

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

牙用組成物

DENTAL COMPOSITION

【技術領域】

相關申請案之相互參照

[0001]本申請案係一台灣專利申請案，其主張2013年2月14日所提出之共審查中的美國專利申請案序號13/767,173之優先權，其中該美國專利申請案係一部分接續申請案；然後，主張2007年1月31日所提出之共審查中的發明專利申請案序號11/701,210及公告為美國專利公告案號2007/0178220之優先權；然後，2008年1月23日所提出之共審查中的美國專利申請案序號12/018627，其然後主張2007年2月6日所提出之共審查中的美國暫時性專利申請案序號60/888,354，然後2007年2月27日所提出之共審查中的美國暫時性專利申請案序號60/891,849，然後2007年5月31日所提出之共審查中的美國暫時性專利申請案序號60/941,095之優先權。

發明領域

[0002]本新穎技術廣泛關於一化學領域，及更特別關於包含鈣及氟化物之牙用再礦化組成物。

【先前技術】

發明背景

[0003]牙齒礦物主要由羥磷灰石鈣， $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

組成，其可以陰離子諸如碳酸鹽或氟化物，及陽離子諸如鋅或鎂部分取代。牙齒礦物亦可包括非磷灰石的礦物相，諸如磷酸八鈣及碳酸鈣。

[0004] 牙齒脫落可由於齲齒而發生，其係一種多因子疾病，其中細菌性酸諸如乳酸產生次表面去礦化，其無法完全再礦化而產生進行性組織喪失及最終形成空腔。菌斑生物膜的存在為齲齒必要條件，及當容易發酵的碳水化合物諸如蔗糖之程度提昇一段延長時間時，產酸細菌諸如變種鏈球菌(*Streptococcus mutans*)可變成病原。

[0005] 甚至在沒有疾病時，可由於酸侵蝕及/或自然牙齒損磨發生牙齒硬組織損失；這些過程咸信協同地作用。牙齒硬組織曝露至酸造成去礦化，產生表面軟化及減低礦物密度。在正常生理條件下，已去礦物化的組織透過唾液的再礦化效應自修復。唾液關於鈣及磷酸鹽係過度飽和，及在健康個體中，唾液分泌物提供以洗掉酸刺激及提高pH，以便改變有利於礦物沈積的平衡。

[0006] 牙齒侵蝕(即，酸侵蝕或酸損磨)係一種牽涉去礦化的表面現象，及最終牙齒表面由酸完全溶解，其係非細菌起因。最通常來說，該酸將係飲食起因，諸如來自水果的檸檬酸或含二氧化碳飲料、來自可樂飲料的磷酸及諸如來自醬汁的醋酸。牙齒侵蝕亦可藉由與在胃中產生的鹽酸(HCl)重覆接觸而造成，其中該鹽酸可經由非自願性反應諸如胃食道逆流，或經由誘發性反應如可在食慾過旺患病中遭遇到而進入口腔。

[0007] 牙齒損磨(即，自然牙齒損磨)係由損耗及/或磨損造成。當牙齒表面彼此磨擦時發生損耗，呈二主體損磨形式。經常引人注目的實施例係在患有磨牙的患者中之觀察，其有施加力量係高的碾磨習性且具有加速損磨的特徵，特別在咬合面表面上。磨損典型由於三主體損磨發生及最常見的實施例係與以牙膏擦拭相關。在完全礦化的琺瑯質之情況中，由可商業購得的牙膏造成之損磨程度係最小及係些微或無臨床結果。但是，若琺瑯質已經藉由曝露至侵蝕刺激而去礦物化及軟化時，該琺瑯質變成更易受牙齒損磨影響。象牙質係比琺瑯質更軟，因此更易受損磨影響。具有曝露的象牙質之患者應該避免使用高研磨性牙膏，諸如以氧化鋁為主的那些。再次，象牙質藉由侵蝕刺激之軟化將增加組織對損磨之敏感性。

[0008] 象牙質係一種重要的組織，其活體內正常依位置而由琺瑯質或齒莖質覆蓋，即，各別為齒冠對齒根。象牙質具有比琺瑯質更高的有機物含量，及其結構特徵為存在有填充流體的管，其從象牙質-琺瑯質或象牙質-齒莖質接合之表面流至造牙本質細胞/牙髓界面。已廣泛認可的是，象牙質過敏性的起始點係關於在已曝露的管中之流體流改變(流體動力學理論)，此造成認為係位於接近造牙本質細胞/牙髓界面的機受器之刺激。未全部曝露的象牙質係敏感的，因為其通常以一塗抹層覆蓋；主要包含礦物及蛋白質的阻塞混合物係來自象牙質其自身，但是亦包括來自唾液的有機組分。隨者時間，該小管的腔可逐漸變成由礦化組

織阻塞。因應該牙髓之損傷或化學刺激的修復性象牙質之形成亦已充分文件化。然而，侵蝕刺激可移除該塗抹層及小管”栓塞”而造成象牙質的流體向外流動，使得象牙質更易受外部刺激影響，諸如熱、冷及壓力。如先前指示出，侵蝕刺激亦可使得象牙質表面更易受損磨影響。此外，當曝露的管之直徑增加時，象牙質過敏性惡化，及因為當在造牙本質細胞/牙髓界面之方向上前進時，該小管直徑增加，進行性象牙質損磨可導致過敏性增加，特別在象牙質損磨係快速的情況中。

[0009]透過侵蝕及/或酸主導性損磨之保護性琺瑯質層損失將曝露出下面的象牙質，因此係在象牙質過敏性之發展上的主要病因學因素。

[0010]已經主張伴隨著增加飲食酸的攝取及拋棄形式化的進餐次數，已經提高牙齒侵蝕及牙齒損磨之發生率。

[0011]鑑於此，除了齲齒之外，可幫助防止牙齒侵蝕及牙齒損磨的口部保健組成物將係優良的。

[0012]包含氟化物離子來源用於對抗齲齒的口部保健組成物已經已知有許多年。已知氟化物離子抑制可造成菌斑酸的菌斑細菌。亦已知氟化物離子會提高再礦化及減少牙齒琺瑯質之去礦化，因此強化牙齒琺瑯質不受酸刺激。

[0013]在更近幾年中，已亦出售包含氟化物離子來源用於對抗牙齒侵蝕的口部保健組成物。已經特別配製出某些牙膏組成物來最大化氟化物離子在該組成物中的效性及其由牙齒琺瑯質吸收二者，如此強化牙齒不受飲食及菌斑酸

刺激二者。已建議此牙膏合適地不包含鈣鹽。

[0014]已經嘗試藉由包含鈣及磷酸鹽離子來源來補充由已經存在於唾液中的此離子所提供之天然再礦化，來最大化氟化物離子在強化牙齒琺瑯質上的效力有許多年。

[0015]但是，一起配製氟化物離子來源與鈣(磷酸鹽)化合物係提供工藝挑戰，其中鈣離子與氟化物離子來源一起存在可造成不溶的氟化鈣析出，因此明顯減低氟化物在口部保健組成物中的效性。已經對此問題建議出多種解答，包括一起併入防成核劑或鹼金屬植酸鹽與鈣及氟化物離子，或藉由物理障礙成二相水性組成物或藉由在單相無水系統中配製成份來分離鈣化合物與氟化物離子來源。

[0016]已知包含約0.5至10重量%的 α -磷酸三鈣、磷酸四鈣或磷酸單鈣單水合物之抗齲再礦化凝膠、牙膏及牙粉係合適地以乾混合物呈現，其可藉由加入可包含其它含氟化物離子來源之組分的水再構成凝膠，如此防止鈣與氟化物離子過早反應。

[0017]某些口部保健組成物一起包含多種可部分溶於水的鈣鹽諸如硫酸鈣，與磷酸鹽及氟化物離子來源。此鈣鹽係藉由在單相無水系統中配製，或藉由物理障礙成二相水性組成物而與磷酸鹽及氟化物離子來源分離，直到使用。已建議該口部保健組成物較佳包含約0.05%至約15.0重量%，更佳為約0.10%至約10.0重量%的鈣鹽；約0.05%至約15.0重量%，更佳為約0.10至約10.0重量%的磷酸鹽；及約0.01%至約5.0%，更佳為約0.02%至約2.0重量%的氟化物

鹽。

[0018] 其它口部保健組成物包括低量(即，0.01至0.09重量%組成物)多種略微可溶的棒形奈米粒子鈣化合物，諸如羥磷灰石、氟磷灰石或氟化鈣。已建議此組成物亦可包含其它鈣化合物，其不需為奈米粒子，諸如甘油磷酸鈣，或含鈣研磨材料，諸如白堊、焦磷酸鈣或磷酸氫二鈣DI水合物。此組成物亦可包含氟化物離子來源，較佳的量為0.01至0.2重量%。

[0019] 有包含用以對抗牙齒侵蝕及/或牙齒損磨的氟化鈣奈米粒子之口部保健組成物。該氟化鈣奈米粒子可以該總組成物的0.001至20.0重量%之量存在，合適為0.01至10%，例如，該總組成物的0.1至5.0重量%。已描述該口部保健組成物可進一步包含一可溶的氟化物離子來源，其可以一提供25至3500 ppm，較佳為100至1500 ppm的氟化物離子之量呈現。

[0020] 在技藝中已知包含甘油磷酸鈣及0.08至7.6重量%的單氟磷酸鈉之抗生齲口腔生組成物，其中該單氟磷酸鈉及甘油磷酸鈣係以10：1至3：1之重量比率存在於該組成物中。

[0021] 此外，仍然有氟化物容易與鈣鍵結以形成氟化鈣而有效地從生物效性移除鈣及氟化物二者之電化學驅動的問題。本新穎技術解決此需求。

【發明內容】

發明概要

[0022]此外，在第一態樣中，本新穎技術提供一種包含氟化物鹽及未官能化的 β -磷酸三鈣之水性均相口部保健組成物，其特徵為該 β -磷酸三鈣係以對於該氟化物鹽部分呈催化性及氟化物穩定性的量存在。

[0023]不意欲由理論限制，咸信未官能化的 β -磷酸三鈣之催化量可在再礦化牙齒琺瑯質時作用為成核模板或種子，因此，與天然存在於唾液中的鈣及磷酸鹽離子一起提高氟化物的效力。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

[0024]為了促進了解新穎技術的原理之目的，現在將參照以圖形闡明的具體實例及將使用特定文字來描述其。然而，將要了解的是，因此想要不限制新穎技術的範圍，在所闡明的裝置中之此改變及進一步改質，及該新穎技術如在其中闡明的原理之此進一步應用係預期如將由熟習該新穎技術相關的技術者正常發生。

[0025]”水性均相製劑”意謂著該口部保健組成物包含水作為賦形劑及該口部保健組成物的全部成份係結合在一種混合物中；即，它們未以個別間隔分開或藉由無水載劑分開。

[0026]”呈催化性及氟化物穩定性的量”意謂著足以提高氟化物在強化牙齒琺瑯質不受酸刺激上之效力的量，但

不足以危及氟化物離子在該口部保健組成物中的長時間儲存穩定性。

[0027]現在已發現未官能化的 β -磷酸三鈣係與在水性均相口部保健組成物中的氟化物離子來源相容，其限制為該未官能化的 β -磷酸三鈣係以足夠低的量使用，相對於存在的氟化物離子量。

[0028]但是，將不需預計使用此相對於氟化物離子來源呈低量之未官能化的 β -磷酸三鈣會增進由已經存在於唾液中的鈣及磷酸鹽離子所提供之天然再礦化。

[0029]已進一步發現此低 β -磷酸三鈣量可提高氟化物在強化牙齒琺瑯質不受酸刺激上的效力。因此，本新穎技術係以下列雙發現為主，其中氟化物鹽可與未官能化的 β -磷酸三鈣一起在單相水性口部保健組成物中結合，只要 β -磷酸三鈣係以對於該氟化物鹽部分呈催化性及氟化物穩定性的量存在，如此提高氟化物效力但不失去該氟化物在該組成物中的長時間儲存穩定性。

[0030]在口部保健組成物中用以提高氟化物效力之相對於氟化物鹽之量所存在的 β -磷酸三鈣最小量，是可以利用下述方式決定之：將減少量的 β -磷酸三鈣加入至固定量的氟化物鹽並使用諸如顯示在實施例1及2中的表面微硬度測量之各種方法決定在強化牙齒琺瑯質上該口部保健組成物(含及不含 β -磷酸三鈣)之相對效力。

[0031]在口部保健組成物中在不損及氟化物安定性下相對於氟化物鹽之量所存在的 β -磷酸三鈣最大量，可藉由

下述方式決定：將增加量的 β -磷酸三鈣加入至固定量的氟化物鹽並使用如顯示在實施例3及4中之加速老化條件經時測量該可利用的氟化物位準。若該可利用的氟化物位準不少於應該存在的理論量之10%時，該組成物係視作具有可接受的氟化物穩定性。

[0032]合適的氟化物鹽係在該口部保健組成物中直接提供自由態氟化物離子的那些，諸如鹼金屬氟化物(例如，氟化鈉或鉀)或氟化亞錫。

[0033]從此定義排除的有間接提供自由態氟化物離子之鹽，諸如單氟磷酸鈉，其由在嘴中的唾液酵素水解而就地釋放出自由態氟化物。單氟磷酸鈉先前已使用在包含與自由態氟化物離子不相容的成份諸如鈣化合物中，特別在長時間儲存之水性口部保健組成物中。但是，本新穎技術避免使用此鹽之需求，反而已發現雅緻簡單配製 β -磷酸三鈣與直接提供自由態氟化物離子的鹽之方法。

[0034]較佳的氟化物鹽係氟化鈉。

[0035]該氟化物鹽通常以提供10至5000 ppm之量的氟化物離子存在，例如，25至3500 ppm，較佳為100至1500 ppm，例如，該組成物可包含0.1至0.5重量%氟化鈉，例如0.205重量%(相等於927 ppm氟化物離子)、0.2542重量%(相等於1150 ppm氟化物離子)或0.315重量%(相等於1426 ppm氟化物離子)。

[0036]”未官能化的 β -磷酸三鈣”意謂著不以描述在本申請案中的方式官能化之 β -磷酸三鈣。

[0037]該 β -磷酸三鈣合適地單獨或與氟磷灰石相關連使用。

[0038]合適量的 β -磷酸三鈣可根據在實施例中所描述的方法，藉由評估該口部保健組成物之氟化物穩定性及相對的氟化物效力容易地決定。

[0039]合適的是，存在於本新穎技術的口部保健組成物中之氟化物離子對總鈣離子的重量比率範圍係約2：1至100：1，合適地為2.5：1至50：1，更合適為3：1至40：1，較佳為3.5：1至30：1。

[0040]”總鈣離子”意謂著在該口部保健組成物中由該鈣化合物所提供的全部鈣離子，包括溶解及不溶解二者。

[0041]不像可包含溶化的鈣、磷酸鹽及氟化物離子之水性組成物，本新穎技術的組成物不需要及合適地不包括鹼金屬植酸鹽或防成核劑。

[0042]本新穎技術的組成物可進一步包含一或多種習知使用於口腔保健組成物的活性試劑，例如，消感劑、抗侵蝕劑、抗牙菌斑劑；抗結石劑、增白劑、口臭劑、消炎劑、抗氧化劑、抗黴菌或創傷癒合劑、或其至少二種之混合物。可包括一定程度的此等藥劑以提供想要的治療效應。

[0043]本新穎技術的組成物可包含一用以對抗象牙質過敏性的消感劑。該消感劑的實施例包括小管阻斷劑或神經消感劑及其混合物。合適的消感劑包括鋁鹽，諸如氯化鋁、醋酸鋁或硝酸鋁；或鉀鹽，諸如檸檬酸鉀、氯化鉀、碳酸氫鉀、葡萄糖酸鉀及特別是硝酸鉀。

[0044] 該鉀鹽的消感量通常在該總組成物的2至8重量%間，例如，可使用5重量%的硝酸鉀。

[0045] 本新穎技術的組成物可包含抗侵蝕劑，例如聚合的無機界面活性劑或亞錫、鋅或銅化合物。

[0046] 本新穎技術的組成物將包括適當配製的藥劑，諸如研磨材料、界面活性劑、增稠劑、保濕劑、調味劑、變甜劑、遮光或著色劑、防腐劑及水，其係選自於在用於此目的之口部保健組成物技藝中習知使用的那些。

[0047] 本新穎技術的組成物典型係配製成牙膏、藥霧、漱口水或凝膠形式。

[0048] 本新穎技術之組成物可藉由以適當的相對量、以任何方便的順序混合該等成份來製備，及若需要的話，調整pH以提供想要的值，例如5.5至9.0

[0049] 當該組成物係以水，以1：3之該組成物對水的重量比率漿體化時，測量pH。

[0050] 本新穎技術亦提供一種對抗牙齒侵蝕及/或牙齒損磨的方法，其包括將有效量如在上文中所定義的組成物施加至需要其之個體。

[0051] 本新穎技術亦提供一種對抗齒及/或根齲的方法，其包括將有效量如在上文中所定義的組成物施加至需要其之個體。

[0052] 本新穎技術亦提供一種對抗象牙質過敏性的方法，其包括將有效量如在上文中所定義的組成物施加至需要其之個體。

[0053]通常來說，本新穎技術係關於一種水性均相口部保健組成物，其包含一氟化物鹽及一催化及氟化物穩定量的 β -磷酸三鈣。該 β -磷酸三鈣係以足以增加氟化物離子在強化牙齒琺瑯質牙齒對抗酸刺激上的效力之量存在，然而其不明顯失去氟化物離子在該口部保健組成物中的長時間儲存穩定性。此組成物係使用來對抗(即，幫助防止、抑制及/或治療)牙齒侵蝕及/或牙齒損磨。此組成物係使用來對抗齒及/或根齦。此組成物係使用來對抗象牙質過敏性。

[0054]該新穎技術係藉由下列實施例進一步闡明。

實施例 1

20 天 pH 循環方法、表面及截面微硬度及琺瑯質氟化物吸收結果-試管內抗蛀牙研究

[0055]使用習知方法，在牛琺瑯質核心中產生白色斑點病灶，然後組織成下列群組(N=12)：

1.蒸餾水

2.1100 ppm F

3.1100 ppm F+98 ppm β -TCP

[0056]然後，讓這些群組接受再礦化/去礦化pH循環模型20天。該模型包括在上午分開1小時進行二次一分鐘處理時期，接著一次四小時乳酸-聚丙烯酸刺激，及最後在下午再二次一分鐘處理時期，每天給藥10天。在每天處理及酸刺激間，將樣品沈浸在人工唾液(AS)中。該處理係以蒸餾(DI)水(5毫升處理溶液：10毫升DI水)稀釋三倍。該處理及唾液事件係以300 rpm磁攪拌，同時該酸刺激係靜態。在每

次處理及酸刺激後，在放進AS前，該樣品係以DI水沖洗。每日使用四個新鮮處理料漿及新鮮酸溶液，在第三次處理後，每日更換一次人工唾液溶液。使用於酸刺激的溶液係與使用來製備初始白色斑點病灶者相同。

[0057]在20天循環後，檢查該琺瑯質樣品的維氏表面硬度(200克力，15秒採樣間隔時間)。維氏硬度數變化(ΔVHN)係測量如為在後與基線值間之差異($\Delta VHN = VHN_{\text{後}} - VHN_{\text{基}}$)。這些資料係顯現在表1中。

[0058]然後，檢查六個琺瑯質樣品的截面表面微硬度(CSMH)。對每個樣品製得一系列三條壓痕跑道：於10克力負載下，在樣品表面下，於12.5微米處；25克力，在25及37.5微米處；及50克力，於50，75，100，125及150微米處。然後，將Knoop壓痕長度轉換成Knoop硬度數(KHN)。然後，相對於健全琺瑯質的KHN，使用Simpson複合規則來計算相對病灶尺寸，以KHN平方根($\sqrt{KHN}$)乘以琺瑯質深度(微米)的單位計。這些資料係顯現在表2中。

[0059]對剩餘六個樣品測量琺瑯質氟化物吸收(EFU)，以每單位琺瑯質面積的微克氟化物(微克F/平方公分)之單位計。將該琺瑯質樣品沈浸在0.5毫升1N HClO_4 中及連續攪拌15秒。為了測量氟化物濃度，將0.25毫升的此蝕刻劑與0.25毫升1N NaOH 及0.5毫升TISAB II結合。磁攪拌此溶液，及使用氟離子特定的電極來測量自由態氟離子電位。然後，使用從以NaF製備之已知標準品所建構的氟化物電極校正曲線，將這些測量轉換成氟化物濃度。這些資料係顯

現在表3中。

[0060]使用 Kolmogorov-Smirnov 檢定與 $p=0.05$ 來分析微硬度及琺瑯質氟化物吸收的當量濃度資料。進行單向變異數分析(ANOVA)來檢定顯著差異，接著在95%信賴程度 ($p<0.05$)下比較檢定。

[0061]總而言之，將低程度 β -TCP加入至NaF溶液在白色斑點琺瑯質病灶中產生改良的表面及次表面利益。額外地，來自此新穎技術的再礦化利益可與氟化物吸收增加相關或不相關。

表面微硬度結果：

群組	VHN ⁰	VHN ²⁰	Δ VHN ²⁰
蒸餾水	35.8 (2.1)	35.8 (2.4)	0.0 (1.6)
1100 ppm F	35.6 (2.0)	115.7 (3.2)	84.2 (3.8)
1100 ppm F + 98 ppm β -TCP	35.6 (2.0)	165.0 (3.2)	128.9 (3.2)

表1.在經由20天循環模型循環後的表面微硬度結果之總整理。VHN⁰=平均基線維氏硬度數(VHN)及(SEM)(N=12)；VHN²⁰=在20天循環後之平均VHN(SEM)(N=12)； Δ VHN²⁰=在20天循環後，於平均VHN²⁰(SEM)(N=12)與VHN⁰間之差異。

CSMH 結果：

群組	ΔZ ($\sqrt{\text{KHN}} \cdot \text{微米}$)
蒸餾水	539.0 (27.4)
1100 ppm F	171.8 (24.6)
1100 ppm F + 98 ppm β -TCP	58.6 (23.5)

表2.在經由20天再礦化/去礦化模型循環後之截面微硬度(CSMH)的總整理。 $\Delta Z(\sqrt{\text{KHN}} \cdot \text{微米})$ =在20天循環後之平均(SEM)病灶尺寸(N=6)。

EFU結果：

群組	EFU (微克 F/平方公分)
蒸餾水	0.4 (0.0)
1100 ppm F	2.9 (0.3)
1100 ppm F + 98 ppm β -TCP	2.2 (0.3)

表3.在循環後，來自白色斑點病灶(N=6)之平均(SEM)琺瑯質氟化物吸收(EFU)結果的總整理。

實施例 2

20天pH循環方法、表面微硬度及琺瑯質氟化物吸收結果-試管內抗侵蝕研究

[0062]使用1%檸檬酸(pH=3.8)在牛琺瑯質核心中產生侵蝕病灶30分鐘，然後組織化成下列群組(N=12)：

1.蒸餾水

2.1100 ppm F

3.1100 ppm F+186 ppm β -TCP

[0063]然後，讓這些群組接受再礦化/去礦化pH循環模型20天。此模型包括三次二分鐘處理時期及五次二分鐘酸刺激時期。在這些事件間，將該樣品沈浸在人工唾液(AS)中。該處理以蒸餾(DI)水(5毫升處理溶液：10毫升DI水)稀釋三倍。該處理及AS系統以300 rpm磁攪拌，同時該酸刺激(0.3%檸檬酸，pH=3.8)係靜態。在每次處理及酸刺激後，該樣品在放入唾液混合物中之前以DI水沖洗，在第三次酸刺激後每日更換一次。

[0064]在20天循環後，檢查該琺瑯質樣品的維氏表面硬

度(200克力，15秒採樣間隔時間)。維氏硬度數變化(ΔVHN)係測量如為在後與基線值間之差異($\Delta VHN = VHN_{\text{後}} - VHN_{\text{基}}$)。這些資料係顯現在表4中。

[0065]測量琺瑯質氟化物吸收，以每單位琺瑯質面積的微克氟化物(微克F/平方公分)單位計。將六個琺瑯質樣品沈浸在0.5毫升1N $HClO_4$ 中及連續攪拌15秒。為了測量氟化物濃度，將0.25毫升此蝕刻劑與0.25毫升1N $NaOH$ 及0.5毫升TISAB II結合。磁攪拌此溶液，及使用氟離子特定的電極來測量自由態氟離子電位。使用從以NaF製備的已知標準品建構之氟化物電極校正曲線將這些測量轉換成氟化物濃度。這些資料係顯現在表5中。

[0066]使用Kolmogorov-Smirnov檢定與 $p=0.05$ 來分析微硬度及琺瑯質氟化物吸收的當量濃度資料。進行單向變異數分析(ANOVA)來檢定顯著差異，接著在95%信賴程度($p<0.05$)下比較檢定。

表面微硬度結果：

群組	VHN^0	VHN^{20}	ΔVHN^{20}
蒸餾水	214.6 (2.6)	264.2 (3.3)	49.2 (4.4)
1100 ppm F	214.5 (2.6)	281.5 (3.7)	67.7 (2.8)
1100 ppm F + 186 ppm β -TCP	214.7 (2.5)	303.9 (3.4)	89.3 (4.2)

表4.在經由抗侵蝕再礦化/去礦化模型持續循環20天後，表面微硬度結果的總整理。

VHN^0 =平均基線維氏硬度數(VHN)及(SEM)(N=12)；

VHN^{20} =在20天循環後之平均VHN(SEM)(N=12)；

ΔVHN^{20} =在20天循環後，於平均 VHN^{20} (SEM)(N=12)與 VHN^0 間之差異。

琺瑯質氟化物吸收結果：

群組	EFU (微克 F/平方公分)
蒸餾水	2.7 (0.2)
1100 ppm F	3.2 (0.1)
1100 ppm F + 186 ppm β -TCP	3.7 (0.0)

表5.在經由抗侵蝕再礦化/去礦化模型持續循環20天後，來自侵蝕的琺瑯質(N=6)之平均(SEM)琺瑯質氟化物吸收(EFU)結果的總整理。

[0067]總而言之，將低程度 β -TCP加入至NaF溶液產生改良的表面利益，包括在侵蝕的琺瑯質中之微硬度及氟化物吸收。

實施例3氟化物穩定性

[0068]氟化物效性係以一式三份對氟化物加上 β -TCP來測量。製備0.24%NaF(1100 ppm F⁻)加上 β -TCP之溶液/懸浮液及貯存在40°C的提昇條件下32天。使用氟化物敏感的電極及Accumet AR雙通道pH計量器進行測量。以與樣品體積(例如，5毫升)呈1：1的比率加入TISAB II離子強度調整劑，及標準品係及測量以產生校正曲線。根據校正曲線決定將毫伏特轉換成ppm及資料係顯現在表6中。

系統	% NaF	理論[F ⁻]	測量[F ⁻] (平均± SD)	1100 ppm F 對照的 %
蒸餾水	0.0	0 ppm	0.2 ± 0.0 ppm	0.0 %
1100 ppm F	0.24%	1100 ppm	1101.9 ± 0.0 ppm	100.0 %
1100 ppm F + 98 ppm β-TCP	0.24%	1100 ppm	1077.6 ± 2.4 ppm	97.8 %
1100 ppm F + 186 ppm β-TCP	0.24%	1100 ppm	1089.0 ± 7.4 ppm	98.8 %

表 6.在 40°C 下於氟化鈉水溶液中 32 天之加速老化條件後的氟化物相容性。

實施例 4

具有低程度 CaP 系統的 30、60 及 90 天氟化物穩定性方法：

[0069]以一式三份對氟化物加上 β-TCP 組合測量氟化物效性。製備 0.05%NaF(225 ppm F⁻)加上 β-TCP 之溶液/懸浮液及在 40°C 的提昇條件下貯存 30、60 及 90 天。使用氟化物敏感的電極及 Accumet AR 雙通道 pH 計量器進行測量。以 1：1 與樣品體積(例如，5 毫升)之比率加入 TISAB II 離子強度調整劑，及標準品係及測量以產生校正曲線。根據校正曲線決定將毫伏特轉換成 ppm 及資料係顯現在表 7、8 及 9 中。

			在 30 天加速老化後之有效的氟化物濃度[F ⁻](以 ppm±標準偏差計)(以一式三份測量)：					
化合物	MW (克/莫耳)	% Ca	5 ppm [Ca]	15 ppm [Ca]	25 ppm [Ca]	40 ppm [Ca]	50 ppm [Ca]	60 ppm [Ca]
NaF	42.0	0.0	221.2 (0.5)					
β-TCP	310.2	38.7	209.8 (0.5)	212.4 (0.5)	210.7 (0.5)	209.2 (0.9)	213.3 (1.0)	214.5 (0.0)

表 7.在 40°C 下 30 天之氟化物穩定性資料。

			在60天加速老化後之有效的氟化物濃度[F ⁻](以ppm±標準偏差計)(以一式三份測量)：					
化合物	MW (克/莫耳)	% Ca	5 ppm [Ca]	15 ppm [Ca]	25 ppm [Ca]	40 ppm [Ca]	50 ppm [Ca]	60 ppm [Ca]
NaF	42.0	0.0	225.4 (0.9)					
β-TCP	310.2	38.7	207.7 (0.0)	208.2 (1.3)	207.1 (1.3)	209.1 (1.3)	210.2 (0.9)	209.1 (0.5)

表8.在40℃下60天的氟化物穩定性資料。

			在90天加速老化後之有效的氟化物濃度[F ⁻](以ppm±標準偏差計)(以一式三份測量)：					
化合物	MW (克/莫耳)	% Ca	5 ppm [Ca]	15 ppm [Ca]	25 ppm [Ca]	40 ppm [Ca]	50 ppm [Ca]	60 ppm [Ca]
NaF	42.0	0.0	226.5 (0.9)					
β-TCP	310.2	38.7	207.7 (0.5)	207.2 (0.5)	206.3 (1.0)	206.6 (0.8)	207.4 (0.0)	205.2 (0.5)

表9.在40℃下90天的氟化物穩定性資料。

[0070]在30、60及90天時，可接受的氟化物程度應該位於理論的10%內。在考慮到所評估的最大範圍(5 ppm Ca至60 ppm Ca)時，β-TCP在所測試的鈣濃度範圍內提供足夠效性。

[0071]β-TCP在5 ppm鈣離子程度下對以225 ppm呈現之氟化物提供好的穩定性，此代表45：1的氟離子對鈣離子比率。

[0072]β-TCP在15 ppm鈣離子程度下對以225 ppm呈現之氟化物提供好的穩定性，此代表15：1的氟離子對鈣離子比率。

[0073] β -TCP在25 ppm鈣離子程度下對以225 ppm呈現之氟化物提供好的穩定性，此代表9：1的氟離子對鈣離子比率。

[0074] β -TCP在40 ppm鈣離子程度下對以225 ppm呈現之氟化物提供好的穩定性，此代表5.625：1的氟離子對鈣離子比率。

[0075] β -TCP在50 ppm鈣離子程度下對以225 ppm呈現之氟化物提供好的穩定性，此代表4.5：1的氟離子對鈣離子比率。

[0076] β -TCP在60 ppm鈣離子程度下對以225 ppm呈現之氟化物提供好的穩定性，此代表3.75：1的氟離子對鈣離子比率。

[0077] 雖然已經在圖形及前述描述中詳細地闡明及描述出該新穎技術，其欲視為闡明及非為限制特徵。要了解已經在前述專利說明書中顯示及描述出滿足最好模式及可實施性需求的具體實例。要了解一般技藝人士可容易地對上述具體實例製得近乎無限數目之無實質改變及改質，及嘗試在本專利說明書中描述出此等具體實例的全部變化將係不切實際。此外，要了解想要保護在新穎技術的精神內之全部改變及改質。

【符號說明】

(無)

發明摘要

※ 申請案號：103104738

※ 申請日：103. 2. 13

※ IPC 分類：A61K 8/21 (2006.01)

A61K 8/55 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

牙用組成物

DENTAL COMPOSITION

【中文】

一種包含氟化物鹽及未官能化的 β -磷酸三鈣之水性均相口部保健組成物，其特徵為該 β -磷酸三鈣係以對於該氟化物鹽部分呈催化性及氟化物穩定性的量存在。此組成物係使用來對抗齲齒、牙齒侵蝕及/或牙齒損磨。

【英文】

Aqueous homogeneous oral care compositions including a fluoride salt and unfunctionalised β -tricalcium phosphate, characterised in that β -tricalcium phosphate is present in a catalytic and fluoride-stable amount relative to the fluoride salt. Such compositions are of use in combating dental caries, dental erosion and/or tooth wear.

申請專利範圍

公告本

107年1月4日修正本

1. 一種水性口部保健組成物，其包含：
一氟化物鹽部分；及
一未官能化的 β -磷酸三鈣部分；
其中該 β -磷酸三鈣部分係以對於該氟化物鹽部分
呈催化性及氟化物穩定性的量存在。
2. 如請求項1之組成物，其中該氟化物鹽部分係選自於包括鹼金屬氟化物、氟化亞錫及其組合之群組。
3. 如請求項2之組成物，其中該氟化物鹽部分係氟化鈉。
4. 如請求項1至3之任何一項的組成物，其中該氟化物鹽部分及該 β -磷酸三鈣部分定義出一氟化物離子對總鈣離子的重量比率，及其中該重量比率範圍在數值上係約2：1至約100：1。
5. 如請求項4之組成物，其中該氟化物離子對總鈣離子的重量比率範圍係2.5：1至50：1。
6. 如請求項4之組成物，其中該氟化物離子對總鈣離子的重量比率範圍係3：1至40：1。
7. 如請求項4之組成物，其中該氟化物離子對總鈣離子的重量比率範圍係3.5：1至30：1。
8. 如請求項1之組成物，其進一步包含一氟磷灰石部分。
9. 如請求項1之組成物，其進一步包含一消感劑。
10. 如請求項9之組成物，其中該消感劑係選自於包括鋇鹽、鉀鹽及其組合之群組。

第 103104738 號專利申請案申請專利範圍替換本 修正日期：107.1.4

11. 如請求項1之組成物，其進一步包含一抗侵蝕劑。
12. 如請求項11之組成物，其中該抗侵蝕劑係選自於下列群組，包括：研磨材料、界面活性劑、增稠劑、保濕劑、調味劑、變甜劑、遮光劑、著色劑、防腐劑及其組合。
13. 如請求項1之組成物，其進一步包含一基質材料，其中該基質材料係選自於包括牙膏、藥霧、漱口水、凝膠及其組合之群組。
14. 一種用以增加氟化物離子在強化牙齒琺瑯質中的效力之組成物，其包含：
第一量的水；
第二量的氟化物鹽，其係分散在該水中；及
第三量未官能化的 β -磷酸三鈣，其係分散在該水中；
其中該第一量係實質上大於該第二及第三量；及
其中該第二量係實質上大於該第三量。
15. 如請求項14之組成物，其中該第二量的氟化物鹽及該第三量之未官能化的 β -磷酸三鈣係溶解在該第一量的水中。