



(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 I453036 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：100129305

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 17 日

(51)Int. Cl. : *A61K8/19* (2006.01) *A61K8/36* (2006.01)
 A61K8/44 (2006.01) *A61Q11/00* (2006.01)

(30)優先權：2010/08/18 世界智慧財產權組織 PCT/US10/45894

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

(72)發明人：羅賓森 瑞查史考特 ROBINSON, RICHARD SCOTT (US)；蘇立文 瑞查
 SULLIVAN, RICHARD J. (US)；寇里 瑞妮絲 KOHLI, RAJNISH (GB)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

(56)參考文獻：

EP 0694298A1

EP 0711543A1

US 6056930

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：9 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

ORAL CARE PRODUCT AND METHODS OF USE AND MANUFACTURE THEREOF

(57)摘要

本文係描述包含有效量之呈游離或鹽形式的鹼性胺基酸和水溶性鋇鹽之組成物；以及該等組成物之製造和使用方法。

Described herein, are compositions comprising an effective amount of a basic amino acid in free or salt form, and a water soluble strontium salt; and methods of making and using the same.



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：100129305

A61K 8/19 (2006.01)

※申請日：100.8.17

※IPC 分類：

A61K 8/36 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

口腔保健產品及其使用方法與製造

ORAL CARE PRODUCT AND METHODS OF USE AND
MANUFACTURE THEREOF

二、中文發明摘要：

本文係描述包含有效量之呈游離或鹽形式的鹼性胺基酸和水溶性鋇鹽之組成物；以及該等組成物之製造和使用方法。

三、英文發明摘要：

Described herein, are compositions comprising an effective amount of a basic amino acid in free or salt form, and a water soluble strontium salt; and methods of making and using the same.

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

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本文係描述包括有效量之游離或鹽形式的鹼性胺基酸和水溶性鋁鹽之組成物；以及該等組成物之製造和使用方法。

【先前技術】

將鹼性胺基酸與具有口腔保健利益之試劑(例如氟化物和鋁)組合，形成具有可接受長期安定性之口腔保健產品，已證明將是項挑戰。特言之，鹼性胺基酸可提高 pH 並幫助可與氟化物離子反應形成不溶性的沉澱的鋁離子解離。中性以上的 pH 亦具有造成刺激的潛在性。含有精胺酸碳酸氫鹽之中性或酸性組成物可釋放出二氧化碳，導致膨脹及其他不欲的效應。此外，中性和酸性條件增加了對牙齒表面親合性較差的精胺酸不溶性鈣複合物形成之潛在性。酸性 pH 亦可降低調配物對口中緩衝致齲性乳酸之可能的任何效應。最後，低溶性的鹽類，例如碳酸鈣和磷酸鈣給予調配物砂礫性而較不適合例如用於液體口腔保健組成物，例如漱口水。

因為這些調配障礙，所以對於提供鹼性胺基酸及有效遞送口腔保健試劑例如氟化物和鋁之安定的口腔保健組成物仍有需求。本發明組成物即是針對此目的。

【發明內容】

在某些實施例中，本發明係提供口腔保健組成物，其包含：一有效量之呈游離或鹽形式的鹼性胺基酸；及

有效量之選自乙酸鋁、氯化鋁、硝酸鋁、乳酸鋁、溴化鋁及其混合物之水溶性鋁鹽。在某些實施例中，鹼性胺基酸為精胺酸。在某些實施例中，組成物進一步包含氟化物離子來源。

在某些實施例中，組成物進一步包含鉀離子來源。在某些實施例中，鉀離子來源係選自硝酸鉀及氯化鉀。

在某些實施例中，組成物進一步包含選自下列之另外的成份：水、研磨劑、界面活性劑、起泡劑、維生素、聚合物、酵素、保濕劑、增稠劑、抗微生物劑、防腐劑、調味劑、色素及其二或多種組合。

在某些實施例中，研磨劑為鈣鹽。在某些實施例中，此鈣鹽水溶性差。在某些實施例中，此鈣鹽係選自：碳酸鈣、磷酸鈣及氯化鈣。

在某些實施例中，組成物為潔牙劑之形式。在某些實施例中，潔牙劑包括從約 0.1 至約 15%重量比的水溶性鋁鹽。在其他的實施例中，潔牙劑包括從約 8 至約 10%重量比的水溶性鋁鹽。

在其他的實施例中，組成物為呈漱口水形式。在某些實施例中，漱口水包括從約 0.01 至約 2%重量比的水溶性鋁鹽。在其他的實施例中，此漱口水包括從約 0.1 至約 1%重量比的水溶性鋁鹽。

不受限於特定理論，假設精胺酸之有利效用上的顯著因子為精胺酸和其他的鹼性胺基酸可被特定種類的細菌代謝，例如血鏈球菌(*S. sanguis*)，其為非致齲性的且

係與致齲性細菌例如變形鏈球菌(*S. mutans*)競爭在牙齒上及口腔中的位置。精胺酸分解菌可使用精胺酸及其他鹼性胺基酸產生氨，藉此提高其環境的 pH，而致齲性細菌係代謝糖產生乳酸，傾向較低的菌斑 pH 及將牙齒去礦化，最後造成蛀洞。咸信於一段時間規律的使用組成物，將可相對增加精胺酸分解菌及相對降低致齲菌，產生較高的菌斑 pH、使牙齒產生抗致齲菌及其不利影響之免疫效用。咸信，此提高 pH 之效用在機制上可與氟化物於促進再礦化作用及強化琺瑯質之效用分開及互補。

不考慮精確的機制，然而，令人驚訝地發現在口腔保健產品中鋁和鹼性胺基酸例如精胺酸之組合，於促進再礦化作用、修復先齲病灶和增進口腔健康上，產生了使用個別地包含有效量的各化合物之組成物中可觀察到的以外及與其質性上不同之未預期的利益。再者，已發現，添加小粒子研磨劑可進一步增進此作用，其可用於幫助填補琺瑯質微小裂隙及牙本質小管。

亦令人驚訝地發現，鹼性胺基酸與陰離子界面活性劑組合之存在降低了牙齒表面之細菌黏附。鹼性胺基酸與陰離子界面活性劑一起亦實質上增進了溶解性差的活性劑，例如抗微生物劑如三氯沙之溶解、釋放、遞送、沉積和效用。

本發明之某些實施例係提供：(i)降低或抑制齲齒，(ii)降低、修復或抑制琺瑯質不安定的病灶，例如以定量光引發性螢光(QLF)或電蝕測量(ECM)，(iii)降低或抑制

去礦化並促進牙齒再礦化，(iv)降低牙齒過敏，(v)降低或抑制牙齦炎，(vi)促進口中傷口或切口癒合，(vii)降低產酸菌之量，(viii)增加精胺酸分解菌之相對量，(ix)抑制口腔中微生物模形成，(x)在施用糖後，提高及/或維持菌斑 pH 於至少 pH 5.5 的程度，(xi)降低菌斑堆積，(xii)減少口乾，(xiii)清潔牙齒及口腔(xiv)減少蛀蝕，(xv)牙齒增白及/或(xvi)給予牙齒抗致齲菌之免疫力之方法，其包括將任一如文中所述的組成物施予有此需要之對象的口腔表面。在某些實施例中，本發明係提供促進全身健康之方法，其包括：將如文中所述的任一組成物施予有此需要之對象的口腔表面。

如全文所用，範圍係用作速記供描述各個和每個在此範圍內之值。任何此範圍內的值可選作此範圍的終端值。

此外，所有文中所引述的參考文獻其全文係以引用的方式併入本文中。

在特定的實施例中，口腔保健組成物(組成物 1.0)係包含：有效量之呈游離或鹽形式的鹼性胺基酸；及有效量之水溶性鋁鹽。在某些實施例中，組成物係進一步包含氟化物離子來源。

在某些實施例中，組成物係進一步包含鉀離子來源。在某些實施例中，鉀離子來源係選自硝酸鉀及氯化鉀。

例如，任一下列組成物：

- 1.0.1. 組成物 1.0，其中鹼性胺基酸係選自：精胺酸、離胺酸、瓜胺酸、鳥胺酸、肌胺酸、組胺酸、二胺基丁酸、二胺基丙酸、其鹽；及其二或多種組合。
- 1.0.2. 組成物 1.0 或 1.0.1 其中鹼性胺基酸具有 L-組態。
- 1.0.3. 任何前述組成物其係以包含鹼性胺基酸或其鹽之二或三胜肽來提供。
- 1.0.4. 任何前述組成物，其中鹼性胺基酸為精胺酸。
- 1.0.5. 任何前述組成物，其中鹼性胺基酸為 L-精胺酸。
- 1.0.6. 任何前述組成物，其中鹼性胺基酸部分或整體為鹽形式。
- 1.0.7. 組成物 1.0.6，其中鹼性胺基酸為精胺酸磷酸鹽。
- 1.0.8. 組成物 1.0.6，其中鹼性胺基酸為精胺酸鹽酸鹽。
- 1.0.9. 組成物 1.0.6，其中鹼性胺基酸為精胺酸碳酸氫鹽。
- 1.0.10. 任何前述組成物，其中鹼性胺基酸之鹽係於原位在調配物中藉由鹼性胺基酸與酸或酸之鹽類中和所形成。
- 1.0.11. 任何前述組成物，其中鹼性胺基酸之鹽類係藉由中和鹼性胺基酸形成預混合物，之後與氟化鹽組合所形成。
- 1.0.12. 任何前述組成物，其中鹼性胺基酸係以從約 0.1 至約 20%重量比之量存在。在某些實施例中，鹼性酸係以組成物的重量計約 1 至約 10%之量存在，鹼性胺基酸之重量係以游離鹼之形式所計算。

- 1.0.13.組成物 1.0.11，其中鹼性胺基酸係以組成物的重量計約 7.5%之量存在。
- 1.0.14.組成物 1.0.11，其中鹼性胺基酸係以組成物的重量計約 5%之量存在。
- 1.0.15.組成物 1.0.11，其中鹼性胺基酸係以組成物的重量計約 3.75%之量存在。
- 1.0.16.組成物 1.0.11，其中鹼性胺基酸係以組成物的重量計約 1.5%之量存在。
- 1.0.17.任何前述組成物，其中水溶性鋁鹽係選自乙酸鋁、氯化鋁、硝酸鋁、乳酸鋁和溴化鋁；及其混合物。
- 1.0.18.任何前述組成物，其中水溶性鋁鹽為乙酸鋁。
- 1.0.19.任何前述組成物係包含氟化物離子來源。在某些實施例中，氟化物離子來源係選自單氟磷酸鈉、氟化亞錫、氟化鈉、氟化鉀、氟矽酸鈉、氟矽酸銨、氟化胺、氟化銨及其二或多種之組合物。某些實施例係提供其中氟化物與另一原子共價鍵結之氟化物離子來源。
- 1.0.20.任何前述組成物，其中氟化物離子來源為氟磷酸鹽。
- 1.0.21.任何前述組成物，其中氟化物離子來源為單氟磷酸鈉。
- 1.0.22.任何前述組成物，其中氟化物離子來源係以組成物的重量計約 0.01 至約 2%之量存在。

- 1.0.23.任何前述組成物，其中氟化物離子來源係以組成物的重量計約 0.1 至約 0.2%之量存在。
- 1.0.24.任何前述組成物，其中氟化物離子來源係提供從約 50 至約 25,000 ppm 之量的氟化物。
- 1.0.25.任何前述組成物其為漱口水，其中氟化物離子來源係提供從約 100 至約 250 ppm 之量的氟化物。
- 1.0.26.任何前述組成物其為潔牙劑，其中氟化物離子來源係提供從約 750 至約 2000 ppm 之量的氟化物。
- 1.0.27.任何前述組成物，其中氟化物離子來源係提供從約 1000 至約 1500 ppm 之量的氟化物。
- 1.0.28.任何前述組成物，其中氟化物離子來源係提供 1450 ppm 之量的氟化物。
- 1.0.29.任何前述組成物，其中 pH 為 6 至 9，例如 6.5 至 7.4 或 7.5 至 9。
- 1.0.30.任何前述組成物，其中 pH 為 6.5 至 7.4。
- 1.0.31.任何前述組成物，其中 pH 為 6.8 至 7.2。
- 1.0.32.任何前述組成物，其中 pH 為大約中性。
- 1.0.33.任何前述組成物進一步包括抗結石劑。
- 1.0.34.任何前述組成物進一步包括抗結石劑，其中抗結石劑為聚磷酸鹽，例如焦磷酸鹽、三聚磷酸鹽或六偏磷酸鹽如鈉鹽之形式。
- 1.0.35.任何前述組成物進一步包括研磨劑或顆粒。
- 1.0.36.前一項之組成物，其中研磨劑或顆粒係選自碳酸氫鈉、磷酸鈣(例如磷酸氫鈣二水合物)、硫酸

鈣、沉澱碳酸鈣、矽氧(例如水合矽氧)、氧化鐵、氧化鋁、珍珠岩、塑料顆粒例如聚乙烯及其組合物。

1.0.37.前一項之組成物，其中研磨劑或顆粒係選自磷酸鈣(例如磷酸氫鈣二水合物)、硫酸鈣、沉澱碳酸鈣、矽氧(例如水合矽氧)及其二或多種組合物。

1.0.38.任何前述組成物係包括以組成物的重量計約 15 至約 70%之量的研磨劑。

1.0.39.任何前述組成物包括至少 5%具有 $d_{50} < 5$ 微米的小顆粒研磨劑分率。

1.0.40.任何前述組成物具有低於 150，例如 40 至 140 之 RDA。

1.0.41.任何前述組成物，其中陰離子界面活性劑係選自

- a.高脂肪酸單甘油酯單硫酸鹽之水溶液鹽類(例如氫化椰油脂肪酸之單硫酸單甘油酯，例如 N-甲基 N-椰油醯基牛磺酸鈉、椰單甘油酯硫酸鈉)，
- b.高烷基硫酸鹽，例如月桂基硫酸鈉，
- c. 高 烷 基 - 醚 硫 酸 鹽 ， 例 如 式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ 之高烷基-醚硫酸鹽，其中 m 為 6-16，例如 10，n 為 1-6，例如 2、3 或 4，及 X 為 Na 或 K (例如聚氧乙烯 烷 基 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.高烷基芳基磺酸鹽(例如十二烷基苯磺酸鈉(月桂基苯磺酸鈉))，

e.高烷基磺基乙酸鹽(例如月桂基磺基乙酸鈉(十二烷基磺基乙酸鈉)、1,2 二羥基丙磺酸之高脂肪酸酯、磺基月桂酸鹽(N-2-乙基月桂酸鉀磺基乙醯胺)及月桂基肌胺酸鈉)，

f.及其混合物。

「高烷基」係指例如 C₆₋₃₀ 烷基。在特別的實施例中，陰離子界面活性劑係選自月桂基硫酸鈉及月桂基醚硫酸鈉。

1.0.42.任何前述組成物，其中陰離子界面活性劑係選自月桂基硫酸鈉、月桂基醚硫酸鈉及其混合物。

1.0.43.任何前述組成物，其中陰離子界面活性劑係以約 0.3 至約 4.5% 重量比之量存在。

1.0.44.任何前述組成物進一步包含選自陽離子、兩性離子、非離子界面活性劑；及其二或多種組合物之界面活性劑。

1.0.45.任何前述組成物係包含至少一保濕劑。

1.0.46.任何前述組成物係包含至少一選自甘油、山梨醇及其組合物之保濕劑。

1.0.47.任何前述組成物係包含木糖醇。

1.0.48.任何前述組成物係包含至少一聚合物。

1.0.49.任何前述組成物係包含至少一選自聚乙二醇、聚乙烯甲基醚馬來酸共聚物、多醣類(例如纖維素

衍生物，例如羧甲基纖維素，或多醣膠例如三仙膠或角叉菜膠)及其組合物之聚合物。

1.0.50.任何前述組成物係包含膠條或斷片。

1.0.51.任何前述組成物係包含調味劑、香精及/或著色劑。

1.0.52.任何前述組成物係包含水。

1.0.53.任何前述組成物係包含選自下列之抗細菌劑：三

氯沙、本草萃取物和精油(例如迷迭香萃取物、茶樹萃取物、木蘭萃取物、百里酚、薄荷醇、桉油醇、香葉醇、香芹酚、檸檬醛、日柏醇、兒茶酚、柳酸甲酯、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、表沒食子兒茶素、沒食子酸、樹枝牙刷(miswak)萃取物、沙棘萃取物、蜂膠)、雙胍類防腐劑(例如氯己定(chlorhexidine)、阿來西定(alexidine)或奧替尼啉(octenidine))、四級銨化合物(例如西吡氯銨(cetylpyridinium chloride)(CPC)、十四烷基氯化吡啶(TPC)、N-十四烷基-4-乙基氯化吡啶(TDEPC)、酚系防腐劑、海克替啉(hexetidine)、奧替尼啉、血根鹼(sanguinarine)、聚維酮碘(povidone iodine)、地莫匹醇(delmopinol)、沙利氟(salifluor)、金屬離子(例如鋅鹽如檸檬酸鋅、亞錫鹽、銅鹽、鐵鹽)、血根鹼、蜂膠和補氧劑(例如過氧化氫、緩衝過硼酸鈉或過碳酸鈉)、鄰苯二甲酸及其鹽類、單過酞酸(monoperthalic acid)及其鹽類和酯類、抗壞血酸硬脂酸酯、油醯肌胺

酸、烷基硫酸鹽、磺基琥珀酸二辛酯、柳酸苯胺 (salicylanilide)、溴化度米芬 (domiphen bromide)、地莫匹醇、辛哌醇(octapinol)及其他哌啶基衍生物、菸鹼酸(nicin)製備物、亞氯酸(chlorite)鹽類；其任何前述之混合物。

1.0.54.任何前述組成物係包含抗發炎化合物，例如至少一種選自下列之宿主前發炎因子之抑制劑：基質金屬蛋白酶(MMP's)、環氧化酶(COX)、PGE₂、介白素 1 (IL-1)、IL-1 β 轉化酵素(ICE)、轉化生長因子 β 1 (TGF- β 1)、誘導型一氧化氮合成酶(iNOS)、玻尿酸酶、組織蛋白酶(cathepsin)、核因子 Kappa B (NF- κ B)及 IL-1 受體有關的激酶(IRAK)，例如選自阿斯匹靈(aspirin)、酮咯酸(ketorolac)、氟比洛芬酯(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、吲哚美辛(indomethacin)、阿斯匹靈(aspirin)、酮洛芬(ketoprofen、吡羅昔康(piroxicam)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、去甲二氫愈創木酸(nordihydroguaiaretic acid)及其混合物。

1.0.55.任何前述組成物係包含抗氧化劑，例如由下列組成之群中選出：輔酶 Q10、PQQ、維生素 C、維生素 E、維生素 A、茴香腦二硫雜環戊二烯(anethole-dithiothione)及其混合物。

1.0.56.任何前述組成物，其中抗微生物劑係難溶於水。

- 1.0.57.任何前述組成物係包含三氯沙。
- 1.0.58.任何前述組成物係包含三氯沙及木糖醇。
- 1.0.59.任何前述組成物係包含三氯沙、木糖醇及沉澱碳酸鈣。
- 1.0.60.任何前述組成物係包含三氯沙及鋅離子來源，例如檸檬酸鋅。
- 1.0.61.任何前述組成物係包含以組成物的重量計約 0.01 至約 5%之量的抗細菌劑。
- 1.0.62.任何前述組成物係包含以組成物的重量計約 0.01 至約 1%之量的三氯沙。
- 1.0.63.任何前述組成物係包含以組成物的重量計約 0.3% 之量的三氯沙。
- 1.0.64.任何前述組成物進一步係包含增白劑。
- 1.0.65.任何前述組成物進一步係包含由下列組成之群中選出之增白劑：過氧化物、金屬亞氯酸鹽、過硼酸、過碳酸、過氧酸、次氯酸及其二或多種組合物。
- 1.0.66.任何前述組成物進一步係包含過氧化氫或過氧化氫來源，例如過氧化尿素或過氧化鹽或複合物(例如，過磷酸、過碳酸、過硼酸、過矽酸、過硫酸鹽類；例如過磷酸鈣、過硼酸鈉、碳酸過氧化鈉、過磷酸鈉及過硫酸鉀)或過氧化氫聚合複合物例如過氧化氫-聚乙烯吡咯酮聚合複合物。
- 1.0.67.任何前述組成物進一步係包含干擾或防止細菌黏

附之試劑例如對羥基苯甲酸酯(solbrol)或己丁聚糖。

1.0.68.任何前述組成物進一步係包含選自下列之鋁和磷酸鹽來源：(i)鋁-玻璃複合物，例如磷矽酸鋁鈉，及(ii)鋁蛋白複合物，例如酪蛋白磷酸胨-非晶磷酸鋁。

1.0.69.任何前述組成物進一步係包含有效降低牙齒敏感之量的鉀離子來源，例如硝酸鉀或氯化鉀。

1.0.70.任何前述組成物係包含約 0.1 至約 7.5%重量比之鉀離子來源，例如硝酸鉀及/或氯化鉀。

1.0.71.任何前述組成物，因例如藉由刷洗施予口腔，而有效(i)降低或抑制齲齒形成，(ii)降低、修復或抑制不安定的琺瑯質病灶，例如以定量光引發性螢光(QLF)或電蝕測量(ECM)來偵測，(iii)降低或抑制去礦化並促進牙齒再礦化，(iv)降低牙齒過敏，(v)降低或抑制牙齦炎，(vi)促進口中傷口或切口癒合，(vii)降低產酸菌之量，(viii)增加精胺酸分解菌之相對量，(ix)抑制口腔中微生物膜形成，(x)在施用糖後，提高及/或維持菌斑 pH 於至少 pH 5.5 的程度，(xi)降低菌斑堆積，(xii)減少口乾，(xiii)清潔牙齒及口腔，(xiv)減少蛀蝕，(xv)牙齒增白及/或(xvi)給予牙齒抗致齲菌之免疫力。

1.0.72.一種組成物，係藉由將任何前述組成物中所述之

成份組合所得到。

1.0.73.任何前述組成物，係呈選自漱口水、牙膏、牙凝膠、牙粉、非研磨凝膠、慕斯(mousse)、泡沫、口噴霧、口含片、口用錠劑、牙植體及寵物保健產品之形式。

1.0.74.任何前述組成物，其中組成物為牙膏。

1.0.75.任何前述組成物，其中組成物為牙膏，視需要進一步包含一或多種水、研磨劑、界面活性劑、起泡劑、維生素、聚合物、酵素、保濕劑、增稠劑、抗微生物劑、防腐劑、調味劑、色素及其組合物。

1.0.76.任何前述組成物，其中組成物為漱口水。

1.0.77.任何前述組成物進一步係包含口氣清新劑、香精或調味劑。

活性成份之量將依遞送系統的性质和特定的活性而變。例如，鹼性胺基酸可以組成物的重量計，例如約 0.1 至約 20% (以游離鹼之重量表示)之量存在，就漱口水例如約 0.1 至約 3%重量比，就消費者牙膏約 1 至約 10%重量比，或就專業或處方治療產品約 7 至約 20%重量比。氟化物離子來源可提供例如 25 至 25,000 ppm 之量的氟化物，例如就漱口水為 25 至 250 ppm，就消費者牙膏為 750 至 2,000 ppm，或就專業或處方治療產品為 2,000 至 25,000 ppm。抗細菌劑之量同樣地可不同，就用於牙膏中的量比用於漱口水中的量多例如 5 至 15 倍。例如三氯沙漱口水可含有，例如 0.03%重量比的三氯沙；而三氯

沙牙膏可含有 0.3%重量比的三氯沙。

水溶性鋁鹽可以從約 0.1 至約 15%重量比之量存在，就漱口水例如約 0.1 至約 2%重量比；及就牙膏約 6 至約 10%重量比或更高。

在其他的實施例中，係提供促進口腔健康之方法，其包括將有效量之任何實施例中組成物 1.0-1.0.77 內的口腔組成物施予有此需要的對象之口腔中，以用於例如：

- i.降低或抑制齲齒形成，
- ii.降低、修復或抑制早期的琺瑯質病灶，例如以定量光引發性螢光(QLF)或電蝕測量(ECM)來偵測，
- iii.降低或抑制去礦化並促進牙齒再礦化，
- iv.降低牙齒過敏，
- v.降低或抑制牙齦炎，
- vi.促進口中傷口或切口癒合，
- vii.降低產酸菌之量，
- viii.增加精胺酸分解菌之相對量，
- ix.抑制口腔中微生物膜形成，
- x.在施用糖後，提高及/或維持菌斑 pH 於至少 pH 5.5 的程度，
- xi.降低菌斑堆積，
- xii.治療口乾，
- xiii.促進全身健康，包括心血管健康，例如藉由降低經由口腔組織造成之全身性感染的潛在性，
- xiv.牙齒增白，

xv.減少蛀蝕，

xvi.給予牙齒抗致齲菌及其效應之免疫力(或保護)，及/
或

xvii 清潔牙齒及口腔。

其他的實施例係提供精胺酸於製造上述組成物供用於任何上列方法所述之適應症之用途。

鹼性胺基酸

可用於組成物及方法中之鹼性胺基酸不僅包括天然生成的鹼性胺基酸，例如精胺酸、離胺酸和組胺酸，亦包括在分子中具有羧基和胺基之任何鹼性胺基酸，其為水溶性並提供約 7 或更高 pH 之水溶液。

因此，鹼性胺基酸包括(但不限於)精胺酸、離胺酸、瓜胺酸、鳥胺酸、肌胺酸、組胺酸、二胺基丁酸、二胺基丙酸、其鹽類或其組合物。在一特定的實施例中，該鹼性胺基酸係選自精胺酸、瓜胺酸和鳥胺酸。

在特定的實施例中，該鹼性胺基酸為精胺酸，例如 L-精胺酸或其鹽。

希望供口中局部使用之組成物及用於組成物中之鹽類，就此用途在所供應的量和濃度上應為安全的。適合的鹽類包括本項技術中已知之醫藥上可接受鹽類。鹽類一般就其所供應的量和濃度上應考慮為生理上可接受的。生理上可接受的鹽類包括該等衍生自醫藥上可接受的無機或有機的酸或鹼，例如由形成生理上可接受陰離子之酸所形成的酸加成鹽，例如鹽酸或溴化鹽，及由形

成生理上可接受陽離子之鹼所形成的鹼加成鹽，例如該等衍生自鹼金屬例如鉀和鈉或鹼土金屬例如鎂之鹽類。生理上可接受鹽類可使用本項技術中已知的標準製程來製得，例如將足夠的鹼性化合物例如胺與提供生理上可接受陰離子之適合的酸反應。

在各種實施例中，鹼性胺基酸係以組成物的重量計從約 0.5 至約 20%之量存在。在某些實施例中，鹼性胺基酸係以組成物的重量計從約 1 至約 10%之量存在；例如以組成物的重量計約 1.5%，約 3.75%，約 5%或約 7.5%。

RDA

RDA 為放射性牙本質磨損之縮寫，一種磨損之相對測量值。典型地，係將提取的人類或牛的牙齒以中子通量照射，置於甲基丙烯酸甲酯(骨膠)上，除去琺瑯質，插入刷洗機中，以美國牙醫協會(ADA)標準刷洗(參照牙刷，150 克壓力，1500 沖數，4-比-1 水-牙膏漿液)。然後測量並記錄沖洗水之輻射量。就實驗的對照組，係以磷酸鈣所做的 ADA 參照牙膏重複此試驗，給予此測量 100 之值，用以校正相對標度。

在各種實施例中，係提供包含水溶性鋁鹽之口腔衛生組成物。在某些實施例中，此鋁鹽係選自乙酸鋁、氯化鋁、硝酸鋁、乳酸鋁、溴化鋁及其混合物。在某些實施例中，此鋁鹽為乙酸鋁。在某些實施例中，此乙酸鋁為其半水合物之形式。在某些實施例中，乙酸鋁係以約 1 至約 10%重量比之量存在組成物中。在某些實施例中，

此組成物中的含量係指該組份半水合形式之重量。在某些實施例中，乙酸鋁半水合物係以約 5 至約 8% 重量比之量存在組成物中。

氟化物離子來源

口腔保健組成物可進一步包含氟化物離子來源，例如可溶性氟化物鹽類。游離的氟化物離子可在水溶液中與游離的鈣或鋁離子反應，氟化物可與例如選自下列之另外的原子共價鍵結：氟磷酸鹽例如單氟磷酸鈉、氟矽酸鹽例如氟矽酸鈉、氟矽酸銨及氟硫酸鹽，例如六氟硫酸鹽及其組合物；或氟化物可與鈣或鋁離子分開，及/或氟化物或鋁離子或二者可以非水性系統來提供。

可使用廣泛各種產生氟化物離子之物質作為本組合物中之可溶性氟化物。適合的氟化物離子來源之實例係描述於 Briner 等人之美國專利第 3,535,421 號、Parran, Jr. 等人之美國專利第 4,885,155 號及 Widder 等人之美國專利第 3,678,154 號。

代表性的氟化物離子來源包括(但不限於)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、氟化銨及其組合物。在特定的實施例中，氟化物離子來源包括氟化亞錫、氟化鈉、單氟磷酸鈉以及其混合物。如所指出的，因為可能會與組成物中的鋁反應，然而，當氟化物離子係以溶液供應於組成物時，其較佳地為其中氟化物係與另外的原子共價鍵結之鹽類，例如單氟磷酸鈉，而非僅是離子性結合，例如氟化

鈉。

在特定的實施例中，口腔保健組成物係包括足以供應約 25 ppm 至 5,000 ppm 氟化物離子之量的氟化物離子來源，一般至少 500 ppm，例如 500 至 2000 ppm，例如 1000 至 1600 ppm，例如 1450 ppm。適合的氟化物之量將依特定的施用而定。例如，漱口水典型地可具有 100 至 250 ppm 氟化物。供一般消費者使用的牙膏典型地可具有 1000 至 1500 ppm，而兒童牙膏可具有少一些。供專業用途之潔牙劑或塗料可具有 5,000 或甚至 25,000 ppm 的氟化物。

氟化物離子來源可以組合物之重量計約 0.01% 至 10%，從約 0.03 至 5%，或從約 0.1% 至約 1% 之量加至組合物中。提供適量的氟化物離子之氟化物離子來源的重量，明顯地將以鹽中反離子的重量為基準而變。

研磨劑

組成物可包含磷酸鈣研磨劑，例如磷酸三鈣 ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、羥磷灰石 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) 或磷酸氫鈣二水合物 ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，文中有時亦稱 DiCal)；或其他水溶性差的鈣鹽，例如碳酸鈣。

組成物可包括一或多種另外的研磨劑，例如矽氧研磨劑，如具有平均粒子大小至高 20 微米之沉澱矽氧，例如 J. M. Huber 所販售的 Zeodent 115[®]。其他有用的研磨劑亦包括偏磷酸鈉、偏磷酸鉀、矽酸鋁、煅燒氧化鋁、膨潤土或其他矽質物質或其組合物。

可用於本文之矽氧研磨拋光物質以及其他研磨劑，一般係具有 0.1 至 30 微米，5 至 15 微米之平均粒子大小。矽氧研磨劑可為沉澱矽氧或矽氧凝膠，例如，Pader 等人之美國專利第 3,538,230 號及 Digiulio 之美國專利第 3,862,307 號中所描述的矽氧乾凝膠(xerogel)。特定的矽氧乾凝膠有 W. R. Grace & Co., Davison Chemical Division 所販售的品名 Syloid[®]。沉澱矽氧物質包括 J. M. Huber 公司所販售的品名 Zeodent[®]，包括名稱 Zeodent 115 和 119 之矽氧。這些矽氧研磨劑係描述於 Wason 之美國專利第 4,340,583 號中。

在特定的實施例中，可用於施行口腔保健組成物之有用的研磨物質包括具有低於 100 毫升/100 克矽氧及 45 毫升/100 克至 70 毫升/100 克矽氧範圍內吸油值之矽氧凝膠及沉澱非晶矽氧。吸油值係使用 ASTA Rub-Out Method D281 所測量。在特定的實施例中，矽氧為具有 3 微米至 12 微米及 5 至 10 微米之平均粒子大小的膠體粒子。

在特定的實施例中，研磨劑包括非常小之粒子，例如具有 $d_{50} < 5$ 微米，例如具有 3 至 4 微米之 d_{50} 的小粒子矽氧(SPS)，例如 Sorbosil AC43[®] (PQ 公司)。此等小粒子在以降低過敏性為目標之調配物中特別有用。小粒子組份可與第二大的粒子研磨劑組合共存。在特定的實施例中，例如包含 3 至 8% 小粒子例如 SPS，及 25 至 45% 習用研磨劑之調配物。

特別可用於特定實施例中之低吸油性矽氧研磨劑有

馬里蘭州 21203 巴爾的摩 W.R. Grace & Co 之 Davison Chemical Division 公司所販售的商品名 Sylodent XWA[®]。Sylodent 650 XWA[®]，一種由具有水含量約 29% 重量比，平均直徑 7 至 10 微米，及吸油值低於 70 毫升/100 克矽氧之膠體矽氧粒子所組成的矽氧水凝膠，為可用於組成物中之低吸油值矽氧的實例。矽氧係以 10 至 60% 重量比之濃度存在於口腔保健組成物中，在其他的實施例中為 20 至 45% 重量比，及在另外的實施例中為 30 至 50% 重量比。

起泡劑

口腔保健組成物亦可包括當刷洗口腔時產生增加泡沫量之試劑。

增加泡沫量試劑之說明性實例包括(但不限於)聚環氧乙烷及特定的聚合物，包括(但不限於)藻酸鹽聚合物。

聚環氧乙烷可增加泡沫的量及由口腔保健載劑組份所產生之泡沫的濃密度。聚環氧乙烷一般亦稱為聚乙二醇("PEG")或聚氧化乙烯。適合特定實施例之環氧乙烷係具有 200,000 至 7,000,000 之分子量。在一實施例中，分子量係為 600,000 至 2,000,000，及在另一實施例中為 800,000 至 1,000,000。Polyox[®]為由聯合碳化物公司(Union Carbide)所生產的高分子量環氧乙烷之商品名稱。

環氧乙烷，以口腔保健組成物之口腔保健載劑組份的重量計，可以 1% 至 90% 之量存在，在一實施例中為 5% 至 50%，而在另一實施例中為 10% 至 20%。在口腔保

健組成物中起泡劑的劑量(亦即單一劑量)為 0.01 至 0.9% 重量比, 0.05 至 0.5% 重量比, 及在另外的實施例中為 0.1 至 0.2% 重量比。

界面活性劑

在特定的實施例中, 組成物係包括陰離子界面活性劑, 例如

- i. 高脂肪酸單甘油酯單硫酸鹽之水溶液鹽類, 例如氫化椰油脂肪酸之單硫酸單甘油酯, 例如 N-甲基 N-椰油醯基牛磺酸鈉、椰單甘油酯硫酸鈉,
- ii. 高烷基硫酸鹽, 例如月桂基硫酸鈉,
- iii. 高烷基-醚硫酸鹽, 例如式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ 之高烷基-醚硫酸鹽, 其中 m 為 6-16 例如 10, n 為 1-6 例如 2、3 或 4, 及 X 為 Na 或 K, 例如聚氧乙烯烷基硫酸鈉 $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na})$,
- iv. 高烷基芳基磺酸鹽, 例如十二烷基苯磺酸鈉(月桂基苯磺酸鈉),
- v. 高烷基磺基乙酸鹽, 例如月桂基磺基乙酸鈉(十二烷基磺基乙酸鈉)、1,2-二羥基丙磺酸之高脂肪酸酯、磺基月桂酸鹽(N-2-乙基月桂酸鉀磺基乙醯胺)及月桂基肌胺酸鈉。

「高烷基」係指例如 C_{6-30} 烷基。在特別的實施例中, 陰離子界面活性劑係選自月桂基硫酸鈉及月桂基醚硫酸鈉。

在某些實施例中，陰離子界面活性劑係以調配物的重量計例如 $>0.01\%$ 之有效量存在，但濃度不可刺激口腔組織，例如 $<10\%$ ，且最適濃度係依照特定的調配物及特定的界面活性劑而定。例如，所用的濃度或漱口水典型地為用於牙膏的將近十分之一。在某些實施例中，陰離子界面活性劑係以從約 0.3 至約 4.5% 重量比，例如 1.5% 存在於牙膏中。

組成物可視需要含有界面活性劑之混合物，該混合係包含陰離子界面活性劑及其他為陰離子、陽離子、兩性離子或非離子之界面活性劑。一般而言，界面活性劑為該等在廣泛的 pH 範圍中相當穩定之界面活性劑。界面活性劑係更充分地描述於，例如 Agricola 等人之美國專利第 3,959,458 號；Haefele 之美國專利第 3,937,807 號及 Gieske 等人之美國專利第 4,051,234 號中。

在特定實施例中，可用於本文之陰離子界面活性劑包括在烷基上具有從 10 至 18 個碳原子之烷基硫酸鹽的水溶性鹽類，及具有從 10 至 18 個碳原子之脂肪酸的磺酸化單甘油酯之水溶性鹽類。月桂基硫酸鈉、月桂鹽肌胺酸鈉及椰子單甘油酯磺酸鈉為此類陰離子界面活性劑之實例。亦可使用陰離子界面活性劑之混合物。

在其他的實施例中，陽離子界面活性劑可廣義地定義為具有含約 8 至 18 個碳原子的長烷基鏈之脂系四級銨化合物的衍生物，例如月桂基三甲基氯化銨、鯨蠟基氯化吡錠、鯨蠟基三甲基溴化銨、二異丁基苯氧基乙基二

甲基苯甲基氯化銨、椰烷基三甲基亞硝酸銨、鯨蠟基氯化吡錠及其混合物。

說明性的陽離子界面活性劑為 Briner 等人於美國專利第 3,535,421 號中所述之四級氯化銨。特定的陽離子界面活性劑在組合物中亦可作為殺菌劑。

在特定的實施例中，可用於組成物中之非離子界面活性劑可廣義地定義為由環氧烷烴基團(本質上為親水性)與有機疏水性化合物(其本質上可為脂系或烷基芳香系)縮合所產生之化合物。適合的非離子界面活性劑之實例包括(但不限於)泊洛沙姆(Pluronic)、烷基酚之聚環氧乙烷縮合物、由環氧乙烷與環氧丙烷和乙二胺的反應產物縮合所衍生之產物、脂系醇類之環氧乙烷縮合物、長鏈的三級胺氧化物、長鏈的三級氧化膦、長鏈二烷基亞碲及此等物質之混合物。

在特定的實施例中，合成的兩性離子界面活性劑可廣義地描述為脂系四級銨、磷及鎢化合物之衍生物，其中脂系基可為直鏈或支鏈，且其中一個脂系取代基係含有約 8 至 18 個碳原子及其中一個取代基含有陰離子-水-溶解性基團，例如羧基、磺酸基、硫酸基、磷酸基或膦酸基。適合包括在組成物中之界面活性劑的說明性實例包括(但不限於)烷基硫酸鈉、月桂醯肌胺酸鈉、椰油醯胺丙基甜菜鹼和聚山梨醇酯 20 及其組合物。

在特定的實施例中，組成物係包括月桂基硫酸鈉。

界面活性劑或相容的界面活性劑之混合物，可以組

成物的重量計約 0.1%至約 5%存在組成物中；在另一實施例中為約 0.3%至約 3%重量比，及在另一實施例中為約 0.5%至約 2%重量比。

調味劑

口腔保健組成物亦可包括調味劑。調味劑之實例包括(但不限於)精油以及各種調味醛類、酯類、醇類及類似物質。精油之實例包括綠薄荷油、椒薄荷油、冬青油、黃樟油、丁香油、鼠尾草油、尤加利油、馬鬱蘭油、肉桂油、檸檬油、萊姆油、葡萄柚油及柳橙油。此等化合物如薄荷醇、香芹酮(carvone)及茴香腦(anethole)亦為有用的。特定實施例係使用椒薄荷油及綠薄荷油。

在某些實施例中，調味劑係包括以組成物的重量計從約 0.1%至約 5%重量比。在其他的實施例中，調味劑係包括以組成物的重量計從約 0.5 至約 1.5%重量比。在某些實施例中，在個別的口腔保健組成物劑量中之調味劑劑量(亦即單一劑量)為 0.001 至 0.05%重量比，而在另外的實施例中，調味劑之劑量為 0.005 至 0.015%重量比。

螯合劑

口腔保健組成物亦可視需要包括一或多種能與細菌細胞壁中所發現的鈣錯合之螯合劑。與此鈣結合削弱了細菌的細胞壁並增進細菌解離。

適合用作螯合劑之另一群試劑為可溶性焦磷酸鹽。用於本組成物之焦磷酸鹽類可為任何鹼金屬焦磷酸鹽類。在特定實施例中，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。此鹽類可使用其水合或非水合性形式二者。可用於本組成物之有效量的焦磷酸鹽一般係足以提供至少 1% 重量比之焦磷酸離子。在某些實施例中，焦磷酸鹽係提供 1.5% 重量比之焦磷酸離子。在某些實施例中，焦磷酸鹽係提供 6% 重量比之焦磷酸離子。在某些實施例中，焦磷酸鹽係提供從約 3.5 至約 6% 重量比之焦磷酸離子。

聚合物

口腔保健組成物亦可視需要包括一或多種聚合物，例如聚乙二醇、聚乙烯甲基醚馬來酸共聚物、多醣類(例如纖維素衍生物，例如羧甲基纖維素，或多醣膠例如三仙膠或角叉菜膠)。酸性聚合物，例如聚丙烯酸鹽凝膠，可以其游離酸或部分或完全中和的水溶性鹼金屬(例如鉀及鈉)或銨鹽之形式來提供。

特言之，當非陽離子抗細菌劑或抗細菌劑例如三氯沙包含在任何潔牙劑組份中時，較佳地亦包括從 0.05 至 5% 之促進該試劑遞送和停留至口腔表面之試劑。此等試劑之非限定實例係揭示於美國專利第 5,188,821 號及第 5,192,531 號中；並包括合成的陰離子聚合性聚羧酸，例如馬來酸酐或酸與另外可聚合的乙烯化不飽和單體之 1:4 至 4:1 共聚物，較佳地具有 30,000 至 1,000,000，最佳地 30,000 至 800,000 分子量(M.W.)之甲基乙烯醚/馬來酸酐。這些共聚物可取得的有例如 GAF 化學公司(Bound

Brook, N.J. 08805)之 Gantrez 如 AN 139 (M.W. 500,000)、AN 119 (M.W. 250,000)及較佳地醫藥級 S-97 (M.W. 70,000)。當促進劑存在時，其係以 0.05 至 3%重量比之量存在。

其他可施用的聚合物包括該等例如馬來酸酐與丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸羥乙基酯、N-乙烯基-2-吡咯酮或乙烯(後者可取得有例如分子量 10,000 的孟山都(Monsanto) EMA 編號 1103 及 EMA 等級 61)之 1:1 共聚物，及丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯或甲基丙烯酸羥乙基酯、丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯、異丁基乙烯醚或 N-乙烯基-2-吡咯酮之 1:1 共聚物。

一般，適合的為含有活化碳-碳烯烴雙鍵及至少一羧基基團之聚合烯烴或乙烯化不飽和羧酸，其為含有容易於聚合化中作用的烯烴雙鍵之酸，因為其係以相對於羧基基團之 α - β 位置或為末端伸甲基基團之部分存在於單體分子中。此等酸之例證有丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 α -氯丙烯酸、巴豆酸、 β -丙烯醯氧基丙酸、山梨酸、 α -氯山梨酸、肉桂酸、 β -苯乙烯基丙烯酸、粘酸、衣康酸(itaconic acid)、檸康酸(citraconic acid)、甲基延胡索酸(mesaconic acid)、戊烯二酸(glutaconic acid)、烏頭酸(aconitic acid)、 α -苯基丙烯酸、2-苯甲基丙烯酸、2-環己基丙烯酸、當歸酸(angelic acid)、繖形酸(umbellic acid)、延胡索酸、馬來酸及酸酐。可與此等羧基單體共聚合之其他不同的烯烴單體包括乙酸乙烯酯、乙烯氯、馬來酸

二甲基酯及其類似物。共聚物含有可溶於水之足夠的羧酸鹽基團。

另一類的聚合劑包括含有經取代丙烯醯胺均聚物及/或不飽和磺酸及其鹽類均聚物之組成物，特別是其中聚合物係以係選自丙烯醯胺基烷磺酸之不飽和磺酸為主，例如描述於 Zahid 之 1989 年 6 月 27 日美國專利第 4,842,847 號中，具有 1,000 至 2,000,000 分子量之 2-丙烯醯胺 2 甲基丙烷磺酸。

另外有用的聚合劑種類別包括聚胺基酸，特別是如 Sikes 等人之美國專利第 4,866,161 號所揭示之含比例的陰離子表面活化的胺基酸如天門冬胺酸、麩胺酸及磷絲胺酸之聚胺基酸。

增稠劑

在製備口腔保健組成物時，有時候需要加入一些增稠物質以提供所欲的黏度或安定或增進調配物的品質。在特定實施例中，該增稠劑為羧乙烯基聚合物、角叉菜膠、羥乙基纖維素及纖維素醚類之水溶性鹽類，例如羧甲基纖維素及羧甲基羥乙基纖維素鈉。亦可併入天然膠例如卡拉膠(karaya)、阿拉伯膠及黃蓍膠。膠體矽酸鎂鋁或細粉狀矽氧可用作增稠組成物之組份，進一步增進組合物之質地。在特定的實施例中，可使用以總組合物之重量計 0.5%至 5%-量的增稠劑。

酵素

口腔保健組成物亦可視需要包括一或多種酵素。有

用的酵素包括任何可取得的蛋白酶、葡萄聚糖水解酶、內切糖苷酶、澱粉酶、變構酶、脂解酶及粘蛋白溶解酶或其相容的混合物。在特定實施例中，該酵素為蛋白酶、葡聚糖酶、內切糖苷酶及變構酶。在另外的實施例中，該酵素為木瓜蛋白酶(papain)、內切糖苷酶或葡聚糖酶和變構酶之混合物。可使用之另外的酵素係揭示於 Dring 等人之美國專利第 5,000,939 號、美國專利第 4,992,420 號、美國專利第 4,355,022 號、美國專利第 4,154,815 號、美國專利第 4,058,595 號、美國專利第 3,991,177 號、美國專利第 3,696,191 號。在某些實施例中，組成物包含從約 0.002%至約 2%重量比之酵素。在某些實施例中，組成物包括從約 0.05%至約 1.5%重量比之酵素。在其他的實施例中，組成物包含從約 0.1%至約 0.5%重量比之酵素。

水

水亦可存在本發明之口腔組成物中。用於製備市售口腔組成物之水應去離子化或不含有機雜質。水通常係填補組合物之餘量並包括以口腔組合物之重量計 10%至 90%，20%至 60%或約 10%至 30%。此水量包括加入的游離水並加上由其他物質例如山梨醇或任何本發明組份所導入之水量。

保濕劑

在本發明特定的實施例中，亦希望併入保濕劑以防止組成物因暴露在空氣中而硬化。特定的保濕劑亦可給

予潔牙劑組成物所欲的甜味或風味。濕潤劑，以純保濕劑為主，在某些實施例中，可包括從約 15%至約 70%重量比；及在其他的實施例中係從約 30%至約 65%重量比。

適合的保濕劑包括可食用之多元醇，例如甘油、山梨醇、木糖醇、丙二醇以及其他多醇類與這些保濕劑之混合物。甘油和山梨醇之混合物可用於特定實施例作為本文牙膏組成物之保濕劑組份。

除了上述組份，其他實施例可含有各種某些文中所述之視需要的潔牙劑成份。視需要之成份包括，例如(但不限於)黏著劑、泡沫劑、調味劑、甜味劑、另外的抗菌斑劑、研磨劑及色素。這些及其他視需要組份係進一步描述於 Majeti 之美國專利第 5,004,597 號、Agricola 等人之美國專利第 3,959,458 號、Haefele 之美國專利第 3,937,807 號中。

製造方法

組成物可使用口腔產品領域常見的方法來製造。

在一說明性的實施例中，口腔保健組成物係藉由將凝膠相的精胺酸以磷酸中和並混合，形成預混物 1。

將活性劑，例如鋁鹽、維生素、西吡氯銨、氟化物離子來源、研磨劑及任何其他所欲的活性成份加到預混物 1 中，並混合形成預混物 2。

將牙膏基底，例如磷酸氫鈣加到預混物 2 中並混合。將最後的漿液形成口腔保健產品。

方法

本發明某些實施例係藉由幫助修復及再礦化，特別是降低或抑制齲齒形成、降低或抑制去礦化及促進牙齒再礦化、降低牙齒過敏及降低、修復或抑制早期琺瑯質病灶，例如以定量光引發性螢光(QLF)或電蝕監測器(ECM)偵測，提供保護牙齒之方法，其包括施予口腔一安全及有效量之任一文中所述的組成物。

定量光引發性螢光為可見光螢光，其可偵測早期病灶及縱向地監測進程和回復。正常的牙齒螢光為可見光；去礦化的牙齒則無或僅具較少量。去礦化面積可經量化並監測其進程。藍色雷射光係用於讓牙齒自動發出螢光。與好的牙齒表面相比較，已喪失琺瑯質的區域具有較低的螢光並顯得較暗沉。使用軟體從白點或與病灶有關的面積和體積來定量螢光。一般而言，係招募存有白點病灶之對象做為小組成員。於活體中以真實的牙齒進行測量。在臨床開始時測量病灶的面積/體積。在使用產品 6 個月後測量病灶面積/體積之減少(改善)。數據通常係以相對於基線的改善百分比表示。

電蝕監測係以電阻為基準用於測量牙齒琺瑯質含量之技術。電導測量係利用充液小管因琺瑯質導電度去礦化和侵蝕而暴露之事實。當牙齒喪失琺瑯質，因多孔性增加而會對電流的阻性變低。病患牙齒的導電性增加因而可指出去礦化。一般而言，研究係以存有病灶之牙根面來進行。於活體中以真實的牙齒進行測量。取得治療前及治療 6 個月後電阻之改變。此外，使用接觸探針得

到牙根面之典型的齲蝕得分。將硬度以三點量尺來分類：硬、堅韌或軟的。在此類的研究中，典型的結果係以 ECM 測量之電阻(數字越高越好)及以接觸探針得分為基準的病灶硬度之改善來記錄。

口腔保健組成物因而可用於降低與缺乏有效量的氟及/或精胺酸之組成物有關的早期琺瑯質病灶(如以 QLF 或 ECM 測量)之方法中。

在某些實施例中，口腔保健組成物可用於減少口腔中有害的細菌。在某些實施例中，口腔保健組成物可用於降低或抑制牙齦炎。在某些實施例中，口腔保健組成物可用於降低產酸菌之量。在某些實施例中，口腔保健組成物可用於增加精胺酸分解菌之相對量。在某些實施例中，口腔保健組成物可用於抑制口腔中微生物膜形成。在某些實施例中，口腔保健組成物可用於在施用糖後，提高及/或維持菌斑 pH 於至少 pH 5.5 的程度。在某些實施例中，口腔保健組成物可用於降低菌斑堆積。在某些實施例中，口腔保健組成物可用於清潔牙齒及口腔。

最後，藉由增加口中的 pH 及阻礙病原菌，口腔保健組成物可用於促進口中傷口或切口癒合。

組成物和方法可併入口腔組成物供口部和牙齒之保健，例如牙膏、透明漿膏、凝膠、漱口水、噴霧和口香糖。

增進口腔健康亦提供促進全身健康之利益，因口腔組織可能為全身性感染之門戶。良好的口腔健康係與全

身的健康有關，包括心血管健康。組成物和方法係提供特定的利益因為鹼性胺基酸，特別是精胺酸為供應 NO 合成路徑之氮來源並因而增進了口腔組織之微循環。提供酸性較低的口腔環境亦有助於降低胃痛及創造與胃潰瘍有關的幽門螺旋菌較不欲的環境。精胺酸，特言之，為高表現的專一免疫細胞受體所需，例如 T-細胞受體，所以精胺酸可增進有效的免疫反應。組成物和方法因此可用於促進全身健康，包括心血管健康。

下列實例係進一步描述及驗證本發明範圍內的說明性實施例。給予之實例僅係作為說明之用並不應視為本發明之限制，因在不悖離其精神和範圍下，可能有許多變化。除了文中所示的及所描述的，本發明之各種修改對熟習本項技術者為顯而易見的並意欲落在所附的申請專利範圍內。

【實施方式】

實例 1

包含表 1 中(下表)所述成份之組成物可藉由任何上述方法來製備。

表 1

原料	重量%
木糖醇	2
L-精胺酸	0.5
羥乙基纖維素	0.43

磷酸氫二鉀	0.08
氯化鉀	0.062
磷酸二氫鉀	0.043
乙酸鋁	0.01
氯化鎂	0.0059
氟化鈉	0.00045
去離子水、色素、防腐劑及調味劑	適量
總計	100

實例 2

包含表 2 中(下表)所述成份之組成物可藉由任何上述方法來製備。

表 2

原料	重量%
甘油	10
70%山梨醇	10
95%乙醇	6
聚山梨醇酯 20	1
苯甲酸鈉	0.11
乙酸鋁	0.6
磷酸 85%	0.08

L-精氨酸	0.6
去離子水、調味劑、 甜味劑、色素	適量
總計	100.000
pH	9.0

七、申請專利範圍：

1. 一種口腔保健組成物，係包含
 - a. 0.1 至 20 % 重量比之呈游離或鹽形式的鹼性胺基酸；
 - b. 1 至 10 % 重量比之水溶性鋁鹽；及
氟化物離子來源
其中該鹼性胺基酸為精胺酸或其鹽；
其中該水溶性鋁鹽係選自乙酸鋁；氯化鋁；硝酸鋁；
乳酸鋁；溴化鋁；及其二或多種混合物；且
其中該氟化物離子來源係選自單氟磷酸鈉；氟化亞錫；
氟化鈉；氟化鉀；氟矽酸鈉；氟矽酸鉍；氟化胺；氟
化鉍及其二或多種之組合物。
2. 如申請專利範圍第 1 項之口腔保健組成物，係呈潔牙劑之形式。
3. 如申請專利範圍第 1 項之口腔保健組成物，係呈漱口水形式。
4. 如申請專利範圍第 1 項之口腔保健組成物，係進一步包含鉀離子來源。
5. 如申請專利範圍第 4 項之口腔保健組成物，其中該鉀離子來源係選自硝酸鉀或氯化鉀。
6. 如申請專利範圍第 1 項之口腔保健組成物，係進一步包含鋁-玻璃複合物。
7. 如申請專利範圍第 6 項之口腔保健組成物，其中該鋁-玻璃複合物係包含磷矽酸鋁鈉。

8.如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之口腔保健組成物，其係用於

- a.降低或抑制齲齒形成，
- b.降低、修復或抑制早期的琺瑯質病灶，
- c.降低或抑制去礦化並促進牙齒的再礦化，
- d.降低牙齒過敏，
- e.降低或抑制牙齦炎，
- f.促進口中傷口或切口癒合，
- g.降低產酸菌之量，
- h.增加精胺酸分解菌之相對量，
- i.抑制口腔中微生物膜形成，
- j.在施用糖後，提高及/或維持菌斑 pH 於至少 pH 5.5 的程度，
- k.降低菌斑堆積，
- l.治療口乾，
- m.牙齒增白，
- n.減少牙齒蛀蝕
- o.給予牙齒抗致齲菌及其作用之免疫力，及/或
- p.清潔牙齒及口腔。

9. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之口腔保健組成物，其係用於促進全身健康。