



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I522104 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：099115608

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 17 日

(51)Int. Cl. : A61K31/785 (2006.01)

A61K6/027 (2006.01)

A61Q11/00 (2006.01)

A61P1/02 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/18 世界智慧財產權組織 PCT/US09/44349

(71)申請人：美國棕欖公司 (美國) COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (US)

美國

(72)發明人：諾瓦克 安卓 NOWAK, ANDREW (US)；皮爾屈 席拉 PILCH, SHIRA (US)；麥斯特 吉姆 MASTERS, JIM (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

(56)參考文獻：

US 2007/0264291A1

US 2009/0105262A1

WO 00/16712A2

Am J Dent. 2008 Aug;21(4):210-214

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：3 共 41 頁

(54)名稱

含聚胍化合物之口腔用組成物與其製法及用途

ORAL COMPOSITIONS CONTAINING POLYGUANIDINIUM COMPOUNDS AND METHODS OF MANUFACTURE AND USE THEREOF

(57)摘要

本發明係描述多胺型物質形成對其抗微生物、抗齲蝕及黏膜黏附性質有用的聚胍化合物之修飾作用。本發明亦關於預防或治療牙周病和齲蝕之方法，其包括將一治療上有效量的含聚胍化合物之口腔用組成物遞送至口腔中。

The invention describes the modification of polyamine-based materials to form polyguanidine compounds that are useful for their antimicrobial, anticaries, and mucoadhesive properties. The present invention also relates to methods for preventing or treating periodontal disease and caries which include delivering a therapeutically effective amount of an oral composition containing a polyguanidine compound into an oral cavity.

指定代表圖：

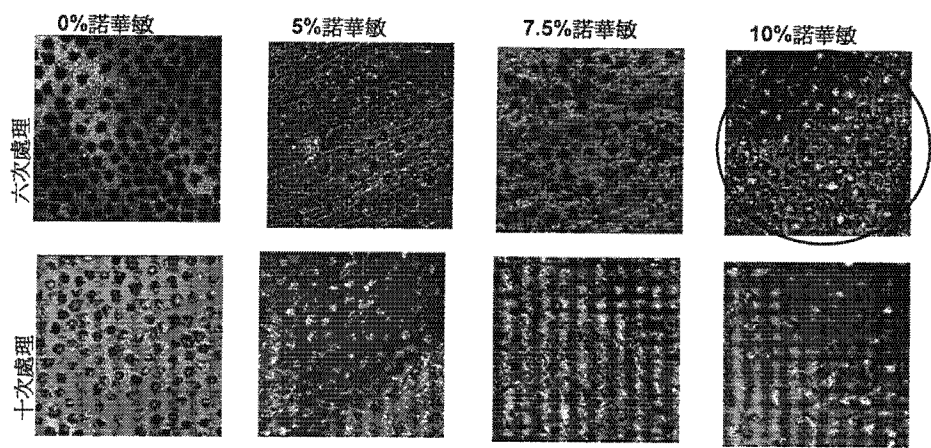
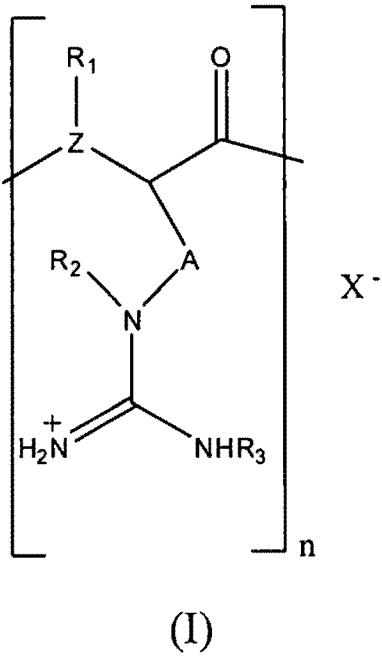


圖 1

特徵化學式：



公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：99115608

※ 申請日：99.5.17

※IPC 分類：

卷號：.

A61k 31/785 (2006.01)

A61k 6/027 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

含聚胍化合物之口腔用組成物與其製法及用途

A61P 1/02 (2006.01)

ORAL COMPOSITIONS CONTAINING

POLYGUANIDINIUM COMPOUNDS AND METHODS OF
MANUFACTURE AND USE THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明係描述多胺型物質形成對其抗微生物、抗齲蝕及黏膜黏附性質有用的聚胍化合物之修飾作用。本發明亦關於預防或治療牙周病和齲蝕之方法，其包括將一治療上有效量的含聚胍化合物之口腔用組成物遞送至口腔中。

三、英文發明摘要：

The invention describes the modification of polyamine-based materials to form polyguanidine compounds that are useful for their antimicrobial, anticaries, and mucoadhesive properties. The present invention also relates to methods for preventing or treating periodontal disease and caries which include delivering a therapeutically effective amount of an oral composition containing a polyguanidine compound into an oral cavity.

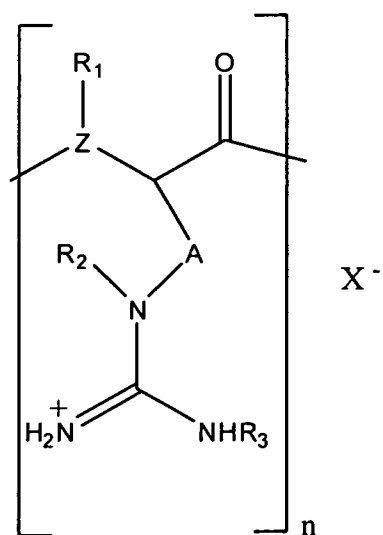
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係涵蓋包括分布於口腔可接受載劑中之聚脲化合物的口腔用組成物。本發明亦涵蓋製備含多脲組成物之口腔用組成物之方法以及其使用方法。在本發明中亦涵蓋將活性成份定向口腔上皮組織、將抑菌或殺菌物質沉積在口腔表面、延遲或防止牙齒齲蝕、治療或預防牙齒敏感、阻塞牙本質小管、治療齲蝕病灶、鈣化暴露的牙髓和鈣化牙基或所有牙齒凹洞和裂縫以及其類物之方法，其包括將一治療上有效量的含聚脲化合物之口腔用組成物遞送至口腔中。

【先前技術】

牙周病和齲蝕為最普遍的牙齒問題。除了影響口腔組織外，牙周病亦與各種全身性疾病有關。牙齦炎，為此疾病的輕症型，其特徵為宿主的組織發炎及菌斑堆積在牙齦邊緣。藉由改善口腔衛生習慣來治療牙齦炎可顯著地改善疾病症狀。然而，若不治療，牙齦炎可能導致嚴重和不可挽回的牙周炎，其包括進行性牙齒周圍的牙槽骨喪失，若不治療可能導致牙齒鬆動和續發的牙齒喪失。

齲蝕為其中最具傳染性疾病且可能造成琺瑯質、牙本質和牙骨質去礦化和流失。若不治療，菌斑造成的齲蝕亦可能導致牙本質過敏和疼痛，以及續發的牙齒喪失。可發酵的碳水化合物之細菌降解所產生的酸(為最終產物)溶解了羥基磷灰石(一種磷酸鈣礦物質)其包括了大部分的琺瑯質、牙本質和牙骨質之礦物質。酸性劑，包括特定食物和口腔個人照護

產品亦可能造成牙齒去礦化。在口腔個人照護產品中為許多市售的漱口水和研磨牙膏。

【發明內容】

本發明係涵蓋包括多胺型物質之組成物，該多胺型物質形成對其抗微生物、抗齲蝕及黏膜黏附性質有用之聚胍化合物。因此，本發明係涵蓋聚胍化合物，其包含具抗微生物及酸中和性質，以牙周病和口腔齲蝕有關的菌斑為目標。

在一實施例中，本發明係涵蓋包括含相對離子的聚胍化合物以及口腔可接受載劑之口腔用組成物。

在另一實施例中，本發明係涵蓋製備分布於口腔可接受載劑中、包含相對離子的聚胍化合物之口腔用組成物之方法。

在另一實施例中，本發明係涵蓋藉由將哺乳動物的口腔上皮組織及/或牙齒與包括治療上有效量、含相對離子的聚胍化合物之組成物接觸，來抑制口腔中菌斑之方法。

在另一實施例中，本發明係涵蓋藉由將哺乳動物的口腔上皮組織及/或牙齒與包括治療上有效量、含相對離子的聚胍化合物之組成物接觸，來預防牙周病和口腔齲蝕發生之方法。

在另一實施例中，本發明係涵蓋在刷洗或清洗後持續將抑菌或殺菌物質沉積在口腔表面之方法，其包括將包含治療上有效量、含相對離子的聚胍化合物之口腔用組成物遞送至口腔中。

在另一實施例中，本發明係涵蓋延遲或防止牙齒齲蝕之方法，其包括將包含治療上有效量、含相對離子的聚脲化合物之口腔用組成物遞送至口腔中。

在另一實施例中，本發明係涵蓋治療或預防牙齒敏感之方法，其包括將包含治療上有效量、含相對離子的聚脲化合物之口腔用組成物遞送至口腔中。

在另一實施例中，本發明係涵蓋阻塞牙本質小管之方法，其包括將包含治療上有效量、含相對離子的聚脲化合物之口腔用組成物遞送至口腔中。

在另一實施例中，本發明係涵蓋治療齲蝕病灶之方法，其包括將包含治療上有效量、含相對離子的聚脲化合物之口腔用組成物遞送至口腔中。

在另一實施例中，本發明係涵蓋鈣化暴露的牙髓之方法，其包括將包含治療上有效量、含相對離子的聚脲化合物之組成物遞送至口腔中。

在另一實施例中，本發明係涵蓋鈣化牙基或所有牙齒凹洞和裂縫之方法，其包括將包含治療上有效量、含相對離子的聚脲化合物之口腔用組成物遞送至口腔中。

【實施方式】

本發明係涵蓋包含聚脲化合物或其鹽和口腔可接受載劑之口腔照護組成物，以及製備彼等之方法。本發明亦係涵蓋預防或治療牙周病和齲蝕之方法，其包括將含治療上有效量的聚脲化合物或其鹽之口腔用組成物遞送至口腔中。

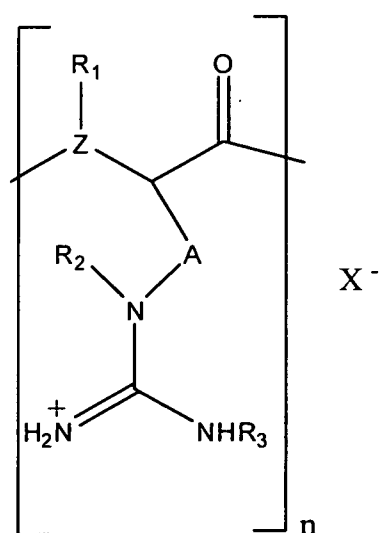
I. 聚脲組成物

本發明係涵蓋包含至少一種對其抗微生物、抗齲蝕及/或黏膜黏附性質有用的聚胍化合物之口腔照護組成物。包含在本發明中的聚胍化合物及其鹽類能使治療的藥劑和相對離子沉積在口腔表面，在使用此組成物後長期作為抑制細菌類生長之抗微生物劑並維持高的 pH 及促進再礦化作用。在一些實施例中，本發明之聚胍組成物包含：至少一種聚陽離子類、至少一種相對離子類以及至少一種口腔可接受之載劑。

A. 本發明之聚(胍)化合物

本發明係涵蓋包含至少一種聚胍化合物之組成物。如文中所用，術語「聚胍」或「聚胍」可交換使用且係指式(I)化合物：

(I)



其中

當 Z 為 CH 時，R₁ 為氫、氫氧化物、甲氧化物及直鏈或支鏈、飽和或不飽和、視需要羥基化之 C₁ 至 C₁₆ 烷基基團，或當 Z

為 N 時， R_1 為氫及直鏈或支鏈、飽和或不飽和、視需要羥基化之 C_1 至 C_{16} 烷基；

R_2 和 R_3 各自獨立地為氫或直鏈或支鏈、飽和或不飽和、視需要羥基化之 C_1 至 C_{16} 烷基基團；

A 為一共價鍵或直鏈或支鏈、飽和或不飽和、視需要羥基化之 C_1 至 C_{16} 烷基基團；

Z 為 CH 或 N；

X- 為相對離子，例如碳酸氫根或氯；及

n 為 2 至 5,000 之整數。

本發明之聚胍化合物可以帶有淨正電荷之口腔可接受的多電荷離子或能解離為多電荷離子之鹽存在。在一些實施例中，此聚陽離子類為多胺。在一些實施例中，此聚陽離子類為聚胍化合物。

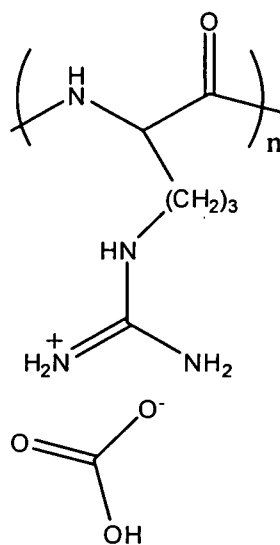
在一些實施例中，聚胍化合物包括至少一個側鏈基團 (R_1)。在一些實施例中，此側鏈基團 (R_1) 為氫；羥基；及直鏈或支鏈、飽和或不飽和、視需要羥基化之 C_1 至 C_{16} 烷基基團。在一實施例中，此側鏈基團為氫原子。

在一些實施例中，此聚胍化合物包括一糖(carbohydrate)鏈(A)。在一些實施例中，此烷基鏈(A)為直鏈或支鏈、飽和或不飽和、視需要羥基化之 C_1 至 C_{16} 烷基基團。在一些實施例中，此烷基鏈(A)為直鏈或支鏈、飽和或不飽和、視需要經至少一個包括羥基、羧基或羧酸基或鹵素取代之 C_1 至 C_{16} 伸烷基；此伸烷基視需要含有至少一個由下列組成之群中選出之功能基：胺、醚、硫醚、酯、醯胺、胺甲酸基、尿素、

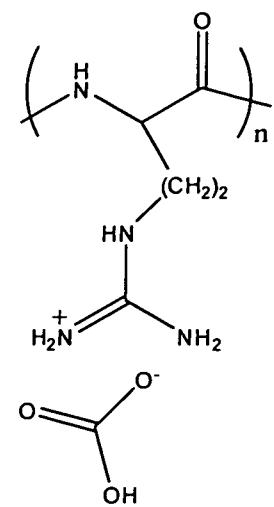
視需要經 C_1 - C_8 烷基基團、羥基或鹵素取代的 C_6 芳基或 C_3 至 C_8 環。在一些實施例中，此烷基鏈(A)為一或多個未取代或經 C_1 - C_8 烷基基團、羥基或鹵素取代之 C_6 或 C_7 芳基或 C_5 至 C_7 環烷烴環。在一些實施例中，醣鏈(A)係由下列組成之群中選出： C_{10} 至 C_{14} 聚芳基或 C_6 至 C_{10} 環烷烴鏈，其可插入至少一個由下列組成之群中選出之功能基： C_1 至 C_8 烷伸基、胺、醯胺、醚、硫醚、氫原子、胺甲酸基或尿素。

在一些實施例中，聚脲化合物包含 n 個單位，其中 n 代表介於 2 至 5,000 之整數。

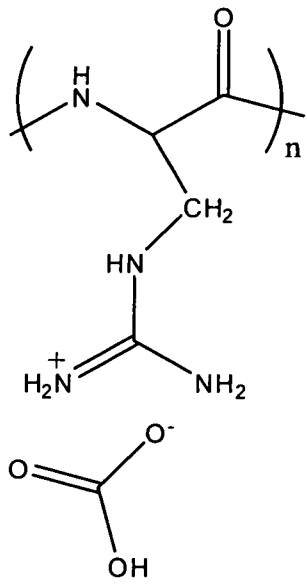
在一些實施例中，此聚脲化合物為：



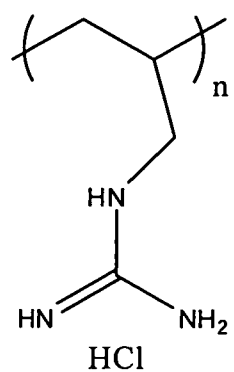
101



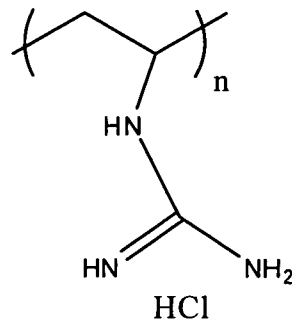
102



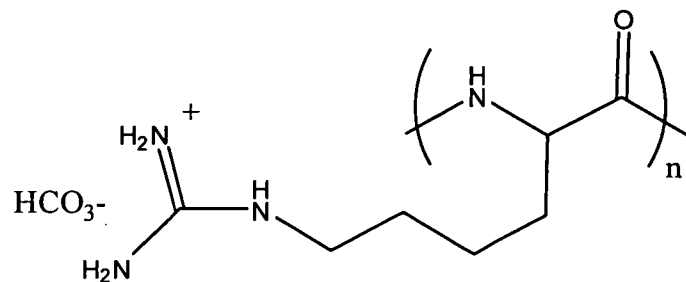
103



104



105



106

在一些實施例中，此聚胍化合物具有抗微生物性質。在一實施例中，此聚胍化合物之抗微生物活性係因強鹼陽離子結構-類似雙氯苯雙胍己烷(chlorhexidine)之存在。不受限於理論，此作用機制係由於正電荷強力地與唾液蛋白中所發現的酸性基團相連附。因此，其強力地與口腔中薄膜和軟組織結合，並可在口腔中駐留超過數小時。由此，聚胍鹽類經由與負電荷的細菌細胞壁黏附及隨後將菌斑黏附薄膜和牙齦所必須的 Ca^{2+} 鹽橋破壞，而抑制了口腔中細菌的生長。在一實施例中，本發明之聚胍化合物為聚陽離子，其因聚胍化合物對負電荷的細菌細胞壁之親和力而具有一般抗微生物活性。在一實施例中，此相反電荷的交互作用造成細菌膜之結合和破壞，而可導致抑制菌斑黏附或細菌細胞死亡。

在一些實施例中，本發明之聚鈺化合物具有黏膜黏附特性。在一些實施例中，這些黏膜黏附特性包括靜電和親脂性交互作用。口腔表面，包括黏膜上皮，因為膜醣蛋白和醣脂質而具有淨負電荷。唾液中的醣蛋白亦含有總負電荷。此外，口腔表面含有大量嵌入細胞膜的磷酸鹽和二牙帶電的物質其可與聚陽離子作用，而產生一可跨過細胞脂膜的強力黏附性親脂基團。因此，在一實施例中，本發明之聚鈺化合物因為靜電作用，而對口腔黏膜表面具有強力的親和力。

在一實施例中，聚鈺化合物形成可被口腔組織吸收的強力黏附親脂性基團。在一實施例中，聚鈺化合物係將所連結的活性成份直接定向口腔表面。在一實施例中，聚鈺化合物幫助活性成份吸收至口腔組織中。在一實施例中，該活性成份係由抑菌和殺菌物質組成之群中選出。在一實施例中，此聚鈺化合物於刷洗或清洗後長期持續將抑菌和殺菌物質沉積在口腔表面。

B. 相對離子

在一些實施例中，本發明之口腔照護組成物包含至少一種相對離子種類。在一些實施例中，相對離子之來源係由下列組成之群中選出：抗微生物劑、抗齲蝕劑及酸中和化合物。在一些實施例中，本發明之口腔照護組成物併入了由下列組成之群中選出之相對離子：碳酸鹽和磷酸鹽。在一些實施例中，相對離子種類為碳酸鹽。在一些實施例中，相對離子種類為碳酸氫鹽。在一些實施例中，相對離子種類為磷酸鹽。在一些實施例中，相對離子種類為氯化物。

在一實施例中，至少一種相對離子種類為碳酸氫鹽。在一些實施例中，本發明之口腔照護組成物進一步包括第二相對離子種類。在一些實施例中，第二相對離子種類為碳酸鹽。在一實施例中，第二相對離子種類為碳酸鈣。

在一些實施例中，本發明之口腔用組成物包括可中和酸及/或影響口腔表面所發現的細菌之代謝的相對離子種類。在一些實施例中，相對離子種類可減少去礦化作用。在一些實施例中，相對離子種類為磷酸鹽，其可藉由於牙齒琺瑯質上提供一毒物及藉由水解成正磷酸鹽以質量作用抑制牙齒琺瑯質溶解，而降低牙齒去礦化。

在一些實施例中，相對離子種類為碳酸鹽或碳酸氫鹽，其提供了降低牙斑中與牙齒表面能用於溶解牙齒琺瑯質的酸量之緩衝。在一些實施例中，碳酸鹽和碳酸氫鹽相對離子種類，藉由將 pH 維持在接近牙斑菌降解胍之最適 pH，而增加了聚胍化合物之酸中和活性。胍係藉由許多細菌來代謝，作為氮化合物之來源。其分解使得氮副產物產生，而亦造成酸中和並維持較高的 pH 值。在一些實施例中，碳酸鹽或碳酸氫鹽相對離子種類將 pH 維持在 pH 6.0 至 pH 9.0 的程度。在一實施例中，口腔用組成物的 pH 範圍係在 pH 7.0 至 pH 8.0。在一些實施例中，碳酸鹽和碳酸氫鹽相對離子種類，在中和酸時，降低了二氧化碳的濃度。

C. 載劑

可接受的口腔用載劑包括任何習用的口腔遞送系統，例如牙齒照護產品、食品及口香糖。牙齒照護產品可包括(但

不限於)潔牙劑、局部溶液或糊膏、液體或噴霧或漿液形式的漱口水、粉劑、凝膠或錠劑和牙線。可含有文中所述的口腔用組成物之食品實例包括(但不限於)口含錠和糖膏劑。

在一些實施例中，本發明之口腔用組成物可含有任何本項一般技術者已知用於特別的口腔用載劑之習用成份。例如，液體漱口水可含有溶劑，如蒸餾或去離子水、乙醇及其類似物；甜味劑例如糖精、阿斯巴甜及其類似物；以及調味劑例如椒薄荷油、綠薄荷油及其類似物。潔牙膏或凝膠可含有，例如水、甘油或山梨醇、習用的研磨劑如焦磷酸鈣、氫氧化鋁、樹脂、不溶性的鹼金屬偏磷酸鹽及其類似物；結著劑例如羥乙基纖維素、三仙膠、羧甲基纖維素鈉及其類似物；成泡劑例如月桂基硫酸鈉、椰子單甘油酯磺酸鈉、N-甲基-N-棕櫚醯基牛磺酸鈉及其類似物；調味劑；甜味劑；防腐劑及任何其他特定調配物所需的成份。潔牙粉可包括習用的研磨劑和調味劑。錠劑和粉劑可包含，例如媒劑如乳糖、甘露醇及其類似物；結著劑例如玉米澱粉、羧甲基纖維素及其類似物；和崩解劑。

局部施用於敏感性牙齒位置，例如塗覆口腔暴露牙根表面的牙骨質之潔牙劑或牙膏，可能為組成較簡單並以軟的塗抹器塗覆之潔牙劑或牙膏。此潔牙劑或牙膏可含有或不含有習用的研磨劑、成泡劑和調味劑。局部位置例如用於牙齒修復的牙本質跟隨牙齒製備物亦可涉及較簡單的組成並包括用於牙髓覆蓋之填充劑、窩洞襯底和膠合劑及任何其他熟習

本項技術者用於組成物所需的成份。例如，氧化鋅和丁香醇(eugenol)可能適合用於牙骨質組成物。

D. 賦形劑

在一些實施例中，本發明之聚脲組成物可進一步包含至少一種賦形劑。此賦形劑可選自任何適用於本發明之化學基團或化合物種類。

在一些實施例中，本發明之口腔用組成物進一步包含一鈣鹽。在一些實施例中，此鈣鹽係由下列組成之群中選出：碳酸鈣、磷酸二氫鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、氟化磷、單氟磷酸鈣、焦磷酸鈉鈣、月桂酸鈣、棕櫚酸鈣及其組合物。在一實施例中，此鈣鹽為碳酸鈣。在一些實施例中，此鈣鹽產生氫氧化鈣用以再礦化牙齒琺瑯質。在一些實施例中，此鈣鹽為氟化鈣。在一些實施例中，本發明之口腔用組成物包括一治療上有效量之氟化鈣。

在一些實施例中，本發明之口腔用組成物進一步包括一磷來源。在一些實施例中，磷來源為由下列組成之群中選出之植酸鹽或植酸：三磷酸肌醇(IP3)、四磷酸肌醇(IP4)、五磷酸肌醇(IP5)、六磷酸肌醇(IP6)及其組合物。這些化合物含有多個磷酸基團並因此能與陽離子形成離子橋。

在一些實施例中，本發明之含聚脲化合物及磷酸氫鹽相對離子種類的口腔用組成物進一步包括碳酸鈣和植酸鹽。在一些實施例中，該包含聚脲化合物和碳酸氫鹽相對離子種類以及進一步包括碳酸鈣和植酸鹽的口腔用組成物，能經由碳酸氫根和碳酸根離子之緩衝能力防止 pH 下降。本發明之聚

胍組成物每條鏈能攜帶多個用於酸中和的碳酸氫根相對離子。胍基團大的 pKa 值首先使其能穩定碳酸氫根相對離子種類。然後碳酸氫根和碳酸根能直接與菌斑的碳水化合物發酵產品所產生的酸性副產物作用並將之中和。此高的 pH 範圍抑制了齲蝕形成並經由鈣離子的存在促進再礦化作用。

在一些實施例中，聚胍化合物、碳酸鈣及植酸鹽亦可相互作用形成複合化合物。在一些實施例中，聚胍化合物和碳酸鈣可與植酸鍵結形成胍植酸鈣複合物。在一些實施例中，此結合和遞送 Ca^{2+} 離子至聚胍型的本發明口腔用組成物中係藉由使用植酸鹽之輔助，其中植酸在 Ca^{2+} 和胍聚陽離子之間形成了離子橋。

II. 本發明組成物中之其他成份

在特定的實施例中，本發明可包括任何潔牙劑調配物習用的另外添加劑。任何適當量或形式之適合的添加劑皆可使用。用於本發明之適合的添加劑包括(但不限於)：界面活性劑、去敏劑包括鉀鹽、氟來源、增白劑、酒石控制劑、抗菌劑、研磨劑包括矽氧、結著劑和增稠劑、洗滌劑、黏著劑、泡沫調節劑、pH 修飾劑、口感劑、甜味劑、調味劑、色素、防腐劑、其組合物和類似物。應了解，這些添加劑為視需要之組份，且可個別或整體地由本發明之自動碗盤洗滌組成物中排除。進一步請了解，上列各物質種類之一般性作用可不同，因而可能有一些共同的作用，且在二或多種此等物質種類中任何所給予的物質可作為多重目的。在特定的實施例

中，此等添加劑係依與生物活性玻璃及組成物之其他成份的相容性所選。

A. 界面活性劑

適合用於本發明之界面活性劑包括但不限於：如本項技術中一般技術者所知之陰離子界面活性劑、非離子界面活性劑、陽離子界面活性劑、兩性(amphoteric, ampholytic)界面活性劑、兩性離子界面活性劑(zwitterionic surfactant)及其混合物。適合的界面活性劑可以任何適合的量或形式添加，可視需要為界面活性劑系統，及可經添加提供任何所欲的性質，其包括但不限於清潔及/或發泡性質。適合的界面活性劑可包括陰離子、陽離子、非離子和兩性的界面活性劑。

在一實施例中，本發明之組成物包括至少一種界面活性劑。在一實施例中，包含至少一種界面活性劑之組成物包括月桂基硫酸鈉。在一實施例中，組成物包括從 0.5 重量%至 10 重量%之量的月桂基硫酸鈉。在一實施例中，組成物包括從 1 重量%至 5 重量%之量的月桂基硫酸鈉。在一實施例中，組成物包括從 1.5 重量%至 2 重量%之量的月桂基硫酸鈉。

在一實施例中，包含至少一種界面活性劑之本發明潔牙劑組成物包括一泊洛沙姆(poloxamer)。在一實施例中，包含泊洛沙姆之組成物包括環氧乙烷/環氧丙烷共聚物。在一實施例中，包含泊洛沙姆之組成物包括從 1.0 重量%至 45.0 重量%之量的環氧乙烷/環氧丙烷共聚物。在一實施例中，包含泊洛沙姆之組成物包括從 5.0 重量%至 35.0 重量%之量的環氧乙烷/環氧丙烷共聚物。在一實施例中，包含泊洛沙姆之

組成物包括從 10.0 重量%至 25.0 重量%之量的環氧乙烷/環氧丙烷共聚物。

B. 酒石控制劑

在一些實施例中，本發明之組成物可視需要包含經調配不會干擾生物活性玻璃及/或文中所詳述的鉀鹽之效用的酒石控制(抗-結石)劑。對可用於本中之酒石控制劑中包括任何這些試劑之鹽類，例如其鹼金屬和銨鹽：磷酸鹽和多磷酸鹽(例如焦磷酸鹽)、多胺基丙磺酸(AMPS)、聚烯烴磺酸鹽、聚烯烴磷酸鹽、二膦酸鹽例如氮雜環烷-2,2-二膦酸鹽(例如，氮雜環庚烷-2,2-二膦酸)、N-甲基氮雜環戊烷-2,3-二膦酸、乙烷-1-羥基-1,1-二膦酸(EHDP)及乙烷-1-胺基-1,1-二膦酸鹽、膦烷羧酸。可用的無機磷酸鹽和多磷酸鹽包括磷酸二氫鈉、磷酸氫鈉和磷酸三鈉、三聚磷酸鈉、四聚磷酸鈉、焦磷酸鈉、焦磷酸二鈉、焦磷酸三鈉及焦磷酸四鈉、三偏磷酸鈉、六偏磷酸鈉及其混合物。

C. 氟化物來源

適合用於本發明之氟化物來源可包括經調配不會干擾生物活性玻璃效用之任何口腔可接受含微粒化氟離子之試劑，且其可用作(例如)抗齲蝕劑。適合的氟來源可包括(但不限於)：離子性氟化物包括鹼金屬氟化物；胺氟化物例如口樂氟(olaflur)(N'-十八基三伸甲基二胺-N,N,N'-叁(2-乙醇)-二氫氟酸鹽)；氟化亞錫；氟化鈮；及離子性單氟磷酸鹽包括鹼金屬單氟磷酸鹽例如鉀、鈉和銨氟化物及單氟磷酸鹽及其混合物。

在一實施例中，本發明之潔牙劑組成物進一步包括氟來源。在一實施例中，組成物進一步包括氟化鹽。在一實施例中，進一步包含氟化鹽之組成物包括單氟磷酸鈉。在一實施例中，當氟化物來源為離子性單氟磷酸鹽時，可視需要添加已顯示能增加離子性單氟磷酸鹽活性之甘油磷酸鈣。在一實施例中，組成物可包括一氟來源，提供介於 100 至 3000 ppm 之氟化物。在一實施例中，組成物可包括一氟來源，提供介於 500 至 2000 ppm 之氟化物。

D. 增白劑

適合用於本發明之增白劑可包括適合用於口腔之任何治療上有效的試劑。適合的增白劑包括(但不限於)：二氧化鈦、過氧化氫、三聚磷酸鈉及其類似物。在一實施例中，本發明之潔牙劑組成物進一步包括一增白劑。在一實施例中，本發明之組成物進一步包括二氧化鈦。在一實施例中，可包括適當量的二氧化鈦。

E. 研磨劑

適合用於本發明之研磨劑可包括經調配不會干擾生物活性玻璃效用之任何口腔可接受的微粒試劑。適合用於本發明之研磨劑可包括(但不限於)：矽氧、正磷酸鋅、碳酸氫鈉(烘焙蘇打)、塑膠粒子、氧化鋁、水合氧化鋁、碳酸鈣、焦磷酸鈣及其混合物。矽氧研磨劑可為天然非晶矽氧(包括矽藻土)；或合成的非晶矽氧例如沉澱性矽氧；或矽膠，例如矽氧乾凝膠；或其混合物。

一般而言，適合用於本發明潔牙劑組成物之研磨劑之量，係依照本項技術中熟知的技術，由經驗決定提供清潔和拋光之可接受量。在一實施例中，本發明之潔牙劑組成物包括一研磨劑。在一實施例中，組成物包括一矽氧研磨劑。在一實施例中，矽氧研磨劑係以從 1 重量%至 30 重量%之量存在。在一實施例中，矽氧研磨劑係以從 5 重量%至 15 重量%之量存在。在一實施例中，矽氧研磨劑係以從 7 重量%至 10 重量%之量存在。

F. 口感劑

適合用於本發明之口感劑可包括在使用潔牙劑組成物期間，給予所欲的質地或其他感覺之口腔可接受的任何形式或任何量之物質。適合的口感劑可包括(但不限於)：分散性調味劑、甜味劑、唾液刺激劑及其類似物。

在可用於本文之調味劑中，包括任何能用於促進組成物口味之物質或物質之混合物。任何口腔可接受的天然或合成的調味劑皆可使用，例如調味油、風味醛類、酯類、醇類、類似物質和其組合物。調味劑包括香草、鼠尾草、牛至、荷蘭芹油、綠薄荷油、肉桂油、冬青油(水楊酸甲酯)、椒薄荷油、丁香油、月桂油、洋茴香油、尤加利油、柑橘油、包括該等衍生自檸檬、柳橙、萊姆、葡萄柚、油桃、香蕉、葡萄、蘋果、草莓、櫻桃、鳳梨等之水果油和精油、豆類和核果衍生的調味劑，例如咖啡、可可、可樂、花生、杏仁等、吸附和包膠調味劑及其混合物。提供口中香氣及/或其他感覺效果(包括清涼或溫暖效果)之成份亦涵蓋在本文的調味劑中。

此等成份包括薄荷腦、乙酸薄荷酯、乳酸薄荷酯、樟腦、尤加利油、桉樹醇、茴香腦、丁香酚、桂皮、4-(對羥基苯基)-2-丁酮(oxanone)、 α -紫羅蘭酮(alpha-irison)、丙烯基乙基癒創木酚(propenyl guaiethol)、麝香草酚(thymol)、芳荳油醇(linalool)、苯甲醛、肉桂醛、N-乙基-對-薄荷烷-3-羧胺、N,2,3-三甲基-2-異丙基丁醯胺、3-1-薄荷氧基丙-1,2-二醇、肉桂醛甘油縮醛(CGA)、薄荷酮甘油縮醛(MGA)及其混合物。一或多種調味劑係視需要以從 0.01%至 5%之總量存在，視需要在各種實施例中係從 0.05 至 2%，從 0.1%至 2.5%，及從 0.1 至 0.5%。

在用於本文的甜味劑中包括口腔可接受的天然或人工，營養性或非營養性甜味劑。此等甜味劑包括葡萄糖、聚葡萄糖、蔗糖、麥芽糖、糊精、乾燥轉化糖、甘露糖、木糖、核糖、果糖、左旋糖、半乳糖、玉米糖漿(包括高果糖玉米糖漿和玉米糖漿乾粉)、部分水解澱粉、氫化澱粉水解物、山梨醇、甘露醇、木糖醇、異麥牙酮糖醇(isomalt)、阿斯巴甜(aspartame)、紐甜(neotame)、糖精及其鹽類、蔗糖素(sucralose)、二肽基高甜味劑、環己基(代)磺醯胺酸、二氫查耳酮(dihydrochalcone)及其混合物。一或多種甜味劑存在之總量係視需要強烈地依照所選的特定甜味劑而定，但典型地係從 0.005%至 5%，視需要從 0.01%至 1%之量。

本發明組成物可視需要包含一經調配不會干擾生物活性玻璃及/或文中所詳述的鉀鹽效用，並可用於(例如)改善口



乾之唾液刺激劑。一或多種唾液刺激劑係視需要以刺激唾液有效總量存在。

G. 阻塞劑

本發明之阻塞劑包括(但不限於)生物活性玻璃、精胺酸/碳酸鈣及小粒子矽氧或組合物。如文中所用，「阻塞劑」係指任何幫助牙齒或牙齒表面再礦化之試劑，或沉積化合物於牙齒表面或其內之試劑或當施用於牙齒組織時預防及/或修復牙齒缺失處之試劑。例如，用於再礦化牙齒之生物活性玻璃如非晶的鈣化合物包括非晶磷酸鈣、非晶磷酸氟化鈣及非晶碳酸磷酸鈣。本發明之阻塞劑當施用於牙齒組織時，係預防及/或修復牙齒缺失處。

1. 生物活性玻璃

本發明之組成物一般係包括一或多種生物可接受性和生物活性玻璃。

適合用於本發明中之生物可接受性和生物活性玻璃包括(但不限於)能形成本發明羥基碳酸磷灰石層之無機玻璃物質。在一實施例中，本發明之潔牙劑組成物包括生物活性和生物可接受性玻璃。在一實施例中，組成物包括磷矽酸鈣鈉。在一實施例中，組成物包括從 1.0 重量%至 20 重量%之量的磷矽酸鈣鈉。在一實施例中，組成物包括從 5.0 重量%至 15 重量%之量的磷矽酸鈣鈉。在一實施例中，組成物包括 10 重量%之量的磷矽酸鈣鈉。

適合的生物可接受性和生物活性玻璃可具有下列組成物，包括：從 40 重量%至 86 重量%的二氧化矽(SiO_2)；從 0

重量%至 35 重量%的氧化鈉(Na_2O)；從 4 重量%至 46 重量%的氧化鈣(CaO)；及從 1 重量%至 15 重量%的氧化磷(P_2O_5)。較佳地，該生物可接受和生物活性玻璃包括：從 40 重量%至 60 重量%的二氧化矽(SiO_2)；從 10 重量%至 30 重量%的氧化鈉(Na_2O)；從 10 重量%至 30 重量%的氧化鈣(CaO)；及從 2 重量%至 8 重量%的氧化磷(P_2O_5)。氧化物可以固體溶液或混合的氧化物或以氧化物之混合物存在。適合用於本發明之示例的生物可接受性和生物活性玻璃包括諾華敏(NovaMin[®])，其具有包括 45 重量%的二氧化矽、24.5 重量%的氧化鈉、6 重量%的氧化磷和 24.5 重量%的氧化鈣之組成物。

在一實施例中，適合的生物可接受性和生物活性玻璃之組成物除了氧化矽、氧化鈉、氧化磷和氧化鈣外，亦可包括： CaF_2 、 B_2O_3 、 Al_2O_3 、 MgO 和 K_2O 。在特定的實施例中， CaF_2 之範圍係從 0 重量%至 25 重量%。較佳的 B_2O_3 之範圍係從 0 重量%至 10 重量%。較佳的 Al_2O_3 之範圍係從 0 重量%至 4 重量%。較佳的 MgO 之範圍係從 0 重量%至 5 重量%。較佳的 K_2O 之範圍係從 0 重量%至 8 重量%。

生物可接受性和生物活性玻璃之「有效」量為在所施予該活性物的人類或較低等的動物對象中，足以具有所欲的治療或預防效用之量，當用於本發明方法中無不當的有害副作用(例如毒性、刺激性或過敏反應)，具等量的合理利益/風險比率。特定的有效量將隨此等因素如所欲治療之特定症狀、

該對象的生理狀況、共同療法之性質(若有的話)、所用的特定活性物、特定劑型、所用的載劑及所欲的劑量療法而不同。

本發明之生物活性玻璃提供與牙齒結構交互作用之有效的物質。本發明之生物相容性玻璃為不會引起有害的免疫反應之物質。

根據本發明，已發現特定粒子大小之生物活性玻璃對於治療上述症狀特別有用。特別是混合小粒子和非常小粒子之本發明組成物得到令人驚奇的結果。在特定的實施例中，例如組成物之生物活性玻璃部分包括能與牙齒結構結合之小粒子(例如低於90微米)以及更小的粒子(例如低於10)組合使用，這些粒子中較大者黏附於牙齒結構並作為離子儲存，同時較小的粒子能進入並駐留在各種牙齒結構表面不規則處之內部。

在一實施例中，適合用於本發明之生物可接受和生物活性玻璃為微粒狀、非連結的生物活性玻璃。在一實施例中，該玻璃具有低於90 μm 之粒子大小範圍。在一實施例中，該玻璃具有低於70 μm 之粒子大小範圍。在一實施例中，該玻璃具有低於50 μm 之粒子大小範圍。在一實施例中，該玻璃具有低於40 μm 之粒子大小範圍。在一實施例中，該玻璃具有低於30 μm 之粒子大小範圍。在一實施例中，該玻璃具有低於20 μm 之粒子大小範圍。在特定的實施例中，組成物的生物活性玻璃部分之粒子大小係低於20、10、5、4、3、2、1微米。

在特定的實施例中，這些粒子中較大者(例如低於 90 微米至低於 20 微米)係提供額外的鈣和磷之儲存，而使得由小粒子(例如低於 20 微米至低於 1 微米)開始的磷酸鈣層之礦化或沉積可以持續。在本發明特定的實施例中，額外的鈣和磷可過濾至所有的牙齒結構以及粒子中，使其適於黏附至牙齒結構(例如牙本質小管)表面不規則物的內部或開口。此依次使整個反應持續以及使這些粒子中較小者繼續成長，而這些粒子係駐留在此等表面不規則物的開口處之內部或其上並可有效地覆蓋或填充表面的不規則處。因為較小的粒子相對具較高的表面積而快速地消耗其離子，所以此過量的鈣和磷離子濃度讓這些較小的粒子的反應得以進行。這些較大的粒子將緩慢反應並更慢釋出其離子成為一較長期的效應。再者，這些較大的粒子將會機械式清除牙齒表面開口各種表面不規則處，讓小粒子進入並與表面不規則物起反應。

此效應對各種的應用非常有利。例如，防止齲蝕或蛀蝕，本發明組成物能穿透入最小的表面不規則處的深處及接受鄰近較大粒子之離子持續的供應，而使得在消耗其儲存的離子供應後能成長。此對於封閉凹洞和裂縫亦非常有用，並可得到更有效及持久的封口。

這些小管的閉塞使得，例如牙周手術後之過敏量顯著的減少。在特定的實施例中，係使用直徑低於二微米及大於 45 微米的粒子之混合物。已發現此組合產生特別有效的組成物。

在特定的實施例中，生物可接受性和生物活性玻璃係涵蓋包括下列重量比組份之玻璃組成物：

成份	重量%
SiO ₂	40-60
CaO ₂	10-30
Na ₂ O	10-35
P ₂ O ₅	2-8
CaF ₂	0-25
B ₂ O ₃	0-10

在特定的實施例中，下列組成份以重量百分比計係涵蓋一生物活性玻璃：

成份	重量%
SiO ₂	40-60
CaO ₂	10-30
Na ₂ O	10-35
P ₂ O ₅	2-8
CaF ₂	0-25
B ₂ O ₃	0-10
K ₂ O	0-8
MgO	0-5

在各種實施例中，生物活性玻璃係以 1 重量%至 35 重量%、5 重量%至 30 重量%、10 重量%至 25 重量%、15 重量%至 20 重量%及 20 重量%之量存在於組成物中。

2.精胺酸碳酸氫鹽/碳酸鈣

在特定的實施例中，阻塞劑包括精胺酸碳酸氫鹽、胺基酸複合物及碳酸鈣粒子。在特定的實施例中，精胺酸碳酸氫鹽/碳酸鈣為一研磨劑。在特定的實施例中，精胺酸碳酸氫鹽/碳酸鈣複合物創造一個鹼性的環境而更進一步提高粒子之黏附。

在特定的實施例中，精胺酸碳酸氫鹽/碳酸鈣組成物可對抗牙齒齲蝕中牙齒礦物質流失及牙齒過敏。在其他的實施例中，這些精胺酸碳酸氫鹽/碳酸鈣組成物能中和酸產生及再礦化牙齒結構。

在各種實施例中，精胺酸碳酸氫鹽/碳酸鈣係以 1 重量%至 35 重量%、5 重量%至 30 重量%、10 重量%至 25 重量%、15 重量%至 20 重量%及 20 重量%之量存在於組成物中。

3. 小粒子矽氧

在特定的實施例中，阻塞劑包括矽氧，在特定的實施例中，為小粒子矽氧。近幾年廣泛用於牙科領域的複合修復材料需具有下列特性。在特定的實施例中，小粒子矽氧包括具有 $0.01\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 、 $0.1\mu\text{m}$ 至 $50\mu\text{m}$ 、 $1\mu\text{m}$ 至 $10\mu\text{m}$ 及 $5\mu\text{m}$ 或其組合之平均粒子大小的超細粒子。

此外，小粒子矽氧的存在係作為 pH 緩衝劑，使調配物具有 ISO 標準可接受的 pH 範圍並提供額外的阻塞利益。在活體外滯留和牙本質傳導的研究中顯示，當與先前的消費者和臨床的試驗對照產品相較時，其對滯留性、降低牙本質液流量以及酸阻抗性有顯著的改善。

在各種實施例中，小粒子矽氧係以 1 重量%至 35 重量%、5 重量%至 30 重量%、10 重量%至 25 重量%、15 重量%至 20 重量%及 20 重量%之量存在於組成物中。

H.其他活性劑

在一些實施例中，本發明組成物可視需要包括可用於預防或治療口腔的硬組織和軟組織症狀和病症，或預防和治療生理症狀和病症之其他活性物質。在一些實施例中，此活性劑為可用作整體或部分治療或預防非口腔病症之「全身性活性劑」。在一些實施例中，此活性劑為可用作治療或預防口腔(例如牙齒、牙齦或其他口腔的硬組織和軟組織)病症或提供美妝利益之「口腔照護活性劑」。在用於本文的口腔照護活性劑中係包括增白劑、抗齲蝕劑、酒石控制劑、抗菌斑劑、牙周活性劑、研磨劑、口氣清新劑、牙齒去敏劑、唾液刺激劑及其組合物。

在一些實施例中，本發明組成物可視需要包括一經調配不會干擾生物活性玻璃及/或文中所詳述的鉀鹽效用之抗菌劑。抗菌劑之實例包括但不限於三氯沙、十六烷基氯化吡錠及其組合物。

在一些實施例中，本發明組成物包含一經調配不會干擾生物活性玻璃及/或文中所詳述的鉀鹽效用之營養素。適合的營養素包括維生素、礦物質、胺基酸及其混合物。維生素包括維生素 C 和 D、硫胺素、核黃素、泛酸鈣、菸鹼酸、葉酸、菸鹼醯胺、吡哆醇、氰鈷素、對-胺基苯甲酸、生物類黃酮及其混合物。營養補充物包括胺基酸(例如 L-色胺酸、

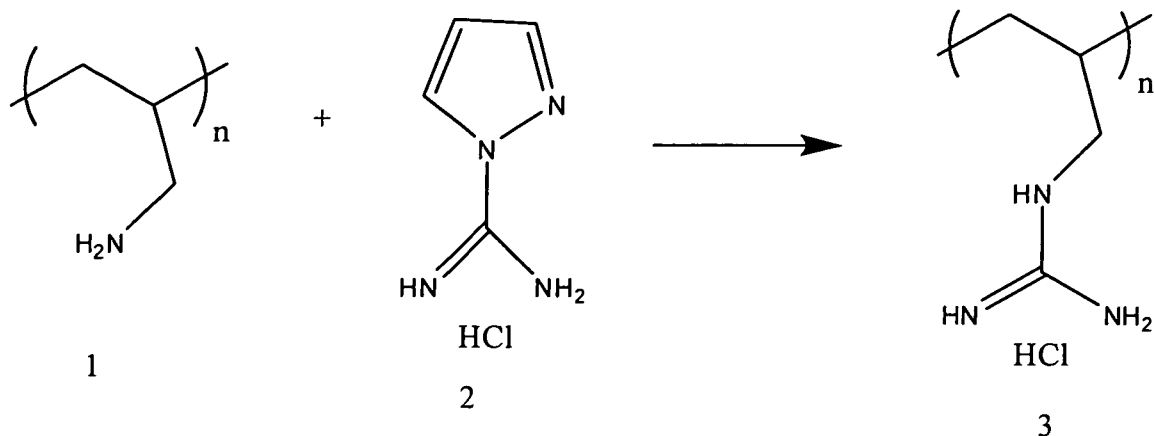
L-離胺酸、甲硫胺酸、蘇胺酸、左旋肉鹼(levocarnitine)及 L-肉鹼)、促脂物(例如膽鹼、肌酸醇、甜菜鹼和次亞麻油酸)及其混合物。

在一些實施例中，本發明組成物亦可包含抗斑劑。適合的抗斑劑可包括但不限於：羧酸、胺基羧酸化合物、膦乙酸、聚乙烯吡咯酮及其類似物。抗斑劑可併入潔牙劑組成物中或可以一分開的組成物來提供，於潔牙劑後使用。

在一些實施例中，本發明組成物亦可包含一促進生物玻璃之表面沉積/滯留及任何使 HAP 沉積之試劑，其包括(但不限於)Gantrez、牙釉蛋白(amelogenin)、乳蛋白(酪蛋白)、幾丁聚醣(chitosan)、普拉卡 L1220(pluracare L1220)(環氧乙烷/環氧丙烷共聚物)、波利歐斯(polyox)、PVP、甲基丙烯酸酯、蟲膠、精胺酸及其組合物。

III. 製備含多胍化合物之口腔用組成物之方法

聚胍化合物之合成可經由多胺之修飾作用以任何本項技術中一般技術者所知之方法來完成。一級胺基團轉變為胍基團可於高效率、溫和、水性條件下進行。在一些實施例中，製備本發明之口腔用組成物之方法首先包括，如流程 1 所述，選擇至少一種含一級胺之聚合物。



流程 1

在一些實施例中，含一級胺之聚合物為幾丁聚糖、聚烯丙基胺、聚乙酰胺、聚胺基烷基丙烯醯胺、聚乙炔咪唑、聚胺基烷基(甲)丙烯酸酯、聚伸乙亞胺、聚離胺酸、聚鳥胺酸化合物及其組合物。在一些實施例中，製備本發明口腔用組成物之方法下一步係包括將該聚合物上的一級胺基團轉變為胍基團。

在一些實施例中，製備本發明口腔用組成物之方法然後包括以一定量的相對離子溶液於形成聚胍相對離子複合物之條件下進行滴定。在一些實施例中，製備本發明之口腔用組成物進一步包括以一定量的鈣來源，於形成聚胍鈣相對離子複合物之條件下滴定該聚胍相對離子複合物。

IV. 預防或治療牙周病和齲蝕之方法

本發明亦係涵蓋預防或治療牙周病和齲蝕之方法，其包括將一治療上有效量之含聚胍化合物或其鹽的口腔用組成物遞送至口腔中。如文中所用，如本發明所定義治療上有效量之口腔用組成物為一能預防或治療牙周病和齲蝕之量的口腔用組成物。在一些實施例中，治療上有效量為一能降低

或中和牙斑所產生的酸(為碳水化合物代謝之結果)之量。在一些實施例中，治療上有效量為一能降低牙齒琺瑯質、牙本質和牙骨質去礦化之量，藉由質量作用或支援再礦化作用提供鈣用以抑制牙齒溶解。在一些實施例中，本發明之口腔用組成物可施用於口腔而不會去鈣化或其他損害牙齒琺瑯質。

在一些實施例中，將活性成份定向口腔上皮組織之方法包括將一治療上有效量之本發明口腔用組成物遞送至口腔中。在一些實施例中，將抑菌或殺菌物質沉積在口腔表面之方法，其中該物質在刷洗或清洗後長期續存，包括將一治療上有效量之本發明口腔用組成物遞送至口腔中。在一些實施例中，延遲或防止牙齒齲蝕之方法包括將一治療上有效量之本發明口腔用組成物遞送至口腔中。在一些實施例中，治療或預防牙齒敏感之方法包括將一治療上有效量之本發明口腔用組成物遞送至口腔中。

在另一方面，治療、降低或預防牙齒敏感之方法包括將一治療上有效量之本發明口腔用組成物遞送至口腔中，而使得組成物以將一部分組成物導入牙本質小管開口處之方式與牙齒表面接觸。在一實施例中，一部分的組成物進入牙本質小管，其中已進到牙本質小管的組成物有效地堵塞(亦即「阻塞」)牙本質小管，使其抑制或促進特定物質、礦物質、離子、化合物及其類似物通過，而產生牙齒去敏感化。在一些實施例中，堵塞牙本質小管之方法包括將一治療上有效量之本發明口腔用組成物遞送至口腔中。在一些實施例中，治療齲蝕病灶之方法包括將一治療上有效量之本發明口腔用

組成物遞送至口腔中。在一些實施例中，鈣化暴露的牙髓之方法包括將一治療上有效量之本發明口腔用組成物遞送至口腔中。在一些實施例中，鈣化牙基或所有牙齒凹洞和裂縫之方法包括將一治療上有效量之本發明口腔用組成物遞送至口腔中。

實例

實例 1-含阻塞劑及鉀鹽之單管牙膏產品，其提供較佳的牙齒敏感舒緩

本發明一說明性實施例係涵蓋包括一或多種阻塞劑和一或多種鉀鹽之單管牙膏產品。在一說明性的實施例中，為了使舒緩傳遞較快，單管技術係將快速阻塞劑，例如生物活性和生物可接受性玻璃(例如諾華敏(Novamin))與鉀鹽混合所製。已發現，含鉀之非水性的生物活性和生物可接受性玻璃調配物在體外提供顯著的阻塞。

在另一說明性的實施例中，生物活性和生物可接受性玻璃(例如諾華敏)調配物令人意外的發現，藉由添加市售的小粒子的矽氧(例如 Sorbosil AC-43)而具有額外的阻塞利益。

進行活體外劑量反應研究，以測定對快速阻塞最適合的生物活性和生物可接受性玻璃(例如諾華敏)之量。製備含 5%、7.5%和 10%之生物活性和生物可接受性玻璃(例如諾華敏)的產品。於刷洗 6 和 10 次後以共軛焦顯微鏡評估產品。處理 6 次後，10%生物活性和生物可接受性玻璃(例如諾華敏)調配物顯示明顯的阻塞，而處理 10 次後，所有的生物活性

和生物可接受性玻璃(例如諾華敏)量皆提供顯著的阻塞。參見圖 1。

為了使六次處理之 5%生物活性和生物可接受性玻璃(例如諾華敏)阻塞作用增長，於活體外進行添加矽氧(例如 Ineos AC43 矽氧)效用之研究。如圖 1 共軛焦顯微鏡影像所示，添加 9%矽氧(例如 Ineos AC43 矽氧)明顯地增進了經六次處理者之阻塞作用。

二個前導系統之酸阻抗性係於活體外進行評估。將經 6 次處理之牙本質培養皿浸入可樂(Coke Classic)中 1 分鐘。影像係如圖 2 所示。二個系統皆顯示對酸試驗具顯著阻抗性。

將各種膠加到非水性甘油基底的調配物中以增加實體和防止分離。在特定的實施例中，羧甲基纖維素提供最佳的整體口感。卡波姆(Carbopol)提供實體，但在在特定的實施例中係給予黏膩感。將調配物最適化。所有前導調配物在 40°C、4 星期皆為安定的。

10%諾華敏/20% Pluraflo/CMC(無 KCl)

10%諾華敏/3.75% KCL/CMC

5%諾華敏/3.75% KCL/9% AC43/CMC

實例 2

下表 1 中所說明的為以 10%諾華敏(Novamin)牙膏及習用的非阻塞性矽氧牙膏對照組之傳導數據以及共軛焦雷射顯微鏡影像，其顯示諾華敏的劑量反應以及 AC43 矽氧之增長效應。結果之圖式說明係如圖 3 所示。

表 1：以文中所揭示的組成物處理後之傳導數據



平均傳導				
處理	下降 %		下降 %	
次數	諾華敏 10%	stdev	對照阻	stdev
0	0.00	0.00	0.00	0
1	44.03	28.08	26.05	16.87
2	55.17	17.74	44.64	38.75
3	60.63	15.21	41.19	34.54
4	61.67	14.19	36.92	20.45
5	63.33	13.41	38.35	16.8
6	71.94	8.19	41.73	16.54
7	72.95	9.19	36.63	16.77
8	76.02	11.07	41.40	14.13
9	81.57	11.90	37.63	12.44
10	84.30	11.21	37.17	15.99

本發明不欲以實例中所揭示的特定實施例限制其範圍，而是希望作為本發明一些方面之說明，且功能上相等之任何的實施例，皆在本發明之範圍內。實際上，除了文中所顯示的和描述的之外，各種本發明之修正對熟習本項技術者為顯見的並希望落在所附的申請專利範圍內。

就已引述的任何參考文獻，其整體揭示文係以引用的方式併入本文中。

【圖式簡單說明】

圖 1 係描繪使用文中所揭示的組成物阻塞牙本質小管之一系列的影像。

圖 2 係描繪以文中所揭示的組成物處理後，牙齒表面酸阻抗性之一系列影像。

圖 3 係描繪經對照的組成物及文中所揭示的組成物處理所測量的牙齒傳導之比較圖。上方線代表含生物活性玻璃之樣本而下方線代表對照組。

公告本

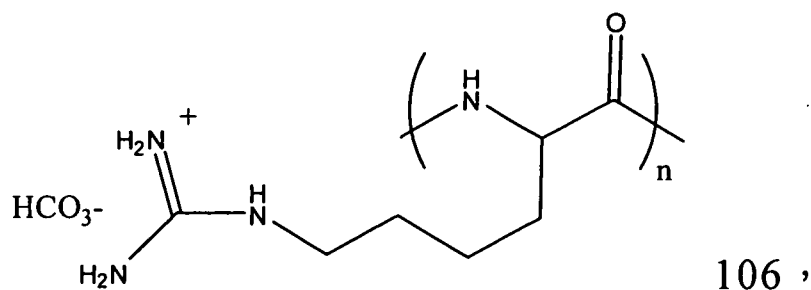
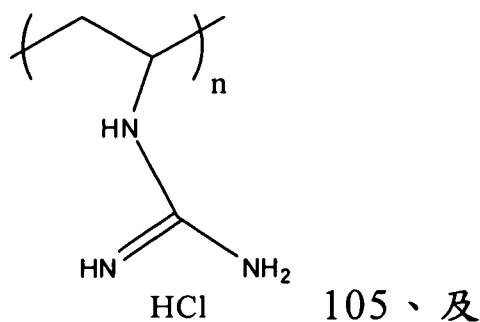
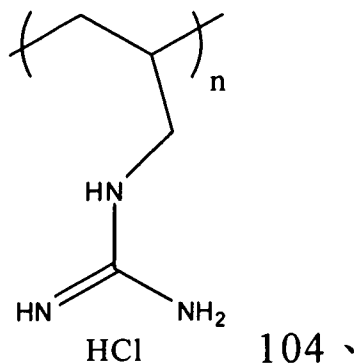
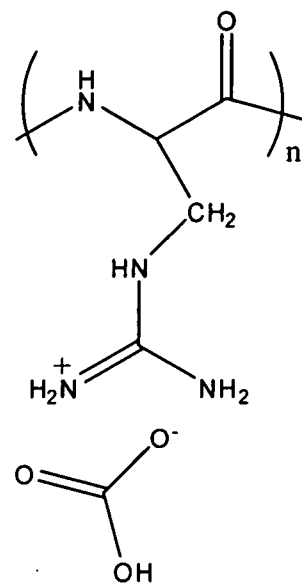
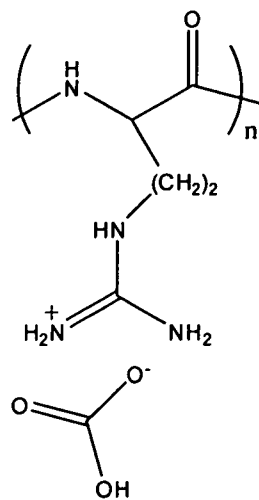
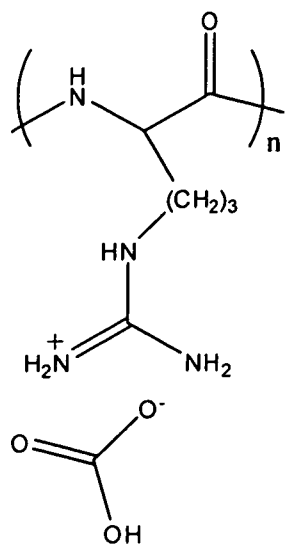
104年9月30日 修正
補充

專利申請案第 99115608 號
ROC Patent Appl. No. 99115608
修正後無劃線之申請專利範圍中文本－附件(二)
Amended Claims in Chinese－Encl.(II)
(民國 104 年 9 月 30 日送呈)
(Submitted on September 30, 2015)

七、申請專利範圍：

1. 一種口腔用組成物，其包括

a. 一種聚脲化合物，其選自下列所組成之群組：



其中：

n 代表介於 2 至 5,000 之整數；且

b. 一口腔可接受之載劑；

- c. 一生物可接受玻璃組成物，其包含 40-60% SiO_2 、10-30% CaO 、10-35% Na_2O 、2-8% P_2O_5 、0-25% CaF_2 及 0-10% B_2O_3 ；及
 - d. 一小粒子矽氧，其具有 0.01 μm -100 μm 之平均粒子大小。
- 2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步包括一鈣鹽。
 - 3. 如申請專利範圍第 2 項之組成物，其中該鈣鹽為碳酸鈣、磷酸二氫鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、氟化磷、單氟磷酸鈣、焦磷酸鈉鈣、月桂酸鈣、棕櫚酸鈣及其組合物。
 - 4. 如申請專利範圍第 3 項之組成物，其中該鈣鹽為碳酸鈣。
 - 5. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，進一步包括一磷來源。
 - 6. 如申請專利範圍第 5 項之組成物，其中該磷來源為由下列組成之群中選出之植酸鹽或植酸：三磷酸肌醇(IP3)、四磷酸肌醇(IP4)、五磷酸肌醇(IP5)、六磷酸肌醇(IP6)及其組合物。
 - 7. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該口腔用組成物為牙齒照護產品、食品及口香糖。
 - 8. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其用於將活性成份定標於口腔上皮組織。
 - 9. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其用於在刷洗或清洗後長期持續將抑菌或殺菌物質沉積在口腔表面。
 - 10. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其用於延遲或防止牙齒齲蝕。

11. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其用於治療或預防牙齒敏感。
12. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其用於堵塞牙本質小管。
13. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其用於治療齲蝕病灶。
14. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其用於鈣化暴露的牙髓。
15. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其用於鈣化牙基或所有牙齒凹洞和裂縫。

八、圖式：

公告本

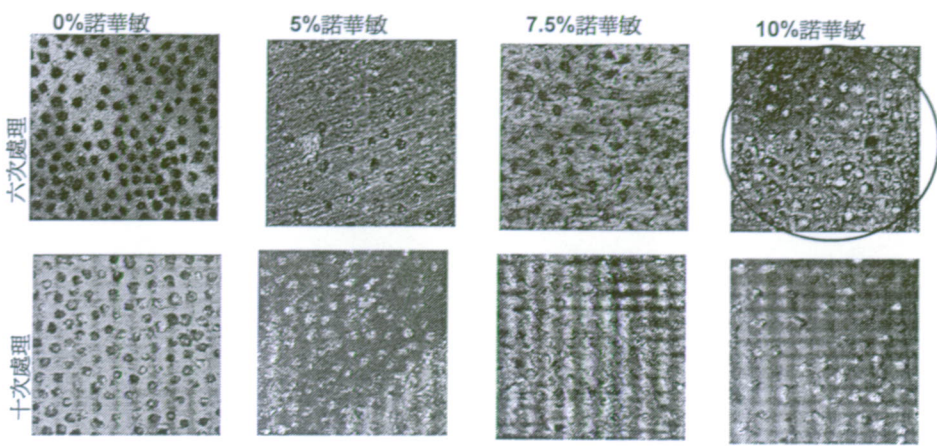


圖 1

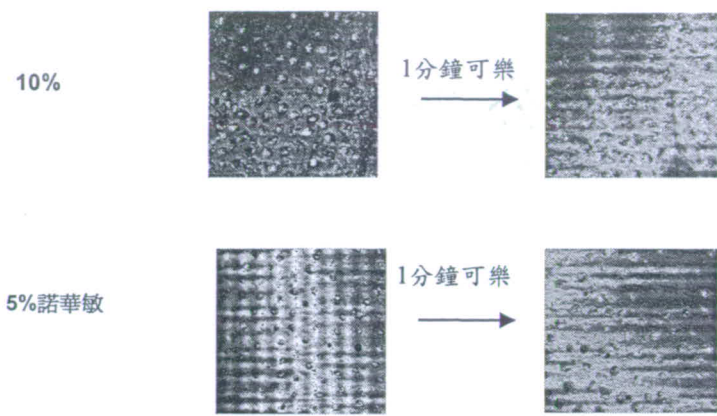


圖 2

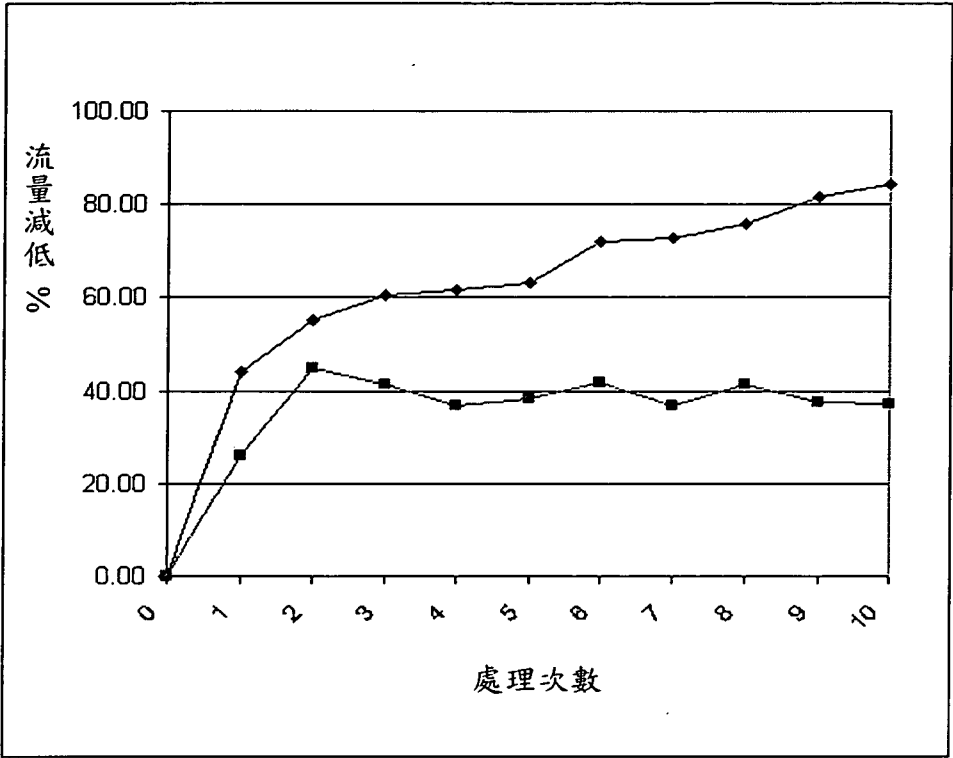


圖 3