



(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 I376237B1

(45) 公告日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 11 日

(21) 申請案號：098103776

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 06 日

(51) Int. Cl. : A61K8/44 (2006.01)

A61K8/20 (2006.01)

A61Q11/00 (2006.01)

(30) 優先權：2008/02/08 美國

61/027,425

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

美國

(72) 發明人：科莉 瑞尼希 KOHLI, RAJNISH (GB)；羅賓森 理查 ROBINSON, RICHARD

(US)；普倫西比 麥克 PRENCIPE, MICHAEL (US)；蘇利文 理查 SULLIVAN,

RICHARD J. (US)

(74) 代理人：林秋琴；何愛文

(56) 參考文獻：

WO 00/078270A1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 15 頁

(54) 名稱

牙齒封閉劑

TOOTH SEALANT

(57) 摘要

本發明提供一種治療敏感性牙齒的方法，其包含有將一包含鹼性胺基酸的封閉劑組成物貼附至一個人的牙齒並且容許該鹼性胺基酸隨著時間而被緩慢地釋放以降低慢性和/或急性牙齒敏感性與組成物以及使用的方法。

The invention provides a method of treating sensitive teeth comprising attaching a sealant composition comprising a basic amino acid to a person's tooth and allowing the basic amino acid to be slowly released over time in order to reduce chronic and/or acute tooth sensitivity together with compositions and methods of use.

六、發明說明：

本申請案主張於 2008 年 2 月 8 日提出申請之美國序號 61/027,425 的利益，其內容被併入此處以作為參考資料。

【發明所屬之技術領域】

5 本發明是有關於包含呈游離或鹽形式之鹼性胺基酸的牙齒封閉劑組成物，該牙齒封閉劑組成物可以被用來幫助預防牙齒的去礦物質作用(demineralization)、減輕病患的牙齒的疼痛和/或敏感性，並且提供其他的益處。封閉劑可包括聚合性包衣(polymeric coatings)、塗漆(varnish)以及泡體
10 (foams)以塗覆牙齒和/或牙齒裝置歷時延長的期間。

【先前技術】

15 齲齒(dental caries)是由細菌造成的一個牙齒的去礦物質作用所構成。在齲齒的早期，一個白點在牙齒上生成並且若該疾病沒有被停止與反轉，琺瑯面(enamel surface)瓦解以形成一個病灶。這可能接著造成蛀蝕(decay)並且最後一個毀壞的牙齒。已知齲齒的發展可以藉由各種不同因素
20 (諸如飲食以及口腔衛生方法、抗微生物治療與將氟提供至牙齒)而被降低。

20 牙齒敏感性也是一個侵襲孩童以及成人的常見問題。一般而言，牙齒敏感性可能是由齒齦萎縮(gingival recession)、因為腐蝕或磨損的齒質暴露(dentine exposure)，或包括牙根整平術(root planning)的牙周手術(periodontal surgery)所致。這樣的情況讓組織的齒質小管(dentinal

tubules)易感於因為化學品、細菌、機械或熱刺激(stimuli)的刺激(irritation)。刺激的實例包括熱、冷以及甜食。咸信牙齒敏感性是牙髓的神經末梢受到通過被露出之齒質小管的流體(fluid flow)刺激的結果。

5 針對減輕與敏感性牙齒有關的疼痛的治療通常已被聚焦在阻斷接近齒質小管以預防會造成疼痛以及敏感性的刺激。許多治療已被發展出，其包括應用被設計成充填(plug)要不然就是封住齒質小管歷時一段限定時間的無機或有機組份。此類治療的一個缺點是正常的習慣(諸如吃特定的食物
10 (例如具有一高的酸含量的食物)或刷牙可能會讓治療無效)。近來，試驗已揭示在嘴巴內增加的氟水準也可能被用作為針對牙齒敏感性的一種治療(Toumba and Andreadis)。

 有關於針對預防齲齒來投氟的現有方法包括飲用水的加氟(fluoridation)、氟錠的攝食、將氟併入漱口水、牙膏以及食物中、氟化物溶液、凝膠與塗漆的局部使用，以及最近地將氟化物併入牙科材料與裝置中。
15

 證據支持頻繁地使用相對低濃度的氟離子供預防齲齒以及治療敏感性牙齒的觀念。一個持續的並且受控制的釋放投遞系統可以幫助達到這個目標。

20 精胺酸以及其他鹼性胺基酸已被提議供使用在口腔護理(oral care)中並且咸信在對抗齲齒形成與牙齒敏感性上具有顯著的益處。然而，組合這些鹼性胺基酸加上具有口腔護理益處的礦物質(例如氟化物與鈣)來形成一個具有可接受的長期安定性之口腔護理產物已被證實是具有挑戰性

的。部分是因為未被提出的配方障礙而部分是因為精胺酸在該技藝中已被普遍看成是氟化物的一個潛在替代物而非一種共活化劑(co-active)，只有較少的動機去作出含有精胺酸以及氟化物這兩者的口腔護理產品。額外的障礙可能是由添加一抗微生物劑所致。商業上可使用之以精胺酸為主的牙膏(諸如 ProClude®與 DenClude®)，例如含有精胺酸碳酸氫鹽以及碳酸鈣，但不是氟化物也不是任何抗微生物劑。

【發明內容】

在一具體例中，本發明提供一種牙齒封閉劑組成物，其包含呈游離或鹽形式的鹼性胺基酸(BAA)。該封閉劑組成物可額外地包含有氟化物。該 BAA 較佳地是精胺酸，呈游離或口服地可接受的鹽形式。

在另一具體例中，本發明是有關於一種使用在封閉劑組成物中呈游離或鹽形式的鹼性胺基酸(BAA)來治療敏感性牙齒的方法，較佳地是在氟化物的存在下。該方法涉及：
(1)將 BAA-釋放封閉劑組成物貼附至一個人的牙齒；以及(2)容許 BAA 隨著時間而被緩慢地釋放以降低慢性和/或急性牙齒敏感性。較佳地，該封閉劑亦有如一氟化物釋放組成物般地作用。因為該方法有賴於 BAA 釋放至口腔中，該方法亦藉由預防去礦物質作用並且維持強健的琺瑯質來預防與齲齒有關之將來疼痛。

本發明進一步提供增進口腔健康的方法，其包含有使用一包含 BAA 的牙齒封閉劑組成物(例如由一個有需要的個體)來

- a. 減少或抑制齲齒的形成，
- b. 減少、修復或抑制早期琺瑯質損害，
- c. 減少或抑制牙齒的去礦物質作用並且增進再礦物質作用，
- 5 d. 減少牙齒的過敏性(hypersensitivity)，
- e. 減少或抑制齒齦炎(gingivitis)，
- f. 增進口中疼痛或傷口的痊癒，
- g. 減少產酸細菌的水準，
- h. 增加精胺酸分解細菌(arginolytic bacteria)的相對水
10 準；
- i. 抑制口腔中微生物生物膜(biofilm)形成，
- j. 在糖挑戰(sugar challenge)之後增加和/或維持牙菌
斑(plaque) pH 在至少 pH 5.5 的水準，
- k. 減少牙菌斑累積，
- 15 l. 治療口腔乾燥，
- m. 美白牙齒，
- n. 增強全身性健康，包括心血管健康，例如，藉由降
低經由口腔組織之針對全身性感染的可能性，
- o. 減少牙齒的侵蝕，
- 20 p. 免疫牙齒以對抗齲齒菌(cariogenic bacteria)，和/或
- q. 清潔牙齒與口腔。

本發明進一步提供 BAA 在製造一牙齒封閉劑上的用途，例如供使用於治療敏感性牙齒的方法，或在上面所述方法中的任一者。

除了 BAA 釋放封閉劑組成物在預防齲齒上所可能具有的任何功效之外，該封閉劑組成物可以被用於減輕牙齒的疼痛和/或敏感性。該等組成物可以被貼附至牙齒以提供緩慢-BAA 釋放裝置供釋放 BAA 至一個體的唾液中。

5 該組成物在口中環境之下的每日溶解率(daily dissolution rate, DDR)可以是範圍從每日大約 0.1 至大約 100 %。該封閉劑組成物所需的 DDR 將視所需要的 BAA 釋放持續期間而定。舉例來說，若該組成物需要釋放一 BAA 超過一段長的期間(諸如 1-2 年)，該 DDR 較佳地是大約 0.1 至大約 0.5 %。然而，若 BAA 僅需被釋放歷時一段較短的期間(諸如幾小時、幾天、幾週或幾個月)，一個較快釋放的封閉劑可以被使用，例如具有高達大約 100 %的 DDR。

10 依據“牙齒封閉劑組成物(dental sealant composition)”被意指一種貼附至牙齒的組成物。該等組成物可以被應用有如一噴霧劑(spray)，例如使用一烴推進劑(hydrocarbon propellant)。另擇地，該等組成物包含有一適用於塗佈在牙齒上的聚合物或塗漆。另擇地，該等組成物可以被併入牙科水泥(dental cement)或填充材料中。舉例來說，該等組成物可以被貼附至一牙齒，例如使用標準的牙科水泥而被貼附至後白齒或有如一供添加至牙科材料的粉末(諸如牙科汞齊)，藉此提供補充一 BAA 釋放至唾液來輔助預防或減少齲齒的方法。該粉末可以被包括在一些其他的牙科材料(諸如加強黏合的裂縫封閉樹脂或複合黏合材料以及齒列矯正器具中的托架)中。粉末應用可以使用具有一比那些被

直接地貼附至牙齒者還低的 DDR 的封閉劑組成物，例如具有一 DDR 為大約 0.1 至大約 1 %。

本發明的這些以及其他益處、優點以及特性將從下列說明以及隨附的申請專利範圍而變得更為清楚，或可以被

5

有如之後所述本發明的實施而被獲知。

較佳具體例的詳細說明

本發明方法涉及將一 BAA 釋放封閉劑組成物貼附至一個人的牙齒，或一牙齒器具(諸如一假牙)，並且接著容許一 BAA 隨著時間而被緩慢地釋放以降低慢性和/或急性牙齒敏感性。依據一較佳的具體例，該 BAA 釋放封閉劑組成物包含有大約 5 至大約 75 重量百分比的 BAA 以及大約 5

10

至大約 30 重量百分比的氟。

緩慢-釋放 BAA 裝置一貫地升高口腔內唾液 BAA 水準歷時高達 2 年或更長的期間，並且現在亦似乎在兩週內完全地緩解齒質敏感性的症狀，而在成人體內維持該益處歷時高達 6 個月或更長。個體報導他們的齒質敏感性的完全緩解。沒有不良事件被報導或觀察到。就牙菌斑的增加以及牙齦指數(gingival index)上有些許增加的趨勢，但是這沒有顯著性。

15

20

可以被使用在本發明之組成物以及方法中的鹼性胺基酸不僅包括天然存在的鹼性胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸，以及組胺酸)，亦包括任何在分子中具有一羧基基團與一胺基基團的鹼性胺基酸，它是水溶性的並且提供一具有一 pH 為 7 或更高的水溶液。

因此，鹼性胺基酸包括，但不限於精胺酸、離胺酸、瓜胺酸、鳥胺酸、肌酸、組胺酸、二胺基丁酸、二胺基丙酸、它們的鹽類或它們的組合。在一特定的具體例中，該等鹼性胺基酸是選自於精胺酸、瓜胺酸以及鳥胺酸。

5 在某些具體例中，該鹼性胺基酸是精胺酸，例如 1-精胺酸，或它的一鹽類，例如精胺酸碳酸氫鹽、精胺酸磷酸鹽，或精胺酸鹽酸鹽。

本發明之組成物被意欲供用於消費並且因此使用於本發明中的鹽類就此類的使用而言在所提供之數量與濃度上來說應該是安全的。適當的鹽類包括在該技藝中已知為藥學上可接受的鹽類通常被認為在所提供的數量與濃度上是生理學上可接受的。生理學上可接受的鹽類包括那些衍生自藥學上可接受的無機或有機酸或鹼，例如藉由形成一生理學上可接受的陰離子之酸而被形成的酸式加成鹽(例如，鹽酸鹽或溴鹽)，以及藉由形成一生理學上可接受的陽離子而被形成的鹼式加成鹽(例如那些衍生自鹼金屬(諸如鉀與鈉)或鹼土金屬(諸如鈣與鎂)者)。生理學上可接受的鹽類可以使用該技藝中已知的標準操作程序而被獲得，例如，藉由將一充分的鹼性化合物(諸如一胺)與一適當的酸反應而提供一生理學上可接受的陰離子。

BAA 的濃度將隨著配方而改變。在一具體例中，該 BAA (鹽的數量被表示成游離鹼的重量)是 1 - 40 % 以配方的重量計，例如 5 - 20 %，例如大約 10 %。

本發明之組成物可額外地包含有氟化物。代表性的氟

化物離子來源包括，但不限於，氟化錫、氟化鈉、氟化鉀、一氟磷酸鈉、氟矽酸鈉、氟矽酸銨、氟化胺、氟化銨，以及它們的組合。在某些具體例中，該氟化物離子來源包括氟化錫、氟化鈉、一氟磷酸鈉還有它們的混合物。在一特定的具體例中，該氟化物來源是氟化鈉或一氟磷酸鈉。該氟化物可以有如在傳統牙齒封閉劑中所使用般呈有效數量而存在於該配方中，例如高於典型地被使用在牙膏中者。例如，它可以呈一為大約 2,500 ppm 至大約 250,000 ppm (被表示為氟化物離子的水準)的數量而存在，或呈一為 2 - 25 % 的數量，例如至少 12 %，例如 15 - 25 % 以該組成物的重量計。

該等組成物可額外地包含有一抗微生物劑，諸如三氯沙(triclosan)，或一抑制細菌之貼附的藥劑。

有如在通篇中所使用的，範圍是有如用以描述各個以及每一個在該範圍內之數值而被簡略地表示。任一個在該範圍內的數值可以有如該範圍的邊界而被選定。此外，所有在此所引用的參考資料以它們的整體被併入以作為參考資料。於一在本揭示內容的定義與一所引用之參考資料者的衝突的情況下，本揭示內容為支配的。被理解的是，當配方被描述時，它們可以依據它們的成分而被描述，有如在該技藝中為通常者，儘管這些成分在它被製造、儲存並且使用時可能與該實際配方中的一個另一者反應，並且此等產品被意欲受到所述配方涵括。

下列實例進一步說明並且證明例示性在本發明之範疇

內的具體例。該等實施例僅供說明而被給予並且不被理解為本發明的限制，因為許多在不偏離其精神與範疇內的變化是可行。除了那些在此所示並且所述者之外，本發明的各種修飾對於那些習於該技藝者來說是明顯的並且被意欲落在隨附申請專利範圍內。

【實施方式】

實施例 1

包含有 10 wt % 精胺酸碳酸氫鹽的配方被製備如下：

表 1

10	成分 (第 1 部分)	%
	水	QS
	氟化鈉	2.65
	蘋果酸	1.75
	一氟磷酸鈉	1.38
15	甲基椰子油醯基牛磺酸鈉	1
	香料	0.6
	糖精鈉	0.35
	苯甲酸鈉	0.1
	精胺酸碳酸氫鹽	10
20	總計(第 1 部分)	100
	第 2 部分	
	第 1 部分	93
	煙推進劑混合物	7

總計 100

實施例 2

包含有 10 wt %精胺酸鹽酸鹽的塗漆配方被製備如下：

表 2

5	成分	%
	松香	22.01
	90%乙醇	27.87
	蟲膠(shellac)	21.5
	乳香(mastic)	11.82
10	氟化鈉	4.98
	糖精鈉	0.68
	樹莓香料	0.65
	白蜂蠟	0.48
	精胺酸鹽酸鹽	10
15	總計	100

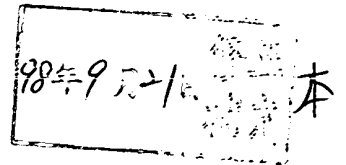
【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

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：98103776

※申請日：98.2.6

※IPC 分類：

A61K 8/44 (2006.01)

A61K 8/20 (2006.01)

A61Q 1/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

牙齒封閉劑

TOOTH SEALANT

二、中文發明摘要：

本發明提供一種治療敏感性牙齒的方法，其包含有將一包含鹼性胺基酸的封閉劑組成物貼附至一個人的牙齒並且容許該鹼性胺基酸隨著時間而被緩慢地釋放以降低慢性和/或急性牙齒敏感性與組成物以及使用的方法。

三、英文發明摘要：

The invention provides a method of treating sensitive teeth comprising attaching a sealant composition comprising a basic amino acid to a person's tooth and allowing the basic amino acid to be slowly released over time in order to reduce chronic and/or acute tooth sensitivity together with compositions and methods of use.

24 2012
年 月 日
修正
補充專利申請案第 98103776 號
ROC Patent Application No. 98103776
修正之申請專利範圍中文替換本 - 附件(三)
Amended Claims in Chinese - Encl. (III)
(民國 101 年 05 月 24 日送呈)
(Submitted on May 24, 2012)

公告本

七、申請專利範圍：

1. 一種封閉劑組成物之用途，該封閉劑組成物包含呈游離或鹽形式的鹼性胺基酸(BAA)及氟離子來源，其中至少大約 12 重量百分比的氟離子來源被包括在該化合物中，且其係用於製造一種治療敏感性牙齒的牙用產品，其中該封閉劑組成物係貼附至有需要的人之牙齒；以及容許 BAA 隨著時間而被緩慢地釋放以降低慢性和/或急性牙齒敏感性。
2. 如申請專利範圍第 1 項的用途，其中該氟離子是隨著時間而被緩慢地釋放。
3. 如申請專利範圍第 2 項的用途，其中該氟離子被包括在選自於由下列所構成之群組中的化合物：氟化鋁、氟氫化鈉、氟化鈉、氟化鈣、氟化鎂，以及氟化鉀。
4. 如申請專利範圍第 1 項的用途，其中大約 15 至大約 25 重量百分比的氟化物被包括在該化合物中。
5. 如申請專利範圍第 1 項的用途，其中該組成物具有範圍為大約 0.1 至大約 100 %之 DDR。
6. 如申請專利範圍第 1 項的用途，其中該組成物具有範圍為大約 0.1 至大約 0.5 %之 DDR。
7. 如申請專利範圍第 1 項的用途，其中該組成物呈粉末形式而被提供。
8. 如申請專利範圍第 7 項的用途，其中封閉劑組成物的粉末形式包含具有粒度為少於大約 38 微米的粉末顆粒。
9. 如申請專利範圍第 8 項的用途，其中封閉劑組成物的粉

- 末形式包含具有粒度為少於大約 106 微米的粉末顆粒。
10. 如申請專利範圍第 8 項的用途，其中該粉末組成物被併入一或多個牙科材料。
 11. 如申請專利範圍第 10 項的用途，其中該牙科材料是選自於由下列所構成的群組：一牙科汞齊、一裂縫封閉樹脂、一複合黏合材料、一齒列矯正器具、一假牙、一樹脂塗漆，以及一口腔外科手術植入物。
 12. 如申請專利範圍第 1 項的用途，其中該組成物包含有至少一丸劑，該丸劑可以使用牙科水泥而被貼附至一牙齒，其中該至少一丸劑包含有 BAA。
 13. 一種牙齒封閉劑組成物，其包含一呈游離或鹽形式的鹼性胺基酸(BAA)及氟離子來源，其中至少大約 12 重量百分比的氟離子來源被包括在該組成物中。
 14. 如申請專利範圍第 13 項的封閉劑組成物，其中該 BAA 包含有呈游離或鹽形式的精胺酸。
 15. 如申請專利範圍第 13 項的封閉劑組成物，其中該氟離子來源係選自氟化鋁、氟氫化鈉、氟化鈉、氟化鈣、氟化鎂，或氟化鉀。
 16. 如申請專利範圍第 13 項的封閉劑組成物，其中該組成物具有範圍為大約 0.1 至大約 100 %之 DDR。
 17. 如申請專利範圍第 16 項的封閉劑組成物，其中該組成物具有範圍為大約 0.1 至大約 0.5 %之 DDR。
 18. 如申請專利範圍第 13 項的封閉劑組成物，其中該組成物呈粉末形式而被提供。

19. 如申請專利範圍第 13 項的封閉劑組成物，其被併入一選自於由下列所構成之群組中的牙科材料：一牙科汞齊、一裂縫封閉樹脂、一複合黏合材料、一齒列矯正器具、一假牙、一樹脂塗漆，以及一口腔外科手術植入物。
20. 如申請專利範圍第 13 至 19 項中任一項之牙齒封閉劑組成物，其用於治療敏感性牙齒。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）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：

無