(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201440796 A
(43)公開日： 中華民國 103 (2014) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：102142176 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 11 月 20 日
(51)Int. Cl.： *A61K8/21 (2006.01)* *A61Q11/00 (2006.01)*
(30)優先權：2012/12/03 世界智慧財產權組織 PCT/EP 2012/074286
(71)申請人：ＧＡＢＡ國際控股股份有限公司 (瑞士) GABA INTERNATIONAL HOLDING AG (CH)
瑞士
(72)發明人：波瑟 堤羅 POTH, TILO (DE) ；布朗艾拉 安卓 BRUNELLA, ANDRE (CH) ；艾契勒 羅伯特 EICHLER, ROBERT (DE)
(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 27 頁

(54)名稱

口腔保健組成物

ORAL CARE COMPOSITION

(57)摘要

本發明揭示一種口腔保健組成物，其包含一口腔可接受的媒劑、氟離子及 pK_a 小於 7.0 之緩衝液，其中該口腔保健組成物之 pH 是大於 3.5 且小於 5.0，且其中該口腔保健組成物之酸值是大於 4.5。

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201440796 A
(43)公開日： 中華民國 103 (2014) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：102142176 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 11 月 20 日
(51)Int. Cl.： *A61K8/21 (2006.01)* *A61Q11/00 (2006.01)*
(30)優先權：2012/12/03 世界智慧財產權組織 PCT/EP 2012/074286
(71)申請人：ＧＡＢＡ國際控股股份有限公司 (瑞士) GABA INTERNATIONAL HOLDING AG (CH)
瑞士
(72)發明人：波瑟 堤羅 POTH, TILO (DE) ；布朗艾拉 安卓 BRUNELLA, ANDRE (CH) ；艾契勒 羅伯特 EICHLER, ROBERT (DE)
(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 27 頁

(54)名稱

口腔保健組成物

ORAL CARE COMPOSITION

(57)摘要

本發明揭示一種口腔保健組成物，其包含一口腔可接受的媒劑、氟離子及 pK_a 小於 7.0 之緩衝液，其中該口腔保健組成物之 pH 是大於 3.5 且小於 5.0，且其中該口腔保健組成物之酸值是大於 4.5。

201440796

發明摘要

※申請案號：102102176

※申請日：102.11.20

※IPC 分類：

A61K 8/21 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

口腔保健組成物

ORAL CARE COMPOSITION

【中文】

本發明揭示一種口腔保健組成物，其包含一口腔可接受的媒劑、氟離子及pK_a小於7.0之緩衝液，其中該口腔保健組成物之pH是大於3.5且小於5.0，且其中該口腔保健組成物之酸值是大於4.5。

【英文】

Described herein is an oral care composition comprising an orally acceptable vehicle, a fluoride ion and a buffer having a pK_a of less than 7.0 wherein the pH of the oral composition is greater than 3.5 and less than 5.0, and wherein the oral composition has an acid number greater than 4.5.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

口腔保健組成物

ORAL CARE COMPOSITION

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種口腔保健組成物，其含有一氟離子源及一緩衝液。本發明也關於一種提供氟化物至哺乳動物口腔之方法。本發明還關於一種治療或預防哺乳動物口腔疾病或情形之方法。本發明還關於一種緩衝液用於控制含有氟化物的口腔保健組成物的 pH 之用途。

【先前技術】

【0002】 普遍接受氟化物防齲齒功效是關於先在琺瑯質表面形成 CaF_2 貯存（最好是層的形式）(Rølla G., ACTA ODONTOL SCAND 46 (1988))。為了有效形成 CaF_2，需要在微酸性的條件，因為在中性 pH 條件下，即使是唾液中有少量磷酸根，磷酸鈣比 CaF_2 更容易形成。由於唾液相對高的緩衝能力（高量碳酸根離子的結果），產品應用的整個期間中，口腔內的 pH 條件很少保持在有利的微酸性水平。

【0003】 氟化物可以藉由口腔保健產品提供。大多數的口腔保健產品是調配在中性 pH。因此，其無法有效地形成 CaF_2 層且氟化物吸收到牙齒的琺瑯質表面不佳。少數口腔保健產品是調配在微酸

性 pH，但是在口腔保健產品的使用期間無法保持口腔內的 pH 在所要的水平。

【0004】 EP0691124 揭示嘗試藉由添加聚合物至口腔保健組成物而增加氟化物的攝取。一種 N-乙烯基吡咯酮與丙烯酸的共聚物用於改良殺菌化合物的生物黏附及/或提供增強的氟化物攝取。

【0005】 因此需要提高從含氟化物的口腔保健產品的氟化物攝取。現已驚奇地發現藉由提供包含緩衝液的口腔保健組成物，可以增加從口腔保健產品的氟化物攝取，該緩衝液可以抵消唾液的緩衝作用，並保持口腔保健組成物的 pH 值在所需的微酸性範圍以確保形成 CaF_2 層。該緩衝液可以緩衝化口腔保健組成物在所要的 pH 並得到穩定的產品。

【發明內容】

發明概述

【0006】 根據本發明的第一個方面，提供一種口腔保健組成物，其包含一口腔可接受的媒劑、氟離子源及 pK_a 小於 7.0 之緩衝液，其中該口腔保健組成物之 pH 是大於 3.5 且小於 5.0，且其中該口腔保健組成物之酸值是大於或等於 4.5。

【0007】 隨意地，該緩衝液是選自 α-羥基酸、二羧酸、磷酸、胺基酸、二磷酸、α-羥基酸鹽、二羧酸鹽、磷酸鹽、胺基酸鹽、二磷酸鹽及其組合。隨意地，該緩衝液可以選自琥珀酸、酒石酸、蘋果酸、富馬酸、麩胺酸 、乳酸、辛二酸、己二酸、癸二酸、戊二酸、壬二酸、丁二酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽，富馬酸鹽，麩胺酸鹽，乳酸鹽，辛二酸鹽，己二酸鹽、癸二酸鹽、戊二酸鹽、壬二酸鹽及

其組合。較佳的緩衝液是選自富馬酸、富馬酸鹽、蘋果酸、蘋果酸鹽、琥珀酸、琥珀酸鹽及其組合。該緩衝液可以是這些酸及鹽類的任何一種或任何組合的混合物。隨意地該緩衝液包含一種酸及鹽的水溶液。

【0008】 隨意地該緩衝液包含一種酸及該酸之鹽的水溶液，且酸:鹽的比例是從 2:1 至 1:2。隨意地該緩衝液包含一種酸及該酸之鹽的水溶液，且酸:鹽的比例是從 1.5:1 至 1:1.5。在一個具體實施例中，酸:鹽的比例是 1:1。

【0009】 隨意地該緩衝液的存在量是從 0.05 至 5.00 重量%或 0.1 至 3.00 重量%，以組成物之總重量為準。更隨意地該緩衝液的存在量是從 0.50 至 2.00 重量%，以組成物之總重量為準。在一個具體實施例中，該緩衝液的存在量是 1.4 至 1.6 重量%。

【0010】 隨意地該氟離子是選自氟化鈉、氟化鉀、氟化亞錫、氟化胺及其組合。隨意地該氟離子的存在量是從 100 ppm 至 10000 ppm。更隨意地該氟離子的存在量是從 150 ppm 至 2000 ppm、150 ppm 至 1800 ppm 或 150 ppm 至 1500 ppm。更隨意地該氟離子的存在量是從 250 ppm 至 2000 ppm、250 ppm 至 1800 ppm 或 250 ppm 至 1500 ppm。

【0011】 隨意地該口腔保健組成物之 pH 是大於或等於 3.5。更隨意地該口腔保健組成物之 pH 是從 4.2 至 4.8、從 4.3 至 4.7、從 4.4 至 4.7 或從 4.4 至 4.6。隨意地該組成物之 pH 是 4.5。

【0012】 隨意地該緩衝液之 pK_a 是從 2.5 至 6.0。更隨意地該緩衝液之 pK_a 是從 3.5 至 5.6、從 4.0 至 5.6 或從 4.2 至 5.6。

【0013】 隨意地該口腔保健組成物之酸值是大於或等於 4.5。

隨意地該酸值是大於或等於 6.0、6.45、7.0、8.0、9.0 或 10.0。隨意地該酸值是小於 25 或更隨意地小於 18。

【0014】 隨意地該口腔保健組成物是一種潔牙劑、牙膏、漱口劑、漱口水、條狀物或固體或液體凝膠。較佳的該口腔保健組成物是一種潔牙劑或漱口劑。

【0015】 隨意地該緩衝液是選自琥珀酸及琥珀酸鈉或鉀鹽之水溶液、酒石酸及酒石酸鈉或鉀鹽之水溶液、蘋果酸及蘋果酸鈉或鉀鹽之水溶液、富馬酸及富馬酸鈉或鉀鹽之水溶液、麩胺酸及麩胺酸鈉或鉀鹽之水溶液、乳酸及乳酸鈉或鉀鹽之水溶液、辛二酸及辛二酸鈉或鉀鹽之水溶液、己二酸及己二酸鈉或鉀鹽之水溶液、癸二酸及癸二酸鈉或鉀鹽之水溶液、戊二酸及戊二酸鈉或鉀鹽之水溶液、及壬二酸及壬二酸鈉或鉀鹽之水溶液及其組合；該緩衝液的存在量是從 0.05 至 5.00 重量%，以組成物之總重量為準；該組成物之 pH 是從 4.2 至 4.8 且該口腔保健組成物之酸值是大於或等於 6.0。

【0016】 根據本發明的另一個方面，提供一種提供氟離子至哺乳動物口腔之方法，該方法包含使根據本發明之組成物與口腔接觸。

【0017】 根據本發明的另一個方面，提供一種治療或預防哺乳動物口腔疾病或情形之方法，該方法包含將根據本發明之組成物應用至哺乳動物口腔。

【0018】 根據本發明的另一個方面，提供一種降低在哺乳動物牙齒形成蛀牙之方法，該方法包含將根據本發明之組成物應用至哺乳動物口腔。

【0019】 根據本發明的另一個方面，提供一種在哺乳動物再礦物化牙齒之方法，該方法包含將根據本發明之組成物應用至哺乳動

物口腔。

【0020】 根據本發明的另一個方面，提供一種根據本發明之組成物在提供氟離子至哺乳動物口腔之方法中使用。

【0021】 根據本發明的另一個方面，提供一種根據本發明之組成物在治療或預防哺乳動物口腔疾病或情形之方法中使用。

【0022】 根據本發明的另一個方面，提供一種根據本發明之組成物在降低哺乳動物牙齒蛀牙形成之方法中使用。

【0023】 根據本發明的另一個方面，提供一種根據本發明之組成物在再礦物化哺乳動物牙齒之方法中使用。

【0024】 根據本發明的另一個方面，提供 pK_a 小於 7.0 的緩衝液用於控制包含氟離子源的口腔保健組成物的 pH 之用途，該緩衝液控制組成物之 pH 使得該 pH 是大於 3.5 且小於 5.0 且緩衝化該組成物使得該口腔保健組成物之酸值是大於或等於 4.5。

【0025】 根據本發明的另一個方面，也提供一種口腔保健組成物，其含有口腔可接受的媒劑、氟離子源及 pK_a 小於 7.0 的緩衝液，其中該口腔保健組成物之 pH 是大於 3.5 且小於 5.0 且其中該口腔保健組成物之酸值是大於或等於 4.5 其中該緩衝液控制組成物之 pH 是大於 3.5 且小於 5.0，且緩衝化該組成物使得該口腔保健組成物之酸值是大於或等於 4.5。

【0026】 該組成物可以含有其他治療及非治療的成份。

【0027】 本發明涉及經由本發明者發現在包含氟化物的口腔保健組成物中，經由在口腔保健組成物中包含緩衝液，使內部口腔 pH 在該口腔保健組成物使用期間保持在微酸程度，可以增加從該口腔保健組成物攝取氟化物。

發明之詳細說明

【0028】 本發明的特徵及優點是經由參照較佳具體實施例而說明。據此，本發明明確地不應該限制於這些較佳具體實施例其說明可單獨存在的特徵或以其它組合的特徵的一些可能的非限制性組合。必須理解這些詳細說明及特定實例，雖然指出本發明之具體實施例，是只供說明之目的且不能視為本發明範圍之限制。

【0029】 如本文所述，所有組成百分比都是以總組成物之重量，除非另有說明。

口腔可接受的媒劑

【0030】 根據本發明之牙膏組成物含有口腔可接受的媒劑。如本文所述，「口腔可接受的媒劑」係指相稱的合理利益/風險比例而可以在本發明組成物中安全使用的物質或物質組合。

【0031】 該組成物可以含有任何傳統的賦形劑或載劑，雖然這些將取決於選擇的劑型及劑量方式而改變。賦形劑或載劑可以包括例如保濕劑、甘油、山梨糖醇、木糖醇、及/或丙二醇、水或其它溶劑。

【0032】 如果需要時，可以包含表面活性劑。合適的表面活性劑之實例包括高脂肪酸單甘油酯單硫酸酯之水溶性鹽類，例如氫化椰子油脂肪酸之單硫酸化單甘油酯之鈉鹽；高硫酸烷酯類例如月桂基硫酸鈉；烷基芳基磺酸鹽例如十二烷基苯磺酸鈉；高烷基磺基乙酸鹽，例如月桂基磺基乙酸鈉；1,2-二羥基丙烷磺酸鹽的高脂肪酸酯；以及低脂肪胺基羧酸化合物之實質上飽和的高脂族醯基醯胺

類，例如彼等在脂肪酸、烷基或醯基含有 12-16 個碳者等。最後提到的醯胺之實例包括 N-月桂醯肌胺酸，以及 N-月桂基、N-肉荳蔻醯基、或 N-棕櫚醯肌胺酸的鈉、鉀及乙醇胺鹽。其他包括例如非陰離子聚氧乙烯表面活性劑，例如 Polyoxamer 407、Steareth 30、Polysorbate 20、及蓖麻油；及兩性表面活性劑，例如椰油醯胺丙基甜菜鹼（tegobaine）及椰油醯胺丙基甜菜鹼月桂基葡糖苷；環氧乙烷與多種可與其反應並具有長烴鏈（例如從 12 至 20 個碳原子的脂肪鏈）的含氫化合物之縮合產物，該縮合產物（ethoxamers）含有親水性聚氧乙烯部分，例如聚(環氧乙烷)與脂肪酸、脂肪醇、脂肪醯胺及其他脂肪部份、及與環氧丙烷及聚環氧丙烷之縮合產物。

【0033】 在一個具體實施例中，該口腔組成物包含是月桂基硫酸鈉(SLS)之表面活性劑系統。隨意地，該口腔可接受的媒劑含有山梨糖醇其存在量是從 10 至 25 重量%，以組成物之重量為準，還隨意地從 12 至 18 重量%，以組成物之重量為準。

氟離子源

【0034】 可以使用任何口腔可接受的微粒氟離子，包括氟化鉀、鈉及銨及單氟磷酸鹽、氟化亞錫、氟化銣、氟化胺例如歐拉氟(olaflur) (N'-十八烷基三亞甲二胺-N,N,N'-參(2-乙醇)-二氫氟化物)、及其混合物。一或多種氟離子是隨意地存在，其量提供臨床有效量的可溶性氟離子至口腔組成物。隨意地該氟離子的存在量是從 100 ppm 至 10000 ppm，以組成物之總重量為準。更隨意地，該氟離子的存在量是從 150 ppm 至 2000 ppm、150 ppm 至 1800 ppm 或 150 ppm 至 1500 ppm。再更隨意地，該氟離子的存在量是從 250 ppm

至 2000 ppm、250 ppm 至 1800 ppm 或 250 ppm 至 1500 ppm。

【0035】 隨意地，該牙膏組成物還包含單氟磷酸鈉，其量是從 0.75 至 1.5 重量%，以組成物之重量為準。

緩衝液

【0036】 緩衝液是弱酸及其共軛鹼或弱鹼及其共軛酸之水溶液。緩衝液溶液藉由酸及其共軛鹼(或鹼及其共軛酸)之間的平衡而保持溶液之 pH。

【0037】 酸的 pK_a 值是酸在溶液中的強度之測量。K_a 或酸解離常數(也稱為酸性常數或酸游離常數)是酸(HA)解離成其共軛鹼(A^-)與質子(H^+)之平衡常數。pK_a 是對數測量且等於$-\log_{10}K_a$。可以失去一個以上的質子之多元酸可以有依序的 pK_a 解離值供質子的依序解離。酸的 pK_a 可以藉由滴定而測定。pK_a 是在 25℃測量，除非另外說明。除了所需的酸-鹼性質之外，緩衝液需要足夠溶解在口腔配方主成份中。相當難以自由酸溶解但容易以鹼金屬鹽溶解的酸形成酸的儲備，其不是在溶液中且因此在味覺中表現中性。但是，其可供緩衝化。當緩衝化在產品於口腔內使用期間進行時，酸在質子被唾液消耗的同時溶解。因為自由溶解的酸之濃度在此過程中保持很低，對味覺的影響很小。富馬酸是根據敘述的機制運行的一種酸。

酸值

【0038】 酸值是定量一產品的緩衝化能力之測量。酸值(acid number)或酸值(acid value)表示中和 1 克產品中存在的自由酸所需的氫氧化鉀之毫克量。此測定可以例如藉由改編根據在歐洲藥典

(European Pharmacopoeia 7.0 section 2.5.1)中揭示的議案之方法進行，將樣本溶解在水代替乙醇/石油醚中，並用 pH 電極代替酚酞指示劑監視終點。

【0039】 樣本製備：秤重樣本在 150 毫升燒杯中。樣本的量取決於預期的酸值。原則上牙膏或膠體使用約 5.0 克或漱口水使用約 10 毫升至 20 毫升。加入 50 毫升先前製備的水 pH 9 並攪拌樣本直到完全溶解或直到所得的懸浮液均勻。在攪拌下使用 0.1N 氫氧化鉀溶液緩慢滴定。當溶液的 pH 正好是 9.00 且保持穩定至少 15 秒(漂移必須小於 0.1 pH 單位/分鐘，或在 15 秒期間小於 0.025 pH 單位)時，到達滴定終點。根據上述進行酸值的計算。此參數得到質子中和化的量但沒有提供發生緩衝的 pH 之訊息。一產物可以有高酸值但無助於在感興趣的特定 pH 值保持 pH 恆定。因此緩衝物質必須另外具有接近要保持恆定的所述 pH 之 pK_a。理想上，緩衝液的 pK_a 是在所述 pH ± 1 的範圍內。該口腔組成物之酸值是至少大於或等於 4.5。隨意地，該酸值是至少大於或等於 6.0。隨意地該酸值是至少大於或等於 6.45、7.0、8.0、9.0 或 10.0。隨意地該酸值是小於 25 或再隨意地小於 18。

pH

【0040】 為了增加從組成物攝取氟化物，本發明之組成物經緩衝化以保持 pH 在微酸程度。「微酸」係指該口腔組成物之 pH 是小於 7.0 但大於 3.5。視為微酸的 pH 之一個實例是 pH 從 3.5 至 6.0 或從 4.0 至 6.0、或從 3.5 至 5.0 或從 4.0 至 5.0。在本發明上下文中，pH 是 4.5 視為微酸。測量 pH 可以根據歐洲藥典(European

Pharmacopoeia 7.0 section 2.2.36)中揭示的方法進行。氟化物濃度是在固定離子強度下藉由使用氟化物選擇性電極測量。在測量溶液中的固定離子強度是藉由使用 TISAB (總離子強度調整緩衝液)確保。氟化物總是以氟離子(F-)測量。藉由測量浸入測量溶液中的氟化物選擇性(ISE)與參考電極之間的電位差異進行分析。

【0041】 牙膏的樣本製備：精確至 0.1 毫克，秤重約 200 毫克的樣本至 50 毫升塑膠燒杯的底部並加入正好是 20.0 毫升的去離子水。攪拌 5 分鐘樣本完全溶解且所得的懸浮液均勻。根據上述進行 pH 的測量。

【0042】 漱口水的樣本製備：精確至毫克，秤重約 1000 毫克的樣本至 50 毫升塑膠燒杯並加入 19.0 毫升的去離子水。攪拌直到樣本溶液均勻。根據上述進行 pH 的測量。

【0043】 隨意地，該口腔組成物之 pH 是大於 4.0。更隨意地，該口腔組成物之 pH 是從 4.2 至 4.8。再更隨意地，該口腔組成物之 pH 是 4.5。

增稠系統

【0044】 本發明之組成物可以隨意地含有其他口腔可接受的增稠劑，無限制地選自一或多種矽石、直鏈或交聯的聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆(carbomers，也稱為羧基乙烯基聚合物)、卡拉膠(carrageenans，也稱為愛爾蘭苔蘚)且更精確地-卡拉膠（iota-卡拉膠）、高分子量聚乙二醇(例如 CARBOWAX®，可得自 The Dow Chemical Company)、纖維素聚合物例如羥乙基纖維素、羧甲基纖維素(CMC)及其鹽類例如 CMC 鈉、天然樹膠例如刺梧桐樹膠、黃原

膠、阿拉伯膠和黃蓍膠、及膠質矽酸鋁鎂及其混合物。

【0045】 該纖維素聚合物可以選自一或多種的羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥乙基丙基纖維素(HEPC)、羥丁基甲基纖維素(HBMC)、及羧甲基纖維素(CMC)。

【0046】 隨意地，此額外的增稠劑的存在總量是 0.1 重量%至 50 重量%，例如 0.1 重量%至 35 重量%或 1 重量%至 15 重量%，以組成物重量為準。

【0047】 本發明之組成物也可以包含一聚合的黏附物質其連結至哺乳動物牙齒的表面及/或也可以存在於牙齒表面上的異相生物膜。連結可以藉由任何方式進行，例如離子相互作用、凡德瓦力、疏水-親水性相互作用等。該黏附物質可以例如是黏附至牙齒表面的任何均聚合物或共聚物(以下統稱為「聚合物」)。例如，該組成物可以另外包含聚(環氧乙烷)聚合物(例如 POLYOX 從 Dow Chemical)、直鏈 PVP 及交聯的 PVP、PEG/PPG 共聚物(例如 BASF Pluracare L1220)、環氧乙烷(EO)-環氧丙烷(PO)嵌段共聚物(例如以商標名稱 Pluronic 可得自 BASF Corporation 的聚合物)、酯膠、蟲膠、壓敏性矽氧烷黏合劑（例如 BioPSA 得自 Dow-Corning）、甲基丙烯酸酯、或其混合物。在一個具體實施例中，一共聚物包含（PVM / MA）。在一個具體實施例中，一共聚物包含聚（甲基乙烯基醚/馬來酸酐）。在另一個具體實施例中，一共聚物包含聚（甲基乙烯基醚/馬來酸）。在另一個具體實施例中，一共聚物包含聚（甲基乙烯基醚/馬來酸）半酯。在另一個具體實施例中，一共聚物包含聚（甲基乙烯基醚/馬來酸）混合的鹽。

【0048】 在部份具體實施例中，該組成物還含有聚合物增稠劑

選自(i)聚乙二醇、(ii)分子量至少是 5000 的聚乙二醇-聚丙二醇嵌段共聚物、及(iii)其組合。在部份具體實施例中，該組成物還含有式(環氧乙烷)$_x$-(環氧丙烷)$_y$ 的環氧乙烷、環氧丙烷嵌段共聚物其中 x 是 80-150 的整數例如 100-130，例如 118，且 y 是 30-80 的整數例如 60-70，例如 66，其平均分子量是大於 5000，例如 8000-13000 Da，例如 9800。在部份具體實施例中，該組成物含有平均分子量大於 5000 Da 的環氧乙烷、環氧丙烷嵌段共聚物，實質上不含平均分子量小於 5000 Da 的環氧乙烷、環氧丙烷嵌段共聚物。隨意地，該環氧乙烷、環氧丙烷嵌段共聚物的存在量是從 5 重量%至 10 重量%，以組成物重量為準。環氧乙烷/環氧丙烷嵌段共聚物是可用，但更高分子量例如>5000 Da 較佳，例如包括 PLURACARE® L1220 (可得自 BASF, Wyandotte, Mich., United States of America)。在部份具體實施例中，該組成物還含有平均分子量是 400 至 800 Da 例如 600 Da 之聚乙二醇。低或中分子量聚乙二醇例如 PEG 400、PEG 600、PEG 800、PEG 1000 及其混合物可以在本發明部份具體實施例的組成物中使用。更隨意地，該聚乙二醇的存在量是從 5 重量%至 15 重量%，以組成物重量為準。

【0049】 可以使用任何分子量的聚合物，包括例如分子量是 50,000 至 500,000、500,000 至 2,500,000 或 2,500,000 至 10,000,000 (藉由數量平均或重量平均計算)。商業化供應的聚合物可在本發明中使用。可以理解的是隨著時間的推移，確切的尺寸、重量及/或市售聚合物的組成物可能改變。根據本發明這些陳述，本領域的技術人員將理解如何確定這些聚合物是否可用於本發明。

研磨系統

【0050】 部份具體實施例可再包含磨料。隨意地，該口腔保健組成物可以包含從 5 至 15 重量%的磨料，以組成物重量為準。當磨料存在時，平均粒子大小通常是 0.1 至 30 微米，例如 1 至 20 或 5 至 15 微米。

【0051】 該磨料可以包含鈣磨料，例如磷酸鈣鹽(例如焦磷酸鈣、正磷酸二鈣二水合物、磷酸三鈣、焦磷酸鈣)、硫酸鈣及/或聚偏磷酸鈣。該口腔組成物可以含有磨料粒子選自碳酸氫鈉、矽石、氧化鐵、氧化鋁、珍珠岩、塑料顆粒例如聚乙烯及其組合。可以使用任何種類的矽石，例如水合矽石、沉澱矽石或矽膠。隨意地，該組成物可以包含量是從 1 至 3 重量%的矽石粒子作為增稠劑且同時作為磨料，以組成物重量為準。在一典型的具體實施例中，該鈣磨料包含焦磷酸鈣。在另一具體實施例中，該鈣磨料包含碳酸鈣。隨意地，該組成物是包含焦磷酸鈣磨料之牙膏。更隨意地，該焦磷酸鈣的存在量是從 10 重量%至 20 重量%，以組成物重量為準。

【0052】 該組成物可以包含矽石，其粒子大小及在組成物中的量及分布是使該矽石有雙重功能，且功能不僅可以作為牙本質小管阻塞顆粒也可作為磨料顆粒。此雙重功能的粒子可以藉由商業化供應的矽石提供例如 INEOS AC43，從 Ineos Silicas, Warrington, United Kingdom 商業化供應。在一個具體實施例中，此矽石具有中等粒子大小是小於 8 微米，例如從 3 微米至 5 微米。

【0053】 本發明之組成物可以另外含有磨料例如作為拋光劑使用。可以使用任何種類之口腔可接受的磨料，但是磨料的種類、細度、(粒子大小)及量必須選擇使得該組成物在正常使用下，牙齒

的琺瑯質不會過度磨損。合適的磨料包括矽石，例如沈澱的矽石之形式或與氧化鋁混合、不溶解的磷酸鹽或其混合物。在不溶解的磷酸鹽中可以作為磨料的是正磷酸鹽、聚磷酸鹽及焦磷酸鹽。說明性的實例是正磷酸二鈣二水合物、焦磷酸鈣、磷酸三鈣、聚偏磷酸鈣及不溶性聚偏磷酸鈉。在一個具體實施例中，該磨料粒子可以最初存在於牙膏組成物中並具有所要的粒子大小，或可以在較大的粒徑最初存在於組成物中，只要粒子的結構可在當刷牙時經由機械力例如牙刷而破碎或斷裂成所要的粒子大小。

其他成份

【0054】 如果需要時，矯味劑、甜味劑、著色劑、泡沫調節劑、口感劑及其他添加劑可以包含在組成物中。這些可以包括一或多種其他成份之任何組合。

【0055】 本發明之組成物可以含有表面活性劑。合適的表面活性劑包括但不限於 C_{8-20} 硫酸烷酯之水溶性鹽類、C_{8-20} 脂肪酸之磺化單甘油酯、肌胺酸鹽、牛磺酸鹽、月桂基硫酸鈉、椰油基單甘油酯磺酸鈉、月桂基肌胺酸鈉、月桂基異乙二磺酸鹽、月桂基醚羧酸鈉及十二烷基苯磺酸鈉、及椰油醯胺基丙基甜菜鹼。在部份具體實施例中，該組成物可以另外包含表面活性劑例如月桂基硫酸鈉(SLS)。

【0056】 該口腔保健組成物需要時可以包含任何其他醫療、化妝品、及/或美學物質。實例包含去敏劑(尤其是例如硝酸鹽、精胺酸酯、碳酸氫鹽、硝酸鉀、精胺酸-碳酸氫鹽-植酸鹽複合物、檸檬酸鉀、及精胺酸)、化學美白劑(例如釋放過氧化物的化合物)、不透

明美白劑（例如羥基磷灰石）及抗牙結石劑。

【0057】 根據本發明之組成物也可以包含一或多種其他藥劑通常選自抗牙斑劑、抗齲劑、美白劑、去敏劑、抗微生物劑、抗菌劑、清洗劑、調味劑、增甜劑、黏著劑、粘度調節劑、稀釋劑、表面活性劑、泡沫調節劑、乳化劑、磨料、pH 調節劑、保濕劑、口感劑、著色劑、防腐劑、牙垢控制（抗牙結石）劑、唾液刺激劑、營養物及其組合。

【0058】 該潤濕劑可以選自例如甘油、丙二醇及其組合。在部份具體實施例中，該口腔保健組成物包含從 20 至 60 重量%的潤濕劑，以組成物重量為準。在部份具體實施例中，該組成物包含量從 10 重量%至 20 重量%的丙二醇，以組成物重量為準。在部份具體實施例中，該組成物包含量從 25 重量%至 40 重量%的甘油，以組成物重量為準。

【0059】 合適的抗牙結石劑包括但不限於磷酸鹽及多磷酸鹽（例如焦磷酸鹽）、聚胺基丙磺酸（AMPS）、六偏磷酸鹽、檸檬酸鋅三水合物、多肽、聚烯烴磺酸酯、聚烯烴磷酸鹽、二膦酸鹽。通常，該抗牙結石劑是存在 0.1 重量%至 30 重量%，以組成物重量為準。該口腔組成物可以包含不同抗牙結石劑之混合物。在部份具體實施例中，該組成物另外含有牙垢控制劑，例如選自焦磷酸四鈉（TSPP）及三聚磷酸鈉（STPP）。在部份具體實施例中，是使用焦磷酸四鈉（TSPP）及三聚磷酸鈉（STPP）。該抗牙結石劑含有 TSPP 在 1-2 重量%及 STPP 在 7 重量%至 10 重量%，各以組成物重量為準。

【0060】 該組成物可以包含亞錫離子或亞錫離子源。合適的亞

錫離子源包括但不限於氟化亞錫、其他亞錫鹵化物例如氯化亞錫二水合物、焦磷酸亞錫、有機亞錫羧酸鹽例如甲酸、醋酸、葡糖酸、乳酸、酒石酸、草酸、丙二酸及檸檬酸亞錫、乙烯果綠定亞錫(stannous ethylene glyoxide)等。一或多種亞錫離子源是隨意且說明地存在總量是 0.01%至 10 重量%，例如 0.1 重量%至 7 重量%或 1 重量%至 5 重量%，各以組成物重量為準。

【0061】 在部份具體實施例中，本發明之組成物隨意地含有抗微生物（例如抗菌）劑，例如三氯生。有用的抗菌劑之其他說明性名單是提供在例如列在頒給 Gaffar 等人之美國專利 5,776,435 號，其內容併於本文供參考。一或多種抗微生物劑是隨意地存在於抗微生物有效總量中，通常是 0.05 重量%至 10 重量%，例如 0.1 重量%至 3 重量%，各以組成物重量為準。

【0062】 在部份具體實施例中，本發明之組成物隨意地含有抗氧化劑。可以使用任何口腔可接受的抗氧化劑，包括丁基羥基茴香醚（BHA）、丁基化羥基甲苯（BHT）、維生素 A、類胡蘿蔔素、維生素 E、類黃酮、多酚、抗壞血酸、草藥抗氧化劑、葉綠素、褪黑激素、及其混合物。

【0063】 本發明之組成物可以隨意地含有催涎劑或唾液刺激劑、抗齒斑劑、抗炎劑、及/或去敏劑。

【0064】 較佳當該口腔保健組成物是潔牙劑時，該媒劑成份特別是提供該潔牙劑之黏度是 10,000 CPS 至 700,000 CPS，較佳是 30,000 CPS 至 300,000 CPS。

【0065】 著色劑可以用在單相牙膏或兩相牙膏中供形成條紋化的牙膏。此著色劑可以選自顏料、染料、色錠及賦予特定的光澤

或反射率之藥劑例如珠光劑。在多個具體實施例中，著色劑是可操作的，藉以提供白色或淺色的塗層至牙齒表面、與組成物有效接觸後在牙齒表面作為位置指示劑、及/或修改組成物的外觀，特別是顏色及/或不透明性，以增強對消費者的吸引力。可以使用任何口腔可接受的著色劑，包括 FD&C 染料及顏料、滑石、雲母、碳酸鎂、矽酸鎂、矽石、二氧化鈦、氧化鋅、紅色、黃色、棕色和黑色的鐵氧化物、亞鐵氰化鐵銨、錳紫、群青、雲母鈦、氯氧化鉍、及其混合物。一或多種著色劑是隨意地存在，總量是 0.001%至 20%，例如 0.01%至 10%或 0.1%至 5%。

【0066】 隨意地，該牙膏組成物還包含二氧化鈦，其量是從 0.05 至 0.15 重量%，以組成物重量為準。添加此二氧化鈦經發現可以美白因為加入瓜爾豆膠黏合劑所造成的微黃外觀。

【0067】 雖然成分在本文中有時按類別區分，例如潤濕劑、抗氧化劑、增稠劑等，該標識只是為了方便及清楚，並不意在限制。在組成物中的全部成份可以有其原來功能之外的功能，並可貢獻至該組成物之整體性質，包括其安定性、功效、一致性、口感、味道、氣味等。

【0068】 應當理解雖然上述類別的每個材料之一般屬性可以不同，可能存在一些共同的屬性且任何特定的材料可以在二或多個這種類型的材料中提供多個目的。該載劑較佳是選擇可以與組成物之其他成份相容。

製備

【0069】 本發明之牙膏組成物可以藉由此項技藝中任何已知的方法製備。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0070】 根據矽石基質的牙膏調製物是使用從酸及其鈉/鉀鹽製備的不同濃度之 1:1 緩衝溶液製備。在最終調製物中，所使用之該酸/鹽混合物是在 0.5%至 2.00%總緩衝液濃度之程度。所得的牙膏在 40℃加速熟成 6 個月後滿足全部穩定性要求。

【0071】 該糊劑經提交根據 FDA Method #40 進行琺瑯質氟吸收（EFU）測試。此方法測定牙齒樣本用牙膏漿液體外處理所影響之氟化物至像齲齒的表面下損害內之攝取。緩衝化的配方是對照相同的調製物但是沒有緩衝化物質之配方。測試的調配物列在表 1。結果總結在表 2。

表 1：調配物

成份	量 (%)					
	1	2	3	4	5	6
氟化胺(1.4% F)	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
琥珀酸	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0
蘋果酸	1.5	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0
山梨糖醇 70%	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0
Luwax PE 10 M	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
Tixosil	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
二氧化鈦	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9

纖基乙酸鈉(Tylose)	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
Aerosil R-972	1.8	1.8	1.8	1.8	0.0	1.8
Sylodent TM614	0.0	0.0	0.0	0.0	1.8	0.0

表 2：緩衝及無緩衝化的牙膏之 EFU 數據

牙膏	pH	緩衝液	酸值	緩衝液量(%)	琺瑯質氟吸收(ppm)
1	4.5	蘋果酸	8.44	1.53	2013±219
2	4.5	無緩衝液	4.30	0.00	1382±252
3	4.5	琥珀酸	10.95	1.53	2153±193
4	4.5	無緩衝液	4.30	0.00	1429±183
5	4.5	蘋果酸	6.45	0.50	1682±230
6	4.5	無緩衝液	4.30	0.00	1364±193

【0072】 對於含有額外緩衝液的全部糊劑，氟化物攝取明顯高於各對照組。也觀察到緩衝液的量之劑量效應。

【0073】 此外，測試選擇的糊劑之再礦物化潛力。要做到這一點，將從人牙齒所得的樣本初步去礦物化(基線)且隨後交替暴露至酸挑戰(去礦物化 pH 5.00，每天 4 小時)及牙膏漿液(再礦物化，每天治療 4 次)經 20 天。在酸暴露及治療之間，將樣本儲存在唾液中。樣本再礦物化的程度是經由顯微硬度測量(VMH)測定並與基線比較。硬度增益越高表示產品使用後的再礦物化潛力越有效。糊劑再度與相同配方的糊劑但是沒有緩衝化物質對照。結果總結在表 3。

表 3：緩衝及無緩衝化的牙膏之硬度改進值

牙膏	pH	緩衝液	緩衝液量(%)	在第 20 天之 Vickers 硬度值從基線之硬度改進
1	4.5	蘋果酸	1.53	+30.3±17.8
2	4.5	無緩衝液	0.00	+16.1±9.8
3	4.5	琥珀酸	1.53	+23.6±6.6
4	4.5	無緩衝液	0.00	+19.0±5.4

【0074】 在全部情形中，硬度改進是明顯高於各對照組牙膏。結果是根據 EFU 數據。與先前技藝牙膏的狀態比較，緩衝化的牙膏也顯示增加的再礦物化潛力。

【0075】 可以看出具有增加緩衝力的糊劑導致改進齲齒樣病變之氟化物攝取。據此，與先前技藝牙膏的狀態比較，根劇本發明之糊劑將具有增加的防齲齒效應。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

1.一種口腔保健組成物，其包含

一口腔可接受的媒劑，

氟離子及

pK_a 小於 7.0 之緩衝液，

其中該口腔組成物之 pH 是大於 3.5 且小於 5.0，且其中該口腔組成物之酸值是大於 4.5。

2.根據申請專利範圍第 1 項之口腔保健組成物，其中該緩衝液是選自 α-羥基酸、胺基酸、二羧酸、磷酸、二磷酸、α-羥基酸鹽、胺基酸鹽、二羧酸鹽、磷酸鹽、二磷酸鹽及其組合。

3.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之口腔保健組成物，其中該緩衝液是選自琥珀酸、酒石酸、蘋果酸、富馬酸、麩胺酸、乳酸、辛二酸、己二酸、癸二酸、戊二酸、壬二酸、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸，富馬酸鹽，麩胺酸鹽，乳酸鹽，辛二酸鹽，己二酸鹽、癸二酸鹽、戊二酸鹽、壬二酸鹽及其組合。

4.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該緩衝液是選自富馬酸、富馬酸鹽、蘋果酸、蘋果酸鹽、琥珀酸、琥珀酸鹽及其組合。

5.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該緩衝液包含一種酸與酸的鹽之水溶液，且其中酸:鹽之比例是在 2:1 及 1:2 之間。

6.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該緩衝液包含一種酸與酸的鹽之水溶液，且其中酸:鹽之比例是在 1.5:1 及 1:1.5 之間。

7.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該緩衝液是以 0.05-5.00 重量%的含量存在，以組成物總重量為準。

8.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該緩衝液是以 0.50-2.00 重量%的含量存在，以組成物總重量為準。

9.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該氟離子是選自氟化鈉、氟化鉀、氟化亞錫、氟化胺及其組合。

10.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該氟離子的存在量是 100 ppm 至 10000 ppm。

11.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該口腔組成物之 pH 是大於 4.0。

12.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該口腔組成物之 pH 是從 4.2 至 4.8。

13.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該緩衝液之 pK_a 是從 2.5 至 6.0。

14.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該緩衝液之 pK_a 是從 3.5 至 5.6。

15.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該緩衝液之 pK_a 是從 4.0 至 5.6。

16.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該緩衝液之 pK_a 是從 4.2 至 5.6。

17.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該口腔組成物之酸值是大於 6.0。

18.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該口腔組成物之酸值是小於 25。

19.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該口腔組成物是潔牙劑、牙膏、漱口劑、漱口水、條狀物或固體或液體凝膠。

20.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該口腔組成物是潔牙劑或漱口劑。

21.根據前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該緩衝液是選自琥珀酸及琥珀酸鈉或鉀鹽之水溶液、酒石酸及酒石酸鈉或鉀鹽之水溶液、蘋果酸及蘋果酸鈉或鉀鹽之水溶液、富馬酸及富馬酸鈉或鉀鹽之水溶液、麩胺酸及麩胺酸鈉或鉀鹽之水溶液、乳酸及乳酸鈉或鉀鹽之水溶液、辛二酸及辛二酸鈉或鉀鹽之水溶液、己二酸及己二酸鈉或鉀鹽之水溶液、癸二酸及癸二酸鈉或鉀鹽之水溶液、戊二酸及戊二酸鈉或鉀鹽之水溶液、及壬二酸及壬二酸鈉或鉀鹽之水溶液及其組合，其中該緩衝液是以從 0.05 至 5.00 重量%的含量存在，以組成物之總重量為準；其中該組成物之 pH 是從 4.2 至 4.8；且其中該口腔保健組成物具有大於或等於 6.0 之酸值。

22.一種根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之組成物用於製造提供氟離子至哺乳動物口腔之口腔保健產品之用途。

23.一種根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之組成物用於製造供治療或預防哺乳動物口腔的疾病或情形之口腔保健產品之用途。

24.一種根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之組成物用於

製造減少哺乳動物牙齒形成蛀牙之口腔保健產品之用途。

25.一種根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之組成物用於製造供再礦物化哺乳動物牙齒之口腔保健產品之用途。

26.根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之組成物，其用於提供氟離子至哺乳動物口腔之方法中。

27.根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之組成物，其用於治療或預防哺乳動物口腔的疾病或情形之方法中。

28.根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之組成物，其用於減少哺乳動物牙齒形成蛀牙之方法中。

29.根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之組成物，其用於再礦物化哺乳動物牙齒之方法中。

30.一種具有 pK_a 小於 7.0 的緩衝液用於控制包含氟化物的口腔保健組成物的 pH 之用途，該緩衝液控制組成物之 pH 使得該 pH 是大於 3.5 且小於 5.0 且緩衝化該組成物使得該組成物之酸值是大於 4.5。

31.根據申請專利範圍第 1 項之口腔保健組成物，其中該緩衝液控制組成物之 pH 使其大於 3.5 且小於 5.0，且緩衝化該組成物使得該組成物之酸值是大於或等於 4.5。