

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：9613 9921

※ 申請日期：96.10.24

※IPC 分類：A61K 8/55 (2006.01),

A61P 1/2 (2006.01),

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎用途

NOVEL USE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英商葛蘭素集團有限公司

GLAXO GROUP LIMITED

代表人：(中文/英文)

彼得 約漢 吉第絲

GIDDINGS, PETER JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國米德賽克斯郡格林福德市柏克力大道葛蘭素大廈

GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE, GREENFORD,

MIDDLESEX UB6 0NN, ENGLAND

國 籍：(中文/英文)

英國 U.K.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 克莉絲特寶 佛勒  
FOWLER, CHRISTABEL
2. 蓋爾斯 大衛 瑞斯  
REES, GARETH DAVID

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.
2. 英國 U.K.

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2006年10月26日；0621329.2

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明關於一種以含有某些烷基磷酸鹽且可視需要含有氟離子源的口腔保健組合物於防止(即幫助防止、抑制及/或治療)牙酸蝕及/或牙齒磨損之用途。

### 【先前技術】

牙齒礦物質主要由羥磷灰石  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  組成，其可以由陰離子如碳酸根或氟離子部分取代，或由陽離子如鋅或鎂部分取代。牙齒礦物質也可含有非磷灰石礦物相，如磷酸八鈣和碳酸鈣。

齲齒的結果是牙齒缺失。齲齒是多重因子疾病，其中細菌酸如乳酸產生不能完全再礦化的表面下脫礦，導致組織逐步缺損最終導致空腔形成。菌斑生物膜的存在是齲齒的先決條件，容易發酵的碳水化合物(如蔗糖)含量長期上升時，產酸的細菌如：突變鏈球菌(*Streptococcus mutans*)可能成為病原。

即使沒有牙病，因為酸腐蝕及/或牙齒物理磨損，可能發生牙齒硬組織缺損；可以認為這些過程是協同進行的。牙齒硬組織與酸接觸導致脫礦，引起牙齒表面軟化及礦物密度下降。在正常的生理情況，脫去礦質的組織透過唾液的再礦化作用進行自我修復。唾液中鈣和磷酸鹽過飽和，在健康的個體中，唾液分泌的作用是沖洗酸並提升pH值以改變成有利於礦物沉積的平衡狀態。

牙酸蝕(即酸腐蝕或酸損耗)是一種表面現象，其涉及脫

礦作用，牙表面最終被並非細菌產生的酸完全溶解。通常酸源於飲食，如來自水果或碳酸飲料的檸檬酸、來自可樂飲料的磷酸、來自酸醬汁的醋酸。牙酸蝕也可能是反覆與胃部生產的鹽酸(HCl)接觸所致。鹽酸透過自然反應如胃食管逆流或透過貪食症患者可能遇到的誘導反應進入口腔。

牙齒磨損(即牙齒物理磨損)的起因是摩擦及/或磨耗。牙表面互相摩擦時發生磨損，一種兩體磨損。經常可以從磨牙症患者觀察到的一個驚人例子是用力很大的研磨習慣造成磨損加速尤其是在咬合面磨損加速。磨耗一般是三體磨損引起的，最通常的例子係用牙膏刷牙。對於完全礦化的釉質，市售的牙膏引起的磨損程度是最小的，幾乎沒有臨床後果。然而，如果釉質已經脫礦並透過與腐蝕刺激接觸被軟化，釉質對牙齒磨損變得更加敏感。牙本質比釉質軟得多，因此對磨損更加敏感。牙本質暴露的個體應避免使用高磨損的牙膏如：以氧化鋁為主的牙膏。此外，腐蝕刺激導致的牙本質軟化將提高組織對磨損的敏感度。

牙本質是一種重要組織，在活體內通常在齒冠處由釉質或在齒根處由牙骨質覆蓋。牙本質的有機質含量比釉質高得多，其結構特點是有充滿液體的細管；這些細管從牙本質-釉質或牙本質-牙骨質接合處延伸至牙質細胞/牙髓界面。吾人廣泛認同牙本質過敏症與曝露的細管中流體流動變化有關(流體動力學理論)，這種變化使得接近牙質細胞/牙髓交界面的機械感受器興奮。並非所有曝露的牙本

質都是敏感的，因為它通常由玷污層覆蓋。閉塞的混合物主要包含礦物質和源於牙本質本身的蛋白質，但也含有來自唾液的有機組分。長期以往，細管的內腔可能逐漸被礦化組織閉塞。也有大量文獻證明修復性牙本質係因應牙髓損傷或牙髓化學性刺激而形成。儘管如此，磨蝕性物質可以除去玷污層的細管的"塞子"，導致牙質流體向外流動，使得牙本質對外界刺激如熱、冷和壓力更為敏感。如先前指出的，腐蝕刺激還可以使得牙本質表面對磨損更為敏感。此外，牙本質過敏症隨著暴露的細管直徑擴大而加劇，因為細管直徑沿著成牙質細胞/牙髓交界面的方向擴大，牙本質逐步磨損可以導致敏感度提高，尤其是在牙本質磨損較快速的情況下。

腐蝕及/或酸介導的磨損引起的保護性釉質層缺損將曝露下層的牙本質，因此是牙本質過敏症發展過程中的原發性病因。

膳食酸的攝入增加及進餐時間不固定，牙酸蝕和牙齒磨損發生率隨之就會增加。鑒於此，防止牙酸蝕和牙齒磨損的口腔保健組合物是有益的。

JP 5-320032 (花王株式會社)描述了含有烷基磷酸酯、鈣螯合劑和酚衍生物之組合物。此組合物據稱具有抗牙菌斑活性和抗酸特性，用於防止齲齒和牙周病。JP 5-320032的實例2提供受乳酸刺激的釉質接觸各種化合物和混合物時硬度變化的數據。所提出的數據顯示，於乳酸刺激的齲齒模式中組合使用烷基磷酸酯、鈣螯合劑(例如矽鋁沸石、

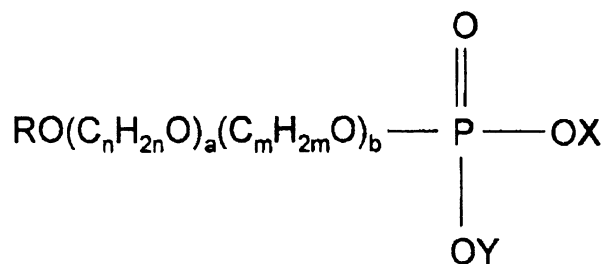
焦磷酸鈉或三聚磷酸鈉)及酚(如對羥苯乙酯、丁香酚、百里酚、對羥苯丁酯或香芹酚)對於減少紂質軟化有效。反之，實例2的數據顯示，在沒有使用鈣螯合劑和酚時，單烷基磷酸酯或二烷基磷酸酯沒有效果。此外，沒有提到防止牙酸蝕的功效。

WO 04/075774 (Rhodia公司)描述了一種界面活性劑的組合物，界面活性劑主要由單烷基與二烷基的磷酸酯的水溶性鹽組成，單酯與二酯的莫耳比大於1。資料提出這些化合物具有以下特點：提供可除去的塗層防止色斑和細菌粘附到牙齒；使有過敏症的牙齒脫敏；刺激性低且組織相容性或耐受性提高；增加多種成分(包括殺菌劑和香精)的沉澱；與過氧化物增白劑兼容，具有抗牙石特性。沒有提到任何防止牙酸蝕的功效。

令人驚訝的是，吾人發現含有使用某些烷基磷酸鹽的口腔保健組合物可以減少或防止由膳食酸造成的牙齒硬組織脫礦及隨之發生的腐蝕及/或牙齒磨損。

### 【發明內容】

因此，本發明提供式(I)烷基磷酸鹽於製造防止牙酸蝕及/或牙齒磨損的口腔保健組合物之用途：



(I)

，其中：

R為C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>烷基或烯基，

a和b各自獨立，分別為0至20，

n和m各自獨立，分別為2至4，

X是反離子或如上面定義的(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>O)<sub>a</sub>(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>O)<sub>b</sub>OR，Y為氫或反離子。

### 【實施方式】

式(I)烷基磷酸鹽中，烷基可以有支鏈或直鏈。R最好為C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>烷基或烯基，通常為C<sub>10</sub>-C<sub>14</sub>烷基或烯基，例如R為C<sub>12</sub>烷基。

a和b最好各為0至10，例如0至5。

a及/或b最好為0。

當a大於或等於1，n最好為2。當b大於或等於1時，m最好為3。

X最好為反離子。

X或Y的反離子為與烷基磷酸根形成口服可接受的鹽。其實例包括鹼金屬、銨離子、質子化烷基胺、質子化烷醇胺和質子化鹼性胺基酸。

適合X或Y的反離子包括鹼金屬如鈉、鉀或銨離子。

本發明中使用的烷基磷酸鹽包括十二烷基磷酸鈉(SDP)、十二烷基磷酸鉀(PDP)、十二烷基醚(IEO)磷酸鉀(PDEP)、2-乙基己基磷酸鈉、二(2-乙基己基)磷酸鈉、二(十二烷基)磷酸鈉、Tryfac 5559 (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>11-14</sub>-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>5</sub>-PO<sub>3</sub>K<sub>2</sub>) 或 Crafol AP261 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11-14</sub>-O-

(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>9</sub>-PO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>)或其中兩種或兩種以上的混合物。這些烷基磷酸鹽中許多可以從Rhodia公司或Cognis公司購得。

雖然用於本發明的組合物可以包括單烷基磷酸鹽(其中X為反離子)與二烷基磷酸鹽的混合物(其中X為(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>O)<sub>a</sub>(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>O)<sub>b</sub>OR),最好單獨或主要包括一種單烷基磷酸鹽。

適合的烷基磷酸鹽為十二烷基磷酸鈉。

式(I)化合物及其混合物可以從WO 04/075774中獲知,可依其中揭示的方法製備。

用於本發明的組合物包括0.01至90.0 wt%的烷基磷酸鹽,最好為0.1至10.0 wt%,一般為0.2至5.0 wt%,例如0.5至2.0 wt%。

本發明所用組合物最好不含有與上述的花王株式會社專利申請案中描述那類酚衍生物一起使用的鈣螯合劑(如矽鋁沸石或選自焦磷酸、三聚磷酸、四聚磷酸、檸檬酸、肌醇六磷酸或EDTA(乙二胺四乙酸)或其鈉鹽之螯合劑)。

用於本發明的組合物可以另外包括可溶氟離子源,如:彼等由鹼金屬氟化物如氟化鈉、鹼金屬單氟磷酸鹽如單氟磷酸鈉、氟化亞錫或氟化胺提供。氟化物的數量足以提供25至3500 ppm的氟離子,一般為50至3000 ppm,例如100至1500 ppm。適合的氟離子源為鹼金屬氟化物如氟化鈉。例如組合物可以含有0.1至0.5 wt%的氟化鈉,如0.205 wt%(相當於927 ppm的氟離子)、0.2542 wt%(相當於150 ppm的氟離子)或0.315 wt%(相當於1426 ppm的氟離子)。

實例1和實例2中的數據可以證明式(I)烷基磷酸鹽與氟離子源之組合可提高防止酸致脫礦、牙酸蝕及/或牙齒磨損的保護效果。

氟離子提高了牙釉質的再礦化，減少了脫礦。因此，式(I)烷基磷酸鹽與氟離子源之組合除了有益於防止牙酸蝕外，尚可防止齲齒。

本發明中所用組合物將含有適當的配製試劑如研磨劑、界面活性劑、增稠劑、濕潤劑、調味劑、甜味劑、乳濁劑或著色劑、防腐劑和水，這些製劑可選自通常用於口腔保健組合物中供此目的使用的試劑。這些試劑的實例如EP 929287中描述。

本發明所用組合物一般製成牙膏、噴霧劑、漱口水、凝膠、糖錠、口香糖、錠劑、軟錠劑、即溶粉劑、口嚼片和口腔貼片。

本發明所用組合物亦可包含其他口腔護理活性物。

為了醫治牙本質過敏症，本發明中使用的口腔保健組合物可以進一步包括足量的脫敏劑。脫敏劑的實例包括細管封堵劑或神經脫敏劑及其混合物，如 WO 02/15809中描述。適合的脫敏劑包括鋇鹽如氯化鋇、醋酸鋇或硝酸鋇或鉀鹽如檸檬酸鉀、氯化鉀、碳酸氫鉀、葡糖酸鉀尤其是硝酸鉀。

本發明所用組合物係以適當比例混合各成分製成，混合順序任意，只要方便且有助活性成分的溶解，必要時將pH值調整到要求值。在本發明所用組合物的製造過程中，化

學式(I)所示的烷基磷酸鹽可以透過加熱或超聲處理溶解。

本發明也提供防止牙酸蝕及/或牙齒磨損的方法，此方法包括施用有效量的含有上述烷基磷酸鹽的組合物給有此需要的個人。此外，上述組合物對防止牙本質過敏症有益。

本發明進一步由以下實例說明。

#### **實例1. 用SDP和PDEP抑制檸檬酸介導的釉質表面軟化**

牙酸蝕和酸磨損的第一階段包括硬組織表面的脫礦及隨之發生的表面軟化。本研究採用Duramin顯微硬度計來評定SDP和PDEP對抗檸檬酸侵蝕的保護效果。使用維氏(Vickers)壓頭，施加1.961牛頓20秒。

將完好的人牙釉質試樣用2400號砂紙拋光，然後在環境條件下浸入用於指定處理的pH為7的水溶液中攪拌2分鐘。在用去離子水清洗後，釉質試樣接觸由0.30 wt%的檸檬酸單水合物、pH值為3.6的水溶液組成的腐蝕刺激。隨著與酸接觸時間之變化，監測釉質表面硬度下降程度，以評定酸損傷程度。各試樣在指定時間點的微觀硬度值係以6個壓頭的平均值表示。各個處理步驟使用3個釉質試樣，試樣的基線顯微硬度呈不規則分佈。以300 ppm氟離子溶液(來自NaF)用為陽性對照組。以去離子水用為陰性對照組。吾人亦研究組合處理溶液(即0.50%烷基磷酸鹽加300 ppm氟化物)的保護效果。

本研究的結果如圖1和表1所示。其清楚顯示，相對於陰性對照組，所有活性物處理組對腐蝕刺激均具有統計上顯著的保護作用。此外，在10分鐘和20分鐘時之SDP、PDEP

和氟化物陽性對照組的保護作用類似，在30分鐘時，SDP和PLEP的保護作用在統計上優於氟化物陽性對照組。所有三個時間點之組合處理組在統計上都優於單一活性物處理組。

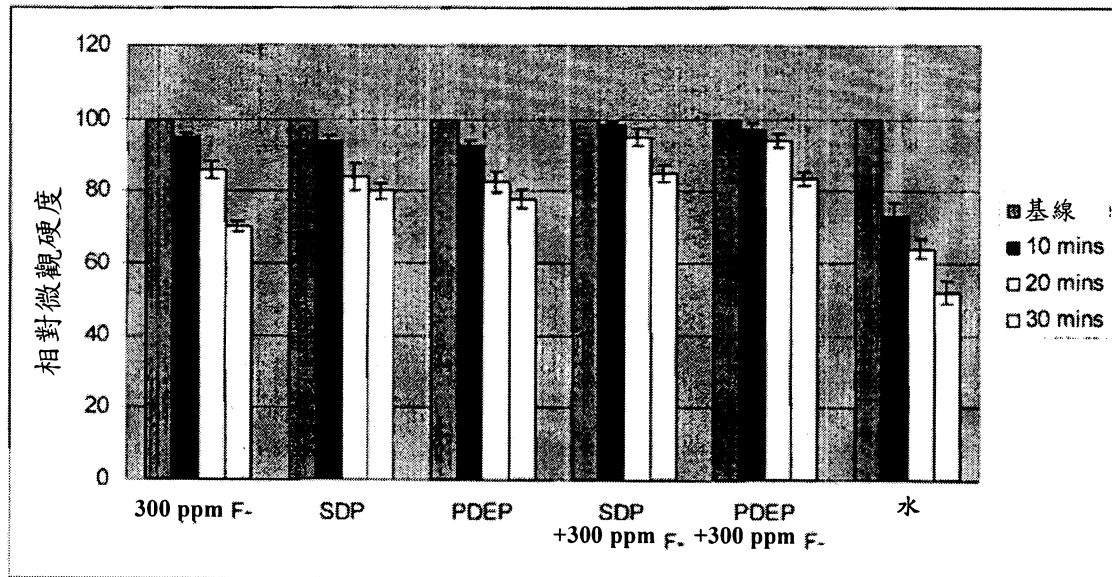


圖1表示用 Duramin顯微硬度計測定的人牙釉質進行各類處理後的相對釉質硬度值 -SDP、PDEP和氟化物對檸檬酸介導的釉質表面軟化的抑制作用

表 1

	300 ppm 氟化物	SDP	PDEP	SDP + 300 ppm F	PDEP + 300 ppm F	水
基線	100	100	100	100	100	100
10 mins 酸	95 ± 1.2	94 ± 1.7	92.5 ± 1.8	98.5 ± 0.8	97 ± 1.8	73 ± 4.0
20 mins 酸	86 ± 2.3	84 ± 4.0	82.5 ± 2.7	95 ± 2.3	94 ± 2.1	64 ± 2.5
30 mins 酸	70 ± 1.5	80 ± 2.0	78 ± 2.8	85 ± 2.6	83.5 ± 1.8	52 ± 3.1

±=標準偏差

實例 2. Tryfac 5559和 Crafol AP261對檸檬酸介導的釉質表

### 面軟化的抑制作用

採用實例1描述的顯微硬度試驗過程評估包括Tryfac 5559和Crafol AP261在內的許多種烷基聚氧化乙烯磷酸鹽。活性物用0.50%重量百分比，pH為7的水溶液進行測試。本研究的結果如圖2及表2所示。這些結果顯示，相對於水陰性對照組，Tryfac 5559、Crafol AP261和氟化物陽性對照組在20分鐘和30分鐘時間點對表面軟化具有類似且統計上顯著之抑制作用。兩種烷基磷酸鹽之中，Tryfac 5559似乎抗檸檬酸腐蝕的作用較大。當Tryfac 5559與300 ppm氟化物組合測試時，相對於單一活性物處理組，其效果沒有統計上顯著之改善，但在30分鐘時之組合處理效果還是較好。

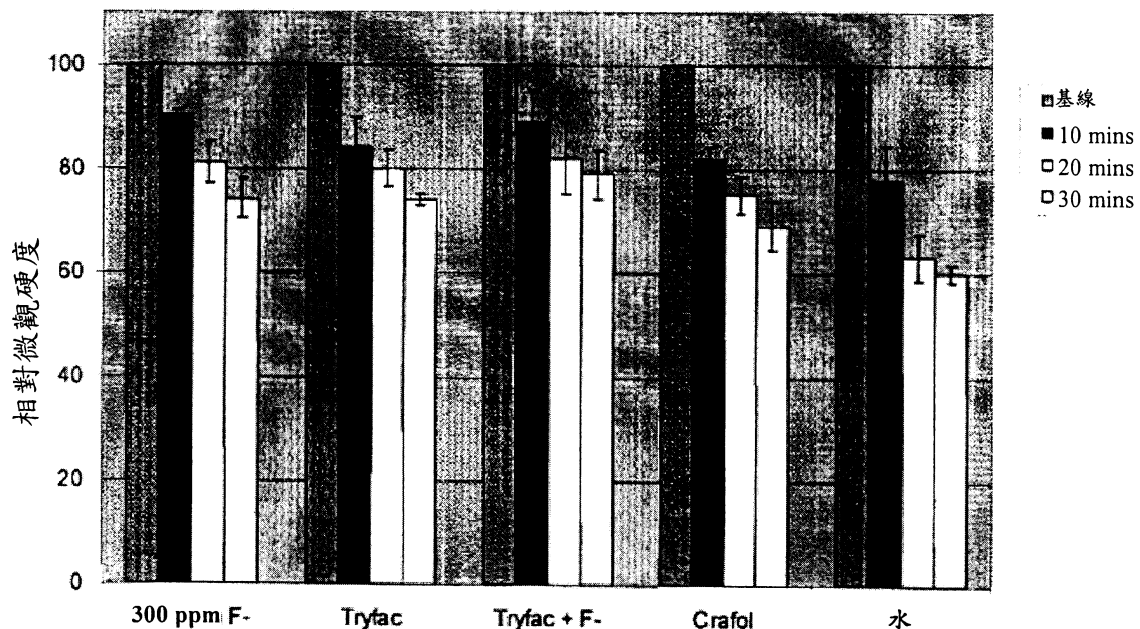


圖2表示用Duramin顯微硬度計測定的人牙釉質進行各類處理後的相對釉質硬度值 - Tryfac 5559、Crafol AP261和氟化物對檸檬酸介導的釉質表面軟化的抑制作用。

表 2

	300 ppm 氟化物	Tryfac	Tryfac + 300 ppm F	Crafol	水
基線	100	100	100	100	100
10 mins 酸	90 ± 1.2	84 ± 5.7	80 ± 6.0	82 ± 2.1	78 ± 6.4
20 mins 酸	81 ± 4.0	80 ± 3.5	82 ± 6.8	75 ± 3.6	63 ± 4.5
30 mins 酸	74 ± 3.8	74 ± 1.2	79 ± 4.6	69 ± 4.6	60 ± 1.7

±=標準偏差

### 實例 3. 使用檸檬酸時，烷基磷酸鹽降低釉質溶解度

採用 FDA 齧齒專用釉質溶解度下降 (ESR) 模式 #33 於活體外評估氟化物牙膏保護釉質不受細菌酸 (乳酸) 侵蝕的功效。簡言之，釉質試樣置於乳酸 (pH 4.5) 中，用分光光度分析測定所釋放磷酸鹽的溶解度。試樣放置於相關處理溶液中，該溶液係取自牙膏膏劑與去離子水 1:3 混合物的上層清液。5 分鐘後取出試樣，將其清洗乾淨，並放置入新鮮乳酸中。再次測定釉質溶解度，以相對於基線溶解度下降的百分比計算 ESR 值。

修改如上所述的方法，以評估假定的抗腐蝕活性物對抗更具腐蝕性的膳食酸的能力。此變化模式中，改用 1.0 wt%，pH 值為 3.75 的檸檬酸單水合物來代替乳酸。烷基磷酸鹽以 0.50% wt%，pH 為 7 的水溶液進行測試。其中包括氟化物作為陽性對照組，佳潔士防蛀牙膏 (Crest Cavity Protection) 也作為另一個對照標準。SDP、POEP 和氟化物的性能如圖 3 和表 3 所示；數據根據水陰性對照組標準化。

表 4

處理	牙釉質溶解度下降 (%)	標準偏差
水	0.00	2.56
常規佳潔士(Crest)	1.22	2.53
SDP	16.02	3.07
300 ppm 氟化物	6.29	2.36

## 五、中文發明摘要：

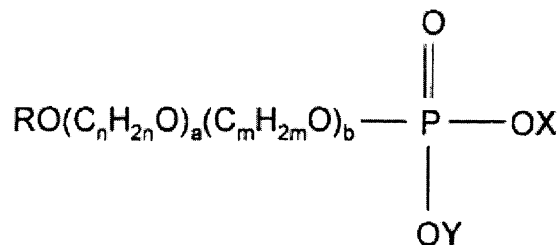
本發明說明一種包含某些烷基磷酸鹽的口腔保健組合物之用途，其可防止牙酸蝕和牙齒磨損。

## 六、英文發明摘要：

The use of an oral care composition comprising certain alkyl phosphates is described for combating dental erosion and tooth wear.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)烷基磷酸鹽於製造防止牙侵蝕及/或牙齒磨損的口腔保健組合物之用途：



(I)

其中：

R為C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>烷基或烯基，

a和b各自獨立，分別為0至20，

n和m各自獨立，分別為2至4；

X是反離子或如上所定義的(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>O)<sub>a</sub>(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>O)<sub>b</sub>OR，及Y為氫或反離子。

2. 如請求項1之用途，其中該R為C<sub>10</sub>-C<sub>14</sub>烷基或烯基。
3. 如請求項1或2之用途，其中該R為C<sub>12</sub>烷基。
4. 如請求項1或2之用途，其中該a及/或b為0。
5. 如請求項1或2之用途，其中該X為反離子。
6. 如請求項1或2之用途，其中該反離子為鹼金屬或銨離子。
7. 如請求項1或2之用途，其中該烷基磷酸鹽係選自十二烷基磷酸鈉(SDP)、十二烷基磷酸鉀(PDP)、十二烷基醚(1EO)磷酸鉀(PDEP)、2-乙基己基磷酸鈉、二(2-乙基己基)磷酸鈉、二(十二烷基)磷酸鈉、Tryfac 5559 (CH<sub>3</sub>-

$(\text{CH}_2)_{11-14}\text{-O-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_5\text{-PO}_3\text{K}_2$ ) 或 Crafol AP261  $(\text{CH}_3$   
 $(\text{CH}_2)_{11-14}\text{-O-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_9\text{-PO}_3\text{Na}_2$ ) 或其中兩種或兩種以上  
的混合物。

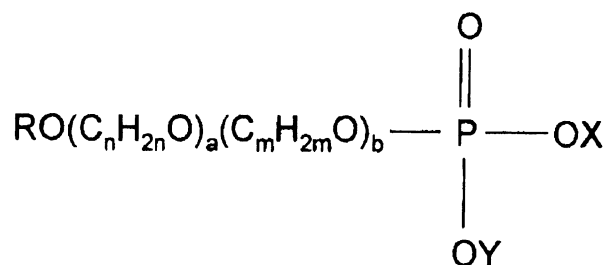
8. 如請求項 1 或 2 之用途，其中該烷基磷酸鹽為十二烷基磷酸鈉。
9. 如請求項 1 或 2 之用途，其中該口腔保健組合物另包括氟離子源。
10. 如請求項 1 或 2 之用途，其中該口腔保健組合物另包括脫敏劑。
11. 一種防止牙酸蝕及/或牙齒磨損的口腔保健組合物，係如請求項 1 至 10 中任一項中所定義。

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 無 )

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)