A1,2006.09.07,

US 2006198797 A1,2006.09.07,

US 5624906 A,1997.04.29,

US 2004018154 A1,2004.01.29,

EP 2401999 A2,2012.01.04,

审查员 杨德山

权利要求书1页 说明书17页

(54)发明名称

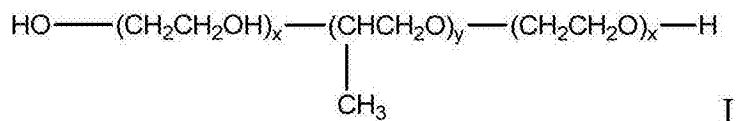
口腔护理组合物

(57)摘要

本发明公开了口腔组合物,该口腔组合物包含选择的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段共聚物表面活性剂。本发明还公开了使用这些组合物的方法。

1. 一种组合物, 所述组合物包含:

i. 以下式的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段聚合物表面活性剂:



其中“x”表示聚环氧乙烷单元的平均数目并且是10到100的整数;

“y”表示聚环氧丙烷单元的平均数目并且是小于或等于30的整数;

并且“x”与“y”的比率不大于4:1;

ii. 一种或多种具有大于2的log P的非阴离子生物活性剂; 以及

iii. 至少一种口腔可接受的溶剂,

其中所述组合物具有低于5的pH,

其中所述聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段聚合物表面活性剂选自泊洛沙姆108、泊洛沙姆188或它们的混合物。

2. 根据权利要求1所述的组合物, 其中x是10到80的整数。

3. 根据权利要求2所述的组合物, 其中x是16到80的整数。

4. 根据权利要求1所述的组合物, 其中y是16到30的整数。

5. 根据权利要求1所述的组合物, 其中“x”与“y”的所述比率不大于3:1。

6. 根据权利要求5所述的组合物, 其中“x”与“y”的所述比率不大于2.8:1。

7. 根据权利要求6所述的组合物, 其中“x”与“y”的所述比率为2.7:1。

8. 根据权利要求6所述的组合物, 其中“x”与“y”的所述比率为1:1。

9. 根据权利要求1所述的组合物, 其中所述聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段聚合物表面活性剂是泊洛沙姆188。

10. 根据权利要求1所述的组合物, 其中所述一种或多种非阴离子生物活性剂是生物活性精油。

11. 根据权利要求10所述的组合物, 其中所述生物活性精油选自百里酚、桉油精、薄荷醇、水杨酸甲酯以及它们的混合物。

12. 根据权利要求11所述的组合物, 其中所述生物活性精油是百里酚、桉油精、薄荷醇和水杨酸甲酯的混合物。

13. 根据权利要求1所述的组合物, 其中所述组合物不含C₂-C₄一元醇。

14. 根据权利要求1所述的组合物, 其中所述组合物是口腔组合物。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的组合物, 其中所述组合物为漱口剂的形式。

16. 根据权利要求1-14中任一项所述的组合物, 其中所述组合物为漱口液的形式。

17. 根据权利要求1-14中任一项所述的组合物, 其中所述组合物为洁齿剂的形式。

18. 根据权利要求1-14中任一项所述的组合物, 其中所述组合物为牙膏的形式。

19. 根据权利要求1-14中任一项所述的组合物, 其中所述组合物为漱口水的形式。

20. 根据权利要求1-14中任一项所述的组合物, 其中所述组合物为牙贴的形式。

21. 根据权利要求20所述的组合物, 其中所述牙贴是非过氧化物牙齿增白贴。

口腔护理组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及口腔组合物,该口腔组合物包含选择的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段共聚物表面活性剂。本发明还公开了使用这些组合物的方法。

背景技术

[0002] 胶态分散体系的形成和稳定已得到广泛研究。这些体系的稳定性可通过添加表面活性试剂或表面活性剂来修改体系组分之间的界面相互作用而得到增强。

[0003] 在选择用于此类体系的表面活性剂中,习惯上考虑表面活性剂的亲水-亲脂平衡(HLB)。HLB标度是基于表面活性剂分子中亲水基团与亲脂基团的相对百分比。例如,水包油型(O/W)乳液需要高的HLB值(例如,10-18)以将分子溶解于水中。

[0004] 然而,HLB标度本身不能指示特定的表面活性剂是否能够有效作用于活性成分的递送剂。在胶态分散体系包括活性成分的这种情况下,还应考虑表面活性剂分子的结构。

[0005] 当存在时,胶态分散体系中的胶束以动态平衡存在,其中表面活性剂在连续相和胶束相之间交换(或运动)的速率根据表面活性剂分子的结构而变化。这速率继而影响活性成分扩散进入/离开胶束的能力。不受理论的束缚,据信活性成分的效力与活性成分扩散出胶束的能力有关;更具体地,据信表面活性剂的疏水链(针对油包水体系)或亲水链(针对水包油体系)的尺寸控制溶解于胶束核中的活性成分扩散进入或离开胶束的能力。

[0006] 美国专利公布2012/0003163A1提出泊洛沙姆负面地影响用作活性成分的精油的生物利用率。这种负面影响的非限制性理论涉及这种泊洛沙姆中嵌段单元的数目以及聚环氧乙烷(PEO)和聚环氧丙烷(PP0)嵌段的比率,即具有更高的PP0嵌段数目和大于30个单元(嵌段)的共聚物长度的泊洛沙姆产生PP0嵌段和活性成分之间的强缔合(或增加缔合强度),从而将活性成分锁在胶束核中并且降低生物利用率。

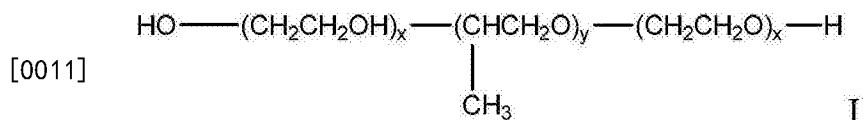
[0007] 由于对活性成分生物利用率的这种负面影响,通常用阴离子表面活性剂诸如月桂基硫酸钠(SLS)取代泊洛沙姆。这种阴离子表面活性剂,当它们作用于精油的分散剂而不是乳化剂时,对活性成分生物利用率具有极小的影响,这允许它们对生物利用率具有更小的影响。但是,在某些情况下,鉴于SLS的皮肤/粘膜刺激特性,SLS的使用可能会被限制。在另一方面,泊洛沙姆不刺激皮肤或粘膜表面。因此,仍存在对增加或以其它方式改善类似精油的活性成分的生物利用率的泊洛沙姆的需要。

[0008] 本发明人已发现具有大于4比1的PEO和PP0的嵌段比率以及小于30个单元的共聚物长度的PEO-PP0嵌段共聚物降低PP0嵌段和活性成分之间的缔合,从而改善了生物利用率。

发明内容

[0009] 已发现通过本文所提供的组合物,可实现上述目标。在一个实施例中,本发明提供了口腔组合物,该口腔组合物包含:

[0010] i. 以下式的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段聚合物表面活性剂:



[0012] 其中“x”表示PEO单元的平均数目并且是10到100的整数；

[0013] “y”表示PPO单元的平均数目并且是小于或等于30的整数；并且“x”与“y”的比率不大于4:1 (或约4:1)；

[0014] ii. 一种或多种具有大于约2的log P的非阴离子生物活性剂；以及

[0015] iii. 至少一种口腔可接受的溶剂。

[0016] 在另外的实施例中，本发明涉及用于治疗牙斑、齿龈炎、齿龈疾病或口腔恶臭的方法，该方法包括以下步骤：将有效减轻或预防龋齿和/或减轻或预防与牙斑、齿龈炎和齿龈疾病有关的症状的量的本发明组合物施用到有此类治疗需要的哺乳动物的口腔的组织（即，软的和硬的）。

[0017] 在另外的实施例中，本发明涉及治疗或减轻与发炎组织有关的症状的方法，该方法包括以下步骤：将有效减轻与炎症有关的症状的量的本发明组合物施用到有此类治疗需要的哺乳动物的组织。

[0018] 在另外的实施例中，本发明涉及用于降低引起牙斑、齿龈炎、齿龈疾病或口腔恶臭的口腔微生物的数目的方法，该方法包括以下步骤：将有效降低此类口腔微生物的数目的量的本发明组合物施用到具有此类微生物的哺乳动物的口腔的组织。

具体实施方式

[0019] 本发明的组合物可包含本文所述的要素及限制、或由本文所述的要素及限制组成或基本上由本文所述的要素及限制组成，以及任何本发明所述的另外或可任选的成分、组分或限制。本文所用的术语“包含（及其语法上的变型）”是以“具有”或“包括”的涵括意义而非以“仅包含”的排他意义使用。

[0020] 本文所用的术语“一种”和“所述”应该理解为涵盖复数形式以及单数形式。

[0021] 除非另外指明，否则将所有引用的文献的相关部分以引用的方式并入本文；对任何文献的引用不应该理解为是承认就本发明而言其为现有技术。此外，仅将所有以引用方式全文并入本文的文献以它们与本说明书一致的程度并入本文。

[0022] 短语“口腔可接受的”是指载体适合施用于口腔表面或被活体（包括但不限于哺乳动物和人类）摄取，而没有不适当的毒性、不相容性、不稳定性、变应性反应等。

[0023] “口腔护理组合物”是指这样的产品：其在一般使用过程中不是为了全身给药特定治疗剂而被故意吞咽，而是为了口腔活性而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。口腔护理组合物可为多种形式，包括牙膏、洁齿剂、牙胶、齿龈胶、漱口水、摩丝、泡沫、义齿护理产品、口喷剂、锭剂或咀嚼片。口腔护理组合物还可掺入到牙线、牙贴或膜上以直接施用或粘附到口腔表面或整合到诸如牙刷或滚涂式器具的装置或施用器中。这种施用器可单次或多次使用。

[0024] 短语“低水平的”醇或“基本上不含”醇意指以总组合物的体积计，最多10%体积/体积（或约10%体积/体积）、任选地最多5%体积/体积（或约5%体积/体积）、任选地最多1.0%体积/体积（或约1.0%体积/体积）、任选地最多0.1%体积/体积（或约0.1%体积/体

积)的C₂-C₄一元醇量。任选地,本发明的组合物不含C₂-C₄一元醇。

[0025] 术语“分配系数”意指辛醇-水分配系数(K_{ow})。K_{ow}是辛醇-水双相体系中在平衡时且在特定温度下,辛醇相中油或油性组分的重量浓度和水相中油或油性组分的重量浓度之比。K_{ow}的对数称为log P。用于计算K_{ow}的实验值通常是在20℃至25℃之间的温度下测得的。

[0026] 另选地,log P值可方便地用“C LOG P”程序计算,该程序也可得自Daylight CIS。当实验log P值存在于Pomona92数据库中时,该程序还列出了这些值。“计算log P值”(C log P)是通过Hansch和Leo的碎片法(fragment approach)(参见A.Leo的Comprehensive Medicinal Chemistry,第4卷,C.Hansch,P.G.Sammens,J.B.Taylor和C.A.Ramsden编辑,第295页,Pergamon Press,1990,该文献以引用方式并入本文)测定。这种碎片法是基于每种油或油性组分的化学结构,并且考虑了原子的数目和类型、原子连接性和化学键合。C log P值,可用于替代用来测量log P值的实验K_{ow}方法,该C log P值被视为是对这种物化特性的可靠且广泛使用的估计。在某些实施例中,使用由Charles M.Hansen、Steven Abbott和Hiroshi Yamamoto授权且可在“<http://www.hansen-solubility.com/index.php?id=16>”在线检索的Hansen Solubility Parameters in Practice(HSPiP)软件第3版(v3.1.20)获得计算log P值。该软件使用将分子断裂为官能团(即,甲基或羰基)以估计log P值的Yamamoto Molecular Break(Y-MB)法来计算log P值。

[0027] 化合物或组分(例如,非阴离子生物活性剂)的log P越高,化合物或组分的疏水性程度越高。

[0028] 如本文所用,术语“非阴离子”意指生物活性剂不含带负电的部分。

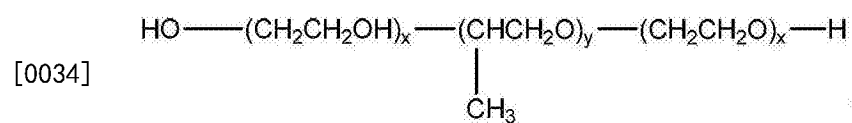
[0029] 除非另外说明,否则所有百分比、份数和比率均是以本发明组合物的总重量计。除非另外指明,否则所有与所列成分相关的这类重量均是基于所描述的具体成分的水平,因此不包括可能包含在市售原料中的载体或副产物。

[0030] 本发明的组合物形式可以是漱口水、漱口液、洁齿剂、牙膏、胶、漱口水或牙贴诸如非过氧化物牙齿增白贴等。

[0031] 聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段共聚物表面活性剂

[0032] 泊洛沙姆是由一个中心疏水聚环氧丙烷链和侧面的两个亲水聚环氧乙烷链组成的非离子三嵌段共聚物。泊洛沙姆还以商品名PLURONIC(BASF,Florham Park,N.J.)著称。

[0033] 本发明的组合物包含下式的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段共聚物表面活性剂:



[0035] 其中“x”表示PEO单元的平均数目并且是10到100,任选地10到80,或任选地16到80的整数;“y”表示PPO单元的平均数目并且是小于或等于30或任选地16到30的整数;并且“x”与“y”的比率不大于4:1(或约4:1),任选地3:1(或约3:1),任选地2.8:1(或约2.8:1),任选地2:1(或约2:1)或任选地1:1(或约1:1),但是“x”与“y”的比率为至少0.5:1(或约0.5:1)或任选地0.8:1(或约0.8:1)。在某些实施例中,“x”与“y”的比率为2.7:1(或约2.7:1)。在某些实施例中,“x”与“y”的比率为1:1(或约1:1)。

[0036] 这些产品是使用可变含量的环氧乙烷和环氧丙烷在宽范围的分子量(1,100-14,000)内产生的共聚物的复杂混合物。通过以受控的方式,使环氧丙烷聚合以得到期望的重

量,之后用环氧乙烷乙氧基化来制备嵌段聚合物。可用的泊洛沙姆的示例包括但不限于:

[0037]

泊洛沙姆	PLURONIC	“y” (PPO单元的平均数目)	“x” (PEO单元的平均数目)
108	F38	17.1	18.8
188	F68	29	76.4
238	F88	39.3	103.6
338	F108	50.3	132.7
407	F127	65.2	100.2
237	F 87	39.8	61.3
335	P105	56	36.9
185	P 65	29.3	19.3

[0038] 泊洛沙姆的另外讨论可见于:Batrakova等人,J.Pharmacol Exptl.Therapeu.2003,304,第845-854页;Alakhov等人的美国专利6218438;小Lambert的美国专利6849598;Kabanov等人,Macromolecules1995,28,第2303-2314页;Varsheny等人,JACS 2004,126,第5108-5112页;以及Chiappetta和Sosnik,Eur.J.Pharm.Biopharm.2007,66,第3003-3017页,美国专利6218438和6849598中的每一个全文以引用方式并入本文。

[0039] 在某些实施例中,泊洛沙姆选自泊洛沙姆108、泊洛沙姆188或它们的混合物。在其它实施例中,泊洛沙姆是泊洛沙姆188。

[0040] PEO-PP0嵌段共聚物表面活性剂可以0.001%至15%,任选地0.01%至10%,任选地0.05%至5%或任选地0.1%至3%的浓度存在。

[0041] 非阴离子生物活性剂

[0042] 本发明的组合物还包含非阴离子生物活性剂。当考虑防龋、防牙斑、抗齿龈炎或齿龈疾病治疗(或症状减轻)的效力、安全性和配制时,可用的此类试剂的典型示例是:

[0043] I.抗微生物的非阴离子生物活性剂,诸如:

[0044] 卤代二苯醚

[0045] 2',4,4'-三氯-2-羟基-二苯醚(三氯生)

[0046] 2,2'-二羟基-5,5'-二溴-二苯醚。

[0047] 卤代水杨苯胺

[0048] 4'5-二溴水杨苯胺

[0049] 3,4',5-三氯水杨苯胺

[0050] 3,4',5-三溴水杨苯胺

[0051] 2,3,3',5-四氯水杨苯胺

[0052] 3,3',5-四氯水杨苯胺

[0053] 3,5-二溴-3'-三氟甲基水杨苯胺

[0054] 5-正辛酰基-3'-三氟甲基水杨苯胺

[0055] 3,5-二溴-4'-三氟甲基水杨苯胺

[0056] 3,5-二溴-3'-三氟甲基水杨苯胺(Fluorophene)。

[0057] 苯甲酸酯

[0058] 甲基-对羟基苯甲酸酯

- [0059] 乙基-对羟基苯甲酸酯
- [0060] 丙基-对羟基苯甲酸酯
- [0061] 丁基-对羟基苯甲酸酯。
- [0062] 卤代碳酰苯胺
- [0063] 3,4,4'-三氯碳酰苯胺
- [0064] 3-三氟甲基-4,4'-二氯碳酰苯胺
- [0065] 3,3',4-三氯碳酰苯胺。
- [0066] 酚类化合物(包括苯酚及其同系物、单烷基和多烷基和芳族卤代(例如F、Cl、Br、I)-苯酚、间苯二酚和儿茶酚以及它们的衍生物和双酚化合物)。此类酚类化合物尤其包括:
- [0067] 苯酚及其同系物
- [0068] 苯酚
- [0069] 2甲基-苯酚
- [0070] 3甲基-苯酚
- [0071] 4甲基-苯酚
- [0072] 4乙基-苯酚
- [0073] 2,4-二甲基-苯酚
- [0074] 2,5-二甲基-苯酚
- [0075] 3,4-二甲基-苯酚
- [0076] 2,6-二甲基-苯酚
- [0077] 4-正丙基-苯酚
- [0078] 4-正丁基-苯酚
- [0079] 4-正戊基-苯酚
- [0080] 4-叔戊基-苯酚
- [0081] 4-正己基-苯酚
- [0082] 4-正庚基-苯酚
- [0083] 2-甲氧基-4-(2-丙烯基)-苯酚(丁香油酚)
- [0084] 单烷基和多烷基和芳烷基卤代苯酚
- [0085] 甲基-对氯苯酚
- [0086] 乙基-对氯苯酚
- [0087] 正丙基-对氯苯酚
- [0088] 正丁基-对氯苯酚
- [0089] 正戊基-对氯苯酚
- [0090] 仲戊基-对氯苯酚
- [0091] 正己基-对氯苯酚
- [0092] 环己基-对氯苯酚
- [0093] 正庚基-对氯苯酚
- [0094] 正辛基-对氯苯酚
- [0095] 邻氯苯酚
- [0096] 甲基-邻氯苯酚

- [0097] 乙基-邻氯苯酚
- [0098] 正丙基-邻氯苯酚
- [0099] 正丁基-邻氯苯酚
- [0100] 正戊基-邻氯苯酚
- [0101] 叔戊基-邻氯苯酚
- [0102] 正己基-邻氯苯酚
- [0103] 正庚基-邻氯苯酚
- [0104] 对氯苯酚
- [0105] 邻苄基-对氯苯酚
- [0106] 邻苄基-间甲基-对氯苯酚
- [0107] 邻苄基-间,间二甲基-对氯苯酚
- [0108] 邻苄乙基-对氯苯酚
- [0109] 邻苄乙基-间甲基-对氯苯酚
- [0110] 3-甲基-对氯苯酚
- [0111] 3,5-二甲基-对氯苯酚
- [0112] 6-乙基-3-甲基-对氯苯酚
- [0113] 6-正丙基-3-甲基-对氯苯酚
- [0114] 6-异丙基-3-甲基-对氯苯酚
- [0115] 2-乙基-3,5-二甲基-对氯苯酚
- [0116] 6-仲丁基-3-甲基-对氯苯酚
- [0117] 2-异丙基-3,5-二甲基-对氯苯酚
- [0118] 6-二乙基甲基-3-甲基-对氯苯酚
- [0119] 6-异丙基-2-乙基-3-甲基-对氯苯酚
- [0120] 2-仲戊基-3,5-二甲基-对氯苯酚
- [0121] 2-二乙基甲基-3,5-二甲基-对氯苯酚
- [0122] 6-仲辛基-3-甲基-对氯苯酚
- [0123] 对溴苯酚
- [0124] 甲基-对溴苯酚
- [0125] 乙基-对溴苯酚
- [0126] 正丙基-对溴苯酚
- [0127] 正丁基-对溴苯酚
- [0128] 正戊基-对溴苯酚
- [0129] 仲戊基-对溴苯酚
- [0130] 正己基-对溴苯酚
- [0131] 环己基-对溴苯酚
- [0132] 邻溴苯酚
- [0133] 叔戊基-邻溴苯酚
- [0134] 正己基-邻溴苯酚
- [0135] 正丙基-间,间二甲基-邻溴苯酚

- [0136] 2-苯基苯酚
- [0137] 4-氯-2-甲基苯酚
- [0138] 4-氯-3-甲基苯酚
- [0139] 4-氯-3,5-二甲基苯酚
- [0140] 2,4-二氯-3,5-二甲基苯酚
- [0141] 3,4,5,6-四溴-2-甲基苯酚
- [0142] 5-甲基-2-戊基苯酚
- [0143] 4-异丙基-3-甲基苯酚
- [0144] 5-氯-2-羟基二苯基甲烷。
- [0145] 间苯二酚及其衍生物
- [0146] 间苯二酚
- [0147] 甲基-间苯二酚
- [0148] 乙基-间苯二酚
- [0149] 正丙基-间苯二酚
- [0150] 正丁基-间苯二酚
- [0151] 正戊基-间苯二酚
- [0152] 正己基-间苯二酚
- [0153] 正庚基-间苯二酚
- [0154] 正辛基-间苯二酚
- [0155] 正壬基-间苯二酚
- [0156] 苯基-间苯二酚
- [0157] 苄基-间苯二酚
- [0158] 苯乙基-间苯二酚
- [0159] 苯丙基-间苯二酚
- [0160] 对氯苄基-间苯二酚
- [0161] 5-氯-2,4-二羟基二苯基甲烷
- [0162] 4'-氯-2,4-二羟基二苯基甲烷
- [0163] 5-溴-2,4-二羟基二苯基甲烷
- [0164] 4'-溴-2,4-二羟基二苯基甲烷。
- [0165] 双酚化合物
- [0166] 双酚A
- [0167] 2,2'-亚甲基双(4-氯苯酚)
- [0168] 2,2'-亚甲基双(3,4,6-三氯苯酚)(六氯苯酚)
- [0169] 2,2'-亚甲基双(4-氯-6-溴苯酚)
- [0170] 双(2-羟基-3,5-二氯苯基)硫化物
- [0171] 双(2-羟基-5-氯苄基)硫化物。
- [0172] 其它抗微生物的非阴离子生物活性剂包括但不限于:合克替啶;脂肪酸化合物,诸如己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、肉豆蔻脑酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、油酸、反油酸、亚油酸、亚麻酸、反亚油酸、花生四烯酸维生素E、醋酸维生素E、芹菜甙元及它们的混合

物;长链脂肪醇类,诸如在Mordas等人的美国专利公开20110123462中所述的,该专利全文以引用方式并入本文,(其中的示例包括但不限于1-癸烯-3-醇;顺式-4-癸烯-1-醇、反式-2-癸烯-1-醇、顺式-2-壬烯-1-醇、顺式-4-癸烯醛、反式-2-癸烯醛、顺式-7-癸烯醛、顺式-5-辛烯-1-醇、反式-2-辛烯-1-醇、1-辛烯-3-醇、顺式-3-壬烯-1-醇、反式-2-壬烯-1-醇、顺式-6-壬烯-1-醇、9-癸烯-1-醇、反式-2-十一碳烯-1-醇、反式-2-十二碳烯-1-醇、反式-2-辛烯醛、反式-2-壬烯醛、6-壬烯醛、顺式-2-癸烯醛、反式-2-十一烯醛、反式-2-十二烯醛、顺式-3-辛烯-1-醇、3-辛烯-2-醇、10-十一碳烯-1-醇、反式-2-十三碳烯-1-醇、它们的立体异构体及它们的混合物);N^a-烷基-L-精氨酸烷基酯(例如,月桂酰基精氨酸乙酯)和盐,诸如Engelman等人的美国专利US5,874,068中所述的,该专利全文以引用方式并入本文;和表面活性剂,包括阳离子性表面活性剂诸如氯化十六烷基吡啶、双氯苯双胍己烷以及它们的混合物。油诸如薄荷油和鼠尾草油在本文中也是可用的。

[0173] 还可用作抗微生物的非阴离子生物活性剂的是一种或多种生物活性精油或它们的混合物。此类精油的非限制性示例包括:

[0174] 百里酚,[(CH₃)₂CHC₆H₃(CH₃)OH,也称为异丙基-间甲酚],仅微溶于水但可溶于醇;

[0175] 水杨酸甲酯,[C₆H₄OHC(=O)OCH₃,也称为冬绿油],除了提供抗微生物功能外另外还提供调味功能;

[0176] 桉油精(C₁₀H₁₈O,也称为桉油酚)是一种萜烯醚,并且提供清凉、辛辣味道。如果需要,可将相同量的桉油精用于替代某些制剂中的百里酚;并且

[0177] 薄荷醇(CH₃C₆H₉(C₃H₇)OH),也称为六氢百里香酚)也仅微溶于醇并且具有相当的挥发性。薄荷醇除了任何抗菌性质外,还提供清凉、麻刺感。

[0178] II. 抗炎的非阴离子生物活性剂,诸如:

[0179] NFκB-抑制剂,诸如取代的间苯二酚(诸如4-己基间苯二酚和4-辛基间苯二酚)、(E)-3-(4-甲基苯基磺酰基)-2-丙烯腈(诸如“Bay 11-7082,”可商购得自St.Louis,Mo.的Sigma-Aldrich)、四氢姜黄素(诸如四氢姜黄素CG,可得自Piscataway,N.J.的Sabinsa公司)、毛泡桐木(*Paulownia tomentosa*)的提取物以及它们的组合;黄柏外皮提取物(PCE)、小白菊(短舌匹菊)、姜(生姜)、银杏属(二叶银杏)、黄栌属(紫叶黄栌)、枸杞子(宁夏枸杞)、奶蓿提取物(水飞蓟)、忍冬属(金银花)、秘鲁香脂(秘鲁香树)、鼠尾草(药鼠尾草)、越橘提取物(红莓越橘)、菟丝油(繁穗菟)、石榴(石榴花)、巴拉圭茶(巴拉圭茶叶提取物)、百合花提取物(白百合)、橄榄叶提取物(橄榄)、根皮素(苹果提取物)、啤酒花(蛇麻草:啤酒花)提取物、甘草查耳酮(甘草:胀果甘草提取物成分)、馨敏舒(红没药醇和姜提取物)、厚朴酚(厚朴树皮的提取物[木兰属]、和厚朴酚(荷花玉兰的球果、树皮和叶的提取物)以及它们的混合物;非甾体抗炎剂,诸如水杨酸衍生物(例如阿司匹林)、氨基酚衍生物(例如醋氨酚)、吲哚和茚乙酸(消炎痛、舒林酸和依托度酸)、杂芳基乙酸(甲苯酰吡啶乙酸双氯酚酸钠和痛力克)、芳基丙酸衍生物(布洛芬、萘普生、酮洛芬、非诺洛芬、恶丙嗪)、邻氨基苯甲酸(甲灭酸、甲氯灭酸)、叶酸(吡罗昔康、替诺昔康、苯乙丁氮酮和羟苯噻唑酮)以及它们的混合物。

[0180] 其它可用的非阴离子生物活性剂可见于Doron Friedman的美国专利公布2007/0190080和Mordas等人的美国专利公布20120003162,这些专利中的每一个全文以引用方式并入本文。

[0181] 任选地,以上提及的化合物的任何混合物可用作非阴离子生物活性剂。

[0182] 非阴离子生物活性剂以有效实现生物活性诸如抗炎、止痛、防龋、防牙斑、抗龈炎或减轻齿龈疾病症状的量存在于口腔组合物中。非阴离子生物活性剂以用于i) 治疗或减轻齿龈疾病的炎症或其它症状,或ii) 提供止痛、防龋、防牙斑、抗龈炎的有效量,以总组合物的重量计,在约0.01%,任选地约0.01%至约5%,或任选地约0.03%至约1%,或任选地约0.03%至约0.5%的范围内。在某些实施例中,非阴离子生物活性剂是水不溶性的或基本上水不溶性的,是指它的溶解度在25℃,在水中少于约1重量%或任选地少于约0.1%。在其它实施例中,非阴离子生物活性剂是根据如由针对非阴离子生物活性剂的分配系数(log P)所测量的生物活性剂的疏水性程度定义的。在某些实施例中,生物活性剂具有大于2(或约2),任选地大于3(或约3),或任选地大于3.5(或约3.5),但任选地小于9(或约9),或任选地小于7(或约7)的log P。

[0183] 选择的非阴离子生物活性剂和它们的使用HSPiP软件(v3.1.20)计算的log P值提供于表1中

[0184] 表1

[0185]	非阴离子生物活性剂	计算的 Log P 值
	薄荷醇	2.89
	百里酚	3.23
	水杨酸甲酯	2.29
	桉油精	3.23
	三氯生	4.51
	氯化十六烷基吡啶鎓	8.42
[0186]	合克替啶	5.98
	月桂酰基精氨酸乙酯	5.31
	顺式-2-壬烯-1-醇	3.01
	1-癸烯-3-醇	3.63
	反式-2-十二碳烯醛	4.75
	顺式-4-癸烯醛	3.51
	反式-2-癸烯醛	3.70

[0187] 在某些实施例中,生物活性精油以有效在口腔中提供抗微生物活性的量使用。在某些实施例中,生物活性精油以有效在口腔中提供止痛或抗炎活性的量使用。在具体的实施例中,本发明所公开的组合物中存在的生物活性精油总量可为本组合物的0.001%(或约0.001%)至0.35%(或约0.35%)重量/体积,或任选地为0.16%(或约0.16%)至0.28%(或约0.28%)重量/体积。

[0188] 在一些实施例中,本发明的组合物包含生物活性精油,该精油选自百里酚、桉油精、薄荷醇、水杨酸甲酯和/或它们的混合物。在一些实施例中,该组合物含有所有这四种生物活性精油。

[0189] 在某些实施例中,百里酚以0.001%(或约0.001%)至0.25%(或约0.25%)重量/体积,或任选地以0.04%(或约0.04%)至0.07%(或约0.07%)重量/体积的量使用。在某些实施例中,桉油精可以0.001%(或约0.001%)至0.11%(或约0.11%)重量/体积,或任选地以0.085%(或约0.085%)至0.10%(或约0.10%)重量/体积的量使用。在某些实施例中,薄

荷醇以0.001% (或约0.001%) 至0.25% (或约0.25%) 重量/体积,或任选地以0.035% (或约0.035%) 至0.05% (或约0.05%) 重量/体积的量使用。在某些实施例中,水杨酸甲酯以0.001% (或约0.001%) 至0.08% (或约0.08%) 重量/体积,或任选地以0.04% (或约0.04%) 至0.07% (或约0.07%) 重量/体积的量使用。

[0190] 口腔可接受的溶剂

[0191] 本发明的组合物还包含口腔可接受的溶剂。口腔可接受的溶剂包括但不限于水、C₂-C₄一元醇、丙二醇以及它们的混合物。当存在时,C₂-C₄一元醇处于降低的水平。

[0192] 任选的组分

[0193] 在某些实施例中,本发明的组合物表现出高水平的抗微生物活性,该抗微生物活性水平通过M因子来衡量,大于0.5 (或约0.5),任选地为1.0 (或约1.0),任选地为2.0 (或约2.0),或任选地为3.0 (或约3.0),其中“M因子”等于用作阴性对照的水的log RLU (相对发光单位) 值减去所测试的漱口液组合物的log RLU值。在其它实施例中,本发明的漱口液组合物是澄清的 (对于肉眼而言) 并且是在美学上吸引人的产品。

[0194] 本发明的组合物还可包含任选的组分 (统称为口腔可接受的载体或赋形剂),这些组分在以下段落连同非限制性示例中进行描述。这些口腔可接受的载体材料包括适合局部口服的一种或多种相容的固体或液体赋形剂或稀释剂。“相容的”是指组合物的组分能够在无需以基本上降低组合物稳定性和/或效力的方式相互作用的情况下混杂。合适的载体或赋形剂是本领域众所周知的。对于它们的选择将取决于次要考虑因素,如味道、成本和架藏稳定性等。虽然以下提供了任选的组分的一般列表,对合适任选的组分 (包括赋形剂和载体) 的更详细的讨论可见于Baig等人的美国专利公布20110089073;Hsu等人的美国专利5,599,527和Mordas等人的美国专利公布20120003163,这些专利中的每一个全文以引用方式并入本文。

[0195] 另外的表面活性剂

[0196] 在某些实施例中,本发明包含式I的PEO-PPG嵌段聚合物表面活性剂之外的表面活性剂以帮助精油 (如果存在) 的溶解,条件是此类另外的表面活性剂不影响精油的生物利用率。合适的示例包括阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、两性表面活性剂以及它们的混合物。

[0197] 可用于本发明的阴离子表面活性剂包括但不限于肌氨酸型表面活性剂或肌氨酸盐;牛磺酸盐,诸如甲基椰油酰基牛磺酸钠;烷基硫酸盐,诸如十三烷基聚氧乙烯醚硫酸钠或月桂基硫酸钠;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;十二烷基苯磺酸钠以及它们的混合物。在Agricola等人的美国专利3,959,458中公开了许多合适的阴离子表面活性剂,该专利全文以引用方式并入本文。

[0198] 可用于本发明组合物的非离子表面活性剂包括但不限于由烯化氧基团 (本身为亲水性的) 与有机疏水化合物 (本身可以是脂族的或烷基芳族的) 缩合而制备的化合物。合适的非离子表面活性剂的例子包括但不限于烷基多糖苷;乙氧基化的氢化蓖麻油,可以商品名CRODURET (Croda Inc., Edison, NJ) 商购获得,和/或;脂肪醇乙氧基化物;烷基酚的聚环氧乙烷缩合物;环氧丙烷和乙二胺的反应产物与环氧乙烷缩合而衍生的产物;脂肪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;以及它们的混合物。

[0199] 可用于本发明的两性表面活性剂包括但不限于脂族仲胺和叔胺的衍生物,其中脂

族基可以是直链或支链的,并且其中脂族取代基中的一者含有约8至约18个碳原子,并且一者含有阴离子水增溶性基团,例如羧酸根、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。合适的两性表面活性剂的例子包括但不限于烷基亚氨基-二丙酸盐、烷基两性甘氨酸盐(一甘氨酸盐或二甘氨酸盐)、烷基两性丙酸盐(一丙酸盐或二丙酸盐)、烷基两性醋酸盐(一醋酸盐或二醋酸盐)、N-烷基β-氨基丙酸、烷基聚氨基羧酸盐、磷酸化的咪唑啉、烷基甜菜碱、烷基酰胺基甜菜碱、烷基酰胺丙基甜菜碱、烷基磺基甜菜碱、烷基酰胺基磺基甜菜碱以及它们的混合物。在某些实施例中,两性表面活性剂选自烷基酰胺丙基甜菜碱、两性乙酸盐诸如月桂酰两性乙酸钠以及它们的混合物。也可使用任何上述表面活性剂中任一种的混合物。关于阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂和两性表面活性剂的更详细讨论可见于Lennon的美国专利7,087,650;Martin等人的7,084,104;Sekiguchi等人的5,190,747;和Gieske等人的4,051,234,上述专利中的每一个全文以引用方式并入本文。

[0200] 本发明的组合物还可包含一种或多种任选的成分,这些成分非排他性地包括增稠剂、湿润剂、螯合剂、增白剂以及诸如着色剂或染料、香料、防腐剂、pH调节剂等之类的添加剂。本发明的组合物的pH任选地保持在低于5(或约5),任选地低于4.5(或约4.5)的范围内,或任选地在4.4(或约4.4)至3(或约3)的范围内,或任选地在3.5(或约3.5)至4.2(或约4.2)的范围内。

[0201] 能够赋予组合物适当粘度的可商购获得的增稠剂适用于本发明。合适的增稠剂的示例非排他性地包括:1) 式 $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_z\text{H}$ 的聚乙二醇的单酯和二酯,其中 z 是约3至约200的整数;和2) 含有约16至约22个碳原子的脂肪酸的单酯和二酯;乙氧基化多元醇的脂肪酸酯;脂肪酸和丙三醇的单酯和二酯的乙氧基化衍生物;羟烷基纤维素;烷基纤维素;羟烷基纤维素;以及它们的混合物。优选的增稠剂包括聚乙二醇酯,并且更优选地可以商业名“PEG 6000DS”从Stepan公司(Northfield, Illinois)或从Comiel, S.p.A. (Bologna, Italy)获得的PEG-150二硬脂酸酯。

[0202] 可商购获得的湿润剂适用于本发明。基于组合物的总重量,湿润剂可以约0%至约20%,任选地约0.5%至约15%或任选地约0.5%至约10%的量存在。合适的湿润剂的示例非排他性地包括:1) 水溶性液体多元醇,选自山梨糖醇、丙三醇、丙二醇、己二醇、丁二醇、双丙二醇以及它们的混合物;2) 式 $\text{HO}-(\text{R})_b\text{O}-\text{H}$ 的聚亚烷基二醇,其中“R”是具有约2至约3个碳原子的亚烷基基团,并且 b 是约2至约10的整数;3) 式 $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_c-\text{OH}$ 的甲基葡萄糖的聚乙二醇醚,其中 c 是约5至约25的整数;4) 尿素;以及5) 它们的混合物。在某些实施例中,湿润剂是山梨糖醇和丙二醇的混合物。

[0203] 合适的螯合剂的示例包括能够保护和保存本发明组合物的那些。这些螯合剂优选地为乙二胺四乙酸(“EDTA”),并且更优选地为乙二胺四乙酸四钠,可以商品名“Versene 100XL”从Dow Chemical公司(Midland, Michigan)商购获得,并且基于组合物的总重量计按约0%至约0.5%,并且更优选地约0.05%至约0.25%的量存在。

[0204] 合适的防腐剂包括苯甲酸钠和聚山梨酸酯,并且基于组合物的总重量,以约0%至约0.2%,并且优选地约0.05%至约0.10%的量存在于组合物中。

[0205] 在某些实施例中,本发明的组合物不含或基本上不含影响生物利用率的化合物。本文所用的“影响生物利用率的化合物”意指诸如通过结合精油或以其他方式使精油失活来负面影响任何掺入的精油的生物利用率的化合物。就影响生物利用率的化合物而言使用

的“基本上不含”定义为以总组合物的重量(重量/体积)计,制剂具有少于5%(或约5%),任选地3%(或约3%),任选地1%(或约1%),或任选地0.1%,或任选地0.01%(或约0.01%)的影响生物利用率的化合物。在某些实施例中,影响生物利用率的化合物可包括但不限于超出式I范围(如上所述)的聚环氧乙烷/聚环氧丙烷嵌段共聚物;环糊精;聚山梨酸酯如吐温;以及它们的混合物。

[0206] 以上描述的组合物可通过在合适的容器内将期望的组分组合并且使用常规混合技术,包括本领域熟知的技术诸如通过机械搅拌螺旋桨、桨等,将它们在环境条件下混合来制备。混合的顺序并不关键。

[0207] 本文示例性公开的本发明适宜地可在无本文未具体公开的任何组分、成分或步骤的情况下实施。下面示出了几个实例,以进一步说明本发明的实质和实施本发明的方式。然而,本发明不应被认为限定于其细节。

[0208] 实施例

[0209] 使用常规混合技术形成以下示例,并且以下示例仅为示例性目的,且不应该理解为以任何方式限制本发明。本领域的技术人员将会知道,变化形式是可能的,这些变化涵盖在所附权利要求书的实质和范围内。

[0210] 为了评估不同的泊洛沙姆样品,基于疏水PPO单元的促成因素(即,数目),将泊洛沙姆样品的浓度归一化。不受理论的束缚,据信疏水PPO单元片段与本发明的非阴离子生物活性剂(例如精油)互相作用以保持它们乳化且分散,并且这种相互作用的强度(或相互作用的PPO单元数目)决定非阴离子生物活性剂是否灭活(即,结合)或允许其保持有效(即,未结合或基本上未结合)。因此,调节每次配制所有泊洛沙姆样品的浓度以提供等于约1.5重量%泊洛沙姆F68的疏水性,这允许进行各种泊洛沙姆需要达到类似于泊洛沙姆F68的效力(即,精油相互作用)的效力的相对量的对比。将泊洛沙姆F68的这种1.5重量%浓度选作所制备的标准配方浓度,因为包含泊洛沙姆F68的这种浓度的制剂显示出良好的效力(参见结果实例I)。

[0211] 实例I

[0212]

成分	A (重量/ 重量%)	B (重量/ 重量%)	C (重量/ 重量%)	D (重量/ 重量%)	E (重量/ 重量%)	F (重量/ 重量%)	G (重量/ 重量%)	H (重量/ 重量%)
丙二醇 USP	7.000000	7.000000	7.000000	7.000000	7.000000	7.000000	7.000000	7.000000
苯甲酸 USP	0.085900	0.085900	0.085900	0.085900	0.085900	0.085900	0.085900	0.085900
薄荷醇, USP	0.041262	0.041262	0.041262	0.041262	0.041262	0.041262	0.041262	0.041262
百里酚, NF	0.062039	0.062039	0.062039	0.062039	0.062039	0.062039	0.062039	0.062039
水杨酸甲	0.064078	0.064078	0.064078	0.064078	0.064078	0.064078	0.064078	0.064078

[0213]

酯, NF								
桉油精, USP	0.089515	0.089515	0.089515	0.089515	0.089515	0.089515	0.089515	0.089515
纯化水	77.509307	77.509307	77.509307	77.509307	77.509307	77.509307	77.509307	77.509307
糖精钠 USP, 颗粒	0.060600	0.060600	0.060600	0.060600	0.060600	0.060600	0.060600	0.060600
三氯蔗糖粉 末, NF	0.010000	0.010000	0.010000	0.010000	0.010000	0.010000	0.010000	0.010000
苯甲酸钠, NF	0.077300	0.077300	0.077300	0.077300	0.077300	0.077300	0.077300	0.077300
山梨糖醇溶 液 70% USP	10.000000	10.000000	10.000000	10.000000	10.000000	10.000000	10.000000	10.000000
PLURONIC F 108	--	0.863010	--	--	--	--	--	--
PLURONIC F 88	--	--	1.10526	--	--	--	--	--
PLURONIC F 87	--	--	--	1.09091	--	--	--	--
PLURONIC F 68	--	--	--	--	1.50000	--	--	--
PLURONIC F 127	0.66667	--	--	--	--	--	--	--
PLURONIC F 38	--	--	--	--	--	2.80000	--	--
PLURONIC P 105	--	--	--	--	--	--	0.77538	--
PLURONIC P 65	--	--	--	--	--	--	--	1.44000
纯化水	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%

[0214] 混合实例1的制剂的工序如下:

[0215] 通过将水、糖精、三氯蔗糖和苯甲酸钠添加到合适的容器中,并且混合直到成分溶解且溶液均匀且均质来制备水相。接着,添加山梨糖醇溶液并且混合,直到溶液均匀且均质。

[0216] 将丙二醇、苯甲酸、薄荷醇和百里酚中的每一个分别添加到单独的合适容器中并以混合直到溶解,来制备二醇溶液。接着,添加水杨酸甲酯和桉油精并且混合5分钟或直到溶液均匀且均质。

[0217] 将泊洛沙姆混合添加到水溶液中,直到溶液均匀且均质。接着,混合添加二醇溶液,直到溶液均匀且均质。必要时将额外的水适量添加至适当的水平。必要时,使用最少量的HCl或NaOH,将pH调节至 4.2 ± 0.1 。使用购自Hach公司(Loveland, CO)的2100N型实验室浊度计测量制剂A-H中的每一个的浊度。

[0218] 还使用体外单物种变形链球菌(*S. mutans*)生物膜模型对制剂A-H进行测试。将22小时的变形链球菌生物膜进行培养(N=96)并将其暴露于制剂以及阳性对照和阴性对照30秒。无菌水用作阴性对照。处理后,中和生物膜并冲洗。用Misonix XL-2000超声处理器(Qsonica, LLC, Newtown, CT)通过超声处理来收获生物膜。使用Celsis Rapid Detection RapiScreen试剂盒(Celsis International PLC, Chicago),将细菌用Celsis Luminex裂

解,并且用生物发光标记器Celsis LuminATE测量来自细菌的ATP。降低的log RLU(相对发光单位)指示处理后较少细菌存活。使用无菌水作为阴性对照,并且使用以上方法,测得Log RLU为7.74。

[0219]

	A (重量/ 重量%)	B (重量/ 重量%)	C (重量/ 重量%)	D (重量/ 重量%)	E (重量/ 重量%)	F (重量/ 重量%)	G (重量/ 重量%)	H (重量/ 重量%)
pH	4.11	4.15	4.13	4.2	4.17	4.12	4.18	4.19
浊度(NTU)	10.8	9.88	5.71	5.5	6.19	3994	12.2	469
log RLU	7.45	7.29	7.37	7.52	6.81	6.76	7.77	7.88
M 因子	0.29	0.45	0.37	0.22	0.93	0.98	-0.03	-0.14

[0220] 实例II

[0221]

成分	比较例精油牙膏 (重量/重量%)	发明牙膏实施例 I (重量/重量%)	发明牙膏实施例 J (重量/重量%)
水杨酸甲酯 NF	0.51600	0.51600	0.51600
桉油精	0.77450	0.77450	0.77450
调味剂	0.22500	0.22500	0.22500
百里酚 NF	0.51120	0.51120	0.51120
薄荷醇 USP	0.34000	0.34000	0.34000
纯化水	24.49855	21.22347	14.97347
山梨糖醇溶液	40.00000	40.00000	40.00000
颜色	0.00225	0.00000	0.00000
磷酸二钠	0.03000	0.03000	0.03000
单氟磷酸钠 USP	0.76000	0.76000	0.76000
糖精钠 USP 颗粒	1.20000	1.20000	1.20000
无水磷酸二氢钠	0.25000	0.25000	0.25000
聚乙二醇 32 NF	3.00000	3.00000	3.00000

[0222]

苯甲酸	0.15000	0.15000	0.15000
磷酸 NF	0.44250	0.44250	0.44250
水合二氧化硅	7.00000	7.00000	7.00000
无定形二氧化硅 Syloident 750	11.00000	11.00000	11.00000
甘油 USP, 96%	6.00000	-	-
甘油 USP, 99.7%	-	5.77733	5.77733
羧甲基纤维素钠(CMC)	1.20000	1.20000	1.20000
黄原胶 K6B166	0.25000	0.25000	0.25000
二氧化钛	0.35000	0.35000	0.35000
PLURONIC F127	--	5.00000	--
PLURONIC F68	--	--	11.25000
月桂基硫酸钠 W&D	1.50000	--	--
总计	100.00000	100.00000	100.00000

[0223] 混合实例II的牙膏制剂的工序如下：

[0224] 通过混合地将以下成分：水杨酸甲酯、调味剂、百里酚和薄荷醇添加到合适的容器中来制备调味共混物。覆盖容器以防止风味损耗。就在转移之前，添加桉油精并且混合共混物直到溶液均匀且均质。

[0225] 通过混合地将以下成分：甘油和CMC钠添加到合适的容器中来制备湿润相。混合湿润相直至均匀或均质。接着，添加黄原胶并且混合直到相混合物均匀且均质。

[0226] 通过混合地将以下成分：纯化水、PLURONIC和山梨糖醇添加到合适的容器中来制备水相。混合水相直至均匀或均质。接着，添加单氟磷酸钠USP、糖精钠、无水磷酸钠（单碱的）、磷酸二氢钠（无水的）、聚乙二醇32NF、苯甲酸USP并且混合约10分钟，直到相混合物均匀且均质。接着，添加磷酸并且混合直到相混合物均匀且均质。

[0227] 将湿润相混合添加到包含水相的容器中，直到均匀且均质。将二氧化钛添加到混合物中，并且混合直到混合物均匀且呈白色。将混合物转移到Ross混合器（型号：DPM-1QT，Charles Ross&Son公司[Hauppauge, New York]）中并且添加Zeosyl 200。将混合物以15RPM混合约2分钟，直到粉末湿透。然后在真空下，以40-50RPM，将混合物混合约5分钟。将sylodent 750添加到混合物，并且以15RPM混合约2分钟，直到粉末湿透。然后在真空下，以40-50RPM，将混合物混合约5分钟。将调味共混物添加到混合物，并且以25RPM混合约2分钟，直到调味剂均匀地分散。将混合物放置于真空下并且继续混合约15至约20分钟，直到膏状物具有适当的稠度。一旦获得稠度，就停止混合，移除真空并且将牙膏分散到初级包装管中。

[0228] 使用常规测试方法学进行体外杀伤动力学测定以评估实例II的牙膏制剂中各种泊洛沙姆的抗微生物效果。该测定涉及在30秒和1分钟暴露时间处针对收集的人唾液体外测试实例II的牙膏制剂以了解PLURONIC F127和PLURONIC F68之间的差别。在该测定中，商业精油牙膏被包括为阳性对照。在此测试中，使用无菌水作为阴性对照。

[0229] 方法：

[0230] • 将样品称入含有三个玻璃珠的无菌测试管中；

[0231] • 将收集的人唾液添加到测试管并且涡旋；

[0232] • 在30和60秒时，取等分试样并将其中和以终止抗微生物的活性；

[0233] • 制备系列稀释液并且将样品铺在含具有维生素K-氯化血红素的5%羊血的胰酶大豆琼脂(TSA)上(用于总微生物计数)和产口腔微生物硫化物(OOPs) III琼脂上(用于恶臭微生物计数)。

[0234] • 在培养后，计算总可回收的菌落数并且与阴性对照组中的菌落形成单位数比较。

[0235] • 一式三份测试样品；结果代表三次重复测试的平均值。

[0236] 体外杀伤动力学测定的结果示于表2(表示为相比无菌水的降低%)中：

[0237] 表2

[0238]

	精油漱口液 (相对无 菌水的降低%)	I (相对无菌水 的降低%)	J (相对无菌 水的降低%)
OOPs III 琼脂上的恶臭相关 计数			
0.5 分钟	99.9%	99.9%	99.9%
1.0 分钟	99.9%	99.9%	99.9%
含具有 HK 的 5%羊血琼脂的 TSA 上的总计数			
0.5 分钟	99.9%	97.5%	99.9%
1.0 分钟	99.9%	94.2%	99.9%

[0239] 实例III

[0240] 进行另外的漱口水实验以验证主导非离子表面活性剂用作非阴离子生物活性剂的有效原位递送剂的能力的原理。以下结果展示了具有少于30个聚环氧丙烷嵌段单元的泊洛沙姆的有效性。表3示出了不含和/或基本上不含SLS并且包含抗微生物有效量的一种或多种精油生物活性剂的制剂的改善的性能。

[0241] 表3

[0242]

	阴性对照	阳性对照(可商购获 得的精油漱口液)	K	L	M	N
成分	(重量/ 重量%)	(重量/重量%)	(重量/ 重量%)	(重量/ 重量%)	(重量/ 重量%)	(重量/ 重量%)
纯化水 USP	100.0000	82.0950	80.4450	80.9450	81.9830	80.9950
PLURONIC F127	--	0.2000	2.0000	--	0.5000	--
PLURONIC F68	--	--	--	1.5000	--	1.5000
月桂基硫酸钠	--	0.2000	0.0500	0.0500	0.0120	--
苯甲酸钠	--	0.0773	0.0773	0.0773	0.0773	0.0773
甜味剂	--	0.0706	0.0706	0.0706	0.0706	0.0706
丙二醇	--	7.0000	7.0000	7.0000	7.0000	7.0000
苯甲酸	--	0.0859	0.0859	0.0859	0.0859	0.0859
薄荷醇	--	0.0385	0.0385	0.0385	0.0385	0.0385
百里酚	--	0.0620	0.0620	0.0620	0.0620	0.0620
桉油精	--	0.0895	0.0895	0.0895	0.0895	0.0895
水杨酸甲酯	--	0.0641	0.0641	0.0641	0.0641	0.0641
调味剂	--	0.0170	0.0170	0.0170	0.0170	0.0170
山梨糖醇(70%溶 液)	--	10.0000	10.0000	10.0000	10.0000	10.0000
颜色	--	0.000020	--	--	--	--
总计	100	100	100	100	100	100
pH	--	--	4.22	4.21	4.22	4.22
浊度(NTU)	--	--	4.96	2.47	11.4	7.51
log RLU	7.81	5.72	7.79	6.88	7.29	6.93
M 因子	0	2.09	0.02	0.93	0.52	0.88

[0243] 实例IV

[0244] 漱口液实例O-R进一步说明了本发明(即,含有如上所述非阴离子生物活性剂和泊洛沙姆的组合物)包括以下:

[0245]

	O	P	Q	R
成分	(重量/重量%)	(重量/重量%)	(重量/重量%)	(重量/重量%)
纯化水 USP	适量	适量	适量	适量
PLURONIC F38	--	--	2.8000	2.8000
PLURONIC F68	1.5000	1.5000	--	--
苯甲酸钠	0.0773	0.0773	0.0773	0.0773
甜味剂	0.0706	0.0706	0.0706	0.0706
丙二醇	7.0000	7.0000	7.0000	7.0000
苯甲酸	0.0859	0.0859	0.0859	0.0859
十六烷基氯化吡啶鎓	0.01 至 0.1	--	0.01 至 0.1	--
月桂酰基精氨酸乙酯	--	0.05 至 0.5	--	0.05 至 0.5
调味剂	0.0170	0.0170	0.0170	0.0170
山梨糖醇 (70%溶液)	10.0000	10.0000	10.0000	10.0000
总计	100	100	100	100

[0246] 非阴离子生物活性剂,十六烷基氯化吡啶鎓和月桂酰基精氨酸乙酯也可以按以上总体针对非阴离子生物活性剂所指示的浓度范围,结合到此类制剂(或类似制剂)中。