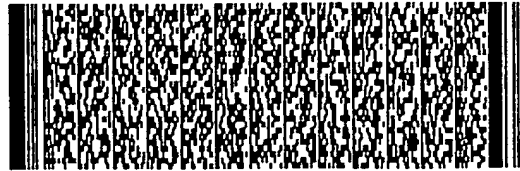


申請日期：97.2.10	IPC分類 A61K 4/00 ; 8/66 (2006.01)
申請案號：97102983	A61Q 1/00 (2006.01)

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	具有增加穩定性之含酵素口腔組成物
	英文	ENZYME CONTAINING ORAL COMPOSITION HAVING ENHANCED STABILITY
二、 發明人 (共8人)	姓名 (中文)	1. 摩安德 2. 史羅利 3. 威馬爾
	姓名 (英文)	1. MORGAN, ANDRE M. 2. SZELES, LORI H. 3. WILLIAMS, MALCOLM
	國籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中文)	1. 美國新澤西州羅賓市亞柏林街11號 2. 美國新澤西州哈威爾市瓦特森街44號 3. 美國新澤西州匹茲市席爾街224號
	住居所 (英文)	1. 11 Abbington Lane, Robbinsville, New Jersey 08691, U.S.A. 2. 44 Watson Court, Howell, New Jersey 07731, U.S.A. 3. 224 Hillside Avenue, Piscataway, New Jersey 08854, U.S.A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 美國棕欖公司
	名稱或 姓名 (英文)	1. COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
	國籍 (中英文)	1. 美國 US
	住居所 (營業所) (中文)	1. 美國紐約州紐約市公園大道300號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. 300 PARK AVENUE, NEW YORK, NEW YORK 10022, USA
	代表人 (中文)	1. 蕭普洛
	代表人 (英文)	1. SHAPIRO, PAUL



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共8人)	姓 名 (中文)	4. 賀蘇珊 5. 馬雪塔 6. 達羅柏
	姓 名 (英文)	4. HERLES, SUSAN M. 5. MACIAS, CHANDA L. 6. D'AMBROGIO, ROBERT
	國 籍 (中英文)	4. 5. 6.
	住居所 (中 文)	4. 美國新澤西州法南米市歐西頓路139號 5. 美國新澤西州桑摩市維多街59號 6. 美國新澤西州邦德市貝特街615號
	住居所 (英 文)	4. 139 Old Clinton Road, Flemington, New Jersey 08822, U.S.A. 5. 59 Victoria Drive, Somerset, New Jersey 08873, U.S.A. 6. 615 Betsy Ross Place, Bound Brook, New Jersey 08805, U.S.A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共8人)	姓 名 (中文)	7. 柏湯瑪 8. 馬俊斯
	姓 名 (英文)	7. BOYD, THOMAS J. 8. MASTERS, JAMES G.
	國 籍 (中英文)	7. 8.
	住居所 (中 文)	7. 美國新澤西州桑摩市慕斯基街17號 8. 美國新澤西州雷格斯市史帝街1號
	住居所 (英 文)	7. 17 Mustang Trail, Somerset, New Jersey 08873, U.S.A. 8. 1 Stephens Court, Ringoes, New Jersey 08551, U.S.A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
美國 US	2003/02/11	10/364, 241	有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、☐有

寄存國家：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

無

寄存號碼：

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。



五、發明說明 (1)

發明背景

1. 發明領域

本發明通常係有關一種增加口腔衛生之口腔組成物，尤有關於具有增加穩定性及抗齒菌斑效能之含酵素口腔組成物。

2. 先前技術

諸如牙膏、凝膠及漱口水之口腔組成物連同一般刷牙療法，被用來鬆動及去除齒菌斑。牙菌斑係以薄膜形式部分程度地存在於實質所有之牙齒表面。其為微生物生長之副產物，且可包含一層由大量微生物被包埋在多糖基質中所組成之緻密微生物層。齒菌斑本身堅實地附著至牙齒表面且即使是經由劇烈的刷牙療法亦難以將其移除。此外，齒菌斑在被移除後，會迅速地再形成於牙齒表面。齒菌斑可形成於牙齒表面之任何部分，且特別可發現於齒齦邊緣、琺瑯質裂縫內及在牙結石表面。與齒菌斑在牙齒上形成關連之危險在於齒菌斑傾向於堆積且最後發生齒齦炎、牙周病及其他類型之牙周的疾病，以及齲齒及牙結石。

此技藝中已知組合抗微生物劑於口腔組成物中，其中此等藥劑會破壞或抑制口腔細菌。其他藥劑亦可組合於口腔組成物中以增進抗微生物劑之效力。例如，已知組合酵素（諸如蛋白酶）於口腔組成物中，該酵素會破壞或干擾齒菌斑的形成及細菌之黏附至牙齒表面。

商業處理過之酵素（諸如蛋白酶）所遭遇到的一個問題

五、發明說明(2)

在於彼等通常包含在製造期間難以去除之廣範圍之不想要的副產物或不純物。一種此酵素副產物為纖維素酶，這是一種藉 $\beta(1-4)$ 鏈結之水解來代謝纖維素為簡單糖類之酵素。

傳統被用於口腔組成物中之增稠劑，諸如羧甲基纖維素，在纖維素酶之存在下進行分解，其主要乃影響牙膏產品之觸變性。因此，抑制此等增稠劑被纖維素酶分解的手段是獲得包含穩定酵素之口腔保護調配物之關鍵。

習知技藝所使用有關纖維素酶抑制或分離之一般方法於口腔組成物領域中之應用並不實際。纖維素酶抑制之處理，諸如鹽析、熱處理、或 pH 調整，亦視酵素活性而異。以酵素大小、電荷、溶解度及結合部位為基礎之酵素分離的典型方法成本過高，且會因在某些纖維素酶與諸如直鏈澱粉酶之酵素之間的相似度而無效。藉以結合至酵素活性部位之重金屬或重金屬複合物（諸如汞、銀及氯化鈹）之處理來抑制纖維素酶活性亦為無法接受的，因為此等物質對人體有毒且當然不能被用於口腔保護產品中。

發明概述

根據本發明，現已不可預期地確定一種小量但有效之氯化鯨蠟基吡錠和一種還原劑可提供含酵素之口腔組成物之增加的穩定性及抗齒菌斑效能。

五、發明說明(3)

較佳具體例之描述

氯化鯨蠟基吡錠

氯化鯨蠟基吡錠被混入本發明之含酵素之口腔保護組成物中之濃度為口腔保護組成物之約 0.005 至約 1.0 重量%，較佳約 0.50 至約 1.0 重量%。

酵素

可用於實本發明之酵素包括醣酶，諸如葡萄糖澱粉酶，及由天然水果產物所萃取出之酵素，諸如斷裂或水解蛋白質之蛋白酶。

葡萄糖澱粉酶是一種藉發酵所培養之黑麴菌(*Aspergillus niger*)來源之糖化葡萄糖澱粉酶。此酵素可水解葡萄糖苷基寡糖之 α -D-1,6 葡萄糖苷鍵分支點及 α -1,4-葡萄糖苷鍵二者。其他根據本發明可使用之醣酶為 α 及 β -澱粉酶、1,6-聚葡萄糖酶及變位酶(mutanase)。葡萄糖澱粉酶為較佳之酵素且被組合於本發明之口腔組成物中之濃度為約 0.001 至 2 重量%，較佳約 0.01 至 0.55 重量%。

可用於實施本發明之蛋白酶包括那些由天然水果產物所萃取者。蛋白分解酵素係由天然來源或藉具有氮源和碳源之微生物的作用所獲得。可用於實施本發明之蛋白分解酵素之實例包括天然發生之酵素木瓜酵素(來自木瓜)、鳳梨蛋白質酶(來自鳳梨)以及絲胺酸蛋白酶，例如胰凝乳蛋白酶。其他酵素包括無花果蛋白酶及蛋白酶(alcalase)。木瓜酵素是一種用於實施本發明之較佳蛋白酶酵素，依據

五、發明說明 (4)

Biddle Sawyer 集團之牛奶凝塊試驗 (參見 J. Biol. Chem. 121, 第 737-745 頁) 之測定, 木瓜酵素具有每毫克 150 至 939 MCU 之活性。蛋白酶酵素被包括於本發明組成物中之濃度為約 0.1 至約 3 重量%, 較佳約 0.2 至約 2 重量%。

可有利地與蛋白分解酵素及葡萄糖澱粉酶組合使用之酵素包括醣酶, 諸如 α -澱粉酶、 β -澱粉酶、單寧酸酶及脂肪酶, 例如植物脂肪酶、胃脂肪酶及胰脂肪酶。

脂肪酶酵素係衍生自黑麴菌之一種選擇菌株, 可表現脂肪和油之 1,3 位置之隨機斷裂。當以橄欖油檢測時, 此酵素在 pH 5.0 至 7.0 下有最大脂肪分解活性。此酵素具有每克 120,000 脂肪酶單位之測量活性。脂肪酶可以約 0.010 至約 5.0 重量%, 較佳約 0.02 至約 0.10 重量%之濃度被含括於牙膏組成物中。

單寧酸酶之存在更可有利地促進外來污漬之分解。單寧酸酶已可由黑麴菌及類麴菌(*Aspergillus allianceus*) 予以純化, 且可用於已知會使牙齒表面變色之單寧的水解。

其他可包含本發明之適合酵素包括溶菌酶, 衍生自蛋白, 其包含一種被四個雙硫鍵所交聯之具有 14,600 道耳頓分子量之多肽鏈。酵素可藉促進細菌細胞壁之水解, 斷裂在 N-乙酰胞壁酸之碳數 1 和 N-乙酰-D-葡萄糖胺之碳數 4 之間的糖苷鍵 (在活體內, 此二碳水化合物係被聚合以形成細胞壁多糖) 來表現抗菌特性。此外, 果膠酶 (一種存在於大多數植物中之酵素) 促進多糖果膠水解成糖和

五、發明說明 (5)

半乳糖醛酸。最後，聚葡萄糖酶，其可被用來催化複合之碳水化合物分解成聚葡萄糖及催化 β 聚葡萄糖水解成葡萄糖。

酵素穩定劑

藉螯合存在於口腔組成物中之金屬不純物以保護酵素免於失活之酵素穩定劑包括乙烯二胺四乙酸(EDTA)及葡萄糖酸鈉，濃度介於 0.01 和 1 重量%之間，較佳介於 0.1 和 0.5 重量%之間。穩定酵素抵抗氧化之藥劑包括還原劑，諸如亞硫酸氫鈉、沒食子酸金屬鹽、錫酸鉀、錫酸鈉、硫酸銨、3,5-二-第三-丁基-4-羥基甲苯(BHT)、維生素 E(α, β, γ 形式)/維生素 E 乙酸酯及抗壞血酸。錫酸鉀為一種用於實施本發明之較佳酵素穩定劑。還原劑存在於本發明之口腔組成物中之濃度為介於約 0.05 至約 1.5 重量%，較佳介於約 0.1 和約 0.75 重量%之間。

預混物

當組合氯化鯨蠟基吡錠於本發明之口腔組成物中時，有利地為將氯化鯨蠟基吡錠與將被添加至口腔組成物中之任何酵素先預混於含水濕潤劑溶液中，使氯化鯨蠟基吡錠與存在於被添加至口腔組成物之酵素中之任何不純物交互作用並結合之及使其失活。

預混產物一般係由四種組份所構成，其為(1) 氯化鯨蠟基吡錠(2)一種或多種待混入口腔組成物中之酵素(3)一種

五、發明說明 (6)

還原劑，(4)餘量為水和濕潤劑。

通常，氯化鯨蠟基吡錠存在於預混物中之濃度為在預混物之 0.15 至約 1.0 重量%，較佳約 0.2 至約 0.6 重量%之範圍。酵素為預混物之約 0.5 至約 10.0 重量%，較佳約 0.75 至約 8.0 重量%。當諸酵素（諸如葡萄糖澱粉酶和木瓜酵素）之組合物被含括於預混物中時，木瓜酵素之濃度範圍為約 2 至約 10 重量%，而葡萄糖澱粉酶之濃度範圍為約 0.5 至約 2 重量%。

還原劑，諸如錫酸鉀亦宜被含括於預混物溶液中，濃度為約 0.5 至約 40 重量%，較佳約 1.0 至約 3 重量%，還原劑之存在係用以當後續被組合於口腔組成物賦形劑中時，進一步增加氯化鯨蠟基吡錠對酵素不純物活性之抑制性。

水和濕潤劑為預混物之其他成分。濃度範圍為約 85 至 95 重量%。

為製備預混物，可先將水和濕潤劑之混合物裝入反應器中，接著添加有效量之氯化鯨蠟基吡錠，其被混合並溶解於其中，之後將酵素及還原劑添加至溶液中。此等成分在不高於約 40°C，較佳約 30°C 之溫度下被混合在一起。pH 被調整至介於約 1.5 和約 8.0 之間，較佳約 6.0 至約 7.5。如此製備之預混物隨後被密封於一適當容器中，等待與口腔保護組成物之賦形劑及其他成分摻合。

口腔保護組成物

五、發明說明 (7)

於口腔組成物之製備中，預混物與口腔保護組成物賦形劑之成分混合以製得一種產物，其中酵素仍為有效穩定的且可顯現抗齒菌斑及抗齲齒活性。

牙膏賦形劑

用來製備本發明組成物之口腔-可接受之賦形劑包括一種水相，其中包含一種濕潤劑。濕潤劑較佳為甘油、山梨醇、木醇及／或分子量在 200 至 1,000 範圍之丙二醇；但其他濕潤劑及其之混合物亦可被使用。濕潤劑濃度通常總計為口腔組成物之約 5 至約 70 重量%，較佳約 30 至約 60 重量%。存在於牙膏中之水為在約 10 至 30 重量%，較佳約 15 至約 25 重量%之範圍。

磨蝕劑

於牙膏組成物之製備中，可被用來實施本發明之磨蝕劑包括矽石磨蝕劑，諸如具有平均粒徑至多達約 20 微米之沉澱矽石，例如 J.M. Huber 所販售之 Zeodent 115。其他有用之牙膏磨蝕劑包括偏磷酸鈉、偏磷酸鉀、磷酸三鈣、二水合磷酸二鈣、矽酸鋁、煅燒礬土、膨潤土或其他含矽物質或彼等之組合物。

可用於實施根據本發明之牙膏組成物之製備之較佳磨蝕劑物質包括矽膠及經沉澱無定形矽石，其具有低於 100cc/100 克矽石，較佳在約 45cc/100 克至低於約 70cc/100 克矽石之吸油值。吸油值係利用 ASTA Rub-Out 法 D281 來

五、發明說明(8)

測定。此等砂石為膠體顆粒，具有平均粒徑在約 3 微米至約 12 微米，尤佳介於約 5 至約 10 微米之間的範圍，以及當以 5 重量％料漿測定時，pH 為 4 至 10，較佳 6 至 9 之範圍。

特別可用於實施本發明之低吸油砂石磨蝕劑係被 W.R. Grace & Co., Baltimore, Md 21203 之 Davison 化學部以商品名 Sylodent XWA 所販售者。Sylodent 650 XWA，一種由具有水含量 29 重量％、直徑平均約 7 至約 10 微米、及低於 70cc/100 克砂石之吸油性之膠體砂石顆粒所構成之砂石水凝膠，為可用於實施例本發明之低吸油性砂石磨蝕劑之較佳範例。存在於本發明牙膏組成物中之磨蝕劑之濃度為約 10 至約 40 重量％，較佳約 15 至約 30 重量％。

增稠劑

被用於本發明牙膏組成物中之增稠劑包括天然及合成之樹膠，且膠體包括纖維素增稠劑，諸如羧甲基纖維素；羥基烷基纖維素，諸如羥基丙基纖維素、羥基乙基纖維素；樹膠，諸如三仙膠、以商品名 Polyox 販售之各種分子量之聚二醇及聚乙二醇。可被用於實施本發明之無機增稠劑包括無定形矽石化合物，諸如膠體狀矽石化合物，可得自為 Cabot 公司所製造且由 Lenape 化學公司 (Bound Brook, 紐澤西) 所配銷之商品 Cab-o-sil；可得自 J.M.Huber 化學部，Havre de Grace, 馬里蘭 21078 之 Zeodent 115；及可得自 W.R. Grace 公司, Baltimore, MD

五、發明說明 (9)

21203 之 Davison 化學部之 Sylodent 15。其他無機增稠劑包括天然及合成黏土，矽酸鋰鎂(Laponite)及矽酸鎂鋁(Veegum)。

增稠劑存在於牙膏組成物中之用量為約 0.1 至約 10 重量%，較佳約 0.5 至約 4.0 重量%。

表面活性劑

表面活性劑被用於本發明之口腔組成物中以達成增加之預防作用及使組成物更為化粧上可接受者。表面活性劑較佳為一種賦予組成物清潔及起泡特性之清潔性物質。

陰離子表面活性劑，諸如高級烷基硫酸鹽，例如月桂基硫酸鈉，為口腔組成物中之有效的表面活性劑，但通常與酵素不相容，且促進酵素之變性及失活。然而，根據本發明之實施，將濃縮量之酵素（諸如葡萄糖澱粉酶）與氯化鯨蠟基吡錠預混合，允許氯化鯨蠟基吡錠與任何存在於葡萄糖澱粉酶中之纖維素酶不純物交互作用並結合，藉此避免纖維素酶與被用來製備牙膏之以纖維素為底之增稠劑之交互作用，以及抑制與陰離子表面活性劑之交互作用。與酵素相容之表面活性劑亦可被用來提供口腔組成物中之必要的起泡特性。酵素相容之表面活性劑之實例包括非離子聚氧乙烯表面活性劑，諸如 Polyoxamer 407、Pluronic 127、聚山梨糖醇酯 20 及兩性表面活性劑，諸如牛磺醇(tauranol)、椰子醯胺基丙基甜菜鹼(tego 甜菜鹼)及椰子醯胺基丙基甜菜鹼月桂基糖苷。表面活性劑被包括於本

五、發明說明 (10)

發明之口腔組成物中之濃度為約 2 至約 10 重量%，較佳介於約 0.5 至約 5.0 重量%。

氟化物及其他活性劑

本發明之口腔組成物亦可包含一種氟化物離子源或用量足以提供約 25 ppm 至 5,000 ppm 氟化物離子之提供氟之成分（如抗齲齒劑），且可包括無機氟化物鹽，諸如可溶性鹼金屬鹽。與酵素相容之較佳的氟化物來源包括氟化鈉、氟化鉀、氟矽酸鈉、單氟磷酸鈉(MEP)、氟矽酸鉍，以及錫氟化物，諸如氟化錫及氯化錫。以氟化鈉或 MEP 較佳。

除了氟化物外，亦被含括於本發明之口腔組成物中的是抗齲齒劑，諸如焦磷酸鹽，包括二鹼金屬或四鹼金屬焦磷酸鹽，例如 $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 及 $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ；聚磷酸鹽，例如三磷酸鈉、六偏磷酸鈉及環狀磷酸鹽，諸如三聚磷酸鈉、三偏磷酸鈉。此等抗齲齒劑被包括於牙膏組成物中之濃度約 1.0-至約 5.0 重量%。

可用於本發明之牙膏組成物中之另一種活性劑為抗菌劑，其為口腔組成物之 0.2 至 1.0 重量%。此種有用之抗菌劑包括以苯酚或雙酚化合物為底之非-陽離子之抗菌劑，諸如鹵化二苯醚，例如三氯生（2,4,4'-三氯-2'-羥基二苯醚）。

陰離子聚羧酸鹽

五、發明說明 (11)

合成之陰離子聚羧酸鹽亦可被用於本發明之口腔組成物中作為對牙膏組成物內之任何抗菌、抗牙石或其他活性劑之效能促進劑。此種陰離子聚羧酸鹽通常以彼等游離酸或較佳為部分或尤佳為全部中和之水可溶鹼金屬（如鉀，較佳為鈉）或銨鹽形式被使用。較佳為順丁烯二酸酐或酸與另一種可聚合之乙烯性不飽和單體之共聚物，較佳為具有分子量(M.W.)約 30,000 至約 1,800,000，最佳約 30,000 至約 700,000 之甲基乙烯醚／順丁烯二酸酐。此等共聚物之實例可得自 GAF 公司之商品 Gantrez，例如 AN 139 (M.W. 500,000)、AN 119 (M.W. 250,000)；S-97 製藥級(M.W. 700,000)、AN 169 (M.W. 1,200,000-1,800,000)及 AN 179 (M.W.超過 1,800,000)；其中較佳之共聚物為 S-97 製藥級 (M.W. 700,000)。

當存在時，陰離子聚羧酸鹽係以有效達成口腔組成物內之任何抗菌、抗牙石或其他活性劑之效能之期望增加之量予以使用。通常，陰離子聚羧酸鹽存在於口腔組成物中為約 0.05% 至約 4 重量%，較佳約 0.5% 至約 2.5 重量%。

香料

本發明之口腔組成物亦可包含一種香味劑。被用於實施本發明之香味劑包括精油以及各種芳香醛類、酯類、醇類及類似物質。精油之實例包括綠薄荷、薄荷、冬青、黃樟、丁香、鼠尾草、尤加利、墨角蘭、肉桂、檸檬、萊姆、葡萄及柳橙之油。亦有用者為諸如薄荷腦、香芹酮及

五、發明說明 (12)

茴香腦之化學品。其中最常被使用者為薄荷及綠薄荷之油。

香味劑以約 0.1 至約 5 重量%，較佳約 0.5 至約 1.5 重量%之濃度被混合於口腔組成物中。

其他成分

各種其他成分可被組合於本發明之口腔組成物中，包括去敏感劑，諸如硝煙鉀；潔白劑，諸如過氧化氫、過氧化鈣及過氧化筴；保存劑；矽酮及葉綠素化合物。這些添加劑，當存在時，被組合於本發明口腔組成物中之用量為不會實質影響所期望之性質及特徵者。

牙膏組成物之製備

為製備本發明之牙膏組成物，通常係於攪拌下將濕潤劑，諸如甘油、山梨醇分散於傳統混合機內之水中。添加有機增稠劑，諸如羧甲基纖維素；抗牙石劑，諸如焦磷酸四鈉、三聚磷酸鈉及任意之甜味劑，於分散液中。攪拌形成之混合物直到形成均勻凝膠相為止。添加一種顏料，諸如 TiO_2 ，及所需用以調整 pH 至 6.4 至 7.3 範圍之酸或鹼於凝膠相中。此等成分被混合直到獲得均勻相為止。之後，添加氯化鯨蠟基吡錠、酵素和諸如錫酸鉀於含水濕潤劑溶液中之預混物並與均勻凝膠相混合。然後將形成之混合物轉移至高速／真空混合機中；其中，增稠劑、表面活性劑成分被添加至混合物中。之後添加磨蝕劑。任何水不

五、發明說明 (13)

溶抗菌劑，諸如三氯生，被溶解於將被包含於組成物中之香料油中，將此溶液伴隨著表面活性劑被添加至混合物中，其隨後在高速下，於約 20 至 50 毫米汞柱，較佳約 30 毫米汞柱之真空下，被混合 5 至 30 分鐘。形成之產物於各情況中為一種均勻、半固體、可擠製之糊狀或凝膠產品。

液體口腔組成物之製備

於本發明之一方面，其中口腔組成物實質上相當於液體，諸如漱口水或沖洗劑，賦形劑通常為一種水、濕潤劑、醇之混合物。醇為無毒性醇，諸如乙醇或異丙醇。濕潤劑，諸如甘油、山梨醇或伸烷二醇（例如聚乙二醇或丙二醇）可存在之用量為約 10 至 30 重量%，口腔沖洗劑包含大於約 45 重量%之水，較佳約 50 至 85 重量%之水、約 0 至 20 重量%之無毒性醇及約 10 至 40 重量%之濕潤劑。增稠劑，諸如 Pluronic，以約 1.0 至約 3.0 重量%之濃度存在，氯化鯨蠟基吡錠以約 0.02 至約 1.0 重量%之濃度存在，還原劑，諸如錫酸鉀或硫酸銨，以約 0.05 至 1.0 重量%之濃度存在，酵素以約 0.02 至約 0.2 重量%之濃度存在，香味成分以約 0.3 至約 1.0 重量%之濃度存在。

於口腔沖洗劑之製備中，由氯化鯨蠟基吡錠、還原劑、水、濕潤劑及酵素所構成之酵素預混物被分散於漱口水諸成分之混合物中，例如，醇、濕潤劑、表面活性劑及香料

五、發明說明 (14)

隨後被添加及混合。然後在真空下混合諸成分約 15-30 分鐘。然後將形成之口腔沖洗劑產品包裝。

沖洗劑是一種遞送活性物至口腔之有利之媒介，因為其可進入難以到達之口中區域，諸如齒間區域及舌之裂隙。組合酵素於沖洗劑之挑戰為在超過 50% 之水濃度下（其一般不適合含酵素之組成物）維持酵素之穩定性及活性。在本發明中，當沖洗劑之水含量被維持在其之混合物之 45 重量% 之上，較佳約 50 至約 85 重量% 時，酵素活性之穩定性據發現為可接受且不可預期地被最適化，作為抗齲齒劑之酵素活性據發現會增加，如下文將證實者。

以下實施例進一步描述及證實在本發明範疇內之較佳具體實施例。此等實施例僅作說明之用且並非被理解為本發明之限制，因為其之許多變化例在不偏離本發明之精神及範疇下係可能的。

實施例 1

製備一種包含被添加作為酵素預混物之小量但為有效量之氯化鯨蠟基吡錠和還原劑（錫酸鉀、硫酸銨）且以纖維素增稠劑（羧甲基纖維素）予以增稠之含酵素（木瓜酵素、葡萄糖澱粉酶）之牙膏組成物。此組成物之組成被稱為“組成物 A”列於下表 I。

遵照實施例 I 之程序製備牙膏組成物，稱為組成物“B、C 及 D”，用於比較。所有之組成物包含與組成物 A 相同之酵素，亦即，木瓜酵素和葡萄糖澱粉酶。組成物 B 及

五、發明說明 (15)

C 不含氯化鯨蠟基吡錠。

組成物 B 包含還原劑硫酸銨及金屬螯合劑 EDTA。組成物 C 包含還原劑錫酸鉀和保存劑 Nipastat。組成物 D 包含氯化鯨蠟基吡錠於牙膏組成物基質中且不含還原劑及以 Laponite 取代羧甲基纖維素鈉作為增稠劑。

不含氯化鯨蠟基吡錠或酵素之商業用牙齒乳膏被稱為“組成物 E”，用作控制組。

表 I				
組成物成分	A 重量%	B 重量%	C 重量%	D 重量%
水	18.25	17.75	18.25	18.25
Pluronic F127	1.5	1.5	1.5	0.75
甘油	20.0	20.0	20.0	22.0
焦磷酸四鈉	2.0	2.0	2.0	--
三聚磷酸鈉	3.0	3.0	3.0	--
磷酸一鈉	0.026	0.026	0.026	--
磷酸二鈉	0.079	0.079	0.079	--
羧甲基纖維素鈉	0.65	0.65	0.65	--
Laponite	--	--	--	0.7
三仙膠	0.55	0.55	0.55	0.6
四氫磷酸鈉	0.76	0.76	0.76	0.76
糖精鈉	0.50	0.50	0.50	0.40
山梨醇(70%溶液)	18.9434	19.6999	19.2024	22.8049
矽石 XWA650	20.0	20.0	20.0	20.0
Zeodent 115	5.0	5.0	5.0	5.0
Zeodent 165	2.25	2.0	2.0	2.25
二氧化鈦	0.40	0.40	0.40	0.50
月桂基硫酸鈉	0.50	0.50	0.50	--
Tauranol	--	--	--	1.2
甜菜鹼	1.0	1.0	1.0	--
PEG 600	3.0	3.0	3.0	3.0
Polyoxomer 407	0.10	0.10	0.10	0.10
香料	1.10	1.10	1.10	1.10
木瓜酵素	0.2266	0.2266	0.2266	0.2266
葡萄糖澱粉酶	0.044	0.044	0.044	0.044
錫酸鉀	0.10	--	0.10	--

五、發明說明 (16)

硫酸銨	--	0.10	--	--
氯化鯨蠟基吡錠	0.015	--	--	0.3
EDTA, 二鈉二水合物	0.006	0.006	0.006	0.006
Nipastat	--	--	0.006	--
苯甲酸鈉	--	0.0025	--	0.0025
山梨酸鉀	--	0.006	--	0.006

組成物 A 係藉於 23°C 預混合還原劑錫酸鉀和保存劑 (EDTA) 與氯化鯨蠟基吡錠予以製備。預混物之成分被稱為“預混物 A1”，在 23°C 下被記錄於下表 II 中。

被稱為 B1、C1 及 D1 之預混物係遵照預混物 A1 所使用之程序，並被添加至各別之牙膏組成物 B、C 及 D 中。於組成物 A、B、C、D 之預混物組成物之製備中所使用之成分被列於下表 II。

表 II				
預混物成分				
組成物成分	A1 重量 %	B1 重量 %	C1 重量 %	D1 重量 %
山梨醇	67.168	76.848	67.348	76.848
水	25	15	25	15
木瓜酵素	4.532	4.532	4.532	4.532
葡萄糖澱粉酶	0.88	0.88	0.88	0.88
錫酸鉀	2.0	--	2.0	2.0
硫酸銨	--	2.0	--	--
氯化鯨蠟基吡錠	0.3	--	--	--
EDTA, 二鈉二水合物	0.12	0.12	0.12	0.12
Nipastat	-	--	0.12	--
苯甲酸鈉	--	0.5	--	0.5
山梨酸鉀	--	0.12	--	0.12

預混物組成物 A1、B1、C1 及 D1 分別以 1:4 之比例被添加至包含表 I 所列成分之無酵素牙膏乳膏中，以觀察對纖維素酶活性之影響。纖維素酶活性經由牙膏組成物 A、

五、發明說明 (17)

B、C 及 D 之經時黏度及糖濃度變化予以監測。

於黏度測定中，當纖維素酶代謝用來製備牙膏組成物之羧甲基纖維素增稠劑時，可藉牙膏黏度之愈快下降而識別出愈大纖維素酶活性。具錠子#95 之布魯克菲爾得(Brookfield)RVDTV-11 型黏度計以 5rpm 所測得之黏度以每秒厘泊(CPS)計。每日進行各樣本之測量直到觀察到 80% 黏度損失為止。

糖副產物濃度係利用 Accucheck 血糖數位分析儀予以監測。當纖維素酶作用於纖維素時，糖被產生作為一副產物。纖維素酶活性量愈大，所產生之糖量愈大。糖量及黏度法二者被用來比較氯化鯨蠟基吡錠、還原劑硫酸銨和錫酸鉀及保存劑苯甲酸鈉，及對羥苯甲酸酯對纖維素酶活性之影響。黏度及糖濃度結果被記錄於下表 III 中。

表 III				
組成物成分	初黏度 (CPS)	終黏度 (CPS)	%黏度損失 (於 14 天後)	糖濃度
				(MG/DL) (於 7 天後)
A	25	17	32	28
B	20	10	50	62
C	20	5	75	62
D	30	15	50	62
E	28	32	0	0

表 III 之結果顯示糖產生之傾向與黏度損失之結果一致。兩種試驗顯示調配有錫酸鉀／氯化鯨蠟基吡錠／酵素

五、發明說明 (18)

預混物溶液之組成物 A 於延遲纖維素酶對牙膏組成物之活性方面最有效。

舌頭微菌叢減少

試驗數個組成物之舌頭微菌叢減少，注意那些與口腔臭味產生有關之菌種。病患在基線及四小時後處理時擦拭舌頭以收集細菌。此等樣本平板塗抹於洋菜膠培養基並以無氧培養。於四天後，細數引起臭味細菌及總舌頭細菌之菌叢形成單位。平均菌叢形成單位結果被用來計算距基線之百分比減少。

表 IV 及 V 代表在基線下及在四小時後刷以組成物 D 下之細菌取樣之體內舌頭微菌叢研究。為比較之目的，亦評估組成物 F 和 G 之口腔臭味及舌頭微菌叢減少。組成物 F 為一種市售牙膏，其包含氯化鯨蠟基吡錠但不含酵素，而組成物 G 為一種市售含氟牙膏，其不含氯化鯨蠟基吡錠和酵素。表 V 顯示藉存在於組成物 D 中之酵素與氯化鯨蠟基吡錠之組合，引起口腔臭味細菌有增加之減少。表 VI 證實此種穩定化之酵素預混物當被組合於牙膏系統中時，提供抵抗存在於舌頭上之所有菌種，包括引起臭味菌種之體內抗菌效果。於四小時後處理後，調配物 D（包含氯化鯨蠟基吡錠與酵素）顯著較之比較性牙膏 F 和 G 減少更多之細菌。

五、發明說明 (19)

表 IV			
臭味舌頭細菌 4 小時後處理之減少			
組成物	基線 平均菌叢	於 4 小時後 平均菌叢	臭味細菌 菌叢之 % 減少
D	3.8×10^5	1.4×10^5	63
F	2.3×10^5	2.3×10^5	0
G	2.0×10^5	2.3×10^5	0

表 V			
總舌頭細菌 4 小時後處理之減少			
組成物	基線 平均菌叢	於 4 小時後 平均菌叢	臭味細菌 菌叢之 % 減少
D	5.2×10^5	2.4×10^5	53
F	5.0×10^5	3.1×10^5	38
G	4.3×10^5	3.9×10^5	10

實施例 II

製備具有下表 VI 所列成分之口腔沖洗劑，稱為“組成物 K 和 L”

表 VI		
組成物成分	K(重量%)	L(重量%)
水	57.8	70.3
甘油	16.25	10.0
山梨醇	16.25	10.0
乙醇	5.00	5.00
Gantrez	1.92	1.92
Pluronic F127	0.75	0.75

五、發明說明 (20)

Pluronic F108	0.75	0.75
焦磷酸四鈉	0.45	0.45
香料	0.30	0.30
木瓜酵素	0.21	0.21
錫酸鉀	0.05	0.05
糖精鈉	0.070	0.070
氯化鯨蠟基吡錠	0.050	0.050
Nipastat	0.050	0.050
磷酸一鈉	0.035	0.035
丁基羥基甲苯	0.015	0.015
磷酸二鈉	0.010	0.010
磷酸	0.04	0.04
總計	100.0	100.0

木瓜酵素穩定性

沖洗劑之木瓜酵素活性係利用 Pan Vera 蛋白酶活性套組予以監測。活性套組利用一種螢光素胺甲硫羧醯胺 (FTC)-酪蛋白基質來定量蛋白酶活性。FTC-酪蛋白被蛋白酶攻擊，斷裂酪蛋白成為 TC-胜肽。蛋白酶活性之量係藉測量所產生之 FTC 胜肽之螢光予以決定。下表 VII 比較組成物 K 和 L 以及一種稱為“組成物 N”（其相同於組成物 K 但不含酵素）之安慰組之百分比活性和螢光。螢光值以相對螢光單位(RFU's)來表示。百分比活性係由螢光相對於安慰組予以決定。由活性測量知，在室溫下 4 週後，仍維持超過 70%之酵素活性。

五、發明說明 (21)

表 VII			
蛋白酶活性			
口腔沖洗劑	最初 螢光(RFU)	於 4 小時後 螢光(RFU)	% 減少
K	25983	21518	74%
L	26548	21297	72%
N	10360	11563	0

齒菌斑去除效能

為評估木瓜酵素沖洗劑組成物 K 和 L 之齒菌斑去除能力，進行唾液流動細胞研究，其中使齒菌斑生長於一模具表面上，接著以一沖洗劑處理表面並測量齒菌斑之減少。於此研究中，藉連續泵送細菌生長基質覆於鍍稜鏡上達約 18 小時，使齒菌斑之生物膜先於稜鏡上形成。其次，以一沖洗組成物處理稜鏡，泵送沖洗劑覆於稜鏡上達數分鐘，為的是要促進齒菌斑去除。齒菌斑指數係利用散射式全反射傅利葉轉換紅外線光譜學(ATR FTIR)由紅外線光譜在 3300，1650，1545 及 1080 公分⁻¹ 下之吸收帶強度予以計算如下：

$$\text{齒菌斑分數} = \text{abs}_{3300} + \text{abs}_{1650} + \text{abs}_{1545} + \text{abs}_{1080}$$

其中 *abs* 為在不同波數下之最大吸光度。所選擇之波數代表唾液成分及在紅外線-透過之鍍稜鏡上之細菌的紅外線吸收作用。經沖洗劑處理稜鏡之齒菌斑指數隨之與基線（僅以食鹽水沖洗之稜鏡）比較，並報告為百分比齒菌斑減少。

五、發明說明 (22)

下表 IX 所記錄之結果係比較本發明之口腔沖洗組成物 K 和 L 相對於市售沖洗劑（被稱為組成物 M，其包含 0.05 重量％之氯化鯨蠟基吡錠但無酵素）及被稱為“組成物 N”之安慰組之齒菌斑減少效能。含高水份之沖洗劑（即沖洗劑 L）之百分比齒菌斑減少為 17％優於沖洗劑 K。結果顯示，雖然當與安慰劑組成物 N 比較時，兩者沖洗劑都可有效降低齒菌斑至比市售沖洗劑組成物 M 更大的程度，但在活性物至齒菌斑表面之遞送方面，以高水分、較不黏之調配物有較大之改善。

結果被記錄於下表 IX。

表 IX		
組成物	齒菌斑指數	%齒菌斑減少
K	2.320	20
L	1.832	37
M	2.864	1
N	2.529	13
僅以食鹽溶液沖洗	2.901	--

齒菌斑形成之抑制

酵素沖洗劑之抑制齒菌斑形成之能力係利用唾液流動細胞予以評估，其中此研究係以如前文齒菌斑去除所述之類似方式來進行，但鍍稜鏡係經沖洗數分鐘之預處理，接著以細菌生長基質進行 18 小時之後處理，以促進齒菌斑生物膜於稜鏡表面上之生長。稜鏡上所形成之齒菌斑的量

五、發明說明 (23)

(齒菌斑指數) 再次藉 ATR FTIR 測量總醯胺吸收數予以測定。經沖洗劑處理之稜鏡之齒菌斑指數與安慰組、組成物 N 比較，並以百分比齒菌斑抑制表示。

表 X 乃比較沖洗劑 K 和 L 相對於含氯化鯨蠟基吡錠但無酵素之市售沖洗劑 M，及與組成物 K 相同但不含酵素之安慰組 N 之百分比齒菌斑抑制。記錄於表 X 中之結果顯示較低水分，較黏之沖洗劑組成物 K 在塗覆無齒菌斑表面方面較有效，較之組成物 L 形成更大之保護障壁以抑制齒菌斑形成。

表 X		
口腔沖洗劑	齒菌斑指數	%齒菌斑減少
K	0.683	25
L	0.801	24
M	0.968	8
N	1.053	--

齒內齒菌斑去除

酵素沖洗劑去除齒內齒菌斑之傾向係利用試驗管內清潔模型予以證實。此模型係有關以沖洗劑預處理一副假牙，使齒菌斑生長於假牙表面，接著以沖洗劑後-處理假牙。在此模型中，可移除之假牙先以輕石磨擦，以水沖洗，及在刷洗機之水槽中以乙醇殺菌 10 分鐘，以提供清潔之假牙表面。接著將假牙浸泡在沖洗劑溶液中，並在室溫下保溫過夜。在過夜處理之後，將假牙以水沖洗並在 37°C 下

五、發明說明 (24)

浸泡於細菌生長基質中達 6 小時。最後，短時間地以水沖洗模型，接著短時間地以漱口水調配物沖洗。然後以顯露溶液(disclosing solution)使假牙顯露 30 秒，然後以利用 Quigley Hein 齒菌斑法所測定之齒菌斑分數予以評等。

在試驗管內清潔模型中試驗含高水分之沖洗劑，即組成物 L。在表 XI 中所記錄之結果顯示，與包含氯化鯨蠟基吡錠但無酵素之市售沖洗劑 M 及安慰組沖洗劑 N 比較之下，酵素沖洗劑 L 顯著降低整體及相鄰齒間之齒菌斑達 67%，證實組成物 L 不僅可有效降低牙齒中間層及遠側層的齒菌斑，但在相鄰齒間區域之清潔亦有效，證實有“潔牙線型”之作用。

表 XI				
相鄰齒間齒菌斑				
口腔沖洗劑	齒菌斑指數 (相鄰齒間)	齒菌斑指數 (全部)	%總齒菌斑 減少	%相鄰齒間 齒菌斑指數
L	1.00	1.50	67	67
M	3.00	4.58	--	--
N	3.00	4.58	--	--

四、中文發明摘要（發明之名稱： 具有增加穩定性之含酵素口腔組成物 ）

一種具有增加口腔衛生及抗齒菌斑特性之口腔保護組成物，其包含一種含有酵素、氯化鯨蠟基吡錠和還原劑之組合物之口腔可接受賦形劑。

英文發明摘要（發明之名稱： Enzyme Containing Oral Composition Having Enhanced Stability ）

An oral care composition having enhanced oral hygiene and antiplaque properties which comprise an orally acceptable vehicle containing a combination of an enzyme, cetylpyridinium chloride and a reducing agent.

(一)、本案指定代表圖爲：第 圖 無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

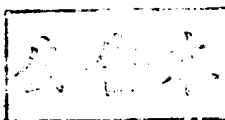
本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的
化學式：

無

99年4月30日(三)五

專利申請案第 93102983 號
ROC Patent Appln. No. 93102983
修正後無劃線之申請專利範圍中文本-附件(三)
Amended Claims in Chinese - Encl.(III)
(民國 99 年 04 月 30 日送呈)
(Submitted on April 30, 2010)

六、申請專利範圍



1. 一種具有增加穩定性及抗齒菌斑效果之口腔保護組成物，其包含一種含有酵素、氯化鯨蠟基吡錠和還原劑之組合物之口腔可接受賦形劑，該賦形劑係一含有不欲且不易移除之酵素不純物的時常包含纖維素的牙膏，該酵素不純物可降解纖維素及纖維素聚合物增稠劑，該牙膏係經纖維素聚合物增稠。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中酵素為一種蛋白質分解酵素。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之組成物，其中蛋白質分解酵素是一種木瓜酵素。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之組成物，其中木瓜酵素以組成物之約 0.1 至約 3 重量％之濃度存在於組成物中。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中酵素為葡萄糖澱粉酶。
6. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中葡萄糖澱粉酶以約 0.001 至 2 重量％之濃度存在於口腔組成物中。
7. 根據申請專利範圍第 2 項之組成物，其中氯化鯨蠟基吡錠以約 0.005 至約 1 重量％之濃度存在於口腔組成物中。
8. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中還原劑為錫酸鉀。
9. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中還原劑為硫酸銨。
10. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中還原劑以組成

六、申請專利範圍

物之約 0.05 至約 1.5 重量％之濃度存在於口腔組成物中。

- 11.根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中組成物為一種經纖維素聚合物增稠之牙膏。
- 12.根據申請專利範圍第 11 項之組成物，其中纖維素聚合物是一種羧甲基纖維素。
- 13.一種有效增加含酵素口腔組成物之穩定性之方法，其包含製備一種組成物，其係由一種含有酵素、氯化鯨蠟基吡錠和還原劑之組合物之口腔可接受賦形劑所組成，該賦形劑係一含有不欲且不易移除之酵素不純物的時常包含纖維素的牙膏，該酵素不純物可降解纖維素及纖維素聚合物增稠劑，該牙膏係經纖維素聚合物增稠及隨後塗抹此組成物至口腔而成。
- 14.根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中酵素為一種蛋白質分解酵素。
- 15.根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中蛋白質分解酵素是一種木瓜酵素。
- 16.根據申請專利範圍第 15 項之方法，其中木瓜酵素以組成物之約 0.1 至約 3 重量％之濃度存在於組成物中。
- 17.根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中酵素為葡萄糖澱粉酶。
- 18.根據申請專利範圍第 17 項之方法，其中葡萄糖澱粉酶以 0.001 至 2 重量％之濃度存在於口腔組成物中。
- 19.根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中酵素係以木瓜

六、申請專利範圍

酵素和葡萄糖澱粉酶之水分散液被組合於組成物中。

20.根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中還原劑為錫酸鉀。

21.根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中還原劑為硫酸銨。

22.根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中還原劑以組成物之約 0.05 至約 1.5 重量％之濃度存在於組成物中。

23.根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中組成物為一種經纖維素聚合物增稠之牙膏。

24.根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中纖維素聚合物是一種羧甲基纖維素。

25.根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中氯化鯨蠟基吡錠以約 0.005 至 1 重量％之濃度存在於口腔組成物中。

26.一種製備包含穩定之酵素化合物之含水口腔保護組成物之方法，其包含先溶解酵素於一氯化鯨蠟基吡錠和還原劑之水溶液中，或製備一種預混物，然後添加預混物至口腔保護組成物之賦形劑中，該賦形劑係一含有不欲且不易移除之酵素不純物的時常包含纖維素的牙膏，該酵素不純物可降解纖維素及纖維素聚合物增稠劑，該牙膏係經纖維素聚合物增稠。

27.根據申請專利範圍第 26 項之方法，其中酵素係以約 0.5 至約 10 重量％之濃度存在於預混物中。

28.根據申請專利範圍第 26 項之方法，其中酵素為葡萄糖澱粉酶。

六、申請專利範圍

29.根據申請專利範圍第 26 項之方法，其中還原劑係以約 0.05 至約 1.5 重量％之濃度存在於口腔保護組成物中。

30.根據申請專利範圍第 26 項之方法，其中酵素為木瓜酵素。

裝

訂

線