



(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 I741982 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：105111871

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 15 日

(51)Int. Cl. :	<i>A61K8/19</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A61K8/27</i>	<i>(2006.01)</i>
	<i>A61K8/34</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A61K8/362</i>	<i>(2006.01)</i>
	<i>A61K8/55</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A61K8/81</i>	<i>(2006.01)</i>
	<i>A61K8/84</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A61Q11/00</i>	<i>(2006.01)</i>

(30)優先權：2015/04/17	南韓	10-2015-0054519
2015/12/23	南韓	10-2015-0184839
2016/04/14	南韓	10-2016-0045670
2016/04/14	南韓	10-2016-0045681

(71)申請人：南韓商 L G 生活健康股份有限公司 (南韓) LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD.
(KR)

南韓

(72)發明人：金愷恩 GIM, SO-EUN (KR)；文校泰 MOON, KYO-TAE (KR)；河沅昊 HA, WON-HO (KR)；安宰賢 AHN, JAE-HYUN (KR)；李仁浩 LEE, IN-HO (KR)

(74)代理人：吳冠賜；蘇建太；蘇清澤

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：12 共 58 頁

(54)名稱

口腔用組合物

(57)摘要

本發明是關於一種口腔用組合物，特別是關於一種用於減少牙齒敏感的口腔用組合物。更具體而言，口腔用組合物包含鋅以及銅鹽，其可通過凝聚蛋白質來封閉牙本質小管，帶來牙齒敏感下降的效果，並維持該效果，使可溶於水或醇的聚合物塗覆於牙本質小管上並長時間維持，因此解決了牙齒敏感的主因，進而提供了在短時間內預防或減少牙齒敏感症狀的功效。此外，本發明的口腔用組合物包含可與牙本質小管流體反應形成蛋白質複合物的銅鹽或鋅鹽，以及包含可與無機物(如鈣)反應生成複合物的二羧酸或其鹽類，以引發牙本質小管封閉，以及顯著提高封閉效果，於短時間內產生有效預防或減少牙齒敏感症狀的功效。此外，本發明的口腔用組合物包括可於口中形成鈣複合物的二羧酸及其鹽類以引發牙本質小管封閉，且更包含部分可溶之鈣鹽及/或磷酸鹽以顯著提高牙本質小管的封閉效果，於短時間內產生有效預防或減少牙齒敏感症狀的功效。

The present disclosure related to an oral composition, and more particularly, to an oral composition for reducing tooth sensitivity. More specifically, the oral composition contains zinc and a copper salt capable of occluding dental tubules by agglomerating proteins, contributing to the reduction effect of tooth sensitivity, and to maintain this, allows a water soluble or alcohol soluble polymer to coat the dental tubules and be maintained for a long time, thereby solving the main cause of tooth sensitivity, as a result, providing an effect on the prevention or reduction of symptoms of tooth sensitivity in a short time. Furthermore, the oral composition according to the present disclosure contains a copper salt or a zinc salt which reacts with dental tubule fluid to form a protein complex, and contains dicarboxylic acid or its salt which reacts with

an inorganic matter such as calcium to form a complex to induce occlusion of dental tubules and dramatically increase the occlusion effect, producing an effect on efficient prevention or reduction of tooth sensitivity symptoms in a short time. In addition, the oral composition according to the present disclosure contains dicarboxylic acid and its salt which forms a calcium complex in the mouth to induce occlusion of dental tubules, and further contains a partially soluble calcium salt and/or phosphate to dramatically increase the occlusion effect of the dental tubules, producing an effect on the efficient prevention or reduction of tooth sensitivity symptoms in a short time.

指定代表圖：

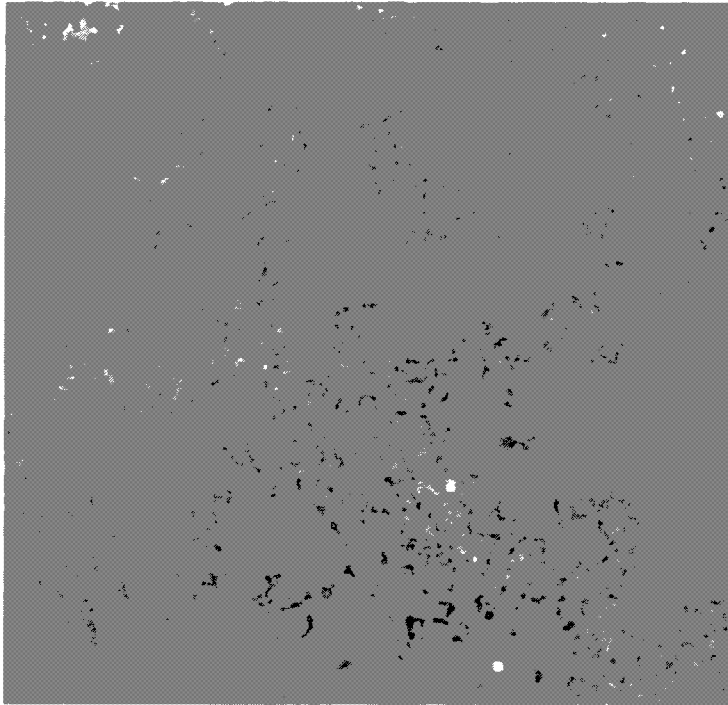


圖 2

【發明摘要】

【中文發明名稱】口腔用組合物

【英文發明名稱】Oral composition

【中文】

本發明是關於一種口腔用組合物，特別是關於一種用於減少牙齒敏感的口腔用組合物。更具體而言，口腔用組合物包含鋅以及銅鹽，其可通過凝聚蛋白質來封閉牙本質小管，帶來牙齒敏感下降的效果，並維持該效果，使可溶於水或醇的聚合物塗覆於牙本質小管上並長時間維持，因此解決了牙齒敏感的主因，進而提供了在短時間內預防或減少牙齒敏感症狀的功效。此外，本發明的口腔用組合物包含可與牙本質小管流體反應形成蛋白質複合物的銅鹽或鋅鹽，以及包含可與無機物(如鈣)反應生成複合物的二羧酸或其鹽類，以引發牙本質小管封閉，以及顯著提高封閉效果，於短時間內產生有效預防或減少牙齒敏感症狀的功效。此外，本發明的口腔用組合物包括可於口中形成鈣複合物的二羧酸及其鹽類以引發牙本質小管封閉，且更包含部分可溶之鈣鹽及/或磷酸鹽以顯著提高牙本質小管的封閉效果，於短時間內產生有效預防或減少牙齒敏感症狀的功效。

【英文】

The present disclosure related to an oral composition, and more particularly, to an oral composition for reducing tooth sensitivity. More specifically, the oral composition contains zinc and a copper salt capable of occluding dental tubules by agglomerating proteins, contributing to the reduction effect of tooth sensitivity, and to maintain this, allows a water soluble or alcohol soluble polymer to coat the dental

tubules and be maintained for a long time, thereby solving the main cause of tooth sensitivity, as a result, providing an effect on the prevention or reduction of symptoms of tooth sensitivity in a short time. Furthermore, the oral composition according to the present disclosure contains a copper salt or a zinc salt which reacts with dental tubule fluid to form a protein complex, and contains dicarboxylic acid or its salt which reacts with an inorganic matter such as calcium to form a complex to induce occlusion of dental tubules and dramatically increase the occlusion effect, producing an effect on efficient prevention or reduction of tooth sensitivity symptoms in a short time. In addition, the oral composition according to the present disclosure contains dicarboxylic acid and its salt which forms a calcium complex in the mouth to induce occlusion of dental tubules, and further contains a partially soluble calcium salt and/or phosphate to dramatically increase the occlusion effect of the dental tubules, producing an effect on the efficient prevention or reduction of tooth sensitivity symptoms in a short time.

【指定代表圖】 圖2

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】 110年8月11日修正本

【中文發明名稱】 口腔用組合物

【英文發明名稱】 Oral Composition

【技術領域】

【0001】 本發明是關於一種口腔用組合物，特別是一種用於減少牙齒敏感的口腔用組合物。

【先前技術】

【0002】 牙齒敏感症狀是一種當暴露的象牙質與冷空氣或刺激性食物接觸時所產生的敏感感覺。這種症狀的主因是牙齒的琺瑯質中的許多小管暴露在外。牙齒敏感症狀發生的疼痛範圍很廣，由輕微至嚴重並且持續時間長。此外，由於牙齒的自然本質並不能重新成長，給予鎮痛或消炎藥不能成為牙齒敏感的主要解決方法，因此許多治療法已被開發出用以減少牙齒敏感症狀。

【0003】 最常見用以減少牙齒敏感症狀的方法是擾亂神經傳遞，以及在過去被廣泛使用的是一藉由干擾鈉(Na)與鉀(K)的離子平衡以避免外部刺激傳遞至腦中的方法。通常，許多公司(包括Glaxo)使用硝酸鉀(KNO₃)作為鉀源以減少牙齒敏感。然而由於離子干擾持續的時間很短，嘗試解決此問題仍有其需求。

【0004】 為了減少牙齒敏感症狀，Richard Robinson (WO2012-057739)設計出使用精氨酸和碳酸鈣減少牙齒敏感症狀的技術。然而，由於該技術無法完全減輕使用者的牙齒敏感症狀，是故仍有必要發展出於短時間內減少牙齒敏感症狀的技術。此外，現有技術是通過UV交聯之丙烯酸聚合物封閉牙本質小管，但該技術需要牙科手術。

【0005】 牙齒敏感症狀的治療主要包括兩種方法:牙本質小管修補法以及牙髓感覺神經去敏法。牙本質小管修補法是使用樹脂填堵暴露的牙本質小管或使用氟塗料重建失去的琺瑯質，而牙髓感覺神經去敏法是當考慮到神經傳導是藉由鈉離子及鉀離子的最佳比例所控制時，利用刻意增加鈣離子含量使神經對痠痛較不敏感。然而，必須求助於牙醫以獲得該專業治療並不方便。

【0006】 因此，有迫切的需求去開發一般人容易取得的產品，有效封閉牙本質小管以及維持封閉的牙本質小管，並且可以使使用者在短時間內體驗到牙齒敏感症狀的減輕。

【發明內容】

【0007】 技術問題

【0008】 本發明是關於提供一利用有效封閉牙本質小管以預防或減少牙齒敏感症狀的口腔用組合物。

【0009】 此外，本發明是關於提供一用以預防或減少牙齒敏感症狀的方法，包括對有需要之主體施加該口腔用組合物。

【0010】 此外，本發明是關於提供一活性成分於製備用以預防或減少牙齒敏感症狀的組合物的用途。

【0011】 技術方案

【0012】 為了達成上述目標，本發明提供一種用以預防或減少牙齒敏感的口腔用組合物，其包括:i) 一銅鹽或一鋅鹽；ii) 一可溶於水或醇的聚合物；或iii) 一i)和ii)的混合物作為一活性成分。

【0013】 此外，本發明提供一種用以預防或減少牙齒敏感症狀的方法，包括對有需要之主體施加組合物，該組合物包括:i) 一銅鹽或一鋅鹽；ii) 一可溶於水或醇的聚合物；或iii) 一i)和ii)的混合物作為一活性成分。

【0014】 此外，本發明提供i) 一銅鹽或一鋅鹽；ii) 一可溶於水或醇的聚合物；或iii) 一i)和ii)的混合物於製備一用以預防或減少牙齒敏感症狀的組合物的用途。

【0015】 本發明提供一種用以預防或減少牙齒敏感的口腔用組合物包括：i) 一銅鹽或一鋅鹽；及/或ii) 二羧酸或其鹽類作為一活性成分。特別是，發明人發現相較於只包含上述活性成分其中之一的組合物，同時包含i) 一銅鹽或一鋅鹽；及ii) 二羧酸或其鹽類作為活性成分的組合物具有協同效果(synergetic effect)。因此，較佳地，本發明提供一種用以預防或減少牙齒敏感的口腔用組合物其包括：i) 一銅鹽或一鋅鹽；及ii) 二羧酸或其鹽類作為活性成分。

【0016】 此外，本發明提供一種用以預防或減少牙齒敏感症狀的方法，包括對有需要之主體施加組合物，該組合物包括i) 一銅鹽或一鋅鹽；及/或ii) 二羧酸或其鹽類作為一活性成分。

【0017】 此外，本發明提供i) 一銅鹽或一鋅鹽；及/或ii) 二羧酸或其鹽類的用途，以製備一種用以預防或減少牙齒敏感症狀的組合物。

【0018】 本發明提供一種用以預防或減少牙齒敏感的口腔用組合物包括：i) 二羧酸或其鹽類；以及ii) 一部分可溶之鈣鹽作為活性成分，並且較佳為一種更包括磷酸鹽做為一活性成分的用以預防或減少牙齒敏感的口腔用組合物。

【0019】 此外，本發明提供一種用以預防或減少牙齒敏感症狀的方法，包括對有需要之主體施加組合物，該組合物包括i) 二羧酸或其鹽類；以及ii) 一部分可溶之鈣鹽作為活性成分，並且較佳為一種用以預防或減少牙齒敏感症狀的方法，包括對有需要之主體施加更包括做為一活性成分的磷酸鹽的組合物。

【0020】 此外，本發明提供i) 二羧酸或其鹽類；以及ii) 一部分可溶之鈣鹽的用途，以製備一用以預防或減少牙齒敏感症狀的組合物，並且較佳為i) 二羧酸或其鹽類；ii) 一部分可溶之鈣鹽；以及磷酸鹽的用途。

【0021】 發明人了解：封閉暴露的牙本質小管以及保護牙本質小管免受外部刺激以預防或減少牙齒敏感是很重要的，並且發現具有優異牙本質小管封閉效果的材料並完成發明。

【0022】 象牙質是一硬組織，其組成了牙齒組織的大部分，並且具有牙本質小管(dental tubules)或微管(minute tubes)分布在整個琺瑯質。

【0023】 在牙髓中的樹突狀細胞(Dendritic cells)分布從象牙質到琺瑯質以形成牙本質小管，並且牙本質小管及樹突狀細胞間的空間充滿琺瑯質液。

【0024】 於此使用的「牙齒敏感」一術語包括但不限於，與蛀牙或其他病理原因無關的因外部刺激導致急性以及暫時或連續疼痛的所有現象。該外部刺激通常是指溫度刺激，該症狀通常被指出是因為冷溫度的刺激，然而疼痛也有可能是因為熱溫度所引起。除了溫度刺激，疼痛也有可能是因為其他刺激如：乾燥牙齒、與外部材料接觸以及由甜或酸食物的滲透作用。該疼痛或許發生在整個牙齒或限制在局部，具體部分如上部或下部顎或左側或右側，以及可能伴隨象牙質過敏(dentin hyperesthesia)、齲齒(dental caries)和牙髓炎症(dental pulp inflammation)。

【0025】 牙齒敏感症狀的原因被認為是因為牙本質小管暴露的入口。

【0026】 當琺瑯質(enamel)或牙骨質(cementum)被破壞，並且牙本質小管的入口被暴露於外，刺激經由牙本質小管的樹突狀細胞、神經及琺瑯質液傳送到牙髓，產生疼痛。

【0027】 於此使用的「預防」一術語可被廣義的理解，如上述牙齒敏感症狀(tooth sensitivity symptoms)和敏感牙齒的症狀(sensitive tooth symptoms)在發生前加以避免。

【0028】 於此使用的「減少」一術語是指減輕或緩解如上述牙齒敏感症狀和敏感牙齒的症狀，並可被廣義的理解為減輕、預防和治療。

【0029】 於此使用的「增強」一術語可被廣義的理解，藉由治療牙齒敏感症狀和敏感牙齒的症狀以使得牙齒得以回復到接近原始條件。

【0030】 [一種用以預防或減少牙齒敏感的口腔用組合物，包括 i) 一銅鹽或一鋅鹽；ii) 一可溶於水或醇的聚合物；或iii) 一i)和ii)的混合物作為一活性成分。]

【0031】 在本發明中，為了避免重複揭露，以下「用以預防或減少牙齒敏感的口腔用組合物包括 i) 一銅鹽或一鋅鹽；ii) 一可溶於水或醇的聚合物；或iii) 一i)和ii)的混合物作為一活性成分」之描述同等適用於「用以預防或減少牙齒敏感症狀的方法，其包括施加一組合物，該組合物包括:i) 一銅鹽或一鋅鹽；ii) 一可溶於水或醇的聚合物；或iii) 一i)和ii)的混合物作為一活性成分」、以及「i) 一銅鹽或一鋅鹽；ii) 一可溶於水或醇的聚合物；或iii) 一i)和ii)的混合物於製備用以預防或減少牙齒敏感症狀的組合物的用途」。

【0032】 當該口腔用組合物被施加於口中，該銅鹽或鋅鹽於口中與存在於口中的蛋白質或酶形成一蛋白質複合物(沉澱)，該存在於口中的蛋白質或酶包括但不限於如:黏蛋白(mucin)、組氨素(histatin)、胱抑素(cystatin)、過氧化物酶(oxidase)、乳鐵蛋白(lactoferrin)、酪蛋白(casein)、澱粉酶(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。蛋白質複合物的直徑為7 μm 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、7 μm 或以下，且較佳地為5 μm 或以下。由於牙本質小管的平均直

徑是從3至7 μm ，是故於口中形成的蛋白質複合物可被輕易的被導入牙本質小管中。

【0033】 此外，該口腔用組合物與牙本質小管液反應形成一蛋白質複合物。

【0034】 此外，因為該複合物是一蛋白質凝聚團塊，該複合物與在牙本質小管中的蛋白質形成一強二級鍵(secondary bond)或氫鍵，以在電性無序的狀態(electrically non-organized state)下利用鋅離子和蛋白質的凝聚與牙齒的成分產生一靜電吸引力，以及因為對牙本質小管中的牙髓具有高親和力；以及羥基磷灰石(hydroxyapatite)和蛋白質是牙本質小管的成分，該複合物可以留在牙本質小管中很長一段時間，並且最終有效地封閉牙本質小管以預防或減少牙齒敏感症狀。

【0035】 在本發明中，該銅鹽或鋅鹽是佔該組合物總重的0.02至5 wt%，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、5 wt%，較佳地0.05至3 wt%，以及更佳地0.05至1 wt%。少於0.02 wt%的銅鹽或鋅鹽是不足以與蛋白質形成一複合物，並且對減少牙齒敏感沒有作用，此外高於5 wt%的銅鹽或鋅鹽或許會於口中造成刺激。

【0036】 本發明所使用的銅鹽包括但不限於，譬如:氯化銅(I)、氯化銅(II)、碘化銅(I)、硫酸銅、硝酸銅、焦磷酸銅(copper pyrophosphate)、葉綠素銅(copper chlorophyll)、葡萄糖酸銅(copper gluconate)或其混合物。

【0037】 本發明所使用的鋅鹽包括但不限於，譬如:硝酸鋅、氯化鋅、硫酸鋅、磷酸鋅、鉬酸鋅、乙酸鋅、硬脂酸鋅、碳酸鋅、氟化鋅、氫氧化鋅、草酸鋅或其混合物。

【0038】 此外，本發明可包含一可溶於水或醇的聚合物，以增加牙本質小管封閉的功效。

【0039】 於此使用的「藥劑」一術語是指包含於口腔用組合物中用以增強或改善牙齒健康的所有成分。該藥劑包括，譬如：預蛀劑、膿漏預防劑、牙齒美白劑、氣味防止劑、牙斑去除劑和牙齒敏感預防劑。

【0040】 發明人查詢習知用於解決牙齒敏感問題的藥劑，其係無法長時間留在牙齒表面，且其效果也無法持久，作用原理是利用形成不溶性鹽類封閉牙本質小管的方式作用，其結果是，不溶性鹽類對牙齒的附著性不佳，且填充於牙本質小管的顆粒再次釋放造成效果降低。發明人發現包含有一可溶於水或醇的聚合物的口腔用組合物具有對牙本質小管之表面覆蓋的效果，因此有效的預防或減少牙齒敏感。並且使用具有高黏接強度以及可與牙齒之成分形成強二級鍵的官能基的聚合物，可以改善聚合物間的作用力以及與牙齒(作為基材)的作用力，較不易從牙齒脫落，增強貼附牙齒的特性，此外可溶於水或醇的聚合物可以鍊狀的形式捕獲藥物，因此可貼附於牙齒組織或牙本質小管組織，且增長藥劑貼附在牙齒的時間。

【0041】 該可溶於水或醇的聚合物對具有親水性的羥基磷灰石有親和力，但並不僅限於此。該親和聚合物應被溶於水或極性溶劑譬如：醇，舉例來說如：乙醇。因此可溶於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)、羥基(hydroxyl)、吡咯(pyrrole)、吡啶(pyridine)、胺(amine)、氨基酸(amino acid)、亞胺(imine)、肽(peptide)、碳酸基(carbonate)、酯(ester)和醚(ether)。

【0042】 該可溶於水或醇的聚合物包括但不限於：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(polypyrrole)、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)、聚吡啶(polypyridine)、羥甲基纖維素(hydroxymethylcellulose)、羥丙基甲基纖維素(hydroxypropylmethylcellulose)、羥丙基纖維素(hydroxypropylcellulose)、羥乙基纖維素(hydroxyethylcellulose)、羧甲基纖維素(carboxymethylcellulose)、乙基纖維素(ethylcellulose)、甲基纖維素(methylcellulose)、纖維素(cellulose)或其混合物，並且該生物相容聚合物對牙本質小管的成分-羥基磷灰石以及牙本質小管的蛋白質有親和力，且可長時間留在口中。

【0043】 在本發明中，可溶於水或醇的聚合物是佔該組合物總重的0.1至15 wt%，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、15 wt%，較佳地是0.3至10 wt%，更佳地是0.5至5 wt%。當聚合物含量少於0.1 wt%，在體內的滯留特性劣化，當聚合物含量高於15 wt%時，其無法滿足對口腔衛生產品的特性要求。

【0044】 在本發明中，可溶於水或醇的聚合物之分子量是從8,000至9,000,000，且較佳地從600,000至4,000,000。當可溶於水或醇的聚合物之分子量超過9,000,000，其黏度過高以至於難以製作，而當可溶於水或醇的聚合物之分子量低於8,000時，對於牙齒的吸附強度太低，使得聚合物對牙齒無法展現出吸附特性。

【0045】 此外，本發明可包括一口腔用組合物，該口腔用組合物包括該銅鹽或鋅鹽做為一活性成分以使牙本質小管封閉，以及一可溶於水或醇的聚合物以增加封閉牙本質小管的封閉效果。

【0046】 在本發明中，該銅鹽或鋅鹽與可溶於水或醇的聚合物以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，且較佳地 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，以產生對預防或減少牙齒敏感症狀的協同效果。在上述重量比之外的範圍具有配方和產品穩定性的問題，並且未能獲得對牙齒敏感降低所期望的效果。

【0047】 因此，本發明的口腔用組合物具有優越的牙本質小管封閉能力，且可有效的在短時間內預防或減少牙齒敏感症狀。

【0048】 本發明的口腔用組合物，可更包括添加物，該添加物包括但不限於如:潤濕劑、研磨劑、藥劑、甜味劑、pH調節劑、防腐劑、黏合劑、香料、增

白劑、發泡劑、或純水，以確保最佳配方以及配方穩定性，以及增加所期望的效果，並提高使用偏好。

【0049】 該潤濕劑包括但不限於濃縮甘油、甘油、山梨糖醇水溶液或非晶山梨糖醇水溶液，可單獨使用或組合使用，並且可佔該口腔用組合物總重的1至60 wt%，但本發明不僅限於此。

【0050】 該研磨劑包括但不限於：沉澱二氧化矽、矽膠、矽酸鋯、磷酸氫鈣、無水磷酸氫鈣、水合氧化鋁、碳酸鈣、輕質碳酸鈣、重質碳酸鈣、焦磷酸鈣、不溶性偏磷酸鹽或矽酸鋁。一般而言，該研磨劑可佔該口腔用組合物總重的1至60 wt%，但不限於此。

【0051】 該可溶於水或醇的聚合物與該藥劑以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，且較佳地是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 ~ 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，並且於該重量比混合之混合物可以克服傳統藥劑的缺點，亦即傳統藥劑無法長留於牙齒表面且其效果也無法持續太久。

【0052】 該藥劑包括但不限於，譬如：氟化鈉(sodium fluoride)、單氟磷酸鈉(sodium monofluorophosphate)、氟化亞錫(stannous fluoride)、氯己定(chlorohexidine)、尿囊素氯羟基鋁(allantoin chlorohydroxyaluminate)、氨基己酸

(aminocaproic acid)、鹽酸吡哆醇(pyridoxine hydrochloride)、生育酚乙酸酯(tocopherol acetate)或酶(enzymes)，單獨使用或混合使用。

【0053】 在本發明中，該藥劑是佔該組合物總重的0.005至5 wt%，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、5 wt%，較佳地0.01至2 wt%，以及更佳地，0.3至1 wt%。若該藥劑少於0.005 wt%則其無法有效率的產生其效果，超過5 wt%的藥劑則相比於其使用量並無顯著的效果。

【0054】 該甜味劑包括但不限於，譬如：糖精鈉(sodium saccharin)、木糖醇(xylitol)、赤蘚糖醇(erythritol)、阿斯巴甜(aspartame)，且一般而言，該甜味劑可佔該口腔用組合物總重的0.05至0.5 wt%，但不限於此。

【0055】 該pH調節劑包括但不限於，譬如：磷酸鈉(sodium phosphate)、磷酸二鈉(disodium phosphate)、檸檬酸(citric acid)、檸檬酸鈉(sodium citrate)、琥珀酸(succinic acid)、琥珀酸鈉(sodium succinate)、酒石酸(tartaric acid)或酒石酸鈉(sodium tartrate)，且較佳的pH值是從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。

【0056】 該防腐劑包括但不限於，譬如：苯甲酸(benzoic acid)、對羥基苯甲酸甲酯(methylparaben)、對羥基苯甲酸丙酯(propylparaben)、或苯甲酸鈉(sodium benzoate)，單獨使用或混合使用。

【0057】 該黏合劑包括但不限於，例如：瓜爾膠(guar gum)、果膠(pectin)、聚羧乙烯(carboxyvinylpolymer)、海藻酸(sodium alginate)、鈉鋰皂石(laponite)、卡波姆(carbomer)、卡拉膠(carrageenan)、黃原膠(xanthan gum)、或藻酸鹽(alginates)。一般而言，該黏合劑可佔該口腔用組合物總重的0.1至3 wt%，且較佳地0.5至2 wt%，但不限於此。

【0058】 該香料包括但不限於，例如：薄荷油(peppermint oil)，留蘭香油(spearmint oil)，香芹酮(carvone)或薄荷醇(menthol)，單獨使用或混合使用，且較佳地，以一預定混合比混合之香料混合物可混合適量之茴香油(anise oil)。

【0059】 增白劑包括氧化鈦，並且較佳地其重量百分比是0.1 至 2 wt%。

【0060】 發泡劑包括但不限於，譬如：陰離子界面活性劑(anionic surfactant)如：烷基硫酸鈉(sodium alkylsulfate)、月桂基硫酸鈉(sodium lauryl sulfate)，非離子界面活性劑(non-ionic surfactant)如：聚氧乙烯聚氧丙烯(polyoxyethylenepolyoxypropylene)之共聚物(泊咯沙姆 poloxamer)、聚氧乙烯氫化蓖麻油(polyoxyethylene hydrogenated castor oil)、或聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯(polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester)。一般來說，發泡劑可佔該口腔組合物總重的0.5至5 wt%，較佳地是0.5至3.5 wt%，但不限於此。

【0061】 甜味劑包括但不限於，如：糖精鈉(sodium saccharin)、阿斯巴甜(aspartame)、和甘草次酸(glycyrrhetic acid)，單獨使用或混合使用，並且其重量百分比可為0.05 至 0.5 wt%。

【0062】 本發明之口腔組合物可包括其它添加物，譬如：酶(如：葡聚糖酶(dextranase))。

【0063】 本發明之口腔組合物除了活性成分以及添加劑之外可包括餘量的水，較佳的是純水。

【0064】 本發明之口腔組合物劑型可為，譬如：牙膏、漱口劑、噴霧劑、漱口水、口香糖、糖果、口腔清洗溶液及牙齒美白產品，但不限於此，以及任一種經由導入口中後可與口腔組織接觸的劑型即可無限制地使用，並且該口腔組合物可藉由本領域之人所知之一般方法成型。

【0065】 此外，本發明提供一種預防或減少牙齒敏感症狀的方法，包括對有需求的主體施加一組合物，該組合物包括i) 一銅鹽或一鋅鹽；ii) 一可溶於水或醇的聚合物；或iii) 一i)和ii)的混合物作為一活性成分。

【0066】 該主體較佳可為一哺乳動物，且更佳為人類，以及較佳地該施加是指口中施加。

【0067】 [一種用以預防或減少牙齒敏感的口腔用組合物，其包括i) 一銅鹽或一鋅鹽；以及ii) 二羧酸或其鹽類，作為一活性成分。]

【0068】 在本發明中，為避免重複揭露，以下「一種用以預防或減少牙齒敏感的口腔用組合物包括i) 一銅鹽或一鋅鹽；以及ii) 二羧酸或其鹽類，作為一活性成分」的敘述是同等適用於「一種用於預防或減少牙齒敏感症狀的方法包括施加一組合物包括i) 一銅鹽或一鋅鹽；以及ii) 二羧酸或其鹽類，作為一活性成分」、以及「i) 一銅鹽或一鋅鹽；以及ii) 二羧酸或其鹽類於製備用以預防或減少牙齒敏感症狀的組合物的用途」。

【0069】 當口腔組合物被施加於口中，銅鹽或鋅鹽與存在於口中的蛋白質或酶於口中形成一蛋白質複合物(沉澱)，該存在於口中的蛋白質或酶包括但不限於，如：黏蛋白(mucin)、組氨素(histatin)、胱抑素(cystatin)、過氧化物酶(oxidase)、乳鐵蛋白(lactoferrin)、酪蛋白(casein)、澱粉酶(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。蛋白質複合物的直徑為7 μm 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、7 μm 或以下，較佳地為5 μm 或以下。由於牙本質小管的平均直徑是從3至7 μm ，該於口中形成的蛋白質複合物可被輕易的導入牙本質小管中。

【0070】 因為該蛋白質複合物是一蛋白質凝聚團塊(protein agglomerate)，該複合物與在牙本質小管中的蛋白質形成一強二級鍵(secondary bond)或氫鍵，以在電性無序的狀態(electrically non-organized state)下利用鋅離子和蛋白質的凝聚與牙齒的成分產生一靜電吸引力，以及因為該複合物對牙本質小管中的牙髓具有高親和力；以及羥基磷灰石和蛋白質是牙本質小管的成分，該複合物可以留在牙本質小管中很長一段時間，並且最終封閉牙本質小管有效地預防或減少牙齒敏感症狀。

【0071】 此外，二羧酸與唾液中的鈣離子接觸而形成一鈣複合物，且當考量到牙本質小管的封閉性、與鈣離子的反應性、及對牙齒的貼附性，較佳地，該二羧酸可以是具有2至9碳原子的二羧酸，譬如：具有2個碳原子的二羧酸、具有3個碳原子的二羧酸、具有4個碳原子的二羧酸、具有5個碳原子的二羧酸、具有6個碳原子的二羧酸、具有7個碳原子的二羧酸、具有8個碳原子的二羧酸、具有9個碳原子的二羧酸。該於口中形成的鈣複合物可被輕易的導入牙本質小管，且特別是，該鈣複合物以及與銅鹽或鋅鹽形成的蛋白質複合物一起封閉牙本質小管，因此更有效的封閉牙本質小管以及預防或減少牙齒敏感症狀。

【0072】 此外，該口腔用組合物與牙本質小管流體反應形成一複合物。

【0073】 換言之，當該組合物於口腔中形成一蛋白質複合物以及一鈣複合物，該組合物具有優越的牙本質小管封閉能力，並且產生預防及/或減少牙齒敏感的效果。

【0074】 在本發明中，該銅鹽或鋅鹽是佔該組合物總重的0.02至5 wt%，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、5 wt%，較佳地是0.05至3 wt%，以及更佳地是0.05至1 wt%。少於0.02 wt%的銅鹽或鋅鹽不足以與蛋白質產生複合物，並且對減少牙齒敏感上不具作用，且高於5 wt%的銅鹽或鋅鹽可能會在口中造成刺激。

【0075】 本發明所使用的銅鹽包括但不限於，譬如：氯化銅（I）、氯化銅（II）、碘化銅（I）、硫酸銅（copper sulfate）、硝酸銅（copper nitrate）、焦磷酸銅（copper pyrophosphate）、葉綠素銅（copper chlorophyll）、葡萄糖酸銅（copper gluconate）或其混合物。

【0076】 本發明所使用的鋅鹽包括但不限於，譬如：硝酸鋅（zinc nitrate）、氯化鋅（zinc chloride）、硫酸鋅（zinc sulfate）、磷酸鋅（zinc phosphate）、鉬酸鋅（zinc molybdate）、乙酸鋅（zinc acetate）、硬脂酸鋅（zinc stearate）、碳酸鋅（zinc carbonate）、氟化鋅（zinc fluoride）、氫氧化鋅（zinc hydroxide）、草酸鋅（zinc oxalate）或其混合物。

【0077】 較佳地，本發明可包括二羧酸或其鹽類，以及更佳為具有2至9個碳原子的二羧酸或其鹽類，以增加牙本質小管的封閉效果。

【0078】 該二羧酸包括但不限於，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)或其混合物，且較佳地是，草酸(oxalic acid)、丙二酸(malonic acid)、琥珀酸(succinic acid)、戊二酸(glutaric acid)、己二酸(adipic acid)或當考量到優越的沉澱形成時具有較高水溶解度的混合物。

【0079】 二羧酸的鹽類是指該二羧酸與一金屬離子的組合，且該金屬離子包括但不限於，如：鈉(Na)、鉀(K)。

【0080】 在本發明中，該二羧酸或其鹽類是佔該組合物總重的0.01至5 wt%，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 wt%，較佳地是0.1至3 wt%，且更佳是0.1至1 wt%。少於0.01 wt%的二羧酸或其鹽類不足以生成鈣複合物，且對減少牙齒敏感上不具作用，且高於5 wt%的二羧酸或其鹽類由於其本身材料的強烈味道使其不可能實際使用。

【0081】 在本發明中，該銅鹽或鋅鹽與該二羧酸或其鹽類以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，較佳地是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，以產生對預防或減少牙齒敏感症狀的協同效果。在該重量比以外的範圍具有劑型和產品穩定性的問題，且無法得到所期望的降低牙齒敏感的功效。

【0082】 因此，本發明的口腔用組合物具有優異的牙本質小管封閉功能，且可有效地在短時間內預防或減少牙齒敏感症狀。

【0083】 本發明的口腔用組合物可更包含有添加物包括但不限於，譬如：潤濕劑、研磨劑、藥劑、甜味劑、pH調節劑、防腐劑、黏合劑、香料、增白劑、發泡劑、或純水，以確保最佳劑型以及劑型穩定性，以及增加所期望的效果，並提高使用偏好。

【0084】 該潤濕劑包括但不限於如：濃縮甘油、甘油、山梨糖醇或非晶山梨糖醇，可單獨使用或組合使用，並且可佔該口腔用組合物總重的1至60 wt%，但不僅限於此。

【0085】 該研磨劑包括但不限於，譬如：沉澱二氧化矽(precipitated silica)、矽膠(silica gel)、矽酸鋯(zirconium silicate)、磷酸氫鈣(dibasic calcium phosphate)、無水磷酸氫鈣(anhydrous dibasic calcium phosphate)、水合氧化鋁(hydrated alumina)、碳酸鈣(calcium carbonate)、輕質碳酸鈣(light calcium carbonate)、重質碳酸鈣(heavy calcium carbonate)、焦磷酸鈣(calcium pyrophosphate)、不溶性偏磷酸鹽(insoluble metaphosphate)或鋁矽酸鹽(aluminum silicate)。一般而言，該研磨劑可佔該口腔用組合物總重的1至60 wt%，但不僅限於此。

【0086】 該藥劑包括但不限於，譬如：氟化鈉(sodium fluoride)、單氟磷酸鈉(sodium monofluorophosphate)、氟化亞錫(stannous fluoride)、氯己定(chlorohexidine)、尿囊素氯羥基鋁(allantoin chlorohydroxyaluminate)、氨基己酸(aminocaproic acid)、鹽酸吡哆醇(pyridoxine hydrochloride)、生育酚乙酸酯(tocopherol acetate)或酶(enzymes)，單獨使用或混合使用。

【0087】 在本發明中，該藥劑可佔該組合物總重的0.005至5 wt%，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、5 wt%、較佳地0.01至2 wt%，以及更佳地，0.3至1 wt%。該藥劑若少於0.005 wt%則其無法有效率的產生其效果，超過5 wt%的藥劑量則相比於其使用量並無顯著的效果。

【0088】 該甜味劑包括但不限於，比如：糖精鈉(sodium saccharin)、木糖醇(xylitol)、赤蘚糖醇(erythritol)、阿斯巴甜(aspartame)，一般來說該甜味劑可佔該口腔組合物總重的0.05至0.5 wt%，但不限於此。

【0089】 該pH調節劑包括但不限於，譬如：磷酸鈉(sodium phosphate)、磷酸二鈉(disodium phosphate)、檸檬酸(citric acid)、檸檬酸鈉(sodium citrate)、碳酸氫鈉(sodium hydrogen carbonate)，且本發明的該組合物較佳的pH是從5至10。

【0090】 該防腐劑包括但不限於，譬如：苯甲酸(benzoic acid)、對羟基苯甲酸甲酯(methylparaben)、對羟基苯甲酸丙酯(propylparaben)、對 - 羟基苯甲酸酯(para-hydroxybenzoate ester) 或苯甲酸鈉(sodium benzoate)，單獨使用或混合使用。

【0091】 該黏合劑包括但不限於，例如：瓜爾膠(guar gum)、果膠(pectin)、聚羧乙烯(carboxyvinylpolymer)、海藻酸(sodium alginate)、鈉鋰皂石(laponite)、卡波姆(carbomer)、卡拉膠(carrageenan)、黃原膠(xanthan gum)、或藻酸鹽(alginates)。一般而言，該黏合劑可佔該口腔用組合物總重的0.1至3 wt%，且較佳地0.5至2 wt%，但不限於此。

【0092】 該香料包括但不限於，例如：薄荷油(peppermint oil)、留蘭香油(spearmint oil)、香芹酮(carvone)或薄荷醇(menthol)，單獨使用或混合使用，且較佳地，以一預定混合比混合之香料混合物可混合適量之茴香油(anise oil)。

【0093】 該增白劑包括氧化鈦，並且較佳地其重量百分比是0.1 至 2 wt%。

【0094】 發泡劑包括但不限於，譬如：陰離子界面活性劑(anionic surfactant) 如：烷基硫酸鈉(sodium alkylsulfate)、月桂基硫酸鈉(sodium lauryl sulfate)，非離

子界面活性劑(non-ionic surfactant)如:聚氧乙烯聚氧丙烯(polyoxyethylenepolyoxypropylene)之共聚物(泊咯沙姆 poloxamer)、聚氧乙烯氫化蓖麻油(polyoxyethylene hydrogenated castor oil)、或聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯(polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester)。一般來說，發泡劑可佔該口腔組合物總重的0.5至5 wt%，較佳地是0.5至3.5 wt%，但不限於此。

【0095】 甜味劑包括但不限於，比如:糖精鈉(sodium saccharin)、阿斯巴甜(aspartame)、和甘草次酸(glycyrrhetic acid)，單獨使用或混合使用，並且其重量百分比可為0.05 至 0.5 wt%。

【0096】 本發明之口腔組合物可包括其他添加物，譬如:酶(如:葡聚糖酶(dextranase))。

【0097】 本發明之口腔組合物除了活性成分以及添加劑之外可包括餘量的水，較佳的是純水。

【0098】 本發明之口腔組合物劑型可為，譬如:牙膏、漱口劑、噴霧劑、漱口水、口香糖、糖果、口腔清洗溶液及牙齒美白產品，但不限於此，以及任一種經由導入口中與口腔組織接觸的劑型即可不限制地使用，並且該口腔組合物可藉由本領域之人所知之一般方法成型。

【0099】 此外，本發明提供一種用以預防或減少牙齒敏感症狀的方法，包括對有需求的主體施加一組合物，該組合物包括i) 一銅鹽或一鋅鹽；ii) 二羧酸或其鹽類作為活性成分。

【0100】 該主體較佳可為一哺乳動物，且更佳為人類，以及較佳地該施加是指口中施加。

【0101】 [一種用以預防或減少牙齒敏感的口腔用組合物，其包括i)二羧酸或其鹽類；以及ii) 一部分可溶之鈣鹽，作為活性成分。]

【0102】 在本發明中，為避免重複揭露，以下「一種用以預防或減少牙齒敏感的口腔用組合物包括i) 二羧酸或其鹽類；以及ii) 一部分可溶之鈣鹽，作為活性成分」的敘述是同等適用於「一種用於預防或減少牙齒敏感症狀的方法包括施加一組合物包括i) 二羧酸或其鹽類；以及ii) 一部分可溶之鈣鹽，作為活性成分」、以及「i) 二羧酸或其鹽類；以及ii) 一部分可溶之鈣鹽於製備用以預防或減少牙齒敏感症狀的組合物的用途」。

【0103】 發明人確認了當本發明的組合物藉由與唾液及/或牙本質小管流體形成鈣複合物以封閉暴露的牙本質小管，該組合物具有優異的預防及/或減少牙齒敏感的功效。

【0104】 該二羧酸與唾液中的鈣離子接觸形成一鈣複合物，且當考量到牙本質小管的封閉性、與鈣離子的反應性、及對牙齒的貼附性，較佳地，該二羧酸可以是具有2至9碳原子的二羧酸，譬如：具有2個碳原子的二羧酸、具有3個碳原子的二羧酸、具有4個碳原子的二羧酸、具有5個碳原子的二羧酸、具有6個碳原子的二羧酸、具有7個碳原子的二羧酸、具有8個碳原子的二羧酸、具有9個碳原子的二羧酸。該形成於口中的鈣複合物可被輕易的導入牙本質小管，且當更包括一部分可溶之鈣鹽，較佳是有具有溶解度積常數(solubility product constant (K_{sp}))為 10^{-5} 至 10^{-20} 的鈣鹽，產生大量鈣複合物，牙本質小管會更有效地被封閉，且可預防及/或減輕牙齒敏感症狀。此外更佳地，當更包括磷酸鹽時，預防及/或減輕牙齒敏感症狀的效果更佳；並且經由發明人透過實驗證明可達成牙齒的再礦化(remineralization)效果。

【0105】 是以，該組合物是具有牙齒再礦化功效及/或牙本質小管封閉能力的特性。

【0106】 本發明可包含二羧酸或其鹽類，且較佳地，二羧酸或其鹽類具有2至9個碳原子。

【0107】 該二羧酸包括但不限於，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)或其混合物，且較佳地是，草酸(oxalic acid)、丙二酸(malonic acid)、琥珀酸(succinic acid)、戊二酸(glutaric acid)、己二酸(adipic acid)或當考量到優越的沉澱形成時具有較高水溶解度的混合物。

【0108】 該二羧酸其鹽類是指該二羧酸與一金屬離子的組合，且該金屬包括但不限於，如：鈉、鉀。

【0109】 在本發明中，該二羧酸或其鹽類是佔該組合物總重的0.01至5 wt%，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 wt%，較佳地是0.1至3 wt%，且更佳是0.1至1 wt%。少於0.01 wt%的二羧酸或其鹽類不足以生成鈣複合物，且對減少牙齒敏感上不具作用，且高於5 wt%的二羧酸或其鹽類由於其本身材料的強烈味道使其不可能實際使用。

【0110】 本發明的組合物包括一部分可溶之鈣鹽以增加牙本質小管的封閉效果。

【0111】 於此使用的「部分可溶之鈣鹽」一詞是指一鈣鹽之部分可溶而非全溶於一溶劑，較佳的是水，且較佳地，本發明所使用的部分可溶之鈣鹽為一具有溶解度積常數(K_{sp})為 10^{-5} 至 10^{-20} 之鈣鹽。換言之，發明人確認：具有太高溶解度的鈣鹽，由於其反應太快速，會在其被施加在牙齒前就在產品中形成一鈣複合物，並且添加具有最佳溶解度的鈣鹽於本發明的組合物中具有優越的效果。

【0112】 該鈣鹽包括碳酸鈣(calcium carbonate)、磷酸氫鈣(calcium hydrogen phosphate)、亞硫酸鈣(calcium sulphite)、硫酸鈣(calcium sulfate)、氟化鈣(calcium fluoride)、氫氧化鈣(calcium hydroxide)、碘酸鈣(calcium iodate)或其混合物。

【0113】 一具有溶解度積常數(K_{sp})為 10^{-5} 至 10^{-20} 之鈣鹽的例子，其可被添加至本發明的組合物中，並且該溶解度積常數(K_{sp})是如下示：

i) 碳酸鈣 (Calcium carbonate): 3.8×10^{-9} 、

ii) 磷酸氫鈣 (Calcium hydrogen phosphate): 1×10^{-7} 、

iii) 亞硫酸鈣 (Calcium sulphite): 6.8×10^{-8} 、

iv) 硫酸鈣 (Calcium sulfate): 9.1×10^{-6} 、

v) 氟化鈣 (Calcium fluoride): 5.3×10^{-9} 、

vi) 氫氧化鈣 (Calcium hydroxide): 5.5×10^{-6} 、

vii) 碘酸鈣 (Calcium iodate): 7.1×10^{-7} 。

【0114】 在本發明中，該鈣鹽是該組合物總重的1至50 wt%，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50 wt%，較佳地，1至30 wt%，且更佳地5至25 wt%。少於1 wt%的鈣鹽不足以形成鈣複合物，且對減少牙齒敏感上不具作用，且高於50 wt%的鈣鹽會產生過多的固態含量，造成相穩定性(phase stability)的問題。

【0115】 此外，在本發明中，i)該二羧酸或其鹽類；以及ii)該部分可溶之鈣鹽的重量比是1:5 ~ 50(二羧酸或其鹽類: 部分可溶之鈣鹽)，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，較佳地是1:10 ~ 40，及更佳地是1:15 ~ 35。

【0116】 較佳地，本發明之組合物可更包括磷酸鹽，以增加牙本質小管的封閉效果。發明人以實驗證實了添加磷酸鹽在本發明的組合物中，可在牙齒再礦化效果以及預防及/或減少牙齒敏感上具有優越的效果。換言之，發明人確認了更包括磷酸鹽會對預防及/或減少牙齒敏感上產生增強的效果。因此，最佳是，本發明提供一用以預防或減少牙齒敏感的口腔用組合物，其包括i) 二羧酸或其鹽類；ii) 一部分可溶之鈣鹽；及iii) 磷酸鹽作為活性成分。

【0117】 在本發明中，該磷酸鹽是指磷酸與一金屬離子的組合，且較佳地，該金屬包括但不限於，譬如:鈉及鉀。

【0118】 換言之，該磷酸鹽包括但不限於，譬如:磷酸一鈉(monosodium phosphate)、磷酸二鈉(disodium phosphate)、磷酸三鈉(trisodium phosphate)、磷酸一鉀(monopotassium phosphate)、磷酸二鉀(dipotassium phosphate)、磷酸三鉀(tripotassium phosphate)或其混合物。

【0119】 在本發明中，該磷酸鹽是該組合物總重的0.01至10 wt%，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、10 wt%，較佳是0.1至7 wt%，即更佳是0.5至5 wt%。少於0.01 wt%的磷酸鹽對減少牙齒敏感不具作用，且高於10 wt%的磷酸鹽降低溶解度，造成相穩定性的問題。

【0120】 此外，在本發明中，i)該二羧酸或其鹽類；ii)該部分可溶之鈣鹽；以及iii)該磷酸鹽的重量比是1:5~50:1~30(二羧酸或其鹽類:部分可溶之鈣鹽:磷酸鹽)，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，較佳地是1:10~40:2~25，且更佳地是1:15~35:2~20。在該重量比混合可以產生對預防或減少牙齒敏感症狀的協同效果，且在該重量比之外的範圍具有劑型和產品穩定性的問題，並且未能對降低牙齒敏感獲得所期望的效果。

【0121】 本發明之口腔用組合物可更包含添加劑，其包括但不限於，譬如：潤濕劑、研磨劑、藥劑、甜味劑、pH調節劑、防腐劑、增稠劑、黏合劑、香料、增白劑、發泡劑、或純水，以確保最佳劑型以及劑型穩定性，以及增加所期望的效果，並提高使用偏好。

【0122】 該潤濕劑包括但不限於，譬如：濃縮甘油、甘油、山梨糖醇或非晶山梨糖醇，可單獨使用或組合使用，並且可佔該口腔用組合物總重的1至60 wt%，但不限於此

【0123】 該研磨劑包括但不限於，譬如：沉澱二氧化矽(precipitated silica)、矽膠(silica gel)、矽酸鋯(zirconium silicate)、水合氧化鋁(hydrated alumina)、或矽酸鋁(aluminum silicate)。一般而言，該研磨劑可佔該口腔用組合物總重的1至60 wt%，但不限於此。

【0124】 該藥劑包括但不限於，譬如：氟化鈉(sodium fluoride)、單氟磷酸鈉(sodium monofluorophosphate)、氟化亞錫(stannous fluoride)、氯己定(chlorohexidine)、尿囊素氯羥基鋁(allantoin chlorohydroxyaluminate)、氨基己酸(aminocaproic acid)、鹽酸吡哆醇(pyridoxine hydrochloride)、生育酚乙酸酯(tocopherol acetate)或酶(enzymes)，單獨使用或混合使用。

【0125】 在本發明中，該藥劑是佔該組合物總重的0.005至5 wt%，較佳地0.01至2 wt%，以及更佳地，0.3至1 wt%。若該藥劑少於0.005 wt%則其無法有效率的產生其效果，超過5 wt%的藥劑則相比於其使用量並無顯著的效果。

【0126】 該甜味劑包括但不限於，譬如：糖精鈉(sodium saccharin)、木糖醇(xylitol)、赤蘚糖醇(erythritol)、阿斯巴甜(aspartame)，且一般而言，該甜味劑可佔該口腔用組合物總重的0.05至0.5 wt%，但不限於此。

【0127】 該pH調節劑包括但不限於，譬如：檸檬酸(citric acid)、檸檬酸鈉(sodium citrate)以及碳酸氫鈉(sodium hydrogen carbonate)。

【0128】 該防腐劑包括但不限於，譬如：苯甲酸(benzoic acid)、對羥基苯甲酸甲酯(methylparaben)、對羥基苯甲酸丙酯(propylparaben)、對 - 羥基苯甲酸酯(para-hydroxybenzoate ester)、或苯甲酸鈉(sodium benzoate)，單獨使用或混合使用。

【0129】 該增稠劑包括，譬如：羧甲基纖維素(carboxymethylcellulose)。

【0130】 該黏合劑包括但不限於，例如：瓜爾膠(guar gum)、果膠(pectin)、聚羧乙烯(carboxyvinylpolymer)、海藻酸(sodium alginate)、鈉鋰皂石(laponite)、卡波姆(carbomer)、卡拉膠(carrageenan)、黃原膠(xanthan gum)、或藻酸鹽(alginates)。一般而言，該黏合劑可佔該口腔用組合物總重的0.1至3 wt%，且較佳地0.5至2 wt%，但不限於此。

【0131】 該香料包括但不限於，例如：薄荷油(peppermint oil)、留蘭香油(spearmint oil)、香芹酮(carvone)或薄荷醇(menthol)，單獨使用或混合使用，且較佳地，以一預定混合比之香料混合物可混合適量之茴香油(anise oil)。

【0132】 該增白劑包括氧化鈦，並且較佳地其重量百分比是0.1 至 2 wt%。

【0133】 發泡劑包括但不限於，譬如：陰離子界面活性劑(anionic surfactant)如：烷基硫酸鈉(sodium alkylsulfate)、月桂基硫酸鈉(sodium lauryl sulfate)，非離子界面活性劑(non-ionic surfactant)如：聚氧乙烯聚氧丙烯(polyoxyethylenepolyoxypropylene)之共聚物(泊咯沙姆 poloxamer)、聚氧乙烯氫化蓖麻油(polyoxyethylene hydrogenated castor oil)、或聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯(polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester)。一般來說，發泡劑可佔該口腔組合物總重的0.5至5 wt%，較佳地是0.5至3.5 wt%，但不限於此。

【0134】 甜味劑包括但不限於，比如：糖精鈉(sodium saccharin)、阿斯巴甜(aspartame)和甘草次酸(glycyrrhetic acid)，單獨使用或混合使用，並且其重量百分比可為0.05 至 0.5 wt%。

【0135】 本發明之口腔組合物可包括其它添加物，譬如：酶(如：葡聚糖酶(dextranase))。

【0136】 本發明之口腔組合物除了活性成分以及添加劑之外可包括餘量的水，較佳的是純水。

【0137】 本發明之口腔組合物劑型可為，譬如：牙膏、漱口劑、噴霧劑、漱口水、口香糖、糖果、口腔清洗溶液及牙齒美白產品，但不限於此，以及任一種可經由導入口中與口腔組織接觸的劑型即可無限制地使用，並且該口腔組合物可藉由本領域之人所知之一般方法成型。

【0138】 優異的效果

【0139】 因此，本發明的口腔組合物包括一銅鹽或鋅鹽，其可與牙本質小管流體作用形成一蛋白質複合物以引發牙本質小管的封閉，並且維持牙本質小管的封閉效果，包括一可溶於水或醇的聚合物以顯著增加牙本質小管的封閉效果，在短時間內產生有效預防或減少牙齒敏感症狀的效果。

【0140】 此外，本發明的口腔用組合物包括一銅鹽或一鋅鹽，其可與牙本質小管流體形成蛋白質複合物，以及包括二羧酸，其可與無機物(如：鈣)反應形成一複合物，以促使牙本質小管的封閉並且顯著的增加封閉效果，在短時間內產生有效預防或減少牙齒敏感症狀的效果。

【0141】 此外，本發明的口腔用組合物包括二羧酸和其鹽類，其於口中形成一鈣複合物以導致牙本質小管的封閉，且更包括一部分可溶之鈣鹽及/或磷酸鹽以顯著的提高牙本質小管的封閉效果，在短時間內產生有效預防或減少牙齒敏感症狀的效果。

【0142】 此外，本發明提供一預防或減少牙齒敏感症狀的方法，包括對有需要之主體施加一組合物，該組合物包括i) 二羧酸或其鹽類；以及ii) 一部分可溶之鈣鹽作為活性成分。

【0143】 該主體較佳可為一哺乳動物，且更佳為人類，以及較佳地該施加是指在口中施加。

【圖式簡單說明】**【0144】**

圖1係實施例1蛋白質沉澱之攝影圖像。

圖2係實施例2蛋白質沉澱之攝影圖像。

圖3係依據實驗例1-2之實施例1至4結果之攝影圖像(牙本質小管封閉能力)。

圖4係依據實驗例1-2之實施例5至9結果之攝影圖像(牙本質小管封閉能力)。

圖5係依據實驗例1-2之比較例1至2結果之攝影圖像(牙本質小管封閉能力)。

圖6係依據實驗例2-1之實施例10至15結果之攝影圖像(牙本質小管封閉能力)。

圖7係依據實驗例2-1之比較例3至6結果之攝影圖像(牙本質小管封閉能力)。

圖8係依據實驗例2-1之比較例7至9結果之攝影圖像(牙本質小管封閉能力)。

圖9係依據實驗例3-2之實施例16至21結果之攝影圖像(牙本質小管封閉能力)。

圖10係依據實驗例3-2之實施例23至27結果之攝影圖像(牙本質小管封閉能力)。

圖11係依據實驗例3-2之實施例28至32結果之攝影圖像(牙本質小管封閉能力)。

圖12係依據實驗例3-2之實施例10至15結果之攝影圖像(牙本質小管封閉能力)。

【實施方式】

【0145】 於此，詳細說明本發明，將藉由實施例及實驗例來提供詳細的描述。然而本發明的實施例與實驗例可以不同的方式做出修改，本發明的範圍，不應被下述之實施例及實驗例所限制。本發明所提供的實施例及實驗例是用以幫助本領域之技術人員更加了解本發明。

【0146】 1. 包含有一銅鹽或一鋅鹽及/或一可溶於水或醇的聚合物之組合物。

【0147】 實施例1至9以及比較例1及2的製備

【0148】 實施例及比較例的牙膏組成物是如表1所示之成分以及組成比例所製備的。將粉末成分的糖精鈉(Sodium saccharin)及防腐劑分散於一作為潤濕劑的山梨糖醇溶液中，置於純水中並在一混合器中混合，隨後，加入作為研磨劑的沉澱二氧化矽(precipitated silica)或碳酸鈣(calcium carbonate)、作為藥劑的單氟磷酸鈉(sodium monofluorophosphate)以及一鋅鹽或銅鹽並混合之。最後，加入作為發泡劑的月桂基硫酸鈉(sodium lauryl sulfate)、可溶於水或醇的聚合物、穩定劑及香料劑並置於在真空條件下混合以置備一牙膏組合物。

【0149】 表1

單位 (wt%)	實施 例 1	實施 例 2	實施 例 3	實施 例 4	實施 例 5	實施 例 6	實施 例 7	實施 例 8	實施 例 9	比較 例 1	比較 例 2
沉澱二 氧化矽 (Precipita ted silica)	10.00	10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0	-	-	10.00	-
碳酸鈣 (Calcium carbonate)	10.00	10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0	38.0 0	38.0 0	10.00	38.00
山梨糖 醇 (Sorbitol)	30.00	30.0 0	30.0 0	30.0 0	30.0 0	30.0 0	30.0 0	30.0 0	30.0 0	30.00	30.00
月桂基 硫酸鈉 (Sodium lauryl sulfate)	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
糖精鈉 (Sodium saccharin)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
對 - 羥基 苯甲酸 酯 (Para-hyd roxybenz oate ester)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
單氟磷 酸鈉	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76

(sodium monofluorophosphate)											
葉綠素銅 (Copper chlorophyllin)	0.09	-	-	-	-	0.09	0.09	-	-	-	-
氯化鋅 (Zinc chloride)	-	0.09	-	-	-	-	-	0.09	0.09	-	-
聚乙二醇 (Polyethyleneglycol)	-	-	1.0	-	-	1.0	-	1.0	-	-	-
羥丙基甲基纖維素 (Hydroxypropylmethylcellulose)	-	-	-	1.0	-	-	1.0	-	1.0	-	-
甲基纖維素 (Methylcellulose)	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-
純水 (Purified water)	加至	加至	加至	加至	加至	加至	加至	加至	加至	加至	加至
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

【0150】 實驗例1-1

【0151】 在牙本質小管中的蛋白質沉澱效果測試

【0152】 使用表1中實施例1及2與比較例1及2的牙膏組成物，牙膏的蛋白質沉澱效果是利用具有與牙本質小管流體相似成分的牛血清蛋白(bovine serum proteins)來驗證。

【0153】 1)測試方法

【0154】 (1)牙本質小管流體沉澱效果

【0155】 A. 在實施例與比較例樣品於一生理食鹽水溶液中完全分散成10%的濃度後，藉由離心分離，僅有上清液(supernatant)被置於Eppendorf 管中。

【0156】 B. 添加FBS使得FBS與生理食鹽水溶液的最終比例為1:3。

【0157】 C. 利用光學顯微鏡觀察沉澱的蛋白質形貌，且沉澱比例的結果列於表2中。

【0158】 (2)測試結果

【0159】 表2

測試組	沉澱比例 (%)
實施例 1	8.24 ± 1.890
實施例 2	9.50 ± 2.02
比較例 1	0
比較例 2	0

【0160】 由表2可見，實施例1及2與血清蛋白反應形成蛋白質複合物。比較例1及2並未展現任何效果，而實施例1及2形成具有約2 μm尺寸的蛋白質複合物，且其是適合進入具有直徑約5 μm的牙本質小管(圖1及圖2)。

【0161】 實驗例1-2

【0162】 牙本質小管封閉能力(象牙質覆蓋評鑑)

【0163】 使用表1中實施例1至9以及比較例1及2的牙膏組合物評估牙膏之牙本質小管封閉效果，並且是使用牛齒樣品利用一牙本質小管封閉能力評鑑方法，由SEM影像中觀察結果。

【0164】 2)測試方法

【0165】 (1)牙本質小管封閉能力

【0166】 A. 在牛齒樣品經過表面研磨後暴露出牙本質小管並且利用檸檬酸溶液(citric acid solution)做表面脫鈣後，該樣品係使用實施例及比較例的牙膏以及人工唾液重複處理20次。

【0167】 B. 被處理過後的樣品經過蒸餾水清洗、乾燥並從SEM影像觀察。該SEM影像結果依照如下所示之6分制評鑑，3分以上判別是有效的，以及其結果顯示於表3。

【0168】 [評鑑標準]

- 6:完全覆蓋表面並形成複數層。
- 5:封閉牙本質小管並且完全覆蓋象牙質表面。
- 4:滲入牙本質小管並且覆蓋部分表面。
- 3:50%以上的牙本質小管及象牙質表面被覆蓋。
- 2:在牙本質小管及牙本質表面上觀察到沉澱，且50%以下被覆蓋。
- 1:無法封閉牙本質小管。

【0169】 2)測試結果

【0170】 表3

測試牙膏組	牙本質小管封閉能力之評鑑
實施例 1	3
實施例 2	3
實施例 3	5
實施例 4	5
實施例 5	4
實施例 6	6
實施例 7	6
實施例 8	6
實施例 9	6
比較例 1	1
比較例 2	1

【0171】 由表3可以看出，比較例1及2無法封閉牙本質小管，而實施例1及2引發蛋白質沉澱具有牙本質小管封閉能力，並且實施例3至5包含一可溶於水或醇的聚合物其可均勻覆蓋在象牙質表面上，相較於不含有可溶於水或醇的聚

合物的比較例1及2係具有優越的牙本質小管封閉效率。可以發現同時包含有一蛋白質沉澱衍生物以及一可溶於水或醇的聚合物的實施例6至9，相較於實施例3至5形成一明顯較厚的層覆蓋在牙本質小管表面，展現出最高的牙本質小管封閉比例，並且有提高的封閉保留效率，通過兩者的協同效果有效達到牙齒敏感降低。

【0172】 2. 包含有一銅鹽或一鋅鹽；及二羧酸或其鹽類之組合物。

【0173】 實施例10至15以及比較例3至9的製備

【0174】 實施例及比較例的牙膏組合物是如表4所示之成分以及組成比例所製備的。進一步來說，將粉末成分的糖精鈉(Sodium saccharin)及防腐劑(對 - 羥基苯甲酸酯；para-hydroxybenzoate ester)分散於一作為潤濕劑的山梨糖醇溶液中，置於純水中並在一混合器中混合，隨後，加入作為研磨劑的沉澱二氧化矽(precipitated silica)或碳酸鈣(calcium carbonate)、作為藥劑的單氟磷酸鈉(sodium monofluorophosphate)、一鋅鹽或一銅鹽及二羧酸或其鹽類並混合之。最後，加入作為發泡劑的月桂基硫酸鈉(sodium lauryl sulfate)並置於在真空條件下混合以置備一牙膏組合物。

【0175】 表4

單位 (wt%)	實施 例 10	實施 例 11	實施 例 12	實施 例 13	實施 例 14	實施 例 15	比較 例 3	比較 例 4	比較 例 5	比較 例 6	比較 例 7	比較 例 8	比較 例 9
沉澱二氧 化矽 (Precipitate d silica)	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
碳酸鈣 (Calcium carbonate)	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

山梨糖醇 (Sorbitol)	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
月桂基硫酸鈉 (Sodium lauryl sulfate)	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
糖精鈉 (Sodium saccharin)	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
對 - 羥基 苯甲酸酯 (Para-hydroxybenzoate ester)	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
單氟磷酸鈉 (Sodium monofluorophosphate)	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
葉綠素銅 (Copper chlorophyllin)	0.09	0.09	-	-	-	-	-	0.09	-	-	-	-	-
氯化鋅 (Zinc chloride)	-	-	0.09	0.09	0.09	0.09	-	-	0.09	-	-	-	-
草酸 (Oxalic acid)	-	-	0.5	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-
琥珀酸 (Succinic	-	-	-	0.5	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-

acid)													
琥珀酸鈉 (Sodium succinate)	0.5	-	-	-	0.5	-	-	-	-	-	-	0.5	-
己二酸 (Adipic acid)	-	0.5	-	-	-	0.5	-	-	-	-	-	-	0.5
純水 (Purified water)	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0	加至 100.0

【0176】 實驗例2-1

【0177】 牙本質小管封閉能力(象牙質覆蓋評鑑)

【0178】 使用表4中實施例10至15以及比較例3及9的牙膏組合物評估牙膏之牙本質小管封閉效果，並且是使用牛齒樣品利用一牙本質小管封閉能力評鑑方法，由SEM影像中觀察結果。

【0179】 1)測試方法

【0180】 測試方法以及評鑑標準與實驗例1-2相同。

【0181】 2)測試結果

【0182】 測試結果列於下表5中。

【0183】 表5

測試牙膏組	牙本質小管封閉能力之評鑑
實施例10	6
實施例11	6
實施例12	5
實施例13	6

實施例14	6
實施例15	6
比較例3	1
比較例4	3
比較例5	3
比較例6	2
比較例7	3
比較例8	3
比較例9	3

【0184】 由圖6至8及表5可以看出，不具牙齒敏感降低配製的比較例3不具有牙本質小管封閉效果，並且當單獨使用一銅鹽或一鋅鹽(比較例4、5)與一有機物反應以形成一沉澱，以及當單獨使用二羧酸(比較例6、7、8、9)與無機物(如鈣)反應以形成一沉澱，牙本質小管封閉效果傾向些微的減少。然而發現當同時使用一銅鹽或一鋅鹽以及二羧酸或其鹽類(實施例10至15)，該兩物質與有機物以及無機物反應形成沉澱，經反應產生的不溶於水的沉澱量增加，且對牙齒的貼附優良，增加牙齒敏感降低效果。特別是，在草酸(oxalic acid)的情況下，當單獨使用時效果低，但當與一有機複合物如：一銅鹽或一鋅鹽一同使用，其效果顯著提高，並且發現可經由兩者之協同效果達到高效的牙齒敏感降低(實施例12、比較例6)。

【0185】 3. 包含有 二羧酸或其鹽類及一部分可溶之鈣鹽之組合物。

【0186】 實施例16至23以及比較例10至12的製備

【0187】 實施例及比較例的牙膏組成物是如表6所示之成分以及組成比例所製備的。將粉末成分二羧酸或其鹽類及作為藥劑的單氟磷酸鈉(sodium

monofluorophosphate)分散於作為潤濕劑的山梨糖醇溶液中，置於純水中並在一混合器中混合，隨後，加入作為研磨劑的沉澱二氧化矽(precipitated silica)、具有溶解度積常數(K_{sp})為 10^{-5} 至 10^{-20} 之鈣鹽(如:碳酸鈣(calcium carbonate)及磷酸氫鈣(calcium hydrogen phosphate))、做為增稠劑的羧甲基纖維素(carboxymethylcellulose)、以及黃原膠(xanthan gum)並混合之。最後加入作為發泡劑的月桂基硫酸鈉(sodium lauryl sulfate)以及作為藥劑的醋酸生育酚(tocopheryl acetate)，並於在真空條件下混合以置備一牙膏組合物。

【0188】 表6

成分名稱		實施例							比較例			
		16	17	18	19	20	21	22	23	10	11	12
二氧化矽 (Silica)		10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0	10.0 0
羧甲基纖維素 (Carboxymethyl cellulose)		1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
黃原膠 (Xanthan gum)		0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
單氟磷酸鈉 (Sodium monofluorophos phate)		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 (Tocopheryl acetate)		0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
月桂基硫酸鈉 (Sodium lauryl sulfate)		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 (Sorbitol)		50.0 0	50.0 0	50.0 0	50.0 0	50.0 0	50.0 0	50.0 0	50.0 0	50.0 0	50.0 0	50.0 0
二羧 酸及 其鹽 類	琥珀酸 (Succin ic acid)	0.50	0.50	0.50	0.50	-	-	-	-	-	0.50	0.50
	己二酸 (Adipic acid)	-	-	-	-	0.50	-	-	-	-	-	-

	琥珀酸鈉 (Sodium succinate)	-	-	-	-	-	0.50	-	-	-	-	-
	己二酸鈉 (Sodium adipate)	-	-	-	-	-	-	0.50	-	-	-	-
	草酸 (Oxalic acid)	-	-	-	-	-	-	-	0.50	-	-	-
鈣鹽	碳酸鈣 (Calcium carbonate)	10.00	-	-	-	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	-	-
	磷酸氫鈣 (Calcium hydrogen phosphate)	-	10.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	亞硫酸鈣 (Calcium sulphite)	-	-	10.00	-	-	-	-	-	-	-	-
	硫酸鈣 (Calcium sulfate)	-	-	-	10.00	-	-	-	-	-	-	-
	氯化鈣 (Calcium chloride)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10.00
純水		加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100

【0189】 實施例24至32以及比較例13至15的製備

【0190】 實施例及比較例的牙膏組成物是如表7所示之成分以及組成比例所製備的。將粉末成分二羧酸或其鹽類、作為藥劑的單氟磷酸鈉(sodium monofluorophosphate)、以及磷酸鹽(如:磷酸鉀及磷酸鈉)分散於一作為潤濕劑的山梨糖醇溶液中，置於純水中並在一混合器中混合，隨後，加入作為研磨劑的二氧化矽(沉澱二氧化矽，precipitated silica)、具有溶解度積常數(K_{sp})為 10^{-5} 至 10^{-20} 之鈣鹽(如:碳酸鈣(calcium carbonate)及磷酸氫鈣(calcium hydrogen phosphate))、做為增稠劑的羧甲基纖維素(carboxymethylcellulose)、以及黃原膠(xanthan gum)並混合之。最後加入作為發泡劑的月桂基硫酸鈉(sodium lauryl sulfate)以及作為藥劑的醋酸生育酚(tocopheryl acetate)，並於在真空條件下混合以置備一牙膏組合物。

【0191】 表7

成分名稱	實施例									比較例		
	24	25	26	27	28	29	30	31	32	13	14	15
二氧化矽 (Silica)	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
羧甲基纖維素 (Carboxymethylcellulose)	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
黃原膠 (Xanthan gum)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
單氟磷酸鈉 (Sodium monofluorophosphate)	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 (Tocopheryl acetate)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
月桂基硫酸鈉 (Sodium lauryl sulfate)	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 (Sorbitol)	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
二羧 琥珀酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-	-	-	-	-	0.5	0.5

酸及其鹽類	(Succinic acid)	0	0	0	0	0						0	0
	己二酸 (Adipic acid)	-	-	-	-	-	0.5 0	-	-	-	-	-	-
	琥珀酸鈉 (Sodium succinate)	-	-	-	-	-	-	0.5 0	-	-	-	-	-
	己二酸鈉 (Sodium adipate)	-	-	-	-	-	-	-	0.5 0	-	-	-	-
	草酸 (Oxalic acid)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5 0	-	-	-
鈣鹽	碳酸鈣 (Calcium carbonate)	10. 00	-	-	-	10. 00	10. 00	10. 00	10. 00	10. 00	10. 00	-	-
	磷酸氫鈣 (Calcium hydrogen phosphate)	-	10. 00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	亞硫酸鈣 (Calcium sulphite)	-	-	10. 00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	硫酸鈣 (Calcium sulfate)	-	-	-	10. 00	-	-	-	-	-	-	-	-
	氯化鈣 (Calcium chloride)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10. 00
磷酸鹽	磷酸鉀 (Potassium phosphate)	2.0 0	2.0 0	2.0 0	2.0 0	-	2.0 0	2.0 0	2.0 0	2.0 0	2.0 0	2.0 0	2.0 0
	磷酸鈉 (Sodium phosphate)	-	-	-	-	2.0 0	-	-	-	-	-	-	-
純水		加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100

【0192】 實驗例3-1

【0193】 再礦化效果的研究

【0194】 發明人量測使用表6及表7中實施例16至32以及比較例10及15的牙膏組合物之再礦化效果。

【0195】 1)測試方法

【0196】 (1)牙齒再礦化測試

【0197】 A. 在牛齒樣品經過表面研磨後暴露出牙本質小管並且利用檸檬酸溶液(citric acid solution)做表面脫鈣後，該樣品依照ADA的齲齒預防試驗方法以實施例及比較例的牙膏以及人工唾液重複處理20次。

【0198】 B. 利用維氏硬度計(Vickers hardness tester)量測初始硬度及最終硬度後，利用一變化值(Δ VHN，維氏硬度數值(Vickers hardness number))來量測再礦化的程度。

【0199】 2)測試結果

【0200】 測試結果列於下表8中。

【0201】 表8

樣品名稱		ΔVHN
實施例	16	22.5
	17	23.5
	18	22.8
	19	22.9
	20	19.8
	21	22.5
	22	23.8
	23	25.5
	24	35.5
	25	36.8
	26	37.8
	27	35.9
	28	33.6
	29	35.9
	30	37.5
	31	36.8
	32	35.7
比較例	10	8.3

	11	10.6
	12	12.5
	13	13.5
	14	13.8
	15	8.5

【0202】 從表8可見，其可發現藉由一具有溶解度積常數(K_{sp})為 10^{-5} 至 10^{-20} 之鈣鹽以及二羧酸或其鹽類的實施例16至23，相較於比較例10至15在牙齒硬度上有增加。此外，其發現藉由具有溶解度積常數(K_{sp})為 10^{-5} 至 10^{-20} 之鈣鹽、二羧酸或其鹽類及磷酸鹽的協同效果，實施例24至32的硬度增加速度在硬度增加幅度上更提升。然而，在具有高溶解度的鹽類的比較例12及15的例子中，鈣鹽與二羧酸及磷酸鹽立即反應，對牙齒再礦化產生負面地而非正面地影響。

【0203】 實驗例3-2

【0204】 牙本質小管封閉能力(象牙質覆蓋評鑑)

【0205】 將表6及表7中的實施例16至32以及比較例10至15的牙膏組合物以1:3的比例分散在人工唾液中，利用掃描式電子顯微鏡對牙膏的牙本質小管封閉效果照像，並且接著利用牙本質小管封閉能力評鑑方式由SEM影像中觀察結果。

【0206】 1)測試方式

【0207】 測試方法以及評鑑標準與實驗例1-2相同。

【0208】 2)測試結果

【0209】 測試結果列於下表9中。

【0210】 表9

樣品名稱		封閉能力
實施例	16	4
	17	4
	18	4
	19	4
	20	4
	21	4

	22	4
	23	3
	24	6
	25	6
	26	6
	27	6
	28	6
	29	6
	30	6
	31	6
	32	6
比較例	10	1
	11	2
	12	2
	13	1
	14	2
	15	2

【0211】 由表9可見，當使用二羧酸或其鹽類以及具有溶解度積常數(K_{sp})為 10^{-5} 至 10^{-20} 之鈣鹽，從實施例16至23可以見到牙本質小管封閉能力的改善。此外，在同時使用二羧酸或其鹽類、一具有溶解度積常數(K_{sp})為 10^{-5} 至 10^{-20} 之鈣鹽及磷酸鹽的實施例24至32的例子中，其發現藉由磷酸鹽的協同效果，該封閉能力更被提升。此發現與牙齒硬度的結果相符。相反地，如比較例所示，當只單獨包括一溶解度積常數(K_{sp})為 10^{-5} 至 10^{-20} 之鈣鹽、只單獨包括磷酸鹽及當使用可溶性鈣及二羧酸或其鹽類，牙本質小管封閉能力較低。因此，發現同時使用一具有溶解度積常數(K_{sp})為 10^{-5} 至 10^{-20} 之鈣鹽及二羧酸或其鹽類，其在封閉牙本質小管是有效的，且當添加磷酸鹽於其中，牙本質小管封閉能力更加地提高。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種用以減少牙齒敏感的口腔用組合物，其活性成分包括：

i) 二羧酸或其鹽類；

ii) 一鈣鹽；以及

iii) 一磷酸鹽；

其中該鈣鹽是碳酸鈣、磷酸氫鈣、亞硫酸鈣、硫酸鈣、氟化鈣、氫氧化鈣、碘酸鈣或其混合物；以及，該磷酸鹽是磷酸一鈉、磷酸二鈉、磷酸三鈉、磷酸一鉀、磷酸二鉀、磷酸三鉀或其混合物；

其中該二羧酸或其鹽類是佔該組合物總重的0.01至5 wt%；

其中該鈣鹽是佔該組合物總重的1至50 wt%；

其中該磷酸鹽是佔該組合物總重的0.01至10 wt%。

【第2項】 如申請專利範圍第1項所述之組合物，其中該二羧酸是具有2至9個碳原子的二羧酸。

【第3項】 如申請專利範圍第1項所述之組合物，其中該二羧酸是草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸或其混合物。

【第4項】 如申請專利範圍第1項所述之組合物，其中該二羧酸或其鹽類；以及ii) 該鈣鹽的重量比是1 : 5 ~ 50(二羧酸或其鹽類: 鈣鹽)。

【第5項】 如申請專利範圍第1項所述之組合物，其中i)該二羧酸或其鹽類；ii) 該鈣鹽；以及iii)該磷酸鹽的重量比是1 : 5 ~ 50 : 1 ~ 30 (二羧酸或其鹽類: 鈣鹽: 磷酸鹽)。

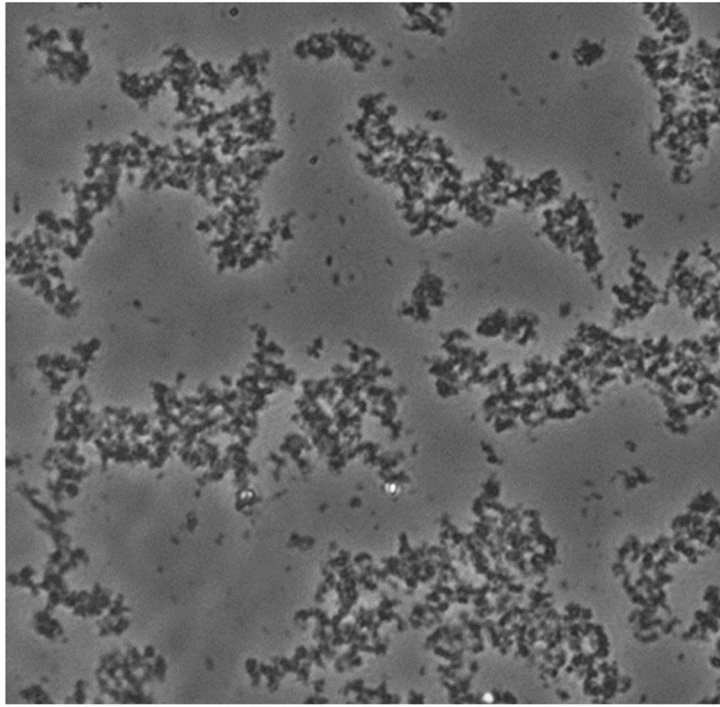


圖 1

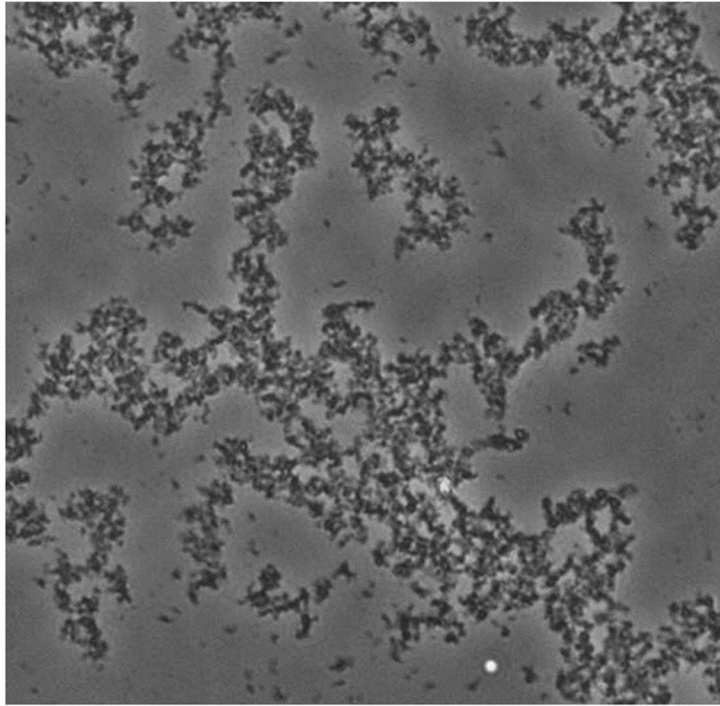
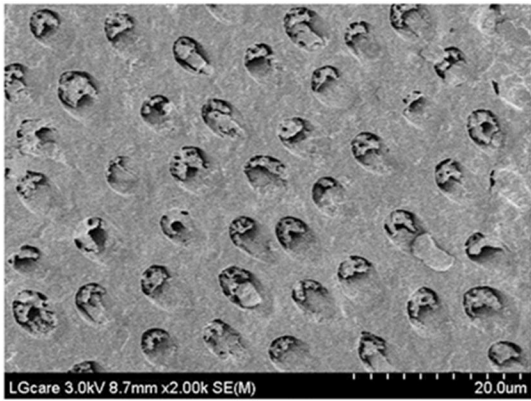
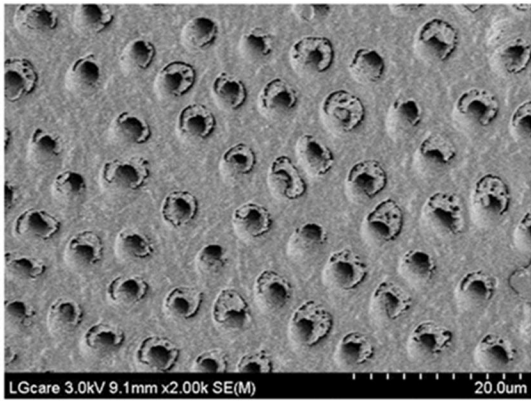


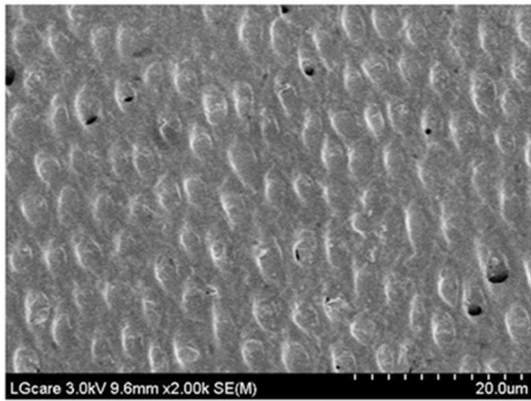
圖 2



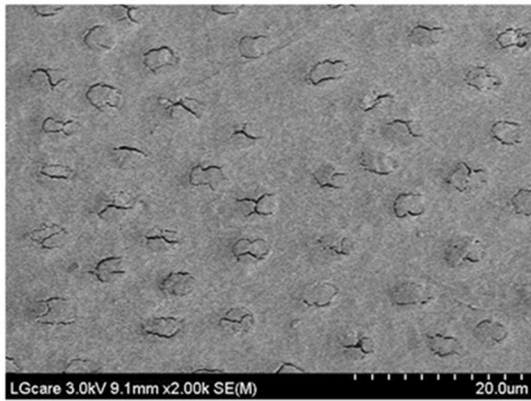
實施例1
-牙本質小管封閉能力



實施例2
-牙本質小管封閉能力

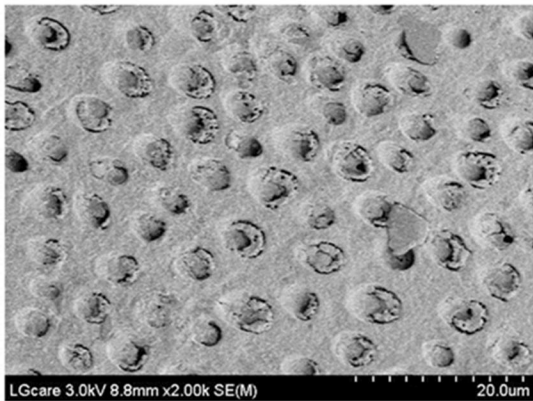


實施例3
-牙本質小管封閉能力

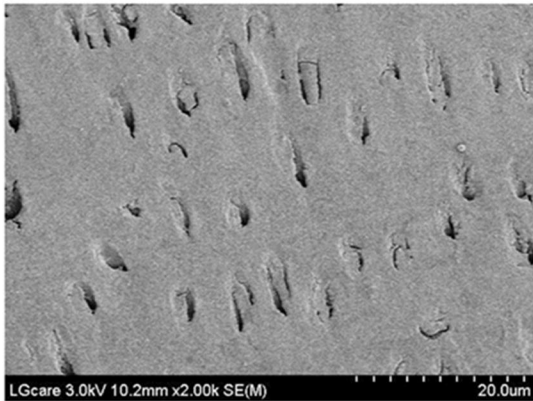


實施例4
-牙本質小管封閉能力

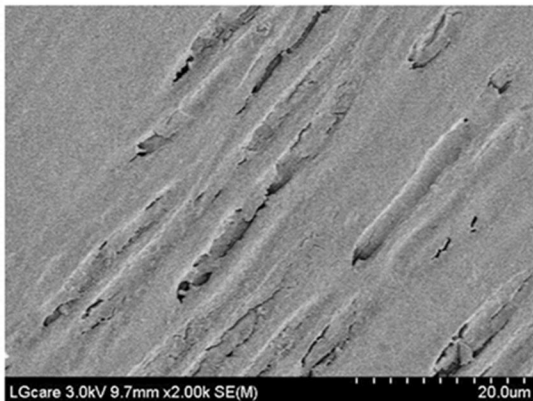
圖 3



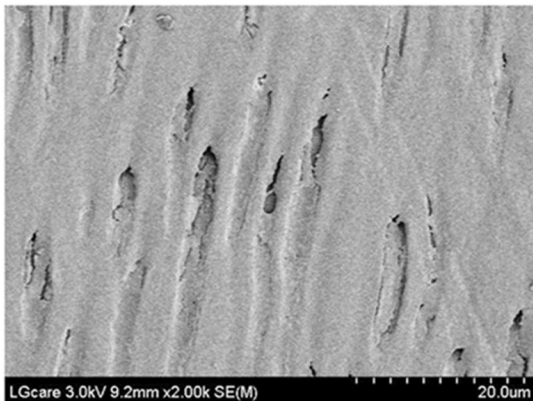
實施例5
-牙本質小管封閉能力



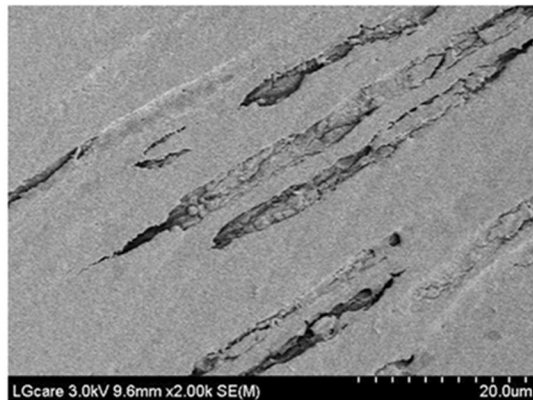
實施例6
-牙本質小管封閉能力



實施例7
-牙本質小管封閉能力

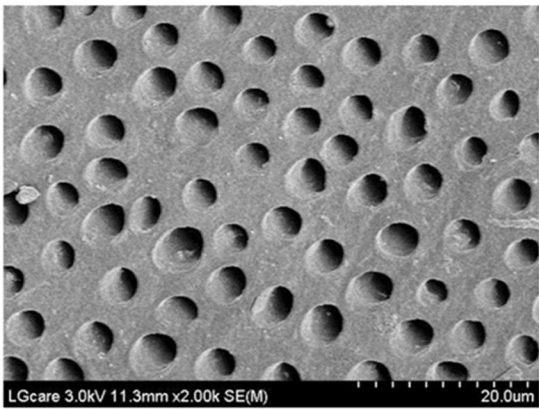


實施例8
-牙本質小管封閉能力

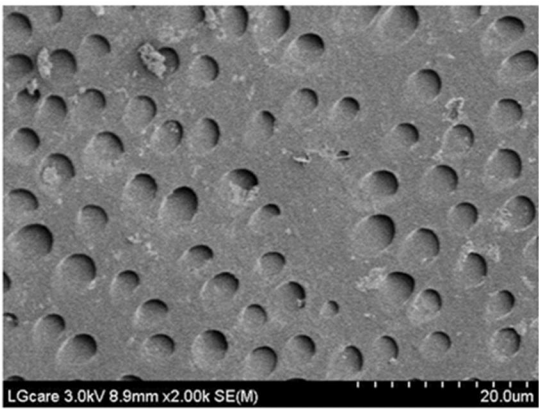


實施例9
-牙本質小管封閉能力

圖 4

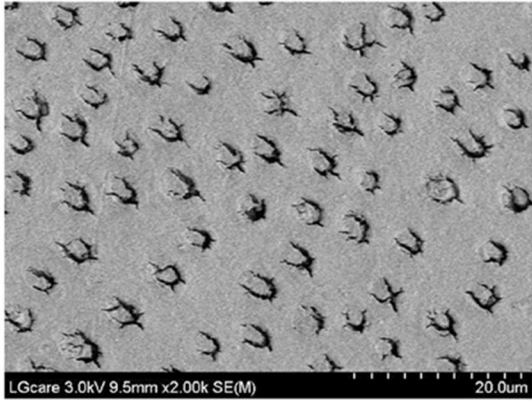


比較例1
-牙本質小管封閉能力

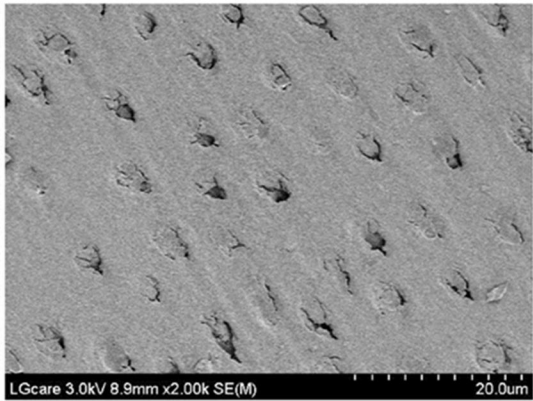


比較例2
-牙本質小管封閉能力

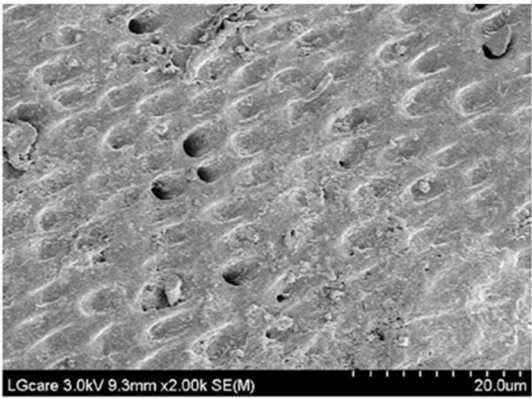
圖 5



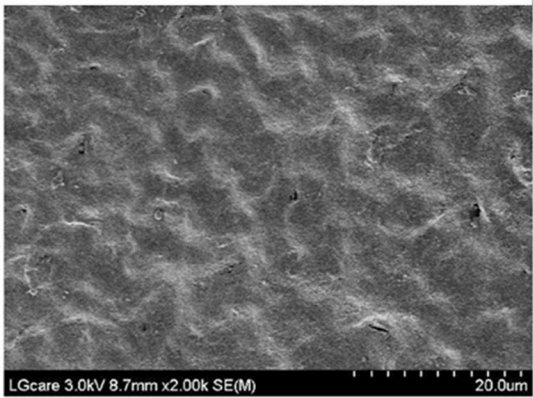
實施例10
-牙本質小管封閉能力



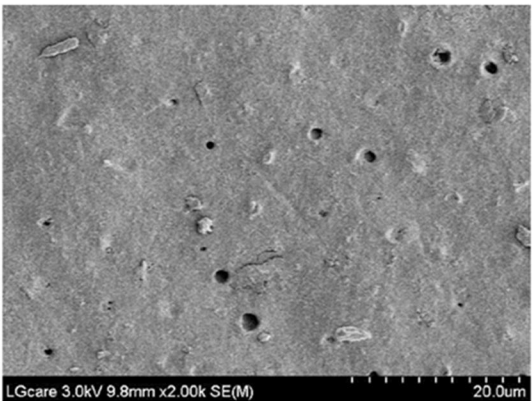
實施例11
-牙本質小管封閉能力



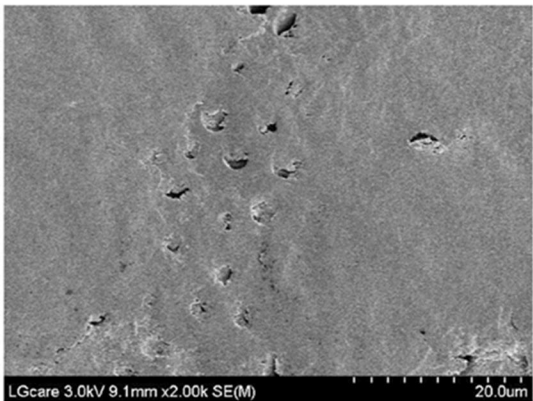
實施例12
-牙本質小管封閉能力



實施例13
-牙本質小管封閉能力



實施例14
-牙本質小管封閉能力



實施例15
-牙本質小管封閉能力

圖 6

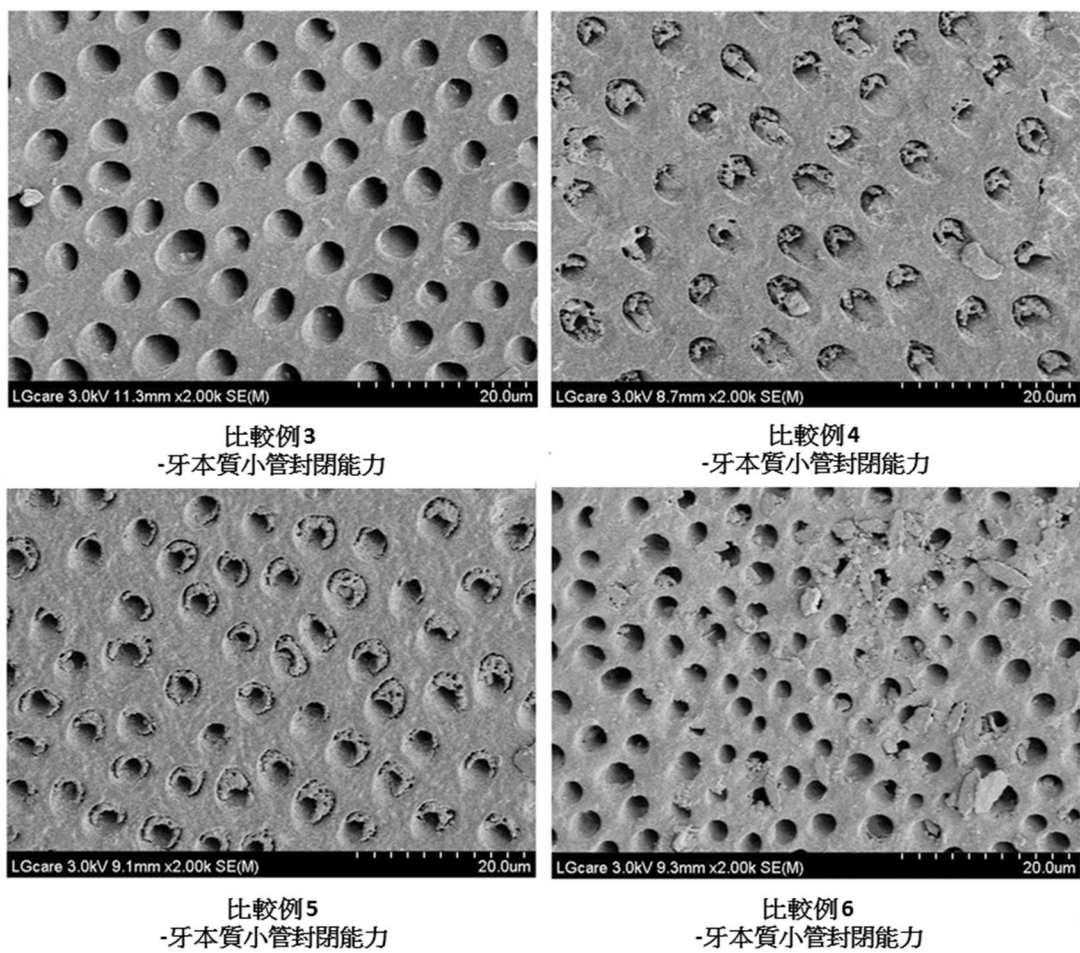
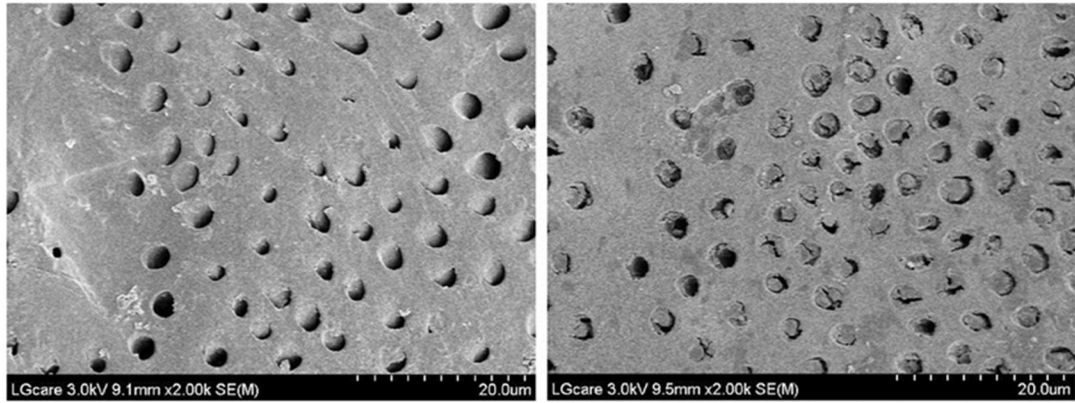
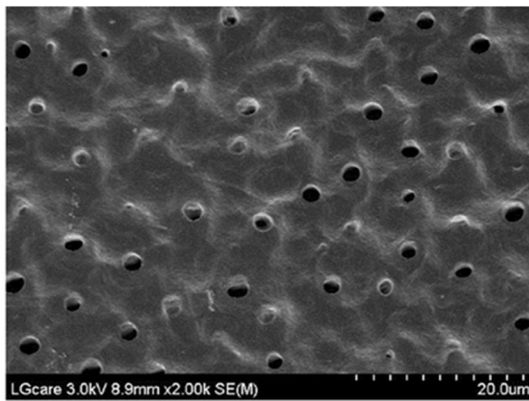


圖 7



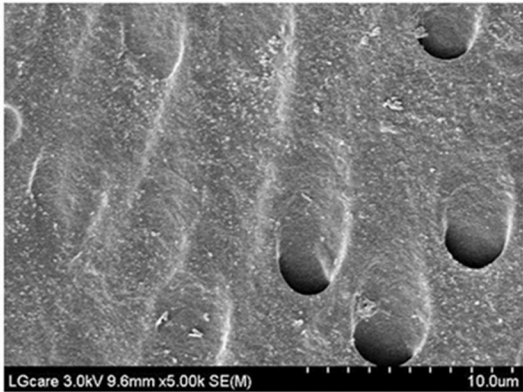
比較例7
-牙本質小管封閉能力

比較例8
-牙本質小管封閉能力

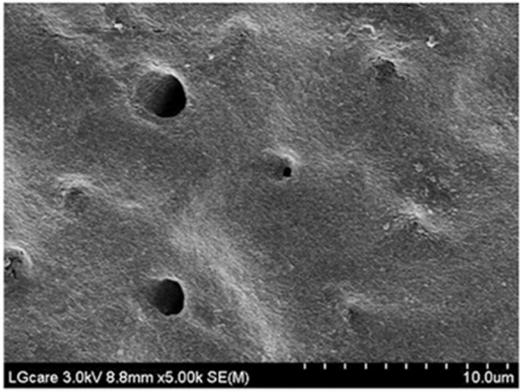


比較例9
-牙本質小管封閉能力

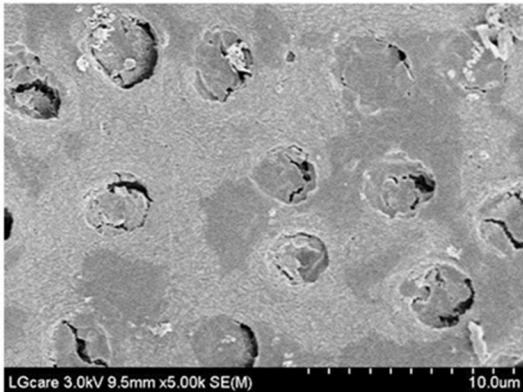
圖 8



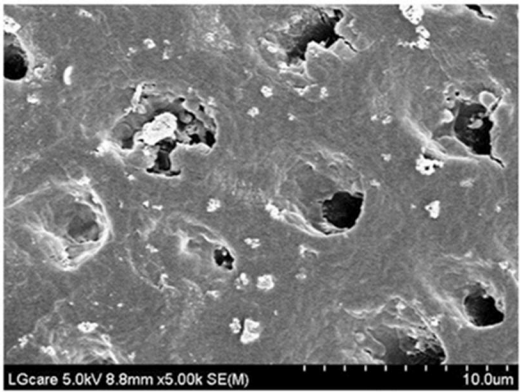
實施例 16
-牙本質小管封閉能力



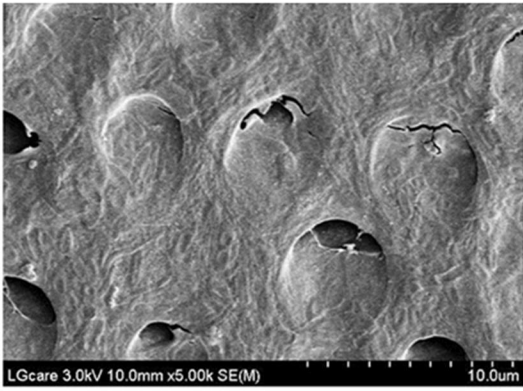
實施例 17
-牙本質小管封閉能力



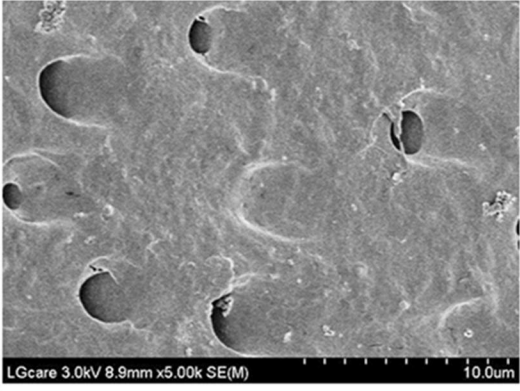
實施例 18
-牙本質小管封閉能力



實施例 19
-牙本質小管封閉能力



實施例 20
-牙本質小管封閉能力

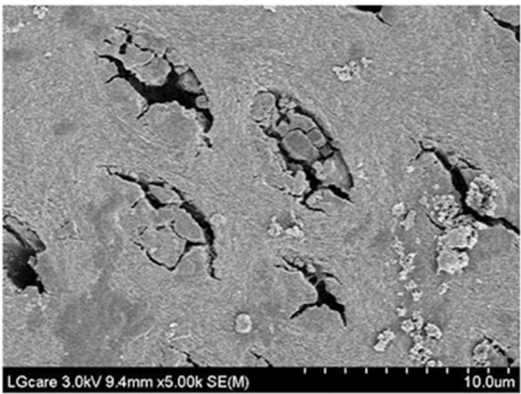


實施例 21
-牙本質小管封閉能力

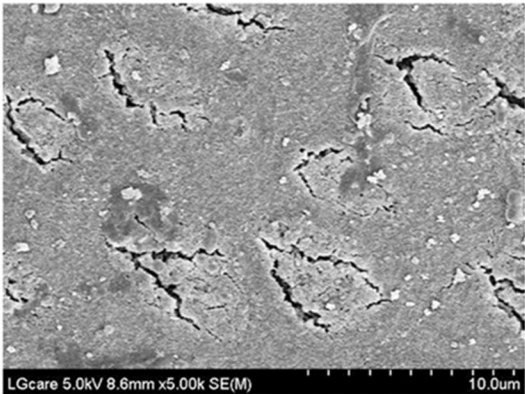
圖 9



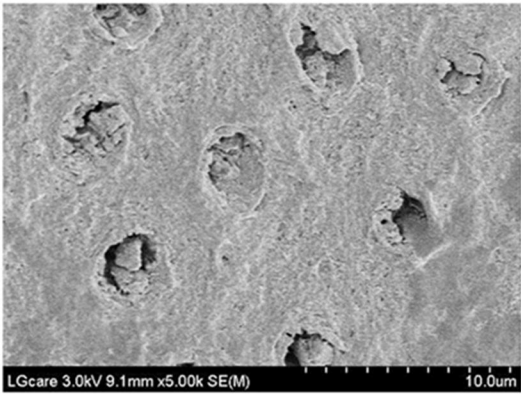
實施例23
-牙本質小管封閉能力



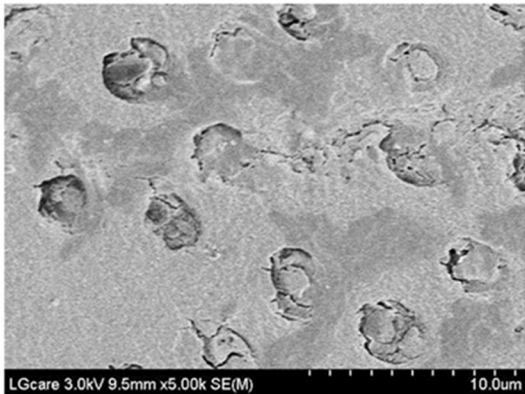
實施例24
-牙本質小管封閉能力



實施例25
-牙本質小管封閉能力

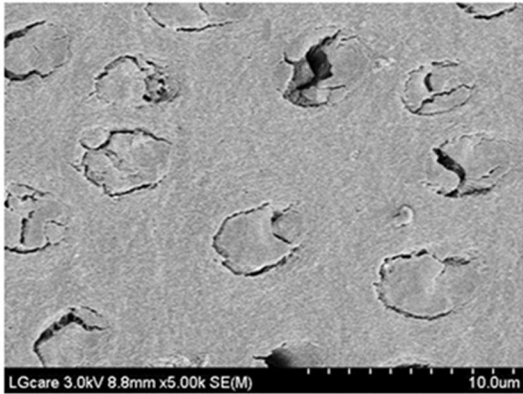


實施例26
-牙本質小管封閉能力

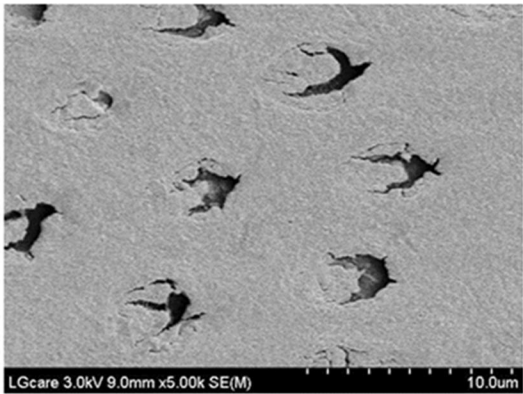


實施例27
-牙本質小管封閉能力

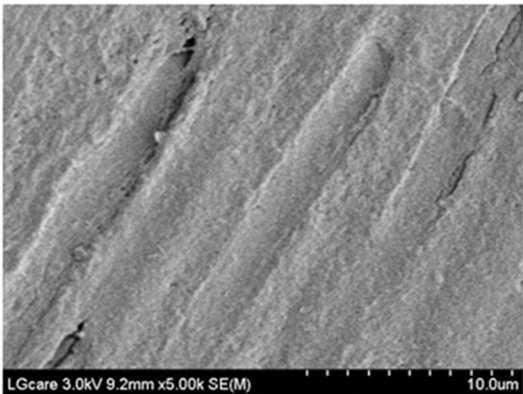
圖 10



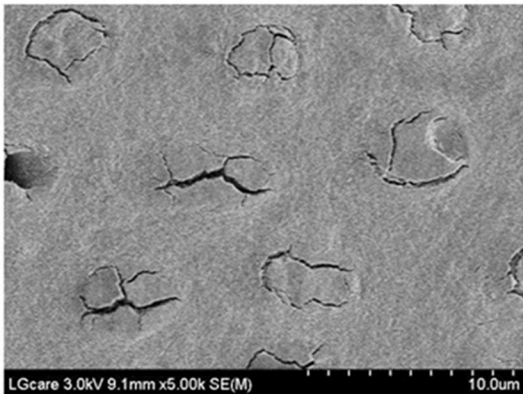
實施例 28
-牙本質小管封閉能力



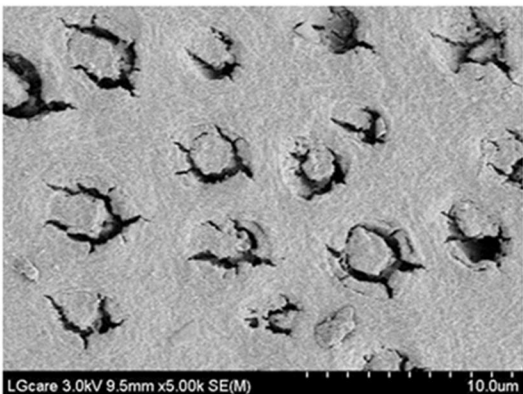
實施例 29
-牙本質小管封閉能力



實施例 30
-牙本質小管封閉能力

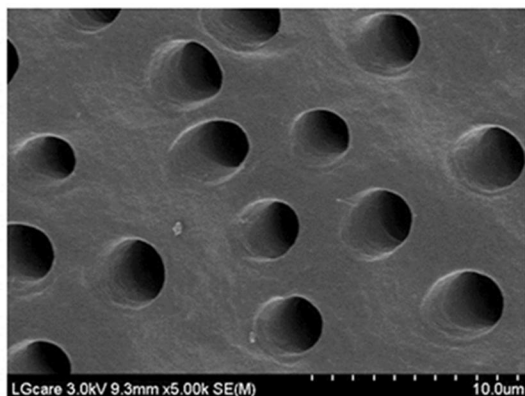


實施例 31
-牙本質小管封閉能力

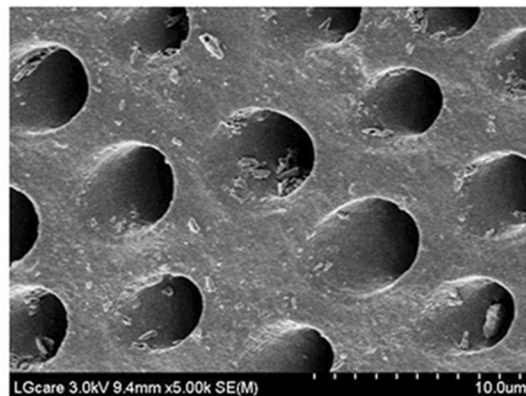


實施例 32
-牙本質小管封閉能力

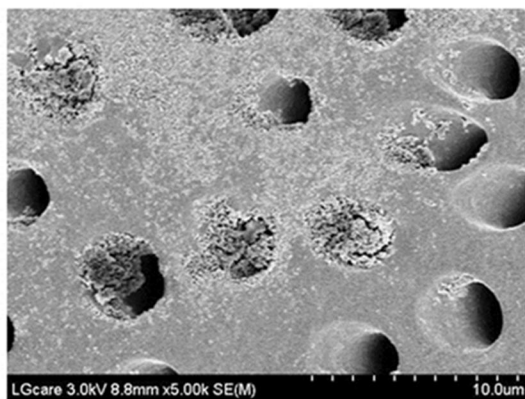
圖 11



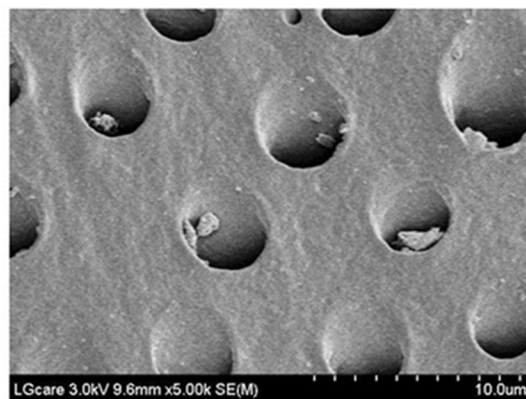
比較例10
-牙本質小管封閉能力



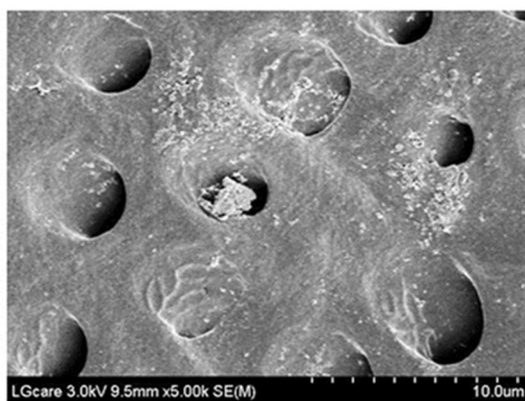
比較例11
-牙本質小管封閉能力



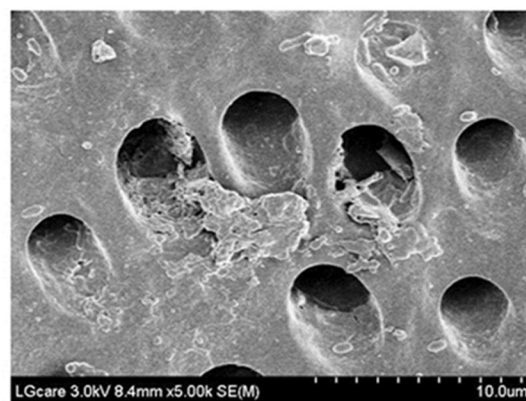
比較例12
-牙本質小管封閉能力



比較例13
-牙本質小管封閉能力



比較例14
-牙本質小管封閉能力



比較例15
-牙本質小管封閉能力

圖 12