



(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 I362945B1

(45)公告日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：097133997

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 09 月 05 日

(51)Int. Cl. : *A61K8/73 (2006.01)*
*A61Q11/00 (2006.01)**A61K8/19 (2006.01)*

(30)優先權：2007/09/06 美國

11/850,886

(71)申請人：美國棕欖公司 (美國) COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (US)
美國(72)發明人：皮雪拉 PILCH, SHIRA (US)；詹姆士 MASTERS, JAMES GERARD (US)；戴羅恩
DILLON, RENSL (TT)；維西歐 VISCIO, DAVID BENEDICT (US)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

(56)參考文獻：

US 6159459

WO 2007/012981A2

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 15 頁

(54)名稱

在口腔黏膜上經調控之黏膜黏著性聚合物之表面膠凝

CONTROLLED SURFACE GELLING OF MUCOADHESIVE POLYMERS ON ORAL MUCOSA

(57)摘要

本發明關於口腔組成物及減輕與口乾症有關聯之徵候的方法，該方法係使用緊密地調配在一起或在含有陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物的組成物中之分離室中的包膠之陽離子釋放化合物。

The present invention relates to an oral composition and method for alleviating the symptoms associated with xerostomia using encapsulated cation-releasing compounds formulated either intimately together or in separate compartments in a composition containing cation-sensitive mucoadhesive polymers.

具有 4000 之分子量且包括 70% 之聚氧乙烯。界面活性劑協助成分達成徹底且完全分散於整個口腔中，並使得組成物更可為美容學接受。非離子界面活性劑亦藉由溶解調味油而幫助調味劑保持在溶液中。可包括以重量計約 0.25% 至約 3% 之界面活性劑量。

[0026] 有用於製備根據本發明之牙粉之界面活性劑的實例包括高碳脂肪酸單甘油酯單硫酸鹽之水溶性鹽類，諸如氫化之椰油脂肪酸的單硫酸化單甘油酯之鈉鹽、椰油醯胺丙基甜菜鹼、高碳烷基硫酸鹽，諸如月桂基硫酸鈉、烷基芳基磺酸鹽，諸如十二烷基苯磺酸鈉、高碳烷基磺乙酸鹽，諸如月桂基磺基乙酸鈉、1,2-二羥基丙烷磺酸鹽之高碳脂肪酸酯及低碳脂肪族胺基羧酸化合物的實質飽和之高碳脂肪族醯基醯胺，諸如該等在脂肪酸、烷基或醯基及類似物中具有 12 至 16 個碳原子者。最後述及之醯胺的實例為 N-月桂醯基肌胺酸，及 N-月桂醯基、N-肉豆蔻醯基或 N-棕櫚醯基肌胺酸之鈉、鉀及乙醇胺鹽類。可根據本發明使用界面活性劑，以達成增加的預防作用及使得本發明之組成物更可為美容學接受，且典型地以重量計約 0.3 至約 5%，較佳地以重量計約 0.5 至約 2% 之量存在於牙粉組成物中。

[0027] 有用於製備根據本發明之漱口水或噴霧劑之保濕劑的實例包括三甲基甘胺酸、甘油、山梨醇、木糖醇、約 400 至約 2000 之分子量的聚乙二醇或其混合物，可包括以重量計約 10% 至約 30% 或以重量計高達約 70% 之保濕

劑量。

[0028] 有用於製備根據本發明之牙粉之保濕劑的實例包括三甲基甘胺酸、甘油、山梨醇、聚乙二醇、聚丙二醇、甘露醇、木糖醇或其混合物，可包括以重量計大於約20%及較佳地以重量計約3%至約70%之保濕劑量。

[0029] 有用於製備根據本發明之漱口水或噴霧劑之甜味劑的實例包括糖精、蔗糖素或其混合物，可包括以重量計約0.01%至約1%之甜味劑量。

[0030] 有用於製備根據本發明之牙齦之甜味劑的實例包括阿斯巴甜、糖精、蔗糖素或其混合物，可包括以重量計約0.1%至約2%之甜味劑量。

[0031] 有用於製備根據本發明之漱口水或噴霧劑之保存劑的實例包括苯甲酸、苯甲酸钠、氯化鯨蠟基吡錠、對羥苯甲酸酯或其混合物，可包括以重量計約0.1%至約2%之保存劑量。

[0032] 有用於製備根據本發明之組成物的額外成分包括唾液刺激化合物，諸如檸檬酸、抗壞血酸或木糖醇，可包括以重量計約0.25至約10%之該成分量。亦可包括在本技藝中已知的其他成分，諸如漂白劑、植物化合物、抗細菌劑及著色劑。

[0033] 有用於製備根據本發明之牙粉之增稠劑的實例包括瓜爾膠、羧甲基纖維素及聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物及黃原膠。可根據本發明使用之其他增稠劑的實例包括刺槐豆膠、羥甲基纖維素及羥丙基纖維素。可包括以重

四、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

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

102年11月6日修正
補充

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於口腔組成物及減輕與口乾症有關聯之徵候的方法，該方法係使用緊密地調配在一起或在含有陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物的組成物中之分離室中的包膠之陽離子釋放化合物。

【先前技術】

[0001] 常已知為「口乾」的口乾症為其中唾腺不產生足夠的唾液量之症狀。正常地，黏膜在鼻、口及喉嚨中形成連續的保護層。受口乾症所苦之病患不僅降低在口中的流體，並亦具有不足以保存與細胞接觸之流體及產生阻隔刺激與感染之黏性蛋白質與黏多糖量。這引起不舒適感，其在一些例子中可以非常嚴重。沒有唾液的口發熱，且喉嚨及舌頭可進行激進的變化。牙齒可快速衰敗及舌頭可變得平滑、有裂痕且易受感染。

[0002] 輕度的口乾症徵候可藉由流體消耗、口香糖、口腔噴霧劑、漱口水、硬糖及喉錠多少減輕一點。亦曾提出以人工唾液及唾液取代物作為口乾症徵候的緩和治療，該製劑具有刺激該等天然（人類）唾液的物理及化學性質。人工唾液的實例包括含有模擬該等在天然唾液中發現的離子、甘油及以羧甲基纖維素為主之製劑的組成物，以提供適當的黏度水平。氟化物離子有時包括在該等製劑

102年11月16日修正
補充

中，以避免牙齒琺瑯質的去礦質作用。然而，該等組成物未得到廣泛的接受，因為許多病患發現該等製劑有刺激性或味道差，且其潤滑效果具有相對短的持續時間。

5 【發明內容】

[0003] 本發明關於口腔組成物及減輕與口乾症有關聯之徵候的方法，該方法係使用緊密地調配在一起或在含有陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物的組成物中之分離室中的包膠之陽離子釋放化合物。

10 [0004] 在一個具體實例中，口腔組成物包括陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物及陽離子釋放化合物，其中陽離子釋放化合物包膠在不溶於水的可破裂膠囊中。

15 [0005] 在一個具體實例中，口腔組成物包括具有陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物的第一組份及具有包膠之陽離子釋放化合物的第二組份，將第一及第二組份保持相互分離，直到配送及組合施予口腔為止。

20 [0006] 在一個具體實例中，一種減輕口腔中乾燥的方法包括輸送含有黏膜黏著性聚合物及含有陽離子釋放化合物之非水溶性膠囊的組成物至口腔中，從口腔中的膠囊釋放陽離子釋放化合物，從陽離子釋放化合物釋放陽離子，使黏膜黏著性聚合物曝露於陽離子及使黏膜黏著性聚合物黏附於口腔中的口腔表面之步驟。

【實施方式】

108年11月16日修正補充

[0007] 除另有規定外，應瞭解在本文及專利說明書的別處表示的所有百分比及量係指重量百分比。當術語「約」用在關於值之範圍時，則亦應瞭解其修飾在範圍內的值，或在範圍內的兩種值。

5 [0008] 如本文所使用的範圍被用作敘述在範圍內的各個值及每一個值的速記法。可選擇在範圍內的任何值作為範圍的界限。

[0009] 另外，在本文所引述之所有參考文獻以其完整內容併入本文以供參考。在本發明中的定義與引述之參考文獻有抵觸的情況中，由本發明統制。

10 [0010] 單價陽離子，諸如 Na^+ 及 K^+ ，及二價陽離子，諸如 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 觸發膠凝法及/或增強某些黏膜黏著性聚合物凝膠之結構。而且，陽離子可充當該等陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物與口腔黏膜之間的離子橋，提供黏膜黏著性聚合物與口腔表面更強的黏合性。藉由該等陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物曝露於口腔中的陽離子來促進黏膜黏著性聚合物膠凝，並增強其與口腔表面的黏合性。

15 [0011] 已用於減輕與口乾有關聯之徵候的組成物及方法的實例敘述在美國專利第 5,658,554 號、第 6,159,459 號及第 7,198,779 號中，將各專利以其完整內容併入本文以供參考。

20 [0012] 本發明克服與目前治療口乾症有關聯之問題及不利條件，其係藉由使用緊密地調配在一起或在含有陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物的低離子強度組成物中之分

102年11月16日修正
補充

離室中的空間包埋或包膠之陽離子釋放化合物，在從口腔媒劑（諸如漱口水、噴霧劑及牙膏）輸送時，在使用期間強加的切力使包膠破裂及從陽離子釋放化合物釋放可溶性陽離子，允許陽離子與黏膜黏著性聚合物交互作用，以增加表面黏合性。如上所述，陽離子促進陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物膠凝及其與黏蛋白外層的交互作用，提供強的黏彈性層，其充當潤滑吸濕阻隔層，且依次提供長存的潤滑吸濕阻隔層及保護塗層，可有助於減輕口乾症徵候。

[0013] 在某些具體實例中，根據本發明之組成物包括陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物及陽離子釋放化合物，其中將陽離子釋放化合物包膠在可破裂膠囊中。

[0014] 對陽離子曝露敏感之黏膜黏著性聚合物材料的實例包括結蘭(gellan)膠及鹿角菜膠。結蘭膠係經由碳水化合物藉由微生物的發酵法所生產之親水膠體。結蘭膠之分子結構為以重複的葡萄糖、鼠李糖及葡萄糖醛酸單元為主之直鏈。鹿角菜膠為在某些屬於紅藻之海藻物種中所發現之細胞壁親水膠體，且依據鹿角菜膠的類型而定，由不同的量及位置之半乳糖及 3,6-脫水半乳糖與硫酸酯之重複單元所組成。可使用任何形式的鹿角菜膠，包括 K-、L-及/或 λ -。結蘭膠及鹿角菜膠二者展現隨增加的陽離子濃度(0.01-1%)而增強之凝膠結構。陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物的其他實例包括藻酸酯及果膠。

[0015] 在一個具體實例中，用於本發明的陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物包括由 CP Kelco 以 Kelcogel® CG

107年11月16日修正
補充

銷售之低碳醯基結蘭膠，具有以重量計約 0.025% 至約 2.5% 之量。在另一具體實例中，用於本發明的黏膜黏著性聚合物為 ι 或 κ 鹿角菜膠或其混合物，具有以重量計約 0.1% 至約 1% 之量。

5 [0016] 應注意可用於口腔護理製劑的任何聚合物材料可用於本發明中，其在陽離子的存在下展現膠凝行為。

[0017] 可根據本發明使用的陽離子釋放化合物包括鹽類，諸如鈣鹽、鈉鹽及金屬鹽。在某些具體實例中，陽離子釋放化合物包括可溶性二價鹽類。可用於本發明的陽離子釋放化合物為氯化鈣(CaCl_2)，其在溶解時釋放二價 Ca^{2+} 陽離子。可用於本發明之額外的陽離子釋放化合物包括其他的可溶性無毒鈣鹽，諸如乙酸鈣、丁酸鈣、檸檬酸鈣、乳酸鈣及水楊酸鈣，及可溶性無毒鎂鹽，諸如硫酸鎂及氯化鎂。其他的金屬鹽可適用，諸如錫鹽、鐵鹽、銅鹽、金或銀鹽及/或鈦鹽。

10

15

[0018] 藉由陽離子釋放化合物包膠在膠囊或殼中，可使陽離子釋放化合物保持實質上與口腔組成物的其他成分分離（例如，螯隔劑），直到接著在膠囊由消費者施予口腔表面期間破裂時釋放出來。當從口腔護理媒劑釋放時，諸如漱口水、噴霧劑或牙膏，則強加於組成物之機械力及/或切力，例如在噴霧於口腔表面上期間或在刷牙期間，使膠囊破裂及釋放可溶性陽離子，允許釋放之陽離子與陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物交互作用，以促進黏膜黏著性聚合物與口腔表面的膠凝及黏合性。陽離子釋放化合物的

20

包膠避免黏膜黏著性聚合物在由消費者使用之前曝露於陽離子，諸如在口腔組成物的製造及貯存期間，其可能另外造成過早膠凝及降低黏膜黏著性聚合物與口腔表面的黏合性。

5 [0019] 包膠材料可具有水溶性或非水溶性。可用於包膠根據本發明之陽離子釋放化合物的材料包括聚矽氧、白明膠、兩親性二嵌段共聚物、磷脂、中性嵌段共聚物、聚環氧乙烷聚乙烯、聚乳酸-共-乙醇酸 (PLGA)、烷基纖維素聚合物（諸如乙基纖維素）及其他纖維素聚合物。可用於本發明的其他包膠材料包括合成的有機塑性材料，諸如
10 酚甲醛、氯乙烯聚合物、聚乙烯、聚丙烯、聚胺基甲酸酯、ABS 樹脂及蠟。

[0020] 可用於包膠本發明之陽離子釋放化合物的方法敘述在美國專利第 5,976,507 號及第 6,258,343 號中，將
15 各專利以其完整內容併入本文以供參考。美國專利第 5,976,507 號敘述牙粉組成物及其製造方法，其中將至少一種活性成分（諸如鈣鹽）包膠在塑化烷基纖維素聚合物殼中。美國專利第 6,258,343 號敘述一種使活性牙用成分（諸如鈣鹽）包膠在烷基纖維素聚合物基質中的改良方法。

20 [0021] 用於包膠在本技藝中已知的口腔組成物中之成分的其他材料及方法亦可用於本發明中。例如，美國專利第 3,957,964 號、第 3,929,988 號、第 4,071,614 號、第 4,220,552 號、第 4,348,378 號及第 4,376,762 號，將各專利以其完整內容併入本文以供參考，敘述含有包膠在可破裂

15年11月16日修正補充

之非水溶性膠囊中之成分（諸如調味劑及染料）的口腔組成物。

5 [0022] 含有包膠之陽離子釋放化合物及黏膜黏著性聚合物的本發明之口腔組成物可以在可接受之媒劑中的液體或糊劑形式經口腔投予。本發明之口腔組成物可以例如漱口水、噴霧劑或牙膏輸送。

10 [0023] 根據本發明之組成物可藉由包膠之陽離子釋放化合物及陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物加入含有一或多種下列者：調味劑、界面活性劑、保濕劑、甜味劑、保存劑、增稠劑及拋光劑之水性媒劑（例如，漱口水或噴霧劑）或牙粉（例如，牙膏）中而製備。亦可包括其他的成分，諸如唾液刺激劑，以協助減輕口乾症徵候，諸如甲基香草基壬烯醯胺、薑醇、zingagole 及 shoagole。

15 [0024] 有用於製備根據本發明之漱口水或噴霧劑之調味劑的實例包括精油，以及各種調味醛類、酯類、醇類及類似材料，可包括以重量計約 0.5% 至約 2% 之調味劑量。精油的實例包括綠薄荷油、薄荷油、冬青油、黃樟油、丁香油、鼠尾草油、桉油、馬鬱蘭油、肉桂油、檸檬油、萊姆油、葡萄柚油及橙皮油。

20 [0025] 有用於製備根據本發明之漱口水或噴霧劑之界面活性劑的實例包括非離子有機表面活性聚合物，諸如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物，諸如由 BASF 銷售之 Pluronic 108 及 Pluronic F-127。Pluronic 108 具有 3200 之分子量且包括 80% 之親水性聚氧乙烯部分，及 Pluronic F-127

102年11月6日修正
補充

量計約 0.05% 至約 5% 之增稠劑量，該量足以形成半固體式可擠壓之記型產物。

[0034] 有用於製備根據本發明之牙粉之拋光劑的實例包括二氧化矽、膠態二氧化矽、煅燒之氧化鋁、碳酸氫鈉、偏磷酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣及焦磷酸鈣。可包括以重量計約 1% 至約 50% 之拋光劑量。

[0035] 在本技藝中已知的其他成分可包括在本發明之組成物中，包括抗細菌劑（諸如二氯苯氧氯酚、洗必太（chlorhexidine））、去敏感劑（諸如硝酸鉀及檸檬酸鉀）、漂白劑（諸如過氧化氫、過氧化鈣及過氧化脲）、抗牙結石劑、保存劑、聚矽氧、染料、著色劑及植物化合物。

[0036] 根據本發明之組成物可包括具有陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物的第一組份及具有可或可不包膠之陽離子釋放化合物的第二組份，將第一及第二組份保持相互分離，直到配送及組合施予口腔為止。

[0037] 例如，可將根據本發明之含有陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物（類）及包膠之陽離子釋放化合物（類）的牙膏組成物調配成在分離室中的多組份牙膏，以進一步避免黏膜黏著性聚合物在貯存期間過早曝露於陽離子。在該具體實例中，可將口腔組成物包裝在適合的配送容器中，使其中的黏膜黏著性聚合物及包膠之陽離子釋放化合物保持物理分離，但是可由消費者同步配送來自組成物的分離組份，使組份在使用時組合。該等容器的一實例為一具有可擠軟式側壁的兩個分離室配送容器，諸如幫浦或管

19年1月16日修正補充

子，如美國專利第 4,487,757 號及第 4,687,663 號所揭示，
將各專利以其完整內容併入本文以供參考。容器實體係從
可擠軟式塑膠網所形成且具備於容器實體內界定分離室的
隔板，以物理分離之組份貯存在其中且來自分離室之組份
經由適合的配送出口配送。

[0038] 一種根據本發明減輕或預防在口腔中的口乾
之方法可包括輸送含有黏膜黏著性聚合物及含有陽離子釋
放化合物之非水溶性膠囊的組成物至口腔中，從口腔中的
膠囊釋放陽離子釋放化合物，從陽離子釋放化合物釋放陽
離子，使黏膜黏著性聚合物曝露於陽離子及使黏膜黏著性
聚合物黏附於口腔中的口腔表面之步驟。

公告本

發明專利說明書

專利申請案第 97133997 號
 ROC Patent Application No. 97133997
 說明書修正本- 附件(七)
 Amended Specification in Chinese-Encl.(VII)
 (民國 100 年 11 月 16 日送呈)
 (Submitted on November 16, 2011)

(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：97133997

※ 申請日：97.9.5

※IPC 分類：A61K 8/3 (2006.01)

A61K 8/19 (2006.01)

A61Q 1/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

在口腔黏膜上經調控之黏膜黏著性聚合物之表面膠凝

CONTROLLED SURFACE GELLING OF MUCOADHESIVE POLYMERS
 ON ORAL MUCOSA

二、中文發明摘要：

本發明關於口腔組成物及減輕與口乾症有關聯之徵候的方法，該方法係使用緊密地調配在一起或在含有陽離子敏感之黏膜黏著性聚合物的組成物中之分離室中的包膠之陽離子釋放化合物。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to an oral composition and method for alleviating the symptoms associated with xerostomia using encapsulated cation-releasing compounds formulated either intimately together or in separate compartments in a composition containing cation-sensitive mucoadhesive polymers.

公告本

專利申請案第 97133997 號
 ROC Patent Application No. 97133997
 修正後之申請專利範圍替換本- 附件(四)
Amended Claims in Chinese - Encl.(IV)
 (民國 100 年 11 月 16 日送呈)
 (Submitted on November 16, 2011)

100 年 11 月 16 日 修正
 補充

七、申請專利範圍：

1. 一種口腔組成物，其包含：

陽離子-敏感性黏膜黏著性聚合物；及

陽離子-釋放化合物；

5 其中將陽離子-釋放化合物囊封在可破裂膠囊中。

2. 根據請求項 1 之口腔組成物，其中該黏膜黏著性聚合物
 包含結蘭膠(gellan gum)。

3. 根據請求項 1 之口腔組成物，其中該黏膜黏著性聚合物
 包含鹿角菜膠。

10 4. 根據請求項 1 之口腔組成物，其中該陽離子-釋放化合物
 包含可溶性二價鹽。

5. 根據請求項 1 之口腔組成物，其中該陽離子-釋放化合物
 包含鈣鹽。

15 6. 根據請求項 5 之口腔組成物，其中該陽離子-釋放化合物
 包含 CaCl_2 。

7. 根據請求項 1 之口腔組成物，其中該可破裂膠囊包含聚
 矽氧。

8. 根據請求項 1 之口腔組成物，其中該可破裂膠囊包含
 PLGA。

20 9. 根據請求項 1 之口腔組成物，其中該可破裂膠囊包含白
 明膠。

10. 根據請求項 1 之口腔組成物，其中該可破裂膠囊包含烷
 基纖維素聚合物。

11. 一種漱口水、口腔噴霧劑或牙膏，其包含請求項 1 之口腔組成物。

12. 一種根據請求項 1 之口腔組成物於製造用於減輕及/或預防口乾之口腔保健產品之用途。

5 13. 一種口腔組成物，其包含：

陽離子-敏感性黏膜黏著性聚合物，其選自由結蘭膠及鹿角菜膠所組成之群組；

CaCl₂ 鹽；及

10 可破裂膠囊，其包含選自由聚矽氧、PLGA、白明膠及烷基纖維素聚合物所組成群之材料；

其中將 CaCl₂ 鹽囊封在可破裂膠囊中。