

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：97112586

※申請日期：97.4.7

※IPC 分類：

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/06 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎之鹽類及其用途

NOVEL SALTS AND THEIR USES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國棕欖公司

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

代表人：(中文/英文)

潘艾倫/PARK, ELLEN K.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州紐約市公園大道 300 號

300 Park Avenue, New York, N.Y. U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 18 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 普麥克/PRENCIPE, MICHAEL
2. 徐國鋒/XU, GUOFENG
3. 蘇雷維/SUBRAMANYAM, RAVI
4. 吳冬輝/WU, DONGHUI
5. 庫米恩/CUMMINS, DIANE
6. 蘇利分/SULLIVAN, RICHARD J.
7. 山彼得/SANTARPIA, III, RALPH PETER
8. 梅薩里/MELLO, SARITA V.
9. 林恩特/ZAIDEL, LYNETTE
10. 邱柏拉/CHOPRA, SUMAN

11. 王琴/WANG, QIN
12. 坦伯斯/TAMBS, GARY EDWARD
13. 巴恩斯/BARNES, VIRGINIA MONSUL
14. 摩爾根/MORGAN, ANDRE M.
15. 庫哈里/KOHLI, RAJNISH
16. 史考特/ROBINSON, RICHARD SCOTT
17. 瑟吉歐/LEITE, SERGIO
18. 艾瑞克/SIMON, ERIC A.

國 籍：(中文/英文)

- 1.、3.-14.、16.及 18.均為美國/U.S.A.
- 2.為中國大陸/China
- 15.為英國/U.K.
- 17.為巴西/Brazil

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. 美國；西元 2008 年 02 月 08 日；61/027,431
2. 美國；西元 2008 年 02 月 08 日；61/027,432
3. 美國；西元 2008 年 02 月 08 日；61/027,420
4. 美國；西元 2008 年 02 月 09 日；61/027,442

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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。

11. 王琴/WANG, QIN
12. 坦伯斯/TAMBS, GARY EDWARD
13. 巴恩斯/BARNES, VIRGINIA MONSUL
14. 摩爾根/MORGAN, ANDRE M.
15. 庫哈里/KOHLI, RAJNISH
16. 史考特/ROBINSON, RICHARD SCOTT
17. 瑟吉歐/LEITE, SERGIO
18. 艾瑞克/SIMON, ERIC A.

國 籍：(中文/英文)

- 1.、3.-14.、16.及 18.均為美國/U.S.A.
- 2.為中國大陸/China
- 15.為英國/U.K.
- 17.為巴西/Brazil

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. 美國；西元 2008 年 02 月 08 日；61/027,431
2. 美國；西元 2008 年 02 月 08 日；61/027,432
3. 美國；西元 2008 年 02 月 08 日；61/027,420
4. 美國；西元 2008 年 02 月 09 日；61/027,442

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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：

【相關申請案之交互參照】

本申請案主張 2008 年 2 月 9 日申請之美國專利第 61/027,442 號、2008 年 2 月 8 日申請之美國專利第 61/027,432 號、2008 年 2 月 8 日申請之美國專利第 61/027,431 號及 2008 年 2 月 8 日申請之美國專利第 61/027,420 號之權利，將該等申請案之內容以引用方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於精胺酸之新穎鹽類及含其組成物。

【先前技術】

曾提出精胺酸及其他鹼性胺基酸可用於口腔護理並咸信其在對抗蛀孔形成及牙齒敏感性上具有顯著益處。然而，已證明這些鹼性胺基酸與具有口腔護理益處之礦物質，如氟化物及鈣組合以形成具有可接受長期安定性之口腔護理產品係受到質疑。具體言之，鹼性胺基酸可提高 pH 並幫助可與氟離子反應形成不溶沉澱物之鈣離子解離。此外，較高 pH 具有引發刺激之可能性。然而，在中性 pH 或酸性 pH 下，利用精胺酸碳酸氫鹽(技術教學偏好使用的)之系統可釋放出二氧化碳，導致容器氣脹及爆炸。此外，可預期將 pH 降低至中性或酸性條件將因精胺酸可形成一對牙齒表面具有較差親和力之不溶精胺酸-鈣錯合物而降低

調配物之效能，再者，降低 pH 可能降低調配物可具有對緩衝口中致齲齒乳酸之任何作用。部分因為這些未解決的調配物問題且部分因為技術上一般已將精胺酸視為氟化物之可能替代物而非共同作用者，製造包含精胺酸及氟化物之口腔護理產品的動機極微小。抗菌劑之添加可能引起其他問題。市售精胺酸基質牙膏，如(例如)ProClude®及DenClude®包含精胺酸碳酸氫鹽及碳酸鈣，但無氟化物或任何抗菌劑。

同時，抗菌劑，如三氯沙在牙膏中的價值已為許多牙科醫師所認可。然而，這些試劑必須以有效量遞送至牙齒及牙齦而且其溶解度、遞送及牙齒上之滯留係視調配物而定。例如，三氯沙(5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)酚)僅微溶於水中。

因此，對一提供精胺酸以及較佳遞送性之有益礦物質如氟化物及鈣和溶解度差之活性劑之安定口腔護理產品有需求。

【發明內容】

已令人驚訝地發現這些問題可利用精胺酸之功能性鹽類解決。

本發明因此在一具體例中提供一種精胺酸與下列陽離子中之一或多者之鹽

- i. 一酸性聚合物，如聚羧酸酯聚合物；
- ii. 一陰離子界面活性劑之共軛酸，如月桂鹽基硫酸；

iii. 一多磷酸或多磷酸，如六偏磷酸；或

iv. 一酸性抗菌劑，如沒食子酸。

在其他具體例中，本發明提供含有本發明鹽類之口腔及個人護理產品及製造和利用該鹽類及該等產品之方法。

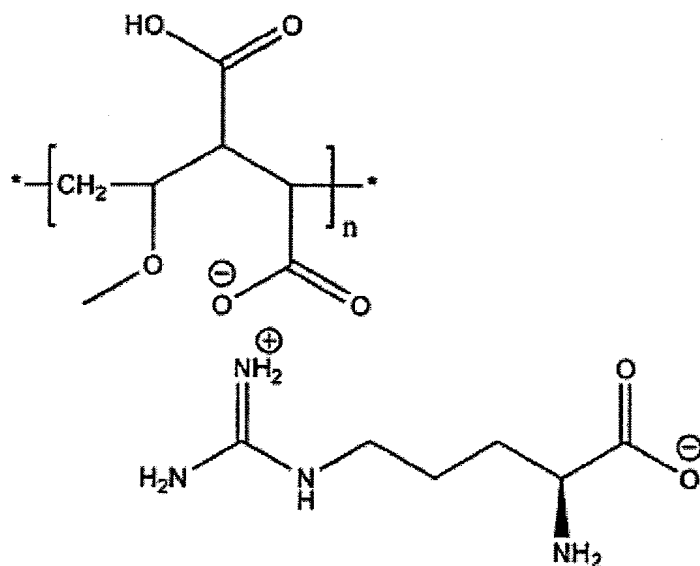
5 該鹽可用於組成物中以促進口腔健康及/或如藉由降低經由口腔組織造成全身感染之可能性而促進全身健康，包括心血管健康。

【實施方式】

10 在第一具體例(鹽 1.0)中，本發明提供一種精胺酸與酸性聚合物，如聚羧酸酯聚合物之鹽，例如，

1.0.1 鹽 1.0，其中該聚羧酸酯聚合物係順丁烯二酸酐或酸與另一可聚合乙烯系不飽和單體之 1：4 至 4：1 共聚物。

15 1.0.2 鹽 1.0.1，其中該聚羧酸酯包含由順丁烯二酸酐與甲基乙烯基醚在 pH 7 下所形成之單元，如下所描繪者：



1.0.3 鹽 1.0.2，其中該甲基乙烯基醚/順丁烯二酸酐具有約 30,000 至約 1,000,000 之分子量(M.W.)。

1.0.4 鹽 1.0.3，其中該甲基乙烯基醚/順丁烯二酸酐具有約 700,000 之分子量(M.W.)。

5 在另一具體例中，本發明提供一精胺酸及陰離子界面活性劑鹽之共軛酸之鹽(鹽 2.0)。例如，本發明提供如下之鹽類：

2.0.1 鹽 2.0，其中該共軛酸為選自下列各者之陰離子界面活性劑鹽之共軛酸

- 10 a. 較高碳數之脂肪酸單甘油酯單硫酸鹽之水溶性鹽類(如氫化椰子油脂肪酸之單硫酸化單甘油酯之鹽如 N-甲基 N-椰醯基牛磺酸鈉、cocomo-甘油酯硫酸鈉)，
- b. 較高碳數之烷基硫酸鹽，如月桂基硫酸鈉，
- 15 c. 較高碳數之烷基-醚硫酸鹽，如具式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ 者，其中 m 為 6-16，如 10，n 為 1-6，如 2、3 或 4 且 X 為 Na 或 K(例如月桂醇醚-2 硫酸鈉 $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na})$)，
- 20 d. 較高碳數之烷基芳基磺酸鹽(如十二基苯磺酸鈉(月桂基苯磺酸鈉))，
- e. 較高碳數之烷基磺乙酸鹽(如月桂基磺乙酸鈉(十二基磺乙酸鈉)、1,2-二羥基丙烷磺酸鹽之較高碳數脂肪酸酯、sulfocolaurate(N-2-月

桂酸乙基酯乙醯磺胺鉀)及月桂基肌胺酸鈉),

f. 及其混合物;

其中以"較高碳數之烷基"指 C_{6-30} 烷基, 例如 C_{8-18} 。

2.0.2 鹽 2.0 或 2.0.1, 其係精胺酸與月桂醯基硫酸之鹽。

5

在另一具體例中, 本發明提供精胺酸多磷酸鹽或聚磷酸鹽類(鹽 3.0), 例如:

3.0.1 鹽 3.0, 其係精胺酸與聚乙烷基磷酸之鹽。

3.0.2 鹽 3.0, 其係精胺酸與多磷酸之鹽。

3.0.3 鹽 3.0, 其係精胺酸與六偏磷酸之鹽。

10

3.0.4 鹽 3.0, 其係精胺酸與焦磷酸之鹽。

3.0.5 鹽 3.0, 其係精胺酸與三聚磷酸鹽之鹽。

在另一具體例中, 本發明提供精胺酸與抗菌酸之鹽類(鹽 4.0)。在一特定具體例(鹽 4.0.1)中, 本發明提供精胺酸與視情況經羧基及/或一或多個, 如 1、2 或 3 個羥基取代之苯甲酸, 如苯甲酸、苯二甲酸、水楊酸或三羥基苯甲酸, 例如沒食子酸之鹽類。

15

本發明另外提供一種口腔護理組成物(組成物 1.1), 其包含鹽 1.0-1.0.4、2.0-2.0.2、3.0-3.0.5 或 4.0-4.0.1 中任一者, 如

20

1.1.1 組成物 1.1, 其另外包含一抗菌劑。該抗菌劑可選自鹵化二苯基醚(如三氯沙)、草本萃取物及精油(如迷迭香萃取物、茶萃取物、木蘭萃取物、瑞香草酚、薄荷腦、桉樹油、香葉草醇、香茅芹酚、檸檬醛、扁柏酚、兒茶酚、水楊酸甲基

酯、沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯、沒食子兒茶素、沒食子酸、miswak 萃取物、沙棘萃取物)、雙胍殺菌劑(如氯己定、阿來西定或奧替尼啶)、四級銨化合物(如氯化十六基吡錠(CPC)、氯化苯二甲烴銨、氯化十四基吡錠(TPC)、氯化 N-十四基-4-乙基吡錠(TDEPC)、酚系殺菌劑、海克西定、奧替尼啶、血根鹼、普維酮、地莫匹醇、salifluor、金屬離子(如鋅鹽，例如檸檬酸鋅、亞錫鹽、銅鹽、鐵鹽)、血根鹼、蜂膠及氧化劑(如過氧化氫、經緩衝之過氧硼酸鈉或過氧碳酸鹽)、苯二甲酸及其鹽、monoperthalic 酸及其鹽和酯、硬脂酸抗壞血酸酯、油醯基肌胺酸、硫酸烷基酯、磺琥珀酸二辛基酯、柳醯胺苯、度米芬、地莫匹醇、辛哌醇及其他哌啶基衍生物、nicin 製劑、亞氯酸鹽及任何上述物之混合物。

1.1.2 組成物 1.1.1，其中該抗菌劑係三氯沙。

1.1.3 任何前述組成物，其包含三氯沙及 Zn^{2+} 離子源，如檸檬酸鋅。

1.1.4 任何前述組成物，其另外包含一防結石劑。

1.1.5 任何前述組成物，其另外包含一防結石劑，其為如呈鈉鹽形式之多磷酸鹽，如焦磷酸鹽、三聚磷酸鹽或六偏磷酸鹽。

1.1.6 任何上述組成物，其另外包含一氟離子源。

1.1.7 組成物 1.1.6，其中該氟離子源係一可溶氟化物鹽，其係選自氟化亞錫、氟化鈉、氟化鉀、單氟磷酸鈉、氟矽酸鈉、氟矽酸銨、氟化胺(如 N'-十八基三亞甲基二胺-N,N,N'-參(2-乙醇)-二氫氟化物)、氟化銨、氟化鈦、六氟硫酸鹽及其組合。

1.1.8 任何上述組成物，其另外包含一界面活性劑。

1.1.9 任何該等化合物，其另外包含一干擾或防止細菌黏附之試劑，如 solbrol 或甲殼素。

1.1.10 任何上述組成物，其係呈視情況另外包含水、研磨劑、界面活性劑、發泡劑、維生素、聚合物、酶、保濕劑、增稠劑、抗菌劑、防腐劑、調味劑、著色劑及/或其組合中之一或多者的牙膏形式。

本發明另外包括一種改善口腔健康之方法，其包括將有效量之鹽 1.0-1.0.4、2.0-2.0.2、3.0-3.0.5 或 4.0-4.0.1 中任一者或組成物 1.1-1.1.9 中任一者施用在需其受檢者之口腔中以

- i 減少或抑制齲齒之形成，
- ii 降低、修護或抑制早期琺瑯質損傷，
- iii 降低或抑制牙齒之去礦化並促進其再礦化，
- iv 減少牙齒之過敏反應，
- v 減少或抑制牙齦炎，
- vi 促進口中疼痛或切口之復原，

- vii 降低生酸菌之量，
- viii 增加溶精胺酸菌之相對量，
- ix 抑制口腔中微生物之生物膜之形成，
- x 在糖攻擊後，提高及/或保持溶菌斑 pH 在至少
5 pH 約 5.5 之值，
- xi 降低溶菌斑累積，
- xii 治療、減輕或減少口腔乾燥；
- xiii 潔白牙齒，
- xiv 如藉由降低經由口腔組織造成全身感染之可能
10 性而提高全身健康，包括心血管健康，
- xv 降低牙齒侵蝕，
- xvi 使牙齒對致齲齒菌免疫及/或
- xvii 清潔牙齒及口腔。

15 本發明另外提供鹽 1.0-1.0.4、2.0-2.0.2、3.0-3.0.5 或 4.0-4.0.1 中任一者或組成物 1.1-1.1.9 中任一者在上列適應症中任一者的用途。

20 在本發明組成物之各個具體例中，該鹼性胺基酸係以總組成物重量之約 0.5 重量%至約 20 重量%，總組成物重量之約 1 重量%至約 10 重量%，例如總組成物重量之約 1.5 重量%、約 3.75 重量%、約 5 重量%或約 7.5 重量%之量存在。

氟離子源

該口腔護理組成物可另外包含一或多個氟離子源，如可溶氟化物源。種類繁多之氟離子產生物質可用於本發明

組成物中作為可溶氟化物源。適合的氟離子產生物質之實例係在頒予 Briner 等人之美國專利第 3,535,421 號；頒予 Parran, Jr 等人之美國專利第 4,885,155 號；及頒予 Widder 等人之美國專利第 3,678,154 號中找到，將該等案以引用方式併入本文中。

代表性氟離子源包括(但不限於)氟化亞錫、氟化鈉、氟化鉀、單氟磷酸鈉、氟矽酸鈉、氟矽酸銨、氟化胺、氟化銨及其組合。在某些具體例中，該氟離子源包括氟化亞錫、氟化鈉、單氟磷酸鈉以及其混合物。

在某些具體例中，本發明口腔護理組成物亦可包含一量足以供應約 25ppm 至約 25,000ppm 之氟離子，一般至少約 500ppm，如約 500 至約 2000ppm，如約 1000 至約 1600ppm，如約 1450ppm 之氟離子或供氟成分來源。氟化物之適當用量將視特定應用而定。例如，漱口水一般將具有約 100 至約 250ppm 氟化物。一般消費者用途之牙膏一般將具有約 1000 至約 1500ppm，其中小兒牙膏含量稍微較低。專業應用之牙粉或塗料可具如約 5,000 或甚至約 25,000ppm 般多之氟化物。

氟離子源在一具體例中可以該組成物之約 0.01 重量%至約 10 重量%之量或在另一具體例中以該組成物之約 0.03 重量%至約 5 重量%之量或在另一具體例中以該組成物之約 0.1 重量%至約 1 重量%之量加入本發明組成物中。提供適當量之氟離子之氟化物鹽的重量將根據該鹽中相反離子之重量而有顯著變化。

研磨劑

本發明組成物可包含磷酸鈣研磨劑，如磷酸三鈣 ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、氫氧磷灰石 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) 或磷酸二鈣二水合物 ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，有時在本文中亦稱為 Dical) 或焦磷酸鈣。

該等組成物可包含一或多種額外研磨劑，例如矽石研磨劑如平均粒徑高達約 20 微米之沉澱矽石，如 J. M. Huber 所販賣之 Zeodent 115®。其他適用的研磨劑亦包含偏磷酸鈉、偏磷酸鉀、矽酸鋁、煅燒氧化鋁、膨潤土或其他含矽物質或其組合。

本文適用之矽石研磨拋光物質以及其他研磨劑一般具有約 0.1 至約 30 微米，約 5 至約 15 微米之平均粒徑。矽石研磨劑可源自沉澱矽石或矽石凝膠，如頒予 Pader 等人之美國專利第 3,538,230 號及頒予 Digiulio 等人之美國專利第 3,862,307 號中所述之矽石乾凝膠，將兩案以引用方式併入本文中。特定矽石乾凝膠係由 W.R.Grace & Co., Davison 化學部門以 Syloid® 之商標名稱販售。沉澱矽石物質包括彼等由 J.M.Huber Corp. 以 Zeodent® 之商標名稱販賣者，包括命名為 Zeodent 115 及 119 之矽石。這些矽石研磨劑係描述於頒予 Wason 之美國專利第 4,340,583 號中，將該案以引用方式併入本文中。

在某些具體例中，適用於實施根據本發明口腔護理組成物之研磨物質包括油吸收值約小於 100 毫升/100 克矽石或約 45 毫升/100 克矽石至約 70 毫升/100 克矽石之矽膠及

沉澱非晶質矽石。油吸收值係利用 ASTM Rub-Out 方法 D281 所量得。在某些具體例中，矽石係平均粒徑為約 3 微米至約 12 微米及約 5 微米至約 10 微米之膠體顆粒。

在特定具體例中，該等研磨物質包含大比率之極小顆粒，如具有小於約 5 微米之 d50，例如，d50 為約 3-4 微米之小矽石顆粒 (SPS)，例如 Sorbosil AC43® (Ineos)。此類小顆粒係特別適用於目標在於降低過敏反應之調配物。小顆粒組分可與第二大之顆粒研磨劑組合存在。在某些具體例中，例如，該調配物包含約 3 至約 8% SPS 及約 25% 至約 45% 之慣用研磨劑。

特別適用於實施本發明之低油吸收矽石研磨劑係 W.R. Grace & Co. 之 Davison 化學部門, Baltimore, MD. 21203 以 Syloden XWA® 之商標名稱販售。Syloden 650 XWA® (一種由水含量為 29 重量%、平均直徑為約 7 至約 10 微米且油吸收值小於約 70 毫升/100 克矽石之膠體矽石顆粒所組成的矽石水凝膠) 係適用於實施本發明之低油吸收矽石研磨劑的實例。該研磨劑在本發明口腔護理組成物中係以約 10 至約 60 重量%，在其他具體例中，約 20 至約 45 重量% 且在另一具體例中，約 30 至約 50 重量% 之濃度存在。

增加泡沫量之試劑

本發明口腔護理組成物亦可包含一試劑以增加刷洗口腔時所產生之泡沫量。

增加泡沫量之試劑的說明性實例包括(但不限於)聚氧乙烯及包括(但不限於)褐藻酸鹽聚合物之某些聚合物。

聚氧乙烯可增加本發明口腔護理載體組份所產生之泡沫量及泡沫厚度。聚氧乙烯亦為普遍已知之聚乙二醇(“PEG”)或聚環氧乙烷。適合用於本發明之聚氧乙烯將具有約 200,000 至約 7,000,000 之分子量。在一具體例中，分子量將為約 600,000 至約 2,000,000 且在另一具體例中將為約 800,000 至約 1,000,000。Polyox®係 Union Carbide 所製造之高分子量聚氧乙烯的商標名稱。

聚氧乙烯可以本發明口腔護理組成物之口腔護理載體組分之約 1 至約 90 重量%之量，在一具體例中以約 5 至約 50 重量%之量且在另一具體例中以約 10 至約 20 重量%之量存在。發泡劑在口腔護理組成物中之劑量(即單劑量)係約 0.01 至約 0.9 重量%，約 0.05 至約 0.5 重量%且在另一具體例中係約 0.1 至約 0.2 重量%。

界面活性劑

本發明口腔護理組成物中視情況所含之另一試劑係界面活性劑或相容界面活性劑之混合物。適合的界面活性劑係彼等在整個寬 pH 範圍內相當安定者，例如陰離子、陽離子、非離子或兩性離子界面活性劑。

適合的界面活性劑係更完整地描述於(例如)頒予 Agricola 等人之美國專利第 3,959,458 號；頒予 Haefele 等人之美國專利第 3,937,807 號；及頒予 Gieske 等人之美國專利第 4,051,234 號中，將該等案以引用方式併入本文中。

在某些具體例中，本文適用之陰離子界面活性劑包括烷基具有約 10 至約 18 個碳原子之硫酸烷基酯的水溶性鹽

及具有約 10 至約 18 個碳原子之脂肪酸之磺酸化單甘油酯的水溶性鹽。月桂基硫酸鈉、月桂鹽基肌胺酸鈉及椰子油酸單甘油酯磺酸鈉皆為此類型之陰離子界面活性劑的實例。亦可利用陰離子界面活性劑之混合物。

5 在另一具體例中，本發明適用之陽離子界面活性劑可廣泛地定義為具有含約 8 至約 18 個碳原子之長鏈烷基之脂族四級銨化合物的衍生物如月桂基三甲基氯化銨、十六基氯化吡錠、十六基三甲基溴化銨、二異丁基苯氧基乙基二甲基苄基氯化銨、椰子油酸烷基三甲基亞硝酸銨、十六基
10 氯化吡錠及其混合物。

說明性陽離子界面活性劑係頒予 Briner 等人之美國專利第 3,535,421 號中所描述之四級銨氟化物，將該案以引用方式併入本文中。某些陽離子界面活性劑亦可在該等組成物中作為殺菌劑。

15 可將可用於本發明組成物中之說明性非離子界面活性劑廣泛地定義為環氧烷基(親水性本質)與可為脂族或烷基芳族本質之有機疏水性化合物縮合所產生之化合物。適合
20 的非離子界面活性劑實例包括(但不限於)Pluronic、烷基酚之聚環氧乙烷縮合物、衍生自環氧乙烷與環氧丙烷及伸乙二胺之反應產物縮合的產物、脂族醇之環氧乙烷縮合物、長鏈三級胺氧化物、長鏈三級磷氧化物、長鏈二烷基亞砷及此類物質之混合物。

在某些具體例中，可將適用於本發明中之兩性離子合成界面活性劑廣泛地描述成脂族四級銨、磷及銻化合物之

衍生物，其中該等脂族基團可為直鏈或支鏈且其中脂族取代基中之一者包含約 8 至約 18 個碳原子且一者包含陰離子水溶基團，如羧基、磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽或膦酸鹽。適合用於包含在該組成物中之界面活性劑的說明性實例包括(但不限於)烷基硫酸鈉、月桂醯基肌胺酸鈉、椰油醯胺丙基甜菜鹼及聚山梨醇酯 20 及其組合。

在一特定具體例中，本發明組成物包含一陰離子界面活性劑，如月桂基硫酸鈉。

界面活性劑或相容界面活性劑之混合物可以總組成物之約 0.1% 至約 5.0 重量%，在另一具體例中以約 0.3 重量% 至約 3.0 重量% 且在另一具體例中以約 0.5 重量% 至約 2.0 重量% 存在於本發明組成物中。

調味劑

本發明口腔護理組成物亦可包含一調味劑。可用於實施本發明之調味劑包括(但不限於)精油以及各種調味醛、酯、醇及類似物質。精油之實例包括綠薄荷、薄荷、冬青、黃樟、丁香、鼠尾草、桉樹、馬鬱蘭、肉桂、檸檬、萊姆、葡萄柚及橙花之油。亦適用者為如薄荷腦、香茅芹酮及茴香腦之化學物質。某些具體例使用薄荷及綠薄荷之油。

調味劑係以約 0.1 至約 5 重量% 及約 0.5 至約 1.5 重量% 之濃度摻入口腔組成物中。調味劑在個別口腔護理組成物中之劑量(即單劑量)係約 0.001 重量% 至約 0.05 重量%，在另一具體例中係約 0.005 重量% 至約 0.015 重量%。

鉗合劑

本發明口腔護理組成物亦可視情況包含一或多種可錯合細菌之細胞壁中所發現之鈣的鉗合劑。此鈣接合弱化細菌之細胞壁並增加細菌溶解。

5 另一類適合用於本發明中作為鉗合劑之試劑為可溶焦磷酸鹽。用於本發明組成物中之焦磷酸鹽可為鹼金屬焦磷酸鹽中任一者。在某些具體例中，鹽包括四鹼金屬焦磷酸鹽、二鹼金屬二酸焦磷酸鹽、三鹼金屬單酸焦磷酸鹽及其混合物，其中該鹼金屬係鈉或鉀。該等鹽之水合及非水合形式皆適用。適用於本發明組成物中之焦磷酸鹽的有效量
10 一般係足以提供至少約 1.0 重量%焦磷酸根離子，約 1.5 重量%至約 6 重量%，約 3.5 重量%至約 6 重量%之此類離子。
聚合物

本發明口腔護理組成物亦視情況包含一或多種聚合物，如聚乙二醇、聚乙烯基甲基醚順丁烯二酸共聚物、多糖(如纖維素衍生物，例如羧基甲基纖維素或多糖膠，例如
15 三仙膠或鹿角菜膠)。酸性聚合物，例如聚丙烯酸酯凝膠可以其游離酸或經部分或完全中和之水溶性鹼金屬(鉀或鈉)或銨鹽形式提供。

20 特別係非陽離子抗菌劑或抗菌劑如三氯沙係包含在任一牙粉組分中時，較佳係亦包含從約 0.05%至約 5%促進該等試劑至口腔面之遞送及滯留且其於口腔面上滯留之試劑。此類適用於本發明之試劑係揭示於美國專利第 5,188,821 號及第 5,192,531 號；且包含合成陰離子聚合聚羧酸酯，如順丁烯二酸酐或酸與另一可聚合乙烯系不飽和

單體，較佳係分子量(M.W.)為約 30,000 至約 1,000,000，最佳係約 30,000 至約 800,000 之甲基乙烯基醚/順丁烯二酸酐之 1:4 至 4:1 共聚物。這些共聚物係(例如)可以 Gantrez，如 AN 139(M.W.500,000)、AN 119(M.W.250,000)且較佳係
 5 獲自 ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805 之 S-97 醫藥級(M.W.700,000)獲得。該等促進劑在存在時係以約 0.05 至約 3 重量%之量存在。

其他操作聚合物包括彼等如順丁烯二酸酐與丙烯酸乙基酯之 1:1 共聚物、甲基丙烯酸羥基乙基酯、N-乙烯基-2-吡咯啉酮或乙烯，後者可(例如)以 Monsanto EMA No. 1103, M.W. 10,000 及 EMA 等級 61 獲得及丙烯酸與甲基丙烯酸
 10 甲基酯或甲基丙烯酸羥基乙基酯之 1:1 共聚物、丙烯酸甲基酯或丙烯酸乙基酯、異丁基乙烯基醚或 N-乙烯基-2-吡咯啉酮。

一般適合者為含有一經活化碳對碳之烯烴雙鍵及至少一個羧基之經烯烴系或乙烯系聚合之不飽和羧酸，換言之，含有烯烴雙鍵之酸，其中該烯烴雙鍵因其在單體分子
 15 中係以相對於羧基之 α - β 位置或終端亞甲基團之一部分的形式存在而易在聚合反應中發揮作用。此類酸之說明實例係丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 α -氯丙烯酸、巴豆酸、 β -丙烯醯氧基丙酸、山梨酸、 α -氯山梨酸、肉桂酸、 β -
 20 苯乙烯基丙烯酸、黏康酸、伊康酸、焦檸檬酸、中康酸、戊烯二酸、烏頭酸、 α -苯基丙烯酸、2-苄基丙烯酸、2-環己基丙烯酸、白芷酸、繖形酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸及

酐。其他可與此類羧酸單體共聚合之不同烯烴單體包括乙烯基乙酸酯、氯化乙烯、順丁烯二酸二甲基酯及類似物。共聚物包含足夠羧酸鹽基而具水溶性。

5 另一類型之聚合物試劑包括一含經取代丙烯醯胺之均聚物及/或不飽和磺酸及其鹽之均聚物的組成物，特別係頒予 Zahid 於 1989 年 6 月 27 日申請之美國專利第 4,842,847 號中所描述，其中聚合物係以選自丙烯醯胺烷磺酸之不飽和磺酸如分子量為約 1,000 至約 2,000,000 之 2-丙烯醯胺 2-甲基丙烷磺酸為基質，將該案以引用方式併入本文中。

10 另一適用類型之聚合物試劑包括聚胺基酸，特別係如頒予 Sikes 等人之美國專利第 4,866,161 號中所揭示彼等含有一定比例之陰離子表面活性胺基酸如天冬胺酸、麩胺酸及磷絲胺酸者，將該案以引用方式併入本文中。

15 製備口腔護理組成物時，有時必須添加一些增稠物質以提供所需稠度或安定或提高調配物的性能。在某些具體例中，該等增稠劑係羧基乙烯基聚合物、鹿角菜膠、羥基乙基纖維素及纖維素醚之水溶性鹽如羧基甲基纖維素鈉及羧基甲基羥基乙基纖維素鈉。亦可摻入天然膠如梧桐膠、阿拉伯膠及黃蓍樹膠。可使用膠體狀矽酸鎂鋁或細微矽石
20 作為增稠組成物之組分以進一步改善組成物之組織。在某些具體例中，使用量為總組成物之約 0.5 重量%至約 5.0 重量%之增稠劑。

酶

本發明口腔護理組成物亦可視情況包含一或多種酶。

適用酶包括可用蛋白酶、葡萄糖水解酶、內切糖苷酶、澱粉酶、葡聚糖變構水解酶、脂酶及黏蛋白酶或其相容混合物中任一者。在某些具體例中，該酶係蛋白酶、聚葡萄糖酶、內切糖苷酶及葡聚糖變構水解酶。在另一具體例中，該酶係木瓜酶、內切糖苷酶或聚葡萄糖酶與葡聚糖變構水解酶之混合物。適合用於本發明之額外酶係揭示於頒予 Dring 等人之美國專利第 5,000,939 號、美國專利第 4,992,420 號、美國專利第 4,355,022 號、美國專利第 4,154,815 號、美國專利第 4,058,595 號、美國專利第 3,991,177 號及美國專利第 3,696,191 號，將該等案全部以引用方式併入本文中。本發明中數種相容酶之混合物之酶在一具體例中構成約 0.002% 至約 2.0% 或在另一具體例中構成約 0.05% 至約 1.5% 或在另一具體例中構成約 0.1% 至約 0.5%。

水

水亦可存在於本發明口腔組成物中。製備市售口腔組成物所用之水應經去離子且不含有機不純物。水通常構成組成物之剩餘部分並佔該口腔組成物之約 10 重量% 至約 90 重量%，約 20 重量% 至約 60 重量% 或約 10 重量% 至約 30 重量%。此水量包含所加之自由水加上隨其他物質如隨山梨醇或本發明任何組份所導入之量。

保濕劑

在某些口腔組成物之具體例內，亦希望摻入保濕劑以防止組成物在暴露於空氣中後硬化。某些保濕劑亦可賦予牙粉組成物所需甜度或氣味。以純保濕劑計，該保濕劑在

一具體例中一般佔該牙粉組成物之約 15 重量%至約 70 重量%或另一具體例中佔約 30 重量%至約 65 重量%。

適合的保濕劑包括食用多元醇如甘油、山梨醇、木糖醇、丙二醇以及其他多元醇和這些保濕劑之混合物。甘油與山梨醇之混合物可用於某些具體例中作為本文牙膏組成物之保濕劑組分。

除了上述組分之外，本發明具體例可包含多種視情況選用之牙粉成分，其部分係描述於下。視情況選用之成分包括，例如(但不限於)黏附劑、泡沫劑、調味劑、甜味劑、額外抗斑劑、研磨劑及著色劑。這些及其他視情況選用之組分係另外描述於頒予 Majeti 等人之美國專利第 5,004,597 號；頒予 Agricola 等人之美國專利第 3,959,458 號及頒予 Haefele 等人之美國專利第 3,937,807 號，將該等案全部以引用方式併入本文中。

製造方法

本發明組成物可利用口腔產品領域中常見之方法製成。

在一說明性具體例中，該鹽類係藉由以該共軛酸中和凝膠相中之精胺酸並混合形成預混物 1，調整 pH 至所需值，然後與其他成分組合所製成。將活性物質如(例如)維生素、CPC、氟化物、研磨劑及任何其他所需活性成分加入預混物 1 中並混合形成預混物 2。最終產品為牙膏時，將牙膏基質，例如磷酸二鈣或矽石加入預混物 2 中並混合之。使最終漿液形成一口腔護理產品。

組成物用途

本發明在其方法態樣中包括將一安全且有效量之本文所述組成物施用於口腔中。

根據本發明組成物及方法係適用於一種藉由幫助修護及再礦化，特別係減少或抑制齲齒形成、降低或抑制牙齒之去礦化並促進其再礦化，減少牙齒之過敏反應並如藉由定量光誘導螢光(QLF)或電子齲齒監測(ECM)所偵測，降低、修護或抑制早期琺瑯質損傷以保護牙齒之方法。

定量光誘導螢光係一可偵測早期損傷並縱向監測發展或退化之可見光螢光。正常牙齒可發出可見光之螢光；已去礦化牙齒無法或僅發出較低程度之螢光。去礦化區域可經量化並可監測其發展。使用藍色雷射光以使牙齒自動發出螢光。已流失礦物質之區域具有較低螢光且相較於健康牙齒面出現較深顏色。利用軟體量化源自白點之螢光或與損傷有關之面積/體積。一般，僱用具有現有白點損傷之受檢者作為參加者。以實際牙齒進行活體內測量。在臨床實驗開始時測量損傷之面積/體積。結束6個月之產品使用期時測量損傷面積/體積之降低(改善)。經常將數據紀錄成相對於基線之改善百分比。

電子齲齒監測係一種以電阻為基礎用於測量牙齒之礦物質含量的技術。電導測量係利用去礦化後露出充液管及侵蝕琺瑯質電導之事實。隨牙齒流失礦物質，其因孔隙率提高而對電流的抗性降低。因此，患者牙齒之電導的增加指示去礦化。一般，在具有現有損傷之齒底面進行研究。

以實際牙齒進行活體內測量。測量 6 個月處理前後之電阻變化。而且，利用接觸式探針完成對齒底面之典型齲齒分級。將硬度分成三等級：硬、皮質或軟。在此類研究中，一般將結果記錄為 ECM 測量之電阻(數值愈高愈佳)及以接觸式探針級數為基礎之損傷的硬度。

本發明組成物因此適用於一種相較於缺乏有效量之氟及/或精胺酸之組成物可降低早期琺瑯質損傷(如藉由 QLF 或 ECM 所量得)的方法。

本發明組成物另外適用於減少口腔中有害細菌之方法，例如減少或抑制牙齦炎、降低生酸菌之量、增加溶精胺酸菌之相對量、抑制口腔中生物膜之形成、在糖攻擊後，提高及/或保持溶菌斑 pH 在至少約 pH5.5 之值、降低溶菌斑累積及/或清潔牙齒及口腔之方法。

最後，藉由提高口中 pH 並消除病原菌，本發明組成物適用於促進口中疼痛發炎或刺痛之復原。

可將本發明組成物及方法併入用於護理口及牙齒之口腔組成物如牙膏、透明糊、凝膠、漱口水、噴液及口香糖中。

當口腔組織可為全身感染之途徑時，促進口腔健康亦提供全身健康之益處。良好的口腔健康亦與全身健康，包括心血管健康有關。本發明組成物及方法提供特定益處，因為鹼性胺基酸，特別係精胺酸係供應 NO 合成途徑並因此提高口腔組織之微循環之氮源。提供一酸性較低之口腔環境亦有助於降低胃痛並產生一較不利於與胃潰瘍有關之

幽門螺旋桿菌的環境。精胺酸特別係為特異免疫細胞受體，例如 T-細胞受體之高表現所需要的，以致精胺酸可提高有效免疫反應。本發明組成物及方法因此適用於提高全身健康，包括心血管健康。

5 整體使用時，使用範圍作為簡略表達以描述該範圍內之各值及每一值。該範圍內之任一值皆可選作該範圍之端值。而且，可將本文所用之所有參考文獻之全文以引用方式併入本文中。在本發明揭示內容之定義與所用參考文獻之定義者有衝突的情況下，由本發明揭示內容控制。應了解當描述調配物時，如技術中常見般，可依據其成分描述之並欲以所述調配物涵蓋此類產品，儘管這些成分可能在實際調配物製造、儲存及使用時彼此反應。

10

【圖式簡單說明】

15 無。

【主要元件符號說明】

 無。

五、中文發明摘要：

本發明係關於新穎精胺酸鹽類、含其組成物及其用途。

5



10

六、英文發明摘要：

The invention relates to novel arginine salts, compositions comprising them, and their uses.

15



十、申請專利範圍：

1. 一種精胺酸與下列共軛酸中之一或多者之鹽：
 - a. 一酸性聚合物；
 - b. 一陰離子界面活性劑鹽之共軛酸；
 - 5 c. 一多磷酸或多膦酸；或
 - d. 一酸性抗菌劑。
2. 如申請專利範圍第 1 項之鹽，其係呈固體形式。
3. 如申請專利範圍第 1 項之鹽，其中該共軛酸為一酸性
10 聚合物。
4. 如申請專利範圍第 1 項之鹽，其中該共軛酸為一陰離子界面活性劑鹽之共軛酸。
5. 如申請專利範圍第 1 項之鹽，其中該共軛酸係一多磷酸。
6. 如申請專利範圍第 1 項之鹽，其中該共軛酸係一多膦
15 酸。
7. 如申請專利範圍第 1 項之鹽，其中該共軛酸係一酸性
20 抗菌劑。
8. 如申請專利範圍第 3 項之鹽，其中該酸性聚合物係一聚羧酸酯聚合物。
9. 如申請專利範圍第 8 項之鹽，其中該聚羧酸酯聚合物係一甲基乙烯基醚與順丁烯二酸酐之共聚物。
10. 如申請專利範圍第 4 項之鹽，其中該酸係月桂鹽基硫酸。
11. 如申請專利範圍第 5 項之鹽，其中該多磷酸係六偏磷

酸。

12. 如申請專利範圍第 7 項之鹽，其中該酸係視情況經羧基及一或多個羥基取代之苯甲酸。

13. 如申請專利範圍第 12 項之鹽，其中該酸性抗菌劑係沒食子酸。

14. 一種口腔護理組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之鹽。

15. 一種方法，其包括將有效量之如申請專利範圍第 1 項之鹽或如申請專利範圍第 14 項之組成物施用在需其受檢者之口腔中以

i 減少或抑制齲齒之形成，

ii 降低、修護或抑制早期琺瑯質損傷，

iii 降低或抑制牙齒之去礦化並促進其再礦化，

iv 減少牙齒之過敏反應，

v 減少或抑制牙齦炎，

vi 促進口中疼痛或切口之復原，

vii 降低生酸菌之量，

viii 增加溶精胺酸菌之相對量，

ix 抑制口腔中微生物之生物膜的形成，

x 在糖攻擊後，提高及/或保持溶菌斑 pH 在至少 pH 約 5.5 之值，

xi 降低溶菌斑累積，

xii 治療、減輕或減少口腔乾燥；

xiii 潔白牙齒，

- xiv 提高全身健康，包括心血管健康，
- xv 降低牙齒侵蝕，
- xvi 使牙齒對致齲齒菌免疫及/或
- xvii 清潔牙齒及口腔。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

15