

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-508817

(P2015-508817A)

(43) 公表日 平成27年3月23日(2015.3.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/34 (2006.01)	A 6 1 K 8/34	4 C 0 8 3
A 6 1 Q 11/00 (2006.01)	A 6 1 Q 11/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2014-559876 (P2014-559876)	(71) 出願人	590002611 コルゲート・パーモリブ・カンパニー COLGATE-PALMOLIVE COMPANY アメリカ合衆国ニューヨーク州10022 、ニューヨーク、パーク・アベニュー 300
(86) (22) 出願日	平成24年3月2日(2012.3.2)	(74) 代理人	110001874 特許業務法人IPYS特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成26年9月30日(2014.9.30)	(72) 発明者	フェイ・リン アメリカ合衆国08824ニュージャージー 州ケンドール・パーク、スティルウェル ・ロード91番
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/027523		
(87) 国際公開番号	W02013/130104		
(87) 国際公開日	平成25年9月6日(2013.9.6)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オーラル・ケア組成物

(57) 【要約】

イソプロピルマグノロール、界面活性剤システムおよび口腔で許容可能なキャリアーを含有するオーラル・ケア組成物、それを製造する方法およびそれを使用する方法を記載する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イソプロピルマグノロールおよび口腔で許容可能なキャリアーを含有するオーラル・ケア組成物。

【請求項 2】

界面活性剤システムを更に含有する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

界面活性剤システムが約 10 未満の HLB 値を有する共界面活性剤を含有する請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】

共界面活性剤が約 3 ~ 約 10 の HLB 値を有する請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】

共界面活性剤が約 4 ~ 約 8 の HLB 値を有する請求項 3 または 4 記載の組成物。

【請求項 6】

共界面活性剤が 5 または 6 の HLB 値を有する請求項 3 ~ 5 いずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

共界面活性剤が 6 の HLB 値を有する請求項 3 ~ 6 いずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

共界面活性剤が口腔で許容可能なキャリアー中でイソプロピルマグノロールを可溶化するのに十分な量で存在する請求項 3 ~ 7 いずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

練り歯磨きの形である前記請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 10】

洗口液の形である前記請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

イソプロピルマグノロールが抗菌的に効果的量で存在する前記請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 12】

イソプロピルマグノロールが組成物の全体重量に基づいて約 0.1% ~ 約 3% の量で存在する前記請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 13】

共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量による比率が、約 0.1 : 1 ~ 約 2 : 1 である請求項 3 ~ 12 いずれかに記載の組成物。

【請求項 14】

共界面活性剤がプロピレングリコールのモノエステルである請求項 3 ~ 13 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 15】

プロピレングリコールのモノエステルがプロピレングリコールモノカプリレートおよびプロピレングリコールモノラウレートから選択される請求項 14 記載の組成物。

【請求項 16】

口腔の病気またはコンディションを治療するための前記請求項のいずれかに記載の組成物の使用。

【請求項 17】

口腔の病気またはコンディションが虫歯、歯肉炎、歯周病、歯黄変および口臭から選択される請求項 16 の使用。

【請求項 18】

必要とする対象の口腔に請求項 2 ~ 15 のいずれかに記載の組成物を投与することを包含する、口腔の病気を治療する方法。

【請求項 19】

口腔の病気またはコンディションが、虫歯、歯肉炎、歯周病、歯黄変および口臭から選

10

20

30

40

50

選択される請求項 18 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

オーラル・ケア組成物で使用するための安全かつ有効な抗細菌性および抗炎症性薬剤の必要性が存在する。マグノロールおよびその誘導体は、口腔の病原体に対して有効性を示した。

【0002】

しかしながら、これらの誘導体の溶解性、例えばイソプロピルマグノロールの水および油への溶解性、およびそれが種々の界面活性剤システム中の組成物マトリックスから晶出する強い傾向は、その抗菌可能性を制限して、オーラル・ケア配合でのその使用を退ける。口腔で許容可能で、イソプロピルマグノロールを可溶化し得るオーラル・ケア組成物の必要性が存在する。

10

概要

【0003】

ある態様では、本発明は、イソプロピルマグノロール (isopropyl magnolol) ; 界面活性剤システム (surfactant system) ; および口腔で許容可能なキャリアーを含有するオーラル・ケア組成物を提供する。ある態様では、界面活性剤システムは、共界面活性剤 (co-surfactant) を含有する。

【0004】

本発明のある態様は、ここに記述される組成物のいずれかの口腔の病気またはコンディションを治療するための使用を提供する。

20

【0005】

他の態様は、必要とする被験者の口腔に前述の組成物のいずれか一つを投与することを包含する、口腔のコンディションを治療する方法を提供する。

【0006】

本発明の発明者は驚くべきことに、特定の共界面活性剤 (例えば、プロピレングリコールモノカプリレート (PGC) (プロピレングリコールモノオクタノエートおよび 1, 2 - プロパンジオールモノカプリレートとしても既知)) を、イソプロピルマグノロールを含有する組成物に加えると、組成物中での溶解性を大きく向上することを、発見した。

30

【0007】

本発明の適用性の更なる領域は、以下の詳しい説明から明らかになる。詳細な説明および特定の実施例は、本発明の好ましい態様を示しているが、説明のためだけを意図し、本発明の範囲を制限することを意図しないことを理解すべきである。

詳細な説明

【0008】

本発明のある態様は、イソプロピルマグノロール ; 界面活性剤システム ; および口腔で許容可能なキャリアーを含有するオーラル・ケア組成物を提供する。ある態様では、界面活性剤システムは、共界面活性剤を含有する。

【0009】

本明細書に用いられる「共界面活性剤 (co-surfactant)」という用語は、界面活性剤システムの可溶化能力を増やすのに用いられる薬剤を意味する。本明細書に用いられる「効果的量を可溶化する」との用語は、口腔で許容可能なキャリアーに存在するイソプロピルマグノロールの量を十分に可溶化するために効果的な成分の量を意味する。

40

【0010】

ある態様では、共界面活性剤は約 10 の HLB 値を有する。ある態様では、共界面活性剤は 10 未満の HLB 値を有する。ある態様では、共界面活性剤は約 1 ~ 約 9 の HLB 値を有する。ある態様では、共界面活性剤は約 2 ~ 約 8 の HLB 値を有する。ある態様では、共界面活性剤は約 3 ~ 約 7 の HLB 値を有する。ある態様では、共界面活性剤は約 3 ~

50

約10のHLB値を有する。ある態様では、共界面活性剤は約4～約8のHLB値を有する。ある態様では、共界面活性剤は5または6のHLB値を有する。ある態様では、共界面活性剤は約5のHLB値を有する。ある態様では、共界面活性剤は5のHLB値を有する。他の態様では、共界面活性剤は約6のHLB値を有する。他の態様では、共界面活性剤は6のHLB値を有する。

【0011】

本明細書に用いられる「HLB」の用語は、成分の親水性-親油性バランスを表し、グリフィン(Griffin)(例えば『HLB』による界面活性剤の分類、「The Society of Cosmetic Chemists 1」(1949):311参照)によって説明される、分子の異なる領域の値を計算することによって決定される親水性または親油性の程度の測定である。

10

【0012】

ある態様では、共界面活性剤は口腔で許容可能なキャリアー中でイソプロピルマグノロールを可溶化するのに十分な量で存在する。ある態様では、共界面活性剤はプロピレングリコールのモノエステルである。他の態様では、プロピレングリコールのモノエステルは、プロピレングリコールモノカプリレートおよびプロピレングリコールモノラウレートから選択される。ある態様では、共界面活性剤はプロピレングリコールモノカプリレートである。

【0013】

ある態様では、界面活性剤システムは、10を超えるHLB値を有する界面活性剤を更に含む。ある態様では、10を超えるHLB値を有する界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ベタイン界面活性剤を含むが、これらに限定されるものではない。ある態様では、10を超えるHLB値を有する界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウムである。

20

【0014】

ある態様では、10を超えるHLB値を有する界面活性剤は、組成物の約0.01～約3重量%の量で存在する。ある態様では、10を超えるHLB値を有する界面活性剤は、組成物の約0.1～約2.5重量%の量で存在する。ある態様では、10を超えるHLB値を有する界面活性剤は、組成物の約0.5～約2.2重量%の量で存在する。ある態様では、10を超えるHLB値を有する界面活性剤は、組成物の約1～約2重量%の量で存在する。ある態様では、10を超えるHLB値を有する界面活性剤は、組成物の約1.5～約1.9重量%の量で存在する。ある態様では、10を超えるHLB値を有する界面活性剤は、組成物の約2重量%の量で存在する。ある態様では、10を超えるHLB値を有する界面活性剤は、組成物の約1.8重量%の量で存在する。

30

【0015】

更なる態様では、イソプロピルマグノロールは、抗菌的に効果的な量で存在する。ある態様では、イソプロピルマグノロールは、組成物の約0.001～約10重量%の量で存在する。ある態様では、イソプロピルマグノロールは、組成物の約0.005～約9.5重量%の量で存在する。ある態様では、イソプロピルマグノロールは、組成物の約0.01～約9重量%の量で存在する。ある態様では、イソプロピルマグノロールは、組成物の約0.05～約7.5重量%の量で存在する。ある態様では、イソプロピルマグノロールは、組成物の約0.1～約5重量%の量で存在する。ある態様では、イソプロピルマグノロールは、組成物の約0.2～約3重量%の量で存在する。ある態様では、イソプロピルマグノロールは、組成物の約0.25～約2重量%の量で存在する。ある態様では、イソプロピルマグノロールは、組成物の約0.3～約1.5重量%の量で存在する。ある態様では、イソプロピルマグノロールは、組成物の約0.4～約1.2重量%の量で存在する。ある態様では、イソプロピルマグノロールは、組成物の約0.5～約1重量%の量で存在する。ある態様では、イソプロピルマグノロールは、組成物の約0.5重量%、0.7重量%または1重量%の量で存在する。ある態様では、イソプロピルマグノロールは、組成物の約0.1～約3重量%の量で存在する。

40

50

【0016】

ある態様では、共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量比率（イソプロピルマグノロール：共界面活性剤）は、約0.1：1～約2：1である。ある態様では、共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量比率は、約0.3：1～約1.5：1である。ある態様では、共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量比率は、約0.5：1～約1.2：1である。ある態様では、共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量比率は、約0.7：1～約1：1である。ある態様では、共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量比率は、約0.3：1である。ある態様では、共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量比率は、約0.5：1である。ある態様では、共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量比率は、約0.7：1である。ある態様では、共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量比率は、約1：1である。ある態様では、共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量比率は、0.3：1である。ある態様では、共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量比率は、約0.5：1である。ある態様では、共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量比率は、約0.7：1である。ある態様では、共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量比率は、約1：1である。

10

【0017】

ある態様は、口腔の病気またはコンディションを治療するための、上記のいずれかの態様による組成物の使用を提供する。ある態様では、口腔の病気またはコンディションは、虫歯、歯肉炎、歯周病、歯黄変および口臭から選択される。

20

【0018】

他の態様は、必要とする被験者の口腔に本発明のいずれかの態様による組成物を投与する、口腔のコンディションを治療する方法を提供する。

【0019】

ある種の態様では、本発明はイソプロピルマグノロールおよびPGMを含有するオーラル・ケア組成物（組成物1）（たとえば練り歯磨き）を提供する。例えば、本発明は以下のようなオーラル・ケア組成物を提供する：

- 1.1. 練り歯磨きの形の組成物1；
- 1.2. 洗口液の形の組成物1；
- 1.3. イソプロピルマグノロールが抗菌的に効果的濃度で存在する前述の組成物のいずれか；
- 1.4. 抗菌的に効果的量のイソプロピルマグノロールおよび口腔で許容可能なキャリアー中でイソプロピルマグノロールを可溶化するために効果的な量のプロピレングリコールカプリレートを含む前述の組成物のいずれか；
- 1.5. イソプロピルマグノロールの濃度が組成物の全重量に基づいて0.1～3%、例えば、約1～2%である前述の組成物のいずれか；
- 1.6. プロピレングリコールカプリレートに対するイソプロピルマグノロールの重量比率が0.1：1～2：1、例えば、約0.5：1である前述の組成物のいずれか；
- 1.7. 更に、ポリエチレングリコール、例えば、PEG600を0.5～5重量%の量で、例えば、イソプロピルマグノロールに対して約3：1～約30：1の比率で含有する前述の組成物のいずれか；
- 1.8. 更に、湿潤剤（例えば、グリセリン、ソルビトールまたはそれらの混合物）を約30%～70%、例えば30～60%、例えば約35%の重量で含有する前述の組成物のいずれか；
- 1.9. 更に、アニオン界面活性剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）を0.5～5%（例えば、約2%）の量で含有する前述の組成物のいずれか；
- 1.10. 更に、効果的量のフッ化物イオン源（例えば、フッ化ナトリウム）を0.1～0.5%（例えば、約0.24%）の重量で含有する前述の組成物のいずれか；
- 1.11. 更に、フレーバー、例えばノンカロリー甘味料（例えば、サッカリン、ハーブフレーバー（例えば、ミントフレーバー）およびそれらの組合せから選択されるフレー

30

40

50

パーを含有する前述の組成物のいずれか；

1.12. 更に、研磨剤材料、例えばシリカ研磨剤、沈降炭酸カルシウムまたはそれらの組合せを含有する前述の組成物のいずれか；

1.13. 以下の成分を含有する前述の組成物のいずれか；

【表1】

成分	% w/w
PEG600	1-4%、例えば約 3%
フレーバー	0-3%、例えば約 1%
イソプロピルマグノロール	0.5-3%、例えば約 0.5%
プロピレングリコールモノカプリレート(PGC)	0.5-3%、例えば約 1%
グリセリン	10-30%、例えば約 18%
ソルビトール	10-30%、例えば約 18%
サッカリンナトリウム	0.1-0.7%、例えば約 0.3%
フッ化ナトリウム	0.1-0.7%、例えば約 0.24
ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)	1-3%、例えば約 1.8%
水	適当な調和のために必要 (Q S)、例えば約 22-88%
研磨剤シリカ	0-30%、例えば約 22%
キサントガム	0.1-1.0%、例えば約 0.4%
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.1-5%、例えば約 1%
2酸化チタン	0.1 1.0%、例えば約 0.5%

1.14. 前述の組成物のいずれかに記載した成分を組み合わせることで得られるまたは得られうる組成物；

1.15. 洗口液、練り歯磨き、歯ゲル、歯磨き粉、非研磨性ゲル、ムース、フォーム、口腔スプレー、トローチ剤、オーラル錠剤、歯のインプリメントおよびペット・ケア用品から選択される形の前述の組成物のいずれか。

【0020】

更なる態様では、本発明は本発明によるオーラル・ケア組成物（例えば、組成物1以下）を必要とする患者の口腔に適用することを包含する、口腔の病気またはコンディション、例えば口の中の細菌感染症または炎症状態（例えば、歯肉炎）の治療、予防処置またはコントロールの方法を提供する。ある態様では、口腔の病気またはコンディションは、歯、口腔粘膜、歯肉または舌の病気またはコンディションを包含する。このような病気またはコンディションは、虫歯、歯肉炎、歯周病および表面的な病気（例えば黄変および悪臭）を包含する。

【0021】

更なる態様では、本発明は、口腔の病気またはコンディションの治療、予防処置またはコントロールの方法のためのオーラル・ケア組成物（例えば、組成物1以下）の製造のために、イソプロピルマグノロールおよびプロピレングリコールカプリレートを組み合わせたの使用を提供する。

【0022】

ある態様では、本発明の化合物および組成物は、一般に当業者に知られている方法、例えば Alexakis によって報告された方法（Alexakis ほか、J. Org.

Chem. 69 : 5660 - 5667 (2004)) により調製することができる。

【0023】

更なる態様では、本発明は、プロピレングリコールカプリレートおよびイソプロピルマグノロールを口腔で許容可能なキャリアーと混ぜることを包含する、オーラル・ケア組成物、例えば組成物1以下を製造する方法を提供する。

【0024】

本発明の態様の方法および組成物は、充分可溶性であり、安全で、哺乳類の対象における細菌感染症および/または炎症に対して非常に有効であるオーラル組成物を提供することによって、先行技術の組成物に勝る利点を与える。

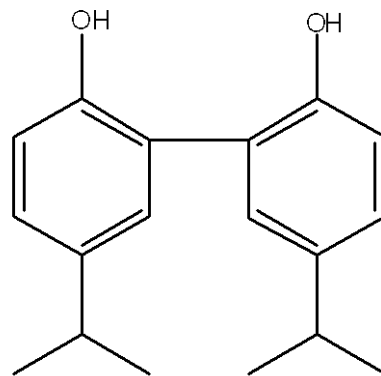
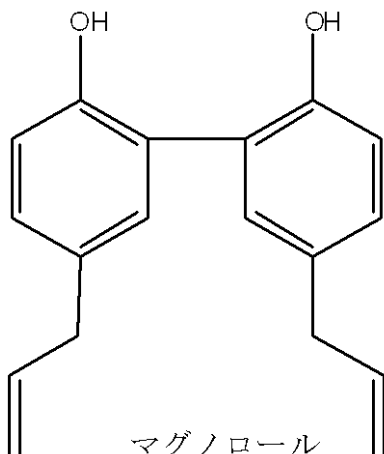
【0025】

ある態様では、組成物は、更に、マグノロール、テトラヒドロマグノロール、ブチルマグノロール、ホオノキオール、テトラヒドロホオノキオール、トリクロサン、デルモピノール、塩化セチルピリジニウム、亜鉛イオン源、スズイオン源 (stannous ion source)、抗炎症剤、植物性薬剤およびそれらの二つ以上の組合せから選択される活性化化合物を含有する。

【0026】

マグノロール (5, 5' - ジアリル - ビフェニル - 2, 2' - ジオール) は、ホウブマグノリア (*Houpu magnolia* (厚朴; *Magnolia officinalis*)) の樹皮中で見つかる生理活性化化合物である。イソプロピルマグノロール (5, 5' - ジイソプロピル - 2, 2' - ジヒドロキシビフェノール) は抗細菌性と抗炎症特性を有するマグノロールの合成類似体であり、以下の構造を有する：

【化1】



【0027】

本明細書に用いられる「口腔で許容可能である」という用語は、要求されるレベルで口腔において使用するために安全であるということの意味する。一般に、本発明の組成物のすべての成分は、口腔で許容可能である。

【0028】

本明細書中で用いられる用語「キャリアー」または「水溶性キャリアー」または「口腔で許容可能なキャリアー」は、本明細書の使用にとって安全かつ有効な材料を意味する。そのような材料は、水、溶媒などを包含し、湿潤剤、例えばグリセリン、ソルビトール、キシリトールなどを含んでもよい。キャリアーまたは口腔で許容可能なキャリアーは、また、新たな歯磨剤成分、例えば増粘剤、イオン活性成分、緩衝剤、反歯石薬剤、研磨ポリッシング材料、過氧化物源、アルカリ金属重炭酸塩類、界面活性剤、二酸化チタン、着色剤、フレーバーシステム、甘味料、抗菌剤、ハーブ薬剤、減感剤、汚れ還元剤 (stain reducing agent) とそれらの混合物を含んでもよい。

【0029】

本発明に用いられる口腔で許容可能なキャリアーは、練り歯磨き、歯磨き粉、予防処置ペースト、口腔リンス、トローチ剤 (lozenges)、ガム、ビーズなどを作る際に

10

20

30

40

50

使われる常套かつ既知のキャリアーを包含してよく、以下により詳細に説明する。口腔で許容可能なキャリアーが刺激、腫脹または痛みを引き起こさなくて、アレルギー的または不適切な反応（例えば急性胃蠕動、吐き気またはめまい）を典型的にもたらさないことが好ましい。特定のキャリアー成分の選択は、所望の製品形態、例えば歯磨剤、練り歯磨き、歯磨き粉、予防処置ペースト、口腔リンス、トローチ剤、ガム、ゲル、ペイント、菓子類などに依存している。

【0030】

本発明の「洗口液」という用語は、性質として実質的に液体であるオーラル組成物（例えばマウス・ウォッシュ、スプレーまたはリンス）を言う。そのような調製では、口腔で許容可能なキャリアーは水または水とアルコールの混合物を含有している水相を典型的に有する。更に、いろいろな態様において、オーラル・キャリアーは、下記のような湿潤剤および界面活性剤を含む。通常、アルコールに対する水の重量比は、1：1～20：1、好ましくは3：1～10：1および好ましくは4：1～6：1の量の範囲にある。この種類の調製の水・アルコール混合物の総量は、典型的に調製の70～99.9%の量である。種々の態様では、アルコールは典型的にエタノールまたはイソプロパノールである。

10

【0031】

当業者によって認識されるように、本発明の口腔で許容可能なキャリアーは、当業者に知られている種々の他の常套の活性成分、例えばアンチプラーク剤、ホワイトニング剤、抗菌剤、歯石コントロール（反歯石）剤、齲歯予防薬、センシティブティナー剤などを含有してもよい。好ましくは、キャリアーはイソプロピルマグネシウムロールの有効性を実質的に減らさない。

20

【0032】

本発明のオーラル組成物のそのような液体および他の調製剤のpHは、通常、4.5～10の間にある。pHは酸（例えば、クエン酸または酢酸）または塩基（例えば、水酸化ナトリウム）で調節されるか、または（例えばクエン酸ナトリウム、酢酸塩、炭酸塩または重炭酸塩、リン酸水素二ナトリウムまたはリン酸二水素ナトリウムで）緩衝され得る。

【0033】

いろいろな態様では、水性オーラル組成物（例えば、洗口液）は、湿潤剤を含む。湿潤剤は通常、湿潤剤（例えばグリセリンおよびソルビトール）と多価アルコール（例えばヘキシレングリコールまたはポリエチレングリコール）の混合物であるが、ポリエチレングリコールは活性成分の溶解性を向上する用途に加えて、湿潤剤としてのポリエチレングリコールの使用は任意である。マウスリンスのための湿潤剤の含有量は、典型的に5～40%および好ましくは10～30%の範囲にある。

30

【0034】

本発明の組成物に適切な界面活性剤は、アニオン性、非イオン性、および双性イオン界面活性剤を包含する。界面活性剤は、通常、本発明の水性オーラル組成物中0.01%～5%、好ましくは0.5%～2.5%の量で存在する。

【0035】

本発明によるオーラル組成物は、他の材料（例えば、清浄剤、香料、甘味料、粘着剤、界面活性剤、泡モジュレーター、研磨剤、pH変性剤、湿潤剤、モイスチャライザー、マウスフィール薬剤、着色剤、研磨剤、防腐剤、フッ化物イオン源、唾液刺激剤、緩和剤（emollients）、粘度調整剤、希釈剤、乳化剤、栄養分およびその組合せ）を必要に応じて含んでもよい。オーラル組成物に加えてもよい種々の成分は、例えば、甘味料（例えば、サッカリンまたはナトリウムサッカリン）、アルコール（例えば、エタノール）、フッ化物イオン源（例えばフッ化ナトリウム）並びにグリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、ポロキサマー（Poloxamer）ポリマー（例えばPOLOXAMER 407、PLURONIC F108（両方ともBASF社から入手可能））、アルキルポリグリコシド（APG）、ポリソルベート、PEG40、ヒマシ油、メントールなどを包含する。上記のカテゴリーの材料の各々の一般的な特質は異なるかもしれないが、いくつかの共通する特質およびそのようなカテゴリーの材料の2以上で複数の目

40

50

的に作用し得る特定の材料が存在すると理解される。好ましくは、そのようなキャリア材料は、マグノリア・エキスまたはその合成類似物中にみられる活性成分との相溶性並びに組成物の他の成分との相溶性のために選択される。

【0036】

本発明に有用なものの中でフレーバー剤は、組成物の味を向上するように作用する材料または材料の混合物を包含する。どのような口腔で許容可能な天然または合成フレーバー剤（例えばフレーバー油、フレーバーアルデヒド、エステル、アルコール、同様の材料およびその組合せ）を用いてもよい。フレーバー剤はバニリン；セージ；マヨラナ（*marjoram*）；オランダセリ油；スペアミント油；シナモン油；ウィンターグリーン油（メチルサリチレート）；ペパーミント油；クローブ油；ベイ油；アニス油；ユーカリ油；シトラス油；レモン、オレンジ、ライム、グレープフルーツ、アプリコット、バナナ、ブドウ、リンゴ、イチゴ、サクランボ、パイナップルなどに由来するものを含む果実油およびエキス；豆およびナッツ誘導フレーバー、例えばコーヒー、ココア、コーラ、ピーナッツ、アーモンドなど；吸着およびカプセル化されたフレーバー剤；およびそれらの混合物を包含する。冷却効果または温める効果を含む口中でフレグランスや他の感覚的效果を提供する成分も、本発明のフレーバー剤の範囲内に含まれる。そのような成分は、メントール、酢酸メンチル、メンチルラクテート、カンファー（*camphor*）、ユーカリ油、ユーカリプトール、アネトール、オイゲノール、カシヤ、オキサノン、[アルファ]-イリソン、プロベニルグアエトール（*guaie thol*）、チモール、リナロール、ベンズアルデヒド、シナムアルデヒド、N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミン、N, 2, 3-トリメチル-2-イソプロピルブタンアミド、3-1-メントキシプロパン-1, 2-ジオール、シナムアルデヒドグリセロールアセタール（CGA）、メトングリセロールアセタール（MGA）およびそれらの混合物を包含する。一以上のフレーバー剤は、要すれば総量で0.01%~5%、種々の態様で要すれば0.05~2%、0.1%~2.5%、および0.1~0.5%の量で存在する。

10

20

【0037】

本発明で有用なものの中の甘味料は、ブドウ糖、ポリデキストロース、スクロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、マンノース、キシロース、リボース、フラクトース、レブロース、ガラクトース、コーンシロップ、部分加水分解澱粉、水添澱粉加水分解物、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、マルチトール、イソモルト、アスパルテーム、ネオテーム、サッカリンおよびその塩、スクラロース、ジペプチド・ベースインテンス甘味料、シクラマート、ジヒドロカルコンおよびそれらの混合物を包含する。

30

【0038】

マウスフィール剤は、本発明の組成物の使用の間、望ましいテクスチャーまたは他の感覚を与える材料を包含する。

【0039】

本発明に有用なものの中の着色剤は、顔料、染料、レーキおよび特定の光沢または反射率を与える薬剤（例えばパール化剤（*pearling agent*））を含む。いろいろな態様では、着色剤は歯の表面に白または淡色の皮膜を提供し、組成物によって効果的に接触した歯の表面の場所の指標として働き、および/または組成物の外観、特に色および/または不透明度を修正して消費者への魅力を向上する作用をする。どのような口腔で許容可能な着色剤、例えばFD&C染料および顔料、タルク、マイカ、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、珪酸アルミニウムマグネシウム、シリカ、二酸化チタン、亜鉛華、赤色、黄色、茶色および黒色酸化鉄、第二鉄フェロシアン化アンモニウム（*ferric ammonium ferrocyanide*）、マンガンバイオレット、ウルトラマリン、チタニエート化（*titaniated*）マイカ、オキシ塩化ビスマスおよびそれらの混合物を使用してもよい。一以上の着色剤は、要すれば0.001%~20%、例えば0.01%~10%または0.1%~5%の総量で存在する。

40

【0040】

ある態様では、本発明のオーラル・ケア組成物は、有用な任意の研磨剤を例えば、ポリ

50

ッシング剤として含有してもよい。どのような口腔で許容可能な研磨剤を使用してもよいが、研磨剤のタイプ、粒度（粒径）および量は歯エナメルが組成物の正常な使用で極端にすり減らされないように選択されなければならない。適切な任意の研磨剤は、シリカ、例えば沈殿シリカの形、またはアルミナ、不溶性リン酸塩、炭酸カルシウムおよびそれらの混合物との混合を包含する。オルトリン酸塩、ポリメタリン酸塩およびピロリン酸塩は、研磨剤として有用な不溶性リン酸塩の一つである。実例としては、オルトリン酸塩二水合物ジカルシウム、ピロリン酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、リン酸三カルシウム、ポリメタリン酸カルシウムおよび不溶性ポリメタリン酸ナトリウムが挙げられる。

【0041】

ある態様では、本発明の組成物は、歯石コントロール（抗歯石）剤を必要に応じて含有する。本発明に有用なものの中の歯石コントロール剤は、これらの薬剤のいずれかの塩、例えばそれらのアルカリ金属およびアンモニウム塩：リン酸塩および縮合リン酸塩（例えば、ピロリン酸）、ポリアミノプロパンスルホン酸（AMPSS）、ポリオレフィンスルホネート、ポリオレフィンホスフェート、ジホスホネート（例えばアザシクロアルカン-2,2-ジホスホネート（例えば、アザシクロヘプタン-2,2-ジホスホン酸））、N-メチルアザシクロペンタン-2,3-ジホスホン酸、エタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホネート（EHDP）およびエタン-1-アミノ-1,1-ジホスホネート、ホスホノアルカンアルカン・カルボン酸等が挙げられる。有用な無機リン酸塩と縮合リン酸塩類は、一塩基、二塩基および三塩基リン酸ナトリウム、トリポリリン酸ナトリウム、テトラポリホスフェート、モノ-、ジ-、トリ-およびテトラナトリウムピロホスフェート、トリメタリン酸ナトリウム、ヘキサメタリン酸ナトリウムおよびそれらの混合物を含む。

10

20

【0042】

他の態様では、本発明のオーラル組成物は、例えば、齲歯予防薬として有用なフッ化物イオン源を必要に応じて含有する。どのような口腔で許容可能なフッ化物イオン源を用いてもよく、例えばカリウム、ナトリウムおよびアンモニウムフルオライドおよびモノフルオロホスフェート、フッ化第一スズ、フッ化インジウム、フッ化アミン（例えば、オラフルル（N'-オクタデシルトリメチレンジアミン-N,N,N'-トリス（2-エタノール）-ジヒドロフルオライド）およびそれらの混合物を含む。一以上のフッ化物イオン源は、臨床的に有効な量の可溶性フッ化物イオンをオーラル組成物に提供する量で、要すれば存在する。

30

【0043】

更なる態様では、本発明のオーラル組成物は、例えばドライマウスの改善に有用な唾液刺激剤を任意に含有する。どのような口腔許容可能な唾液刺激剤も用いられるが、限定されない例としては食品酸、例えばクエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、アスコルビン酸、アジピン酸、フマル酸、酒石酸およびそれらの混合物を包含する。一以上の唾液刺激剤は、要すれば、唾液刺激に効果的な総量で存在する。

【0044】

更に他の態様では、本発明のオーラル組成物は、栄養素を必要に応じて含有する。適切な栄養素は、ビタミン、ミネラル、アミノ酸およびそれらの混合物を含む。ビタミンは、ビタミンCおよびD、チアミン、リボフラビン、パントテン酸カルシウム、ナイアシン、葉酸、ニコチンアミド、ピリドキシン、シアノコバラミン、パラアミノ安息香酸、ピオフラボノイドおよびそれらの混合物を含む。栄養補助剤は、アミノ酸（例えば、L-トリプトファン、L-リシン、メチオニン、スレオニン、レボカルニチンおよびL-カルニチン）、リポトロピック（例えばコリン、イノシトール、ベタインおよびリノール酸）およびそれらの混合物を含む。

40

【0045】

ある態様では、本発明は、オーラル組成物を上記の態様のいずれかに従って提供し、該オーラル組成物を哺乳類の対象の口腔に適用することを包含するオーラル細菌の存在に付随する病気を治療する方法を提供する。ある態様では、上記方法は、望ましい抗微生物効果および/または抗炎症効果が対象において達成されるまで、複数回上記組成物の適用を

50

繰り返すことを包含する。

【0046】

本明細書に用いられる口腔組織の「炎症」は、一般に、怪我または組織の破壊によって誘発される局所的な保護反応を意味し、それが損傷する薬剤と傷ついた組織の両方を破壊、希釈または分離するのに役立つ。急性型において、炎症は痛み、熱、赤み、腫脹と機能の喪失によって特徴づけられる。慢性炎症は、遅い進行であって、主に新しい結合組織の形成によって特徴づけられる。慢性炎症は、しばしば、急性炎症の継続または炎症の長期の軽度の形（例えば、歯周病または歯肉炎をともなって）であり、通常永久組織損傷の原因となる。組織学的には、炎症は透過性および血流の増加を伴う細動脈、毛細管および細静脈の膨張；血漿蛋白質を含む液体の浸出および炎症性部位への白血球の移動を含む現象の複合的連続を包含する。炎症は、炎症誘発性細胞メディエーターのレベルの増加または例えば、抗原と抗体の相互作用または抗原と感作リンパ球の作用の結果として細胞から放出にされる物質のレベルの増加に対応する。

10

【0047】

いろいろな態様では、適用または接触は、リンス、コーティング、ブラッシングまたは適切なドレッシング材料を用いるレイヤリングによって達成される。ある態様では、接触は食べるまたは噛む間の偶発的な接触も含む。いろいろな態様では、組成物の適用には、イソプロピルマグノロールを含有する抗炎症活性成分を標的組織に接触する時間を一以上の炎症性メディエーター（例えばPGE₂及びTNF- α ）の高い生産を薬理的に抑制することを可能にするのに十分な時間の間保持することを補助するアプリケーション装置の使用が包含される。

20

【0048】

ある種の態様では、オーラル組成物は意図的に飲み込まないで、むしろ口腔内で意図された有用性を生じるのに十分な時間保持される。他の態様、特にオーラル組成物が動物用品、例えばペット・フード、フード補助剤（例えば、トリート）または噛むおもちゃの場合では、オーラル組成物は動物に有害でない少ない濃度で摂取されてもよい。好ましくは、本発明に使用される特定の材料および組成物は、薬学的に、または、外見的に許容される。

【0049】

本明細書中に用いられる範囲は、範囲の中の各値およびすべての値を記載することの短縮形として用いられる。範囲の中のいかなる値も、範囲の終点として選ばれることができる。

30

【0050】

また、この中のすべての引用文献は、参考として全体が本明細書に導入される。本明細書の定義と引用文献のそれとが矛盾する場合は、本明細書の記載が優先する。

【0051】

特に明記しない限り、本明細書のいずれかの場所でまたは本明細書に記載される%および量は、重量パーセントに関するものと理解されなければならない。与えられる量は、材料の実際の重さに基づく。

【0052】

本発明の態様は、以下の実施例でさらに記載される。実施例は単に説明であり、記載および請求項の発明の範囲をどのような方法であれ減縮するものではない。

40

【実施例】

【0053】

実施例1：

歯磨剤を下記表1（下記）で提供される成分リストによって調製される。

【表 2】

表 1

成分	w/w %
PEG600	3.0
フレーバー	1.0
イソプロピルマグノロール(IPM)	1
2酸化チタン	0.5
ナトリウム CMC	1.1
プロピレングリコールモノカプリレート	1.0
シリカ	21.5
グリセリン	18
ソルビトール	17.8
サッカリンナトリウム	0.3
キサントガム	0.4
フッ化ナトリウム	0.243
ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)	1.8
水	QS

10

20

【 0 0 5 4 】

実施例 2

1 : 2 (歯磨剤 : 水) のスラリーが、調製される。スラリーを 1 0 k R P M で 1 0 分間遠心分離して未溶解 I P M を分離する。上澄みを回収して I P M について分析する。表 2 (下記) は、分析の結果を記述する。

【表 3】

表 2

成分	配合					
	1	2	3	1P	2P	3P
PEG600	3	3	3	2	2	2
PGC	---	---	---	1	1	1
フレーバー	1	1	1	1	1	1
イソプロピルマグノロール	0.5	0.7	1	0.5	0.7	1
グリセリン	18	18	18	18	18	18
ソルビトール(70%溶液)	17.8	17.8	17.8	17.8	17.8	17.8
2酸化チタン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
フッ化ナトリウム	0.243	0.243	0.243	0.243	0.243	0.243
サッカリンナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
キサントガム	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
ナトリウム CMC	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
シリカ	21.5	21.5	21.5	21.5	21.5	21.5
ラウリル硫酸ナトリウム	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
水	QS	QS	QS	QS	QS	QS
溶解 IPM (%)	0.29	0.27	0.19	0.40	0.48	0.39

10

20

【 0 0 5 5 】

実施例 3 :

IPMの消炎作用を、Mat Tek PGE 2 組織モデルを使用して評価する。

【 0 0 5 6 】

組織培養培地 (Mat Tek によって供給された) の 1 (1) mL を、6 穴プレート (x 4) の各々の穴に加える。プレートは、一晚培養される (37 °C、5% CO₂)。歯磨剤スラリーを含有している治療溶液は、ベース歯磨剤が 1% のイソプロピルマグノロールを含むように調製される。歯磨剤のスラリーは、1 : 4 の重量比率で歯磨剤 : リン酸緩衝食塩水 (PBS) で調製される。スラリーを、最低 30 分の間攪拌プレートに置いて、溶液を完全に均質化する。

30

【 0 0 5 7 】

組織培地は IL-1β を凍結原液から組織培養培地に加えることによって調製する。培地の IL-1β の最終濃度は、約 10 ng / ml である。

【 0 0 5 8 】

IL-1β を含んでいる組織培養培地の 1 ml を、6 穴プレート (x 4) の各々の穴に加える。次いで、治療溶液の 100 ml を組織の表面に加えて、2 分間放置する。治療溶液を、吸引によって取り除く。

40

【 0 0 5 9 】

次いで、組織を PBS 約 200 μl を用いて洗浄する。次いで、PBS を吸引によって取り除き、この操作を合計 3 回洗浄繰り返す。

【 0 0 6 0 】

次に、組織を最初の 6 穴プレートから IL-1β を含有する培地を備えた新しい 6 穴プレートに移す。プレートを、テストされる活性物質または歯磨剤により 7 ~ 24 時間培養する (37 °C、5% CO₂)。

50

【0061】

古い6穴プレートからの使用された培地を、ベースラインサンプルとして単一の24穴プレートの中へピペットで移す。プレートをインキュベーターから取り出し、使用された培地を6穴プレートから単一の24穴プレートに指定された時点の間の参照サンプルとしてピペットで移す。このアッセイの結果を、下記の表3に記載する。

【表4】

表3

	ブチルマグノロール	イソプロピルマグノロール	マグノロール	プラセボ
PGE ₂ 減少(%)	29.98	90.88	88.23	21.79

10

【0062】

実施例4：

最低抑制濃度(MIC)値は、一般に以下の方法によって測定される：トリプチカーゼ大豆ブロス(カタログNo.211768；ニュージャージー州フランクリン・レークスのベクトン・ディキンソン)の中の一連の2倍の希釈物を96穴プレート中に調製し、定量の細菌を各々の穴に加える。18-24時間の培養の後、細菌増殖を分光測光法マイクロプレートリーダー(バーモント州ウィノースキー、バイオテック(BioTEK)、Powerwave 5x)で測定し、MIC値を決定する。

20

【0063】

表4(下記)は、いろいろな口腔病原体に対してイソプロピルマグノロールの抗菌有効性を記載する。

【表5】

表4

種類	MIC (ppm)	
	マグノロール	イソプロピルマグノロール
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	15.6	3.9
<i>Streptococcus sanguis</i>	15.6	1.95
<i>Streptococcus mutans</i>	15.6	3.9
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	7.8	0.97
<i>Actinomyces viscosus</i>	15.6	3.9

30

【0064】

実施例5：

ヒドロキシアパタイト(HAP)ディスクを、浄化された唾液で一晩前処理する。唾液の吸引の後、ディスクを摂氏37度で2分間(ペースト：水)1：2のスラリーの1mLで処理する。スラリーを吸引し、ディスクを10秒間5mLの脱イオン水で3回リンスする。活性剤を1mLのエチルアルコールで2時間抽出して、その後HPLCによって分析する。結果は、表5(下記)に記載する。

40

【表 6】

表 5

サンプル	配合ノート	濃度(μg/disc)	Avg	Std Dev
A	1% IPM, 1% PG-カプリレート, 2% PEG600, 1.5% SLS	6.60	7.04	0.44
		7.05		
		7.48		
B	1% IPM, 1% PG-ラウレート, 2% PEG600, 1.5% SLS	3.14	4.86	1.53
		5.39		
		6.05		

10

【手続補正書】

【提出日】平成25年12月24日(2013.12.24)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イソプロピルマグノロール、口腔で許容可能なキャリアーおよび界面活性剤システムを含有し、該界面活性剤システムが約 10 未満の HLB を有する共界面活性剤を含有するオーラル・ケア組成物。

【請求項 2】

共界面活性剤が約 3 ~ 約 10 の HLB 値を有する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

共界面活性剤が約 4 ~ 約 8 の HLB 値を有する請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 4】

共界面活性剤が 5 または 6 の HLB 値を有する請求項 1 ~ 3 いずれかに記載の組成物。

【請求項 5】

共界面活性剤が 6 の HLB 値を有する請求項 1 ~ 4 いずれかに記載の組成物。

【請求項 6】

共界面活性剤が口腔で許容可能なキャリアー中でイソプロピルマグノロールを可溶化するのに十分な量で存在する請求項 1 ~ 5 いずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

練り歯磨きの形である前記請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

洗口液の形である前記請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

イソプロピルマグノロールが抗菌的に効果的量で存在する前記請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 10】

イソプロピルマグノロールが組成物の全体重量に基づいて約 0.1% ~ 約 3% の量で存在する前記請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

共界面活性剤に対するイソプロピルマグノロールの重量による比率が、約 0.1 : 1 ~ 約 2 : 1 である請求項 1 ~ 10 いずれかに記載の組成物。

【請求項 12】

共界面活性剤がプロピレングリコールのモノエステルである請求項 1 ~ 11 のいずれか

に記載の組成物。

【請求項 13】

プロピレングリコールのモノエステルがプロピレングリコールモノカプリレートおよびプロピレングリコールモノラウレートから選択される請求項 12 記載の組成物。

【請求項 14】

口腔の病気またはコンディションを治療するための前記請求項のいずれかに記載の組成物の使用。

【請求項 15】

口腔の病気またはコンディションが虫歯、歯肉炎、歯周病、歯黄変および口臭から選択される請求項 14 の使用。

【請求項 16】

必要とする対象の口腔に請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の組成物を投与することを包含する、口腔の病気を治療する方法。

【請求項 17】

口腔の病気またはコンディションが、虫歯、歯肉炎、歯周病、歯黄変および口臭から選択される請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

口腔のコンディションの治療に使用するための請求項 1 ~ 13 いずれかに記載の組成物

。

【請求項 19】

口腔の病気またはコンディションが、虫歯、歯肉炎、歯周病、歯黄変および口臭から選択される請求項 18 記載の組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2012/027523
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K8/34 A61K8/37 A61Q11/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61Q Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/106492 A1 (COLGATE PALMOLIVE CO [US]; FEI LIN [US]; SUBRAMANYAM RAVI [US]; XU GUO) 1 September 2011 (2011-09-01) paragraph [0003] - paragraph [0004] paragraphs [0007], [00033] -----	1,2, 8-13, 16-19
X	WO 2011/106493 A2 (COLGATE PALMOLIVE CO [US]; YANG YING [US]; PILLAI SHYAMALA [US]; FEI L) 1 September 2011 (2011-09-01) paragraph [0003] - paragraph [0004] paragraph [00035] -----	1,2, 8-13, 16-19
X	WO 2011/131436 A2 (BEIERSDORF AG [DE]; SCHLAEGER TORSTEN [DE]; ECKERT JULIA [DE]; NEUFANG) 27 October 2011 (2011-10-27) page 4, line 4 - line 6 page 4, line 8 - line 9 page 6, line 9 - line 10 -----	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
15 November 2012		13/12/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2230 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Briand, Benoit

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/027523

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011106492 A1	01-09-2011	AR 080294 A1	28-03-2012
		AU 2011220789 A1	23-08-2012
		CA 2788423 A1	01-09-2011
		CN 102762219 A	31-10-2012
		EP 2523676 A1	21-11-2012
		SG 183117 A1	27-09-2012
		TW 201204376 A	01-02-2012
		WO 2011106492 A1	01-09-2011
WO 2011106493 A2	01-09-2011	AR 080295 A1	28-03-2012
		AU 2011220790 A1	16-08-2012
		CA 2787965 A1	01-09-2011
		SG 182711 A1	27-09-2012
		TW 201141498 A	01-12-2011
		WO 2011106493 A2	01-09-2011
WO 2011131436 A2	27-10-2011	DE 102010015790 A1	20-10-2011
		WO 2011131436 A2	27-10-2011

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T
J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R
O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H
U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI
, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN

(72)発明者 ヤン・イン

アメリカ合衆国 0 8 8 5 2 ニュージャージー州モンマス・ジャンクション、チェサピーク・ロード
4 9 番

(72)発明者 スタニスラフ・ヤラツ

アメリカ合衆国 0 8 8 7 3 ニュージャージー州サマーセット、ヘザー・ドライブ 2 2 番

(72)発明者 シュイ・グオフォン

アメリカ合衆国 0 8 5 3 6 ニュージャージー州ブレインズボロ、シルバース・レイン 4 0 番

Fターム(参考) 4C083 AB172 AB242 AB472 AC122 AC132 AC391 AC392 AC471 AC472 AC782

AC862 AD042 AD272 AD352 BB01 CC41 DD22 DD23 EE33