



(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 I440472 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：099116832

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 26 日

(51)Int. Cl. : A61K8/27 (2006.01)

A61K8/19 (2006.01)

A61Q11/00 (2006.01)

A61K8/72 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/26 美國

61/181,116

2009/05/26 美國

61/181,124

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

美國

(72)發明人：摩根 安卓 MORGAN, ANDRE (US)；波特 范達 PORTER, VENDA (US)；馬丁

內蒂 梅利莎 MARTINETTI, MELISSA (US)；普倫希佩 邁可 PRENCIPE,

MICHAEL (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

(56)參考文獻：

WO 2007/013937A1

WO 2008/130764A1

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 29 頁

(54)名稱

潔牙劑組成物

DENTIFRICE COMPOSITION

(57)摘要

本文係揭示包含一口腔可接受媒劑和至少一種於聚合物基質中的金屬離子來源之潔牙劑組成物，此金屬係選自鋅、亞錫、銅或其組合物，此至少一種金屬離子來源包括聚合物基質及至少一種金屬離子來源之總重的 10 至 75 重量%，且其中此潔牙劑組成物包含以潔牙劑組成物的總重量為基準低於 10 重量%的水。本文亦揭示安定潔牙劑組成物中至少一種金屬離子來源之方法。

Disclosed are dentifrice compositions comprising an orally acceptable vehicle and at least one source of metal ions in a polymer matrix, the metal being selected from zinc, stannous, copper or combinations thereof, the at least one source of metal ions comprising from 10 to 75 wt.% of the total weight of the polymer matrix and the at least one source of metal ions, and wherein the dentifrice composition comprises less than 10 wt.% water based on the total weight of the dentifrice composition. Also disclosed is a method of stabilizing at least one source of metal ions in a dentifrice composition.

公告本

發明專利說明書

99.8.26: 本

(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：99116832

A61K 8/7 (2006.01)

申請日：PP. 5.26

※IPC 分類：A61K 8/1P (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 8/72 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

潔牙劑組成物

DENTIFRICE COMPOSITION

二、中文發明摘要：

本文係揭示包含一口腔可接受媒劑和至少一種於聚合物基質中的金屬離子來源之潔牙劑組成物，此金屬係選自鋅、亞錫、銅或其組合物，此至少一種金屬離子來源包括聚合物基質及至少一種金屬離子來源之總重的 10 至 75 重量%，且其中此潔牙劑組成物包含以潔牙劑組成物的總重量為基準低於 10 重量%的水。本文亦揭示安定潔牙劑組成物中至少一種金屬離子來源之方法。

三、英文發明摘要：

Disclosed are dentifrice compositions comprising an orally acceptable vehicle and at least one source of metal ions in a polymer matrix, the metal being selected from zinc, stannous, copper or combinations thereof, the at least one source of metal ions comprising from 10 to 75 wt.% of the total weight

of the polymer matrix and the at least one source of metal ions, and wherein the dentifrice composition comprises less than 10 wt.% water based on the total weight of the dentifrice composition. Also disclosed is a method of stabilizing at least one source of metal ions in a dentifrice composition.

四、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：

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

六、發明說明：

相關申請案之交互參照

本申請案係申請 2009 年 5 月 26 日申請的美國專利臨時申請案第 61/181,116 號及 2009 年 5 月 26 日申請的美國專利臨時申請案第 61/181,124 號之優先權，二者皆以引用的方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於潔牙劑組成物以及安定潔牙劑組成物中金屬離子之方法。

【先前技術】

已知提供包含一種金屬離子來源供刷牙期間遞送至口腔之潔牙劑組成物。此等金屬離子可作為治療劑。一些金屬離子在潔牙劑中往往不穩定，特別是當潔牙劑組成物包含的組份在製造或使用前儲存潔牙劑組成物時可能與該等金屬離子反應。當使用此潔牙劑時，此現象降低了刷牙期間口腔表面之金屬離子遞送和生物可利用性。

美國專利第 6,669,929 號(Boyd 等人)及相關的美國專利申請公開案第 2004/0126332 和 2008/0138369 號揭示了含功能性膜片之潔牙劑。此膜片係由水合性薄膜所形成，而此水合性薄膜形成一具有在其中承載(entrain)一可作為治療性物質或美妝或裝飾物質組成份之基質。許多治療物質已有揭示，包括氟化鹽作為齲蝕劑、鈣鹽、抗結石劑及其他活性劑包括抗菌劑、口氣清新劑、去敏劑、維生素、香草類、增白

劑、高清潔矽氧、防腐劑、矽或葉綠素化合物。已認定的口氣清新劑有葡萄糖酸鋅、檸檬酸鋅及/或 α 紫蘿蘭酮(ionone)。

本項技術需要提供一改良的潔牙劑組成物，當使用此潔牙劑時，能增進刷牙期間口腔表面之金屬離子遞送和生物可利用性。

進一步需要增進金屬離子例如來自潔牙劑之鋅、亞錫和銅的遞送和生物可利用性，同時保持在低水性潔牙劑中的穩定性。

【發明內容】

在本發明第一方面係提供包含一口腔可接受媒劑和至少一種於聚合物基質中的金屬離子來源之潔牙劑組成物，此金屬係選自鋅、亞錫、銅或其組合物，此至少一種金屬離子來源包括聚合物基質及至少一種金屬離子來源之總重的 10 至 75 重量%，且其中此潔牙劑組成物包含，以潔牙劑組成物的總重量為基準，低於 10 重量%的水。

在本發明第二方面係提供安定於含口腔可接受媒劑之潔牙劑組成物中至少一種金屬離子來源之方法，此方法包括下列步驟：提供至少一種於聚合物基質中的金屬離子來源，此金屬係選自鋅、亞錫、銅或其組合物，此至少一種金屬離子來源包括聚合物基質總重之 10 至 75 重量%；及將聚合物基質與口腔可接受媒劑組合，形成包含以潔牙劑組成物的總重量為基準低於 10 重量%水之安定的潔牙劑組成物。

口腔可接受媒劑可包括至少一種磷酸鹽化合物。

本發明以本發明人的發現為基礎，若潔牙劑組成物具有

低水含量，且金屬離子係在聚合物基質中，此聚合物基質可用於保護金屬離子對抗與潔牙劑組成物媒劑中其他組份之早發性反應或降解，則治療上有效量的金屬離子在潔牙劑組成物中可保持在高穩定性形式。

【實施方式】

應了解，在指出本發明實施例之同時，實施方式和特定的實例係希望僅用作為說明之目的，而不希望限制本發明之範圍。

在檢閱文中所述的本發明說明時，必須考量下列定義和非限定指引。文中所用的標題(例如「先前技術(Background of the Invention)」和「發明內容(summary)」)及副標題(例如「組成物」)僅希望作為本發明揭示文內標題之一般性組織，而不希望限制本發明之揭示或其任何方面。特言之，「先前技術」中所揭示的主旨可包括本發明範圍內的技術方面，而不可視為先前技術之敘述。「發明內容」中所揭示的主旨並非整個發明範圍或其任何實施例之徹底或完全的揭示文。本說明書的章節中，具有特別利用之物質的分類或討論(例如作為「活性劑」或「載劑」成份)係為方便所作，當其用於任何所給予的組成物時，不應推論該物質必須依照本文的分類必要地或單獨地作用。

文中所引述的參考文獻不可視為承認這些參考文獻為先前技術或與文中揭示的本發明之專利性具任何相關性。先前技術中所引述的參考文獻內容之任何討論僅是提供參考



文獻的作者所作的主張之一般性概要，而不應視為承認此參考文獻內容之準確性。

在指出本發明實施例之同時，實施方式和特定的實例係希望僅用作為說明之目的，而不希望限制本發明之範圍。再者，已陳述特性之多個實施例之詳述並不希望排除其他具有另外特性之實施例，或其他併入不同內容陳述組合之實施例。除非另有明確陳述，否則特定的實例係提供作為說明如何製造及使用組成物和本發明方法之目的，而不希望表示所給予的本發明實施例已經或尚未製造或試驗。

如文中所用，「較佳的(preferred)」和「較佳地(preferably)」一詞係指本發明實施例在特定的情況下提供特定的利益。然而，其他實施例在相同或其他情況下亦可能為較佳的。再者，一或多個較佳實施例之詳述並不意味著其他實施例不可用，且不希望將其他實施例排除在本發明範圍外。此外，組成物和方法可包括文中所述的元素，基本上由文中所述的元素所組成或由文中所述的元素所組成。

如文中所用，「包括」一詞，及其變化，係希望為非限制性，如此列表中項目的陳述並無將其他亦可用於本發明之物質、組成物、裝置和方法中的類似項目排除在外。

如文中所用，用語「大約(about)」當用於本發明組成物或方法之參數值時，係指此值之計算或測量容許些許的不精確，對組成物或方法之化學和物理屬性無實質上的效應。若，就某些因素，「大約」所提供的精確度未另以本項技

術中一般性定義所理解，則文中所用的「大約」係指在數值上高達 5% 的可能變化。

除非另有說明，否則文中所用所有組成物之百分率係以總組成物的重量計。

組成物

在一實施例中，本發明係提供包含一口腔可接受媒劑和至少一種於聚合物基質中的金屬離子來源之潔牙劑組成物，此金屬係選自鋅、亞錫、銅或其組合物，此至少一種金屬離子來源包括聚合物基質及至少一種金屬離子來源之總重的 10 至 75 重量%，且其中此潔牙劑組成物包含以潔牙劑組成物的總重量為基準低於 10 重量% 的水。

視需要，此至少一種金屬離子來源包含聚合物基質及此至少一種金屬離子來源之總重的 20 至 60 重量%。

此聚合物基質和至少一種金屬離子來源包含潔牙劑組成物總重之 1 至 5 重量%，視需要潔牙劑組成物總重之 1 至 2 重量%。

在一些實施例中，此至少一種金屬離子來源包含至少一檸檬酸鋅、乳酸鋅、葡萄糖酸鋅或氧化鋅。在其他的實施例中，此金屬離子來源包括至少一種氯化亞錫、氟化亞錫或氧化亞錫。在另一實施例中，此金屬離子來源包含硫酸銅。任何這些來源可與任何其組合物組合。

潔牙劑組成物可包含至少一種選自三聚磷酸鈉和焦磷酸四鈉之磷酸鹽。通常該潔牙劑組成物係包含以潔牙劑組成



物總重為基準從 1 至 5 重量%之量的三聚磷酸鈉及以潔牙劑組成物總重為基準從 0.25 至 5 重量%之量的焦磷酸四鈉。

在一些實施例中，此金屬離子來源包括含聚合物基質及此至少一種金屬離子來源之總重的 20 至 60 重量%之檸檬酸鋅，且此聚合物基質和此至少一種金屬離子來源包括潔牙劑組成物總重之 1 至 5 重量%。

潔牙劑組成物可為牙膏或凝膠。

在一實施例中，本發明係提供安定於含口腔可接受媒劑之潔牙劑組成物中至少一種金屬離子來源之方法，此方法包括下列步驟：提供至少一種於聚合物基質中的金屬離子來源，此金屬係選自鋅、亞錫、銅或其組合物，此至少一種金屬離子來源包括聚合物基質總重之 10 至 75 重量%；及將聚合物基質與口腔可接受媒劑組合，形成包含以潔牙劑組成物的總重量為基準低於 10 重量%水之安定的潔牙劑組成物。

口腔可接受媒劑可視需要包括至少一種磷酸鹽化合物。此至少一種磷酸鹽化合物可選自至少一種三聚磷酸鈉、焦磷酸四鈉以及六偏磷酸鈉。

潔牙劑組成物可包括以潔牙劑組成物總重為基準從 1 至 5 重量%之量的三聚磷酸鈉及以潔牙劑組成物總重為基準從 0.25 至 5 重量%之量的焦磷酸四鈉。

此至少一種金屬離子來源包含聚合物基質及至少一種金屬離子來源之總重的 20 至 60 重量%。

聚合物基質及至少一種金屬離子來源可包括潔牙劑組成物總重之 1 至 5 重量%，視需要潔牙劑組成物總重之 1 至 2 重量%。

金屬離子來源可包括至少一種檸檬酸鋅、乳酸鋅、葡萄糖酸鋅、氧化鋅、氯化亞錫、氟化亞錫或氧化亞錫或硫酸銅，或其組合物。

根據本發明較佳實施例之組成物可提供含有選自至少一種鋅、亞錫、銅或其混合物之金屬離子來源的低水量潔牙劑組成物，其中此離子來源係包封在聚合物基質中。潔牙劑組成物具有夠低的水含量以便將金屬離子包陷在潔牙劑的聚合物基質中，但聚合物基質在使用潔牙劑刷牙期間會快速溶解，由此將金屬離子釋放至口腔中。本發明人驚訝的已發現聚合物基質可包封相當大治療量的金屬離子來源且具長期的穩定性，而不會有過多的金屬離子溶液進入潔牙劑組成物的媒劑中降低使用期間金屬離子之遞送和生物可利用性。

本發明因此係關於包含鋅、亞錫、銅或其混合物之金屬離子來源的低水量潔牙劑組成物，其中此離子來源係包封在聚合物基質中(例如以薄膜之形式)。

文中所述的聚合物基質較佳地為水合性薄膜，其具有含黏膜黏附性質的水溶性羥烷基纖維素聚合物之基質。聚合物基質係用於網羅可溶和不可溶的金屬離子來源，例如鋅(檸檬酸鋅、乳酸鋅、葡萄糖酸鋅、氧化鋅)、亞錫(氯化亞錫、氟化亞錫、氧化亞錫)或銅(硫酸銅)。

因為適度的水中溶解度或與潔牙劑成份例如界面活性劑、磷酸鹽或其他螯合成份相互作用，所以金屬離子來源無法留在既有的潔牙劑組成物($>10\%$ H_2O)之聚合物基質中。

本發明之潔牙劑組成物具有夠低的水含量($<10\%$ 於 H_2O)，使金屬離子來源免於溶在調配物中，但在刷洗期間一旦聚合物基質溶解，則會快速變為可溶性。

不希望受限於操作理論，相較於先前技術的高水含量潔牙劑組成物，吾人認為低水量的潔牙劑組成物具有數種優點。

第一，因聚合物的黏膜黏附性質，聚合物基質可潛在地增加離子遞送至口腔，促進其生物可利用性。

第二，聚合物基質可保護在調配物中的金屬離子免於與不想要的成份相互作用而妨礙遞送。將這些含金屬離子薄膜併入低水量調配物中使金屬離子保持在其最低的可溶性形式直到遞送時點(point)為止，使金屬離子得以從調配物中控制性釋出。

促進這些金屬離子之遞送/生物可利用性可增進對標準潔牙劑之美妝(清新口氣、抗牙結石、抗磨損)及/或治療(抗斑、抗牙齦炎、抗過敏、抗細菌、抗微生物)之優點。金屬離子及其鹽類(例如氯化鋅、乳酸鋅、檸檬酸鋅、氟化亞錫及氯化亞錫)，在本發明潔牙劑組成物中可(特別是)提供一或多種這些美妆及/或治療效用。

聚合物基質較佳地為膜片形式。用於本發明組成物之此等膜片通常係由含羥烷基纖維素(例如羥烷基甲基纖維素和

澱粉)之基質所形成。此至少一種金屬離子來源係夾帶或包封在聚合物基質薄膜中。可夾帶或包封在聚合物基質薄膜中之其他試劑包括至少一種色料例如染劑或顏料、調味劑、甜味劑及/或治療劑例如抗菌劑或口氣清新劑。薄膜基質可進一步包括水、另外的成膜劑、塑化劑、界面活性劑及乳化劑。

薄膜基質之製備

製備用於本發明潔牙劑組成物之薄膜基質，係將羥烷基纖維素(例如羥烷基甲基纖維素)、至少一種金屬離子來源、澱粉成份、色料、調味劑、甜味劑及/或治療劑和其他的成膜成份溶於相容的溶劑中而形成一成膜組成物。將此成膜組成物置入可釋放的載劑中並乾燥形成一片薄膜基質物質。載劑物質應具有表面張力能讓膜溶液平均地分布於所用的載劑中而不會浸潤形成介於薄膜和載劑物質間的破壞性鍵。適合的載劑物質包括玻璃、不銹鋼、鐵氟龍(Teflon)及聚乙烯浸漬紙。薄膜之乾燥可在高溫下使用烘箱、乾燥終端器、真空乾燥器或任何其他不會對組成薄膜之成份具有害影響的合適乾燥設備來進行。

薄膜厚度範圍大小係從 0.5 至 10 微米，而較佳地 2 至 3 微米。然後將本發明之乾燥薄膜切割或沖壓成具有 0.01 至 0.50 英吋，較佳地 0.08 至 0.25 英吋粒子大小的片狀。

在塑形成片狀前，藉由在薄膜上塗覆一保護的遮蔽塗層例如食品級蟲膠或乙基纖維素可提供乾燥薄膜所形成的形狀額外的安定性。



當此薄膜是用於裝飾效用時，係將成形的薄膜沖壓成各種吸引人形狀的薄片，例如心形、星形、鑽石形及圓形。將膜片以約 1 至約 5% 重量比，較佳地約 1 至約 2% 重量比之濃度併入本發明之基底潔牙劑中。聚合物基質中承載的金屬離子來源通常包含以聚合物基質和金屬離子來源之組合重量為基準從 20 至 60 重量%。

成膜劑

用於製備本發明薄膜基質之主要的成膜劑為羥烷基纖維素，例如羥丙基甲基纖維、羥乙基丙基纖維、羥丁基甲基纖維、羥丙基甲基纖維素及羧甲基纖維素。較佳地纖維素聚合物為低黏度羥丙基甲基纖維素聚合物(HPMC)。當 HPMC 用作成膜劑時，以 2% 重量比之 HPMC 水溶液於 20°C 使用烏伯羅德式(Ubbelohde)管狀黏度劑測量時，較佳地此 HPMC 具有範圍在約 1 至約 40 毫帕斯卡秒(mPa.s)之黏度。較佳地，此 HPMC 在 20°C 具有約 3 至約 20 mPa.s 之黏度。

HPMC 可從道氏(Dow)化學公司購得，商品名為 Methocel E5 LV。Methocel E5 LV 為 USP 等級、具有 29.1% 甲氧基基團及 9% 羥丙氧基基團取代之低黏度 HPMC。其為白色或灰白色自由流動乾燥粉末。當以烏伯羅德式(Ubbelohde)管式黏度劑測量 2 重量%的水中溶液，其於 20°C 具有 5.1 mPa.s 之黏度。

羥烷基甲基纖維素係以範圍從約 10 至約 60% 重量比及較佳地約 15 至約 40% 重量比之量併入薄膜基質中。

冷水可膨脹、物理修飾及預明膠化澱粉特別可用作質地改良劑用以增加本發明之羥烷基甲基纖維素薄膜基質的硬度(stiffness)。在製備此澱粉產品時，係將顆粒澱粉在水及(可能地)一有機溶劑的存在下，於不高於明膠化溫度 10°C 的溫度下烹煮。然後將得到的澱粉乾燥。

預明膠化的玉米澱粉可從市面上購得。較佳的澱粉為來自賽力士(Cerestar)公司商品名 Cerestar Polar Tex-Instant 12640 之澱粉。此賽力士(Cerestar)澱粉為預明膠化、安定化及交鏈的臘狀玉米澱粉。其在冷水中可容易地分散及膨脹。其在乾燥型態時為白色自由流動、具不大於 180 微米平均薄片大小且 85%的薄片小於 75 微米的粉末。其具有 44 lbs/ft^3 之總體密度。

該賽力士(Cerestar)澱粉具有優良的冷儲存和凍融穩定性。其具有快速水合速率且於無烹煮下可達到極高黏度。其具有類似糊化型澱粉之平滑及乳狀質地。其亦具有優良的淀粉糊性(paste clarity)且無氣味。

預明膠化澱粉係以範圍從約 5 至約 50%重量比及較佳地約 10 至約 35%重量比之量存在於本發明之薄膜基質中。

羥烷基纖維素與澱粉的比例(重量比)可在從約 1:3 至約 4:1 及較佳地約 1:1.5 至約 2.5:1 間變化。

本發明之潔牙劑組成物可包含一抗微生物劑，其係選自鹵化二苯醚(三氯沙(triclosan))、香草萃取物或精油(例如迷迭香萃取物、麝香草酚、薄荷腦、桉樹醇、水楊酸甲酯)、雙胍殺菌劑(例如氯己定(chlorhexidine)、阿來西定(alexidine))



或奧替尼啉(octenidine))、酚系殺菌劑、雙辛氮啉(hexetidine)、聚維酮碘(povidone iodine)、地莫匹醇(delmopinol)、沙立氟(salifluor)、血根鹼(sanguinarine)、蜂膠(propolis)、氧化劑(例如過氧化氫、緩衝過氧硼酸鈉或過氧碳酸鈉)、十六烷基氯化吡錠、木蘭萃取物、厚朴酚(magnolol)、異厚朴酚(honokiol)、厚朴酚丁酯、厚朴酚丙酯及其混合物。抗連附劑例如 Solrol 以及斑分散劑例如酵素(木瓜酵素，糖化酶等)亦可包括。

本發明之組成物亦可包括一或多種額外的試劑，通常係選自抗斑劑、增白劑、抗菌劑、清潔劑、調味劑、甜味劑、黏著劑、界面活性劑、泡沫調節劑、研磨劑、pH 修飾劑、保濕劑、口感劑、色料、研磨劑、牙結石控制劑(抗結石劑)、氟離子來源、唾液刺激劑、營養素及其組合物。可加到組成物中的各種組份包括，例如甜味劑如糖精或糖精鈉，醇類如乙醇、氟離子來源例如氟化鈉，以及甘油、山梨醇、丙二醇、聚乙二醇、泊洛沙姆聚合物如 POLOXOMER 407、PLURONIC F108(二者皆可購自 BASF 公司)、烷基多糖苷(APG)、聚山醇酯、PEG40、蓖麻油、薄荷腦及其類似物。

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。任何口部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 guaithol)、麝香草酚、芫荽油醇(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-薄荷氧基丙烷-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，視需要在不同的實施例中係從 0.05 至 2%，從 0.1%至 2.5%，及從 0.1 至 0.5%。

在可用於本文之甜味劑中，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、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、阿斯巴甜、紐甜(neotame)、糖精和其鹽類、蔗糖素(sucralose)、二肽化強力甜味劑、賽克拉美(cyclamates)、二氫查耳酮(dihydrochalcone)及其混合物。

口感劑包括在使用組成物期間，給予所欲的質地或其他感覺之物質。

在可用於本文之色料中，包括顏料、染劑、沉澱色料和給予特別的色澤或反射率之試劑例如珠光劑。在各種實施例中，色料為可用來在牙齒表面提供白色或淺色膜，作為已有效地與組成物接觸之牙齒表面的位置指示劑，和/或修飾外觀，特別是組成物的顏色及/或不透明度，以增進對消費者的吸引力。任何口部可接受的色料皆可使用，包括 FD&C 染劑及顏料、滑石、雲母、碳酸鎂、碳酸鈣、矽酸鎂、矽酸鎂鋁、矽氧、二氧化鈦、氧化鋅、紅色、黃色、棕色和黑色氧化鐵、亞鐵氰化鐵銨、錳紫、群青(ultramarine)、雲母鈦、氯氧化鈹及其混合物。一或多種色料視需要係以約 0.001% 至約 20%，例如約 0.01% 至約 10% 或約 0.1% 至約 5% 之總量存在。

本發明組成物進一步係包含一視需要(例如)可用作拋光劑之研磨劑。任何口部可接受的研磨劑皆可使用，但研磨劑之種類、精細度(粒子大小)和用量應經選擇，使組成物於正常使用下牙齒琺瑯質不會過度磨損。適合的視需要研磨劑包括矽氧，例如沉澱矽氧形式或與鋁石混合、不溶性磷酸鹽、碳酸鈣及其混合物。可用作研磨劑的不溶性磷酸有正磷酸鹽、聚偏磷酸鹽和焦磷酸鹽。說明的實例有二水合磷酸氫鈣、焦磷酸鈣、磷酸三鈣、聚偏磷酸鈣及不溶性的聚偏磷酸鈉。

本發明視需要包含牙結石控制(抗結石)劑。可用於本文中之牙結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：磷酸鹽和聚磷酸鹽(例如焦磷酸鹽)、聚胺基丙磺酸(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聚磷酸鹽包括磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉和磷酸三鈉、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。

本發明特別提供一種潔牙劑組成物其中至少一種金屬離子來源在此等磷酸鹽的存在下為安定的, 否則磷酸鹽可能往往會與至少一種金屬離子來源反應因而降低了金屬離子之遞送、效用和生物可利用性。

本發明組成物視需要包含一氟離子來源並可用作(例如)抗齲蝕劑。任何口部可接受的微粒化氟離子來源皆可使用, 包括氟化鉀、氟化鈉和氟化銨以及單氟磷酸鹽、氟化亞錫、氟化銻、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)及其混合物。一或多種氟離子來源係視需要以提供口腔用組成物一臨床上有效量之可溶性氟離子之量存在。

本發明組成物視需要包含一可用於(例如)改善口乾之唾液刺激劑。任何口部可接受的唾液刺激劑皆可使用, 包括(不限於)食物酸例如檸檬酸、乳酸、蘋果酸、丁二酸、抗壞血酸、己二酸、延胡索酸和酒石酸及其混合物。一或多種唾液刺激劑係視需要以唾液刺激有效之總量存在。

本發明組成物視需要包含一營養素。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。

本發明之潔牙劑組成物包括一口部可接受之載劑於產品中，例如牙膏或凝膠。如文中所用，「口部可接受載劑」係指物質或物質之組合物其可安全用於本發明組成物中，具對等的合理利益/風險比率。

較佳地，用於本發明之特定的物質和組成物為醫藥上或美粧上可接受、臨床上生效、及/或臨床上有效用的。如文中所用，「醫藥上可接受」、「美粧上可接受」、「臨床上生效」及/或「臨床上有效用的」組份為適合用於人類及/或動物，且以適當量(臨床上有效量)供給而提供所欲的治療、預防、感官、裝飾或美妝利益，無不當的有害副作用(例如毒性、刺激性和過敏反應)，具對等的合理利益/風險比率之組份。

使用方法

本發明之潔牙劑組成物可投予或施予人類或其他動物對象。該組成物適合投予或施予人類和其他動物對象之口腔。

各個和每個文中所引述的參考文獻其全文係以引用的方式併入本文中。各種實施例現在將參照下列非限定實例加以描述。

實例

實例 1

檸檬酸鋅為一種在水中具有適度溶解性之鋅鹽。使用上述方法製備水溶性的羥烷基纖維素聚合物之薄膜。將檸檬酸鋅以 36 重量%承載量加到薄膜中，亦即檸檬酸鋅包括薄膜和檸檬酸鋅組合物之總重的 36 重量%。

然後將此薄膜加到具有如表 1 所示的組成物 A 之組成的低水量(<10 重量%)潔牙劑中。其提供了潔牙劑中 2.0 重量%檸檬酸鋅。表 1 係說明以此等攜帶金屬離子來源的薄膜與其他已知的口腔照護活性成份組合所調配的潔牙劑組成物之實例。此潔牙劑組成物包括 0.5 重量%焦磷酸四鈉，當二者存在潔牙劑組成物中時已知其會與鋅離子反應。

定量金屬離子的安定性，亦即鋅在此實例中，在加到潔牙劑組成物後於聚合物基質中，將組成物 A 進行加速老化試驗，其中此潔牙劑係儲存在 40°C 之高溫下高達 3 個月，且在每月月底時測量留在薄膜中原始的鋅量百分比。

於測量方法中，係將聚合物薄膜從潔牙劑中移出並對潔牙劑進行分析以了解是否有任何的金屬離子已移入其中。在潔牙劑個別的老化期間過後，使用此結果計算留在聚合物基質中的鋅量。製作 1:1 重量比之潔牙劑和甘油漿液。使用甘油係因為聚合物薄膜在甘油保濕劑中無法膨脹或溶解。將漿液通過過濾器將聚合物薄膜由潔牙劑分離出。將潔牙劑漿液以自動吸收作用進行鋅含量之分析。計算留在聚合物基質中的鋅量、與原始量之比例。結果係如表 2 所示。



已發現，即使在加速老化的條件下三個月後，大約仍有三分之二(66 重量%)的檸檬酸鋅留在聚合物基質中。

此驗證了具<10 重量%水之潔牙劑調配物藉由聚合物基質(特別是在其薄膜中)保護了可溶性金屬離子包封之能力，即使潔牙劑組成物包含了磷酸鹽(例如焦磷酸四鈉)。

實例 2

使用上述方法製備含氧化鋅作為鋅鹽併入水溶性羥烷基纖維素聚合物薄膜之第二薄膜。將氧化鋅以 50 重量%承載量加到薄膜中，亦即氧化鋅包括薄膜和氧化酸鋅組合物之總重的 50 重量%。此薄膜亦包括薄荷腦作為調味劑。

然後將此薄膜加到具有如表 1 所示的組成物 B 之組成的低水量(<10 重量%)潔牙劑中。其提供 2.0 重量%氧化鋅至潔牙劑中。潔牙劑中不僅包括 3.0 重量%三聚磷酸鈉亦包括 0.5 重量%的焦磷酸四鈉，當二者存在潔牙劑組成物中時已知其會與鋅離子反應。

再次使用實例 1 中所述的老化試驗測定金屬離子的安定性。結果係如表 3 所示。

已發現，即使在加速老化的條件下三個月後，大約仍有 85 重量%的氧化鋅留在聚合物基質中。

此驗證了具<10 重量%水之潔牙劑調配物藉由聚合物基質(特別是在其薄膜中)保護了可溶性金屬離子包封之能力，即使潔牙劑組成物包含了三聚磷酸鈉和焦磷酸四鈉。

實例 3

使用上述方法製備含氧化鋅作為鋅鹽併入水溶性羥烷基纖維素聚合物薄膜之第三薄膜。將氧化鋅以 50 重量%承載量加到薄膜中，亦即氧化鋅包括薄膜和氧化酸鋅組合物之總重的 50 重量%。此薄膜亦包括薄荷腦作為調味劑。

然後將此薄膜加到具有如表 1 所示的組成物 C 之組成的低水量(<10 重量%)潔牙劑中，其另外含有檸檬酸鋅三水合物作為併入潔牙劑組成物之鋅鹽。其提供了整個潔牙劑中 2.0 重量%檸檬酸鋅(存在於潔牙劑載劑中)及 1.0 重量%氧化鋅(存在於潔牙劑載劑所承載的薄膜中)。潔牙劑中不僅包括 3.0 重量%三聚磷酸鈉亦包括 2.0 重量%的焦磷酸四鈉，當二者存在於潔牙劑組成物中時已知其會與鋅離子反應。

再次使用實例 1 中所述的老化試驗測定薄膜中金屬離子的安定性。結果係如表 3 所示。

已發現，即使當焦磷酸鹽和檸檬酸鋅存在於潔牙劑組成物中，特別是載劑中，即使在加速老化的條件下三個月後，大約所有的約 100 重量%的氧化鋅仍留在聚合物基質中。

此驗證了具<10 重量%水之潔牙劑調配物藉由聚合物基質(特別是在其薄膜中)保存可溶性金屬離子包封之能力，即使當潔牙劑組成物包含了三聚磷酸鈉、焦磷酸四鈉和檸檬酸鋅。

比較性實例 1 和 2



調配一含 20 至 30 重量%水之傳統的潔牙劑。此潔牙劑含鋅螯合劑供安定鋅鹽及 2 重量%焦磷酸四鈉。

在比較性的實例 1 中，製備如實例 1 所製備及含 50%承載量之 ZnO 的薄膜，並將 2 重量%薄膜加到潔牙劑中以提供潔牙劑組成物 1 重量%ZnO。

在比較性的實例 2 中，製備如實例 1 所製備及含 50%承載量之 ZnO 的薄膜，並將 2 重量%薄膜加到潔牙劑中以提供潔牙劑組成物 1 重量%ZnO。此潔牙劑組成物在薄膜之載劑中含 2 重量%檸檬酸鋅。

將二種潔牙劑於室溫下進行 7 個月的老化。

在老化試驗終了時，有超過 50%的氧化鋅由聚合物薄膜中移出。

此等實例和比較性實例驗證了具<10 重量%水之潔牙劑適合於將氧化鋅留在聚合物薄膜中，即使在含焦磷酸鹽的潔牙劑中。如實例 3 和比較性實例 2 所示，即使額外存在有檸檬酸鋅，其亦適用於含焦磷酸鹽之潔牙劑組成物。

表 1：潔牙劑組成物

組份	A % 重量 / 重量	B % 重量 / 重量	C % 重量 / 重量
99.0%-101.0%植物甘油-USP 及 EP	59.537	56.457	50.457
牙型矽氧(Zeodent 114)研磨 劑	10	10	12.0
牙型矽氧-Zeodent 105-高 清潔性矽氧	10	10	12.0
Zeodent 165-合成非晶 PPT 矽 氧	5.0	5.0	
聚乙二醇 600	3.0	3.0	7.0
三聚磷酸鈉(STPP)		3.0	3.0
檸檬酸三水合物			2.0
50%承載氧化鋅薄膜 w/薄荷 腦之		2.0	1.0
36%承載檸檬酸薄膜	2.0		
月桂基硫酸鈉粉末-NF	1.5	1.5	1.5
調味劑	1.15	1.2	1.2
聚(乙烯吡咯酮)Polyclar 10			1.0
氟化鈉 USP	0.243	0.243	0.243
焦磷酸四鈉 (TSPP)	0.5	0.5	2.0



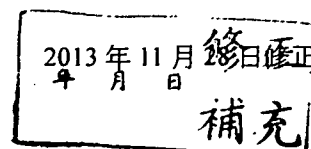
CMC-12 鈉型 USP 或 7-500T 型	0.6	0.6	
糖精鈉 USP	0.270	0.5	0.3
三仙膠-NF	0.2	0.2	0.3
去離子水	qs, <10%	qs, <10%	qs, <10%

表 2：於潔牙劑中加速老化後留在聚合物薄膜中檸檬酸鋅的
重量%

調配物	1 個月 40°C 老化	2 個月 40°C 老化	3 個月 40°C 老化
	薄膜中 Zn 之 重量%	薄膜中 Zn 之 重量%	薄膜中 Zn 之 重量%
A	78%	71%	66%

表 3：於潔牙劑中加速老化後留在聚合物薄膜中氧化鋅的重
量%

調配物	1 個月 40°C 老化	2 個月 40 °C 老化	3 個月 40 °C 老化
	薄膜中 Zn 之 重量%	薄膜中 Zn 之 重量%	薄膜中 Zn 之 重量%
B(3% STPP)	95%	95%	85%
C(2% TSPP, 3% STPP, 2%檸檬 酸鋅)	100%	98%	100%



七、申請專利範圍：

1. 一種潔牙劑組成物，其包含一口腔可接受媒劑和至少一種於聚合物基質中的金屬離子來源，
其中該金屬離子來源包括至少一種檸檬酸鋅、乳酸鋅、葡萄糖酸鋅、氧化鋅、氯化亞錫、氟化亞錫、氧化亞錫、硫酸銅或其組合物，且該金屬離子來源至少包括檸檬酸鋅與氧化鋅之組合物，該至少一種金屬離子來源包括聚合物基質及至少一種金屬離子來源之總重的 20 至 60 重量%，且該聚合物基質和該至少一種金屬離子來源包含潔牙劑組成物總重之 1 至 5 重量%；
該聚合物基質為水合性薄膜，其具有含黏膜黏附性質的水溶性羥烷基纖維素聚合物之基質，係選自羥丙基甲基纖維、羥乙基丙基纖維、羥丁基甲基纖維、羥丙基甲基纖維素及羧甲基纖維素所組成之群組；且
其中該潔牙劑組成物包含以潔牙劑組成物的總重量為基準低於 10 重量%的水。
2. 如申請專利範圍第 1 項之潔牙劑組成物，其中該聚合物基質和該至少一種金屬離子來源包含潔牙劑組成物總重之 1 至 2 重量%。
3. 如申請專利範圍第 1 項之潔牙劑組成物，其中該潔牙劑組成物包括至少一種選自至少一種六偏磷酸鈉、三聚磷酸鈉和焦磷酸四鈉之磷酸鹽。

4. 如申請專利範圍第 3 項之潔牙劑組成物，其中該潔牙劑組成物包含以潔牙劑組成物總重為基準從 1 至 5 重量%之量的三聚磷酸鈉及以潔牙劑組成物總重為基準從 0.25 至 5 重量%之量的焦磷酸四鈉。
5. 如申請專利範圍第 4 項之潔牙劑組成物，其中該金屬離子來源包括含聚合物基質及該至少一種金屬離子來源之總重的 20 至 60 重量%之檸檬酸鋅，且該聚合物基質和該至少一種金屬離子來源包括潔牙劑組成物總重之 1 至 5 重量%。
6. 如申請專利範圍第 1 項之潔牙劑組成物，其中該潔牙劑組成物於聚合物基質中包括至少一種氧化鋅和檸檬酸鋅，該聚合物包括一薄膜，該潔牙劑組成物進一步包括薄膜之載劑且該載劑包括至少一種選自至少一種三聚磷酸鈉和焦磷酸四鈉之磷酸鹽。
7. 如申請專利範圍第 6 項之潔牙劑組成物，其中該載劑進一步包括檸檬酸鋅。
8. 如申請專利範圍第 1 項之潔牙劑組成物，其為一牙膏或凝膠。
9. 一種於潔牙劑組成物中安定至少一種金屬離子來源之方法，該潔牙劑組成物包含口腔可接受媒劑，該方法包

括下列步驟：

提供至少一種於聚合物基質中的金屬離子來源，其中該金屬離子來源包括至少一種檸檬酸鋅、乳酸鋅、葡萄糖酸鋅、氧化鋅、氯化亞錫、氟化亞錫、氧化亞錫、硫酸銅或其組合物，且該聚合物基質為水合性薄膜，其具有含黏膜黏附性質的水溶性羥烷基纖維素聚合物之基質，係選自羥丙基甲基纖維、羥乙基丙基纖維、羥丁基甲基纖維、羥丙基甲基纖維素及羧甲基纖維素所組成之群組；且該至少一種金屬離子來源包括聚合物基質總重之 20 至 60 重量%；及該聚合物基質和該至少一種金屬離子來源包含潔牙劑組成物總重之 1 至 5 重量%；且該口腔可接受的媒劑包含至少一種磷酸鹽化合物，係選自至少一種三聚磷酸鈉、焦磷酸四鈉以及六偏磷酸鈉；及將聚合物基質與口腔可接受媒劑組合，形成以潔牙劑組成物的總重量為基準包含低於 10 重量%水之安定的潔牙劑組成物。

10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該潔牙劑組成物包含以潔牙劑組成物總重為基準從 1 至 5 重量%-量的三聚磷酸鈉及以潔牙劑組成物總重為基準從 0.25 至 5 重量%-量的焦磷酸四鈉。
11. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該聚合物基質及至少一種金屬離子來源包括潔牙劑組成物總重之 1 至 2 重量%。