



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103025266 A

(43) 申请公布日 2013. 04. 03

(21) 申请号 201080068360. 5 *A61K 8/34* (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 07. 30 *A61K 8/41* (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日 *A61K 8/60* (2006. 01)
2013. 01. 30 *A61K 8/90* (2006. 01)
A61K 8/97 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据 *A61Q 11/00* (2006. 01)
PCT/US2010/043825 2010. 07. 30

(87) PCT申请的公布数据
W02012/015420 EN 2012. 02. 02

(71) 申请人 高露洁一棕榄公司
地址 美国纽约州

(72) 发明人 S. 梅洛 M. 帕特尔 S. 肯尼迪
T. 博伊德 E. S. 阿瓦尼蒂多
J. R. 布朗 S. K. 乔普拉

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
代理人 徐晶 杨思捷

(51) Int. Cl.
A61C 17/00 (2006. 01)
A61K 8/27 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

与牙刷递送装置一起使用的漱口水制剂

(57) 摘要

本文公开适合于与口腔护理器具一起使用的组合物。所述组合物提供给牙膏改善的感官吸引力, 和挥发性硫化化合物的相应减少和给晚期制剂的抗菌活性。组合物当与常规牙膏和一些漱口水制剂相比较时, 包括高百分比的抗菌剂和调味剂, 使得仅可向口腔护理器具递送少量的组合物来提供改善的挥发性硫化化合物的减少、抗菌效力和任选地凉味感。

1. 一种口腔护理组合物,所述组合物包含:
 - (a) 按重量计 5-45% 的抗菌剂;
 - (b) 按重量计 5-70% 的食用香料;和
 - (c) 口腔可接受的液体载体,其中当向口腔递送少于 50 μl 的组合物时,组合物向口腔递送多于 5 mg 的抗菌剂,和其中组合物具有 1-100 mPas (cps) 的粘度。
2. 权利要求 1 的组合物,其中口腔可接受的液体载体包含水。
3. 权利要求 2 的组合物,其中口腔可接受的液体载体进一步包含乙醇,任选地其中水与乙醇的比例为 0.5:1-20:1、0.75:1-10:1 或 1:1-7:1。
4. 任何一项前述权利要求的组合物,其中当向口腔递送约 45 μl 的组合物时,组合物向口腔递送约 7 mg 的抗菌剂。
5. 权利要求 1 的在组合物,其中组合物的粘度为 5-30 mPas (cps)。
6. 任何一项前述权利要求的组合物,其中食用香料以按重量计 10%-60% 的量存在。
7. 任何一项前述权利要求的组合物,所述组合物进一步包含任选地以按重量计 0.1%-10% 的量存在的甜味剂。
8. 任何一项前述权利要求的组合物,其中至少一部分食用香料包含凉味剂。
9. 任何一项前述权利要求的组合物,其中组合物能够自口腔护理器具中的储液室传输至器具的表面。
10. 一种系统,其包含:口腔护理器具,所述器具具有至少一个位于口腔护理器具中的储液室、至少一个涂抹元件、配置于储液室中的任何一项先前权利要求的口腔护理组合物,和用于将口腔护理组合物自储液室传输至至少一个涂抹元件的表面的传输机械装置。
11. 权利要求 10 的系统,其中所述传输机械装置选自芯吸纤维、海绵状物、水凝胶、连接含有组合物的储液室与纤维的流体通路、振动装置、泵及其组合。
12. 权利要求 10-11 中任何一项的系统,其中所述传输机械装置包含通过连接储液室与至少一个涂抹元件的至少一部分口腔护理器具延伸的毛细孔道、和被提供以振动口腔护理器具并增强组合物通过毛细管作用传输的振动产生装置。
13. 权利要求 10-12 中任何一项的系统,其中所述传输机械装置包含通过连接储液室与至少一个涂抹元件的至少一部分口腔护理器具延伸的毛细孔道和泵,这种泵在激活时能够通过孔道向至少一个涂抹元件泵送预定量的流体。
14. 权利要求 10-13 中任何一项的系统,其中所述传输机械装置包含位于储液室与至少一个涂抹元件之间的芯吸元件,这种芯吸元件能够自储液室向至少一个涂抹元件芯吸组合物。
15. 权利要求 10-14 中任何一项的系统,其中所述涂抹元件包含许多刷毛。
16. 权利要求 15 的系统,其中所述许多刷毛中的至少一个包含中空纤维。
17. 一种给予哺乳动物的口腔抗菌剂的方法,所述方法包括向口腔涂抹权利要求 10-9 中任何一项的组合物。
18. 权利要求 17 的方法,其中向口腔涂抹组合物包括使用权利要求 10-15 中任何一项的系统。

与牙刷递送装置一起使用的漱口水制剂

[0001] 背景

口腔护理器具,特别是牙刷,通常通过向刷毛 (bristle) 部分涂布牙膏,随后刷洗口腔区域例如牙齿、舌和 / 或牙龈进行应用。刷牙为日常口腔卫生活动的部分。正确的牙齿护理包括定期使用牙线洁牙、刷牙、用漱口水 (mouthwash) 和漱口液 (mouthrinses) 漱口以及牙科检查。牙医一般建议个体每次清洁以最小时间间隔例如两分钟刷他或她的牙齿。尽管有这样的建议,许多个体,尤其是幼儿,未能以推荐的最小时间间隔定期刷其牙齿。这样的习惯通常可归因于个体把刷牙看作是没有愉快感受的平凡事物。去牙医诊所进行牙科检查一般仅是人们关于其牙齿清洁工作接受的反馈。不幸的是在对造成问题的不良牙齿习惯进行检查之间有许多时间。例如,如果牙齿清洁习惯没有及时纠正,齿龈炎、牙周病和许多其它问题可被放大。

[0002] 具有液体收集系统的牙刷装置为本领域已知的,包括具有自收集区向刷毛芯吸液体的毛细管流体系统的那些牙刷装置。这样的装置在例如美国专利第 5102251、5352052、5769553、5842487、6089776、6095707、6164858、6183155、6322268、6497527、6669390、7124894、7311456 号以及在美国专利申请公布号 2007/0154863、2008/0176183 中被公开和描述。一些牙刷已被配备液体储室和用于递送辅助活性物质例如增白剂、口气清新剂等等的系统。所述装置含有可将流体运送至刷子或涂抹装置 (海绵状物、泡沫等) 的各种传输机械装置,包括例如由芯吸材料 (wicking materials) 构造的毛细孔道、振动装置、挤压启动装置或泵以及这些装置的组合。

[0003] 漱口水和漱口液制剂也是本领域熟知的。各种制剂包括抗菌剂、食用香料、着色剂、甜味剂、口气清新剂等。适当的牙齿卫生通常包括刷牙、使用牙线洁牙和漱口。至少把用牙膏刷牙和用漱口水漱口组合成一个步骤将是合乎需要的,使得更易于促进有益的牙齿护理。因此,存在提供一种提供足够的刷牙和漱口能力的装置的需求,其中制备漱口水或漱口制剂以适合于所述装置,以向牙齿表面提供足够量的活性物质。

[0004] 概述

提供适合于与刷牙装置一起使用的组合物是实施方案的特征,所述组合物提供给牙膏制剂改善的感官吸引力,而同时提供挥发性硫化化合物的可观的减少和对后阶段的制剂 (advanced formula) 提供的抗菌活性。提供对于少量组合物具有改善的风味特征加上递送口臭减少的能力和抗菌活性的组合物也是实施方案的特征。提供可以减少的量涂抹于口腔,但是当与牙膏和漱口液相比较仍可向口腔递送相同或更大量的活性成分的组合物也是实施方案的特征。实施方案的这些和其它特征可通过提供组合物来实现,这种组合物当与常规牙膏和一些漱口水相比较时包括高百分比的抗菌剂和调味剂,使得仅可向刷牙装置递送少量的组合物来提供本文描述的结果。

[0005] 根据一个实施方案,提供一种口腔护理组合物,这种组合物包含按重量计 5-45% 的抗菌剂、按重量计 5-70% 的食用香料和口腔可接受的液体载体,其中当向口腔递送少于 50 μ l 的组合物时,所述组合物向口腔递送多于 5 mg 的抗菌剂,和其中组合物具有 1-100 mPas (cps) 的粘度。

[0006] 根据另一个实施方案,提供一种包含牙刷和本文描述的口腔护理组合物的系统,这种牙刷具有至少一个涂抹元件和用于将口腔护理组合物自位于牙刷内的储液室传输至至少一个涂抹元件的表面的传输机械装置。用于传输的传输机械装置可包括芯吸纤维、芯吸泡沫、海绵状物、水凝胶、连接含有组合物的储液室与纤丝 (filaments) 的流体通路、振动装置、泵,及其组合。涂抹元件可包括刷毛、泡沫、纤维或其它清洁装置。

[0007] 根据另一个实施方案,提供一种给予哺乳动物的口腔抗菌剂的方法,所述方法包括向口腔涂抹口腔护理组合物。方法也考虑通过使用牙刷向口腔涂抹组合物,这种牙刷具有至少一个涂抹元件和用于将口腔护理组合物自位于牙刷内的储液室传输至至少一个涂抹元件的表面的传输机械装置,其中组合物自至少一个涂抹元件的表面被传输至口腔。

[0008] 详述

如同贯穿全文使用的那样,范围用作描述处于所述范围中的各个和每一个数值的简写。处于所述范围中的任何数值可被选作范围的端点。另外,本文引用的所有参考文献通过引用以其全文结合到本文中。如果本公开中的定义和所引用的参考文献的定义发生冲突,以本公开为准。另外,本组合物和方法可包含其中描述的元素、基本上由或由其中描述的元素组成。

[0009] 除非另外说明,本文和说明书中别处表示的所有百分数和数量应理解为指按重量计的百分数。给定的数量为基于材料的活性物质重量。本文具体数值的详述打算表示该数值加上或减去一定程度的由于测量误差造成的可变性。例如,考虑到应由本领域普通技术人员意识和理解的测量误差的程度,数量 10% 可包括 9.5% 或 10.5%。

[0010] 本文使用的“抗菌活性”在此意指如通过任何通常公认的体外或体内抗菌实验或测试测定的活性。“抗炎活性”在本文意指如通过任何通常公认的体外或体内实验或测试,例如通过用于抑制前列腺素产生或环氧合酶活性的实验或测试测定的活性。“抗氧化活性”在本文意指如通过任何通常公认的体外或体内抗氧化实验或测试测定的活性。

[0011] “口腔表面”在本文包括口中的任何软或硬表面,包括舌的表面、硬和软颚、颊粘膜、牙龈和牙齿表面。“牙齿表面”在本文为天然牙齿的表面或包括牙冠、牙套 (cap)、牙用填料 (filling)、齿桥 (bridge)、托牙、牙科植入体等的人工牙列的硬面。术语“抑制”在本文涉及病症例如口腔组织炎症时包括预防、抑制、减少病症的程度或严重性,或者缓解病症。

[0012] 为了清晰和便利起见,本文对作为活性物质的成分或载体成分进行分类,并且不应推断具体成分在组合物中一定按照其在本文中的分类发挥作用。另外,一种特定的成分可起多种功能的作用,因此作为示例说明一种功能类型的本文成分的公开不排除其也可示例说明另一种功能类型的可能性。

[0013] 在 25 °C 下,使用布氏粘度计 (Brookfield Viscosimeter),采用锥轴 (cone spindle),以 10 rpm (2 度, 40 mm) 测量粘度。

[0014] 口腔护理组合物包含按重量计 5-45% 的抗菌剂、按重量计 5-60% 的食用香料和口腔可接受的液体载体,其中当向口腔递送少于 50 μ l 的组合物时,组合物向口腔递送多于 5 mg 的抗菌剂,和其中组合物具有 1-100 mPas (cps) 的粘度。

[0015] 合适的抗菌剂包括但不限于铜 (II) 化合物例如铜 (II) 的氯化物、氟化物、硫酸盐和氢氧化物;锌离子源例如乙酸锌、柠檬酸锌、葡萄糖酸锌、甘氨酸锌、氧化锌、硫酸锌和柠檬酸锌钠 (sodium zinc citrate);邻苯二甲酸及其盐例如邻苯二甲酸镁单钾、海克替啶、

奥替尼啶、血根碱、苯扎氯铵、度米芬；烷基吡啶鎓氯化物例如西吡氯铵 (CPC) (包括 CPC 与 锌和 / 或酶的组合)、氯化十四烷基吡啶鎓和 N- 十四烷基 -4- 乙基吡啶鎓氯化物；碘、磺酰胺类；双胍类例如阿立西定、氯己定和二葡萄糖酸氯己定；哌啶子基衍生物例如地莫匹醇和辛哌醇；木兰提取物、葡萄籽提取物、薄荷醇、香叶醇、柠檬醛、桉油精；抗生素例如奥格门汀、阿莫西林、四环素、多西环素、米诺环素、甲硝唑、新霉素、卡那霉素和克林霉素等。有用的抗菌剂的其它示例性列表提供于 Gaffar 等的美国专利第 5776435 号中。这些抗微生物剂以抗微生物有效的总量，一般地以按组合物的重量计 5%-45%，例如 7%-35%、10%-30% 或 15%-25% 的量存在。

[0016] 抗菌剂在某些实施方案中以当向口腔递送少于 50 μl 的组合物时，使得组合物向口腔递送多于 5 mg 抗菌剂的量存在。在某些实施方案中，当向口腔递送 45 μl 的组合物时，组合物向口腔递送多于 5 mg 的活性物质、多于 6 mg 或约 7 mg 或 7 mg 以上的活性剂。

[0017] 在某些实施方案中，组合物包含至少一种用于例如增强组合物味道的食用香料。可使用任何口腔可接受的天然或合成的食用香料，包括但不限于香草醛、鼠尾草、马郁兰、欧芹油、留兰香油、肉桂油、冬青油（水杨酸甲酯）、薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉树油、柑橘油；果油和精油，包括源于柠檬、橙、酸橙、葡萄柚、杏、香蕉、葡萄、苹果、草莓、樱桃、菠萝等的那些果油和精油；源于豆和坚果的香料例如咖啡、可可、可乐、花生、杏仁等；吸附和包囊的食用香料等。在本文的食用香料中也包括在口中提供香味和 / 或包括凉味或暖味效果的其它感官效果的成分。这种成分示例性地包括薄荷醇、乙酸薄荷酯、乳酸薄荷酯、樟脑、桉树油、桉油精、茴香脑、丁香油酚、桂皮、覆盆子酮 (oxanone)、 α -紫罗兰酮、丙烯基乙基愈创木酚、麝香草酚、芳樟醇、苯甲醛、肉桂醛、N- 乙基 - 对 - 薄荷烷 -3- 甲酰胺、N, 2, 3- 三甲基 -2- 异丙基丁酰胺、3-(1- 甲氧基) - 丙烷 -1, 2- 二醇、肉桂醛甘油缩醛 (CGA)、薄荷酮甘油缩醛 (MGA) 等。一种或多种食用香料以基于组合物的总重量计的 5%-70% 重量、10%-60% 重量或 15%-35% 重量的总量存在。在某些实施方案中，当向口腔递送少于 50 μl 的组合物时，组合物向口腔递送多于 7.5 mg 的食用香料。在其它的实施方案中，当向口腔递送少于 50 μl 的组合物时，递送的量为多于 10 mg 或多于 15 mg。在其它的实施方案中，当向口腔递送约 45 μl 的组合物时，组合物递送多于 7.5 mg、10 mg 或 15 mg。

[0018] 在某些实施方案中，至少一部分食用香料包括凉味剂 (cooling agent)。所谓的“凉味剂”应被理解为在消费期间赋予身体的皮肤和粘膜，特别是口、鼻、喉和胃肠道清凉感觉的任何物质。凉味剂在本领域为已知的，例如自 US 7090832 得知。所使用的凉味剂可选自以上列出的凉味剂，例如薄荷醇、薄荷醇衍生物化合物、乙酸薄荷酯、乳酸薄荷酯、无环和 / 或环状甲酰胺、N- 取代的对 - 薄荷烷甲酰胺、氧化膦、取代的 p- 薄荷烷、薄荷氧基丙烷 (menthoxypropane)、 α - 酮烯胺衍生物、N- 取代的 p- 薄荷烷甲酰胺、薄荷基半酸酯衍生物、萘澄茄醇 (cubebol) 等。在一个实施方案中，凉味剂为包含至少薄荷醇甲酰胺化合物的化合物混合物。凉味剂可以基于组合物的总重量计的 5%-70% 重量、10%-60% 重量或 15%-35% 重量的量存在。在某些实施方案中，所述量为按重量计 5-10%。在某些实施方案中，当向口腔递送少于 50 μl 的组合物时，组合物向口腔递送多于 2.5 mg 的凉味剂。在其它的实施方案中，当向口腔递送少于 50 μl 的组合物时，递送的量为多于 3.5 mg 或多于 5 mg。在其它的实施方案中，当向口腔递送约 45 μl 的组合物时，组合物递送多于 2.5 mg、3.5 mg 或 5 mg。

[0019] 口腔组合物包括为液体的口腔可接受的载体。在某些实施方案中,水被选作口腔可接受的液体载体。在某些实施方案中,水连同醇例如乙醇一起存在。水与醇的重量比通常可为 0.5:1-20:1,例如 0.75:1-10:1 或 1:1-7:1。

[0020] 在某些实施方案中,组合物任选地进一步包含至少一种用于例如增强组合物味道的甜味剂。可使用任何口腔可接受的天然或人工甜味剂,包括但不限于:葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、葡聚糖、干转化糖、甘露糖、木糖、核糖、果糖、左旋糖、半乳糖、三氯蔗糖、玉米糖浆(包括高果糖玉米糖浆和玉米糖浆固体)、部分水解的淀粉、氢化淀粉水解物、山梨醇、甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、异麦芽酮糖醇、阿斯巴甜、纽甜、糖精及其盐、二肽基强烈甜味剂、环乙基氨基磺酸钠糖精类(cyclamates)等。一种或多种甜味剂任选地以强烈地依所选择的具体甜味剂而定的总量存在,但是通常为按组合物的重量计的 0.01%-15% 或按重量计的 0.1%-10%。

[0021] 在各种实施方案中,组合物可用包括以下的常规洁齿剂组分配制:例如至少一种湿润剂、至少一种磨料等。在各种实施方案中,口腔护理组合物不包括磨料,尽管其使用为任选的。

[0022] 本文描述的组合物可用任选的其它组分配制,包括但不限于:防龋剂、防牙垢或牙垢控制剂、阴离子型羧酸盐聚合物、粘度调节剂、表面活性剂、食用香料、颜料、信号标志物(风味、颜色、光、热、气味和标志组合物的有效或有利用途的其它信号标志物)、精油、治疗口干的物质等。

[0023] 在各种实施方案中,组合物包含口腔可接受的用作防龋剂的氟离子源。可存在一种或多种这样的氟离子源。合适的氟离子源包括氟化物、单氟磷酸盐和氟硅酸盐以及胺氟化物,包括奥拉氟(N'-十八烷基三甲撑二胺(octadecyltrimethyldiamine)-N, N, N'-三(2-乙醇)-二氢氟酸盐)。

[0024] 作为防龋剂,一种或多种释放氟的盐任选地以提供总计 100-20000 ppm、200-5000 ppm 或 500-2500 ppm 氟离子的量存在。当氟化钠为唯一存在的释放氟的盐时,示例性地可在组合物中存在按重量计 0.01%-5%、0.05%-1% 或 0.1%-0.5% 的量的氟化钠。可使用其它防龋剂例如精氨酸和精氨酸衍生物(例如乙基月桂酰精氨酸(ELAH))。

[0025] 本文有用的酚类化合物示例性地包括(经口腔可接受性测定)由 Dewhirst (1980), Prostaglandins 20(2), 209-222 确定为具有抗炎活性的那些酚类化合物,但是不限于此。抗菌酚类化合物的实例包括 4-烯丙基儿茶酚;对-羟基苯甲酸酯类,包括对羟基苯甲酸苄酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯;2-苄基苯酚、丁羟茴醚、丁羟甲苯、辣椒素、香芹酚、木焦油醇、丁香油酚、愈创木酚;卤代双酚类,包括六氯酚和溴氯芬;4-己基间苯二酚、8-羟基喹啉及其盐;水杨酸酯类,包括水杨酸薄荷酯、水杨酸甲酯和水杨酸苯酯;苯酚、邻苯二酚、水杨酰苯胺、麝香草酚以及得自植物厚朴(*Magnolia officinalis*)提取物的双酚类。这些酚类化合物通常以以上描述的天然提取物中的一种或多种存在。

[0026] 至少一种酚类化合物任选地以按重量计 0.5%-30% 的总量存在。示例性地至少一种酚类化合物在漱口水中的总浓度可为 1%-20%,例如 3%-15% 或 5%-10%。

[0027] 在另一个实施方案中,组合物包含口腔可接受的防牙垢剂。可存在一种或多种这样的防牙垢剂。合适的防牙垢剂包括但不限于磷酸盐和多聚磷酸盐(例如焦磷酸盐)、多

氨基丙磺酸 (AMPS)、柠檬酸锌三水合物;多肽,例如聚天冬氨酸和聚谷氨酸;聚烯烃磺酸盐、聚烯烃磷酸盐;二膦酸盐,例如氮杂环烷-2,2-二膦酸盐(例如氮杂环庚烷-2,2-二膦酸)、N-甲基氮杂环戊烷-2,3-二膦酸、乙烷-1-羟基-1,1-二膦酸(EHDP)和乙烷-1-氨基-1,1-二膦酸盐;膦酰烷烃羧酸,以及这些物质中任何一种的盐,例如其碱金属和铵盐。有用的无机磷酸盐和多聚磷酸盐示例性地包括磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和磷酸三钠、三聚磷酸钠、四聚磷酸钠、焦磷酸一-、二-、三-和四钠、焦磷酸二氢二钠、三偏磷酸钠、六偏磷酸钠等,其中钠可任选地用钾或铵替代。其它有用的防牙垢剂包括阴离子型多羧酸盐聚合物。阴离子型多羧酸盐聚合物在碳骨架上含有羧基,并且包括丙烯酸、甲基丙烯酸和马来酸酐的聚合物或共聚物。非限制性的实例包括聚乙烯甲醚/马来酸酐(PVME/MA)共聚物,例如可以 Gantrez™ 商标得自 ISP, Wayne, NJ 的那些聚合物。还有的其它有用的防牙垢剂包括多价螯合剂,包括羟基羧酸类例如柠檬酸、富马酸、苹果酸、戊二酸和草酸及其盐,以及氨基多羧酸类例如乙二胺四乙酸(EDTA)。一种或多种防牙垢剂任选地以防牙垢有效的总量,通常以按重量计 0.01%-50%,例如 0.05%-25% 或 0.1%-15% 的总量存在于组合物中。

[0028] 在各种实施方案中,防牙垢系统包含三聚磷酸钠(STPP)和焦磷酸四钠(TSP)的混合物。在各种实施方案中,TSP与STPP的比例在1:2-1:4的范围内。在一个实施方案中,第一种防牙垢活性成分TSP以1-2.5%存在,和第二种防牙垢活性成分STPP以1-10%存在。

[0029] 在一个实施方案中,阴离子型多羧酸盐聚合物以0.1%-5%存在。在另一个实施方案中,阴离子型多羧酸盐聚合物以口腔护理组合物的0.5%-1.5%存在,或者在一个实施方案中以1%存在。在一个实施方案中,防牙垢系统包含马来酸酐与甲基乙烯基醚的共聚物,例如以上讨论的 Gantrez S-97 产品。

[0030] 在各种实施方案中,TSP与STPP与合成的阴离子型多羧酸盐的比例在5:10:1-5:20:10(或1:4:2)的范围内。在一个实施方案中,口腔护理组合物的防牙垢系统包含TSP、STPP和多羧酸盐,例如以约1:7:1的比例存在的马来酸酐与甲基乙烯基醚的共聚物。在非限制性的实施方案中,防牙垢系统基本上由以0.5%-2.5%存在的TSP、以1%-10%存在的STPP和以0.5%-1.5%存在的马来酸酐与甲基乙烯基醚的共聚物组成。

[0031] 在另一个实施方案中,组合物包含口腔可接受的用于例如帮助减少齿龈炎、齿菌斑、牙垢、龋齿或过敏性的亚锡离子源。可存在一种或多种这样的亚锡离子源。合适的亚锡离子源包括但不限于氟化亚锡、其它卤化亚锡例如氯化亚锡二水合物、焦磷酸亚锡、有机亚锡羧酸盐例如亚锡的甲酸盐、乙酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、草酸盐、丙二酸盐和柠檬酸盐、亚锡乙烯果绿定等。一种或多种亚锡离子源任选地并且示例性地以按组合物的重量计0.01%-10%,例如0.1%-7%或1%-5%的总量存在。

[0032] 在另一个实施方案中,组合物包含口腔可接受的用作例如抗微生物、防牙垢或口气清新剂的锌离子源。可存在一种或多种这样的锌离子源。合适的锌离子源包括但不限于乙酸锌、柠檬酸锌、氯化锌、葡萄糖酸锌、甘氨酸锌、氧化锌、硫酸锌、柠檬酸锌钠等。一种或多种锌离子源任选地并且示例性地以按组合物的重量计0.05%-3%,例如0.1%-1%的总量存在。

[0033] 在另一个实施方案中,组合物包含口腔可接受的口气清新剂。一种或多种这样的口气清新剂可以口气清新有效的总量存在。合适的口气清新剂包括但不限于锌盐例如葡萄

糖酸锌、柠檬酸锌和亚氯酸锌、 α -紫罗兰酮等。

[0034] 在另一个实施方案中,组合物包含口腔可接受的包括齿菌斑扰乱剂的防齿菌斑剂。一种或多种这样的防齿菌斑剂可以防齿菌斑有效的总量存在。合适的防齿菌斑剂包括但不限于亚锡、铜、镁和镉盐、二甲聚硅氧烷共聚多元醇例如十六烷基二甲聚硅氧烷共聚多元醇、木瓜蛋白酶、葡糖淀粉酶、葡糖氧化酶、脲、乳酸钙、甘油磷酸钙、聚丙烯酸镉和螯合剂例如柠檬酸和酒石酸及其碱金属盐。

[0035] 在另一个实施方案中,组合物包含口腔可接受的不同于以上描述的迷迭香组分的抗炎剂。一种或多种这样的抗炎剂可以抗炎有效的总量存在。合适的抗炎剂包括但不限于甾体药物例如氟轻松和氢化可的松,以及非甾体药物(NSAIDs)例如酮咯酸、氟比洛芬、布洛芬、萘普生、吲哚美辛、双氯芬酸、依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、托美汀、酮络芬、非诺洛芬、吡罗昔康、萘丁美酮、阿司匹林、二氟尼柳、甲氯芬那酸、甲灭酸、羟布宗和保泰松。一种或多种抗炎剂任选地以抗炎有效量存在于组合物中。

[0036] 组合物任选地含有其它成分例如酶、维生素和防粘连剂。可加入酶例如蛋白酶用于防色斑和其它效果。维生素的非限制性实例包括维生素C、维生素E、维生素B5和叶酸。在各种实施方案中,维生素具有抗氧化性能。防粘连剂包括乙基月桂酰精氨酸(ELAH)、无花果蛋白酶、硅酮聚合物和衍生物以及群体感应抑制剂(quorum sensing inhibitors)。

[0037] 可包括的其它任选材料为磨料、碳酸氢盐、pH调节剂、表面活性剂、泡沫调节剂、增稠剂、粘度调节剂、湿润剂和着色剂。

[0038] 在更进一步的实施方案中,组合物包含至少一种pH调节剂。这样的pH调节剂包括降低pH的酸化剂、升高pH的碱化剂和控制pH在要求范围内的缓冲剂。例如,可包括一种或多种选自酸化剂、碱化剂和缓冲剂的化合物,以提供2-10的pH,或者在各种示例性的实施方案中提供2-8、3-9、4-8、5-7、6-10、7-9等的pH。可使用任何口腔可接受的pH调节剂,包括但不限于:羧酸、磷酸和磺酸、酸盐(例如柠檬酸一钠、柠檬酸二钠、苹果酸一钠等);碱金属氢氧化物例如氢氧化钠;碳酸盐,例如碳酸钠、碳酸氢盐、倍半碳酸盐;硼酸盐、硅酸盐、磷酸盐(例如磷酸一钠、磷酸三钠、焦磷酸盐等)、咪唑等。一种或多种pH调节剂任选地以有效保持组合物在口腔中可接受的pH范围内的总量存在。

[0039] 如果需要,本文描述的口腔护理组合物可包括表面活性剂,用于例如使组合物的其它组分适配,并且从而提供增强的稳定性,以帮助通过去垢力清洁牙齿表面,并且在搅动时,例如在用洁齿剂组合物刷牙期间提供泡沫。可使用任何口腔可接受的表面活性剂,其大多数为阴离子型、非离子型或两性的。合适的阴离子型表面活性剂包括但不限于 C_{8-20} 烷基硫酸酯的水溶性盐、 C_{8-20} 脂肪酸的磺酸化单甘油盐(酯)、肌氨酸盐、牛磺酸盐等。这些和其它类别的示例性实例包括十二烷基硫酸钠、椰子单甘油酯磺酸钠、十二烷基肌氨酸钠、月桂基羟乙基磺酸钠(sodium lauryl isoethionate)、月桂基醚羧酸钠和十二烷基苯磺酸钠。合适的非离子型表面活性剂包括但不限于泊洛沙姆、聚氧乙烯失水山梨醇酯、脂肪醇乙氧基化物、烷基酚乙氧基化物、叔胺氧化物、叔膦氧化物、二烷基亚砷等。合适的两性表面活性剂包括但不限于具有阴离子基团例如羧酸根、硫酸根、磺酸根、磷酸根或膦酸根的 C_{8-20} 脂肪族仲和叔胺的衍生物。合适的实例为椰油酰胺丙基甜菜碱。一种或多种表面活性剂任选地以按组合物的重量计0.01%-10%,例如0.05%-5%或0.1%-2%的总量存在。

[0040] 在更进一步的实施方案中,组合物可任选地包含至少一种泡沫调节剂,用于例如

增加搅动时组合物产生的泡沫的数量、稠度或稳定性。可使用任何口腔可接受的泡沫调节剂,包括但不限于聚乙二醇(PEGs,也称为聚氧乙烯)。高分子量的PEGs为合适的,包括具有200000-7000000,例如500000-5000000或1000000-2500000的平均分子量的那些PEGs。一种或多种PEGs任选地以按组合物的重量计0.1%-10%,例如0.2%-5%或0.25%-2%的总量存在。

[0041] 在更进一步的实施方案中,组合物可包括(但是在某些实施方案中不包括)至少一种增稠剂,用于例如赋予组合物要求的一致性和/或口感。可使用任何口腔可接受的增稠剂,包括但不限于:卡波姆,也称为羧基乙烯基聚合物;角叉菜胶,也称为爱尔兰藓,并且更特别是ι-角叉菜胶(iota-角叉菜胶);纤维素聚合物,例如羟乙基纤维素、羧甲基纤维素(CMC)及其盐,例如CMC钠;天然树胶,例如卡拉亚胶、黄原胶、阿拉伯树胶和黄蓍胶、胶体硅酸铝镁、胶体二氧化硅等。在某些实施方案中,增稠或胶凝剂包括与季戊四醇的烷基醚或蔗糖的烷基醚交联的丙烯酸的均聚物类型或卡波姆。卡波姆可作为Carbopol®系列经市售得自Lubrizol。在某些实施方案中,丙烯酸聚合物(Carbopols)包括丙烯酸聚合物(Carbopol)934、940、941、956、974P及其混合物。一种或多种增稠剂任选地以按组合物的重量计0.01%-15%,例如0.1%-10%或0.2%-5%的总量存在。

[0042] 在更进一步的实施方案中,组合物任选地包含至少一种粘度调节剂,用于例如抑制成分的沉降或分离,或者促进在搅动液体组合物时的再分散性。也可存在粘度调节剂以增加组合物的粘度。可使用任何口腔可接受的粘度调节剂,包括但不限于:矿物油、凡士林、粘土和有机改性的粘土、二氧化硅等。一种或多种粘度调节剂任选地以按组合物的重量计0.01%-10%,例如0.1%-5%的总量存在。粘度调节剂可用于调节口腔护理组合物的粘度在1-100 mPas (cps) 的范围内。

[0043] 在更进一步的实施方案中,组合物任选地包含至少一种湿润剂,用于例如使高水平的疏水性食用香料、敏感物质(sensates)和活性物质溶剂化。可使用任何口腔可接受的湿润剂,包括但不限于:多元醇,例如甘油、丙二醇、山梨醇、木糖醇或低分子量的PEGs。大多数的湿润剂也起甜味剂的作用。一种或多种湿润剂任选地以按组合物的重量计1%-70%,例如10%-50%、15%-40%或20%-30%的总量存在。

[0044] 在更进一步的实施方案中,组合物可包含至少一种着色剂。如果光敏性染料不提供合适的美学观点上的愉悦颜色,着色剂可用于调节颜色。本文的着色剂包括颜料、染料、色淀和赋予特殊光泽或反射性的物质例如珠光剂。着色剂可用于多种功能,包括例如在牙齿表面提供白色或浅色涂层、在已经有效接触组合物的牙齿表面起位置指示器的作用、和/或修饰外观,特别是组合物的颜色和/或不透明性,以增强对消费者的吸引力。可使用任何口腔可接受的着色剂,包括但不限于:滑石、云母、碳酸镁、碳酸钙、硅酸镁、硅酸铝镁、二氧化硅、二氧化钛、氧化锌、红、黄、棕和黑色氧化铁、亚铁氰化铁铵(ferric ammonium ferrocyanide)、锰紫、群青、钛酸盐化的云母、氯氧化铋等。一种或多种着色剂任选地以按组合物的重量计0.001%-20%,例如0.01%-10%或0.1%-5%的总量存在。

[0045] 在一些实施方案中,可加入溶剂例如乙醇、乙酸乙酯或丙酮,以改善溶液的同质性,以及疏水性物质例如香料、敏感物质和活性物质的一般溶剂化作用。在某些实施方案中,溶剂为乙醇。

[0046] 根据另一个实施方案,提供一种包含牙刷和本文描述的口腔护理组合物的系统,

这种牙刷具有至少一个涂抹元件（例如许多纤丝）和用于将口腔护理组合物自位于牙刷内的储液室传输至至少一个涂抹元件的表面的传输机械装置。用于传输的传输机械装置可包括芯吸纤维、芯吸泡沫、海绵状物、水凝胶、连接含有组合物的储液室与纤丝的流体通路、振动装置、泵及其组合。所述至少一个涂抹元件可包括例如多根刷毛、泡沫、纤维和其它清洁装置。

[0047] 根据另一个实施方案，提供一种给予哺乳动物的口腔抗菌剂的方法，所述方法包括向口腔涂抹口腔护理组合物。方法也考虑通过使用一种牙刷向口腔涂抹组合物，这种牙刷具有至少一个涂抹元件和用于将口腔护理组合物自位于牙刷内的储液室传输至至少一个涂抹元件的表面的传输机械装置，其中组合物自至少一个涂抹元件的表面被传输至口腔。

[0048] 本文描述的牙刷或涂抹装置对实施方案不是关键性的，并且可使用能够将小量的口腔组合物自储存于装置中的储液室传输至涂抹装置的顶端的任何装置。合适的涂抹装置的一些实例被描述于美国专利第 4060870、5407287、5829976、6205611、6902337、6932603 和 6932604 号和美国专利申请公布号 2001/0002228、2003/0194678、2005/0026103、2007/0154863 和 2008/0176183 中。装置也可为市售可得到的任何装置，包括例如 Squirtbrush® 和 HyssopBrush，两者可通过 Case Dental & Medical Supply, Inc., www.cdmsupply.com 得到。在某些实施方案中，涂抹装置包括至少一个储液室以含有本文描述的口腔组合物。储液室可用组合物预填充，或者可含有允许向涂抹装置填充和再填充口腔组合物的入口。

[0049] 在某些实施方案中，至少一个涂抹元件包含刷毛、泡沫、纤维或其它牙齿清洁装置，它们在某些实施方案中位于涂抹装置的一端，并且能够以本文描述的口腔组合物的形式传输流体。例如，泡沫或纤维可由能够自一端向另一端芯吸组合物的材料组成。刷毛和其它纤维也可由允许少量流体通过的中空纤丝组成。因此，当口腔组合物自储液室传输至刷毛、泡沫、纤维或其它牙齿清洁装置的基底，组合物然后可进一步通过清洁装置传输至刷毛、泡沫、纤维或其它装置的表面，并与口腔接触。

[0050] 能够将口腔护理组合物自位于牙刷内的储液室传输至至少一个涂抹元件的表面的任何传输机械装置可用于实施方案。合适的传输机械装置包括通过连接储液室与至少一个涂抹元件的至少一部分口腔护理器具延伸的毛细孔道、和被提供以振动口腔护理器具并增强组合物通过毛细管作用传输的振动产生装置。另一种合适的传输机械装置包括通过连接储液室与至少一个涂抹元件的至少一部分口腔护理器具延伸的毛细孔道和泵，这种泵当激活时，能够通过孔道向至少一个涂抹元件泵送预定量的流体。另一种合适的传输机械装置包括位于储液室与至少一个涂抹元件之间的芯吸元件，这种芯吸元件能够自储液室向至少一个涂抹元件芯吸组合物。芯吸元件能够或者本身或者借助于泵、振动装置、重力、压力等传输组合物。使用本文提供的指导，并且取决于组合物中活性成分的浓度，本领域的技术人员将能够设计合适的传输机械装置用于传输组合物，以向口腔递送需要量的活性成分。

[0051] 在一个实施方案中，口腔组合物本身被涂抹于口腔。发明人已经发现，仅可向口腔递送少量的口腔护理组合物，约 50 μ l 或者更少，并且仍然提供与使用抗菌牙膏例如 Colgate Total® 牙膏时得到的相同的挥发性硫化物 (VSC) 的减少。

[0052] 在另一个实施方案中，口腔组合物连同另一种洁齿剂例如漱口水、牙膏、牙粉、口

香糖等一起涂抹于口腔。在一个实施方案中，口腔组合物在每天使用牙膏刷牙期间涂抹于口腔。发明人已经发现，向口腔组织递送约 45 μ l 的口腔组合物，其中组合物含有按重量计约 15% 的西吡氯铵 (CPC)，导致约 7 mg 的 CPC 被递送至口腔组织。当在口腔组合物中包括任选的凉味剂并与常规牙膏一起涂抹时，感官评判小组 (panel) 研究产生的结果显示，当与仅用牙膏刷牙相比较时获得明显更高的凉味强度高达 20 分钟。

[0053] 在各种实施方案中，组合物有效对抗口腔细菌的组合，如同例如在人工口腔抗齿菌斑研究中显示的那样。在各种实施方案中，当以本文描述的方式向口腔组织递送口腔组合物时，实现了优良的 VSC 减少和更高的凉味强度。

[0054] 以下为非限制性实施例。

具体实施方案

[0055] 预想的实施例 A

类似于对以下实施例 1 描述的混合，以下为通过混合所述成分制备的预示性实施例

材料	重量%
抗菌剂	5-45
食用香料	5-70
口腔可接受的液体载体	适量

[0056] 实施例 1

通过混合以下成分 (参见表 1) 制备某些实施方案的具有高浓度抗菌活性物质和食用香料的口腔护理组合物。以下为关于加料顺序的几种通用程序:首先向乙醇中加入香料和油;在含有糖精、磷酸盐、柠檬酸钠、柠檬酸、CPC 或锌的制剂中,把这些物质分别地先加入到水中;在一些情况中首先把 CPC 加入到丙二醇中。一旦完全溶解,把这些成分和剩余的成分合并并充分混合,以产生均匀的溶液。本文描述的所有实施例在室温下制备,尽管在一些情况中可能有必要在最初加热某些成分以使其完全溶解于相应的溶剂基质中。然而通常可取的做法是把所有混合物冷却至室温,之后加入乙醇/香料,以使过程损失减至最小。实施例显示在以下表 1 中:

表 1

	I	II	III	IV	V	VI
西吡氯铵	15	5	5	5	5	-
乙醇	10	10	10	10	10	10
精油	-	5.5	8.1	3	5.5	-
凉味香料	3	5.6	3	8.1	-	3
薄荷香料	8.1	-	-	-	-	8.1
茶树油	-	-	-	-	-	1
丙二醇	7	7	7	7	7	7
甘油	15	15	15	15	15	15
柠檬酸	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	-
柠檬酸钠	0.51	0.51	0.51	0.51	-	-
ZnCl	-	-	-	-	-	-
柠檬酸 Zn 盐	-	-	-	-	0.3	-
Poloxamer™ 407 非离子型表面活性剂	-	5	5	5	5	-
焦磷酸四钾	-	-	-	-	1.35	-
焦磷酸四钠	-	-	-	-	0.45	-

十二烷基硫酸钠	-	-	-	-	-	5
三氯蔗糖	1.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
水	余量	余量	余量	余量	余量	余量

实施实验室测试,以测量表 1 中的制剂实施例 I 向模拟口腔组织(特别是猪舌)的表面的递送。这些研究表明,当使用牙刷例如在美国专利申请公布号 2007/00154863 和 2008/0176183 中公开的那些牙刷,在与软组织接触时,平均 45 μL 的浓缩制剂通过芯吸系统被分发。为了开发含有 15% CPC 的制剂,考虑取该体积,其被转化为递送 7 mg 活性物质,与漱口水值(5 mg CPC/每剂)相当,即使需要明显更高体积的漱口水以向口腔组织提供相同量的活性物质。

[0057] 实施感官评判小组研究,以研究当与常规牙刷(例如 Colgate® 360°® 牙刷,可经市售得自 Colgate Palmolive, New York, N.Y.) 相比较时,由以上提及的牙刷芯吸系统提供的信号标志增强的潜力。评判小组成员使用每一种产品组合刷牙以下表面总计 85 秒:上颌磨牙和两尖齿和底部咀嚼面。在使用期间牙刷倾斜角保持在 45 度,而刷毛尽可能多地指向牙龈/齿线。舌头也使用舌头清洁刷来回刷洗 5 次。使用数值刻度 0-15,在吐出时立即和在以下描述的随后时间间隔评价凉味强度。所有样品按一式两份进行测试,并且报导平均值。每一次评价之间最小 1 小时。

[0058] 评判小组对以下应用记录凉味强度:(a) 使用含有 Colgate Cavity Protection、Great Regular Flavor 牙膏的 Colgate® 360°® 牙刷涂抹,两种牙膏均可经市售得自 Colgate Palmolive, New York, N.Y., (特指 Comparison);和 (b) 使用在芯吸牙刷例如在美国专利申请公布号 2007/00154863 和 2008/0176183 中公开的那些牙刷上的 Colgate Cavity Protection、Great Regular Flavor 牙膏涂抹,其中包含在储液室中的口腔组合物具有实施例 1 的制剂(特指 Invention)。评判小组研究的结果显示在以下表 II 中。

[0059] 表 II 评判小组研究凉味强度结果

样品	每个时间间隔的凉味强度							
	Exp.	1min.	3min.	5min.	10min.	15min.	20min.	25min.
对照品	5.0	5.9	5.9	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0
本发明	6.4	9.8	9.8	7.7	5.1	4.0	3.3	3.0

评判小组研究的结果显示,当与仅用常规牙膏刷牙相比较时,使用本发明的口腔组合物在刷洗之后长达 20 分钟提供明显更高的凉味强度。

[0060] 实施例 2

制备另外的口腔护理组合物,其中活性成分的量被增加至甚至更高的水平,但是仍在可容许的安全限度范围内。当在 25°C 下,使用 Brookfield Viscosimeter,采用锥轴,以 10 rpm (2 度, 40 mm) 测量时,制剂的粘度经测量在 5-80 mPas (cps) 的范围内。在以下表 III 中显示另外的制剂,一种用于递送香料和另一种用于递送抗菌活性物质或者用于递送香料和抗菌活性物质两者。

[0061] 表 III

成分名称	用于递送香料的制剂 A	用于递送抗菌活性物质的制剂 B	制剂 C	制剂 D
甘油	8	8	15	17.9
95% 乙醇	10	5	15	0
PEG-40 失水山梨醇二异硬脂酸酯	40	40	0	0
香料	30	20	30	30
糖精或三氯蔗糖	2.5	2.5	2.0	2.0
西吡氯铵 (CPC)	0	10	15	15
泊洛沙姆 (Pluracare®)	0	0	0.1	0.1
丙二醇	0	0	17	20
纯净水	9.5	14.5	5.9	15
总材料	100	100	100	100

实施体外实验以评价以上表 III 中的制剂 B 的恶臭减少能力,其中实验测定挥发性硫化物 (VSC) 的减少 %。对照品牙膏的水溶液或分散体 (Colgate® Total®)、水中的安慰剂基础组合物、水中含有按重量计 5% CPC 的对照品组合物和制剂 B 以体外系统进行测试,这种体外系统由人全唾液、巯基乙酸盐液体培养基和 DI 水组成,并在 37°C 下于密闭容器中温育 3 小时。在温育之后,通过仪器的 GC- 火焰光度测定技术测量顶部空间 VSC (挥发性硫化物) 形成。因为口腔气味归因于由存在于口腔的腐败过程造成的挥发性硫化物例如

硫化氢、甲硫醇和二甲基硫醚的存在,上述体外测试提供与体内感官评价相当的结果。这些结果,如在表 IV 中阐述的那样,对本发明的制剂 B 显示优良的 VSC 抑制作用,其甚至好于 Colgate® Total®,尽管显著更低量的组合物(仅为 50 μ l)被测试。

[0062] 表 IV

	产品			
	Colgate® Total®	安慰剂基质	5% CPC	制剂 B
VSC %抑制作用	91	19	30	94

含有 10% CPC 的制剂 B 与使用 Plax Overnight 漱口水接受的 CPC 标准剂量基本相当。然而,以上表 IV 显示,仅仅 50 μ l 制剂 B 的剂量比用 Colgate® Total® 刷牙提供甚至更好的 VSC 减少,一种出乎意料的优良结果。

[0063] 以上已经参考示例性实施例描述了本发明,但是应该理解,本发明不限于所公开的实施方案。本领域技术人员在阅读本说明书时发生的改变和修饰也处于在所附权利要求书中限定的本发明范围内。