



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 107530236 B

(45) 授权公告日 2021.10.26

(21) 申请号 201680022090.1

(22) 申请日 2016.04.15

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107530236 A

(43) 申请公布日 2018.01.02

(30) 优先权数据

10-2015-0054519 2015.04.17 KR

10-2015-0184839 2015.12.23 KR

10-2016-0045670 2016.04.14 KR

10-2016-0045681 2016.04.14 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2017.10.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2016/003945 2016.04.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/167600 KO 2016.10.20

(73) 专利权人 株式会社LG生活健康

地址 韩国首尔市

(72) 发明人 金憓恩 文校泰 河沅昊 安宰贤  
李仁浩

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司  
72003

代理人 向勇 崔炳哲

(51) Int.CI.

A61K 8/19 (2006.01)

(续)

(56) 对比文件

CN 1286623 A, 2001.03.07

CN 1286623 A, 2001.03.07

US 2014/0079750 A1, 2014.03.20

US 5270031 A, 1993.12.14

KR 10-2013-0083556 A, 2013.07.23

审查员 杨琳琳

权利要求书1页 说明书24页 附图11页

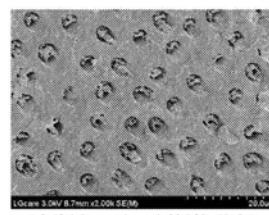
(54) 发明名称

口腔用组合物

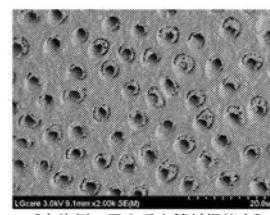
(57) 摘要

本发明是关于一种口腔用组合物，特别是关于一种用于减少牙齿敏感的口腔用组合物。更具体而言，口腔用组合物包含锌以及铜盐，其可通过凝聚蛋白质来封闭牙本质小管，带来牙齿敏感下降的效果，并维持所述效果，使可溶于水或醇的聚合物涂覆于牙本质小管上并长时间维持，因此解决了牙齿敏感的主因，进而提供了在短时间内预防或减少牙齿敏感症状的功效。此外，本发明的口腔用组合物包含可与牙本质小管流体反应形成蛋白质复合物的铜盐或锌盐，以及包含可与无机物(如钙)反应生成复合物的二羧酸或其盐，以引发牙本质小管封闭，以及显著提高封闭效果，于短时间内产生有效预防或减少牙齿敏感症状的功效。此外，本发明的口腔用组合物包括可于口中形成钙复合物的二羧酸及其盐以引发牙本质小管封闭，且进一步包含部分可溶的钙盐

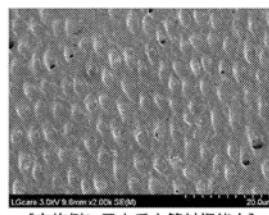
及/或磷酸盐以显著提高牙本质小管的封闭效果，于短时间内产生有效预防或减少牙齿敏感症状的功效。



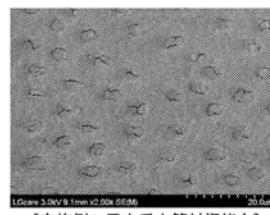
[实施例1-牙本质小管封闭能力]



[实施例2-牙本质小管封闭能力]



[实施例3-牙本质小管封闭能力]



[实施例4-牙本质小管封闭能力]

[接上页]

(51) Int.Cl.	<i>A61K 8/55</i> (2006.01)
<i>A61K 8/21</i> (2006.01)	<i>A61K 8/64</i> (2006.01)
<i>A61K 8/27</i> (2006.01)	<i>A61K 8/72</i> (2006.01)
<i>A61K 8/34</i> (2006.01)	<i>A61K 8/81</i> (2006.01)
<i>A61K 8/36</i> (2006.01)	<i>A61Q 11/00</i> (2006.01)
<i>A61K 8/362</i> (2006.01)	

1. 一种用以预防或减少牙齿敏感的口腔用组合物，其特征在于，作为活性成分包括：

i) 二羧酸或其盐；

ii) 部分可溶性钙盐；以及

iii) 磷酸盐，

所述二羧酸是丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸或其两种以上的混合物，

所述二羧酸或其盐占所述组合物的总重的0.01wt%至3wt%，

所述部分可溶性钙盐是碳酸钙、磷酸氢钙、亚硫酸钙、硫酸钙、氟化钙、氢氧化钙、碘酸钙或其两种以上的混合物，

所述部分可溶性钙盐占所述组合物的总重的1wt%至30wt%，

所述磷酸盐是磷酸一钠、磷酸二钠、磷酸三钠、磷酸一钾、磷酸二钾、磷酸三钾或其两种以上的混合物，

所述磷酸盐占所述组合物的总重的0.01wt%至7wt%，

所述部分可溶性钙盐是溶解度积常数 $K_{sp}$ 为 $10^{-5}$ 至 $10^{-20}$ 的钙盐。

2. 根据权利要求1所述的组合物，其特征在于，i) 所述二羧酸或其盐；以及 ii) 所述部分可溶性钙盐的重量比是1:5~50(二羧酸或其盐:部分可溶性钙盐)。

3. 根据权利要求1所述的组合物，其特征在于，i) 所述二羧酸或其盐；ii) 所述部分可溶性钙盐；以及 iii) 所述磷酸盐的重量比是1:5~50:1~30(二羧酸或其盐:部分可溶性钙盐:磷酸盐)。

## 口腔用组合物

### 技术领域

[0001] 本发明是关于一种口腔用组合物,特别是一种用于减少牙齿敏感的口腔用组合物。

[0002] 本申请要求享有于2015年4月17日提交的韩国专利申请10-2015-0054519、于2015年12月23日提交的韩国专利申请10-2015-0184839、于2016年4月14日提交的韩国专利申请10-2016-0045670、于2016年4月14日提交的韩国专利申请10-2016-0045681的优先权,通过援引将该专利申请结合在此,如同该专利申请在此被全部公开一样。

### 背景技术

[0003] 牙齿敏感症状是一种当暴露的象牙质与冷空气或刺激性食物接触时所产生的敏感觉。这种症状的主因是牙齿的珐琅质中的许多小管暴露在外。牙齿敏感症状发生的疼痛范围很广,由轻微至严重并且持续时间长。此外,由于牙齿的自然本质并不能重新成长,给予镇痛或消炎药不能成为牙齿敏感的主要解决方法,因此许多治疗法已被开发出用以减少牙齿敏感症状。

[0004] 最常见用以减少牙齿敏感症状的方法是扰乱神经传递,以及在过去被广泛使用的是一个借由干扰钠Na与钾K的离子平衡以避免外部刺激传递至脑中的方法。通常,许多公司(包括Glaceau)使用硝酸钾KN0<sub>3</sub>作为钾源以减少牙齿敏感。然而由于离子干扰持续的时间很短,尝试解决此问题仍有其需求。

[0005] 为了减少牙齿敏感症状,Richard Robinson (W02012-057739)设计出使用精氨酸和碳酸钙减少牙齿敏感症状的技术。然而,由于所述技术无法完全减轻使用者的牙齿敏感症状,因而仍有必要发展出于短时间内减少牙齿敏感症状的技术。此外,现有技术是通过UV交联的丙烯酸聚合物封闭牙本质小管,但所述技术需要牙科手术。

[0006] 牙齿敏感症状的治疗主要包括两种方法:牙本质小管修补法以及牙髓感觉神经去敏法。牙本质小管修补法是使用树脂填堵暴露的牙本质小管或使用氟涂料重建失去的珐琅质,而牙髓感觉神经去敏法是当考虑到神经传导是借由钠离子及钾离子的最佳比例所控制时,利用刻意增加钙离子含量使神经对酸痛较不敏感。然而,必须求助于牙医以获得所述专业治疗并不方便。

[0007] 因此,有迫切的需求去开发一般人容易取得的产品,有效封闭牙本质小管以及维持封闭的牙本质小管,并且可以使使用者在短时间内体验到牙齿敏感症状的减轻。

### 发明内容

[0008] 发明所要解决的问题

[0009] 本发明是关于提供一种利用有效封闭牙本质小管以预防或减少牙齿敏感(tooth sensitivity,牙齿发酸)症状的口腔用组合物。

[0010] 此外,本发明是关于提供一种用以预防或减少牙齿敏感症状的方法,包括对有需要的主体施加所述口腔用组合物。

[0011] 此外,本发明是关于提供一种活性成分子制备用以预防或减少牙齿敏感症状的组合物的用途。

[0012] 解决问题的技术方案

[0013] 为了达成上述目标,本发明提供一种用以预防或减少牙齿敏感的口腔用组合物,其包括:i)铜盐或锌盐;ii)可溶于水或醇的聚合物;或iii)i)和ii)的混合物作为活性成分。

[0014] 此外,本发明提供一种用以预防或减少牙齿敏感症状的方法,包括对有需要的主体施加组合物,所述组合物包括:i)铜盐或锌盐;ii)可溶于水或醇的聚合物;或iii)i)和ii)的混合物作为活性成分。

[0015] 此外,本发明提供i)铜盐或锌盐;ii)可溶于水或醇的聚合物;或iii)i)和ii)的混合物于制备用以预防或减少牙齿敏感症状的组合物的用途。

[0016] 本发明提供一种用以预防或减少牙齿敏感的口腔用组合物包括:i)铜盐或锌盐;及/或ii)二羧酸或其盐作为活性成分。特别是,发明人发现相较于只包含上述活性成分其中之一的组合物,同时包含i)铜盐或锌盐;及ii)二羧酸或其盐作为活性成分的组合物具有协同效果(synergetic effect)。因此,较佳地,本发明提供一种用以预防或减少牙齿敏感的口腔用组合物其包括:i)铜盐或锌盐;及ii)二羧酸或其盐作为活性成分。

[0017] 此外,本发明提供一种用以预防或减少牙齿敏感症状的方法,包括对有需要的主体施加组合物,所述组合物包括i)铜盐或锌盐;及/或ii)二羧酸或其盐作为活性成分。

[0018] 此外,本发明提供i)铜盐或锌盐;及/或ii)二羧酸或其盐的用途,以制备一种用以预防或减少牙齿敏感症状的组合物。

[0019] 本发明提供一种用以预防或减少牙齿敏感的口腔用组合物包括:i)二羧酸或其盐;以及ii)部分可溶的钙盐作为活性成分,并且较佳为一种进一步包括磷酸盐作为活性成分的用以预防或减少牙齿敏感的口腔用组合物。

[0020] 此外,本发明提供一种用以预防或减少牙齿敏感症状的方法,包括对有需要的主体施加组合物,所述组合物包括i)二羧酸或其盐;以及ii)部分可溶的钙盐作为活性成分,并且较佳为一种用以预防或减少牙齿敏感症状的方法,包括对有需要的主体施加进一步包括作为活性成分的磷酸盐的组合物。

[0021] 此外,本发明提供i)二羧酸或其盐;以及ii)部分可溶的钙盐的用途,以制备用以预防或减少牙齿敏感症状的组合物,并且较佳为i)二羧酸或其盐;ii)部分可溶的钙盐;以及磷酸盐的用途。

[0022] 发明人了解:封闭暴露的牙本质小管以及保护牙本质小管免受外部刺激以预防或减少牙齿敏感是很重要的,并且发现具有优异牙本质小管封闭效果的材料并完成发明。

[0023] 象牙质是一种硬组织,其组成了牙齿组织的大部分,并且具有牙本质小管(dental tubules)或微管(minute tubes)分布在整个珐琅质。

[0024] 在牙髓中的树突状细胞(Dendritic cells)分布从象牙质到珐琅质以形成牙本质小管,并且牙本质小管及树突状细胞间的空间充满珐琅质液。

[0025] 于此使用的术语“牙齿敏感”包括但不限于,与蛀牙或其他病理原因无关的因外部刺激导致急性以及暂时或连续疼痛的所有现象。所述外部刺激通常是指温度刺激,所述症状通常被指出是因为冷温度的刺激,然而疼痛也有可能是因为热温度所引起。除了温度刺

激,疼痛也有可能是因为其他刺激如:干燥牙齿、与外部材料接触以及由甜或酸食物的渗透作用。所述疼痛或许发生在整个牙齿或限制在局部,具体部分如上部或下部颤或左侧或右侧,以及可能伴随象牙质过敏(dentin hyperesthesia)、龋齿(dental caries)和牙髓炎症(dental pulp inflammation)。

[0026] 牙齿敏感症状的原因被认为是因为牙本质小管暴露的入口。

[0027] 当珐琅质(enamel)或牙骨质(cementum)被破坏,并且牙本质小管的入口被暴露于外,刺激经由牙本质小管的树突状细胞、神经及珐琅质液传送到牙髓,产生疼痛。

[0028] 于此使用的术语“预防”可被广义的理解,如上述牙齿敏感症状(tooth sensitivity symptoms)和敏感牙齿的症状(sensitive tooth symptoms)在发生前加以避免。

[0029] 于此使用的术语“减少”是指减轻或缓解如上述牙齿敏感症状和敏感牙齿的症状,并可被广义的理解为减轻、预防和治疗。

[0030] 于此使用的术语“增强”可被广义的理解,借由治疗牙齿敏感症状和敏感牙齿的症状以使得牙齿得以回复到接近原始条件。

[0031] “一种用以预防或减少牙齿敏感的口腔用组合物,包括i)铜盐或锌盐;ii)可溶于水或醇的聚合物;或iii)i)和ii)的混合物作为活性成分。”

[0032] 在本发明中,为了避免重复揭露,以下“用以预防或减少牙齿敏感的口腔用组合物包括i)铜盐或锌盐;ii)可溶于水或醇的聚合物;或iii)i)和ii)的混合物作为活性成分”的描述同等适用于“用以预防或减少牙齿敏感症状的方法,其包括施加一组合物一种组合物,所述组合物包括:i)铜盐或锌盐;ii)可溶于水或醇的聚合物;或iii)i)和ii)的混合物作为活性成分”、以及“i)铜盐或锌盐;ii)可溶于水或醇的聚合物;或iii)i)和ii)的混合物于制备用以预防或减少牙齿敏感症状的组合物的用途”。

[0033] 当所述口腔用组合物被施加于口中,所述铜盐或锌盐于口中与存在于口中的蛋白质或酶形成蛋白质复合物(沉淀),所述存在于口中的蛋白质或酶包括但不限于如:黏蛋白(mucin)、组氨素(histatin)、胱抑素(cystatin)、过氧化物酶(peroxidase)、乳铁蛋白(lactoferrin)、酪蛋白(casein)、淀粉酶(amylose)、溶菌酶(lysozyme)、球蛋白(globulin)、黏膜糖蛋白(mucous membrane glycoprotein)、白蛋白(albumin)、寡肽和多肽。蛋白质复合物的直径为7μm或以下,譬如:0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7μm或以下,且较佳地为5μm或以下。由于牙本质小管的平均直径是从3至7μm,因而于口中形成的蛋白质复合物可被轻易的被导入牙本质小管中。

[0034] 此外,所述口腔用组合物与牙本质小管液反应形成蛋白质复合物。

[0035] 此外,因为所述复合物是蛋白质凝聚团块,所述复合物与在牙本质小管中的蛋白质形成强二级键(secondary bond)的氢键,以在电性无序的状态(electrically non-organized state)下利用锌离子和蛋白质的凝聚与牙齿的成分产生静电吸引力,以及因为对牙本质小管中的牙髓具有高亲和力;以及羟基磷灰石(hydroxyapatite)和蛋白质是牙本质小管的成分,所述复合物可以留在牙本质小管中很长一段时间,并且最终有效地封闭牙

本质小管以预防或减少牙齿敏感症状。

[0036] 在本发明中,所述铜盐或锌盐是占所述组合物总重的0.02wt%至5wt%,如:0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5wt%,较佳地0.05wt%至3wt%,以及更佳地0.05wt%至1wt%。少于0.02wt%的铜盐或锌盐是不足以与蛋白质形成复合物,并且对减少牙齿敏感没有作用,此外高于5wt%的铜盐或锌盐或许会于口中造成刺激。

[0037] 本发明所使用的铜盐包括但不限于,譬如:氯化铜(I) (氯化亚铜)、氯化铜(II) (氯化铜)、碘化铜(I) (碘化亚铜)、硫酸铜、硝酸铜、焦磷酸铜(copper pyrophosphate)、叶绿素铜(copper chlorophyll)、葡萄糖酸铜(copper gluconate) 或其两种以上混合物。

[0038] 本发明所使用的锌盐包括但不限于,譬如:硝酸锌、氯化锌、硫酸锌、磷酸锌、钼酸锌、乙酸锌、硬脂酸锌、碳酸锌、氟化锌、氢氧化锌、草酸锌或其两种以上混合物。

[0039] 此外,本发明可包含可溶于水或醇的聚合物,以增加牙本质小管封闭的功效。

[0040] 于此使用的术语“药剂”是指包含于口腔用组合物中用以增强或改善牙齿健康的所有成分。所述药剂包括,譬如:预蛀剂、脓漏预防剂、牙齿美白剂、气味防止剂、牙斑去除剂和牙齿敏感预防剂。

[0041] 发明人查询现有用于解决牙齿敏感问题的药剂,其无法长时间留在牙齿表面,且其效果也无法持久,作用原理是利用形成不溶性盐封闭牙本质小管的方式作用,其结果是,不溶性盐对牙齿的附着性不佳,且填充于牙本质小管的颗粒再次释放造成效果降低。发明人发现包含有可溶于水或醇的聚合物的口腔用组合物具有对牙本质小管的表面覆盖的效果,因此有效的预防或减少牙齿敏感。并且使用具有高黏接强度以及可与牙齿的成分形成强二级键的官能基的聚合物,可以改善聚合物间的作用力以及与牙齿(作为基材)的作用力,较不易从牙齿脱落,增强贴附牙齿的特性,此外可溶于水或醇的聚合物可以链状的形式捕获药物,因此可贴附于牙齿组织或牙本质小管组织,且增长药剂贴附在牙齿的时间。

[0042] 所述可溶于水或醇的聚合物对具有亲水性的羟基磷灰石有亲和力,但并不仅限于此。所述亲和聚合物应被溶于水或极性溶剂譬如:醇,举例来说如:乙醇。因此可溶于水或醇的聚合物包括具有功能性官能基的聚合物,官能基如:羧酸(carboxylic acid)、羟基(hydroxyl)、吡咯(pyrrole)、吡啶(pyridine)、胺(amine)、氨基酸(amino acid)、亚胺(imine)、肽(peptide)、碳酸基(carbonate)、酯(ester) 和醚(ether)。

[0043] 所述可溶于水或醇的聚合物包括但不限于:聚乙二醇/聚丙二醇共聚物(polyethyleneglycol/polypropyleneglycol copolymer)、聚乙二醇/聚丙二醇/聚乙二醇三嵌段共聚物(polyethyleneglycol/polypropyleneglycol/polyethyleneglycol triblock copolymer)、聚乙二醇(polyethyleneglycol)、聚丙二醇(polypropyleneglycol)、聚吡咯(polypyrrrole)、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)、聚吡啶(polypyridine)、羟甲基纤维素(hydroxymethylcellulose)、羟丙基甲基纤维素(hydroxypropylmethylcellulose)、羟丙基纤维素(hydroxypropylcellulose)、羟乙基纤维素(hydroxyethylcellulose)、羧甲基纤维素(carboxymethylcellulose)、乙基纤维素(ethylcellulose)、甲基纤维素

(methylcellulose)、纤维素(cellulose)或其两种以上混合物，并且所述生物兼容聚合物对牙本质小管的成分-羟基磷灰石以及牙本质小管的蛋白质有亲和力，且可长时间留在口中。

[0044] 在本发明中，可溶于水或醇的聚合物是占所述组合物总重的0.1wt%至15wt%，譬如：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12、12.1、12.2、12.3、12.4、12.5、12.6、12.7、12.8、12.9、13、13.1、13.2、13.3、13.4、13.5、13.6、13.7、13.8、13.9、14、14.1、14.2、14.3、14.4、14.5、14.6、14.7、14.8、14.9、15wt%，较佳地是0.3wt%至10wt%，更佳地是0.5wt%至5wt%。当聚合物含量少于0.1wt%，在体内的滞留特性劣化，当聚合物含量高于15wt%时，其无法满足对口腔卫生产品的特性要求。

[0045] 在本发明中，可溶于水或醇的聚合物的分子量是从8,000至9,000,000，且较佳地从600,000至4,000,000。当可溶于水或醇的聚合物的分子量超过9,000,000，其黏度过高以至于难以制作，而当可溶于水或醇的聚合物的分子量低于8,000时，对于牙齿的吸附强度太低，使得聚合物对牙齿无法展现出吸附特性。

[0046] 此外，本发明可包括一种口腔用组合物，所述口腔用组合物包括所述铜盐或锌盐作为活性成分以使牙本质小管封闭，以及可溶于水或醇的聚合物以增加封闭牙本质小管的封闭效果。

[0047] 在本发明中，所述铜盐或锌盐与可溶于水或醇的聚合物以0.02~5:0.1~15的重量比混合，譬如：0.02~1:0.1~15、0.02~2:0.1~15、0.02~3:0.1~15、0.02~4:0.1~15、0.02~5:0.1~15、0.02~5:0.1~1、0.02~5:0.1~2、0.02~5:0.1~3、0.02~5:0.1~4、0.02~5:0.1~5、0.02~5:0.1~6、0.02~5:0.1~6、0.02~5:0.1~7、0.02~5:0.1~8、0.02~5:0.1~9、0.02~5:0.1~10、0.02~5:0.1~11、0.02~5:0.1~12、0.02~5:0.1~13、0.02~5:0.1~14、0.02~5:0.1~15，且较佳地0.05~3:0.3~10，譬如：0.05~1:0.3~10、0.05~2:0.3~10、0.05~3:0.3~10、0.05~1:0.3~1、0.05~1:0.3~2、0.05~1:0.3~3、0.05~1:0.3~4、0.05~1:0.3~5、0.05~1:0.3~6、0.05~1:0.3~7、0.05~1:0.3~8、0.05~1:0.3~9、0.05~1:0.3~10，以产生对预防或减少牙齿敏感症状的协同效果。在上述重量比的外的范围具有配方和产品稳定性的问题，并且未能获得对牙齿敏感降低所期望的效果。

[0048] 因此，本发明的口腔用组合物具有优越的牙本质小管封闭能力，且可有效的在短时间内预防或减少牙齿敏感症状。

[0049] 本发明的口腔用组合物，可进一步包括添加物，所述添加物包括但不限于如：润湿剂、研磨剂、药剂、甜味剂、pH调节剂、防腐剂、黏合剂、香料、增白剂、发泡剂、或纯水，以确保最佳配方以及配方稳定性，以及增加所期望的效果，并提高使用偏好。

[0050] 所述润湿剂包括但不限于浓缩甘油、甘油、山梨糖醇水溶液或非晶山梨糖醇水溶

液,可单独使用或组合使用,并且可占所述口腔用组合物总重的1wt%至60wt%,但本发明不仅限于此。

[0051] 所述研磨剂包括但不限于:沉淀二氧化硅、硅胶、硅酸锆、磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、水合氧化铝、碳酸钙、轻质碳酸钙、重质碳酸钙、焦磷酸钙、不溶性偏磷酸盐或硅酸铝。一般而言,所述研磨剂可占所述口腔用组合物总重的1wt%至60wt%,但不限于此。

[0052] 所述可溶于水或醇的聚合物与所述药剂以0.1~15:0.005~5的重量比混合,譬如:0.1~1:0.05~5、0.1~2:0.05~5、0.1~3:0.05~5、0.1~4:0.05~5、0.1~5:0.05~5、0.1~6:0.05~5、0.1~7:0.05~5、0.1~8:0.05~5、0.1~9:0.05~5、0.1~10:0.05~5、0.1~11:0.05~5、0.1~12:0.05~5、0.1~13:0.05~5、0.1~14:0.05~5、0.1~15:0.05~5、0.1~15:0.05~1、0.1~1:0.05~2、0.1~1:0.05~3、0.1~1:0.05~4、0.1~1:0.05~5,且较佳地是0.3~10:0.01~3,譬如:0.3~1:0.01~3、0.3~2:0.01~3、0.3~3:0.01~3、0.3~4:0.01~3、0.3~5:0.01~3、0.3~6:0.01~3、0.3~7:0.01~3、0.3~8:0.01~3、0.3~9:0.01~3、0.3~10:0.01~3、0.3~10:0.01~1、0.3~1:0.01~2、0.3~1:0.01~3,并且于所述重量比混合的混合物可以克服传统药剂的缺点,亦即传统药剂无法长留于牙齿表面且其效果也无法持续太久。

[0053] 所述药剂包括但不限于,譬如:氟化钠(sodium fluoride)、单氟磷酸钠(sodium monofluorophosphate)、氟化亚锡(stannous fluoride)、氯己定(chlorohexidine)、尿囊素氯羟基铝(allantoin chlorohydroxyaluminate)、氨基己酸(aminocaproic acid)、盐酸吡哆醇(pyridoxine hydrochloride)、生育酚乙酸酯(tocopherol acetate)或酶(enzymes),单独使用或混合使用。

[0054] 在本发明中,所述药剂是占所述组合物总重的0.005wt%至5wt%,譬如:0.005、0.01、0.015、0.02、0.025、0.03、0.035、0.4、0.045、0.05、0.055、0.06、0.065、0.07、0.075、0.08、0.085、0.09、0.095、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5wt%,较佳地0.01wt%至2wt%,以及更佳地,0.3wt%至1wt%。若所述药剂少于0.005wt%则其无法有效率的产生其效果,超过5wt%的药剂则相比于其使用量并无显著的效果。

[0055] 所述甜味剂包括但不限于,譬如:糖精钠(sodium saccharin)、木糖醇(xylitol)、赤藓糖醇(erythritol)、阿斯巴甜(aspartame),且一般而言,所述甜味剂可占所述口腔用组合物总重的0.05wt%至0.5wt%,但不限于此。

[0056] 所述pH调节剂包括但不限于,譬如:磷酸钠(sodium phosphate)、磷酸二钠(disodium phosphate)、柠檬酸(citric acid)、柠檬酸钠(sodium citrate)、琥珀酸(succinic acid)、琥珀酸钠(sodium succinate)、酒石酸(tartaric acid)或酒石酸钠(sodium tartrate),且较佳的pH值是从5至10,譬如:5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10。

[0057] 所述防腐剂包括但不限于,譬如:苯甲酸(benzoic acid)、对羟基苯甲酸甲酯

(methylparaben)、对羟基苯甲酸丙酯(propylparaben)、或苯甲酸钠(sodium benzoate)，单独使用或混合使用。

[0058] 所述黏合剂包括但不限于，例如：瓜尔胶(guar gum)、果胶(pectin)、聚羧乙烯(carboxyvinylpolymer)、海藻酸(sodium alginate)、钠锂皂石(laponite)、卡波姆(carbomer)、卡拉胶(carrageenan)、黄原胶(xanthan gum)、或藻酸盐(alginates)。一般而言，所述黏合剂可占所述口腔用组合物总重的0.1wt%至3wt%，且较佳地0.5wt%至2wt%，但不限于此。

[0059] 所述香料包括但不限于，例如：薄荷油(peppermint oil)，留兰香油(spearmint oil)，香芹酮(carvone)或薄荷醇(menthol)，单独使用或混合使用，且较佳地，以预定混合比混合的香料混合物可混合适量的茴香油(anise oil)。

[0060] 增白剂包括氧化钛，并且较佳地其重量百分比是0.1wt%至2wt%。

[0061] 发泡剂包括但不限于，譬如：阴离子界面活性剂(anionic surfactant)如：烷基硫酸钠(sodium alkylsulfate)、月桂基硫酸钠(sodium lauryl sulfate)，非离子界面活性剂(non-ionic surfactant)如：聚氧乙烯聚氧丙烯(polyoxyethylenepolyoxypropylene)的共聚物(泊咯沙姆poloxamer)、聚氧乙烯氢化蓖麻油(polyoxyethylene hydrogenated castor oil)、或聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯(polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester)。一般来说，发泡剂可占所述口腔组合物总重的0.5wt%至5wt%，较佳地是0.5wt%至3.5wt%，但不限于此。

[0062] 甜味剂包括但不限于，如：糖精钠(sodium saccharin)、阿斯巴甜(aspartame)、和甘草次酸(glycyrrhetic acid)，单独使用或混合使用，并且其重量百分比可为0.05wt%至0.5wt%。

[0063] 本发明的口腔组合物可包括其它添加物，譬如：酶(如：葡聚糖酶(dextranase))。

[0064] 本发明的口腔组合物除了活性成分以及添加剂的外可包括余量的水，较佳的是纯水。

[0065] 本发明的口腔组合物剂型可为，譬如：牙膏、漱口剂、喷雾剂、漱口水、口香糖、糖果、口腔清洗溶液及牙齿美白产品，但不限于此，以及任一种经由导入口中后可与口腔组织接触的剂型即可无限制地使用，并且所述口腔组合物可借由本领域的人所知的一般方法成型。

[0066] 此外，本发明提供一种预防或减少牙齿敏感症状的方法，包括对有需求的主体施加一种组合物，所述组合物包括i)铜盐或锌盐；ii)可溶于水或醇的聚合物；或iii)i)和ii)的混合物作为活性成分。

[0067] 所述主体较佳可为哺乳动物，且更佳为人类，以及较佳地所述施加是指在口中施加。

[0068] “一种用以预防或减少牙齿敏感的口腔用组合物，其包括i)铜盐或锌盐；以及ii)二羧酸或其盐，作为活性成分。”

[0069] 在本发明中，为避免重复揭露，以下“一种用以预防或减少牙齿敏感的口腔用组合物包括i)铜盐或锌盐；以及ii)二羧酸或其盐，作为活性成分”的叙述是同等适用于“一种用于预防或减少牙齿敏感症状的方法包括施加一种组合物包括i)铜盐或锌盐；以及ii)二羧酸或其盐，作为活性成分”、以及“i)铜盐或锌盐；以及ii)二羧酸或其盐于制备用以预防或

减少牙齿敏感症状的组合物的用途”。

[0070] 当口腔组合物被施加于口中,铜盐或锌盐与存在于口中的蛋白质或酶于口中形成蛋白质复合物(沉淀),所述存在于口中的蛋白质或酶包括但不限于,如:黏蛋白(mucin)、组氨素(histatin)、胱抑素(cystatin)、过氧化物酶(peroxidase)、乳铁蛋白(lactoferrin)、酪蛋白(casein)、淀粉酶(amylase)、溶菌酶(lysozyme)、球蛋白(globulin)、黏膜糖蛋白(mucous membrane glycoprotein)、白蛋白(albumin)、寡肽和多肽。蛋白质复合物的直径为7μm或以下,譬如:0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7μm或以下,较佳地为5μm或以下。由于牙本质小管的平均直径是从3至7μm,所述于口中形成的蛋白质复合物可被轻易的导入牙本质小管中。

[0071] 因为所述蛋白质复合物是蛋白质凝聚团块(protein agglomerate),所述复合物与在牙本质小管中的蛋白质形成强二级键(secondary bond)的氢键,以在电性无序的状态(electrically non-organized state)下利用锌离子和蛋白质的凝聚与牙齿的成分产生静电吸引力,以及因为所述复合物对牙本质小管中的牙髓具有高亲和力;以及羟基磷灰石和蛋白质是牙本质小管的成分,所述复合物可以留在牙本质小管中很长一段时间,并且最终封闭牙本质小管有效地预防或减少牙齿敏感症状。

[0072] 此外,二羧酸与唾液中的钙离子接触而形成钙复合物,且当考虑到牙本质小管的封闭性、与钙离子的反应性、及对牙齿的贴附性,较佳地,所述二羧酸可以是具有2至9个碳原子的二羧酸,譬如:具有2个碳原子的二羧酸、具有3个碳原子的二羧酸、具有4个碳原子的二羧酸、具有5个碳原子的二羧酸、具有6个碳原子的二羧酸、具有7个碳原子的二羧酸、具有8个碳原子的二羧酸、具有9个碳原子的二羧酸。所述于口中形成的钙复合物可被轻易的导入牙本质小管,且特别是,所述钙复合物以及与铜盐或锌盐形成的蛋白质复合物一起封闭牙本质小管,因此更有效的封闭牙本质小管以及预防或减少牙齿敏感症状。

[0073] 此外,所述口腔用组合物与牙本质小管流体反应形成复合物。

[0074] 换言之,当所述组合物于口腔中形成蛋白质复合物以及钙复合物,所述组合物具有优越的牙本质小管封闭能力,并且产生预防及/或减少牙齿敏感的效果。

[0075] 在本发明中,所述铜盐或锌盐是占所述组合物总重的0.02wt%至5wt%,如:0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5wt%,较佳地是0.05wt%至3wt%,以及更佳地是0.05wt%至1wt%。少于0.02wt%的铜盐或锌盐不足以与蛋白质产生复合物,并且对减少牙齿敏感上不具作用,且高于5wt%的铜盐或锌盐可能会在口中造成刺激。

[0076] 本发明所使用的铜盐包括但不限于,譬如:氯化铜(I)、氯化铜(II)、碘化铜(I)、硫酸铜(copper sulfate)、硝酸铜(copper nitrate)、焦磷酸铜(copper pyrophosphate)、叶绿素铜(copper chlorophyll)、葡萄糖酸铜(copper gluconate)或其两种以上混合物。

[0077] 本发明所使用的锌盐包括但不限于,譬如:硝酸锌(zinc nitrate)、氯化锌(zinc

chloride)、硫酸锌(zinc sulfate)、磷酸锌(zinc phosphate)、钼酸锌(zinc molybdate)、乙酸锌(zinc acetate)、硬脂酸锌(zinc stearate)、碳酸锌(zinc carbonate)、氟化锌(zinc fluoride)、氢氧化锌(zinc hydroxide)、草酸锌(zinc oxalate)或其两种以上混合物。

[0078] 较佳地，本发明可包括二羧酸或其盐，以及更佳为具有2至9个碳原子的二羧酸或其盐，以增加牙本质小管的封闭效果。

[0079] 所述二羧酸包括但不限于，譬如：草酸(oxalic acid)、丙二酸(malonic acid)、琥珀酸(succinic acid)、戊二酸(glutaric acid)、己二酸(adipic acid)、庚二酸(pimelic acid)、辛二酸(suberic acid)、壬二酸(azelaic acid)或其两种以上混合物，且较佳地是，草酸(oxalic acid)、丙二酸(malonic acid)、琥珀酸(succinic acid)、戊二酸(glutaric acid)、己二酸(adipic acid)或当考虑到优越的沉淀形成时具有较高水溶解度的混合物。

[0080] 二羧酸的盐是指所述二羧酸与金属离子的组合，且所述金属离子包括但不限于，如：钠Na、钾K。

[0081] 在本发明中，所述二羧酸或其盐是占所述组合物总重的0.01wt%至5wt%，譬如：0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5wt%，较佳地是0.1wt%至3wt%，且更佳是0.1wt%至1wt%。少于0.01wt%的二羧酸或其盐不足以生成钙复合物，且对减少牙齿敏感上不具作用，且高于5wt%的二羧酸或其盐由于其本身材料的强烈味道使其不可能实际使用。

[0082] 在本发明中，所述铜盐或锌盐与所述二羧酸或其盐以1:0.1~12的重量比混合，譬如：1:0.1~1、1:0.1~2、1:0.1~3、1:0.1~4、1:0.1~5、1:0.1~6、1:0.1~7、1:0.1~8、1:0.1~9、1:0.1~10、1:0.1~11、1:0.1~12，较佳地是1:0.5~7，譬如：1:0.5~1、1:0.5~2、1:0.5~3、1:0.5~4、1:0.5~5、1:0.5~6、1:0.5~7，以产生对预防或减少牙齿敏感症状的协同效果。在所述重量比以外的范围具有剂型和产品稳定性的问题，且无法得到所期望的降低牙齿敏感的功效。

[0083] 因此，本发明的口腔用组合物具有优异的牙本质小管封闭功能，且可有效地在短时间内预防或减少牙齿敏感症状。

[0084] 本发明的口腔用组合物可进一步包含有添加物包括但不限于，譬如：润湿剂、研磨剂、药剂、甜味剂、pH调节剂、防腐剂、黏合剂、香料、增白剂、发泡剂、或纯水，以确保最佳剂型以及剂型稳定性，以及增加所期望的效果，并提高使用偏好。

[0085] 所述润湿剂包括但不限于如：浓缩甘油、甘油、山梨糖醇或非晶山梨糖醇，可单独使用或组合使用，并且可占所述口腔用组合物总重的1wt%至60wt%，但不仅限于此。

[0086] 所述研磨剂包括但不限于，譬如：沉淀二氧化硅(precipitated silica)、硅胶(silica gel)、硅酸锆(zirconium silicate)、磷酸氢钙(dibasic calcium phosphate)、无水磷酸氢钙(anhydrous dibasic calcium phosphate)、水合氧化铝(hydrated alumina)、碳酸钙(calcium carbonate)、轻质碳酸钙(light calcium carbonate)、重质碳酸钙(heavy calcium carbonate)、焦磷酸钙(calcium pyrophosphate)、不溶性偏磷酸盐(insoluble metaphosphate)或铝硅酸盐(aluminum silicate)。一般而言，所述研磨剂可

占所述口腔用组合物总重的1wt%至60wt%，但不仅限于此。

[0087] 所述药剂包括但不限于，譬如：氟化钠(sodium fluoride)、单氟磷酸钠(sodium monofluorophosphate)、氟化亚锡(stannous fluoride)、氯己定(chlorohexidine)、尿囊素氯羟基铝(allantoin chlorohydroxyaluminate)、氨基己酸(aminocaproic acid)、盐酸吡哆醇(pyridoxine hydrochloride)、生育酚乙酸酯(tocopherol acetate)或酶(enzymes)，单独使用或混合使用。

[0088] 在本发明中，所述药剂可占所述组合物总重的0.005wt%至5wt%，例如：0.005、0.01、0.015、0.02、0.025、0.03、0.035、0.4、0.045、0.05、0.055、0.06、0.065、0.07、0.075、0.08、0.085、0.09、0.095、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5wt%，较佳地0.01wt%至2wt%，以及更佳地，0.3wt%至1wt%。所述药剂若少于0.005wt%则其无法有效率的产生其效果，超过5wt%的药剂量则相比于其使用量并无显著的效果。

[0089] 所述甜味剂包括但不限于，比如：糖精钠(sodium saccharin)、木糖醇(xylitol)、赤藓糖醇(erythritol)、阿斯巴甜(aspartame)，一般来说所述甜味剂可占所述口腔组合物总重的0.05wt%至0.5wt%，但不仅限于此。

[0090] 所述pH调节剂包括但不限于，譬如：磷酸钠(sodium phosphate)、磷酸二钠(disodium phosphate)、柠檬酸(citric acid)、柠檬酸钠(sodium citrate)、碳酸氢钠(sodium hydrogen carbonate)，且本发明的所述组合物较佳的pH是从5至10。

[0091] 所述防腐剂包括但不限于，譬如：苯甲酸(benzoic acid)、对羟基苯甲酸甲酯(methylparaben)、对羟基苯甲酸丙酯(propylparaben)、对-羟基苯甲酸酯(para-hydroxybenzoate ester)或苯甲酸钠(sodium benzoate)，单独使用或混合使用。

[0092] 所述黏合剂包括但不限于，例如：瓜尔胶(guar gum)、果胶(pectin)、聚羧乙烯(carboxyvinylpolymer)、海藻酸(sodium alginate)、钠锂皂石(laponite)、卡波姆(carbomer)、卡拉胶(carrageenan)、黄原胶(xanthan gum)、或藻酸盐(algicates)。一般而言，所述黏合剂可占所述口腔用组合物总重的0.1wt%至3wt%，且较佳地0.5wt%至2wt%，但不仅限于此。

[0093] 所述香料包括但不限于，例如：薄荷油(peppermint oil)、留兰香油(spearmint oil)、香芹酮(carvone)或薄荷醇(menthol)，单独使用或混合使用，且较佳地，以预定混合比混合的香料混合物可混合适量的茴香油(anise oil)。

[0094] 所述增白剂包括氧化钛，并且较佳地其重量百分比是0.1wt%至2wt%。

[0095] 发泡剂包括但不限于，譬如：阴离子界面活性剂(anionic surfactant)如：烷基硫酸钠(sodium alkylsulfate)、月桂基硫酸钠(sodium lauryl sulfate)，非离子界面活性剂(non-ionic surfactant)如：聚氧乙烯聚氧丙烯(polyoxyethylenepolyoxypropylene)的共聚物(泊咯沙姆poloxamer)、聚氧乙烯氢化蓖麻油(polyoxyethylene hydrogenated castor oil)、或聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯(polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester)。一般来说，发泡剂可占所述口腔组合物总重的0.5wt%至5wt%，较佳地是0.5wt%至3.5wt%，但不仅限于此。

[0096] 甜味剂包括但不限于,比如:糖精钠(sodium saccharin)、阿斯巴甜(aspartame)、和甘草次酸(glycyrrhetic acid),单独使用或混合使用,并且其重量百分比可为0.05wt%至0.5wt%。

[0097] 本发明的口腔组合物可包括其他添加物,譬如:酶(如:葡聚糖酶(dextranase))。

[0098] 本发明的口腔组合物除了活性成分以及添加剂的外可包括余量的水,较佳的是纯水。

[0099] 本发明的口腔组合物剂型可为,譬如:牙膏、漱口剂、喷雾剂、漱口水、口香糖、糖果、口腔清洗溶液及牙齿美白产品,但不限于此,以及任一种经由导入口中与口腔组织接触的剂型即可不限制地使用,并且所述口腔组合物可借由本领域的人所知的一般方法成型。

[0100] 此外,本发明提供一种用以预防或减少牙齿敏感症状的方法,包括对有需求的主体施加一种组合物,所述组合物包括i)铜盐或锌盐;ii)二羧酸或其盐作为活性成分。

[0101] 所述主体较佳可为哺乳动物,且更佳为人类,以及较佳地所述施加是指在口中施加。

[0102] “一种用以预防或减少牙齿敏感的口腔用组合物,其包括i)二羧酸或其盐;以及ii)部分可溶的钙盐,作为活性成分。”

[0103] 在本发明中,为避免重复揭露,以下“一种用以预防或减少牙齿敏感的口腔用组合物包括i)二羧酸或其盐;以及ii)部分可溶的钙盐,作为活性成分”的叙述是同等适用于“一种用于预防或减少牙齿敏感症状的方法包括施加一种组合物包括i)二羧酸或其盐;以及ii)部分可溶的钙盐,作为活性成分”、以及“i)二羧酸或其盐;以及ii)部分可溶的钙盐于制备用以预防或减少牙齿敏感症状的组合物的用途”。

[0104] 发明人确认了当本发明的组合物借由与唾液及/或牙本质小管流体形成钙复合物以封闭暴露的牙本质小管,所述组合物具有优异的预防及/或减少牙齿敏感的功效。

[0105] 所述二羧酸与唾液中的钙离子接触形成钙复合物,且当考虑到牙本质小管的封闭性、与钙离子的反应性、及对牙齿的贴附性,较佳地,所述二羧酸可以是具有2至9个碳原子的二羧酸,譬如:具有2个碳原子的二羧酸、具有3个碳原子的二羧酸、具有4个碳原子的二羧酸、具有5个碳原子的二羧酸、具有6个碳原子的二羧酸、具有7个碳原子的二羧酸、具有8个碳原子的二羧酸、具有9个碳原子的二羧酸。所述形成于口中的钙复合物可被轻易的导入牙本质小管,且当进一步包括部分可溶的钙盐,较佳是有具有溶解度积常数(solubility product constant,  $K_{sp}$ )为 $10^{-5}$ 至 $10^{-20}$ 的钙盐,产生大量钙复合物,牙本质小管会更有效地被封闭,且可预防及/或减轻牙齿敏感症状。此外更佳地,当进一步包括磷酸盐时,预防及/或减轻牙齿敏感症状的效果更佳;并且经由发明人透过实验证明可达成牙齿的再矿化(remineralization)效果。

[0106] 即,所述组合物是具有牙齿再矿化功效及/或牙本质小管封闭能力的特性。

[0107] 本发明可包含二羧酸或其盐,且较佳地,二羧酸或其盐具有2至9个碳原子。

[0108] 所述二羧酸包括但不限于,譬如:草酸(oxalic acid)、丙二酸(malonic acid)、琥珀酸(succinic acid)、戊二酸(glutaric acid)、己二酸(adipic acid)、庚二酸(pimelic acid)、辛二酸(suberic acid)、壬二酸(azelaic acid)或其两种以上混合物,且较佳地是,草酸(oxalic acid)、丙二酸(malonic acid)、琥珀酸(succinic acid)、戊二酸(glutaric acid)、己二酸(adipic acid)或当考虑到优越的沉淀形成时具有较高水溶解度的混合物。

[0109] 所述二羧酸其盐是指所述二羧酸与金属离子的组合,且所述金属包括但不限于,如:钠Na、钾K。

[0110] 在本发明中,所述二羧酸或其盐是占所述组合物总重的0.01wt%至5wt%,譬如:0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5wt%,较佳地是0.1wt%至3wt%,且更佳是0.1wt%至1wt%。少于0.01wt%的二羧酸或其盐不足以生成钙复合物,且对减少牙齿敏感上不具作用,且高于5wt%的二羧酸或其盐由于其本身材料的强烈味道使其不可能实际使用。

[0111] 本发明的组合物包括部分可溶的钙盐以增加牙本质小管的封闭效果。

[0112] 于此使用的“部分可溶的钙盐”一词是指一钙盐的部分可溶而非全溶于溶剂,较佳的是水,且较佳地,本发明所使用的部分可溶的钙盐为具有溶解度积常数 $K_{sp}$ 为 $10^{-5}$ 至 $10^{-20}$ 的钙盐。换言之,发明人确认:具有太高溶解度的钙盐,由于其反应太快速,会在其被施加在牙齿前就在产品中形成钙复合物,并且添加具有最佳溶解度的钙盐于本发明的组合物中具有优越的效果。

[0113] 所述钙盐包括碳酸钙(calcium carbonate)、磷酸氢钙(calcium hydrogen phosphate)、亚硫酸钙(calcium sulphite)、硫酸钙(calcium sulfate)、氟化钙(calcium fluoride)、氢氧化钙(calcium hydroxide)、碘酸钙(calcium iodate)或其两种以上混合物。

[0114] 具有溶解度积常数 $K_{sp}$ 为 $10^{-5}$ 至 $10^{-20}$ 的钙盐的例子,其可被添加至本发明的组合物中,并且所述溶解度积常数 $K_{sp}$ 是如下示:

[0115] i) 碳酸钙(Calcium carbonate): $3.8 \times 10^{-9}$ 、

[0116] ii) 磷酸氢钙(Calcium hydrogen phosphate): $1 \times 10^{-7}$ 、

[0117] iii) 亚硫酸钙(Calcium sulphite): $6.8 \times 10^{-8}$ 、

[0118] iv) 硫酸钙(Calcium sulfate): $9.1 \times 10^{-6}$ 、

[0119] v) 氟化钙(Calcium fluoride): $5.3 \times 10^{-9}$ 、

[0120] vi) 氢氧化钙(Calcium hydroxide): $5.5 \times 10^{-6}$ 、

[0121] vii) 碘酸钙(Calcium iodate): $7.1 \times 10^{-7}$ 。

[0122] 在本发明中,所述钙盐是所述组合物总重的1wt%至50wt%,譬如:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、1至5、5至10、10至15、15至20、20至25、25至30、30至35、35至40、40至45、45至50、1至10、10至20、20至30、30至40、40至50wt%,较佳地,1wt%至30wt%,且更佳地5wt%至25wt%。少于1wt%的钙盐不足以形成钙复合物,且对减少牙齿敏感上不具作用,且高于50wt%的钙盐会产生过多的固态含量,造成相稳定性(phase stability)的问题。

[0123] 此外,在本发明中,i)所述二羧酸或其盐;以及ii)所述部分可溶的钙盐的重量比是1:5~50(二羧酸或其盐:部分可溶的钙盐),譬如:1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19、1:20、1:21、1:22、1:23、1:24、1:25、1:26、1:27、1:28、1:29、1:30、1:31、1:32、1:33、1:34、1:35、1:36、1:37、1:38、1:39、1:40、1:41、1:

42、1:43、1:44、1:45、1:46、1:47、1:48、1:49、1:50，较佳地是1:10~40，及更佳地是1:15~35。

[0124] 较佳地，本发明的组合物可进一步包括磷酸盐，以增加牙本质小管的封闭效果。发明人以实验证实了添加磷酸盐在本发明的组合物中，可在牙齿再矿化效果以及预防及/或减少牙齿敏感上具有优越的效果。换言之，发明人确认了进一步包括磷酸盐会对预防及/或减少牙齿敏感上产生增强的效果。因此，最佳是，本发明提供用以预防或减少牙齿敏感的口腔用组合物，其包括i) 二羧酸或其盐；ii) 部分可溶的钙盐；及iii) 磷酸盐作为活性成分。

[0125] 在本发明中，所述磷酸盐是指磷酸与金属离子的组合，且较佳地，所述金属包括但不限于，譬如：钠Na及钾K。

[0126] 换言之，所述磷酸盐包括但不限于，譬如：磷酸一钠 (monosodium phosphate)、磷酸二钠 (disodium phosphate)、磷酸三钠 (trisodium phosphate)、磷酸一钾 (monopotassium phosphate)、磷酸二钾 (dipotassium phosphate)、磷酸三钾 (tripotassium phosphate) 或其两种以上混合物。

[0127] 在本发明中，所述磷酸盐是所述组合物总重的0.01wt%至10wt%，譬如：0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10wt%，较佳是0.1wt%至7wt%，即更佳是0.5wt%至5wt%。少于0.01wt%的磷酸盐对减少牙齿敏感不具作用，且高于10wt%的磷酸盐降低溶解度，造成相稳定性的问题。

[0128] 此外，在本发明中，i) 所述二羧酸或其盐；ii) 所述部分可溶的钙盐；以及iii) 所述磷酸盐的重量比是1:5~50:1~30 (二羧酸或其盐:部分可溶的钙盐:磷酸盐)，譬如：1:5:1~30、1:10:1~30、1:15:1~30、1:20:1~30、1:25:1~30、1:30:1~30、1:35:1~30、1:40:1~30、1:45:1~30、1:50:1~30、1:5~50:1、1:5~50:2、1:5~50:3、1:5~50:4、1:5~50:5、1:5~50:6、1:5~50:7、1:5~50:8、1:5~50:9、1:5~50:10、1:5~50:11、1:5~50:12、1:5~50:13、1:5~50:14、1:5~50:15、1:5~50:16、1:5~50:17、1:5~50:18、1:5~50:19、1:5~50:20、1:5~50:21、1:5~50:22、1:5~50:23、1:5~50:24、1:5~50:25、1:5~50:26、1:5~50:27、1:5~50:28、1:5~50:29、1:5~50:30，较佳地是1:10~40:2~25，且更佳地是1:15~35:2~20。在所述重量比混合可以产生对预防或减少牙齿敏感症状的协同效果，且在所述重量比的外的范围具有剂型和产品稳定性的问题，并且未能对降低牙齿敏感获得所期望的效果。

[0129] 本发明的口腔用组合物可进一步包含添加剂，其包括但不限于，譬如：润湿剂、研磨剂、药剂、甜味剂、pH调节剂、防腐剂、增稠剂、黏合剂、香料、增白剂、发泡剂、或纯水，以确保最佳剂型以及剂型稳定性，以及增加所期望的效果，并提高使用偏好。

[0130] 所述润湿剂包括但不限于，譬如：浓缩甘油、甘油、山梨糖醇或非晶山梨糖醇，可单独使用或组合使用，并且可占所述口腔用组合物总重的1wt%至60wt%，但不限于此。

[0131] 所述研磨剂包括但不限于，譬如：沉淀二氧化硅 (precipitated silica)、硅胶

(silica gel)、硅酸锆(zirconium silicate)、水合氧化铝(hydrated alumina)、或硅酸铝(aluminum silicate)。一般而言，所述研磨剂可占所述口腔用组合物总重的1wt%至60wt%，但不限于此。

[0132] 所述药剂包括但不限于，譬如：氟化钠(sodium fluoride)、单氟磷酸钠(sodium monofluorophosphate)、氟化亚锡(stannous fluoride)、氯己定(chlorohexidine)、尿囊素氯羟基铝(allantoin chlorohydroxyaluminate)、氨基己酸(aminocaproic acid)、盐酸吡哆醇(pyridoxine hydrochloride)、生育酚乙酸酯(tocopherol acetate)或酶(enzymes)，单独使用或混合使用。

[0133] 在本发明中，所述药剂是占所述组合物总重的0.005wt%至5wt%，较佳地0.01wt%至2wt%，以及更佳地，0.3wt%至1wt%。若所述药剂少于0.005wt%则其无法有效率的产生其效果，超过5wt%的药剂则相比于其使用量并无显著的效果。

[0134] 所述甜味剂包括但不限于，譬如：糖精钠(sodium saccharin)、木糖醇(xylitol)、赤藓糖醇(erythritol)、阿斯巴甜(aspartame)，且一般而言，所述甜味剂可占所述口腔用组合物总重的0.05wt%至0.5wt%，但不限于此。

[0135] 所述pH调节剂包括但不限于，譬如：柠檬酸(citric acid)、柠檬酸钠(sodium citrate)以及碳酸氢钠(sodium hydrogen carbonate)。

[0136] 所述防腐剂包括但不限于，譬如：苯甲酸(benzoic acid)、对羟基苯甲酸甲酯(methylparaben)、对羟基苯甲酸丙酯(propylparaben)、对-羟基苯甲酸酯(para-hydroxybenzoate ester)、或苯甲酸钠(sodium benzoate)，单独使用或混合使用。

[0137] 所述增稠剂包括，譬如：羧甲基纤维素(carboxymethylcellulose)。

[0138] 所述黏合剂包括但不限于，例如：瓜尔胶(guar gum)、果胶(pectin)、聚羧乙烯(carboxyvinylpolymer)、海藻酸(sodium alginate)、钠锂皂石(laponite)、卡波姆(carbomer)、卡拉胶(carrageenan)、黄原胶(xanthan gum)、或藻酸盐(algicates)。一般而言，所述黏合剂可占所述口腔用组合物总重的0.1wt%至3wt%，且较佳地0.5wt%至2wt%，但不限于此。

[0139] 所述香料包括但不限于，例如：薄荷油(peppermint oil)、留兰香油(spearmint oil)、香芹酮(carvone)或薄荷醇(menthol)，单独使用或混合使用，且较佳地，以预定混合比的香料混合物可混合适量的茴香油(anise oil)。

[0140] 所述增白剂包括氧化钛，并且较佳地其重量百分比是0.1wt%至2wt%。

[0141] 发泡剂包括但不限于，譬如：阴离子界面活性剂(anionic surfactant)如：烷基硫酸钠(sodium alkylsulfate)、月桂基硫酸钠(sodium lauryl sulfate)，非离子界面活性剂(non-ionic surfactant)如：聚氧乙烯聚氧丙烯(polyoxyethylenepolyoxypropylene)的共聚物(泊咯沙姆poloxamer)、聚氧乙烯氢化蓖麻油(polyoxyethylene hydrogenated castor oil)、或聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯(polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester)。一般来说，发泡剂可占所述口腔组合物总重的0.5wt%至5wt%，较佳地是0.5wt%至3.5wt%，但不限于此。

[0142] 甜味剂包括但不限于，比如：糖精钠(sodium saccharin)、阿斯巴甜(aspartame)和甘草次酸(glycyrrhetic acid)，单独使用或混合使用，并且其重量百分比可为0.05wt%至0.5wt%。

- [0143] 本发明的口腔组合物可包括其它添加物,譬如:酶(如:葡聚糖酶(dextranase))。
- [0144] 本发明的口腔组合物除了活性成分以及添加剂的外可包括余量的水,较佳的是纯水。
- [0145] 本发明的口腔组合物剂型可为,譬如:牙膏、漱口剂、喷雾剂、漱口水、口香糖、糖果、口腔清洗溶液及牙齿美白产品,但不限于此,以及任一种可经由导入口中与口腔组织接触的剂型即可无限制地使用,并且所述口腔组合物可借由本领域的人所知的一般方法成型。

#### [0146] 发明的效果

[0147] 因此,本发明的口腔组合物包括铜盐或锌盐,其可与牙本质小管流体作用形成蛋白质复合物以引发牙本质小管的封闭,并且维持牙本质小管的封闭效果,包括可溶于水或醇的聚合物以显著增加牙本质小管的的封闭效果,在短时间内产生有效预防或减少牙齿敏感症状的效果。

[0148] 此外,本发明的口腔用组合物包括铜盐或锌盐,其可与牙本质小管流体形成蛋白质复合物,以及包括二羧酸,其可与无机物(如:钙)反应形成复合物,以促使牙本质小管的封闭并且显著的增加封闭效果,在短时间内产生有效预防或减少牙齿敏感症状的效果。

[0149] 此外,本发明的口腔用组合物包括二羧酸和其盐,其于口中形成钙复合物以导致牙本质小管的封闭,且进一步包括部分可溶的钙盐及/或磷酸盐以显著的提高牙本质小管的封闭效果,在短时间内产生有效预防或减少牙齿敏感症状的效果。

[0150] 此外,本发明提供一种预防或减少牙齿敏感症状的方法,包括对有需要的主体施加一种组合物,所述组合物包括i)二羧酸或其盐;以及ii)部分可溶的钙盐作为活性成分。

[0151] 所述主体较佳可为哺乳动物,且更佳为人类,以及较佳地所述施加是指在口中施加。

#### 附图说明

- [0152] 图1是实施例1的蛋白质沉淀的摄影图像。
- [0153] 图2是实施例2的蛋白质沉淀的摄影图像。
- [0154] 图3是依据实验例1-2(牙本质小管封闭能力)的实施例1至4的结果的摄影图像。
- [0155] 图4是依据实验例1-2(牙本质小管封闭能力)的实施例5至9的结果的摄影图像。
- [0156] 图5是依据实验例1-2(牙本质小管封闭能力)的比较例1至2的结果的摄影图像。
- [0157] 图6是依据实验例2-1(牙本质小管封闭能力)的实施例10至15的结果的摄影图像。
- [0158] 图7是依据实验例2-1(牙本质小管封闭能力)的比较例3至6的结果的摄影图像。
- [0159] 图8是依据实验例2-1(牙本质小管封闭能力)的比较例7至9的结果的摄影图像。
- [0160] 图9是依据实验例3-2(牙本质小管封闭能力)的实施例16至21的结果的摄影图像。
- [0161] 图10是依据实验例3-2(牙本质小管封闭能力)的实施例23至27的结果的摄影图像。
- [0162] 图11是依据实验例3-2(牙本质小管封闭能力)的实施例28至32的结果的摄影图像。
- [0163] 图12是依据实验例3-2(牙本质小管封闭能力)的实施例10至15的结果的摄影图像。

## 具体实施方式

[0164] 于此,详细说明本发明,将借由实施例及实验例来提供详细的描述。然而本发明的实施例与实验例可以不同的方式做出修改,本发明的范围,不应被下述的实施例及实验例所限制。本发明所提供的实施例及实验例是用以帮助本领域的技术人员更加了解本发明。

[0165] 1. 包含有铜盐或锌盐及/或可溶于水或醇的聚合物的组合物

[0166] 实施例1至9以及比较例1及2的制备

[0167] 实施例及比较例的牙膏组成物是如表1所示的成分以及组成比例所制备的。将粉末成分的糖精钠(Sodium saccharin)及防腐剂分散于作为润湿剂的山梨糖醇溶液中,置于纯水中并在混合器中混合,随后,加入作为研磨剂的沉淀二氧化硅(precipitated silica)或碳酸钙(calcium carbonate)、作为药剂的单氟磷酸钠(sodium monofluorophosphate)以及锌盐或铜盐并混合的。最后,加入作为发泡剂的月桂基硫酸钠(sodium lauryl sulfate)、可溶于水或醇的聚合物、稳定剂及香料剂并置于在真空条件下混合以置备牙膏组合物。

[0168] 表1

单位 (wt%)	实施 例 1	实施 例 2	实施 例 3	实施 例 4	实施 例 5	实施 例 6	实施 例 7	实施 例 8	实施 例 9	比较 例 1	比较 例 2
沉淀二 氧化硅	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	-	-	10.00	-
碳酸钙	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	38.00	38.00	10.00	38.00
山梨糖 醇	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
月桂基 硫酸钠	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
糖精钠	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
对-羟基 苯甲酸 酯	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
单氟磷 酸钠	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76
叶绿素 铜	0.09	-	-	-	-	0.09	0.09	-	-	-	-
氯化锌	-	0.09	-	-	-	-	-	0.09	0.09	-	-
聚乙二 醇	-	-	1.0	-	-	1.0	-	1.0	-	-	-
羟丙基	-	-	-	1.0	-	-	1.0	-	1.0	-	-

[0169]

甲基纤 维素											
甲基纤 维素	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-
纯水	加至										
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0170]

[0171] 实验例1-1

[0172] 在牙本质小管中的蛋白质沉淀效果测试

[0173] 使用表1中实施例1及2与比较例1及2的牙膏组成物,牙膏的蛋白质沉淀效果是利用具有与牙本质小管流体相似成分的牛血清蛋白 (bovine serum proteins) 来验证。

[0174] 1) 测试方法

[0175] (1) 牙本质小管流体沉淀效果

[0176] A. 在实施例与比较例样品于生理食盐水溶液中完全分散成10%的浓度后,借由离心分离,仅有上清液 (supernatant) 被置于Eppendorf管中。

[0177] B. 添加FBS使得FBS与生理食盐水溶液的最终比例为1:3。

[0178] C. 利用光学显微镜观察沉淀的蛋白质形貌,且沉淀比例的结果列于表2中。

[0179] (2) 测试结果

[0180] 表2

[0181]

测试组	沉淀比例 (%)
实施例1	8.24±1.890
实施例2	9.50±2.02
比较例1	0
比较例2	0

[0182] 由表2可见,实施例1及2与血清蛋白反应形成蛋白质复合物。比较例1及2并未展现任何效果,而实施例1及2形成具有约2μm尺寸的蛋白质复合物,且其是适合进入具有直径约5μm的牙本质小管(图1及图2)。

[0183] 实验例1-2

[0184] 牙本质小管封闭能力(象牙质覆盖评鉴)

[0185] 使用表1中实施例1至9以及比较例1及2的牙膏组合物评估牙膏的牙本质小管封闭效果,并且是使用牛齿样品利用牙本质小管封闭能力评鉴方法,由SEM影像中观察结果。

[0186] 2) 测试方法

[0187] (1) 牙本质小管封闭能力

[0188] A. 在牛齿样品经过表面研磨后暴露出牙本质小管并且利用柠檬酸溶液 (citric acid solution) 做表面脱钙后,所述样品使用实施例及比较例的牙膏以及人工唾液重复处理20次。

[0189] B. 被处理过后的样品经过蒸馏水清洗、干燥并从SEM影像观察。所述SEM影像结果依照如下所示的6分制评鉴,3分以上判别是有效的,以及其结果显示于表3。

[0190] [评鉴标准]

[0191] 6: 完全覆盖表面并形成复数层。

[0192] 5: 封闭牙本质小管并且完全覆盖象牙质表面。

[0193] 4: 渗入牙本质小管并且覆盖部分表面。

[0194] 3: 50%以上的牙本质小管及象牙质表面被覆盖。

[0195] 2: 在牙本质小管及牙本质表面上观察到沉淀,且50%以下被覆盖。

[0196] 1: 无法封闭牙本质小管。

[0197] 2) 测试结果

[0198] 表3

[0199]	测试牙膏组	牙本质小管封闭能力的评鉴
	实施例1	3
	实施例2	3
	实施例3	5
	实施例4	5
	实施例5	4
	实施例6	6
	实施例7	6
	实施例8	6
	实施例9	6
	比较例1	1
	比较例2	1

[0200] 由表3可以看出,比较例1及2无法封闭牙本质小管,而实施例1及2引发蛋白质沉淀具有牙本质小管封闭能力,并且实施例3至5包含可溶于水或醇的聚合物其可均匀覆盖在象牙质表面上,相较于不含有可溶于水或醇的聚合物的比较例1及2具有优越的牙本质小管封闭效率。可以发现同时包含有蛋白质沉淀衍生物以及可溶于水或醇的聚合物的实施例6至9,相较于实施例3至5形成明显较厚的层覆盖在牙本质小管表面,展现出最高的牙本质小管封闭比例,并且有提高的封闭保留效率,通过两者的协同效果有效达到牙齿敏感降低。

[0201] 2. 包含有铜盐或锌盐;及二羧酸或其盐的组合物

[0202] 实施例10至15以及比较例3至9的制备

[0203] 实施例及比较例的牙膏组合物是如表4所示的成分以及组成比例所制备的。进一步来说,将粉末成分的糖精钠(Sodium saccharin)及防腐剂(对-羟基苯甲酸酯;para-hydroxybenzoate ester)分散于作为润湿剂的山梨糖醇溶液中,置于纯水中并在混合器中混合,随后,加入作为研磨剂的沉淀二氧化硅(precipitated silica)或碳酸钙(calcium carbonate)、作为药剂的单氟磷酸钠(sodium monofluorophosphate)、锌盐或铜盐及二羧酸或其盐并混合的。最后,加入作为发泡剂的月桂基硫酸钠(sodium lauryl sulfate)并置于在真空条件下混合以置备牙膏组合物。

[0204] 表4

单位 (wt%)	实施 例 10	实施 例 11	实施 例 12	实施 例 13	实施 例 14	实施 例 15	比较 例 3	比较 例 4	比较 例 5	比较 例 6	比较 例 7	比较 例 8	比较 例 9
[0205]	沉淀二 氧化硅	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.0 0						
	碳酸钙	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.0 0						
	山梨糖 醇	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.0 0						
	月桂基 硫酸钠	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	糖精钠	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
	对-羟基 苯甲酸	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
[0206]	酯												
	单氟磷 酸钠	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76
	叶绿素 铜	0.09	0.09	-	-	-	-	0.09	-	-	-	-	-
	氯化锌	-	-	0.09	0.09	0.09	0.09	-	-	0.09	-	-	-
	草酸	-	-	0.5	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-
	琥珀酸	-	-	-	0.5	-	-	-	-	-	0.5	-	-
	琥珀酸 钠	0.5	-	-	-	0.5	-	-	-	-	-	0.5	-
	己二酸	-	0.5	-	-	-	0.5	-	-	-	-	-	0.5
[0207]	纯水	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0	加至 100. 0						

[0207] 实验例2-1

[0208] 牙本质小管封闭能力(象牙质覆盖评鉴)

[0209] 使用表4中实施例10至15以及比较例3及9的牙膏组合物评估牙膏的牙本质小管封闭效果,并且是使用牛齿样品利用牙本质小管封闭能力评鉴方法,由SEM影像中观察结果。

[0210] 1) 测试方法

[0211] 测试方法以及评鉴标准与实验例1-2相同。

[0212] 2) 测试结果

[0213] 测试结果列于下表5中。

[0214] 表5

[0215]

测试牙膏组	牙本质小管封闭能力的评鉴
实施例10	6
实施例11	6
实施例12	5
实施例13	6
实施例14	6
实施例15	6
比较例3	1
比较例4	3
比较例5	3
比较例6	2
比较例7	3

[0216]	比较例8	3
	比较例9	3

[0217] 由图6至8及表5可以看出,不具牙齿敏感降低配制的比较例3不具有牙本质小管封闭效果,并且当单独使用铜盐或锌盐(比较例4、5)与有机物反应以形成沉淀,以及当单独使用二羧酸(比较例6、7、8、9)与无机物(如钙)反应以形成沉淀,牙本质小管封闭效果倾向些微的减少。然而发现当同时使用铜盐或锌盐以及二羧酸或其盐(实施例10至15),所述两物质与有机物以及无机物反应形成沉淀,经反应产生的不溶于水的沉淀量增加,且对牙齿的贴附优良,增加牙齿敏感降低效果。特别是,在草酸(oxalic acid)的情况下,当单独使用时效果低,但当与有机复合物如:铜盐或锌盐一同使用,其效果显著提高,并且发现可经由两者的协同效果达到高效的牙齿敏感降低(实施例12、比较例6)。

[0218] 3. 包含有二羧酸或其盐及部分可溶的钙盐的组合物

[0219] 实施例16至23以及比较例10至12的制备

[0220] 实施例及比较例的牙膏组成物是如表6所示的成分以及组成比例所制备的。将粉末成分二羧酸或其盐及作为药剂的单氟磷酸钠(sodium monofluorophosphate)分散于作为润湿剂的山梨糖醇溶液中,置于纯水中并在混合器中混合,随后,加入作为研磨剂的沉淀二氧化硅(precipitated silica)、具有溶解度积常数 $K_{sp}$ 为 $10^{-5}$ 至 $10^{-20}$ 的钙盐(如:碳酸钙(calcium carbonate)及磷酸氢钙(calcium hydrogen phosphate))、作为增稠剂的羧甲基纤维素(carboxymethylcellulose)、以及黄原胶(xanthan gum)并混合的。最后加入作为发泡剂的月桂基硫酸钠(sodium lauryl sulfate)以及作为药剂的醋酸生育酚(tocopheryl acetate),并于在真空条件下混合以置备牙膏组合物。

[0221] 表6

成分名称	实施例								比较例		
	16	17	18	19	20	21	22	23	10	11	12
二氧化硅	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
羧甲基纤维素	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
黄原胶	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
单氟磷酸钠	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76
醋酸生育酚	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
月桂基硫酸钠	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
山梨糖醇	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
二羧酸及其盐	琥珀酸	0.50	0.50	0.50	0.50	-	-	-	-	0.50	0.50
	己二酸	-	-	-	-	0.50	-	-	-	-	-
	琥珀酸钠	-	-	-	-	-	0.50	-	-	-	-
	己二酸钠	-	-	-	-	-	-	0.50	-	-	-
	草酸	-	-	-	-	-	-	-	0.50	-	-
钙盐	碳酸钙	10.00	-	-	-	10.00	10.00	10.00	10.00	-	-
	磷酸氢钙	-	10.00	-	-	-	-	-	-	-	-
	亚硫酸钙	-	-	10.00	-	-	-	-	-	-	-
	硫酸钙	-	-	-	10.00	-	-	-	-	-	-
	氯化钙	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10.00
纯水	加至 100										

[0224] 实施例24至32以及比较例13至15的制备

[0225] 实施例及比较例的牙膏组成物是如表7所示的成分以及组成比例所制备的。将粉末成分二羧酸或其盐、作为药剂的单氟磷酸钠(sodium monofluorophosphate)、以及磷酸盐(如:磷酸钾及磷酸钠)分散于作为润湿剂的山梨糖醇溶液中,置于纯水中并在混合器中混合,随后,加入作为研磨剂的二氧化硅(沉淀二氧化硅,precipitated silica)、具有溶解度积常数 $K_{sp}$ 为 $10^{-5}$ 至 $10^{-20}$ 的钙盐(如:碳酸钙(calcium carbonate)及磷酸氢钙(calcium hydrogen phosphate))、作为增稠剂的羧甲基纤维素(carboxymethylcellulose)、以及黄原胶(xanthan gum)并混合的。最后加入作为发泡剂的月桂基硫酸钠(sodium lauryl sulfate)以及作为药剂的醋酸生育酚(tocopheryl acetate),并于在真空条件下混合以置

备牙膏组合物。

[0226] 表7

成分名称	实施例										比较例		
	24	25	26	27	28	29	30	31	32	13	14	15	
二氧化硅	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
羧甲基纤维素	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
黄原胶	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
单氟磷酸钠	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76
醋酸生育酚	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
月桂基硫酸钠	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
山梨糖醇	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
[0227] 二羧酸及其盐	琥珀酸	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	-	-	-	-	-	0.50	0.50
	己二酸	-	-	-	-	-	0.50	-	-	-	-	-	-
	琥珀酸钠	-	-	-	-	-	-	0.50	-	-	-	-	-
	己二酸钠	-	-	-	-	-	-	-	0.50	-	-	-	-
	草酸	-	-	-	-	-	-	-	-	0.50	-	-	-
钙盐	碳酸钙	10.00	-	-	-	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	-	-
	磷酸氢钙	-	10.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	亚硫酸钙	-	-	10.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	硫酸钙	-	-	-	10.00	-	-	-	-	-	-	-	-
	氯化钙	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10.00
磷酸盐	磷酸钾	2.00	2.00	2.00	2.00	-	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	磷酸钠	-	-	-	-	2.00	-	-	-	-	-	-	-
纯水	加至100												

[0228] 实验例3-1

[0229] 再矿化效果的研究

[0230] 发明人量测使用表6及表7中实施例16至32以及比较例10及15的牙膏组合物的再矿化效果。

[0231] 1) 测试方法

[0232] (1) 牙齿再矿化测试

[0233] A. 在牛齿样品经过表面研磨后暴露出牙本质小管并且利用柠檬酸溶液(citric acid solution)做表面脱钙后,所述样品依照ADA的龋齿预防试验方法以实施例及比较例的牙膏以及人工唾液重复处理20次。

[0234] B. 利用维氏硬度计(Vickers hardness tester)量测初始硬度及最终硬度后,利

用变化值( $\Delta$  VHN,维氏硬度数值(Vickers hardness number))来量测再矿化的程度。

[0235] 2) 测试结果

[0236] 测试结果列于下表8中。

[0237] 表8

样品名称	$\Delta$ VHN
实施例	16
	17
	18
	19
	20
	21
	22
	23
	24
	25
	26
	27
	28
	29
比较例	30
	31
	32
[0239]	10
	11
	12
	13
	14
	15

[0240] 从表8可见,其可发现借由具有溶解度积常数 $K_{sp}$ 为 $10^{-5}$ 至 $10^{-20}$ 的钙盐以及二羧酸或其盐的实施例16至23,相较于比较例10至15在牙齿硬度上有增加。此外,其发现借由具有溶解度积常数 $K_{sp}$ 为 $10^{-5}$ 至 $10^{-20}$ 的钙盐、二羧酸或其盐及磷酸盐的协同效果,实施例24至32的硬度增加速度在硬度增加幅度上更提升。然而,在具有高溶解度的盐的比较例12及15的例子中,钙盐与二羧酸及磷酸盐立即反应,对牙齿再矿化产生负面影响而非正面地影响。

[0241] 实验例3-2

[0242] 牙本质小管封闭能力(象牙质覆盖评鉴)

[0243] 将表6及表7中的实施例16至32以及比较例10至15的牙膏组合物以1:3的比例分散在人工唾液中,利用扫描式电子显微镜对牙膏的牙本质小管封闭效果照像,并且接着利用牙本质小管封闭能力评鉴方式由SEM影像中观察结果。

- [0244] 1) 测试方式  
 [0245] 测试方法以及评鉴标准与实验例1-2相同。  
 [0246] 2) 测试结果  
 [0247] 测试结果列于下表9中。  
 [0248] 表9

	样品名称	封闭能力
[0249]	16	4
	17	4
	18	4
	19	4
	20	4
	21	4
	22	4
	23	3
	24	6
	25	6
[0250]	26	6
	27	6
	28	6
	29	6
	30	6
	31	6
	32	6
	10	1
	11	2
	12	2
[0251]	13	1
	14	2
	15	2

[0251] 由表9可见,当使用二羧酸或其盐以及具有溶解度积常数 $K_{sp}$ 为 $10^{-5}$ 至 $10^{-20}$ 的钙盐,从实施例16至23可以见到牙本质小管封闭能力的改善。此外,在同时使用二羧酸或其盐、具有溶解度积常数 $K_{sp}$ 为 $10^{-5}$ 至 $10^{-20}$ 的钙盐及磷酸盐的实施例24至32的例子中,其发现借由磷酸盐的协同效果,所述封闭能力更被提升。此发现与牙齿硬度的结果相符。相反地,如比较例所示,当只单独包括溶解度积常数 $K_{sp}$ 为 $10^{-5}$ 至 $10^{-20}$ 的钙盐、只单独包括磷酸盐及当使用可溶性钙及二羧酸或其盐,牙本质小管封闭能力较低。因此,发现同时使用具有溶解度积常数 $K_{sp}$ 为 $10^{-5}$ 至 $10^{-20}$ 的钙盐及二羧酸或其盐,其在封闭牙本质小管是有效的,且当添加磷酸盐于其中,牙本质小管封闭能力更加地提高。

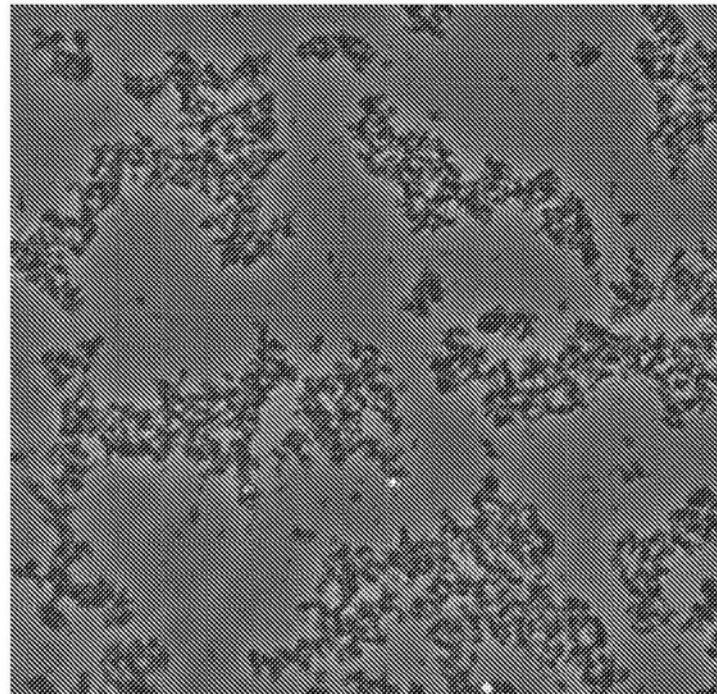


图1

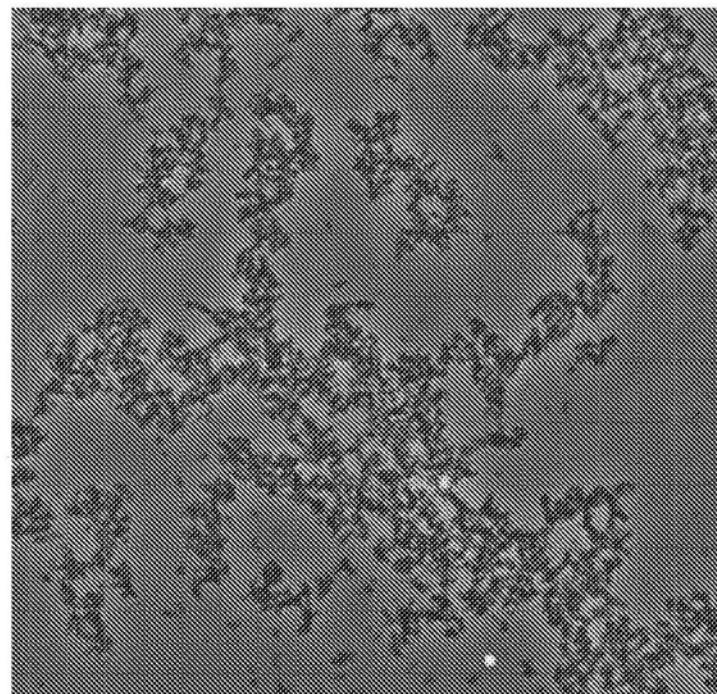
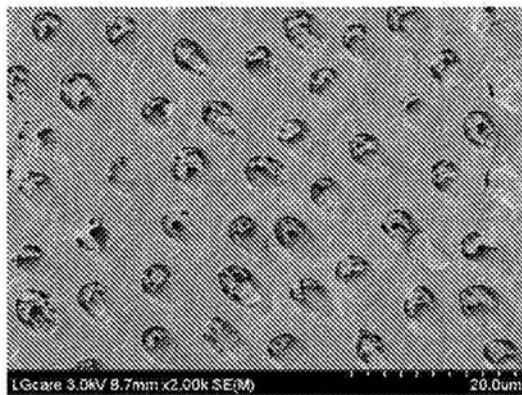
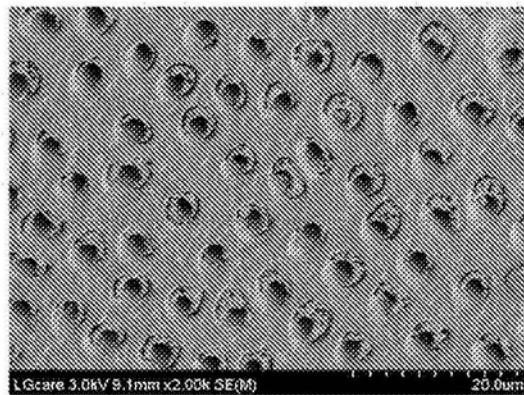


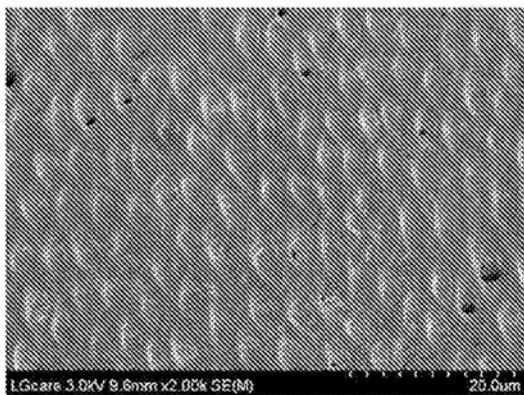
图2



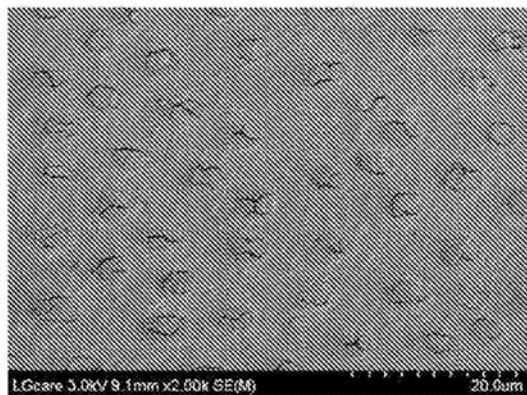
[实施例1-牙本质小管封闭能力]



[实施例2-牙本质小管封闭能力]

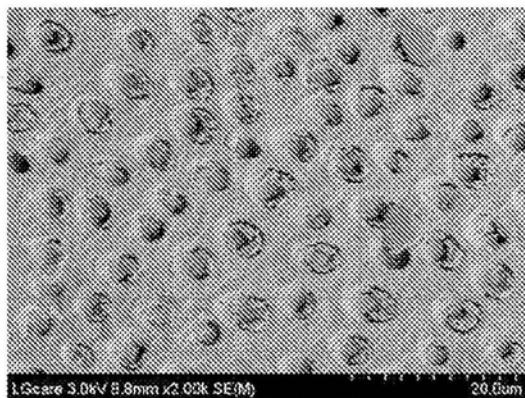


[实施例3-牙本质小管封闭能力]

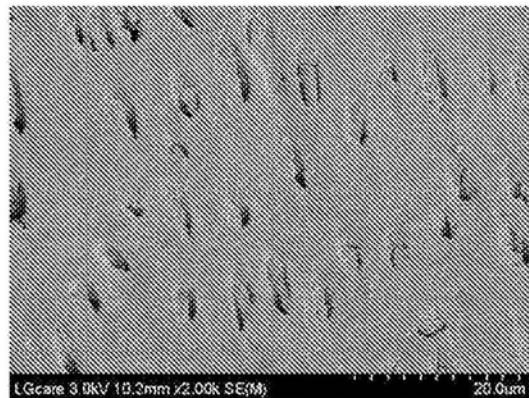


[实施例4-牙本质小管封闭能力]

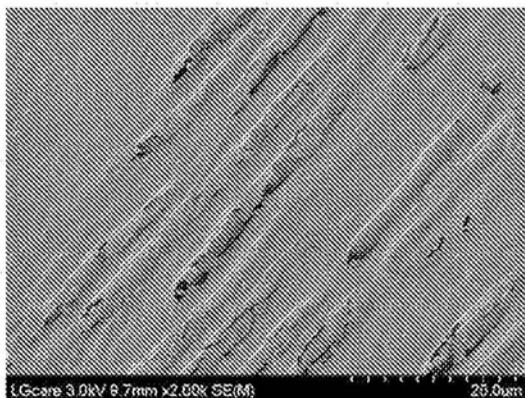
图3



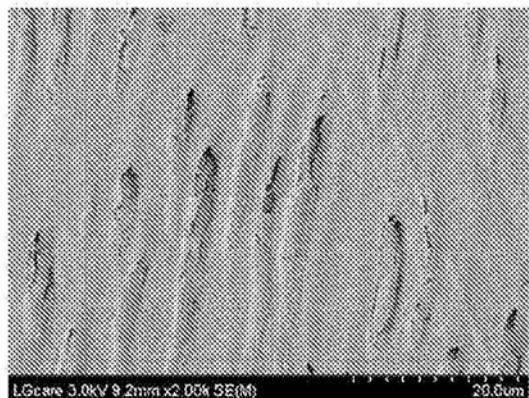
[实施例5-牙本质小管封闭能力]



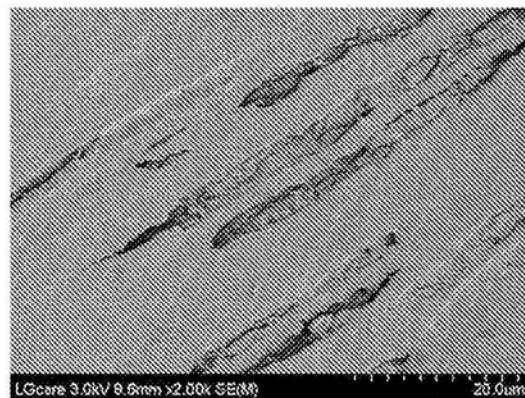
[实施例6-牙本质小管封闭能力]



[实施例7-牙本质小管封闭能力]

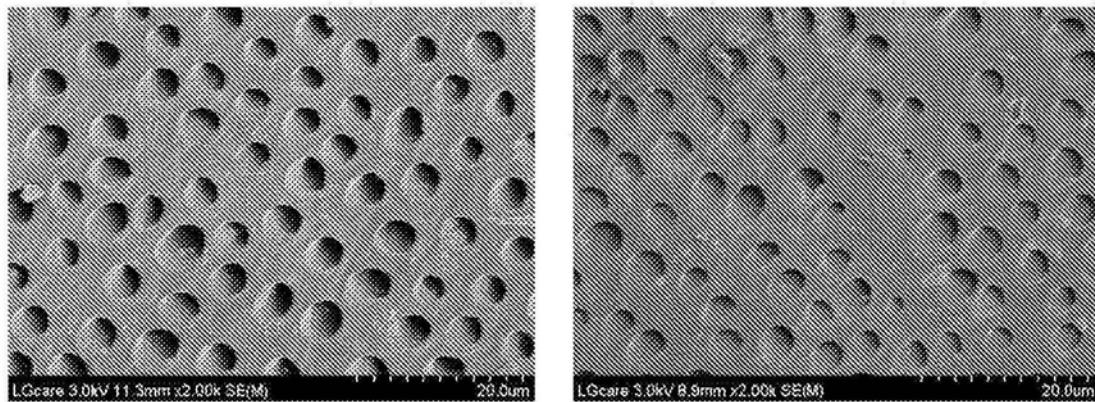


[实施例8-牙本质小管封闭能力]



[实施例9-牙本质小管封闭能力]

图4



[比较例1-牙本质小管封闭能力]

[比较例2-牙本质小管封闭能力]

图5

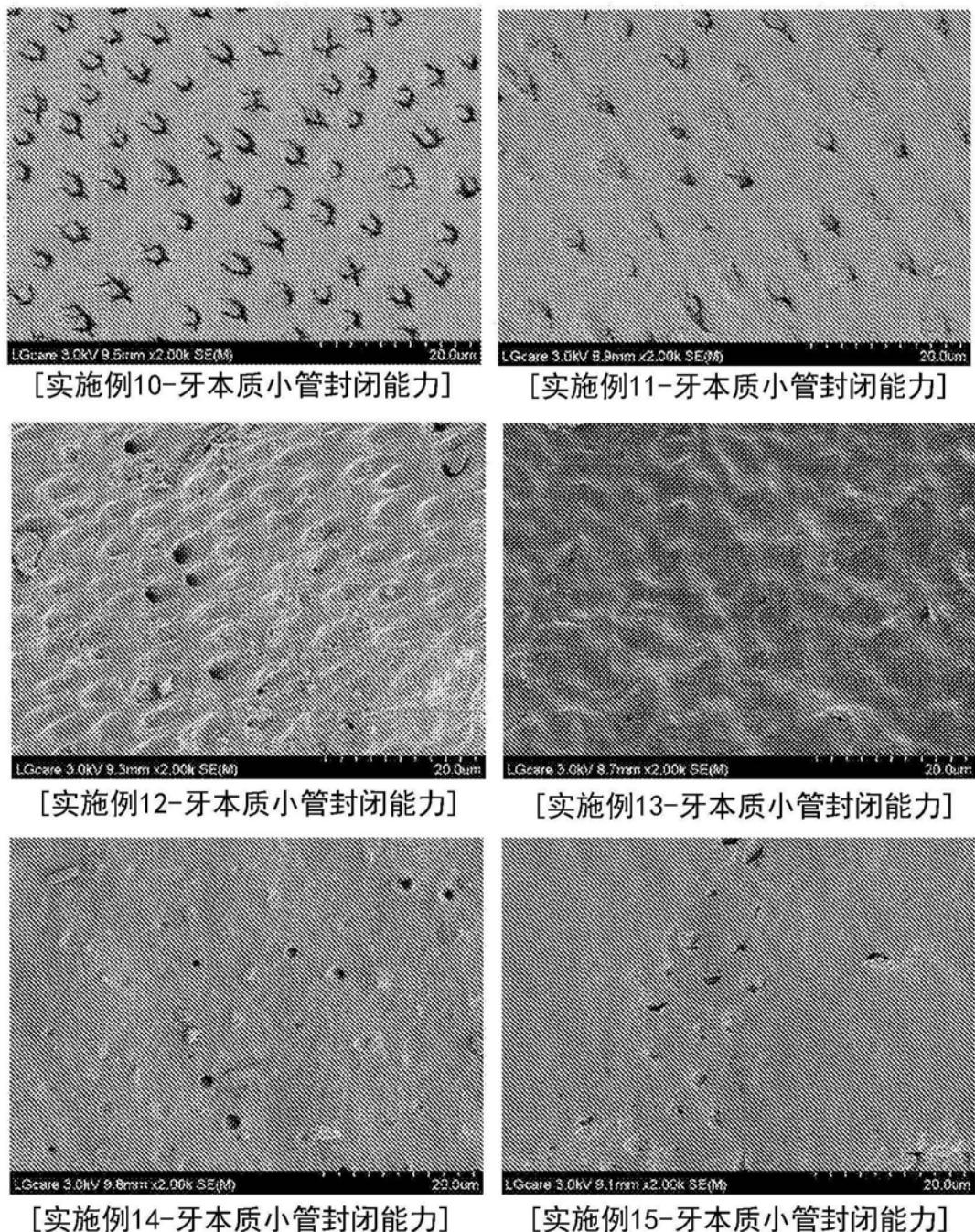


图6

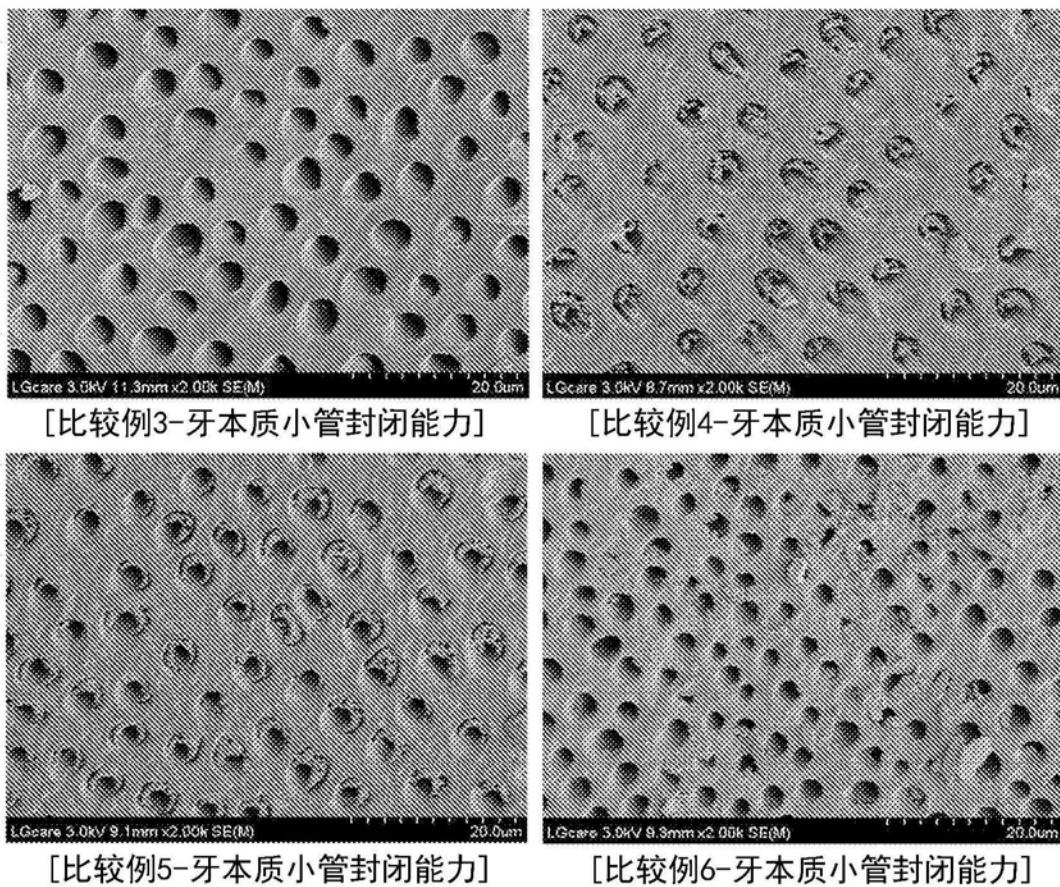


图7

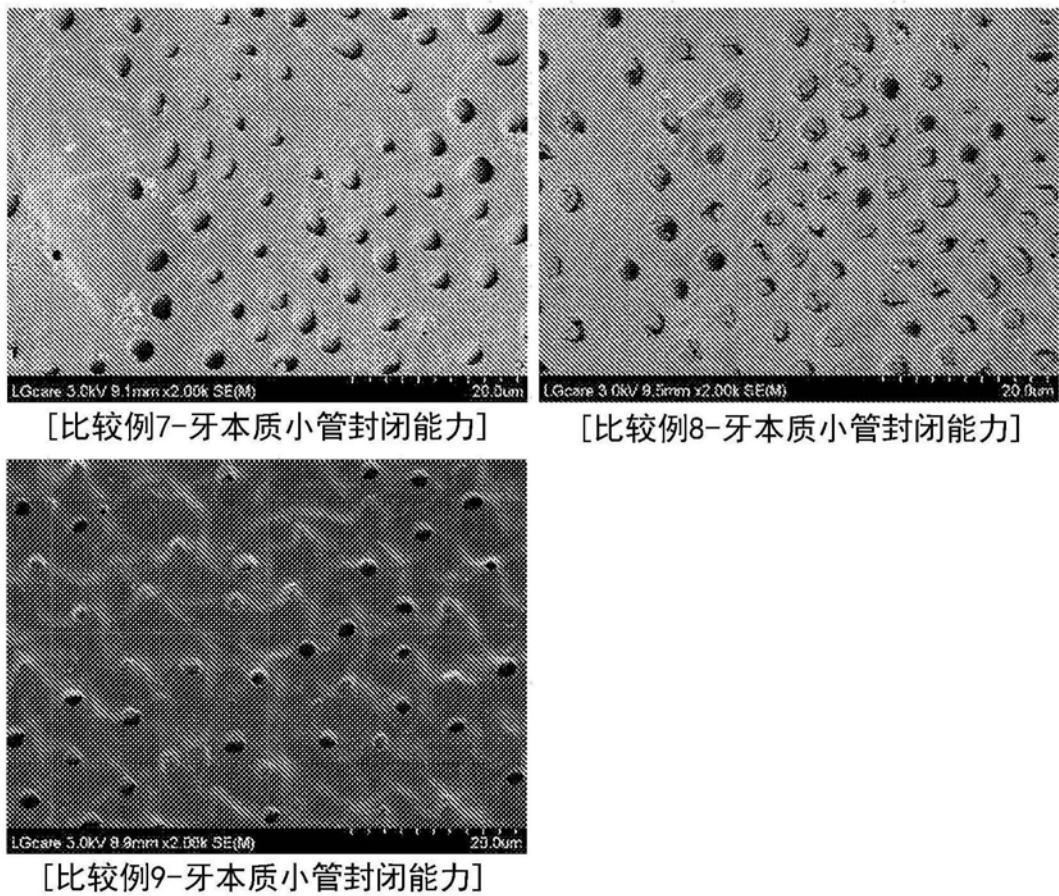
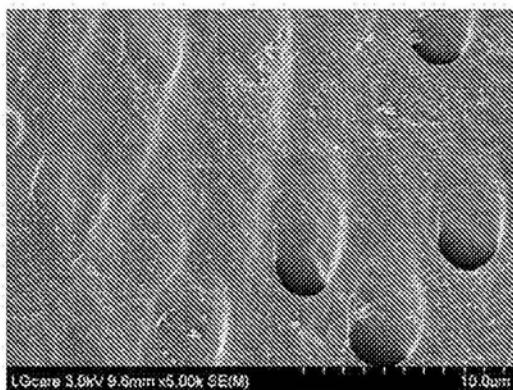
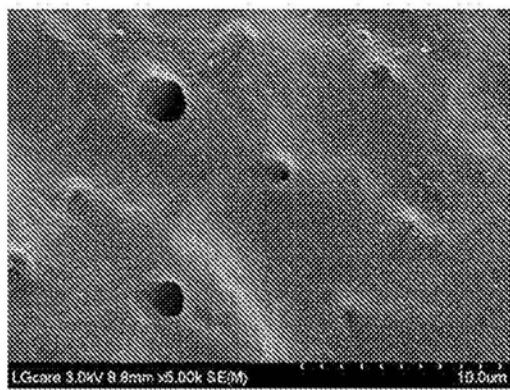


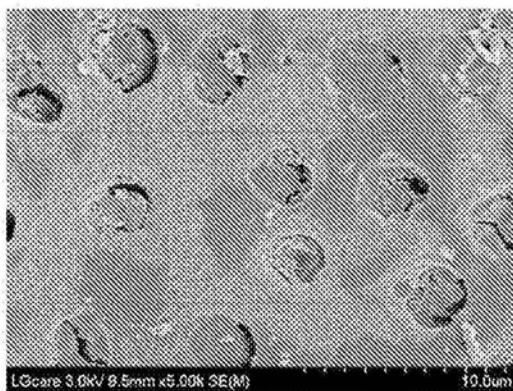
图8



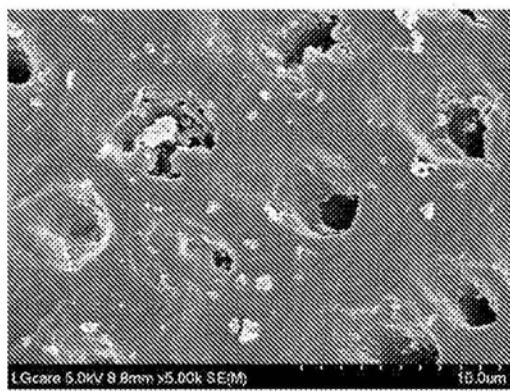
[实施例16-牙本质小管封闭能力]



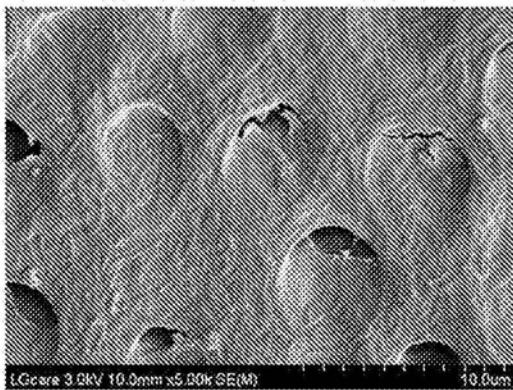
[实施例17-牙本质小管封闭能力]



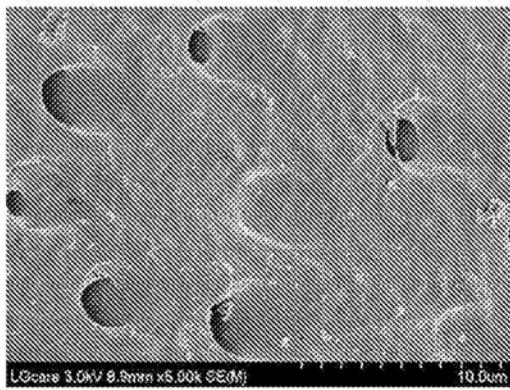
[实施例18-牙本质小管封闭能力]



[实施例19-牙本质小管封闭能力]

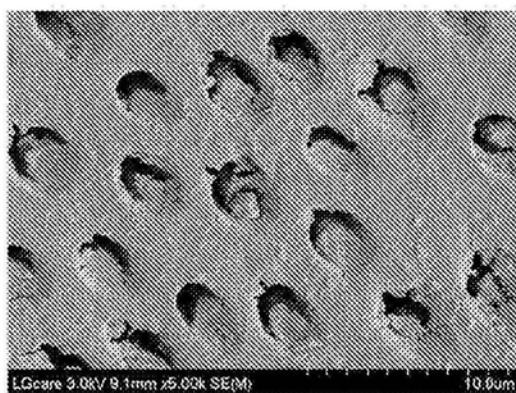


[实施例20-牙本质小管封闭能力]

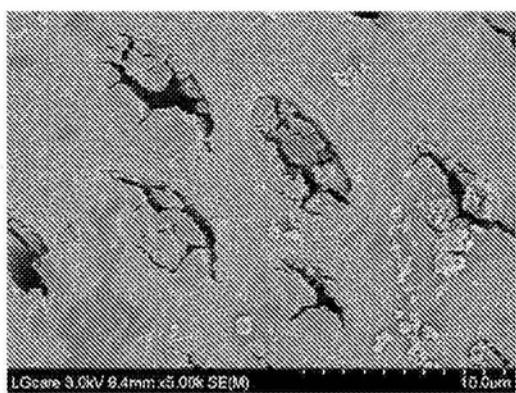


[实施例21-牙本质小管封闭能力]

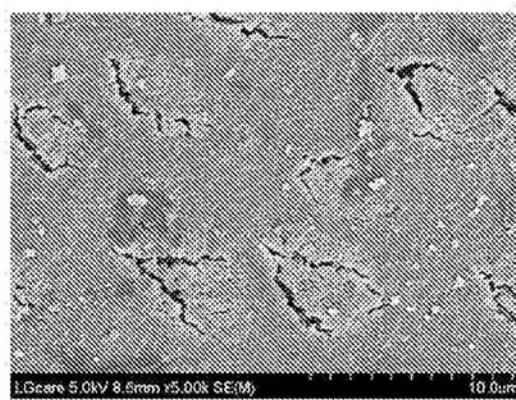
图9



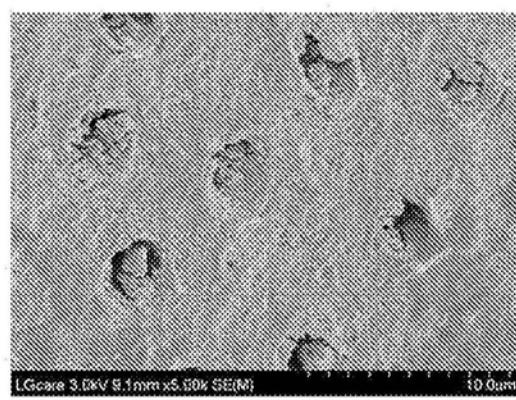
[实施例23-牙本质小管封闭能力]



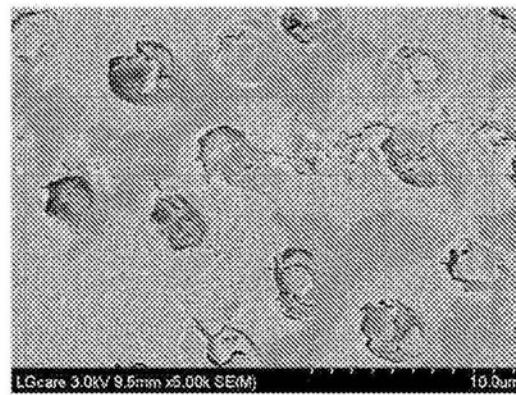
[实施例24-牙本质小管封闭能力]



[实施例25-牙本质小管封闭能力]

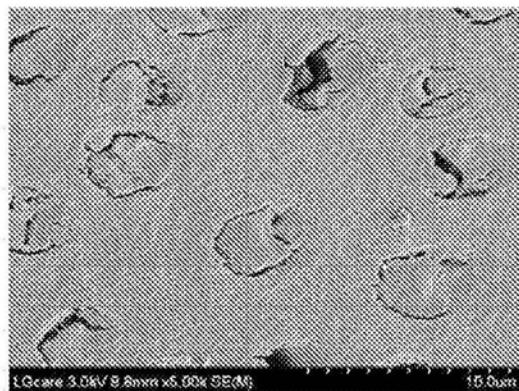


[实施例26-牙本质小管封闭能力]

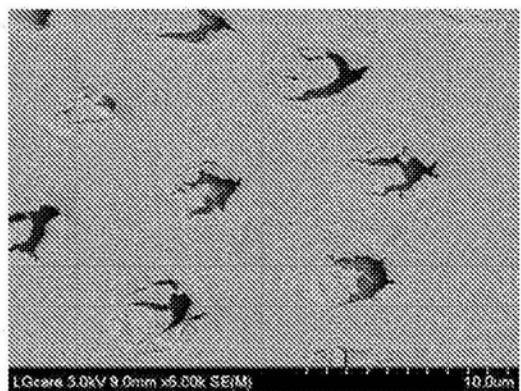


[实施例27-牙本质小管封闭能力]

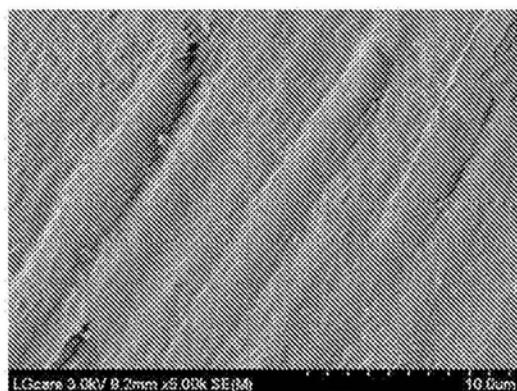
图10



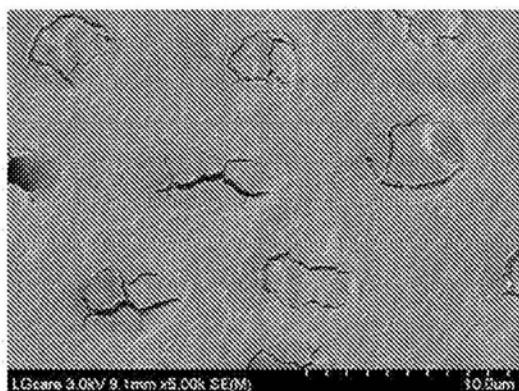
[实施例28-牙本质小管封闭能力]



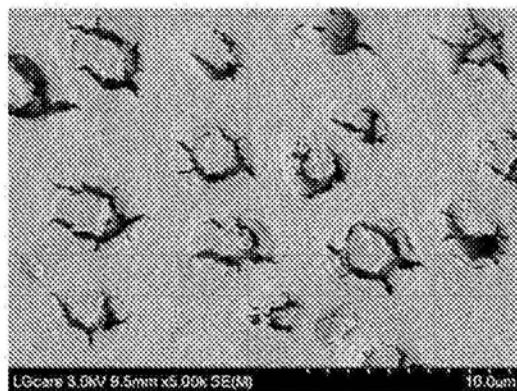
[实施例29-牙本质小管封闭能力]



[实施例30-牙本质小管封闭能力]

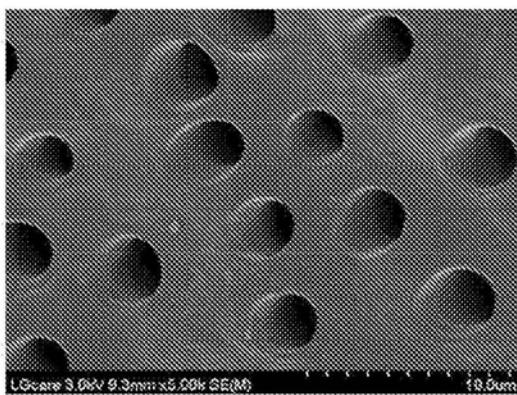


[实施例31-牙本质小管封闭能力]

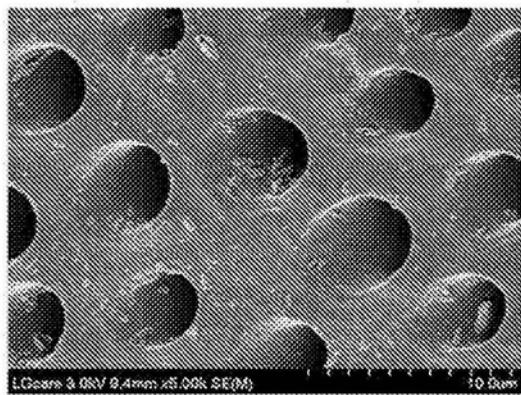


[实施例32-牙本质小管封闭能力]

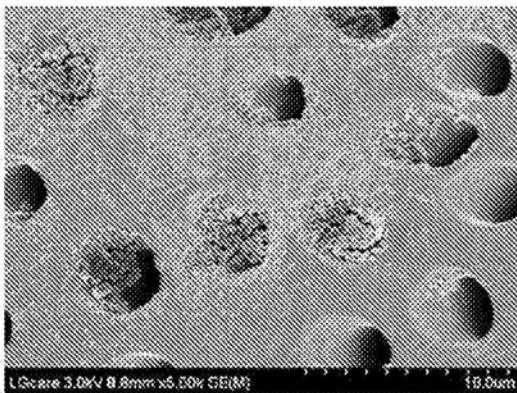
图11



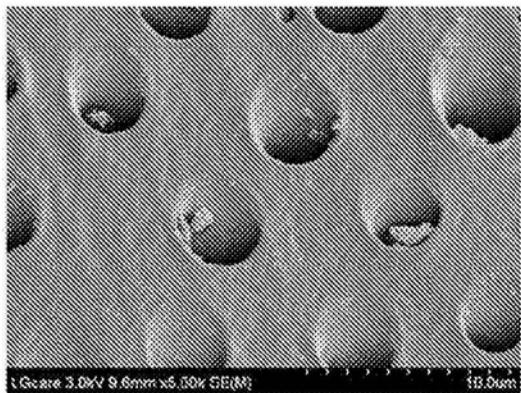
[比较例10-牙本质小管封闭能力]



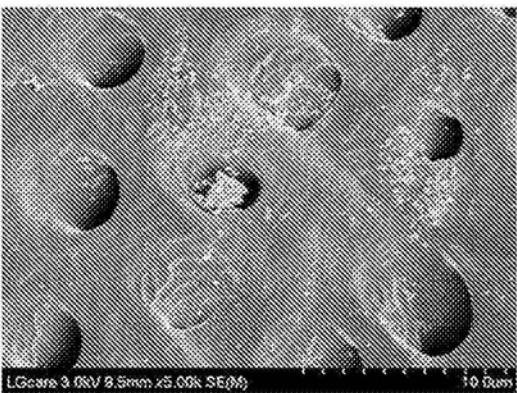
[比较例11-牙本质小管封闭能力]



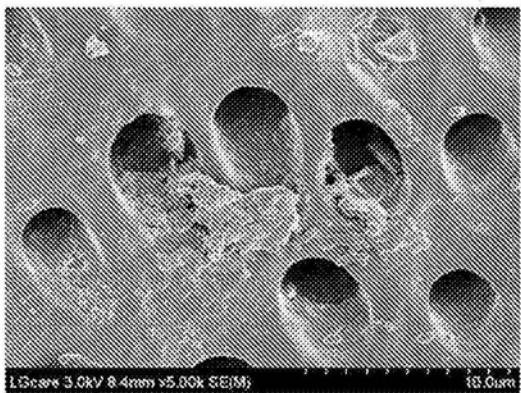
[比较例12-牙本质小管封闭能力]



[比较例13-牙本质小管封闭能力]



[比较例14-牙本质小管封闭能力]



[比较例15-牙本质小管封闭能力]

图12