

公 告 本

| | |
|------|----------|
| 申請日期 | 81年8月15日 |
| 案 號 | 81106469 |
| 類 別 | A61K7/20 |

A4
C4 436290

(以上各欄由本局填註)

| 發 明 新 型 專 利 說 明 書 | | |
|-------------------|---------------|--|
| 一、發明名稱 | 中 文 | 牙齒漂白用及其他牙用之聚合物組成物 |
| | 英 文 | Polymer composition for tooth bleaching and other dental uses thereof |
| 二、發明人 | 姓 名 | 1. 艾儂·辛多夫 Sintov Amnon 2. 雷米·卡瑞 Kariv Ramie |
| | 籍 貫 (國籍) | 以色列 |
| | 住、居所 | 1. 以色列耶路撒冷93844·吉羅·亞奇拉曼路307/9號 307/9 Achlama St., Gilo 93844 Jerusalem, Israel 2. 以色列耶路撒冷96541·科葉特雅沃·塞維歐街9/35號 9/35 Zangvil St., Kiryat Yovel, 96541 Jerusalem, Israel |
| 三、申請人 | 姓 名 (名稱) | 裴瑞歐產物有限公司 Perio products Limited |
| | 籍 貫 (國籍) | 以色列 |
| | 住、居所 (事務所) | 以色列耶路撒冷·哈爾荷茲維91999·哈馬裴街7號5樓 7 HaMarpen St, 5th Floor, Har Hotzvim 91999, Jerusalem, Israel |
| | 代 表 人 姓 名 | 摩希·弗雷奇納-巴克 Flashner-Barak Moshe |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明之範疇

本發明係關於可用以使變色牙齒漂白或預防牙齒變色之液態聚合物組成物，本發明組成物及提供短期緩衝之氧化劑，最好為過氧化物，彼可移去變色牙齒上之色斑，亦可預防牙齒之變色。本發明組成物亦有用以預防齒斑，治療齒齦炎及治療其它口腔及牙齒之疾病。

本發明之背景

牙齒之漂白

牙齒之變色可能為外在性—在琺瑯質上，或為內在性—穿透牙本質。茶、咖啡、香煙中之尼布丁及含有有效殺菌劑諸如洗必太(chlohexidine)及氯化十六烷吡啶等之漱口水均可能使牙齒表面產生色斑。當象牙質暴露時，諸如當琺瑯質破裂時，則較易感染到此種型式之變色，此乃因變色物質對牙本質之親合力高於對琺瑯質之親合力且穿透力亦較深，因而極難以移除所致，內在性色斑則更加複雜，此乃因其涉及牙本質多於琺瑯質所致。影響內在性變色之因素之實例包括牙齒鈣化期間之四環素施用，氟中毒，牙齒發育期間之黃疸，導致內出血之外傷，及齒髓物質。

過去數十年來由於對牙醫美學之認知增加，因而對牙齒漂白有興趣者亦增加。故發展出使變色牙齒變白之改良技術。這些技術包括病患在牙醫診所及在家裏之雙重治療。現今經由牙醫師所進行之治療通常包括使用32%磷酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(2)

對琺瑯質進行酸蝕刻，然而將過氧化氫(30%)施至牙齒表面上予以漂白。其後使用加熱電池或加熱燈加熱20至30分鐘，當牙齒之變色程度嚴重時，此漂白法並非完全有效，故必需使用覆蓋技術與同時伴隨使用之不透明劑。此種普通之漂白技術通常需要使病患花費相當之時間坐在診療椅上，且付出潛在有意義之成本。

在家中之治療則係使用10%過氧化脲(Haywood et al., Quint.Int.20(3):173-176(1989))病患乃在其牙齒上戴上薄層之中空模型，再將降濃度之過氧化物(在乃在FDA所准許之安全限制內)置入矯正器之內，使用10%過氧化脲作為家中治療法之目的乃欲顯著地節省病患之時間及金錢(Federal Register, Vol. 47, N9. 101, p. 22. 875(1982))。Haywood(於同書中亦說明使用夜晚保護器(而非已知之橡膠障技術)可免除預處理之蝕刻步驟之必要性。上述作者亦指出，磷酸僅作為防腐劑而存在於10%過氧化脲中，後者亦可含有Carbomer 940，甘油，調味劑，非那西丁及特羅胺(trolamine)(Proxigel®，Reed & Carnick, Piscataway, NJ)。

其它家用之牙齒漂白產品亦已於最近述及(Clinical Res. Assoc. 13:7(July 1989))。此報告中說明各種不同之產品，每一者均含有10%過氧化脲。

DENTA-LITE®(Challenge, Products, Osage Beach, MO)為僅售予牙醫師之凝膠狀漂白製劑。其用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(3)

法係每日戴上托盤至少14小時，並於每1-2小時更換漂白劑，如此持續1星期或更久。DENTL-

BRITE® (Cura Pharmaceutical, Jacksonville FL) 為僅售予牙醫師之漂白製劑，其用法係每日戴上托盤18小時，並於每2小時更換漂白劑，如此持續2星期。

GLY-OXIDE® (Marion Laboratories, Kansas City, MO) 為欲供口腔殺菌用途之非賣製劑。其未被述及為牙齒漂白劑。REMBRANDT LIGHTEN® (Dem-Mat, Santa Maria, CA) 為含有10%過氧化脛及牙粉之凝膠。此凝膠之用法為每日之經常刷洗或每日戴上口腔防護器至少12小時，這些產品未被述及為漂白劑。

ULTRA LITE® (Ultra Lite, Inc., Orange Park, FL) 為僅售予牙醫師之漂白製劑。其用法係每日戴上托盤至少18小時，且每2小時更換漂白劑，如此持續2星期或更久。WHITE & BRITE® (Omni International, St. Petersburg, FL) 為僅售予牙醫師之漂白製劑，其用法係每日戴上托盤18-20小時，並於每2-2.5小時更換漂白劑，如持續2星期。此報告中，PROXIGEL® 製劑亦被述及為殺菌劑而非為漂白劑。此產品最初之目的係欲藉由移去齒斑而改善口腔衛生，且係溶液之形式。

最近已有更複雜之產品投入市場。此產品，以 OPALESCENCE® (Ultradent Products Inc., Salt Lake City, UT) (美國及外國之未定之專利申請書) 之名出售

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

4-6290

A6
B6

五、發明說明(4)

，係以緩釋性過氧化脲凝膠之形式展現，此特徵將增加此產品之效力並降低矯正器之穿戴時間至僅在晚上即可，因而吾人相信其可增加病患之順從性，雖然如此，但因主要的問題為矯正器，故 OPALESCENCE® 產品之優點並不能完全克服病患順從性之問題。

病患順從性為主要的問題 (Goldstein et al., Quint-Int. 20: 729 (1989))。需要長期戴上矯正器 (每月 12 - 20 小時) 將使許多病患打消使用此產品之念頭。其它人則於獲得期望之結果前停止治療。其它與口腔防護器有關之主要問題 (如同上述 CRA 專利申請書所述及) 為說話困難，對牙齒及齒齦之刺激，過敏反應諸如組織腫脹，喉嚨痛，因長期使用托盤及牙齒鮮少移動所致之咬合障礙。上述報告亦指出，因為吞嚥組成物中各種不同之成分達數天或數星期，故可能依產品及每日之穿戴時間而有所副作用。

本發明組成物優於先前技藝之主要優點之一為病患之順從性，其非除了穿戴口腔防護器之必要性，此乃因為此組成物所形成之薄膜可緊密地黏附至牙本質上所致。此事實 (施用至牙齒上之化學品量較少) 為另一個主要之優點。

水溶性纖維素聚合物，尤其是羥丙基纖維素之使用已被述及。例如，WO 90/01046 說明可於口腔原處形成藥劑薄膜之組成物乃含有羥丙基纖維素 (HPC)，弱有機酸 (彼乃與 HPC 反應以形成可沉於無毒性揮發性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(5)

溶劑中之反應產物，此溶劑乃供HPC及反應產物所用，但在體溫下並不溶於體液中)，上述無毒性揮發性溶劑及各別之藥物組份。此公報並未說明對牙齒漂白之應用。根據此公報，薄膜一旦形成，則只要再將組成物更進一步塗在相同位置上即可完全再度溶解。本發明可形成薄膜之組成物可於短期完全分解，但並非在漂白劑完全釋出之前。

另一種供治療牙齒過敏之口部組成物乃述於

Nakashimi之美國專利第4,645,662號中。此公報說明含有鋁及羧酸塩化合物之組成物。某些實例指出，此組成物亦含有經乙基纖維素，例如，經乙基-及經丙基纖維素。這些成分乃用以作為糊狀組成物中之結合劑，且僅與角叉膠共同使用時才有效。此專利並未指出本發明之液態聚合性短期緩釋性漂白製劑。

Schiraldi等人於美國專利4,713,243號說明中特別可供口內控釋性傳送藥劑之生物黏附性凸起薄膜，其尤其含有經丙基纖維素與氧化乙烯之均聚物。此種凸起之製劑基本上乃與本申請專利範圍之原處薄膜形成性製劑不同。

Heyd等人於美國專利4,315,779號中說明供改良假牙對口腔之適合及適應性之非黏附性凝膠組成物，其尤其含有親水性纖維素聚合物，例如經丙基纖維素。公報亦未指出本申請專利之牙齒漂白製劑。

此外，含有過氧化氫或過氧化化合物之牙齒漂白製劑及於技藝中已知。大多數之已知製劑為牙粉，某些則為上述

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(6)
之凝膠。

過氧化脛之安定性乃述於某些專利中，日本專利 87 280298 A2 及 62 20298 乃說明使用檸檬酸鈉作為安定劑以供粉狀過氧化脛使用方面之用途。美國專利 4, 155, 738 號乃說明使用木質磺酸塩以使肥料組成物中之過氧化氫或過氧化脛安定之用途，另一種使甘油中過氧化脛安定之方式為使用琥珀酸酐 (GB 2, 219, 504)。使用 EDTA 以使溶液中過氧化脛安定之用途亦已述於美國專利 3, 624, 331 號中，彼說明過氧化脛在供化妝品使用上之安定性，日本專利 DM 375220 號中亦述及。

使用過氧化脛或過氧化氫以治療齒齦炎或預防齒斑方面之用途已於文獻中充分確立，過氧化氫已知為抗微生物劑。特別有用以對抗厭氧菌，因此菌不能製造可使過氧化氫分解之催化酶所致 (Stindt, D.J. et al., Compend. Contin. Educ. Dent. 10: 514-519 (1989))。此抗微生物之效應將使過氧化脛氫可作為預防齒斑及齒齦炎之候選者。

然而，於活體內之研究結果卻相反。一方面，已証實含有過氧化氫之漱口水可預防齒斑及減少齒齦炎 (Turner in: Bleck, S.S., ed., Disinfection, Sterilization) Preservation, Philadelphia, Lea and Febiger, pub., p.240, (1983), Greenstein and Redman, Compendium of Continuing Education in Dentistry 8:348-360

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)
(1986),

Shipman et al., J. Priodontol. 42: 283-285(1971)及 Weenstron et al., J. Clin. Priodontol. 6:115-130(1979))。另一方面, Zinner et al., J. Preven. Dentistry 2:13-17(1980)發現, 當與對照組比較時, 齒斑及齒齦炎並未顯著地減少。這種矛盾之一種可能解釋為口腔中所發現之催化酶導致過氧化氫快速分解, 故需要一種更可信賴之方法未傳送氧化劑以預防齒斑及減少齒齦炎。

本發明之略要說明

欲克服上述技藝中已知之漂白組成物及治療之缺點, 本發明者如今已發展出種具有多重優點之組成物。本發明之液態聚合物組成物含有一或多種高度安定形式之化學氧化劑, 及一種液態纖維素組成物。本發明之液態聚合物組成物乃任含有安定化添加劑, 諸如乙底酸性塩。經由塗至牙齒或其它生物體表面上後, 本發明之液態聚合組成物乃快速形成薄膜而黏附於此表面上。此薄膜可提供高度有效之傳送模型以供其內所含之氧化劑釋出至牙齒或生物體表面上。

圖表之簡要說明

圖 1 . 圖 1 A (照片 I - 治療前) 及圖 1 B (照片 I I - 治療後) 展示含 1 . 25 % (" C " 齒) 及 3 % (" D " 齒) 過氧化脲於變色牙齒上之漂白效應。治療乃進

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

行7天。潔淨之牙齒乃示於“A”組中。對照之染斑牙齒乃示於“B”組中。經上述過氧化脲治療之牙齒則示於“C”及“D”組中。經由煙草(每一張照片上排之牙齒之“B-D”)或血液(每一張照片下排之牙齒之“B-D”)或染斑之牙齒乃予展示如圖。

圖2. 圖2A-2C(分別為照片I, II, III): 展示含3%過氧化脲之本發明液態聚合物(牙齒“C”)及含等量過氧化物之溶液(牙齒“D”)於治療變色牙齒之4及7天後之漂白效應。圖2A展示治療7天後之牙齒之圖2B展示治療4天後之牙齒;圖2C則展示治療前之牙齒。每一張照片均將潔淨之牙齒(牙齒“A”)與染斑牙齒(牙齒“B-D”)比較。牙齒“B”為染斑牙齒之對照組;牙齒“C”及“D”)則以上述之過氧化脲治療。經煙草染斑(每一張照片之上排)及血液染斑(每一張照片之下排)之牙齒乃予展示如圖。

圖3. 圖3A-3C(分別為照片I, II, III)展示含3%過氧化脲之本發明液態聚合物(牙齒“C”)及含等量過氧化物之溶液(牙齒“D”)於治療變色牙齒之4及7天後之漂白效應。牙齒“B”為染斑牙齒之對照組。牙齒“A”為潔淨之牙齒。圖3A, 治療前;圖3B, 治療之第4天;圖3C, 治療之第7天。照片乃展示經由洗必太-茶染斑之牙齒(B及治療前之C, D)。

圖4. 圖4A-4C(照片I, II, III)展示含3%過氧化脲之本發明液態聚合物(每張照片左側之牙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(9)

齒)及含等量過氧化之溶液(每張照片右側之牙齒)於治療變色琺瑯質之4及7天後之漂白效應。圖4A,治療前;圖4B,治療之第4天,圖4C,治療之第7天。變色作用則由血液染斑法獲得。

圖5.圖5A-5C(分別為照片I,II,III)展示含3%過氧化脲之本發明液態聚合物(每張照片左側之牙齒)及含等量過氧化物之溶液(每張照片右側之牙齒)於治療變色琺瑯質之4及7天後之漂白效應,圖5A,治療前;圖5B,治療之第4天,圖5C,治療之第7天。變色之琺瑯質乃由洗必太-茶法獲得。

圖6展示過氧化脲由本發明液態聚合物組成物所製得之薄膜中之緩釋度。

圖7展示使用本發明液態聚合物(3%過氧化脲)治療後之牙齒染斑嚴重性之降低程度。

圖8展示使用本發明液態聚合物(10%過氧化脲)治療後之牙齒染斑嚴重性之降低程度。

圖9.圖9A-9B(分別為照片I及II)展示以10%過氧化脲治療4星期後之效應(志願者194),圖9A,治療時間=;圖9B,治療時間=4星期。

圖10.圖10A-10B(分別為照片I及II)展示以10%過氧化脲治療4星期後之效應(志願者139),圖10A,治療時間=0;圖10B,治療時間=4星期。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)
理想體現之詳細說明

吾人已知聚合物通常乃被過氧化氫或過氧化合物所浸蝕，而後二者為極有效之化學品。此問題在化醇性溶液中尤是，故預先妨礙氧化劑由薄膜組成物中傳送出。意外地，本發明組成物由於安定化添加劑（諸如乙底酸鈣二鈉）之明顯存在，故於氫化醇性溶液中時，可使過氧化物安定化。此外，纖維素聚合物有助於添加劑對過氧化氫及過氧化合物之安定效應。因此，本發明組成物可長時間地將期望濃度之有效過氧化物組份由薄膜纖維素聚合物模型中傳送出。

意外地，吾人發現，有用以傳送牙齒漂白用氧化劑之本發明相同組成物亦有用以與牙齒漂白相同劑量及相同之施用程序傳送用以治療齒斑，治療齒齦炎及治療其它對化學氧化劑起反應之口腔及齒周膜疾病之氧化劑。

本發明組成物意外地具有良好之氧化（及漂白）效力。本發明組成物易於由病患本身使用，且不需使用牙模或口腔防護器。當期望或必需傳送極小量之氧化劑時，則本發明組成物特別有用。本發明組成物不會傷害周遭敏感之齒齦組織。此外，本發明組成物有用以治療齒斑，齒齦炎及其它對氧化劑起反應之口腔及齒周膜疾病。最後且重要的是，含有氧化劑之本發明液態聚合組成物極具貯存安定性。

因此，受一或多種牙齒病況諸如需漂白牙齒之病況，齒斑，齒齦炎或其它病況所苦之病患可使用一種治療法，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(11)

塗用本發明組成物而獲得緩釋，然此治療必需在不減損病患之外觀且無論在家或出門在外均可由病患輕易且快速施用之方式下進行。

本發明之液態聚合物組成物為使用過氧化物以治療生物體病況方面注入新觀念。此液態聚合物乃直接塗至期望的位置，並以緩釋之方式釋出有效之氧化劑，此釋出之時間需足夠以含氧化劑能獲得期望之生物效應。

有效製劑與目標之間的密切接觸乃提供極有效之治療法且可預防過氧化物於口腔內或其它生物體表面上之快速分解。而且，鑒於有效製劑之座落位置，所需之有效劑量則低得多，因此，如果副作用要發生，則與過氧化物或過氧化脲有關之可能副作用可降至最低。

本液態聚合組成物之其它可能應用為治療牙齒之疾病，包括齒周膜炎，治療較微之口腔感染，預防口腔損害，齲齒，亦可作為傷暫存口清潔用組成物。例如，本發明之液態聚合物組成物可由病患或其醫師塗至傷口上（或至覆蓋傷口之繃帶上），而傷口上（或繃帶中）所形成之薄膜可繼而以高度有效之方式緩釋出化學氧化劑。

詳細而言，本發明係提供貯存安定性，緩釋性之液態聚合物組成物，其包括：(a) 水溶性纖維素聚合物；及 (b) 製藥上或化妝上可接受性氧化劑（偶而稱為“漂白劑”）；於製藥上或化妝上可接受性載色劑中，其中，上述緩釋性水溶性，纖維素聚合物係由羥丙基纖維素，羥丙基乙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，羥乙基纖維素，羥乙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

甲基纖維素及羧甲基纖維素中所擇定。最理想係使用低黏度形式(低分子量)之此聚合物，聚合物則最好為羧丙基纖維素，此聚合物可在市面購得，例如，本發明組成物中所用之羧丙基纖維素係以Klucel LF之名出售。使用此羧丙基纖維素可免除將強螯合劑加至液態聚合組成物中之必要性，因螯合劑可能會破壞牙齒斑斑瑯瑯質之礦化結構。

製藥上可接受性載色劑為一種不傷害主人且不干擾本發明聚合物組成物之化學作用者。化妝上可接受性載色劑為製藥上可接受性但亦不減損因塗上組成物所致之人或動物之外觀。同樣地，製藥上可接受性氧化劑為一種在所用濃度下不傷害至人生存力且不干擾本發明聚合組成物之化學作用，但亦傳送期望之生物效應，諸如抗菌效應者。化妝上可接受性氧化劑為製藥上可接受性，但亦不減損因塗上組成物所致之人或動物之外觀。

本發明之液態聚合物氧化組成物最好另含有適當之製藥上或化妝上可接受性安定化添加劑，此添加劑必需不改變纖維素聚合物形成薄膜之能力，必需避免此形成薄膜之能力受到過氧化合物之附著，且必需不使其它成分於溶液中沈澱。此添加劑最好可溶劑氧化醇性溶液中且係由乙底酸鈣二鈉，甲磺酸去鐵胺，乙底酸四鈉，檸檬酸及其它適當之慣用添加劑中所擇定，乙底酸鈣二鈉比乙底酸四鈉理想，此乃因前者作為安定化添加劑方面優於後者。

氧化劑最好為過氧化合物，其係由過氧化氫，過氧化脲及過氧硼酸鈉一水合物中所擇定，以過氧化脲特別理想

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13)

上述製藥上或化妝上可接受性載色劑最好含有由水，乙醇，及乙醇與水中所擇定之製劑。

本發明之液態聚合物組成物最好含有約5% w/w至約15% w/w之羥丙基纖維素，最好為12.5% w/w之羥丙基纖維素。亦可使用等量之上述其它聚合物。

本發明之液態聚合物組成物最好含有約1% w/w至15% w/w之過氧化脲，3% w/w之過氧化脲適於治療或預防外在之變色，較高之濃度，約由10至15% w/w則適於治療或預防內在之變色，亦可使用等量之上述其它聚氧化合物。

在組成物之安定劑方面，本發明之液態聚合物組成物最好含有約0.15% w/w乙底酸鈣二鈉，甲磺酸去鐵胺或乙底酸四鈉，以乙底酸鈣二鈉最理想。

本組成物中所用之水必需具有“純化”之特性，蒸餾水或去離子水或二者，諸如常用於藥劑中者。

液態聚合物氧化組成物可直接以薄膜形成性液態聚合物溶液之形式直接塗至牙齒上。薄膜乃藉將溶劑蒸發而形成，一旦塗附在牙齒或其它表面上，則薄膜中之氧化劑係以緩釋之型式釋出，且於傳送氧化劑之約一小時內降解至消失。此時間架構足以提供有效程度之氧化劑。液態聚合物可依變色作用之嚴重程度每天塗至牙齒上數次。

含氧化劑之薄膜黏附至牙齒上之能力將使牙齒表面與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(14)

緩釋性氧化劑間產生極緊密之接觸，因而可極有效地移去變色，儘管組成物中之氧化劑濃度極低亦然。

本發明亦提供經變色牙齒漂白或預防牙齒變色之方法，其包括將本發明之液態聚合物組成物局部塗至人類或動物牙齒上。

在漂白變色牙齒之方法中，本發明之液態聚合物最好根據變色之嚴重程度及牙醫師之推薦而每日塗至牙齒上一至三次。

本發明預防牙齒變色之方法係供有發展出牙齒變色傾向之個體所用，例如，使用含洗必太(chlorhexidine)之牙用製劑(供治療齒齦炎等(之個體，抽煙者，牙齒易被茶等所染斑之個體。本法中，本發明之液態聚合物係根據所需及/或牙醫師之推薦而每星期塗至牙齒上一或二次。

在治療所有外在之變色時(例如因尼古丁或茶等之導致)，吾人發現3%之過氧化脲即已足夠。

此外，本發明之液態聚合物可由牙醫師使用以供內在染斑牙齒之漂白及供非活體之漂白。本發明之液態聚合物可以已知之非活體漂白技術方式使用以取代量入牙髓室中之過氧化物溶液。此漏洞(自由擴散及伴隨之與此技術有關之不期望頸部吸收)可藉將本發明之液態聚合物組成物置入牙髓室中(取代過氧化物溶液)，使用氣流將薄膜乾燥，再依慣用法予以密封而得以避免。10-15%之脲濃度即足以供內在之變色所用。當塗至牙根管時，則過氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(15)

化物乃釋至牙髓室中，而所形成之聚合物薄膜則係留在原處，且四周乃不含水。

如上所述，現今所市售之漂白產品及慣用之牙齒漂白技術並不方便且在使用上有所限制。其顯示，琺瑯質表面並不接受溶液及凝膠所傳送之漂白劑，尤其當涉及牙本質且變色作用深及琺瑯質內之裂縫及點隙中時。如下文所示，本申請專利之緩釋性漂白液態聚合物為有效之牙用產品，其可促進牙齒之漂白作用並使此治療更安全且更有效，又不費時且增加病患之順從性。此有效之漂白劑乃於約10至30分鐘期間釋出。既然結果可極短時間獲得，並可使對周圍齒齦組織之可能破壞降至最小，故優點油然而生。此外，貯存安定性及組成物之長適用期為（如前所述）主要之優點，尤其鑒於過氧化氫及過氧化合物（為極有效之化學品）已知可於原處侵蝕纖維素聚合物之事實。然而，如同本組成物中所用，聚合物不僅不被侵蝕，過氧化物組份之濃度亦不會於長期貯存後降低。過氧化物不僅不會侵蝕聚合物，相反地，聚合物可使過氧化物安定化。此效應乃令人驚異及意外，此任意之安定化添加劑明顯地為改良安定性之原因。

此外，對病患之不便將降至最小。病患不需戴上任何裝置而減損病患之外觀。而且，不似泡沫，病患可施用本發明聚合物，並忘記它的存在。漂白用泡沫需要由病患塗用，等待（通常約5分鐘），再潤洗此泡沫產物，所有時間均需令病患之唇及口腔內之皮膚組織與此漂白用泡沫製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(16)

劑保持接觸。根據本發明，本發明之聚合物組成物並不需
要，但即使與牙區域之組織及皮膚接觸時，此組織及皮膚
並不會被本發明之聚合物組成物所傷害。

本發明之液態聚合物氧化組成物（以與供牙齒漂白相
同之體現及治療方式）亦欲用以治療或預防口腔及／或牙
齒之疾病或病況。例如，牙齒疾病或病況中之齒斑及齲齒
可經由塗用本發明之液態聚合物組成物而治療或預防。本
發明之組成物當以其抗齒斑性質使用時，則係提供有效抗
齒斑量至接受者上，此量乃與供漂白牙齒所用者相同。此
組成物可繼而預防或減少齒斑或齲齒之累積。口部用之本
發明組成物有助於預防齲齒及齒周膜疾病，並緩解因齒齦
及齒齦下之問題所導致之症狀，其係藉攻擊造成齒斑形成
及繼而之齲齒及齒周膜疾病原因之致病細菌而成。

有效以供治療或預防齒斑，齲齒或齒周膜疾病之組成
物為其中之氧化劑係作為抗菌劑，且可以緩釋之型式釋出
，具有黏附至齦及牙齒上之性質，且此抗菌組成物在整個
塗用過程期間仍保持塑性者。

本發明之另一特徵為上述之殺菌性氧化劑係以緩釋之
方式施至齲齒位置及齒周膜袋位置上，本發明組成物（特
別有效以使過氧化物製劑安定化）之施用量係使用不破壞
牙齒漂白軟組織，但卻高至足以獲得期望抗菌效應之量。
本發明之組成物尤其有用以治療動物，特別是寵物之齒齦
炎及齒斑。在美國，四歲以上之狗及貓之死亡主因乃由牙
齒喪失所致之飢餓引起。本發明組成物可經由塗用者塗至

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(17)

動物之牙齒上，以助於治療或預防齒齦炎誘導性或齒斑誘導性牙齒喪失。

本發明將藉由一些特殊之實例而更加明瞭，這些實例乃涵蓋於本文中以僅供說明之目的，且除非另有說明，否則並不限定之。通常，已拔牙齒之兩種外在染斑作法為使用煙草及洗必太，而內在作法則使用血液。

實例

實例 1

實驗方法

製備兩種液態聚合物製劑並予測試，一種乃含有 1.25% 過氧化脲，另一種則含 3.0% 之過氧化脲。

| 成份： | (%w/w) | (%w/w) |
|--------|--------|--------|
| 過氧化脲 | 3.00 | 1.25 |
| 乙底酸四鈉 | 0.15 | 0.15 |
| 羥丙基纖維素 | 12.50 | 12.50 |
| 乙醇 | 60.00 | 61.00 |
| 純水 | 24.35 | 25.10 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(18)

另一系列之實驗中，乃製備下列之製劑：

| 成份 | %w/w | | | |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| | 3 | 6 | 8 | 10 |
| 過氧化脲 | 3.6 | 6.0 | 8.0 | 10.0 |
| 乙底酸鈣二鈉 | 0.10 | 0.10 | 0.10 | 0.10 |
| 羥丙基纖維素 | 12.45 | 12.45 | 12.45 | 12.45 |
| 乙醇 | 53.32 | 51.8 | 50.50 | 49.25 |
| 純水 | 30.53 | 29.65 | 28.95 | 28.20 |

含過氧化脲及乙底酸性鹽溶於純水中，再將乙醇加至溶液中，而後將羥丙基纖維素分小部分地加入直至完全溶解為止，所得之溶液黏度約為4,000 cps。

過氧化物由液態聚合物中之釋出作用

欲檢查過氧化物緩釋性組成物，乃製備薄膜，並研究

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(19)

過氧化物於試管內釋至生理 0.02 M 磷酸塩緩衝液中之作用，pH 6.8，於 37℃ 下。

薄膜製劑：將 3 克含 1.25% (w/w) 及 3.0% (w/w) 過氧化脲之液態組成物倒至個別之鐵氟隆盤 (6.5 cm 直徑) 中，再令此盤於 4℃ 下乾燥 15 小時。

於試管內之釋出作用：繼而將盤上所形成之薄膜切成 1 cm 直徑之環。再將薄膜樣品 (六個) 置於含 5 ml 磷酸塩緩衝液 (0.02 M, pH 6.8 及 0.002 m Dequest® 2066 (二乙撑三胺-五(甲撑磷酸)，Monsanto, Newport, Gwent, U.K.) 之玻璃瓶中。並藉於乾燥法上之損耗以分析另一個樣本之水量 (USP XXII p. 1568)。過氧化物由降解薄膜中釋出之作用乃於 37℃ 於搖動浴中 (30 次撞擊/分鐘) 進行。再於預定之間隔時間由玻璃中採收整份 (1 ml)，繼而將 0.2 ml 樣品轉移至各個管中，再使用上述之方法分析過氧化物之濃度。

液態聚合物中過氧化脲量之測量

比色分析法乃用以定量過氧化脲。下列分析法 (Ito et al., J. Assoc. Off. Anal. Chem. 64:1448-1452 (1981) 所公布方法之改良法) 係使用蕈菜過氧化酶，彼於產色性氫給予體 4-胺基安替比林之存在下可催化過氧化物之水解作用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(20)

將液態聚合物製劑樣品(0.5g)於50ml燒瓶中精確稱重，再加入乙醇使體積成為50ml，繼而將樣品置入13×100mm試管中，再加入：

1. 0.8ml × 水

2. 含 $4 \times 10^{-3} M$ $MgCl_2$ 及 $4 \times 10^{-4} M$ $ZnCl_2$ 之 1ml 0.4M

Tris-HCl 緩衝液，pH 8.3；

3. 含 $2.5 \times 10^{-3} M$ 4-胺基安替比林之 2ml 0.17M 水性苯酚；

4. 0.02ml 過氧化酶溶液(活性600紅紫精單位/ml)。

將管子密封，渦動，再於37℃下保溫25分鐘，繼而以4,000rpm之速離心5分鐘。再藉UV/VIS分光光度計於510nm波長下，測量相對於空白溶液中之顏色進展，並與相同方法所製得之標準溶液相比較。

實例2

於試管內之變色牙齒漂白作用1. 染斑模型之製備

將所有拔出之牙齒分級以移去牙石及齒周膜組織殘餘，再浸次氯酸鈉溶液中(3g可用之氯/升)24小時，而後予以清洗及乾燥。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(21)

A. 血液染斑

依 Freccia and Peters, J. Endodont. 3:6709(1982)所述, 使用全血並以高速離心將三顆前齒染斑。每顆齒乃各於含人全血之管中於 35℃ 下保溫。每天兩次, 連續三天, 將諸管以 2500 r p m 之速離心 20 分鐘。其後, 將牙齒以純水潤洗, 繼而轉移至含鮮血之管中, 並重覆化步驟另 3 天。照相前, 先將牙齒清洗及乾燥。

B. 煙草染斑

將三顆前齒置於含 10 m l 純水之吸濾瓶中, 再將十枝煙所得之煙霧(其濾嘴乃予移除)藉由弱泵抽作用而空吸至水中, 繼而令牙齒置於此含煙草霧之水中 24 小時, 再予清洗, 乾燥及照相。

C. 洗必太-茶染斑

於試管試驗中, 單獨使用洗必太並不能導致牙齒染斑, 然而於其它物質或食物成分, 諸如於茶之存在下則可。Addly et al. IRCS Medical Science 5:393(1977)。

將三顆前齒於 2% 洗必太葡糖酸塩溶液中保溫 2 小時, 以純水清洗, 而後於 100 m l 由 3 包各含 1 g 平常茶之茶包所得之茶液中保溫 30 分鐘。每天乃重覆整個步驟 5-6 次, 如此連續 3 天, 晚間則將牙齒於 2% 洗必太溶液中貯存。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(22)

2. 漂白過程

將變色之牙齒浸於含上述組成物之液態聚合物中1秒，而後含之乾燥不超過15分鐘（通常3-5分鐘即足夠），並於浸泡前及乾燥後稱重以測知過氧化脛之採收量。其後，於37℃下令牙齒浸於5ml 0.02M磷酸塩緩衝液（pH 6.8）中45分鐘。對照漂白實驗係於另一個變色牙齒上進行，此牙齒所浸之磷酸塩緩衝液乃含有放塗附上液態聚合物之牙齒上所採收之精確量之過氧化脛。

一天之治療係以三次連續漂白過程定義之。所有實驗均於第七天終止，即使於七天以前即完全漂白亦然。每次之每日治療後琺瑯質之色度/亮度則根據VITA Lumin® Vacuum色度指導系統（西德）估測。

結果及結論

牙齒照片乃示於圖1-5中，含1.25%（w/w）及3%（w/w）過氧化物之組成物於試管試驗內之釋出作用乃示於圖6中，表I略要表示過氧化物於液態聚合物組成物中之安定度。液態聚合物（含3%過氧化脛）對琺瑯質之漂白效應以乃可相比之過氧化脛溶液之漂白效應則示於表IV中。

實驗3

於試管試驗中之釋出作用及安定度

檢查過氧化物由液態聚合物薄膜（圖6）釋放至緩衝

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (23)
 液中之作用並不簡單，此乃因過氧化化合物易於溫水性溶液中分解所致。藉加入 0.4% (w/w) Dequest 2066 至溶液中可降低分解作用並獲得相當復收率之製劑。如同圖 6 所見，過氧化物乃於 30 分鐘期間由薄膜中釋出，而兩個測試濃度間之累積釋出率並無任何顯著變化。然而，明顯地，在較高過氧化物濃度下，薄膜較軟且較結稠，故較易於黏附至牙齒上。

於室溫下進行之安定度研究顯示 (表 I) 含過氧化物之液態聚合組成物於研究期間 (5 個月) 均保持安定。吾人需知，含過氧化物之產物通常需於 0 - 5 °C 下貯存。然而，雖然將漂白用之液態聚合物冷卻至此低溫之技術並不複雜，但本組成物之大優點為其可於室溫下貯存，如果旅行期間帶去工作，且必需使用時，則仍保持安定。如同說明所示，組成物之良好安定性為其主要優點之一。亦需使用適當之實驗室級玻璃容器及塗敷器以避免太多之重金屬雜質存在。

實例 4

緩衝過氧化物與過氧化物

溶液對牙齒漂白之效應之比較

所有實驗中，均進行漂用液態聚合物與過氧化物溶液之估測比較，3% 過氧化物組成物乃予使用，漂白用液態聚合物之效應與可相比之過氧化物溶液之效應間之顯著差異可由目測得知。差異中屬於較優良之液態聚合物 (其構

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(24)
成本發明之另一重要優點)可於三種染斑試驗模型進行4
及7天後明顯得知。

較精確之目測法及漂白效應之比較可藉使用色度/毫
度指導系統而對琺瑯質進行。如同表V所見,最佳之琺瑯
質漂白結果乃由液態聚合物塗至洗必太染斑性牙齒上獲得
。此牙齒之亮度乃增加1.5度及更多,然而過氧化物溶液
僅使琺瑯質亮度增加7度。而在血液及煙草模型方面,當
使用液態聚合物時,琺瑯質之亮度分別增加6及5度,比
較之下,當使用過氧化物溶液時,則只分別增加2及3度
。圖4及5展顯示以本發明之液態聚合物及以可相比之過
氧化物溶液治療後之牙冠(由右到右),其証實,當使用
漂白用液態聚合物時可明顯地增進牙冠之亮度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(25)

表 I I I

於室溫下貯存之漂白用液態聚合物中之過氧化物
安定度

| 貯存時間 (天) | 所發現之濃度，% | |
|-------------|----------|--------|
| | 產物 A * | 產物 B * |
| 0 | 1.33 | 1.13 |
| 3 | 1.33 | --- |
| 30 | --- | 3.02 |
| 100 | --- | 3.00 |
| 155 | 1.31 | --- |

*產物 A 理論上含有 1.25% 過氧化脲，而產物
B 含有 3.0% 過氧化脲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (26)

| 表 IV 使用含 3% 過氧化物之液態聚合物及可相比之過氧化物 溶液積對琺瑯質亮度之改善程度 | | | | | | |
|--|---------|-----|-------|-----|-------|-----|
| | 所用之變色模型 | | | | | |
| 治療 期間 | 煙草 | | 血液 | | 洗必太 | |
| (天數) | LP* | So1 | LP | So1 | LP | So1 |
| 0 | C1 | C1 | A3 | A3 | >C4 | >C4 |
| 1 | D2 | A2 | C1 | A3 | C1 | C4 |
| 2 | D2 | A2 | C1 | A3 | A2-C1 | A4 |
| 3 | A1 | A2 | C1 | C2 | A1 | A3 |
| 4 | B1 | A2 | A2-C1 | C2 | A1 | A3 |
| 5 | B1 | A2 | A2 | C2 | B1 | A3 |
| 6 | B1 | A2 | A2 | C2 | B1 | A3 |
| 7 | B1 | B2 | B3 | C2 | >B1 | A3 |

LP=3%含過氧化物之液態聚合物；
So1=裝戴於 LP 牙齒上之含等量過氧化物之溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(27)
亮度之降低順序：

B1..A1 B2..D2..A2..C1..C2..D4..A3..B3..A3.5..B4..C3..A4..C4.

實例 5

染斑牙齒於活體內之漂白作用 - 臨床研究

1. 研究設計

以雙盲研究來估測含不同濃度過氧化脲(3%及10% w/w)之兩種組成物。供臨床試驗所用之組成物乃示於表 V 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(28)

表 V

| 成分 | %(w/w) | (%w/w) |
|-----------------|--------|--------|
| 過氧化脲 | 3.00 | 10.00 |
| 乙底酸四鈉 (四水合物) | 0.10 | 0.10 |
| 經丙基纖維素 | 12.40 | 12.45 |
| 乙醇 | 60.00 | 54.75 |
| 純水 | 24.50 | 22.70 |

將二十九個病患隨意分成兩組。十五個人之前齒塗上表 v 之 3% UP 組成物，另 4 個人則塗上表 V 之 10% UP 組成物兩組採用液態聚合物每天三次達四星期。檢查則於首天 ($t = 0$) 及 1, 2 及 4 星期後進行，每一個時期之檢查，乃將每個病患之牙齒照相，並對染斑程度加以記分。記分法乃根羅賓 (Lobene) 外在牙齒染斑指數 (R.R. Lobene, J. Am. Dent. Assoc. 77:849-855(1968)) 進行，其乃將牙齒分為體區及齒齦區，並予估測每一者之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (29)
染斑面積及強度。面積乘上一區之強度分數，即得染斑指數分數，此代表染斑之嚴重度。

2. 統計分析

欲估測臨床之結果，乃進行兩種測試方法，

1. Paired Sample Wilcoxon Signed Rank test 係用以分析組內各種不同治療基間之分數差異。
2. 經 3% UP 及 10% UP 治療之組間之差異乃使用未配對試驗法進行。首先，Ansari-Bredley 試驗係測定彼等是否有同等之分散度。如果發現資料中樣品具有同等分散度，再使用 Wilcoxon Rank Sum Test (Mann-Whitney 試驗) 進行顯著之非參數試驗。

吾人需知，配對一樣品試驗係用於嚴重度記分上（羅賓染斑指數分數），而未配對之樣品試驗則用於使之正常化至基準線後之記分上。

3. 結果

表 V I 及 V I I 顯示平均之羅賓染斑指數分數（±標準偏差），其乃對兩組中之每個牙齒區進行研究。兩組染斑狀況嚴重度乃於第一星期及其之後觀察到顯著之下降。明顯地，每個星期（1, 2, 4）之分數及基準線之分數間之差異在統計上為顯著約（參見表），此外，牙齒體區在第 4 及第星期之顯著差異（10% - UP 組中之第 2 星

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(30)
期及第1星期間亦然)証實,時間延長,則治療更有效,且至少在體區中,4星期之研究期間即可有一致之下降現象。圖7及8,以及圖9及10(照片)証實每一組之染斑嚴重度之降低。組與組間並無特別差異,惟10%UP組之牙齒體區中之正常化分數與3%UP組者僅於第2星期有顯著差異除外。

結論為:

1. 當牙齒漂白用之液態聚合物係每日塗3次且塗1星期時,其已証實可極有效以供外在染斑之漂白,使用越久則效力增加。
2. 液態聚合物之漂白作用可於廣泛範圍之過氧化脲濃度(由最小濃度3%開始)下有效地進行

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (31)

表 VI

牙齒染斑於 3% 過氧化脲組中之嚴重度

| 時間, 星期. 齒齦區 | | | 於數星期後之組內差異之比較* | | | |
|-------------|-------|------|----------------|----|----|----|
| | 平均值 | S.D. | 0 | 1 | 2 | 4 |
| 0 | 10.69 | 8.84 | -- | HS | VS | S |
| 1 | 5.61 | 6.65 | -- | -- | NS | NS |
| 2 | 5.77 | 7.39 | -- | -- | -- | NS |
| 4 | 5.42 | 6.75 | -- | -- | -- | -- |
| 時間, 星期. 體區 | | | 於數星期後之組內差異之比較* | | | |
| | 平均值 | S.D. | 0 | 1 | 2 | 4 |
| 0 | 11.80 | 7.16 | -- | NS | HS | HS |
| 1 | 5.47 | 3.94 | -- | -- | NS | VS |
| 2 | 4.78 | 3.80 | -- | -- | -- | NS |
| 4 | 3.61 | 4.09 | -- | -- | -- | -- |

*每一組內之治療星期數間之差異乃使用 Wilcoxon Signed Rank 試驗 (雙尾試驗) 測定是否有顯著差異

統計顯著性 (S) 係以 $p < 0.05$ 為準。
極顯著之差異 (VS) 係指 $p < 0.01$ 時, 而高顯著性 (HS) 則指 $p < 0.001$ 時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明 (33)

表 VII

牙齒染斑於 10% 過氧化脲組中之嚴重度

| 時間, 星期. 齒齦區 | | | 於數星期後之組內差異之比較* | | | |
|-------------|-------|------|----------------|----|----|----|
| | 平均值 | S.D. | 0 | 1 | 2 | 4 |
| 0 | 13.69 | 9.42 | -- | VS | HZ | HS |
| 1 | 6.15 | 6.67 | -- | -- | NS | NS |
| 2 | 3.86 | 4.27 | -- | -- | -- | NS |
| 4 | 4.28 | 5.00 | -- | -- | -- | -- |

| 時間, 星期. 體區 | | | 於數星期後之組內差異之比較* | | | |
|------------|-------|------|----------------|----|----|----|
| | 平均值 | S.D. | 0 | 1 | 2 | 4 |
| 0 | 10.69 | 4.17 | -- | HS | HS | HS |
| 1 | 4.75 | 3.05 | -- | -- | VS | VS |
| 2 | 2.54 | 2.40 | -- | -- | -- | NS |
| 4 | 1.84 | 2.44 | -- | -- | -- | -- |

*每一組內之治療星期數間之差異乃使用 Wilcoxon Signed Rank 試驗 (雙尾試驗) 測定是否有顯著差異

統計顯著性 (S) 係以 $p < 0.05$ 為準。
極顯著之差異 (VS) 係指 $p < 0.01$ 時, 而高顯著性 (HS) 則指 $p < 0.001$ 時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(33)

如今已充分說明本發明，當然，熟知技藝者已知，使用廣泛且等範圍之濃度，參數等而不影響本發明精髓或範圍或任何其體現者均在本發明之範圍內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱:

牙齒漂白用及其他牙用之聚合物組成物

本發明係說明含有水溶性，低黏度纖維素聚合物，漂白劑及載色劑之單一貯存安定性液體聚合物組成物。亦說明此組成物在供牙齒漂白，齒斑，齒齦炎及其它對化學氧化劑產生反應之口腔及齒周膜疾病治療方面之用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱: Polymer composition for tooth bleaching and other dental uses thereof)

A unique storage stable liquid polymer composition is described containing a water-soluble, low viscosity cellulosic polymer, bleaching agent and vehicle. Also described are uses of this composition for the bleaching of teeth, treatment of dental plaque, gingivitis, and other oral and periodontal diseases that response to chemical oxidizing agents.

裝
打
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

附註：本案已向 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號：
以色列 1991.4.23 97930

六、申請專利範圍

附件一 (A) :

修正
補充

86年7月29日

第81106469號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國86年7月修正

1. 一種具安定性之緩釋型薄膜形成性液態聚合物之醫藥組成物，其於醫藥上或化妝上可接受的載劑中包含：

(a) 5 - 20% 重量之水溶性纖維素聚合物，選自羥丙基纖維素，羥丙基乙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，羥乙基纖維素，羥乙基甲基纖維素及羧甲基纖維素中；

(b) 1 - 15% 重量之醫藥上可接受的過氧化物；及

(c) 0.1 - 1% 重量之製藥上可接受性安定化添加劑，係選自乙底酸 (edetate) 鈣二鈉，乙底酸四鈉，第夫胺 (deferoxamine) 甲磺酸鹽及檸檬酸中。

2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中，該添加劑為乙底酸鈣二鈉。

3. 根據申請專利範圍第1項之醫藥物組成物，其中，該過氧化係選自過氧化氫，過氧化脲及過氧硼酸鈉單水合物中。

4. 根據申請專利範圍第3項之醫藥組成物，其中，該過氧化物為過氧化脲。

5. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥上或化妝上可接受的載劑乃由水，乙醇，及乙醇與水中所擇定。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

6. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之醫藥組成物，其中，該聚合物為經丙基纖維素。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之醫藥組成物，其含有 5 % w / w 至 15 % w / w 之經丙基纖維素。

8. 根據申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其含有 12.5 % w / w 經丙基纖維素。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其含有 12.5 % w / w 經丙基纖維素，3.00 % w / w 過氧化脲，0.15 % w / w 乙底酸鈣二鈉，60 % w / w 乙醇及加至 100 % w / w 純水。

10. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項和第 9 項中任一項之醫藥組成物，係用於外在漂白牙齒上，以該醫藥組成物局部塗至人類或動物之牙齒上。

11. 根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物，其係塗至牙齒上每日一至三次。

12. 根據申請專利範圍第 1 至 4 和第 9 項中任一項之醫藥組成物，係用於預防外在牙齒變色上，以該醫藥組成物局部塗至人類或動物之牙齒上。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之醫藥組成物，其係塗至牙齒上每星期一或兩次。

14. 根據申請專利範圍 1 至 4 項和第 9 項中任一項之醫藥組成物，其係用於內在漂白變色牙齒上，將該組成物置入人類或動物牙齒之牙髓室內。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

被置入牙髓室中並密封於其內。

16. 根據申請專利範圍第1至4項和第9項中任一項之醫藥組成物，其係用於治療齒齦炎，將該組成物局部塗至人類或動物之牙齒上。

17. 根據申請專利範圍第16項之醫藥組成物，其係塗至牙齒上每日一至三次。

18. 根據申請專利範圍第16項之醫藥組成物，其塗至牙齒上每星期一或二次。

19. 根據申請專利範圍1至4和第9項中任一項之醫藥組成物，其係用於除去齒斑上，將該組成物局部塗至人類或動物之牙齒上。

20. 根據申請專利範圍第19項之醫藥組成物，其係塗至牙齒上每日一至三次。

21. 根據申請專利範圍第19項之醫藥組成物，其係塗至牙齒上每星期一或二次。

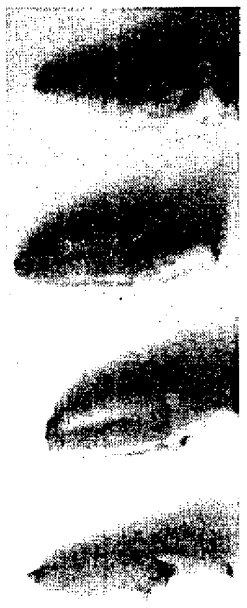
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

治療前

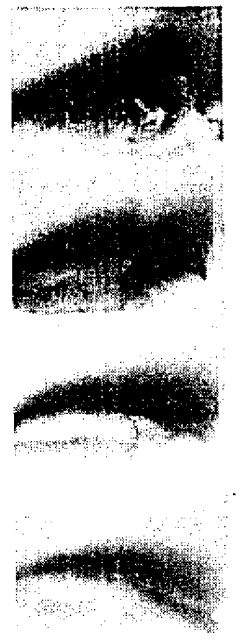
尼古丁之染斑



A B C D

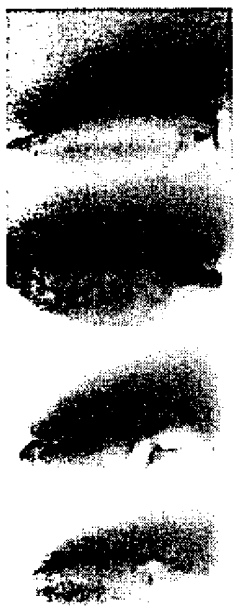
治療之第 7 天

尼古丁之染斑



A B C D

血液之染斑



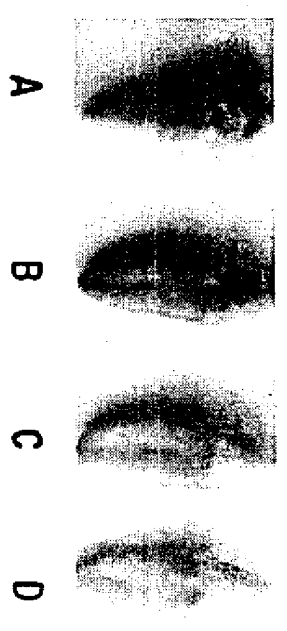
血液之染斑



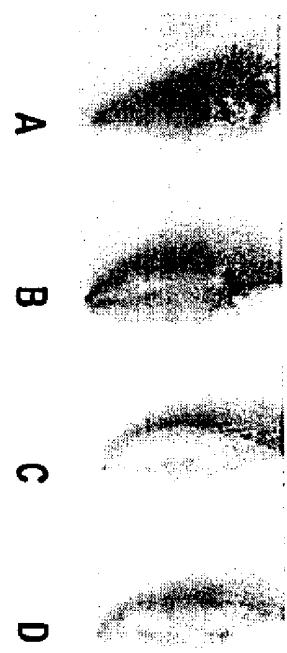
第 1A 圖

第 1B 圖

治療之第7天
尼古丁之染斑



治療之第4天
尼古丁之染斑



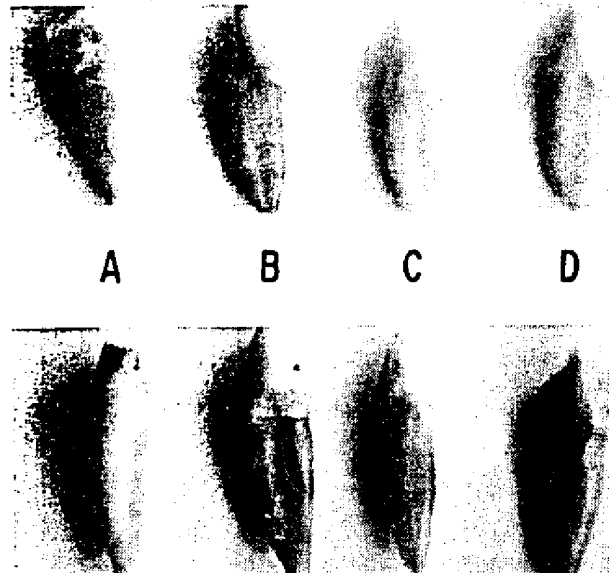
血液之染斑

第2A圖

血液之染斑

第2B圖

治療前
尼古丁之染斑



血液之染斑

第 2C 圖

第 3A 圖

治療前



A B C D

洗必太之染斑

第 3B 圖

治療之第 4 天



A B C D

洗必太之染斑

第 3C 圖

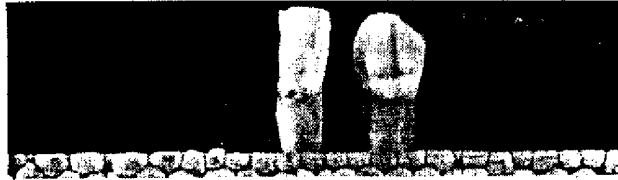
治療之第 7 天



A B C D

洗必太之染斑

治療前
血液之染斑



第4A圖

治療之第4天
血液之染斑



第4B圖

治療之第7天
血液之染斑



第4C圖

治療前
洗必太之染斑



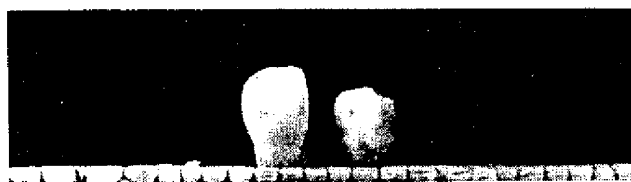
第 5A 圖

治療之第 4 天
洗必太之染斑

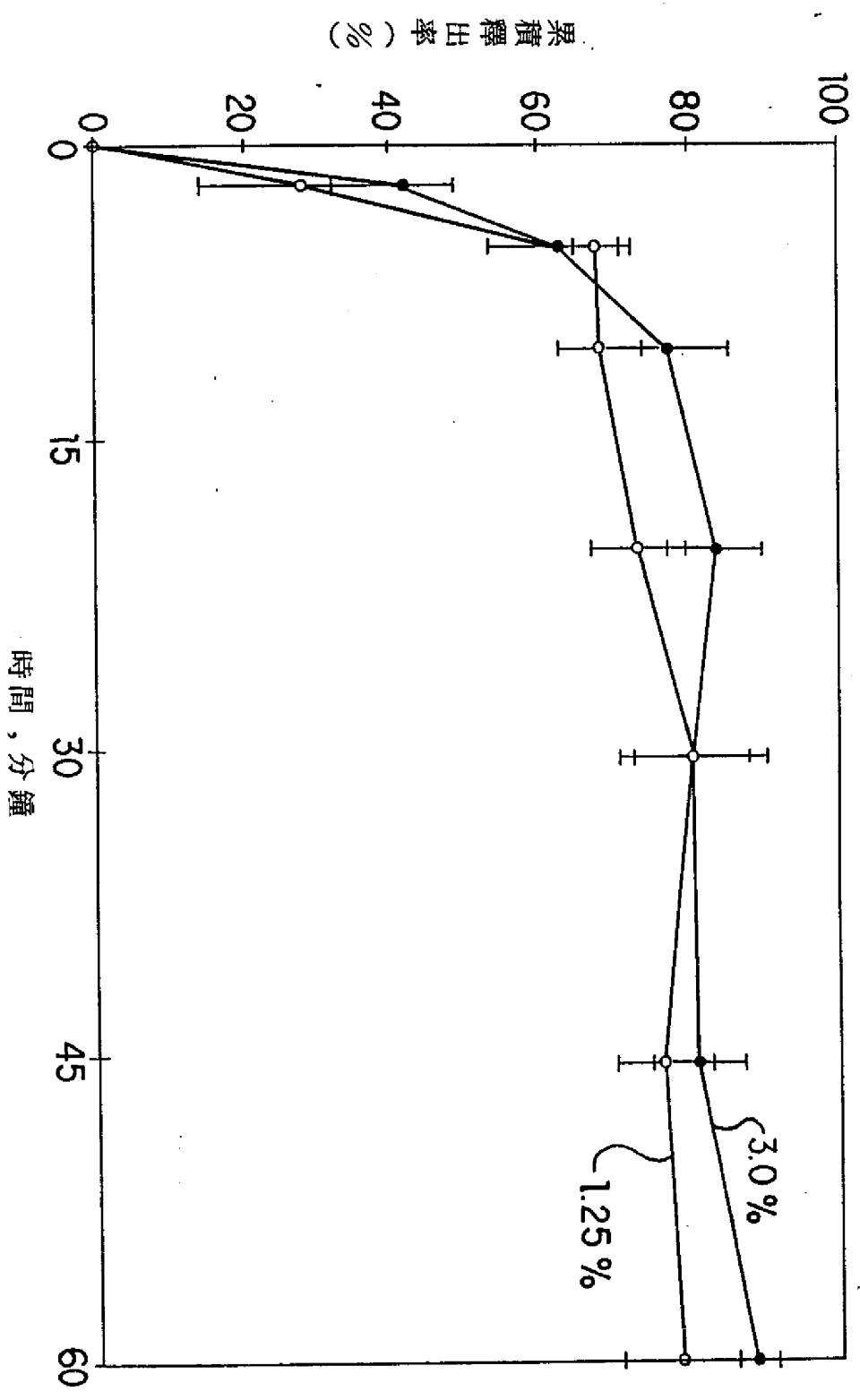


第 5B 圖

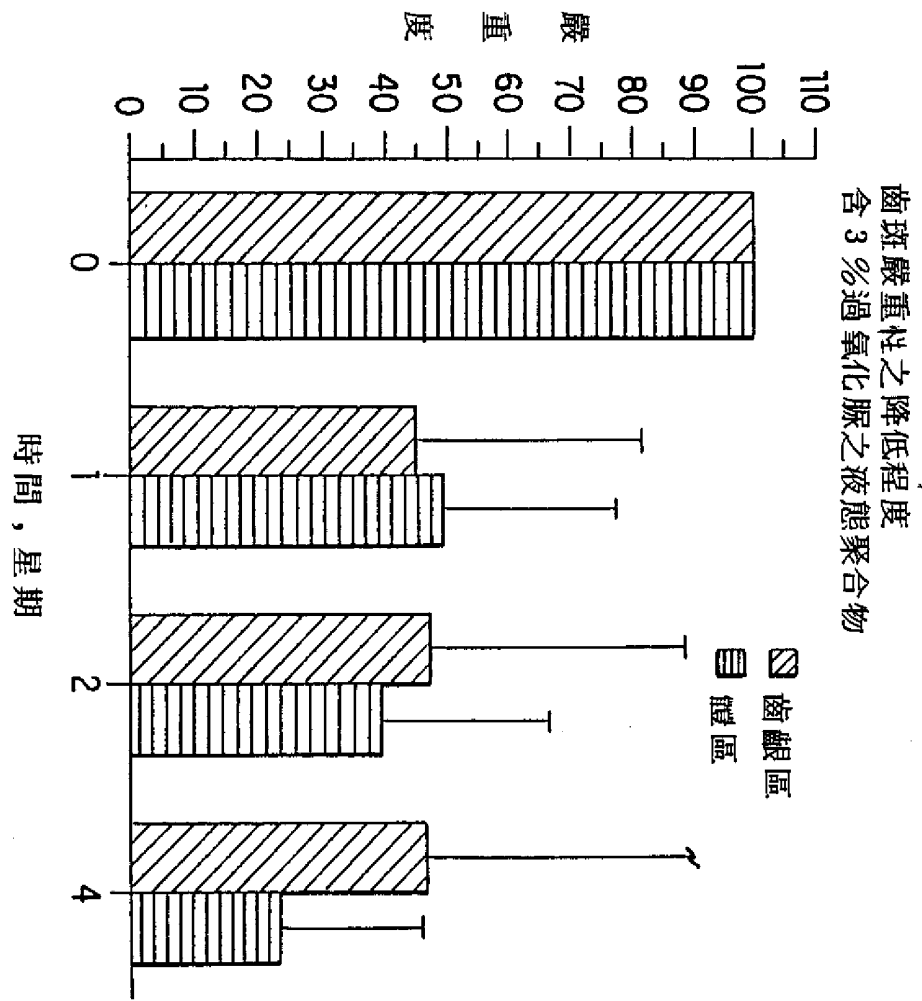
治療之第 7 天
洗必太之染斑



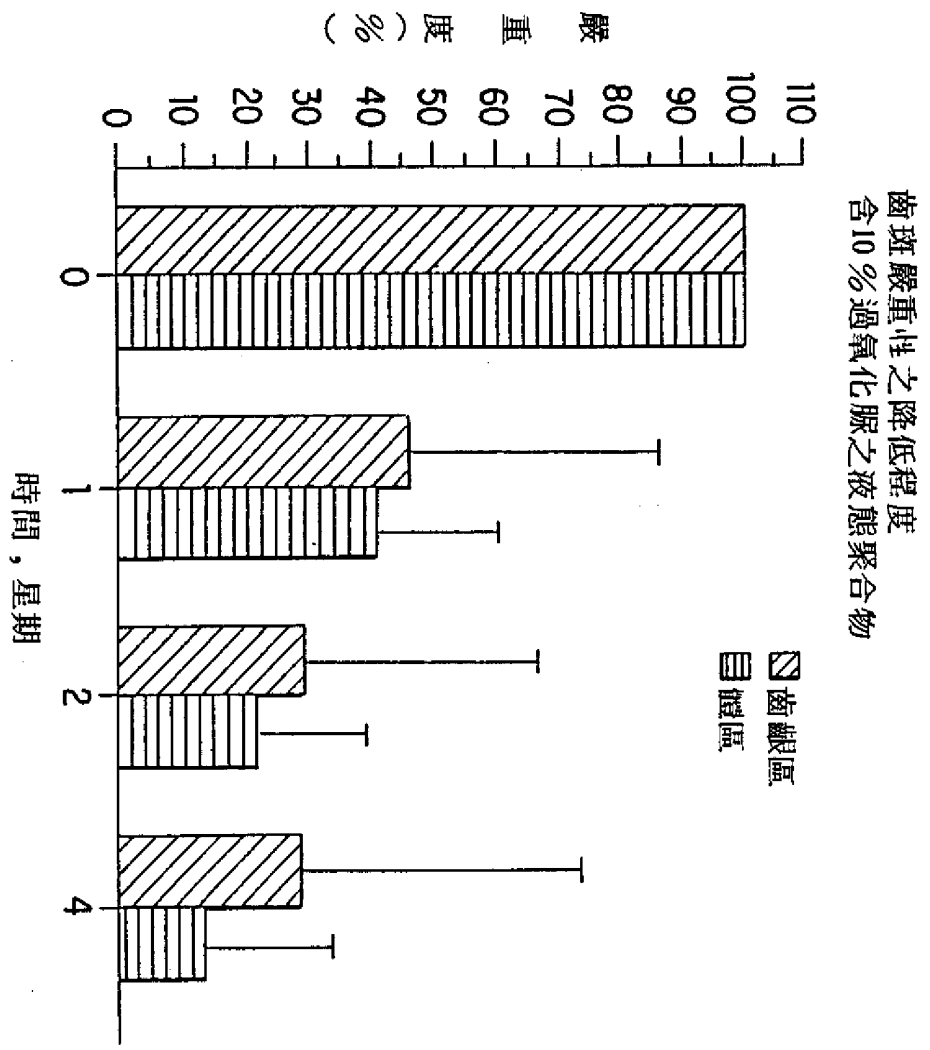
第 5C 圖



第 6 圖



第 7 圖

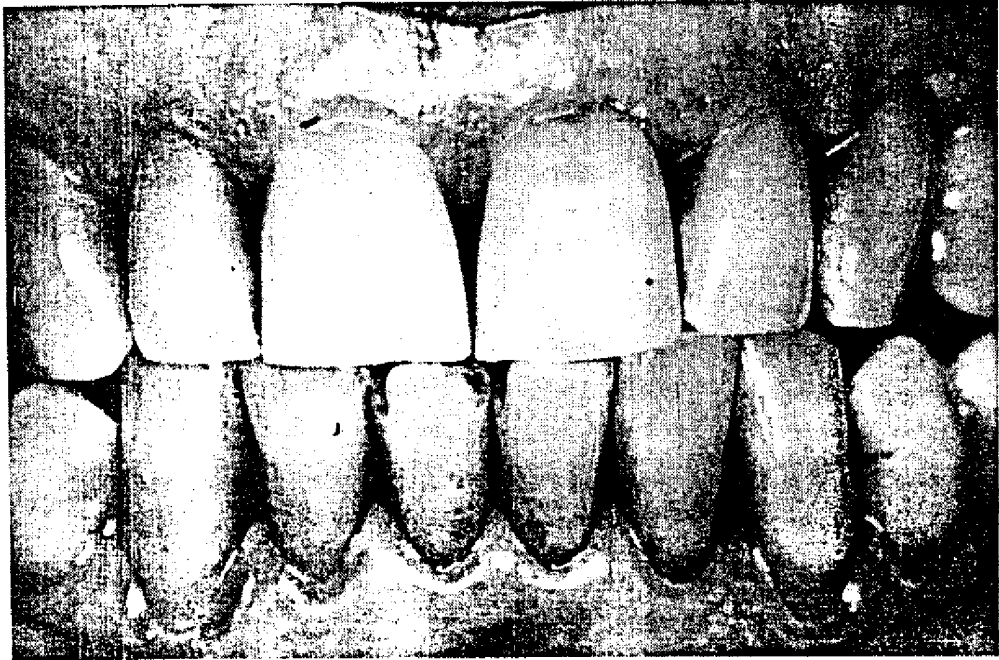


第 8 圖

436290

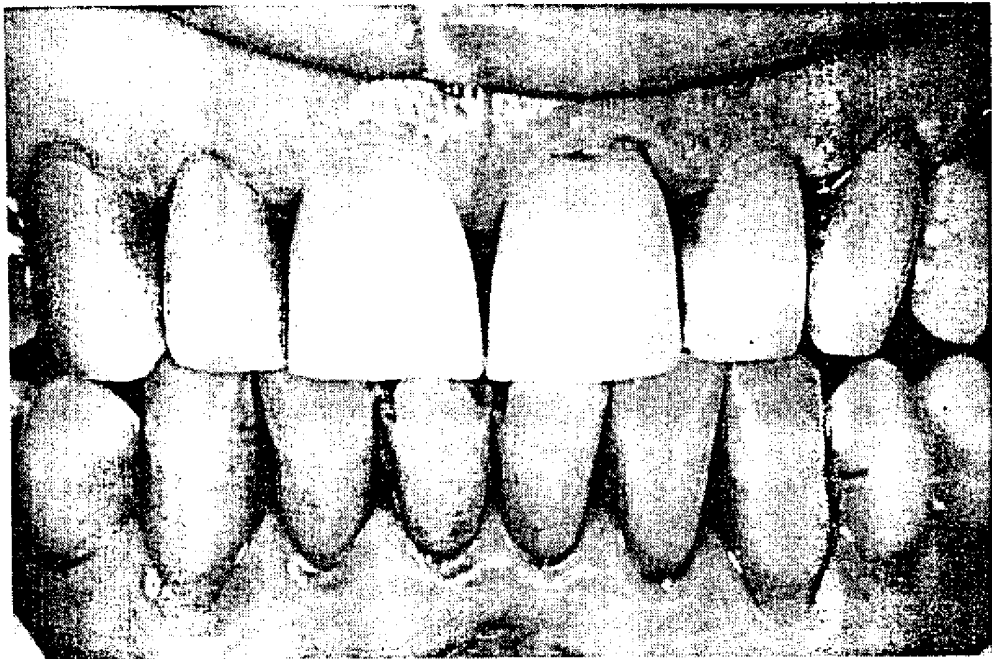
第 9A 圖

志願者



$t = 0$

第 9B 圖



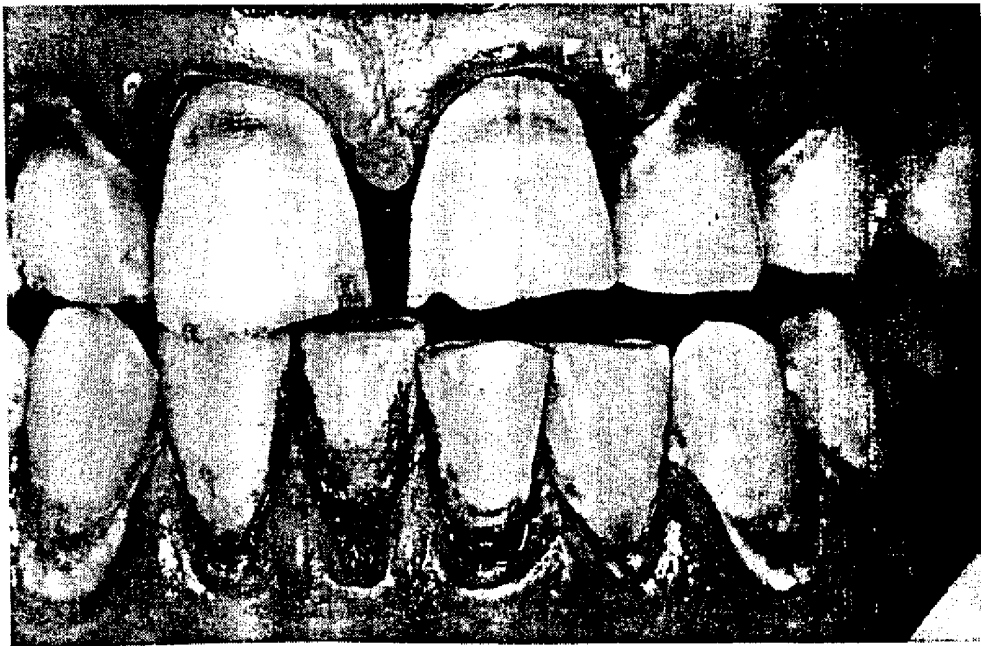
$t = 4$ 星期

志願者 第 10A 圖



$t = 0$

第 10B 圖



$t = 4$ 星期

六、申請專利範圍

附件一 (A) :

修正
補充

86年7月29日

第81106469號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國86年7月修正

1. 一種具安定性之緩釋型薄膜形成性液態聚合物之醫藥組成物，其於醫藥上或化妝上可接受的載劑中包含：

(a) 5 - 20% 重量之水溶性纖維素聚合物，選自羥丙基纖維素，羥丙基乙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，羥乙基纖維素，羥乙基甲基纖維素及羧甲基纖維素中；

(b) 1 - 15% 重量之醫藥上可接受的過氧化物；及

(c) 0.1 - 1% 重量之製藥上可接受性安定化添加劑，係選自乙底酸 (edetate) 鈣二鈉，乙底酸四鈉，第夫胺 (deferoxamine) 甲磺酸鹽及檸檬酸中。

2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中，該添加劑為乙底酸鈣二鈉。

3. 根據申請專利範圍第1項之醫藥物組成物，其中，該過氧化係選自過氧化氫，過氧化脲及過氧硼酸鈉單水合物中。

4. 根據申請專利範圍第3項之醫藥組成物，其中，該過氧化物為過氧化脲。

5. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥上或化妝上可接受的載劑乃由水，乙醇，及乙醇與水中所擇定。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線