



(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 I374753B1

(45)公告日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：098103765

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl. : *A61K8/04 (2006.01)* *A61K8/20 (2006.01)*
A61K8/36 (2006.01) *A61K8/55 (2006.01)*
A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/08 美國 61/027,432
 2008/02/08 美國 61/027,431
 2008/02/08 美國 61/027,420
 2008/02/08 美國 61/027,435
 2008/02/09 美國 61/027,442
 2008/02/09 美國 61/027,444

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

(72)發明人：科莉 瑞尼希 KOHLI, RAJNISH (GB)；羅賓森 理查 ROBINSON, RICHARD
 SCOTT (US)；蘇利文 理查 SULLIVAN, RICHARD J. (US)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

(56)參考文獻：

US 5989525A

US 6372198B1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

口腔保健產品及其使用方法與製造 (二)

ORAL CARE PRODUCT AND METHODS OF USE AND MANUFACTURE THEREOF

(57)摘要

此發明係關於含有一有效量之自由或鹽型鹼性胺基酸和水溶性鈣鹽的口腔保健組成物，以及係關於使用和製造此類組成物的方法。

This invention relates to oral care compositions comprising an effective amount of a basic amino acid in free or salt form, together with a soluble calcium salt, and to methods of using and of making such compositions.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

此專利申請案聲稱擁有 2008 年 2 月 9 日提出之美國專利申請案號 61/027,444 的權利以及 2008 年 2 月 9 日提出之美國專利申請案號 61/027,442 及 2008 年 2 月 8 日提出之美國專利申請案號 61/027,432；61/027,431；61/027,420 和 61/027,435 的權利，藉由引述將其申請內容全部併入於此。

此本發明係關於含有自由或鹽型鹼性胺基酸和一或多種可溶性鈣鹽的口腔保健組成物，以及關於這些組成物的使用和製造方法。

【先前技術】

已建議使用精胺酸和其他鹼性胺基酸於口腔保健以及認為其在對抗齲齒形成和牙齒敏感具有顯著效益。結合這些鹼性胺基酸與具有口腔保健效益的礦物質例如氟和鈣可形成具有長期可接受穩定性的口腔保健產品，然而，仍存在許多困難度。明確而言，該鹼性胺基酸可能升高 pH 值而易於使與氟離子反應以形成不溶性沈澱物的鈣離子產生解離。此外，較高的 pH 較易造成刺激性。然而，在中性或酸性 pH 時，利用精胺酸重碳酸鹽的系統(較佳技術)可能釋出二氧化碳而導致容器的膨脹和爆裂。此外，由於精胺酸可形成低齒面親和力的不溶性精胺酸-鈣複合物而預期降低 pH 至中性或酸性條件將降低其形成效率，以及甚者該 pH 的降低將減少對口腔內緩衝性生齲乳酸形成的任何效應。最後，當可溶性鈣鹽與精胺酸或氟化

物較易形成不溶性沈澱物時，低溶性鹽類例如碳酸鈣和磷酸鈣易使配製物產生沈澱而較不適合用於例如漱口液的液體口腔保健配製物。

部分由於這些未解決的配製物障礙及部分由於精胺酸在技術中被視為氟化物的替代物而非共同作用，因此口腔保健產品內不需同時含有精胺酸和氟化物。市售精胺酸為主的牙膏例如 ProClude[®]和 DenClude[®]含有精胺酸重碳酸鹽和碳酸鈣，但不含有氟化物。

因此亟需一種能提供鹼性胺基酸以及有效傳遞有益礦物質例如氟和鈣的適當口腔保健產品。

【發明內容】

發明之概述

目前已驚奇地發現鹼性胺基酸例如精胺酸可穩定而有效地結合可溶性鈣鹽例如鈣鹽和羧酸鹽。

本發明因此包括可有效抑制或減少牙垢的積聚、降低產酸(致齲菌)菌的濃度、牙齒再礦化及抑制或減少齒齦炎的口腔保健組成物及其使用方法。本發明亦包括可清潔口腔的組成物和方法以及提供促進口腔衛生及/或包括心血管健康之身體健康，例如藉由減少經由口腔組織造成全身性感染可能性的改良方法。

本發明因此包括一種口腔保健組成物(本發明組成物)例如潔齒劑，其含有：

- i. 有效量的自由或鹽型鹼性胺基酸例如精胺酸；
- ii. 選自甘油磷酸鈣及可溶性羧酸鹽的有效量可溶性鈣

鹽，例如選自檸檬酸鈣、蘋果酸鈣、乳酸鈣、甲酸鈣、富馬酸鈣、葡萄糖酸鈣、乳酸葡萄糖酸鈣、天門冬胺酸鈣和丙酸鈣；及其混合物。

本發明進一步選擇性地含有氟化物源，其中該氟化物係共價鍵地結合至如氟磷酸鹽的另一原子，例如單氟磷酸鈉。

在特定具體實施例中，本發明組成物係潔齒劑的型式，例如含有選自一或多種水；磨料(包括難溶性鈣鹽例如碳酸鈣、磷酸鈣或氯化鈣)；表面活性劑；發泡劑；維生素；聚合物；酵素；濕潤劑；增稠劑；抗微生物劑；防腐劑；調味劑；著色劑；及/或其組合的附加成分。在潔齒劑配製物中，該可溶性鈣鹽的含量可為例如約 0.1 至約 10%，例如約 1 至約 3%。

在其他具體實施例中，本發明組成物係漱口液的型式，例如含有選自一或多種水；表面活性劑；溶劑；維生素；礦物質；聚合物；酵素；濕潤劑；增稠劑；抗微生物劑；防腐劑；調味劑；著色劑；及/或其組合的附加成分。在漱口液配製物中，該可溶性鈣鹽的含量可為例如約 0.001 至約 2%，例如從約 0.01 至約 1%。

在不侷泥於特定理論之下，已認為精胺酸有益效應的重要因素為精胺酸和其他鹼性胺基酸可被某些非生齲齒類型細菌例如血鏈球菌(*S. sanguis*)所代謝以及其將與口腔內牙齒的生齲齒菌例如變異鏈球菌(*S. mutans*)產生競爭作用。精胺酸溶解菌能利用精胺酸和其他鹼性胺基酸產生氨而上升環境 pH，同時齲齒菌則將糖代謝成乳酸而降低牙斑 pH 和使牙齒去礦

化，最後造成齲齒。已認為在一段時間內定期使用本發明組成物可相對增加精胺酸溶解菌及相對降低致齲齒菌而導致較高的牙垢 pH、有效免疫牙齒對抗致齲齒菌及其有害效應。已認為此 pH 升高效應可被機械式地與氟化物對促進再礦化及強化牙齒琺瑯質的效應相分離及互補。

然而，不管何種正確機制已驚奇地發現根據本發明特定具體實施例的口腔保健產品內摻混鈣、氟和鹼性胺基酸例如精胺酸可產生超過和性質上不同於分別利用含有效量各化合物之組成物所觀察促進再礦化、修補齲齒前病變和增進口腔衛生的未預期效益。此外亦已發現此作用可藉由加入作為幫助充填牙本質內琺瑯質和微管之微裂縫的小顆粒磨料而被進一步加強。

亦已驚奇地發現鹼性胺基酸滲合陰離子表面活性劑可減少細菌附著至牙齒表面。該鹼性胺基酸與陰離子表面活性劑亦可實質上加強難溶活性劑例如抗微生物劑如三氯沙的可溶性、釋放、傳遞、沈澱和有效性。

本發明因此進一步包括有效應用於口腔例如以牙刷施予上述組成物以(i) 減少或抑制蛀牙；(ii) 減少、修補或抑制琺瑯質的齲齒前病變例如藉由定量光激發螢光技術(QLF)或電齲齒測量法(ECM)的測定；(iii) 減少或抑制牙齒的去礦化及促進再礦化；(iv) 減少牙齒過敏性；(v) 減少或抑制齒齦炎；(vi) 促進口腔內潰瘍或傷口的癒合；(vii) 降低產酸菌的濃度；(viii) 增加精胺酸溶解菌的相對濃度；(ix) 抑制口腔內微生物生物膜的形成；(x) 吃甜食之後上升及/或維持牙垢 pH 在至少 pH 5.5 的程度；(xi) 減少牙垢的積聚；(xii) 治療、緩和或減少口乾

症；(xiii) 清潔牙齒和口腔；(xiv) 減少腐蝕；(xv) 潔白牙齒；(xvi) 免疫牙齒對抗致齲菌；及/或(xvii) 促進包括心血管的身體健康，例如藉由降低經由口腔組織全身性感染的可能性。

發明之詳細說明

本發明因此包括一種口腔保健組成物(組成物 1.0)：

- i. 有效量的游離或鹽型鹼性胺基酸；
- ii. 選自甘油磷酸鈣和可溶性羧酸鹽及其混合物的有效量可溶性鈣鹽。

本發明進一步選擇性地含有氟化物源，其中該氟化物係共價鍵地結合至如氟磷酸鹽的另一原子，例如單氟磷酸鈉。

例如，任何下列的組成物：

- 1.0.1 組成物 1.0 其中該鹼性胺基酸係精胺酸、離胺酸、瓜胺酸(citrulline)、鳥胺酸(ornithine)、肌酸、組胺酸、二胺基丁酸、二胺基丙酸，其鹽及/或其組合。
- 1.0.2 組成物 1.0 或 1.0.1 其中該鹼性胺基酸具有 L-構型。
- 1.0.3 提供含有雙-或三肽型鹼性胺基酸或其鹽的任何上述組成物。
- 1.0.4 任何上述組成物其中該鹼性胺基酸係精胺酸。
- 1.0.5 任何上述組成物其中該鹼性胺基酸係 L-精胺酸。
- 1.0.6 任何上述組成物其中該鹼性胺基酸係部分或完全的鹽型。
- 1.0.7 組成物 1.0.6 其中該鹼性胺基酸係精胺酸磷酸鹽。
- 1.0.8 組成物 1.0.6 其中該鹼性胺基酸係鹽酸鹽型精胺酸。

- 1.0.9 組成物 1.0.6 其中該鹼性胺基酸係精胺酸重碳酸鹽。
- 1.0.10 任何上述組成物其中係藉由以酸或酸之鹽中和鹼性胺基酸在配製物的原位形成該鹼性胺基酸鹽。
- 1.0.11 任何上述組成物其中係在摻合氟化鹽之前藉由中和該鹼性胺基酸以形成一預拌劑而形成該鹼性胺基酸鹽。
- 1.0.12 任何上述組成物其中該鹼性胺基酸的含量相當於約 0.1~約 20%，例如約 1 至約 10 重量%的總組成物重量，其係以自由鹼型計算該鹼性胺基酸的重量。
- 1.0.13 組成物 1.0.11 其中該鹼性胺基酸的含量係約 7.5 重量%的總組成物重量。
- 1.0.14 組成物 1.0.11 其中該鹼性胺基酸的含量係約 5 重量%的總組成物重量。
- 1.0.15 組成物 1.0.11 其中該鹼性胺基酸的含量係約 3.75 重量%的總組成物重量。
- 1.0.16 組成物 1.0.11 其中該鹼性胺基酸的含量係約 1.5 重量%的總組成物重量。
- 1.0.17 任何上述組成物其中該可溶性鈣鹽係選自甘油磷酸鈣和可溶性羧酸鹽，及其混合物。
- 1.0.18 任何上述組成物其中該鈣鹽係選自檸檬酸鈣、蘋果酸鈣、乳酸鈣、甲酸鈣、富馬酸鈣、葡萄糖酸鈣、乳酸葡萄糖酸鈣、天門冬胺酸鈣和丙酸鈣；及其混合物。
- 1.0.19 任何含有氟化物源的上述組成物，其中該氟化物係

以共價鍵連接至例如單氟磷酸鹽的另一原子，例如單氟磷酸鈉；氟矽酸鹽例如氟矽酸鈉或氟矽酸銨；或氟硫酸鹽例如六氟硫酸鹽，及其組合。

1.0.20 任何上述組成物其中該氟化鹽係氟磷酸鹽。

1.0.21 任何上述組成物其中該氟化鹽係單氟磷酸鈉。

1.0.22 任何上述組成物其中氟化鹽的含量係約 0.01 至約 2 重量%的總組成物重量。

1.0.23 任何上述組成物其中該氟化鹽提供約 0.1 至約 0.2 重量%之總組成物重量的氟離子。

1.0.24 任何上述組成物其中可溶性氟化鹽提供從約 50 至約 25,000ppm 的氟離子。

1.0.25 任何上述組成物係一種具有約 100 至約 250ppm 有效氟離子的漱口液。

1.0.26 任何上述組成物係一種具有約 750 至約 2000ppm 有效氟離子的潔齒劑。

1.0.27 任何上述組成物其中該組成物含有約 750 至約 2000ppm 的氟離子。

1.0.28 任何上述組成物其中該組成物含有約 1000 至約 1500ppm 的氟離子。

1.0.29 任何上述組成物其中該組成物含有約 1450ppm 的氟離子。

1.0.30 任何上述組成物其中該 pH 為約 6 至約 9，例如約 6.5 至約 7.4 或約 7.5 至約 9。

1.0.31 任何上述組成物其中該 pH 為約 6.5 至約 7.4。

- 1.0.32 任何上述組成物其中該 pH 為約 6.8 至約 7.2。
- 1.0.33 任何上述組成物其中該 pH 為接近中性。
- 1.0.34 任何上述組成物進一步含有一種防牙石劑。
- 1.0.35 任何上述組成物進一步含有一種防牙石劑其係一種聚磷酸鹽例如焦磷酸鹽、三聚磷酸鹽或六偏磷酸鹽例如鈉鹽型。
- 1.0.36 任何上述組成物進一步含有一磨料或微粒。
- 1.0.37 緊接前述組成物其中該磨料或微粒係選自重碳酸鈉、磷酸鈣(例如二水磷酸二鈣)、硫酸鈣、沈澱碳酸鈣、氧化矽(例如水合矽石)、氧化鐵、氧化鋁、珍珠岩(perlite)、塑膠粒例如聚乙烯，及其組合。
- 1.0.38 緊接前述組成物其中該磨料或微粒係選自磷酸鈣(例如二水磷酸二鈣)、硫酸鈣、沈澱碳酸鈣、氧化矽(例如水合矽石)，及其組合。
- 1.0.39 任何上述組成物的磨料含量為約 15 至約 70 重量%的總組成物重量。
- 1.0.40 任何上述組成物含有至少約 5%小於約 5 微米之 d50 的小顆粒磨料分率。
- 1.0.41 任何上述組成物具有小於約 150 例如約 40 至約 140 的 RDA。
- 1.0.42 任何上述組成物其中該陰離子表面活性劑係選自：
 - a. 高級脂肪酸單硫酸單酸甘油酯的水溶性鹽(例如氫化椰子油脂肪酸的單硫酸化單酸甘油酯鈉鹽如 N-甲基-N-椰油醯基牛磺酸鈉、椰油甘油硫酸鈉)；

- b. 高級烷基硫酸鹽例如月桂基硫酸鈉；
- c. 高級烷基醚硫酸鹽例如式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ ，其中 m 係 6~16 例如 10、 n 係 1~6 例如 2、3 或 4，及 X 係 Na 或 K (例如月桂醇-2 硫酸鈉($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$))；
- d. 高級烷基芳基硫酸鹽(例如十二醯基苯磺酸鈉(月桂基苯磺酸鈉))；
- e. 高級烷基磺基醋酸鹽(例如月桂基磺基醋酸鈉(十二烷基磺基醋酸鈉)，1,2-二羥基丙磺酸鹽的高級脂肪酸酯、磺胺月桂酸鹽(N -2-月桂酸乙酯磺胺醋醯鉀)以及月桂基肌胺酸鈉)；
- f. 及其混合物。

“高級烷基”意指例如 $\text{C}_{6\sim30}$ 的烷基。在特定具體實施例中，該陰離子表面活性劑係選自月桂基硫酸鈉和月桂基乙醚硫酸鈉。

1.0.43 任何上述組成物其中該陰離子表面活性劑係選自月桂基硫酸鈉、月桂基乙醚硫酸鈉，及其混合物。

1.0.44 任何上述組成物其中該陰離子表面活性劑的含量為約 0.3 至約 4.5% 重量比。

1.0.45 任何上述組成物另外含有選自陰離子、兩性離子和非離子表面活性劑的表面活性劑，及其混合物。

1.0.46 任何上述組成物含有至少一種濕潤劑。

1.0.47 任何上述組成物含有至少一種選自甘油、山梨糖醇

及其組合的濕潤劑。

1.0.48 任何上述組成物含有木糖醇。

1.0.49 任何上述組成物含有至少一種聚合物。

1.0.50 任何上述組成物含有至少一種選自聚乙二醇、聚乙
5 烯甲醚馬來酸共聚物、多糖(例如纖維素衍生物如羧
甲基纖維素，或多糖膠例如三仙膠或紅藻膠)及其組
合的聚合物。

1.0.51 任何上述組成物包括膠條或膠片。

1.0.52 任何上述組成物含有調味劑、香料及/或著色劑。

10 1.0.53 任何上述組成物含有水。

1.0.54 任何上述組成物含有抗菌劑其選自鹵化二苯醚(例
如三氯沙)；草藥萃取物和精油(例如迷迭香萃取物、
茶樹萃取物、木蘭萃取物、瑞香酚、薄荷醇、桉葉
醇、香葉醇、香芹酚、檸檬醛、檜木醇、兒茶酚、
15 甲基水楊酸、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、表沒食
子兒茶素、沒食子酸、碧桃茉莉萃取物、沙棘萃取
物)；雙胍抗菌劑(例如沙威隆、阿立西定(alexidine)
或奧替尼啶(octenidine))；季銨化合物(例如氯化鯨蠟
基吡啶(CPC)、氯化苄烷銨、氯化十四烷基吡啶
20 (TPC)、N-十四烷基-4-乙基氯化吡啶(TDEPC))；苯
酚殺菌劑；海克西定(hexetidine)；奧替尼啶；血根
鹼；優碘；地莫匹醇(delmopinol)；薩利弗(salifluor)；
金屬離子(例如鋅鹽如檸檬酸鋅、亞錫鹽、銅鹽、鐵
鹽)；血根鹼(sanguinarine)；蜂膠和氧化劑(例如過氧

化氫、緩衝過氧硼酸鈉或過氧碳酸鈉)；酞酸及其鹽；單過酞酸及其鹽和酯；抗壞血酸硬脂酸酯；油醯基肌胺酸；烷基硫酸鹽；二辛基硫琥珀酸鹽；柳醛苯胺；溴化杜每芬(domiphen)；地莫匹醇(delmopinol)；辛哌醇及其他哌啶基衍生物；菸鹼酸製劑；亞氯酸鹽；以及上述任何的混合物。

1.0.55 任何上述組成物含有一種抗炎化合物例如選自基質金屬蛋白酶(MMP)、環氧化酶(COX)、PGE₂、白介素 1(IL-1)、IL-1 β 轉化酶(ICE)、轉化生長因子 β 1(TGF- β 1)、誘發性一氧化氮合成酶(iNOS)、透明質酸酶、蛋白分解酶、核因子- κ B(NF- κ B)和 IL-1 受體相關激酶(IRAK)的至少一種宿主促炎性因子之抑制劑，例如選自阿斯匹林、酮洛酸、氟比洛芬(flurbiprofen)、依布洛芬(ibuprofen)、普拿疼、吲哚美辛、阿斯匹林、酮洛芬(ketoprofen)、比羅昔康(piroxicam)、甲氯芬那酸(meclofenamic)、正二氫癒創酸，及其混合物。

1.0.56 任何上述組成物含有一種抗氧化劑例如選自由輔酶 Q10、PQQ、維生素 C、維生素 E、維生素 A、大茴香腦-二硫代硫酮，及其混合物所構成的群組。

1.0.57 任何上述組成物其中該抗菌劑係為難溶性。

1.0.58 任何上述組成物含有三氯沙(triclosan)。

1.0.59 任何上述組成物含有三氯沙和木糖醇。

1.0.60 任何上述組成物含有三氯沙、木糖醇和沈澱碳酸鈣。

- 1.0.61 任何上述組成物含有三氯沙和 Zn^{2+} 離子源例如檸檬酸鋅。
- 1.0.62 任何上述組成物含有約 0.01 至約 5 重量%之總組成物重量的一種抗菌劑。
- 5 1.0.63 任何上述組成物含有約 0.01 至約 1 重量百分比之總組成物重量的三氯沙。
- 1.0.64 任何上述組成物含有約 0.3%之總組成物重量的三氯沙。
- 1.0.65 任何上述組成物含有一種潔白劑。
- 10 1.0.66 任何上述組成物含有選自具有潔白活性之選自由過氧化物、金屬亞氯酸鹽、過硼酸鹽、過碳酸鹽、過氧酸鹽、次氯酸鹽，及其組合構成之群組的潔白劑。
- 1.0.67 任何上述組成物進一步含有過氧化氫或過氧化氫源例如過氧化尿素或過氧化物鹽或複合物(舉例如過
15 氧化磷酸鹽、過氧化碳酸鹽、過硼酸鹽、過氧化矽酸鹽或過硫酸鹽；例如過氧化磷酸鈣、過硼酸鈉、過氧化碳酸鈉、過氧化磷酸鈉和過硫酸鉀)，或過氧化氫高分子複合物例如過氧化氫-聚乙烯吡咯啉酮高分子複合物。
- 20 1.0.68 任何上述組成物進一步含有一種可干擾或防止細菌附著的物質，例如 Solbrol™或三氯沙。
- 1.0.69 任何上述組成物進一步含有選自(i) 鈣-玻璃複合物例如磷矽酸鈣鈉以及(ii) 鈣-蛋白複合物例如酪蛋白磷酸肽-非晶形磷酸鈣的鈣和磷酸鹽來源。

1.0.70 任何上述組成物進一步含有可有效減少牙齒敏感性的一種生理上可接受鉀鹽例如硝酸鉀或氯化鉀。

1.0.71 任何上述組成物含有從約 0.1 至約 7.5%的生理上可接受鉀鹽，例如硝酸鉀及/或氯化鉀。

1.0.72 可有效應用於口腔例如以牙刷的任何上述組成物以
(i) 減少或抑制蛀牙的形成；(ii) 減少、修補或抑制琺瑯質的齲齒前病變例如藉由定量光激發螢光技術(QLF)或電齲齒測量法(ECM)的測定；(iii) 減少或抑制牙齒的去礦化及促進再礦化；(iv) 減少牙齒過敏性；(v) 減少或抑制齒齦炎；(vi) 促進口腔內潰瘍或傷口的癒合；(vii) 降低產酸菌的濃度；(viii) 增加精胺酸溶解菌的相對濃度；(ix) 抑制口腔內微生物生物膜的形成；(x) 吃甜食之後上升及/或維持牙垢 pH 在至少 pH 5.5 的程度；(xi) 減少牙垢的積聚；(xii) 治療、緩和或減少口乾症；(xiii) 清潔牙齒和口腔；(xiv) 減少腐蝕；(xv) 潔白牙齒；(xvi) 免疫牙齒對抗致齲菌；及/或(xvii) 促進包括心血管的身體健康，例如藉由降低經由口腔組織全身性感染的可能性。

1.0.73 一種藉由混合說明於任何上述組成物中的成分所獲得或可得到的組成物。

1.0.74 任何上述組成物的劑型係選自漱口水、牙膏、潔牙膠、牙粉、非研磨凝膠、慕斯、泡沫、噴口水、糖錠、口服錠、牙科器具和寵物保健產品。

1.0.75 任何上述組成物其中該組成物係牙膏。

1.0.76 任何上述組成物其中該牙膏組成物選擇性地進一步
含有一或多種水、磨料、表面活性劑、發泡劑、維
生素、聚合物、酵素、濕潤劑、增稠劑、抗菌劑、
防腐劑、調味劑、著色劑，及/或其組合。

1.0.77 任何上述組成物 1.0~1.0.74 其中該組成物係一種漱
口液。

1.0.78 任何上述組成物進一步含有呼吸清新劑、香料或調
味劑。

活性成分的濃度將視傳遞系統及特定作用的性質而定。例
如該鹼性胺基酸的濃度為從例如約 0.1 至約 20 重量%(以游離
鹼重量表示)，例如漱口液為約 0.1 至約 3 重量%、消費性牙膏
為約 1 至約 10 重量%或專業或處方治療產品為約 7 至約 20 重
量%。氟化物的含量為從例如約 25 至約 25,000 ppm，例如漱
口液為約 25 至約 250ppm，消費性牙膏為約 750 至約
2,000ppm，或專業或處方治療產品為約 2,000 至約
25,000ppm。抗菌劑的濃度變化亦類似，用於牙膏的濃度為大
於例如用於漱口液中的約 5 至約 15 倍。例如，三氯沙漱口液
可含有例如約 0.03 重量%的三氯沙，同時三氯沙牙膏則含有例
如約 0.3 重量%的三氯沙。

可溶性鈣鹽的含量為從約 0.01 至約 10 重量%，例如漱口
液為約 0.1 至約 2%以及潔齒劑為約 1 至約 5 重量%或更高。
該鈣鹽的重量當然將視反離子而定。

在另一具體實施例中，本發明包括改善口腔健康的方法，其包含將組成物 1.0~1.0.78 中任一具體實施例的有效量口腔組成物施予至有需要個體的口腔內，例如係一種方法可：

- i. 減少或抑制蛀牙的形成；
- 5 ii. 減少、修補或抑制早期琺瑯質病變，例如藉由定量光激發螢光技術(QLF)或電齲齒測量法(ECM)的測定；
- iii. 減少或抑制牙齒的去礦化及促進再礦化；
- iv. 減少牙齒過敏性；
- v. 減少或抑制齒齦炎；
- 10 vi. 促進口腔內潰瘍或傷口的癒合；
- vii. 降低產酸菌的濃度；
- viii. 增加精胺酸溶解菌的相對濃度；
- ix. 抑制口腔內微生物生物膜的形成；
- x. 吃甜食之後上升及/或維持牙垢 pH 在至少 pH 5.5 的程度；
- 15 xi. 減少牙垢的積聚；
- xii. 治療口乾症；
- xiii. 促進包括心血管健康的身體健康，例如減少經由口腔組織造成全身性感染的可能性；
- xiv. 潔白牙齒；
- 20 xv. 減少牙齒的腐蝕；
- xvi. 免疫(或保護)牙齒對抗致齲菌及其效應；及/或
- xvii. 清潔牙齒和口腔。

本發明進一步包括精胺酸於製造本發明組成物的用途，

例如用於說明於上述方法中的任一適應症。

鹼性胺基酸

可被用於本發明之組成物和方法的鹼性胺基酸不僅包括天然鹼性胺基酸例如精胺酸、離胺酸和組胺酸亦包括分子內具有羥基和胺基的任何鹼性胺基酸，其為水溶性及可提供水溶液約 7 或更高的 pH。

因此，鹼性胺基酸包括但不侷限於精胺酸、離胺酸、瓜胺酸、鳥胺酸、肌酸、組胺酸、二胺基丁酸、二胺基丙酸，其鹽及/或其組合。在一特定具體實施例中，該鹼性胺基酸係選自精胺酸、瓜胺酸和鳥胺酸。

在某些具體實施例中，該鹼性胺基酸係精胺酸例如 L-精胺酸，或其鹽。

本發明組成物擬供口內局部使用以及用於本發明的鹽類在提供的數量和濃度下必需為安全。適當鹽類包括在提供的數量和濃度之下通常被視為生理上可接受之醫藥上可接受鹽的技術中已知鹽類。生理上可接受鹽包括衍自醫藥上可接受無機或有機酸或鹼者，例如藉由形成生理上可接受陰離子之酸所形成的酸加成鹽例如鹽酸鹽、溴化鹽，以及藉由形成生理上可接受陽離子之鹼所形成的鹼加成鹽例如衍自鹼金屬如鉀和鈉或鹼土金屬如鈣和鎂者。利用技術中已知的標準程序可獲得生理上可接受鹽，例如藉由足量鹼性化合物如胺與可形成生理上可接受陰離子之適當酸的反應。

在各種具體實施例中，該鹼性胺基酸的含量為約 0.5 至約

20 重量%的總組成物重量，約 1 至約 10 重量%的總組成物重量，例如約 1.5、約 3.75、約 5 或約 7.5 重量%的總組成物重量。

RDA：RDA 係放射線牙本質磨損之磨擦相對量度的簡稱。通常以中子流照射拔出的人或雌牛牙齒、固定於甲基丙烯酸甲酯(骨膠)內、剝去琺瑯質、插入刷牙機內，以及藉由美國牙醫學會(ADA)標準進行清洗(參比牙刷，150 克壓力，1500 次撞擊，水-牙膏淤漿比例為 4：1)。然後測量及記錄漱口水的放射強度。就實驗對照而言，以焦磷酸鈣製成的 ADA 參比牙膏重複該檢驗，以此檢測獲得的 100 測量值校正該相對尺標。

氟離子源：口腔保健組成物可進一步含有一或多種氟離子源，例如可溶性氟化鹽。由於氟離子在水溶液內可與游離鈣離子反應，因此該氟化物可共價鍵連接至另一原子，例如選自氟磷酸鹽如單氟磷酸鈉、氟矽酸鹽如氟矽酸鈉、氟矽酸銨、以及氟硫酸鹽如六氟硫酸鹽，及其組合；或該氟化物可被隱藏於鈣離子及/或於非水溶性系統內提供氟或鈣或兩者。

可使用各種的氟離子產生材料作為本發明組成物的可溶性氟化物源。適當氟離子產生材料的實例請參考授予 Briner 等人的美國專利 3,535,421；授予 Parran, Jr.等人的美國專利 4,885,155 和授予 Widder 等人的美國專利 3,678,154，藉由引述將其併入於此。

代表性氟離子源包括但不侷限於氟化亞錫、氟化鈉、氟化鉀、單氟磷酸鈉、氟矽酸鈉、氟矽酸銨、氟化胺、氟化銨，及其組合。在某些具體實例中，該氟離子源包括氟化亞錫、氟化

鈉、單氟磷酸鈉，及其混合物。如所述，由於可能與本發明組成物內的鈣反應，因此當其被提供於具有本發明組成物的溶液內時較佳為氟化鹽的鹽類，其中該氟化物係共價鍵地連接至另一原子例如成為單氟磷酸鈉，而非僅為例如氟化鈉的離子性鍵結。

在某些具體實施例中，本發明的口腔保健組成物亦含有氟離子源或供氟成分其含量足以供應約 25 至約 25,000 ppm 的氟離子，通常至少約 500 ppm 例如約 500 至約 2000 ppm、例如約 1000 至約 1600 ppm、例如約 1450 ppm。氟化物的適當濃度將視特定用途而定。例如作為漱口液時其一般具有約 100 至約 250ppm 的氟化物。一般消費者使用的牙膏通常具有約 1000 至約 1500ppm，兒童用牙膏則具有較低的含量。潔齒劑或專業用塗料具有高至 5,000 或甚至 25,000ppm 的氟化物。

加入本發明組成物之氟離子源的濃度為約 0.01 至約 10 重量%，在一具體實施例中或約 0.03 至約 5 重量%，以及在另一具體實施例中約 0.1 至約 1 重量%重量比的組成物。能提供適當氟離子濃度的氟化鹽重量將明顯根據鹽內抗衡離子的重量而定。

磨料

本發明組成物可含有磷酸鈣磨料例如磷酸三鈣 ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、羥基磷灰石 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)，或二水磷酸二鈣 ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，有時亦稱為 DiCal)或焦磷酸鈣；或其他難溶性鈣鹽例如碳酸鈣。

該組成物可含有一或多種附加粒料，矽磨料的實例如具有

平均粒度高至約 20 微米的沈澱砂土例如 J.M.Huber 販售的 Zeodent 115[®]。其他有用磨料亦包括偏磷酸鈉、偏磷酸鉀、矽酸鋁、燒結氧化鋁、膨潤土或其他矽質材料，或其組合。

該用於此處的矽研磨拋光材料以及其他磨料通常具有約 0.1 至約 30 微米，約 5 至約 15 微米的平均粒度。該矽磨料可取自沈澱砂土或矽凝膠例如述於授予 Pader 等人的美國專利 3,538,230 和授予 Digiulio 的美國專利 3,862,307 的矽乾凝膠，藉由引述將其併入於此。特定矽乾凝膠為 W.R. Grace 公司 Davison 化學分公司的商品 Syloid[®]。沈澱砂土包括 J.M.Huber 公司販售的商品 Zeodent[®]，包括攜矽 Zeodent 115 和 119。這些矽磨料已述於授予 Wason 的美國專利 4,340,583，藉由引述將其併入於此。

在某些具體實施例中，根據本發明用於口腔保健組成物實務中的磨料包括具有約小於 100 立方公分/100 克矽之吸油值的矽膠和沈澱非晶形矽以及在約 45 至約 70 立方公分/100 克矽的範圍內。利用 ASTA 刪去法 D281 測定該吸油值。在某些具體實施例中，該矽為具有約 3 至約 12 微米以及約 5 至約 10 微米平均粒度的膠狀顆粒。

在特定具體實施例中，該磨料包括大部分的極小顆粒例如具有小於約 5 微米的 d50，例如具有約 3 至約 4 微米之 d50 的小顆粒矽 (SPS)，如 Sorbosil AC43[®] (Ineos 公司)。此類小顆粒可特別有效用於針對減少過敏的配製物內。該小顆粒成分可混合第二種較大顆粒磨料。在某些具體實施例中，該配製物含有例如約 3 至約 8% 的 SPS 及約 25 至約 45% 的習知磨料。

特別適用於本發明實務的低吸油矽磨料為 W.R. Grace 公司 Baltimore 市馬里蘭州 21203 之 Davison 化學分公司的市售商品 Sylodent XWA[®]。Sylodent 650 XWA[®]係由用於本發明實務之低吸油矽磨料實例中具有水含量約 29%重量比、直徑平均約 7 至約 10 微米及吸油量低於約 70 立方公分/100 克矽之矽膠顆粒所構成的矽凝膠。該磨料在本發明口腔保健組成物內的濃度為約 10 至約 60%重量比，在其他具體實施例中為約 20 至約 45%重量比，及在另一具體實施例中為約 30 至約 50%重量比。

增加泡沫量的物質

本發明的口腔保健組成物亦包括在刷洗口腔時可增加泡沫量的物質。

可增加泡沫量之物質的舉例性實例包括但不侷限於聚氧乙烯及某些聚合物包括但不侷限於褐藻酸聚合物。

該聚氧乙烯可增加本發明口腔保健載劑成分的泡沫量及泡沫厚度。聚氧乙烯通常亦稱為聚乙二醇(PEG)或聚氧化乙烯。適用於本發明的聚氧乙烯的分子量將具有約 200,000 至約 7,000,000。在一具體實施例中，該分子量為約 600,000 至約 2,000,000；以及在另一具體實施例中為約 800,000 至約 1,000,000。Polyox[®]為 Union Carbide 公司製造之高分子量聚氧乙烯的商品名稱。

該聚氧乙烯的含量為約 1 至約 90%，在一具體實施例中為約 5 至約 50%及在另一具體實施例中為約 10 至約 20%重量比之本發明口腔保健組成物的口腔保健載劑成分。口腔保健組成物內發泡劑的劑量(即單一劑量)為約 0.01 至約 0.9%重量比、

約 0.05 至約 0.5%重量比，以及在另一具體實施例中為約 0.1 至約 0.2%重量比。

表面活性劑

本發明組成物含有陰離子表面活性劑，例如：

- i. 高級脂肪酸單硫酸單酸甘油酯的水溶性鹽，例如氫化椰子油脂肪酸的單硫酸化單酸甘油酯鈉鹽如 N-甲基-N-椰油醯基牛磺酸鈉、椰油甘油硫酸鈉；
- ii. 高級烷基硫酸鹽例如月桂基硫酸鈉；
- iii. 高級烷基醚硫酸鹽例如式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ ，其中 m 係 6~16 例如 10；n 係 1~6 例如 2、3 或 4，以及 X 係 Na 或 K，例如月桂醇-2 硫酸鈉($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$)；
- iv. 高級烷基芳基硫酸鹽例如十二醯基苯磺酸鈉(月桂基苯磺酸鈉)；
- v. 高級烷基磺基醋酸鹽，例如月桂基磺基醋酸鈉(十二烷基磺基醋酸鈉)、1,2-二羥基丙磺酸鹽的高級脂肪酸酯、磺胺月桂酸鹽(N-2-月桂酸乙酯磺胺醋醯鉀以及月桂基肌胺酸鈉。

“高級烷基”意指例如 $\text{C}_{6\sim30}$ 的烷基。在特定具體實施例中，該陰離子表面活性劑係選自月桂基硫酸鈉和月桂基乙醚硫酸鈉。

陰離子表面活性劑的有效量為例如>約 0.01%重量比的配製物，但不可超過刺激口腔組織的濃度，例如<約 10%，

以及最適濃度需視特定配製物和特定表面活性劑而定。例如，一般使用或用於漱口液的濃度為約用於牙膏濃度的十倍。在一具體實施例中，該陰離子表面活性劑在牙膏內的含量為從約 0.3 至約 4.5% 重量比，例如約 1.5%。

5 本發明組成物可選擇性含有表面活性劑的混合物，包括陰離子表面活性劑及其他表面活性劑其可為陰離子、陽離子、兩性離子或非離子。表面活性劑通常為可穩定存在於寬 pH 範圍內者。適合的表面活性劑已更完整地述於例如授予 Agricola 等人的美國專利 3,959,458；授予 Haefele 的美國專利
10 3,937,807；以及授予 Gieske 等人的美國專利 4,051,234，藉由引述將其併入於此。

在某些具體實施例中，該用於此處的陰離子表面活性劑包括烷基內具有約 10 至約 18 個碳原子之烷基硫酸鹽的水可溶性鹽以及具有約 10 至約 18 個碳原子之脂肪酸的單甘油磺酸鹽
15 水可溶性鹽。此類型陰離子表面活性劑的實例為月桂基硫酸鈉、月桂醯基肌胺酸鈉和椰油單甘油硫酸鈉。亦可利用陰離子表面活性劑的混合物。

在另一具體實施例中，用於本發明之陽離子表面活性劑可被廣泛定義為具有含約 8 至約 18 個碳原子長烷基鏈之脂族季
20 銨化合物的衍生物，例如月桂基三甲基氯化銨、氯化鯨蠟基吡啶、十六烷基三甲基溴化銨、二異丁基苯氧乙基二甲基苄基氯化銨、椰油烷基三甲基亞硝酸銨、氯化鯨蠟基吡啶，及其混合物。

舉例性陽離子表面活性劑為述於授予 Briner 等人之美國

專利 3,535,421 中的氟化四級銨，藉由引述將其併入於此。某些陽離子表面活性劑亦可作為組合物內的殺菌劑。

可用於本發明組成物內的舉例性非離子表面活性劑可被廣泛地定義為藉由縮合氧化烯烴基(親水性)與一脂族或烷基芳族性之有機疏水性化合物所產生的化合物。適當非離子表面活性劑的實例包括但不侷限於 Pluronic、烷基酚的聚氧化乙烯縮合物、衍自縮合氧化乙烯與氧化丙烯和乙烯二胺之反應產物的產物、脂族醇的氧化乙烯縮合物、長鏈三級氧化胺、長鏈三級氧化磷、長鏈二烷基亞砷，及此類材料的混合物。

在某些具體實施例中，用於本發明的兩性離子合成表面活性劑可被廣泛地記述為脂肪族季銨、季磷和季銻化合物的衍生物，其脂族基可為直鏈或支鏈，以及其中一脂族取代基含有約 8 至約 18 個碳原子和另一含有陰離子水溶解基例如羧基、磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽或亞磷酸鹽。適合併入組成物內之表面活性劑的舉例性實例包括，但不侷限於烷基硫酸鈉、月桂醯基肌胺酸鈉、椰油醯胺丙基甜菜鹼和 polysorbate 20，及其組合。

在一特定具體實施例中，本發明組成物含有月桂基硫酸鈉。

表面活性劑或相容表面活性劑之混合物在本發明組成物內的含量為約 0.1 至約 5.0%，在另一具體實施例中約 0.3 至約 3.0% 以及在另一具體實施例中約 0.5 至約 2.0 重量比的總組成物。

調味劑

本發明的口腔保健組成物亦可包括一調味劑。可用於本發

明實務的調味劑包括但不侷限於精油以及各種的調味醛、酯、醇，及類似材料。精油的實例包括留蘭香油、薄荷油、冬清油、黃樟油、丁香油、鼠尾草油、桉葉油、馬鬱蘭油、肉桂油、檸檬油、萊姆精油、葡萄柚油和橙油。亦可使用薄荷醇、香芹酮 (carvone) 和大茴香腦的化學物質。某些具體實施例係使用薄荷油和留蘭香油。

調味劑被併入口腔組成物內的濃度為約 0.1 至約 5% 重量比，及約 0.5 至約 1.5% 重量比。各別口腔組成物劑型內調味劑的含量(即單一劑量)為約 0.001 至約 0.05% 重量比，及在另一具體實施例中係約 0.005 至約 0.015% 重量比。

螯合劑

本發明的口腔保健組成物亦可選擇性地含有一或多種能與細菌細胞壁內之鈣形成複合物的螯合劑。與鈣的結合可弱化細菌細胞壁而促進細菌的溶解。

另一種適用於本發明的螯合劑為可溶性焦磷酸鹽。該用於本組成物內的焦磷酸鹽可為任何的鹼金屬焦磷酸鹽。在某些具體實施例中，鹽類包括四鹼金屬焦磷酸鹽、二鹼金屬二酸焦磷酸鹽、三鹼金屬單酸焦磷酸鹽及其混合物，其中該鹼金屬為鈉或鉀。可使用該鹽的水合物及非水合物。用於本組成物內的有效量焦磷酸鹽通常可提供至少約 1 重量%的焦磷酸鹽離子，約 1.5 至約 6 重量%、約 3.5 至約 6 重量%的此類離子。

聚合物

本發明的口腔保健組成物亦選擇性地含有一或多種聚合

物例如聚乙二醇、聚乙烯甲基醚馬來酸共聚物、多糖(例如纖維素衍生物如羧甲基纖維素，或多糖膠如三仙膠或卡拉膠)。可提供游離酸或部分或完全中和水溶性鹼金屬(例如鉀和鈉)或鋁鹽之聚丙烯酸凝膠的酸性聚合物。

5 當任何潔齒劑組分中含有非陽離子抗菌劑或抗菌劑時，較佳為亦含有從約 0.05 至約 5% 可加強該抗菌劑輸送和滯留於牙齒表面的物質。用於本發明的此類物質已揭示於美國專利案 5,188,821 和 5,192,531；以及含有合成陰離子聚合聚羧酸鹽，例如馬來酸酐或酸與較佳為具有另一分子量(M.W.)約 30,000
10 至約 1,000,000，最佳為約 30,000 至約 800,000 之可聚合乙烯化不飽和單體之較佳為甲基乙烯基醚/馬來酸酐的約 1:4 至約 4:1 共聚物。這些共聚物可供應自例如 ISP 科技公司 Bound Brook 市紐澤西州 08805 的 Gantrez，如 AN 139(分子量 500,000)、AN 119(分子量 250,000)以及較佳為醫藥級 S-97(分子量 700,000)。若存在這些加強劑時其含量為約 0.05 至約 3%
15 重量比。

其他可用聚合物包括例如馬來酸酐與丙烯酸乙酯、羥乙基丙烯酸甲酯、N-乙烯基-2-吡咯啉酮或乙烯，後者供應自例如 Monsanto EMA 序號 1103、分子量 10,000 和 EMA 級 61 之 1:1
20 共聚物，以及丙烯酸與甲基或羥乙基丙烯酸甲酯、甲基或乙基丙烯酸鹽、異丁基乙烯醚或 N-乙烯基-2-吡咯啉酮之 1:1 共聚物者。

可聚合烯烴化或乙烯化不飽和羧酸由於其相對一羧基存在於單體分子的 α - β 位置或作為部分的末端亞甲基通常較佳

為含有一經活化碳至碳烯烴雙鍵和至少一羧基，亦即含具有聚合功能之烯烴雙鍵的酸。舉例性的此類酸為丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 α -氯丙烯酸、巴豆酸、 β -丙烯氧基丙酸、山梨酸、 α -氯山梨酸、桂皮酸、 β -苯乙烯基丙烯酸、黏康酸、伊康酸(itaconic)、檸康酸(citraconic)、新烏頭酸(mesaconic)、戊烯二酸、烏頭酸(aconitic)、 α -苯基丙烯酸、2-苄基丙烯酸、2-環己基丙烯酸、白芷酸(angelic)、繖酸(umbellic)、富馬酸、馬來酸和酞。可與此類羧酸單體共聚合的其他不同烯烴單體包括醋酸乙烯酯、氯乙烯、馬來酸二甲酯等。共聚物含有用於水溶解度的足量羧酸鹽基。

其他類的聚合劑包括含有經取代丙烯醯胺之均聚物及/或不飽和磺酸及其鹽之均聚物的組成物，特別指根據選自丙烯醯胺基烴烴磺酸之不飽和磺酸例如具有分子量約 1,000 至約 2,000,000 之 2-丙烯醯胺-2-甲基丙磺酸的聚合物，其述於 1989 年 6 月 27 日授予 Zahid 的美國專利 4,842,847，藉由引述將其併入於此。

另一類有用的聚合劑包括聚胺基酸，特別指含有部分陰離子表面活性胺基酸者例如天門冬胺酸、麩胺酸和磷酸絲胺酸，其揭示於 Sikes 等人的美國專利 4,866,161，藉由引述將其併入於此。

製備口腔保健組成物的過程中，有時需加入一些增稠劑以提供所欲稠度或穩定化或加強配製物的性能。在某些具體實施例中，該增稠劑為羧乙烯聚合物、卡拉膠、羥乙基纖維素和纖維素醚的水溶性鹽例如羧甲基纖維素鈉和羧甲基羥乙基纖維

素鈉。亦可加入天然膠例如刺梧桐膠、阿拉伯膠和黃蓍樹膠。矽酸鎂鋁膠體或矽粉可被用作為增稠組成物的成分以進一步改善組成物的結構。在某些具體實施例中，增稠劑的用量為約 0.5 至約 5% 重量比的總組成物。

酵 素

本發明的口腔保健組成物亦可選擇性地包括一或多種酵素。有用酵素包括任何可用的蛋白酶、葡萄糖水解酶、內切糖苷酶、澱粉酶、變構酶、脂肪酶和黏蛋白酶，或其相容混合物。在某些具體實施例中，該酵素為蛋白酶、葡聚糖酶、內切糖苷酶和變構酶。在另一具體實施例中，該酵素為木瓜酵素、內切糖苷酶，或葡聚糖酶和變構酶的混合物。適用於本發明的其他酵素揭示於授予 Dring 等人的美國專利 5,000,939；美國專利 4,992,420；美國專利 4,355,022；美國專利 4,154,815；美國專利 4,058,595；美國專利 3,991,177；和美國專利 3,696,191；藉由引述將其全部併入於此。數種相容酵素混合物的酵素在一具體實施例中佔本發明組成約 0.002 至約 2.0% 或在另一具體實施例中約 0.05 至約 1.5%，或在又另一具體實施例中約 0.1 至約 0.5%。

水

水亦可能存在於本發明的口腔組成物內。用於製備市售口腔組成物的水必需為去離子水及不含有機雜質。水通常用於平衡該組成物以及含有約 10 至約 90%、約 20 至約 60% 或約 10 至約 30% 重量比的口腔組成物。水含量包括加入的游離水以及

與其他材料如山梨糖醇或本發明任何成分被引入的水。

濕潤劑

口腔組成物的某些具體實施例中，較佳為併入濕潤劑以避免組成物接觸空氣後的硬化。某些濕潤劑亦可能賦予潔齒劑組成物所欲的甜度或香味。純化濕潤劑在一具體實施例中的含量通常為約 15 至約 70%，或在另一具體實施例中為約 30 至約 65%重量比的潔齒劑組成物。

適當濕潤劑包括食用多元醇例如甘油、山梨糖醇、木糖醇、丙二醇以及其他多元醇和這些濕潤劑的混合物。某些具體實施例中可使用甘油和山梨糖醇的混合物作為此處牙膏組成物的濕潤劑成分。

本發明具體實施例除了上述成分之外可含有列舉於下文其中一些各種選擇性潔齒劑成分。選擇性成分包括例如，但不侷限於黏著劑、泡沫洗滌劑、調味劑、甜味劑、其他抗牙垢劑、磨料和著色劑。這些及其他選擇性成分進一步述於授予 Majeti 的美國專利 5,004,597；授予 Agricola 等人的美國專利 3,959,458 以及授予 Haefele 的美國專利 3,937,807，藉由引述將其併入於此。

製造方法

可利用口腔產品領域所習知的方法製造本發明的組成物。

在一舉例性具體實施例中，藉由凝膠相內以磷酸中和精胺酸及混合形成預拌物 1。

將活性成分舉例如鈣鹽、維生素、CPC、氟化物、磨料

和任何其他所欲活性成分加入預拌物 1 及混合形成預拌物 2。

將牙膏基質例如磷酸二鈣加入預拌物 2 及混合。將獲得的終淤漿形成口腔保健產品。

組成物的用途

本發明的使用方法涉及將此處所述安全有效量的組成物投予至口腔。

根據本發明的組成物和方法係藉由促進修補和再礦化有效保護牙齒的方法，特別指減少或抑制蛀牙的形成、減少或抑制牙齒的去礦化及促進再礦化、減少牙齒過敏性和減少、修補或抑制琺瑯質的齲齒前病變例如藉由定量光激發螢光技術 (QLF) 或電齲齒測量法 (ECM) 的測定。

定量光激發螢光係一種可偵測早期病變及長期監控惡化或退化的可見光螢光。正常牙齒發出可見光的螢光；去礦化牙齒無或僅發出較低程度的螢光。可定量去礦化的區域以及監控其進程。使用藍色激光使牙齒產生自體螢光。已失去礦物質的區域與健康牙齒表面比較具有較弱以及較暗的螢光。使用軟體從與病變相關的白斑或區域/體積定量螢光。存在白斑的病人通常被視為治療對象。在體內以真實牙齒進行此項測定。在臨床開始時測量病變的區域/體積。在六個月產品使用期間結束時測定病變區/體積的減少(改善)程度。通常以對基線的改善百分比表示其獲得數據。

電齲齒監控法係一種根據電阻抗用於測定牙齒礦物質含量的技術。導電測定法係探測在琺瑯質導電的去礦化和腐蝕之下可暴露出充液微管的事實。當牙齒失去礦物質時，由於

孔隙度的增加而降低對電流的阻抗力。因此當病人牙齒的導電性增加表示發生去礦化作用。試驗通常在具有病變的齒根表面上進行。在體內以真實牙齒進行此項測定。在六個月治療之前和之後進行電阻抗變化的測定。此外，利用接觸式探針測定齒根表面的傳統齲齒分數。以三點尺標分類其硬度：硬、革質或軟。在此類型試驗中，結果一般被記錄為 ECM 測量的電阻值(較高值為佳)以及根據接觸式探針分數改善病變的硬度。

本發明組成物因此相對缺少有效量氟及/或精胺酸的組成物可有效用於減少琺瑯質早期病變(藉由 QLF 或 ECM 測定時)的方法。

本發明組成物的附加方法為用於減少口腔內的有害細菌，方法為例如減少或抑制齒齦炎、降低產酸菌的濃度、增加精胺酸溶解菌的相對濃度、抑制口腔內微生物生物膜的形成，及/或給予糖後使牙垢 pH 上升或維持在至少 pH 5.5 的程度、減少牙垢的積聚，及/或清潔牙齒和口腔。

最後，藉由提高口腔的 pH 和降低致齲菌，本發明組成物可用於促進口腔內潰瘍或傷口的癒合。

根據本發明的組成物和方法可被併入用於保護口腔和牙齒的口腔組成物內例如牙膏、透明漿、凝膠、漱口水、噴霧劑和口香糖。

由於口腔組織係全身性感染的通道，因此加強口腔衛生亦有助於改善身體健康。良好口腔健康與身體包括心血管的健康有關。由於特別指精胺酸的鹼性胺基酸係供應 NO 合成徑路的

氮源而加強口腔組織內的微循環，因此本發明的組成物及方法
可提供特殊的效益。提供較低的酸性口腔環境亦有助於降低胃
不適及產生不利於與胃潰瘍有關之螺旋桿菌的環境。精胺酸為
高度表現特定免疫細胞受體例如 T-細胞受體所必需，因而精胺
酸可增強有效的免疫反應。本發明的組成物及方法因而可用於
強化身體健康，包括心血管的健康。

全部使用期間，每一個值的扼要範圍描述均屬於本發明的
範圍內。任何在該範圍內之值均可被選擇作為該範圍的界標。
此外，藉由引述將全部引證於本發明揭示內的參考文獻完整併
入於此。若本發明與所引述文獻的定義發生衝突時以本發明的
揭示為準。很清楚地當描述配製物時可如同一般技術根據其成
分進行描述，而儘管這些成分在實際製造、儲存和使用配製物
時可能相互反應，但是此類產品亦仍屬於所述配製物的範圍。

利用下列實例進一步描述和證明本發明範圍內的舉例性
具體實施例。該實例僅提供作為說明的用途以及由於其可作出
許多不偏離本發明精神和範圍的改良而不得推論本發明僅侷
限於該範圍。熟習本領域之技術者應瞭解本發明此處所示和說
明者之外的各種改良而仍屬於附錄的申請專利範圍內。

【實施方式】

實例 1—漱口液

以下列成分製備本發明的配製物：

原材料	重量%
去離子水	足量
木糖醇	2.00000

L-精胺酸	0.50000
羥乙基纖維素	0.43000
香料	0.40000
對羥基苯甲酸甲酯	0.20000
雙鹼式磷酸鉀	0.08000
氯化鉀	0.06200
單鹼式磷酸鉀	0.04300
乳酸鈣	0.01000
氯化鎂	0.00590
食物色素	0.00050
氯化鈉	0.00045
總 量	100.00000

原材料	重量%
去離子水	足量
甘油	10.000
70%山梨糖醇	10.000
95%乙醇	6.000
聚山梨糖醇酯 20	1.000
苯甲酸鈉	0.110
檸檬酸鈣	0.600
糖精鈉	0.020
磷酸 85%	0.080
L-精胺酸	0.600
香料	0.200
著色劑	0.001
總 量	100.000
pH	9.0

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98/03765

※申請日：98.2.6

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

口腔保健產品及其使用方法與製造(二)

ORAL CARE PRODUCT AND METHODS OF USE AND
MANUFACTURE THEREOF

A61K 8/04 (2006.01)

A61K 8/20 (2006.01)

A61K 8/36 (2006.01)

A61K 8/55 (2006.01)

A61Q 1/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

此發明係關於含有一有效量之自由或鹽型鹼性胺基酸和水溶性鈣鹽的口腔保健組成物，以及係關於使用和製造此類組成物的方法。

三、英文發明摘要：

This invention relates to oral care compositions comprising an effective amount of a basic amino acid in free or salt form, together with a soluble calcium salt, and to methods of using and of making such compositions.

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

七、申請專利範圍：

MAR 23 2012 修正
年 月 日 補充

1. 一種口腔保健組成物，其含有：
 - a. 有效量的自由或鹽型精胺酸；
 - b. 選自甘油磷酸鈣及可溶性羧酸鹽的有效量可溶性鈣鹽；及氟化物離子源，其中該氟化物係共價鍵地結合至另一原子。
2. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之口腔保健組成物，其中該鈣鹽係選自檸檬酸鈣、蘋果酸鈣、乳酸鈣、甲酸鈣、富馬酸鈣、葡萄糖酸鈣、乳酸葡萄糖酸鈣、天門冬胺酸鈣和丙酸鈣；及其混合物。
3. 如申請專利範圍第 1 項之口腔保健組成物，其中該氟化物離子源係單氟磷酸鈉。
4. 如上述申請專利範圍中第 1 項之口腔保健組成物，其係為潔齒劑的型式。
5. 如申請專利範圍第 1 項之口腔保健組成物，其係為漱口液的型式。
6. 如申請專利範圍第 1 項之口腔保健組成物，其用於下列方法中：

- a. 減少或抑制蛀牙的形成；
- b. 減少、修補或抑制早期琺瑯質病變；
- c. 減少或抑制牙齒的去礦化及促進再礦化；
- d. 減少牙齒過敏性；
- e. 減少或抑制齒齦炎；
- f. 促進口腔內潰瘍或傷口的癒合；
- g. 降低產酸菌的濃度；
- h. 增加精胺酸溶解菌的相對濃度；
- i. 抑制口腔內微生物生物膜的形成；
- j. 吃甜食之後上升及/或維持牙垢 pH 在至少 pH 5.5 的程度；
- k. 減少牙垢的積聚；
- l. 治療、緩和或減少口乾症；
- m. 潔白牙齒；
- n. 促進包括心血管健康的身體健康；
- o. 減少牙齒的腐蝕；
- p. 免疫牙齒對抗致齲菌及其效應；及/或
- q. 清潔牙齒和口腔。