



(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 I499431 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：100144762

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 06 日

(51)Int. Cl. : A61K8/25 (2006.01)

A61K8/44 (2006.01)

A61Q11/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/12/07 美國

12/961,706

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

美國

(72)發明人：喬普拉 蘇曼 CHOPRA, SUMAN (US)；派特爾 拉胡爾 PATEL, RAHUL (US)；

任迪爾 安妮 ZAIDEL, ANNE LYNETTE (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

(56)參考文獻：

TW 200934517A

CN 1377252A

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 34 頁

(54)名稱

含矽酸鈣及鹼性胺基酸之牙劑組成物

DENTIFRICE COMPOSITIONS CONTAINING CALCIUM SILICATE AND A BASIC AMINO ACID

(57)摘要

一種口腔保健組成物，係包括一有效量之游離或鹽形式的鹼性胺基酸；一有效量之矽酸鈣粒子。該矽酸鈣粒子具有低於約 5 微米之平均粒徑，使其可封閉牙齒的牙本質小管。一種口腔保健方法，係包括將此組成物施予一對象之口腔，用以降低或抑制牙齒過敏及得到其他利益。

An oral care composition includes an effective amount of a basic amino acid in free or salt form ; and an effective amount of calcium silicate particles. The calcium silicate particles have an average diameter of less than about 5 microns, such that they can occlude dentinal tubules of the teeth. An oral care method includes applying the composition to an oral cavity of a subject to reduce or inhibit hypersensitivity of the teeth and to achieve other benefits.

# 發明專利說明書

(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：100144762

A61K 8/25 (2006.01)

※申請日：100 12 6

※IPC 分類：A61K 8/44 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

含矽酸鈣及鹼性胺基酸之牙劑組成物

DENTIFRICE COMPOSITIONS CONTAINING

CALCIUM SILICATE AND A BASIC AMINO ACID

二、中文發明摘要：

一種口腔保健組成物，係包括一有效量之游離或鹽形式的鹼性胺基酸；一有效量之矽酸鈣粒子。該矽酸鈣粒子具有低於約 5 微米之平均粒徑，使其可封閉牙齒的牙本質小管。一種口腔保健方法，係包括將此組成物施予一對象之口腔，用以降低或抑制牙齒過敏及得到其他利益。

三、英文發明摘要：

An oral care composition includes an effective amount of a basic amino acid in free or salt form ; and an effective amount of calcium silicate particles. The calcium silicate particles have an average diameter of less than about 5 microns, such that they can occlude dentinal tubules of the teeth. An oral care method includes applying the composition to an oral cavity of a subject to

reduce or inhibit hypersensitivity of the teeth and to achieve other benefits.

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：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包括牙本質封閉粒子與鹼性胺基酸或其鹽之口腔保健組成物，以及製造和使用此等組成物之方法。

### 【先前技術】

牙本質為牙齒琺瑯質和牙骨質內部之一部分，由於大量的細根管或稱為牙本質小管之細管，使其具有放射條紋狀面貌。小管係從齒髓腔延伸至牙本質之周圍，其直徑大小一般基部為約二微米，而周圍略窄。小管通常不會暴露在口腔環境中，因為其通常係被琺瑯質或牙骨質包覆。而牙骨質通常係被牙齦包覆。

就一般理解，部分或完全暴露的小管可導致牙齒敏感(一種刺激和疼痛的症狀)。就此，牙齦線萎縮使牙骨質受到侵蝕。侵蝕的牙骨質因而暴露出中空的牙本質小管。暴露的小管使得牙齒中的神經過度地受外部口腔刺激物的侵襲，因為牙齒外部和內部間的物質和能量轉換經由小管而加速。常見的環境刺激，例如熱、冷、化學品，以及物理和機械壓力或刺激，例如刷洗，能經由開放的牙本質小管刺激神經並因而產生疼痛。敏感性牙齒之疼痛似乎係由這些刺激所造成，此等刺激顯然造成牙本質小管中液體移動而活化牙髓神經末梢。

習用上，已採用二種方法來治療或改善牙齒敏感。

其一方法係藉由施予各種試劑改變最接近神經的化學環境，使神經不受到刺激，或不受太深的刺激。可用於此化學方法中之已知的試劑包括鉀鹽(例如硝酸鉀、碳酸氫鉀和氯化鉀)、鋁鹽、鋅鹽和氯化鹽。

第二種方法包括藉由，例如以小管阻斷劑(亦即阻塞劑)整體或部分阻斷牙本質小管之機械屏蔽神經。

儘管有先前的發展，但仍希望提供用於治療和預防牙齒過敏之替代的方法和組成物。

#### 【發明內容】

因此，本發明第一方面為口腔保健組成物，其係包括：

- 一有效量之游離或鹽形式的鹼性胺基酸；及
- 一有效量之矽酸鈣粒子。

本發明第二方面為口腔保健方法，其包括於一對象之口腔中施予一有效：降低或抑制齲齒形成；降低、修復或抑制琺瑯質前齲病變；降低或抑制去礦化及促進牙齒再礦化；降低牙齒過敏；降低或抑制牙齦炎；促進口瘡或嘴巴傷口痊癒；降低產酸菌之量；增加精胺酸分解菌之相對量；抑制口腔中微生物膜形成；施以糖後，提升及/或維持菌斑 pH 在至少 pH 5.5 之程度；降低菌斑累積；治療、降低、減輕或改善口乾；增白牙齒；降低侵蝕；促進全身健康；使牙齒具對抗致齲菌之免疫力；及/或清潔牙齒和口腔之量的本發明組成物。

在本發明特定的實施例中，矽酸鈣粒子具有低於 5 微米之平均粒徑。

在本發明特定的實施例中，組成物進一步係包括硝酸鉀。在本發明特定的實施例中，硝酸鉀係以組成物的重量計 1-10 重量%之濃度存在。

在本發明特定的實施例中，鹼性胺基酸之有效量，以組成物的重量計為 0.1-20 重量%。

在本發明特定的實施例中，矽酸鈣粒子之有效量，以組成物的重量計為 5-20 重量%。

在本發明特定的實施例中，此鹼性胺基酸為精胺酸。

在本發明特定的實施例中，此鹼性胺基酸係部份或整體為由下列組成之群中選出之鹽形式：精胺酸碳酸氫鹽、精胺酸鹽酸鹽、精胺酸磷酸鹽及其組合物。

在本發明特定的實施例中，此鹼性胺基酸為精胺酸碳酸氫鹽。

在本發明特定的實施例中，矽酸鈣之平均粒徑大小係從 2 微米至 5 微米。

在本發明特定的實施例中，此組成物進一步包括沉澱碳酸鈣或二氧化矽。

在本發明特定的實施例中，此組成物進一步包括可溶性氟化鹽、陰離子介面活性劑和抗細菌劑。

在本發明特定的實施例中，此組成物為水性。

在本發明特定的實施例中，此組成物為牙膏之形

式，其進一步包括至少一種由下列組成之群中選出之成份：水、研磨劑、介面活性劑、發泡劑、維生素、聚合物、酵素、保濕劑、增稠劑、抗微生物劑、防腐劑、調味劑和調色劑。

在本發明特定的實施例中，此組成物係以一有效降低牙齒過敏之量施予口腔。

### 詳細說明

如全文所用，範圍係用於速記供描述在此範圍內的各個和每個值。在此範圍內的任何值皆可選作此範圍的最終值，此外，所有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。在本文揭示文與所引述的參考文獻的定義有衝突時，則以本揭示文為主。應了解，當在描述調配物時，其可依照如本項技術中常見之成份來描述，儘管這些成份在實際的調配物中當其在製造、儲存和使用時可能會相互作用，並希望此等產品係涵蓋在所述的調配物中。

除非另有說明否則文中和說明書之其他地方所表示的所有百分比和量，應了解係指重量百分比。所給予的量係以物質之有效重量為基準。

### 本發明之組成物

成份之量將依照遞送系統之性質和特定成份而變。例如，鹼性胺基酸可例如以約 0.1 至約 20 重量%(以

游離鹼的重量表示)之量存在，例如漱口水約 0.1 至約 3 重量%，消費者牙膏約 1 至約 10 重量%，或專業或處方治療產品約 7 至約 20 重量%。氟化物可例如以約 25 至約 10,000 ppm 之量存在，例如漱口水約 25 至約 250 ppm，消費者牙膏約 750 至約 2,000 ppm，或專業或處方治療產品約 2,000 至約 10,000 ppm。抗細菌劑之量同樣地將依牙膏中所用之量而變，例如比漱口水中所用之量多約 5 至約 15 倍。例如，三氯沙漱口水可含有，例如約 0.03 重量%的三氯沙，而三氯沙牙膏可含有約 0.3 重量%的三氯沙。

#### 鹼性胺基酸

可用於本發明組成物和方法中之鹼性胺基酸不僅包括天然生成的鹼性胺基酸，例如精胺酸、離胺酸、絲胺酸和組胺酸，亦包括任何在分子中具有羧基基團和胺基基團，其為水溶性並可提供約 7 或更高 pH 之水溶液的鹼性胺基酸。

因此，適合用於本發明之鹼性胺基酸包括(但不限於)精胺酸、離胺酸、瓜胺酸、鳥胺酸、肌酸酐、組胺酸、二胺基丁酸、二胺基丙酸、其鹽類或其組合物。在特定的實施例中，鹼性胺基酸係選自精胺酸、瓜胺酸和鳥胺酸，其中以精胺酸為最佳。

在特定的實施例中，此鹼性胺基酸係包括至少一種於精胺酸脫亞胺酶系中所產生的中間物。此精胺酸脫亞

胺酶系中所產生的中間物可用於口腔保健組成物中用以供應菌斑中和作用，供齲蝕控制及/或預防。精胺酸為在口腔中可發現的天然鹼性胺基酸。精胺酸在口腔中可被特定的牙斑菌株利用，例如血液鏈球菌 (*S. sanguis*)、格登鏈球菌 (*S. gordonii*)、副血鏈球菌 (*S. parasanguis*)、倉鼠鏈球菌 (*S. rattus*)、米勒鏈球菌 (*S. milleri*)、咽峽炎鏈球菌 (*S. anginosus*)、糞鏈球菌 (*S. faecalis*)、內氏放線菌 (*A. naeslundii*)、齲齒放線菌 (*A. odonolyticus*)、纖維乳桿菌 (*L. cellobiosus*)、短乳桿菌 (*L. brevis*)、發酵乳桿菌 (*L. fermentum*)、牙齦卟啉單胞菌 (*P. gingivalis*)及牙密螺旋體 (*T. denticola*)供其存活。此等菌在酸性環境中可能死亡，其可存在於靠近牙齒表面的區域，其中產酸和耐酸的致齲菌株可使用糖產生有機酸。因此，這些精胺酸分解菌株可解離精胺酸變成氨提供鹼用以存活，此外並緩衝菌斑及製造對致齲菌有害的環境。

此等精胺酸分解菌可藉由稱為「精胺酸脫亞胺酶系」之內部細胞酵素路徑系統分解代謝精胺酸，藉此於路徑中形成中間物。在此路徑中，L-精胺酸可藉由精胺酸去亞胺酶裂解成 L-瓜胺酸和氨。然後 L-瓜胺酸可在無機磷酸鹽的存在下被鳥胺酸轉胺甲醯酶裂解成鳥胺酸和胺甲醯磷酸鹽。然後胺甲醯激酶可將胺甲醯磷酸鹽裂解，形成另外的氨和二氧化碳分子，且在此過程中亦形成 ATP(腺苷-5'-三磷酸)。ATP 可被精胺酸分解菌用作

為生長之能量來源。因此，當利用時，此精胺酸去亞胺酶系可產生二分子的氨。

已發現，在特定的實施例中，氨可幫助中和口腔菌斑 pH 用以控制及/或預防齲蝕。

本發明某些實施例之口腔保健組成物可包括在精胺酸脫亞胺酶系中產生的中間物，例如瓜胺酸、鳥胺酸及/或胺甲醯磷酸鹽。

口腔保健組成物可包括有效量之上述中間物。在某些實施例中，口腔保健組成物包括約 1 毫莫耳/公升至約 10 毫莫耳/公升之中間物。在其他的實施例中，口腔保健組成物包括約 3 毫莫耳/公升至約 7 毫莫耳/公升之中間物。在其他的實施例中，口腔保健組成物包括約 5 毫莫耳/公升之中間物。

本發明之組成物係希望局部用於口部，且用於本發明之鹽類就此用途在所提供的量和濃度上應為安全的。適合的鹽類包括本項技術已知為醫藥上可接鹽類之鹽類，且一般係考慮在提供的量和濃度上為生理上可接受的。生理上可接受鹽類包括該等衍生自醫藥上可接受的無機或有機酸或鹼，例如由酸所形成的酸加成鹽，其形成了生理上可接受的陰離子，例如鹽酸鹽或溴化鹽，以及由鹼所形成的鹼加成鹽，其形成了生理上可接受的陽離子，例如衍生自鹼金屬如鉀和鈉，及鹼土金屬如鈣和鎂之鹽類。生理上可接受鹽類可使用本項技術已知的方法來製得，例如藉由將足量的鹼性化合物(例如胺)與

提供生理上可接受陰離子之適合的酸反應。

在特定的實施例中，鹼性胺基酸係以總組成物的重量計 0.5-20 重量%或 5-15 重量%或約 10 重量%之量存在。

### 矽酸鈣

除了鹼性胺基酸外，本發明組成物包括矽酸鈣。矽酸鈣為有效阻塞牙本質小管之顆粒大小的形式。因此，矽酸鈣粒子較佳地係具有 0.5-10 微米或 1-9 微米或 2-5 微米之平均粒徑，其中以平均粒徑低於 5 微米為最佳。矽酸鈣較佳地係具有 20 至 400 m<sup>2</sup>/g 之表面積及 0.01 至 1 cc/g 之孔體積。矽酸鈣之 5%水性溶液具有介於 8.4 與 11.2 間之 PH。

本發明之組成物包括有效阻塞牙本質小管之量的矽酸鈣粒子。在本發明特定的實施例中，矽酸鈣粒子係以總組成物的重量計 1-20 重量%或 5-15 重量%或約 10 重量%之量存在。

適合的矽酸鈣粒子可從市面上購得或由已知的方法製備，例如 US 20080305027 A1 中所揭示之方法。在特定的實施例中，矽酸鈣具有高表面積。雖然不需要磷酸鹽前處理，但在特定的實施例中，矽酸鈣係以磷酸鹽前處理。高表面積矽酸鈣應大於 20 m<sup>2</sup>/g。

### 神經減敏劑

本發明組成物之特定的實施例包括有效治療或預

防牙齒過敏之化學試劑，例如鉀鹽(例如硝酸鉀、碳酸鉀和氯化鉀)、鋇鹽、鋅鹽和氯化鹽。

在特定的實施例中，此等試劑佔組成物之0.01-10重量%或1-8重量%。

### 氟離子來源

口腔保健組成物可進一步包括一或多種氟離子來源，例如可溶性氟化鹽。廣泛的各種氟離子生成物質皆可用作本組成物中之可溶性氟化物來源。適合的氟離子生成物質之實例可參見 US 3535421、US 4885155 和 US 3678154。

代表性的氟離子來源包括(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、氟化銨及其組合物。在特定的實施例中，氟離子來源包括氟化亞錫、氟化鈉、單氟磷酸鈉以及其混合物。

在特定的實施例中，本發明之口腔保健組成物亦可含有有效提供約 25-25,000 ppm 之氟離子，一般至少約 500 ppm，例如約 500 至約 2000 ppm，例如約 1000 至約 1600 ppm，例如約 1450 ppm 之氟離子來源或氟供應成份。適當的氟化物之量將依特定的應用而定。漱口水，例如典型地應具有約 100 至約 250 ppm 氟化物。一般消費者用的牙膏典型地應具有約 1000 至約 1500 ppm，兒童牙膏則應略少。專業用途之潔牙劑或塗層應具有 5,000 或甚至 25,000 ppm 氟化物。

氟離子來源可以組成物的重量計約 0.01 重量%至約 10 重量%，或約 0.03 重量%至約 5 重量%，或約 0.1 重量%至約 1 重量%之濃度加到組成物中。提供適當量氟離子之氟化鹽的重量顯然將以鹽中反離子的重量為基準而變。

當組成物包括碳酸氫鈣時，就安定的因素，單氟磷酸鈉比氟化鈉更佳。

### 研磨劑

除了作為阻塞劑之研磨劑矽酸鈣外，本發明組成物可進一步包括一或多種另外的研磨劑，其包括(但不限於)：沉澱碳酸鈣(PCC)；磷酸鈣研磨劑(例如磷酸三鈣( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )。羥磷灰石( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )、磷酸氫鈣二水合物( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，有時文中亦稱為 DiCal)或焦磷酸鈣；二氧化矽研磨劑例如具有至高約 20  $\mu\text{m}$  之平均粒子大小之沉澱二氧化矽(例如 ZEODENT 115, 由 J. M. Huber 所販售)；偏磷酸鈉；偏磷酸鉀；矽酸鋁；煅燒氧化鋁；及澎潤土或其他矽物質。

另外的研磨劑較佳地係具有 0.1-30 微米，或 5-15 微米之平均粒徑。

二氧化矽研磨劑可來自沉澱二氧化矽或矽膠，例如 Pader 等人之 US 3538230 及 Digiulio 之 US 3862307 中所述的矽氧乾凝膠(silica xerogel)。特定的矽氧乾凝膠為葛雷斯公司戴維斯化學部門(W. R. Grace & Co. Davison

Chemical Division)所販售之商品 SYLOID。沉澱二氧化矽材料包括 J. M. Huber 公司所販售商品名 ZEODENT 之二氧化矽，其包括名稱 ZEODENT 115 和 ZEODENT 119 之二氧化矽研磨劑。這些二氧化矽研磨劑係描述於 Wason 之 US 4340583 中。

在特定的實施例中，用於施行本發明之口腔保健組成物之研磨劑材質包括具有低於約 100 cc/100 g 二氧化矽及範圍約 45 cc/100 g 至約 70 cc/100 g 二氧化矽之吸油值的矽膠和沉澱非晶二氧化矽。吸油值係使用 ASTA Rub-Out 法 D281 來測量。在特定的實施例中，二氧化矽為具有 3-12  $\mu\text{m}$  或 5-10  $\mu\text{m}$  平均粒子大小之膠體粒子。

在特定的實施例中，研磨劑材質包括一大部分非常小的粒子，例如具有低於約 5  $\mu\text{m}$  之平均粒徑。例如，研磨劑材質可包括具有約 3 至約 4  $\mu\text{m}$  之 d50 的小粒子二氧化矽 (SPS)，例如 SORBOSIL AC43 (Ineos)。此等小粒子可提供以降低過敏為目標之調配物功效。小粒子組份可與第二大的粒子研磨劑組合共存。在特定的實施例中，例如，此調配物係包括約 5 至約 25 重量%小粒子，例如 SPS，及約 10 至約 30 重量%的習用研磨劑。

可特別用於本發明施行之低吸油性二氧化矽研磨劑為由巴爾地摩 Md. 21203 的葛雷斯公司戴維斯化學部門所販售，商品名稱 SYLODENT XWA。SYLODENT 650 XWA，一種二氧化矽乾凝膠，係由具有約 29 重量%水

含量、平均粒徑約 7 至約 10  $\mu\text{m}$  及吸油性低於約 70 cc/100 g 二氧化矽之膠體二氧化矽粒子所組成，為可用於本發明施行之低吸油性二氧化矽研磨劑。在特定的實施例中，研磨劑係以 10-60 重量%、20-45 重量%或 30-50 重量%之濃度存在於口腔保健組成物中。

在特定的實施例中，鹼性胺基酸係併入包括碳酸鈣，特別是沉澱碳酸鈣作為研磨劑之具有鹼調配物的潔牙劑組成物中。L-精胺酸和精胺酸鹽類，例如精胺酸碳酸氫鹽本身具有明顯的苦味，且在水溶液中亦可能有魚腥味。添加 L-精胺酸或精胺酸鹽類至包括碳酸鈣的鹼性潔牙劑調配物中，可給予潔牙劑調配物顯著的味覺提升和口感，並增加消費者對產品的整體接受性。

#### 發泡劑

本發明之口腔保健組成物可視需要包括當刷洗口腔時增加泡沫量產生之試劑。

增加泡沫量之試劑的說明性實例包括(但不限於)聚環氧乙烷，及特定的聚合物包括(但不限於)藻酸聚合物。

聚環氧乙烷可增加泡沫之量及本發明口腔保健載劑組份所產生的泡沫濃度。聚環氧乙烷通常稱為聚乙二醇("PEG")或聚氧化乙烯。適合用於本發明之聚環氧乙烷係具有約 200,000 至約 7,000,000 之分子量。在一實施例中，分子量為約 600,000 至約 2,000,000，而在另一實施例中為約 800,000 至約 1,000,000。適合的聚環氧乙

烷包括來自陶氏化學公司 (Dow Chemical Co.) 之 POLYOX 聚環氧乙烷家族。

聚環氧乙烷可以組成物的重量計 1-90 重量%、5-50 重量%或 10-20 重量%之量存在。口腔保健組成物中發泡劑之劑量(亦即單一劑量)為 0.01-0.9 重量%或 0.05-0.5 重量%或 0.1-0.2 重量%。

### 介面活性劑

另一種視需要包括在本發明口腔保健組成物中的試劑為介面活性劑或相容的介面活性劑之混合物。適合的介面活性劑為該等在整個廣泛的 pH 範圍相當安定之介面活性劑，例如陰離子、陽離子、非離子或兩性離子介面活性劑。適合的介面活性劑之非限定實例係揭示於 Agricola 等人之 US 3959458，Haefele 之 US 3937807 及 Gieske 等人之 US 4051234 中。

在特定的實施例中，可用於本文之陰離子介面活性劑包括在烷基中具有約 10 至約 18 個碳原子之烷基硫酸鹽的水溶性鹽類，及具有約 10 至約 18 個碳原子之脂肪酸的磺酸單甘油酯水溶性鹽類。月桂基硫酸鈉、月桂醯肌胺酸鈉及椰子單甘油酯磺酸鈉為此類陰離子介面活性劑之實例。亦可使用陰離子介面活性劑之混合物。

在另一實施例中，可用於本發明之陽離子介面活性劑可廣泛地定義為具有一含約 8 至約 18 個碳原子之長鏈烷基鏈之脂肪系四級銨化合物的衍生物，例如月桂基

三甲基氯化銨、十六烷基氯化吡錠、十六烷基三甲基溴化銨、二異丁基苯氧乙基二甲基苯甲基氯化銨、椰子烷基三甲基亞硝酸銨、十六烷基氯化吡錠及其混合物。

說明性陽離子介面活性劑包括 Briner 等人於 US 3535421 中所述之四級銨氟化物。特定的陽離子介面活性劑亦可在組成物中用作殺菌劑。

可用於本發明組成物中之說明性非離子介面活性劑可廣泛地定義為由環氧烷基(本質為脂肪系)與本質為脂肪系或烷基芳香系之有機疏水性化合物縮合所產生的化合物。適合的非離子介面活性劑之實例包括(但不限於)PLURONICS (BASF 公司)、烷基酚之聚環氧乙烷縮合物、由環氧乙烷與環氧丙烷和乙二胺之反應產物縮合所衍生的產物、脂肪系醇類之環氧乙烷縮合產物、長鏈的三級胺氧化物、長鏈的三級膦氧化物、長鏈的二烷基亞砷及此等物質之混合物。

在特定的實施例中，可用於本發明之合成的兩性離子介面活性劑可廣泛地定義為脂肪系四級銨、磷和銦化合物，其中脂肪烴基可為直鏈或支鏈，且其中一脂肪系取代基係含有約 8 至約 18 個碳原子，且一取代基係含陰離子水溶性基團，例如羧基、磺酸基、硫酸基、磷酸基或膦酸基。適合包括在組成物中之介面活性劑的說明性實例包括(但不限於)月桂基硫酸鈉、月桂醯基肌胺酸鈉、椰油醯胺丙基甜菜鹼和聚山梨醇酯 20 及其組合物。

在一特定的實施例中，本發明組成物包括陰離子介

面活性劑，例如月桂基硫酸鈉。

介面活性劑或相容的介面活性劑之混合物可以組成物之重量計 0.1-5.0 重量%、0.3-3.0 重量%或 0.5-2.0 重量%之量存在於本發明組成物中。

### 調味劑

本發明之口腔保健組成物亦可包括調味劑。

可用於本發明施行之調味劑包括(但不限於)精油以及各種調味醛類、酯類、醇類和類似物質。精油之實例包括綠薄荷油、椒薄荷油、冬青油、黃樟油、丁香油、鼠尾草油、桉樹油、馬鬱蘭油、肉桂油、檸檬油、萊姆油、葡萄柚油和柳橙油。

此等如薄荷醇、香芹酮和茴香腦之化合物亦可使用。特定的實施例係使用椒薄荷油和綠薄荷油。

在特定的組成物之實施例中，調味劑係以組成物之重量計 0.1-5 重量%或 0.5-1.5 重量%之濃度併入。個別之口腔保健組成物中調味劑之劑量(亦即單一劑量)為 0.001-0.05 重量%或 0.005-0.015 重量%。

### 螯合劑

本發明之口腔保健組成物亦可視需要包括一或多種能與細菌細胞壁中的鈣錯合之螯合劑。此鈣之結合弱化了細菌的細胞壁及增加細菌解離。

本發明中適合用作螯合劑之化合物基團為可溶性

焦磷酸鹽。用於本發明組成物之焦磷酸鹽可為任何鹼金屬焦磷酸鹽。在特定的實施例中，鹽類包括焦磷酸四鹼金屬鹽、焦磷酸二氫二鹼金屬鹽、焦磷酸一氫三鹼金屬鹽及其混合物，其中該鹼金屬為鈉或鉀。鹽類可以其水合和非水合之形式來使用。可用於本發明組成物之焦磷酸鹽的有效量一般係足以提供至少約 1.0 重量%之焦磷酸離子，例如 1.5-6 重量%或 3.5-6 重量%之此等離子。

### 聚合物

本發明之口腔保健組成物亦可視需要包括一或多種組成物，例如聚乙二醇、聚乙烯基甲基醚馬來酸共聚物及多糖類(例如纖維素衍生物，如羧甲基纖維素，或多糖膠例如黃耆膠或角叉菜膠)。酸聚合物，例如聚丙烯酸凝膠，可以游離酸或部分或完全中和的水溶性鹼金屬離子(例如鉀和鈉)或銨鹽之形式來提供。

特定的實施例包括馬來酸酐或酸與另一可聚合化乙烯基型不飽和單體，例如具有約 30,000 至約 1,000,000 分子量(M.W.)之甲基乙烯基醚(甲氧基乙烯)之 1:4 至 4:1 共聚物。

這些共聚物可用的有例如 GANTREZ AN 139 (M.W. 500,000)、AN 119 (M.W. 250,000)及 ISP 公司之 S-97 醫藥等級(M.W.  $2 \times 10^6$  道爾頓)。

其他有用的聚合物包括該等例如馬來酸酐與丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸羥乙基酯、N-乙烯基-2-吡咯酮或

乙烯之 1 : 1 共聚物，後者可用的有孟山都(Monsanto) EMA 第 1103 號(M.W. 10,000)和 EMA 第 61 級，以及丙烯酸與甲基丙烯酸羥乙基酯、丙烯酸甲酯或乙酯、異丁基乙烯基醚或 N-乙烯基-2-吡咯酮之 1 : 1 共聚物。

一般而言，適合的為含活化的碳-碳烯系雙鍵和至少一羧基基團之聚合化烯系或乙烯型不飽和羧酸，其為一含有容易進行聚合化之烯系雙鍵之酸，因為其係存在單體分子之相對於羧基的  $\alpha$ - $\beta$  位置上或為末端伸甲基基團的部分。

此等酸之例示有丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 $\alpha$ -氯丙烯酸、巴豆酸、 $\beta$ -丙烯醯氧基丙酸、山梨酸、 $\alpha$ -氯山梨酸、肉桂酸、 $\beta$ -苯乙烯基丙烯酸、黏康酸、衣康酸、檸康酸、中康酸、戊烯二酸、烏頭酸、 $\alpha$ -苯基丙烯酸、2-苯甲基丙烯酸、2-環己基丙烯酸、當歸酸、傘形花酸、延胡索酸、馬來酸和酸酐。可與此羧基單體共聚化之其他不同的烯系單體包括乙烯乙酸酯、乙烯氯、馬來酸二甲基酯及其類似物。共聚物含有足夠的羧基鹽基團可溶於水。

另一類的聚合劑包括含經取代丙烯醯胺均聚物及/或不飽和磺酸和其鹽類均聚物之組成物，特言之，其中聚合物係以選自丙烯醯胺烷磺酸之不飽和磺酸為基底，例如 Zahid 之 US 4842847 中所描述，具有約 1,000 至約 2,000,000 分子量的 2-丙烯醯胺-2-甲基丙磺酸。

另一有用的聚合劑種類包括聚胺基酸，特別是該等

含陰離子介面活性之胺基酸部分，例如，如 Sikes 之 US 4866161 中所述的天門冬胺酸、麩胺酸和磷酸絲胺酸之聚合劑。

在製備口腔保健組成物時，有時需添加一些增稠物質以提供所欲的黏稠度或安定或增進調配物的性能。在特定的實施例中，增稠劑為羧乙烯聚合物、角叉菜膠、羥乙基纖維素及纖維素醚之水溶性鹽類，例如羧甲基纖維素鈉和羧甲基羥乙基纖維素鈉。亦可併入天然膠例如刺梧桐膠、阿拉伯膠和角叉菜膠。可使用膠體矽酸鎂鋁或細粉狀二氧化矽作為組成物之增稠組份以進一步改善組成物的質地。在特定的實施例中，係使用以組成物的重量計 0.1-10.0 重量%或 0.5-5.0 重量%之量的增稠劑。

## 水

水亦可存在於本發明之口腔組成物中。在製備市售的口腔組成物中，所用的水較佳地為去離子化和無有機雜質。水通常係用來補足組成物之量且係構成口腔組成之約 5%至約 90%、約 20%至約 60%或約 10%至約 30% 重量比。此水量包括加入的游離水以及與其他材料，例如與山梨醇或任何本發明組份一起導入之水量。

## 保濕劑

在特定的口腔組成物之實施例中，亦希望併入保濕

劑以防止組成物因暴露於空氣中而硬化。特定的保濕劑亦可賦予潔牙劑組成物所欲的甜味或風味。保濕劑，以純的保濕劑為基準，一般係構成潔牙劑組成物之 15-70 重量%或 30-65 重量%。

適合的保濕劑包括可食用的多元醇，例如甘油、山梨醇、木糖醇、丙二醇以及其他的多元醇類和這些保濕劑的混合物。甘油和山梨醇之混合物可用於特定的實施例中，作為本文牙膏組成物之保濕劑組份。

除了上述的組分外，本發明之實施例可含有一些如下述之各種視需要的潔牙劑成份。

視需要的潔牙劑成份包括(但不限於)，例如黏著劑、起泡劑、調味劑、甜味劑、另外的抗菌斑劑、研磨劑及調色劑。這些和其他的視需要組份係進一步描述於 Majeti 之 US 5004597、Agricola 等人之 US 3959458 和 Haefele 之 US 3937807 中。

## 製造方法

本發明之組成物可使用口腔產品領域中常見的方法來製造。

在一說明的實施例中，口腔保健組成物係藉由以酸例如磷酸、鹽酸或碳酸中和或部分中和凝膠相中的精胺酸，並混合形成第一混合物來製造。將活性劑，例如維生素、CPC、氟化物、研磨劑(包括阻塞劑)及任何其他所欲的活性成份加到第一混合物中並混合形成第二混

合物。當最終產物為牙膏時，係將牙膏基底例如磷酸二鈣、沉澱碳酸鈣及/或二氧化矽加到第二混合物中並混合。將最終的漿液變成口腔保健產品。

### 組成物用途

本發明在其方法方面係包括施予口腔一安全和有效量之文中所述的組成物。

本發明之組成物和方法可藉由幫助修復和再礦化，特別是降低或抑制齲齒形成、降低或抑制去礦化和促進牙齒再礦化、當以水力傳導度偵測時降低牙齒過敏、降低、修復或抑制琺瑯質前齲病變，例如以定量光學螢光法(QLF)或電子齲蝕監測器(ECM)偵測，有效用於保護牙齒之方法。

QLF 為可偵測早期病灶和縱向監視進程和回復之可見光螢光。正常的牙齒在可見光中發出螢光。去礦化的牙齒則不發光或發光程度較低。去礦化的面積可定量並監視其進程。使用藍色雷射光讓牙齒自動發出螢光。礦物質流失的區域具有較低的螢光且與好的牙齒表面相較顯得較暗。使用軟體從白點或與病灶有關的面積/體積來定量螢光。一般而言，係招募具有白點病灶之對象作為小組成員。在活體中以真實的牙齒進行測量。在臨床開始時，測量病灶面積/體積。在產品使用 6 個月終了時測量病灶面積/體積之減少(改善)量。數據一般係以對照基線之改善百分比來表示。

ECM 係以電阻為基準用於測量牙齒礦物質含量之技術。電傳導測量係利用因琺瑯質去礦化和侵蝕暴露的充滿液體小管導電之事實。由於牙齒礦物質流失，因孔隙增加而對電流變得較不具抵抗性。病患牙齒的導電度增加，因此可能表示去礦化。一般而言，係在存有病灶的牙根面進行研究。測量係在活體內以真實的牙齒來進行。找出 6 個月治療期之前和之後的電阻變化。此外，使用觸碰探查對牙根面進行傳統的齲蝕評分：硬、堅韌或軟。在此類型的研究中，典型地結果係以觸碰探查為基準，用電阻(數字越高越好)來登錄 ECM 測量及病灶之硬度的改善。

本發明因此可用於降低琺瑯質前齲病變之方法中(例以 QLF 或 ECM 測量)，相對於缺乏有效量的氟及/或精胺酸之組成物。

本發明之組成物另外可用於降低口腔中有害細菌之方法中，例如降低或抑制牙齦炎、降低產酸菌的量、增加精胺酸分解菌之相對量、抑制口腔中微生物膜形成、施以糖後提升及/或維持菌斑 pH 在至少 pH 5.5 之程度、降低菌斑累積及/或清潔牙齒和口腔之方法。最後，藉由增加口中 pH 阻止致病菌，本發明可用於促進口瘡或嘴巴傷口痊癒。

因口腔組織可能為全身性感染之門戶，所以增進口腔健康亦提供全身健康之利益。良好的口腔健康係與全身健康相關，包括心血管健康。本發明之組成物和方法

提供特別的利益，因為鹼性胺基酸，特別是精胺酸為供應 NO 合成路徑之氮來源且因此增進口腔組織之微循環。提供低酸的口腔環境亦有助於降低胃不適及製造與胃潰瘍有關的幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)較不利的環境。精胺酸對於高表現的專一性免疫細胞受體特別需要，例如 T-細胞受體，所以精胺酸可增進有效的免疫反應。本發明之組成物和方法因此可用於增進全身健康，包括心血管健康。在某些實施例中，本發明之組成物和方法因此可用於促進、維持及/或增進口部健康，而使得個體健康更佳。在某些實施例中，本發明之組成物和方法因此可用於提供健康的口部，其因而提供健康的生活。在其他的實施例中，本發明之組成物和方法因此可用於促進、維持或增進全身健康

本發明之組成物和方法可併入供口部和牙齒保健之口腔組成物中，例如牙膏、透明牙膏、凝膠、漱口水、噴霧和口香糖。

## 【實施方式】

### 實例

下列實例係進一步描述和驗證本發明範圍內之說明性實施例。給予的實例僅為說明之用而不應視為本發明之限制，因在不悖離其精神和範圍下可能有許多不同的變化。除了該等文中所示和所述的修改外，本發明之各種修改對熟習本項技術者為顯而易見的並希望落在

所附的申請專利範圍內。

含有矽酸鈣之調配物在施以酸後，相較於無矽酸鈣的對照組潔牙劑，顯示較佳的功效。當在溶液中，含矽酸鈣的調配物能與人類唾液中常見的離子，例如磷酸，形成羥磷灰石晶核。由矽酸鈣所形成羥磷灰石與以生物活性玻璃所觀察到的相當。共軛焦顯微鏡之牙本質阻塞實驗顯示含矽酸鈣的牙膏樣本提供較快的阻塞作用且該阻塞作用具有抗酸性。

#### 實例 1

於含 13.86 重量%精胺酸碳酸氫鹽之 PCC 和二氧化矽基底中製備樣品。將平均粒子大小低於 5  $\mu\text{m}$  之矽酸鈣併入潔牙劑中。樣品調配物請參見下表 1。

表 1

| 成份         | 調配物 I | 調配物 II | 調配物 III | 調配物 IV |
|------------|-------|--------|---------|--------|
| 山梨醇        | 23.0  | 23.0   | 20.0    | 20.0   |
| 蔬菜甘油       | 0     | 0      | 20.0    | 20.0   |
| CMC 鈉第 7 型 | 0.72  | 0.72   | 0.90    | 0.90   |
| 黃耆膠        | 0.135 | 0.135  | 0       | 0      |
| 硝酸鉀        | 0     | 0      | 0       | 5.0    |
| 單氟磷酸鈉      | 0.836 | 0.836  | 1.14    | 0.836  |
| 糖精鈉        | 0.30  | 0.30   | 0.40    | 0.40   |
| 矽酸鈉        | 0.80  | 0.80   | 0       | 0      |
| 二氧化鈦       | 0.50  | 0.50   | 0.75    | 0.75   |

|                   |        |        |        |        |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|
| 75%精胺酸碳酸氫鹽        | 13.86  | 13.86  | 13.86  | 13.86  |
| 碳酸氫鈉              | 0.50   | 0.50   | 0      | 0      |
| 沉澱碳酸鈣             | 35.0   | 25.0   | 0      | 0      |
| 合成的非晶二氧化矽(Zeol14) | 0      | 0      | 10.0   | 10.0   |
| 合成的非晶二氧化矽(Zeol65) | 0      | 0      | 2.0    | 2.0    |
| 矽酸鈣               | 0.0    | 10.0   | 10.0   | 10.0   |
| 月桂基硫酸鈉            | 1.40   | 1.40   | 1.50   | 1.50   |
| 風味劑               | 1.00   | 1.00   | 1.30   | 1.30   |
| 水(補滿)             | 適量(QS) | 適量(QS) | 適量(QS) | 適量(QS) |

### 羶磷灰石形成

將低於 5 微米粒子大小之矽酸鈣，於連續攪拌下浸入含鈣和磷酸鹽之 PBS 的瓶子中 7 天。7 天後，將溶液過濾並使用 Perkin-Elmer FTIR 測量固體。測量矽酸鈣樣本(A)和對照樣本(溶於去離子水之矽酸鈣)之光譜(B)進行相同的條件，當矽酸鈣樣本出現  $561\text{ cm}^{-1}$  和  $601\text{ cm}^{-1}$  之波峰，其顯示矽酸鈣樣本形成了羶磷灰石。基於先前的實驗，7 天後測定由矽酸鈣所形成的羶磷灰石與生物活性玻璃所觀察到的相當。

### 實例 2

於活體外進行數種不同組成物之水力傳導度試

驗。結果係如下所示。由萃取的白齒、清除的牙髓組織切下人類牙本質斷片並置於丙烯酸板上，侵蝕及連接 Flodec 裝置，用以測量經過牙本質之流體流速(水力傳導度)。使用封口膜覆蓋指尖施予第一次處理並按摩 1 分鐘。使用軟質牙刷施予第 2 和 3 次處理 1 分鐘。各 3 次處理後，以去離子(DI)水沖洗樣本，連接至 Flodec 裝置，並測量傳導度。再次沖洗丙烯酸板並於磷酸緩衝食鹽水(PBS)中培養至少 2 小時，之後進行下一次處理。測量傳導度(70cm 水壓)並以相對於各斷片之侵蝕基線之傳導度%表示。所有的處理和測量完成後，將斷片置於 PBS 中培養至隔夜，之後再次測量傳導度。將斷片施以 6%檸檬酸 1 分鐘並再次測量傳導度。在表 2 中可看出，對照二種傳統的二氧化矽潔牙劑以及含乙酸鋁之舒緩過敏的市售潔牙劑，調配物 III 之牙本質滲透性明顯降低。

表 2

## 牙本質流體流量%與受侵蝕的

## 對照組

| 調配物           | 手指施予            | 第 1 次處理          | 第 2 次處理          | 隔夜               | 6%檸檬酸挑戰          |
|---------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 調配物 III       | 53.34<br>(0.45) | 38.58<br>(4.60)  | 35.53<br>(7.66)  | 36.97<br>(5.14)  | 41.84<br>(6.84)  |
| 乙酸鋁抗敏感<br>潔牙劑 | 89.98<br>(6.16) | 73.36<br>(13.81) | 55.66<br>(10.47) | 59.91<br>(10.82) | 80.58<br>(13.44) |

|                |                 |                  |                 |                  |                  |
|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|
| 傳統的二氧化<br>矽潔牙劑 | --              | 69.74<br>(10.56) | 73.18<br>(5.92) | 68.26<br>(8.99)  | 81.81<br>(13.87) |
| 精胺酸/PCC        | 50.28<br>(7.90) | 29.23<br>(10.88) | 28.40<br>(7.93) | 29.58<br>(11.00) | 40.26<br>(14.71) |

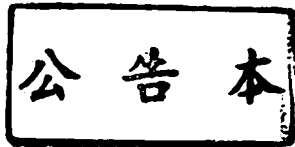
含有不同 d50、d10 和 d90 量之三種矽酸鈣的性質係如表 3 所示。粒子大小分布通常係以雷射繞射分析儀來測量並使用 d10、d50 和 d90 值來敘述。d50 值為中間粒子大小，係指 50% 的粒子群等於或小於此 d50 值。同樣地，10% 粒子群的粒徑等於或小於此 d10 值，及 90% 粒子群的粒徑等於或小於此 d90 值。另一種表示粒子大小分布之方式係以累積的體積百分比(CVP)等同所選的粒徑或更小來表示。最佳敘述粒子大小分布和本發明產品上粒子大小之公制度量為 CVP 係在 3.95 微米或以下 (CVP3.95)。對照無效的矽酸鈣，矽酸鈣 3 應為有效的。

表 3

| 矽酸鈣 | 有效 | d50  | d10  | d90   | CVP3.95 |
|-----|----|------|------|-------|---------|
| 1   | 無  | 8.23 | 1.45 | 19.37 | 27.88   |
| 2   | 無  | 5.85 | 3.07 | 10.53 | 21.78   |
| 3   | 有  | 3.27 | 1.72 | 6.9   | 64.42   |

因此，如形成羶磷灰石所證明，本發明組成物阻塞了牙本質小管並顯現生物活性。此外，用於本發明水性

潔牙劑之矽酸鈣粒子將提供反應介面使唾液中的鈣和磷酸離子形成晶核。



## 七、申請專利範圍：

1. 一種用於降低牙齒過敏之口腔保健組成物，係包括：
  - a. 0.1-20 重量%之游離或鹽形式的鹼性胺基酸；及
  - b. 5-20 重量%之矽酸鈣粒子，其中矽酸鈣粒子具有 2 微米至 5 微米之平均粒徑且該粒子具有 2  $\mu\text{m}$  至 5  $\mu\text{m}$  之 d50，和 5  $\mu\text{m}$  至 10  $\mu\text{m}$  之 d90，以及至少 50% 的累積體積百分比(CVP) 3.95，  
其中該矽酸鈣之 5% 水性溶液具有介於 8.4 至 11.2 的 pH 且該矽酸鈣具有 20-400  $\text{m}^2/\text{g}$  的表面積及 0.01-1  $\text{cc/g}$  的孔體積及該鹼性胺基酸為精胺酸；  
其中該口腔保健組成物提供不大於約 45% 之侵蝕牙本質流體流速的流體流速。
2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步包括鉀鹽。
3. 如申請專利範圍第 2 項之組成物，其中該鉀鹽係以組成物的重量計 1-10 重量%之濃度存在。
4. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該鹼性胺基酸係部份或整體為由下列組成之群中選出之鹽形式：精胺酸碳酸氫鹽、精胺酸鹽酸鹽、精胺酸磷酸鹽及其組合物。

5. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該鹼性胺基酸為精胺酸碳酸氫鹽。
6. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步包括沉澱碳酸鈣或二氧化矽。
7. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步包括可溶性氟化鹽、陰離子介面活性劑和抗細菌劑。
8. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該組成物為水性。