

(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2004-517038

(P2004-517038A)

(43) 公表日 平成16年6月10日(2004.6.10)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/14	A 6 1 K 31/14	4 C 0 8 3
A 6 1 K 7/16	A 6 1 K 7/16	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/085	A 6 1 K 31/085	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/155	A 6 1 K 31/155	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4425	A 6 1 K 31/4425	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-506749 (P2002-506749)	(71) 出願人	592043805
(86) (22) 出願日	平成13年6月28日 (2001.6.28)		ザ、プロクター、エンド、キャンブル、カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成14年12月25日 (2002.12.25)		THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/020516		アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ワン、プロクター、エンド、キャンブル、プラザ (番地なし)
(87) 国際公開番号	W02002/002128		ONE PROCTER & GANBLE PLAZA, CINCINNATI, OHIO, UNITED STATES OF AMERICA
(87) 国際公開日	平成14年1月10日 (2002.1.10)		
(31) 優先権主張番号	09/607, 240	(74) 代理人	100057874
(32) 優先日	平成12年6月30日 (2000.6.30)		弁理士 曾我 道照
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 全身の健康増進

## (57) 【要約】

本発明は、薬学的に許容可能なキャリアを混合した安全かつ有効な量の抗菌剤を含有する局所用口腔組成物を使用する、ヒトおよび動物における身体の健康増進に関するものであり、前記組成物は、口腔の細菌媒介性疾患および状態の管理、ならびに、口内病原菌と関連細菌毒素および内毒素、およびそれに起因する炎症性サイトカインおよびメディエータの血中への広がり防止に有効である。本発明はまた、安全かつ有効な量の抗菌剤を口腔に局所適用することによる、ヒトおよびその他の動物における身体の健康を増進かつ/または向上させるための、これらの組成物の使用方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

ヒトおよびその他の動物における全身の健康を増進する局所用口腔組成物であって、前記組成物が、安全かつ有効な量の抗菌剤および医薬的に許容可能な口腔キャリアを含み、その際、前記抗菌剤が、スズイオン剤、トリクロサン、トリクロサンーリン酸、クロルヘキシジン、アレキシジン (alexidine)、ヘキセチジン、サンギナリン、塩化ベンザルコニウム、サリチルアニリド、臭化ドミフェン (domiphen bromide)、塩化セチルピリジニウム (CPC)、塩化テトラデシルピリジニウム (TPC)、N-テトラデシル-4-エチルピリジニウムクロリド (TDEPC)、オクテニジン (octenidine)、デルモピノール (delmopinol)、オクタピノール (octapinol)、ナイシン、亜鉛イオン剤、銅イオン剤、芳香油、フラノン (furanone)、バクテリオシン、これらの類似体および塩、ならびにこれらの混合物から成る群から選択される。

## 【請求項2】

前記抗菌剤が、スズイオン剤、トリクロサン、トリクロサンーリン酸、クロルヘキシジン、臭化ドミフェン、塩化セチルピリジニウム (CPC)、亜鉛イオン剤、銅イオン剤、芳香油、およびこれらの混合物から成る群から選択される、請求項1に記載のヒトおよびその他の動物における全身の健康を増進する局所用口腔組成物。

## 【請求項3】

抗炎症剤、H<sub>2</sub>-拮抗物質、メタロプロテナーゼ阻害物質 (metalloproteinase inhibitor)、サイトカイン受容体拮抗物質、リポ多糖体錯化剤、組織成長因子 (tissue growth factor)、免疫刺激剤 (immunostimulatory agent)、細胞酸化還元変性剤、鎮痛剤、ホルモン類、ビタミン類、およびミネラル類から成る群から選択される、1つ以上の追加の治療剤をさらに含む、請求項1または2に記載の組成物。

## 【請求項4】

前記追加の治療剤が、オーグメンチン (augmentin)、アモキシシリン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、メトロニダゾール、アスピリン、ケトロラク (ketorolac)、フルルビプロフェン (flurbiprofen)、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、ケトプロフェン (ketoprofen)、ピロキシカム、メクロフェナム酸 (meclofenamic acid)、シメチジン、ラニチジン (ranitidine)、ファモチジン (famotidine)、ロキサチジン (roxatidine)、ニザチジン (nizatidine)、ミフェンチジン (mifentidine)、ヨウ素、スルホンアミド、水銀剤、ビスビグアニド、フェノール類、ネオマイシン、カナマイシン、クリンダマイシン、オイゲノール、ヒドロコルチゾン、メトトレキサート、レバマゾール、塩化ストロンチウム、硝酸カリウム、フッ化ナトリウム、ペパーミント油、クロロフィル、免疫グロブリン、抗原、リドカイン、ベンゾカイン、アミノ酸、必須脂肪、ビタミンC、 $\alpha$ -トコフェロール、補酵素Q10、PQQ、ビタミンA、葉酸、N-アセチルシステイン、没食子酸、ブチル化ヒドロキシトルエン、ポリミキシン、過酸化尿素、ヒドロキサム酸誘導体、ホスホン酸アミド、およびこれらの混合物から成る群から選択される、請求項3に記載の組成物。

## 【請求項5】

ヒトおよびその他の動物対象における全身の健康を増進する薬剤を製造するための、請求項1から4のいずれか1項に記載の組成物の使用であって、その際、前記組成物は前記対象の口腔への投与に好適である前記使用。

## 【請求項6】

前記組成物が、口内リンス剤、練り歯磨き、歯磨き用ゲル、歯磨き粉、非研磨性ゲル、チューインガム、口内スプレー、口内錠、およびペット用咀嚼製品から選択される形態である、請求項5に記載の使用。

## 【請求項7】

10

20

30

40

50

ヒトおよびその他の動物対象における全身の健康を増進するための方法であって、請求項 1 に記載の組成物を前記対象の口腔に投与することを含む前記方法。

【請求項 8】

ヒトおよびその他の動物対象における全身の健康を増進するための方法であって、

( a ) スズイオン剤、トリクロサン、トリクロサンーリン酸、クロルヘキシジン、臭化ドミフェン、塩化セチルピリジニウム ( C P C )、亜鉛イオン剤、銅イオン剤、芳香油、およびこれらの混合物から成る群から選択される、安全かつ有効な量の抗菌剤、

( b ) 抗炎症剤、H<sub>2</sub>-拮抗物質、メタロプロテナーゼ阻害物質、細胞酸化還元変性剤、およびこれらの混合物から成る群から選択される、安全かつ有効な量の追加の治療剤、ならびに

( c ) 薬学的に許容可能な局所用口腔キャリア、

を含む組成物を前記対象の口腔に投与することを含む前記方法。

【請求項 9】

前記治療剤が、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ロキサチジン、ニザチジン、ミフェンチジン、およびこれらの混合物から成る群から選択される H<sub>2</sub>-拮抗物質である請求項 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

( 発明の分野 )

本発明は、口腔内の細菌媒介性疾患および口腔内の状態を管理し、かつ、口腔歯周病原体、関連細菌毒素および内毒素、ならびにこれらの口腔病原菌が広がる炎症性サイトカイン類およびメディエータが広がるのを防ぐのに有効な、1種の抗菌剤または抗菌剤の混合物を含む局所用口腔組成物の使用による、ヒトおよびその他の動物における全身の健康または総体的な全身性の健康の増進および/または向上に関する。より詳細には、本発明は、本局所用口腔組成物を使用して口腔の疾患および状態を治療かつ予防することにより、心臓血管疾患、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、重度呼吸器感染、早産および出産時低体重、神経と発育機能の分娩後機能不全が発生する危険性、ならびに関連する高まる死亡危険性を低減させる方法に関する。

【0002】

( 発明の背景 )

近年の研究により、歯周病 ( 歯肉疾患 ) は、総体的な全身性の健康に対し、それまで理解されていたよりもはるかに深刻な脅威となり得ることが明らかになった。歯周病の一般的な形である歯周炎は、病原菌が歯肉縁に沿って集積した結果としてこれらの病原体に対して起こる組織破壊的な生体反応に起因する、組織破壊的なプロセスである。歯周炎を患うと、血中への病原菌および/または細菌毒素の放出が起こることがある。血流におけるこのような病原菌および/または毒素の存在に対する宿主反応は、アテローム性動脈硬化症 ( 心臓疾患 ) の発生、早産、低体重児のリスクの増加の原因となる可能性があり、糖尿病、呼吸器感染、卒中および菌血症 ( 血中に細菌 ) によって健康が冒されている人々に深刻な脅威となる可能性がある。

【0003】

長い間、細菌が心臓に影響を及ぼす可能性があることが知られてきた。今日では、細菌媒介性疾患である歯周炎患者が、歯周炎を患っていない人より心臓疾患の危険性が高く、かつ胎児の心臓麻痺を起こす危険性が顕著に高い可能性があることを示唆する証拠が増えている。心臓疾患は、ほとんどの先進国の主な死亡原因であり、歯周炎は、ヒトの細菌媒介性疾患の最も主要な原因の1つである。したがって、歯周炎が心臓麻痺の危険性を増加させる影響がほんのわずかであるとしても、全体の患者数では、その罹患率が心臓疾患の危険性に顕著に寄与する可能性がある。

【0004】

歯周病と心臓疾患の関連を説明する、いくつかの理論が存在する。理論の1つは、病原菌が炎症を起こした歯肉を介して血液に入り、冠状動脈 ( 心臓の血管 ) における脂肪のプラ

10

20

30

40

50

ークに接着し、動脈閉塞に寄与する小さな血栓を生じるというものである。研究者らは、頸動脈を塞ぎ脳卒中を引き起こす脂肪斑の70%が細菌を含むことを見出した。それらの細菌の40%が口からのものである。冠状動脈疾患は、脂肪蛋白の集積による冠状動脈壁の肥厚を特徴とする。血栓は、正常な血流を妨げ、心臓を正しく機能させるために必要な栄養素および酸素の量を制限し得る。これが心臓麻痺を引き起こすことがある。他の可能性は、歯肉炎によって引き起こされた全身的な炎症性メディエータの変化が、アテローム斑の発生を増加させ、それが動脈壁の肥厚に寄与するというものである。

#### 【0005】

研究により、糖尿病の患者は糖尿病でない人よりも歯周炎を患う可能性が高く、歯周炎を患うと、糖尿病の血糖値管理が困難になる可能性があることも示唆された。歯周炎を患うと、血糖が増加し、高血糖状態で体が機能する時間を増加させ、その結果糖尿病患者が糖尿病合併症を起こす危険性を増加させ得ることが知られている。したがって、歯周炎の管理は、糖尿病の管理に役立つ可能性がある。近年の研究(「高脂血症の2型糖尿病患者における重度の歯肉炎症および付着喪失(Heightened Gingival Inflammation and Attachment Loss in Type 2 Diabetics with Hyperlipidemia)」、歯周病学雑誌(Journal of Periodontology)、1999年11月)により、管理不十分な2型糖尿病患者は、良く管理された糖尿病患者より歯周病を患いやすいことがわかった。それに加え、その研究はさらに、糖尿病患者が重度の歯周病を患いやすい理由について説明している。その研究は、管理が不十分な糖尿病患者が、歯肉線における細菌性の歯垢に対して、良く管理された糖尿病患者および糖尿病でない人と異なる反応をするのは、恐らくは血清トリグリセリドが高いためであると結論している。管理が不十分な糖尿病患者は、歯肉組織中に有害な蛋白質(サイトカイン類)を多く含み、それが歯肉の破壊的な炎症を引き起こす。有益な蛋白質(成長因子類)が減少すると、感染に対する治癒反応が妨げられる。その研究の研究主任であるクリストファー・カトラー博士(Christopher Cutler, D.D.S., Ph.D.)は、「管理されていない糖尿病患者における血清トリグリセリドレベルの増加は、歯周病の指標である付着喪失および歯周ポケットの深さの重症度に関係するようと思われる」と述べた。

#### 【0006】

歯周炎を患う妊婦が、早産による低体重児を出産する可能性が顕著に高い可能性を示唆する証拠も増加している。歯周炎、および/または血流においてそれに付随する病原菌/毒素の存在によって刺激される炎症反応は、それらが胎児の健康にリスクをもたらすので、妊婦の心配事である。歯周炎を患うと胎児の成長が遅れるように思われるが、これは、妊婦の血中に細菌毒素が放出され、細菌毒素が胎盤に達し、早産を引き起こし得る炎症性メディエータの全身的なレベルを増加させて胎児の成長を妨げることによるものである。科学者らはまた、軽度の炎症が起こると、傷ついた細胞が影響を受けて炎症性化学物質を放出することがあり、その物質は妊娠中絶を誘発させるために使用するものと同様で、子宮頸管の拡張を引き起こし子宮収縮を開始させ得る物質であることも示した。低体重児を早産する危険性は、重度の歯周病患者では少なくとも7.5倍の高さであり、妊娠者の5%で発生し、1年で57億USドルが費やされた。[オッフエンバッカー(Offenbacher)・S、歯周病学雑誌(J. Periodontol.)(1996年10月)、67(10 Suppl):1103-13]

研究によって、歯周病が、肺炎、気管支炎、気腫、および慢性閉塞性肺疾患のような重度の呼吸器疾患の危険性を増加させる可能性があることがさらに示唆されている。

#### 【0007】

VA 歯科長期試験(DLS)および規範加齢試験(NAS)は、歯周病とあらゆる予後死亡率との関係を調べ、ベースラインにおける歯周の状況は、有意かつ独立した死亡率の予測因子であると結論付けた[アナリスオブペリオドントロジー(Annals of Periodontology)1998年7月号第3(1)巻の339~49ページ]。試験は、医学的に良好な健康状態の男性について1960年代中盤に開始し、25年を超え

10

20

30

40

50

て追跡して行われた。口全体の平均 A B L ( 歯根尖端周囲フィルム ( p e r i a p i c a l f i l m ) の全口内用シリーズを使用したスケイ・ルーラ ( S c h e i r u l e r ) によって測定した歯槽骨喪失)の20%の増分ごとに、患者の死の危険性が51%増加することがわかった。死の危険性はまた、歯周ポケットの深さによって臨床的に測定される歯周の状態に関係することもわかった。歯周ポケットの平均深さが最も深い群の対象者は、危険性が74%高いことがわかった。

シカゴ大学の内科医で麻酔医のマイケル・ロイゼン博士 ( D r . M i c h a e l R o i z e n ) によれば、歯と歯肉の健康を維持すれば、寿命が6.4年延びるということである。実際、米国歯周病学会 ( A m e r i c a n A c a d e m y o f P e r i o d o n t o l o g y ) ( A A P ) は、ビタミン類を摂取し、喫煙をやめ、ストレスを減らして歯と歯肉の健康度を改善し維持することが、人が寿命を延ばすためにできる最上の方法の1つであることに同意している。

10

#### 【0008】

歯周病 ( 「 歯肉疾患 」 ) は、歯肉と、歯をその下で支える歯槽骨を侵食する疾患を述べるのに使用される、広義の用語である。その疾患は、ヒトやイヌなどの温血動物の多数の種に存在し、疾患の段階または状態、あるいは患者の年齢に応じて、それぞれ異なる様々な症候群を示す一連の疾患を含む。その用語は、初めは周辺の歯肉の部位で発生して歯槽骨にも影響を及ぼし得る、炎症性疾患に対して使用される。歯周病は、歯の周りの組織を取り巻き支える歯周組織 ( すなわち、歯周靭帯、歯肉、および歯槽骨 ) に影響を及ぼす。主な歯周病の2つが、歯肉炎 ( 歯肉の炎症 ) 、ならびに歯周炎 ( 歯槽骨の進行性吸収、歯の移動性の増加、および進行段階における歯の喪失を示す歯周靭帯の炎症 ) である。炎症と変性状態の併発は、複雑性歯周炎と呼ばれる。歯周病の様々な側面に対して使用される他の用語は、「若年性歯周炎」、「急性壊死性潰瘍性歯肉炎」、および「歯槽膿漏」である。

20

#### 【0009】

歯周病は、以下の症状、すなわち、歯肉の炎症、歯周ポケットの形成、歯周ポケットからの出血および/または膿の排出、歯槽骨の吸収、歯の緩みおよび歯の喪失のうちの1つまたは複数を含むことがある。歯周病は、一般に、歯の表面上および歯周ポケット内に形成される歯垢中に一般的に存在する細菌によって引き起こされ/関連すると考えられている。したがって、歯周病を治療するための既知の方法は、しばしば抗菌剤および/または抗炎症薬の使用を含むものである。

30

歯槽骨吸収は、歯を支える特殊化した骨性構造からの骨組織の喪失である。このような吸収には多くの原因があり、これらに限られるものではないが、抜歯後の自然な再形成、骨手術、歯周剥離搔爬手術、歯科インプラント、歯石除去および歯根搔爬、ならびに歯周病の進行が挙げられる。

#### 【0010】

歯周病は、成人のヒトの歯の喪失の主な原因である。歯周病による歯の喪失は、35歳で始まる深刻な問題であるが、15歳でも5人中4人が既に歯肉炎で、10人中4人が歯周炎であると推測されている。洗浄用歯磨きで歯を磨くことによって実現される良い口腔衛生状態は、歯周病の発生を減少させるのに役立つ可能性があるが、必ずしもその発生を妨げ、または発生しないようにするものではない。これは、微生物が歯周病の発生と進行の両方に寄与するからである。したがって、歯周病を予防または治療するためには、これらの微生物を、単純な機械的こすり洗い以外の何らかの手段によって抑制しなければならない。この目的のために、これらの微生物を抑制するのに有効な治療用歯磨き、うがい薬、ならびに歯周病の治療方法の開発を目標とする多くの研究がなされてきた。

40

これらの研究には、二酸化塩素または二酸化塩素発生化合物を含有する口腔ケア組成物および方法を対象としてきたものもある。二酸化塩素は非常に強い酸化剤であり、広範囲の抗菌剤として知られている。

#### 【0011】

従来技術には、二酸化塩素を使用した、さまざまな口腔ケア状態を治療するための組成物

50

および方法が開示されている。これらの従来技術の参照のほとんどが、効果を示すには二酸化塩素の放出が不可欠であると記載している。

従来技術には、口腔ケア組成物中の二酸化塩素を口腔に放出するための様々な方法が記載されている。例えば、全てペリー・A・ラトクリフ (Perry A. Ratcliff) に発行された、米国特許US 4, 689, 215 (1987年8月25日発行)、同4, 837, 009 (1989年6月6日発行)、同4, 696, 811 (1987年9月29日発行)、同4, 808, 389号 (1989年2月28日発行)、同4, 786, 492 (1988年11月22日発行)、同4, 788, 053 (1988年11月29日発行)、同4, 792, 442 (1988年12月20日発行)、同4, 818, 519 (1989年4月4日発行)、同4, 851, 21 (1989年7月25日発行)、同4, 855, 135 (1989年8月8日発行)、同4, 793, 989 (1988年12月27日発行)、同4, 886, 657 (1989年12月12日発行)、同4, 889, 714 (1989年12月26日発行)、同4, 925, 656 (1990年5月15日発行)、同4, 975, 285 (1990年12月4日発行)、同4, 978, 535 (1990年12月18日発行)、同5, 200, 171 (1993年4月6日発行)、同5, 348, 734 (1994年9月20日発行)、同5, 618, 550 (1997年4月8日発行)、および同5, 489, 435 (1996年2月6日発行)は、安定化二酸化塩素を使用する口腔ケア組成物および治療方法について記載している。

10

#### 【0012】

他の従来技術の参照には、プロトン酸や還元糖活性物質などの活性化化合物による二酸化塩素の生成および放出について記載されており、それには、米国特許US 5, 281, 412 (ルカコヴィック (Lukacovic) 他、1994年1月25日発行、プロクター・アンド・ギャンブル社 (The Procter & Gamble Co.))、同5, 110, 652 (クロス (Kross) 他、1992年3月31日発行、アルシド・コーポレーション (Alcide Corporation))、同5, 019, 402 (クロス (Kross) 他、1991年5月28日発行、アルシド (Alcide))、同4, 986, 990 (デヴィッドソン (Davidson) 他、1991年1月22日発行、アルシド (Alcide))、同4, 891, 216 (クロス (Kross) 他、1990年1月2日発行、アルシド (Alcide))、同4, 330, 531 (アリゲール (Alliger)、1982年5月18日発行)、DE 2, 329, 753 (1973年12月13日公開、ナショナル・パテント・デベロップメント・コーポレーション (National Patent Development Corp.))、欧州特許EP 287, 074 (クロス (Kross) 他、1988年10月19日公開、アルシド (Alcide))、欧州特許EP 565, 134 (クロス (Kross) 他、1993年10月13日公開、アルシド (Alcide))、およびPCT国際公開特許WO/95/27472 (リヒター (Richter)、1995年10月19日公開)が挙げられる。

20

30

#### 【0013】

二酸化塩素組成物に関する他の従来技術の参照としては、GB 2, 289, 841 (メーメット (Mehmet)、1995年6月12日公開、ジャニナ・インターナショナル (Janina International))、GB 2, 290, 233 (ドレイソン (Drayson) 他、1995年12月20日公開、メディカル・エクスプレス・リミテッド (Medical Express Limited))、PCT国際公開特許WO 96/25916 (ヴァン・デン・ボッシュ (Van Den Bosch) 他、1996年8月29日公開、ダイヤモンド・ホワイト (Diamond White))、日本特許JP 054, 311 (ツチクラ (Tsuchikura)、1985年3月28日公開)、日本特許JP 105, 610 (ツチクラ (Tsuchikura)、1985年6月11日公開)、およびPCT国際公開特許WO/89/03179 (パートロー (Partlow) 他、1989年4月20日公開、ニュー・ジェネレーション・プロダクツ (New Generation Products))が挙げられる。

40

50

## 【0014】

二酸化塩素に関する従来技術とは対照的に、PCT国際公開特許WO99/43290、PCT国際公開特許WO99/43294、およびPCT国際公開特許WO99/43295（全て1999年9月2日公開、プロクター・アンド・ギャンブル社（Procter & Gamble Company））は、亜塩素酸イオン自体を口腔に放出して様々な口腔ケア状態に効果を与えることを焦点としてきた。これらの公報に開示された口腔ケア組成物は、亜塩素酸イオンを含有するが、使用時にはその口腔ケア組成物中で二酸化塩素または亜塩素酸を生成せずまたは含有しない（あるいはほんのわずかだけ生成または含有する）。さらに、その亜塩素酸イオン含有組成物は、pHが比較的アルカリ性で、例えば7より高いpHであり、組成物中での二酸化塩素または亜塩素酸の生成を妨げるかまたは最小限に抑えるように特異的に設計される。前述の参照の全体を、参照により本明細書に組み込む。

## 【0015】

口腔ケア組成物に組み込まれてきた他の抗菌剤は、スズイオンである。スズイオンは、一般に歯磨き剤に添加されるスズの塩を由来とするものである。スズは、歯肉炎、歯垢、および過敏性の軽減と、口臭利益の改善に役立つことがわかっている。 Crest Gum Care などの歯磨き組成物中のスズは、例えば、歯垢解糖再生モデル（Plaque Glycolysis Regrowth Model）（PGRM）によって測定される歯肉炎量の顕著な減少など、歯磨き剤を使用する対象者に効果を与える。スズの塩、特にフッ化スズおよび塩化スズを含有する歯磨き剤については、米国特許US5,004,597（マジェティ（Majeti）他）に記載されており、その全体を本明細書に組み込む。スズの塩の歯磨き剤については、他に、米国特許US5,578,293に記載されている。

さらに研究は、抗炎症剤のような作用剤を含む口腔ケア組成物に焦点を当ててきた。歯周組織の破壊は、主に、歯周組織および歯肉溝中の細菌に対する生体反応により媒介される間接的な効果によって引き起こされる。細菌代謝は白血球の遊走を誘発し、それが細菌の課題の場所における炎症性細胞の集積を引き起こす。

## 【0016】

さらに細菌代謝は、白血球細胞、特に単球による、炎症性メディエータの産生を誘発する。中には、アラキドン酸の代謝産物、例えば、ロイコトリエン、プロスタグランジン、トロンボキサンなど、局所疾患のメディエータがある。プロスタグランジンは、組織と歯槽骨の代謝および破壊に特に重要であることがわかっている。実際、歯周組織内におけるプロスタグランジンの産生が、歯周組織内の歯槽骨喪失の重要なメディエータであることがわかっており、歯周が破壊された患者は、歯肉組織および歯肉溝滲出液中のプロスタグランジンE<sub>2</sub>レベルの上昇を示す。プロスタグランジンおよびトロンボキサンは、酵素カスケードによってアラキドン酸から生成されるものであり、その第1ステップは、シクロオキシゲナーゼと呼ばれる酵素によるシクロオキシゲン化である。シクロオキシゲナーゼを阻害することは、プロスタグランジンの生成を阻害し、その結果歯槽骨喪失を低減させることであり、実際、あるシクロオキシゲナーゼ阻害物質、特にインドメタシンやフルルビプロフェンなどの非ステロイド系抗炎症薬が、歯槽骨吸収を顕著に低減させることがわかっている。

## 【0017】

しかしながら、R・C・ウィリアムズ（Williams）およびS・オフエンベーカー（Offenbacher）が歯周病学（Periodontology）の2000年第23巻の9～12ページ（2000年6月）において結論付けているように、全身性疾患の予後における歯周治療の有益な効果を実証する試験はない。さらに、その著者らは、全身的な健康を改善するために特異的に設計された、利用可能な歯周治療プロトコルがないことを報告している。

本発明者らは、口腔の細菌媒介性疾患および状態を効果的に管理し、かつ口内病原菌、関連細菌毒素および内毒素、ならびにそれに起因する炎症性サイトカインおよびメディエー

タが血中に広がるのを防ぐのに有効な、抗菌剤を含有する局所用口腔組成物が、ヒトおよびその他の動物における身体の健康を増進かつ/または向上させるのに有効であることを見出した。したがって、本発明は、1種の抗菌剤または抗菌剤の混合物を含む局所用口腔組成物と、ヒトおよびその他の動物における全身の健康を増進かつ/または向上させるための、これらの局所用抗菌剤組成物の使用方法に関する。

#### 【0018】

前述のように、前記参照のいずれも、前述の指針によって測定される、ヒトおよびその他の動物における身体の健康を増進させるための、口腔への局所投与による歯周用治療組成物の使用については開示または提案していない。他の参照としては、共にペトリュス(Petrus)に発行された、米国特許US5,875,798および同5,875,799(1999年3月2日発行)が挙げられ、それぞれ、亜鉛の塩を含浸させたまたはコーティングした、爪楊枝およびデンタルフロスについて開示している。亜鉛を含有する爪楊枝およびフロスの処方、全身性疾患を治療するのに十分な量の亜鉛イオンを歯周組織から血中に吸収することによる全身性疾患の治療に有用と記載されている。同一所有者のPCT国際公開特許WO97/47292、PCT国際公開特許WO98/17237、およびPCT国際公開特許WO98/17270は、口腔用組成物を使用して、風邪に罹りやすい対象者の歯肉または口腔粘膜組織に適用することにより、インフルエンザなど、風邪および同様の軽微な疾患を予防かつ管理する方法に関する。これらの同時係属出願に開示の口腔用組成物は、H<sub>2</sub>-拮抗物質、グルコン酸スズ、およびクエン酸亜鉛の塩を、それぞれ活性成分として含有する。米国特許US5,830,511および同6,004,587(ミュレラット(Mullerat)他)は、共に、ハロゲンイオンおよびオキシハロゲンイオンを含有するpH緩衝酸化還元安定化組成物の食用動物(ニワトリ、七面鳥、ブタなど)への全身投与方法、具体的には動物の飲用水を介した投与方法について開示している。その組成物は、動物に免疫刺激効果を与えるフリーラジカルオキシハロゲン中間体を生成し、それが、可能性のある感染と闘う能力の向上、飼料利用の増加、死亡率の低下、窒素排出の低減、および全体的な健康の増進となると言われている。これらの全ての引用文献の全体を、本明細書に組み込む。

#### 【0019】

##### (発明の概要)

本発明は、薬学的に許容可能なキャリアを混合した安全かつ有効な量の抗菌剤を含有する局所用口腔組成物を使用する、ヒトおよび動物における身体の健康増進に関するものであり、前記組成物は、口腔の細菌媒介性疾患および状態の管理、ならびに、口内病原菌と関連細菌毒素および内毒素、およびそれに起因する炎症性サイトカインおよびメディエータの血中への広がり防止に有効である。本発明はまた、安全かつ有効な量の抗菌剤を口腔に局所適用することによる、ヒトおよびその他の動物における身体の健康を増進かつ/または向上させるための、これらの組成物の使用方法に関する。

#### 【0020】

##### (発明の詳細な説明)

本発明は、ヒトおよび動物の身体の健康を増進する局所用口腔組成物に関し、前記組成物は、効果的に、口腔内の細菌媒介性疾患および口腔内状態を管理し、口内病原菌、関連細菌毒素および内毒素、ならびにそれに起因する炎症性サイトカインおよびメディエータが血中に広がるのを防止する、安全かつ有効な量の抗菌剤を含有する。抗菌剤を、亜塩素酸イオン剤；スズイオン剤；トリクロサン(5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-フェノール)；トリクロサン-リン酸；クロルヘキシジン；アレキシジン；ヘキセチジン；サンギナリン；塩化ベンザルコニウム；サリチルアニリド；臭化ドミフェン；塩化セチルピリジニウム(CPC)；塩化テトラデシルピリジニウム(TPC)；N-テトラデシル-4-エチルピリジニウムクロリド(TDEPC)；オクテニジン；デルモピノール；オクタピノールおよび他のピペリジノ誘導体；ナイシン製剤；亜鉛イオン剤；銅イオン剤；芳香油(チモール；メチルサリチラート；オイカリプトール；メンソールを含む)；フラノン、リゾチームなどの細胞壁溶解酵素、デキストラナーゼやムタナーゼ(mu

t anase)などの歯垢マトリックス阻害物質、および、バクテリオシン、ヒスタチン、デフェンシン、セクロピンなどのペプチドを含めたバイオフィルム阻害剤；ならびに、これらの類似体および塩、およびこれらの混合物から選択することが好ましい。

#### 【0021】

本発明はまた、口腔に局所適用することにより、ヒトおよびその他の動物における身体の健康を増進/かつまたは向上させるための、これらの組成物の使用方法にも関する。より詳細には、本発明は、本組成物を使用して口腔の疾患および状態を治療かつ予防することにより、心臓血管疾患、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、呼吸器感染、早産および出産時低体重、神経と発育機能の分娩後機能不全が発生する危険性、ならびに関連する死亡危険性を低減させる方法に関する。好ましい方法では、本組成物は、歯周病を含めた口腔の疾患および症状を治療かつ防止するために使用され、その結果として、以下の健康指標または生体マーカーによって明示するように、治療する個体に関して全身の健康を増進かつ向上させる。

10

#### 【0022】

1) 心臓発作、脳卒中、糖尿病、重篤な呼吸器感染、低体重児出産、および神経/発達機能における出生後の機能不全、ならびにそれに付随する死亡率のリスク増加が発生するリスクの低減

2) 動脈の脂肪線条、アテローム斑、斑発生の進行、アテローム斑上の繊維性被膜の薄化、アテローム斑の破裂、およびその後の血液凝固の発生の低減

20

3) 頸動脈(内膜)壁の厚み低減(例えば超音波技術によって評価する)

4) 口腔病原体および/またはその毒素成分への血液および体循環暴露の低減、具体的には、動脈斑、動脈構造、および/または離れた臓器(例えば、心臓、肝臓、脾臓、腎臓)中に見られる、口内細菌、リポ多糖体(LPS)および/または口内病原体の発生、および/またはそれらの成分の血中レベルの低減の誘導

5) 病原菌の吸入に対する低呼吸追跡(lower respiratory track)の暴露、ならびにその後の肺炎の発生および/または慢性閉塞性肺疾患の悪化の軽減

6) 循環ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球数、および/または血小板数の変化の軽減

7) TNF- $\alpha$ 、IL-6、CD-14、IL-1などの炎症性メディエータ/サイトカインの、血中/血清中レベルの調節障害発生の低減

30

8) C反応型蛋白、フィブリノゲン、ハプトグロビンを含めて急性期反応物質の血中/血清中レベルの調節障害発生の低減

9) ホモシステイン、グリコシル化ヘモグロビン、8-イソ-PGF-2 $\alpha$ 、および尿酸を含めた代謝調節障害の血中/血清中マーカーの調節障害発生の低減

10) 通常、低下グルコース負荷試験、空腹時血中グルコースレベルの増加、および異常な空腹時インスリンレベルによって評価される、グルコース代謝調節障害の発生の低減

11) 血中脂質レベルの調節障害、具体的には、血中または血清コレステロール、トリグリセリド、LDL、HDL、VLDL、アポリポプロテインB、および/またはアポリポプロテインA-1を含めた調節障害の軽減

#### 【0023】

40

本明細書で使用するとき、「身体の健康」とは、心臓血管疾患、脳卒中、糖尿病、重度呼吸器感染、早産および出産時低体重児(関連した神経/発育機能の分娩後機能不全を含む)を含めて、重大な全身性の疾患の発生の危険性、ならびに関連する高い死亡危険性を低減させることを特徴とする、全体的な身体の健康を意味する。

#### 【0024】

本明細書で使用するとき、「口腔の疾患または状態」とは、歯周病、歯肉炎、歯周炎、歯周症、成人および若年性歯周炎、口腔内組織の他の炎症状態、虫歯、壊死性潰瘍性歯肉炎、これらの疾患に起因する口内または口臭の悪臭などの状態、ヘルペス疾患などの他の状態、ならびに、骨手術、抜歯、歯周剥離搔爬手術、歯科インプラントおよび歯石除去と歯根搔爬などの歯科処置後に発生し得る感染症を含めた口腔の疾患を意味する。また特に、

50

歯槽感染症、歯の膿瘍（例えば顎蜂巣炎や顎骨髄炎）、急性壊死性潰瘍性歯肉炎（すなわちワンサン感染症（*Vincent's infection*））、口内炎感染（すなわち口内粘膜の急性炎症）、および水瘻（すなわち壊疽性口内炎または口腔壊疽（*cancreum oris*））も挙げられる。口腔および歯の感染症については、ファインゴールド（*Finegold*）の、ヒトの疾患における嫌気性細菌（*Anaerobic Bacteria in Human Diseases*）、第4章78～104ページ、および第6章115～154ページ（1977年、アカデミックプレス社（*Academic Press, Inc.*）、米国ニューヨーク）に、より詳細に開示されており、その開示の全体を参照により本明細書に組み込む。本発明の組成物および治療方法は、歯周病（歯肉炎および/または歯周炎）ならびにそれに起因する口臭に特に有効である。

10

## 【0025】

本明細書で使用するとき、「局所用口腔組成物」とは、通常の使用過程では、特定の治療用薬剤を全身投与する目的で飲み込むことを意図したものでなく、口腔活性を目的として、口腔内で実質的に全ての歯の表面および/または口腔組織に十分に接触する時間保持する製品を意味する。

本明細書で使用するときには、「安全かつ有効な量」とは、口腔の硬組織および軟組織に安全である一方で所望の利益を提供する、物質の十分な量を意味する。

## 【0026】

安全かつ有効な量の抗菌剤は、治療する特定の状態、治療する患者の年齢および身体状態、状態の重症度、治療期間、併用療法の性質、使用する抗菌剤の固有形態（すなわち塩）

20

、ならびに抗菌剤をそれによって適用する特定のビヒクルによって異なる。本明細書で使用するとき、用語「含有」とは、列記した物質がその意図された働きをする間、本発明の組成物中で様々な追加成分を同時に使用できることを意味する。

## 【0027】

本明細書で使用するとき、用語「キャリア」とは、薬学的に許容可能で、口腔内に本組成物を投与するために使用できる好適なビヒクル（賦形剤および希釈剤を含む）を意味する。

本明細書で使用するとき、「歯磨き剤」とは、特に指定しない限り、練り歯磨き、歯磨き粉、および歯磨きゲルの形態を意味する。

本明細書で使用するとき、「バイオフィルム阻害剤」とは、口内における、細菌の付着、コロニー形成、あるいは、細菌群の互いのおよび/または表面あるいは中間面への付着として定義されるバイオフィルムへの成熟を妨げる薬剤を意味する。

30

## 【0028】

本組成物は、歯垢、歯肉炎、歯周病、ヘルペス疾患、ならびに、骨手術、抜歯、歯周剥離搔爬手術、歯科インプラント、歯石除去および歯根搔爬などの歯科的処置後に罹り得る感染症などの、局所的に治療可能な口腔の感染症および疾患を引き起こす微生物を殺し、かつ/または、その細菌代謝および/または長期的な細菌成長の抑制期間、接着性および常在性を変性させるのに効果的である。好ましい抗菌剤は、*P. ジンジバリス*（*P. gingivalis*）、*B. フォルシサス*（*B. forsythus*）、*A. アクチノミセテムコミタンス*（*A. actinomycesetemcomitans*）、*T. デンティコーラ*（*T. denticola*）、*T. ソ克蘭スキー*（*T. socranski*）、*F. ヌクレアタム*（*F. nucleatum*）、*P. インテルメディア*（*P. intermedia*）など、歯周病に関与することで知られる、グラム陰性嫌気性菌に対して選択性のあるものである。*L. アシドフィラス*（*L. acidophilus*）、*L. カセイ*（*L. casei*）、*A. ビスコサス*（*A. viscosus*）、*S. ソブリナス*（*S. sobrinus*）、*S. サングイス*（*S. sanguis*）、*S. ビリダンス*（*S. viridans*）、*S. ミュータンス*（*S. mutans*）などの、他の口腔内菌株に有効な抗菌剤も好ましい。

40

## 【0029】

口腔の感染症は、全身性の感染症を引き起こし得ると考えられている。細菌は、口から血

50

中に入り、体の他の部分に広がって、ヒトの健康を危険にさらすことがある。最近の研究によって、歯周炎などの口内細菌媒介性疾患は、心臓疾患、糖尿病、重篤な呼吸器疾患および早産、低体重児出産を含めた多数の深刻な症状の発生の一因になる可能性があることがわかった。

今日では、慢性的な歯周感染症が、アテローム性動脈硬化症および血栓塞栓状態の発生ならびに悪化を引き起こし得る、生物学的負荷である細菌内毒素および炎症性サイトカインを産生することは、十分に確立されたことである。さらに、アテローム斑からは、既知の歯周病原体であるポルフィロモナス・ジンジバリス (*Porphyromonas gingivalis*) が単離された。歯周病はまた、重度の菌血症、ならびに菌血症に続いて起こり得る心筋梗塞や脳卒中などの血栓塞栓状態の発生を誘発することもわかっている。歯周病に関連する細菌、ストレプトコッカス・サングイス (*Streptococcus sanguis*) およびポルフィロモナス・ジンジバリス (*Porphyromonas gingivalis*) がこれらの細菌に接触すると、血小板の凝集が起こることが実証されている。結果として起こる、細菌が誘発した血小板凝集は、急性心筋梗塞または脳卒中の原因となる塞栓を形成し得る。

#### 【0030】

理論により制限されることを望むものではないが、本組成物は、口腔の細菌媒介性疾患および状態を管理して、その結果、口内病原菌、細菌毒素、および炎症性メディエータ/サイトカインの血中および体の他の部分への広がりを妨げることにより、全体的な体の健康を増進すると考えられている。

一態様では、本発明は、治療用洗浄剤、特にうがい薬、ならびに練り歯磨き、歯磨きジェル、歯磨き粉、非研磨性ジェル(歯肉縁化ジェルを含む)、チューインガム、口腔スプレー、口内錠(口臭予防用ミントを含む)、歯科用器具(デンタルフロス、デンタルテープなど)、およびペットケア製品(栄養用サプリメント、食品、飲用水添加剤、咀嚼用製品、玩具など)を含めて、ヒトまたはその他の動物で使用するための局所用口腔ケア組成物であって、

- (a) 安全かつ有効な量の、好ましくは必要最低限の有効量の抗菌剤と、
- (b) 薬学的に許容可能な局所用口腔キャリアとを含有する組成物に関する。

#### 【0031】

好ましい実施形態では、本組成物は、抗菌剤として亜塩素酸イオンを含有し、本質的に次亜塩素酸イオンまたは次亜塩素酸塩を含まず、その最終的なpHが好ましくは7.5より大きく、さらに好ましくは約8~12であり、最終組成物が本質的に二酸化塩素または亜塩素酸を含まない。本組成物に、亜塩素酸イオンの重量で約0.02%~約6.0%を含有する量で、亜塩素酸イオン剤が組み込まれることが好ましい。

他の好ましい実施形態では、本組成物は、抗菌剤として、有効な量の約3,000ppm~約15,000ppmのスズイオンを含有する。3,000ppm未満のスズの効力は、有意ではない。スズイオンが、約5,000ppm~約13,000ppmの量存在することが好ましく、約7,000ppm~約10,000ppmの量存在することがより好ましい。これは、歯の表面に放出されるスズイオンの総量である。

#### 【0032】

好ましいスズの塩は、フッ化スズ、および二水和塩化スズである。他のスズの塩としては、酢酸スズが挙げられる。合成したスズの塩は、一般に、最終組成物の重量で約0.25%~約11%の量で存在する。スズの塩が、約0.5%~約7%、より好ましくは約1%~約5%、最も好ましくは1.5%~約3%の量で存在することが好ましい。

#### 【0033】

本組成物および本方法で使用できる他の抗菌剤としては、ハロゲン化ジフェニルエーテル、フェノールおよびその同族体を含めたフェノール化合物、モノおよびポリ-アルキルならびに芳香族ハロフェノール、レゾルシノールおよびその誘導体、ビスフェノール化合物およびハロゲン化サリチルアニリド、安息香酸エステル、ハロゲン化カルバニリドなどの、水不溶性で陽イオン性ではない抗菌剤が挙げられる。水溶性抗菌剤としては、特に四級

10

20

30

40

50

アンモニウム塩、およびビス-ピクアニド塩などが挙げられる。トリクロサン-リン酸は、追加の水溶性抗菌剤である。四級アンモニウム剤には、四級窒素上の1つまたは2つの置換基が炭素原子約8~約20個、通常約10~約18個の炭素鎖長(通常はアルキル基)であり、残りの置換基(通常アルキル基またはベンジル基)が炭素原子約1~約7個など、炭素原子数が少なく、通常メチル基またはエチル基であるものが含まれる。臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、塩化テトラデシルピリジニウム、臭化ドミフェン、塩化N-テトラデシル-4-エチルピリジニウム、臭化ドデシルジメチル(2-フェノキシエチル)アンモニウム、塩化ベンジルジメチルステアリルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム、四級化5-アミノ-1,3-ビス(2-エチル-ヘキシル)-5-メチルヘキサヒドロピリミジン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、および塩化メチルベンゼトニウムは、典型的な四級アンモニウム抗菌剤の例である。他の化合物には、1980年6月3日ベイリー(Bailey)に発行の米国特許第4,206,215に開示のビス[4-(R-アミノ)-1-ピリジニウム]アルカンがある。なお、この特許を参照により本明細書に組み込む。銅ビスグリシネート、銅グリシネート、クエン酸亜鉛、乳酸亜鉛などの抗菌剤も含めることができる。エンドグリコシダーゼ、パパイン、デキストラナーゼ、ムタナーゼ、およびこれらの混合物を含めた抗菌酵素も有用である。このような薬剤については、米国特許第2,946,725号(ノリス(Norris)他、1960年6月26日発行)、および米国特許第4,051,234号(ジェスケ(Gieske)他、1977年9月27日発行)に開示されており、これらを参照により本明細書に組み込む。好ましい抗菌剤としては、クロルヘキシジン、トリクロサン、トリクロサン-リン酸、セチルピリジニウムクロリド、ならびに、チモール、メチルサリチラート、オイカリプトール、メンソールなどの芳香油が挙げられる。トリクロサンならびにこのタイプの薬剤については、米国特許第5,015,466号(パラン・ジュニア(Parran, Jr.)他、1991年5月14日発行)、および米国特許第4,894,220号(ナビ(Nabi)他、1990年1月16日発行)に開示されており、これらを参照により本明細書に組み込む。これらの薬剤は、本組成物の重量で少なくとも約0.01%の濃度で存在することができる。

10

20

30

40

50

#### 【0034】

本組成物が、抗炎症剤(シクロオキシゲナーゼ阻害物質およびリポキシゲナーゼ阻害物質を含む)、H<sub>2</sub>-拮抗物質、メタロプロテナーゼ阻害物質、サイトカイン受容体拮抗物質、リポ多糖体錯化剤、組織成長因子、免疫刺激剤、細胞酸化還元変性剤(酸化防止剤)、鎮痛剤、ホルモン類、ビタミン類、およびミネラル類から成る群から選択される、1つまたは複数の治療用添加剤をさらに含むことが好ましい。

#### 【0035】

(亜塩素酸イオン含有組成物)

本発明は、組成物および組成物の使用方法に、抗菌剤として亜塩素酸イオンを含むことができる。亜塩素酸イオンは、どのようなタイプの亜塩素酸塩を由来とすることもできる。その例としては、アルカリ金属の亜塩素酸塩、アルカリ土類金属の亜塩素酸塩、および任意の他の遷移金属類、内部遷移金属の亜塩素酸塩、および/またはポリマー塩が挙げられる。水溶性の亜塩素酸塩が好ましい。好適な金属亜塩素酸塩の例としては、亜塩素酸カルシウム、亜塩素酸バリウム、亜塩素酸マグネシウム、亜塩素酸リチウム、亜塩素酸ナトリウム、および亜塩素酸カリウムが挙げられる。亜塩素酸ナトリウムおよび亜塩素酸カリウムが好ましい。

#### 【0036】

特に、亜塩素酸ナトリウムが好ましい。2つまたはそれ以上の亜塩素酸塩源の混合物を使用してもよい。

本発明の歯磨き組成物では、亜塩素酸イオン濃度は、組成物の重量で約0.02%より多く、好ましくは約0.4%より多く、より好ましくは約0.6%より多く、さらに好ましくは約0.75%より多く、最も好ましくは約1%~約2%である。

本発明の口内リンス剤組成物では、亜塩素酸イオン濃度は、組成物の重量で約0.02%

より多く、好ましくは約0.075%より多く、より好ましくは約0.15%より多い。

【0037】

本発明の口内錠または口臭予防用ミントでは、亜塩素酸イオンの量は、単位当たり約0.1mg~約12mg、好ましくは約1mg~約6mgである。

本発明のガム組成物では、亜塩素酸イオンの量は、1個当たり約0.1mg~約12mg、好ましくは約1mg~約6mgである。

歯肉炎の治療または予防では、本組成物が、その重量で約0.1%~約6%の亜塩素酸イオンを含むことが好ましい。

亜塩素酸塩は、様々な業者から亜塩素酸ナトリウムとして入手可能である。亜塩素酸ナトリウムは、粉またはフレーク状の工業銘柄として、また、ある濃度範囲の水溶液濃縮物として市販されている。亜塩素酸ナトリウム源の例としては、アラゴネサス(Aragonesas)およびバルカン(Vulcan)から入手可能な亜塩素酸ナトリウムが挙げられる。これらの亜塩素酸源は、一般に、さらに4%を超える塩素酸ナトリウムは含有しない。

10

【0038】

亜塩素酸イオン源が、例えば70%以上の高純度であることが好ましい。さらに、本発明の組成物が、次亜塩素酸金属塩または次亜塩素酸イオン、ジクロロイソシアヌレート、あるいはそれらの塩を本質的に含まないことが好ましい。

亜塩素酸イオン濃度は、ダイオネクス・コーポレーション(Dionex Corporation)(米国カリフォルニア州サニーベール)から入手可能なIon Pac ASSII交換カラムを使用して、無機および有機酸の陰イオンを勾配分離させることによって測定することが好ましい。

20

本発明の最終組成物が、二酸化塩素または亜塩素酸を少量含有するか、または本質的に二酸化塩素または亜塩素酸を含まない(二酸化塩素または亜塩素酸を、約2ppm未満、好ましくは約1ppm未満含む)ことが好ましい。

2相組成物では、二酸化塩素または亜塩素酸の濃度は、その2相を共に混合した後、約2~3分以内に測定する。

【0039】

本発明の組成物中の二酸化塩素または亜塩素酸濃度の分析的測定方法は、当該技術分野において既知である。例えば、L・S・クレセリ(Clescieri)、A・E・グリーンベルグ(Greenberg)、R・R・トラッセル(Trussell)、『水および排水の標準検査方法(Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater)』、第17版、アメリカ公衆保健協会(米国ワシントンD.C.1989年)、4-75~4-83ページ;E・M・アイエタ(Aieta)、P・V・ロバーツ(Roberts)、M・ヘルナンデス(Hernandez)、アメリカ水道協会誌(J. Am. Water Works Assoc.)、76(1)、64~70ページ(1984年);J・D・パフ(Paff)、C・A・ブロックホフ(Brockhoff)、アメリカ水道協会誌(J. Am. Water Works Assoc.)、82(4)、192~195ページ(1990年);G・ゴードン(Gordon)、W・J・クーパー(Cooper)、R・G・ライス(Rice)、G・E・パセイ(Pacey)、アメリカ水道協会誌(J. Am. Water Works Assoc.)、80(9)、94~108ページ(1988年);D・L・ハープ(Harp)、R・L・クライン(Klein)、D・J・スヌーバー(Schoonover)、アメリカ水道協会誌(J. Am. Water Works Assoc.)、73(7)、387~389ページ(1981年);G・ゴードン(Gordon)、W・J・クーパー(Cooper)、R・G・ライス(Rice)、G・E・パセイ(Pacey)、アメリカ水道協会基礎研究(Am. Water Works Assoc. Res. Foundation)(米国コロラド州デンバー、1987年)、815ページ;E・リンチ(Lynch)他、フリーラジカル研究(Free Radical Research)、26(3)、209~234ページ(1997年)、

30

40

50

R・S・キース (Keyes)、A・M・ボブスト (Bobst)、生体磁気共鳴 (Biological Magnetic Resonance)、14、283～338ページ (1998年)がある。なお、これらの全ての参照の全体を、参照により本明細書に組み込む。

#### 【0040】

本発明の亜塩素酸塩含有最終組成物 (単相または2相組成物のどちらも)のpHは、7より大きく、好ましくは7.5より大きく、より好ましくは8～12で、さらに好ましくは9～10である。

好ましくは、亜塩素酸塩を含有するうがい薬の場合、最終組成物のpHが7.5より大きく、好ましくは8～12、より好ましくは9～10である。

好ましくは、亜塩素酸塩を含有する歯磨き剤の場合、最終組成物のpHが7.5より大きく、好ましくは8～12、より好ましくは9～10である。

2相組成物では、pHはその2相を共に混合した後で測定し、混合前の単相のpHをベースにするものではない。

最終歯磨き組成物のpHは、例えば練り歯磨き1に対して水が3である、練り歯磨きの3:1水性スラリーから測定する。

#### 【0041】

(薬学的に許容できるキャリア)

本明細書で使用するとき、「薬学的に許容できるキャリア」とは、1以上の相容性の固体または液体の充填希釈溶剤、賦形剤を含む、または局所口腔投与に好適な物質を内包する好適なビヒクルを意味する。本明細書で使用するとき、「適合性のある」とは、組成物の構成成分が、本発明の組成物および方法による組成物の安定性および/または効果を実質的に低下させる相互作用なしに混合できることを意味する。

本発明のキャリアとしては、以下により詳細に記載する、練り歯磨き (ゲルおよび歯肉縁下適用のためのゲルを含む)、口内洗浄剤、口内スプレー、洗浄液を含む歯科用溶液、チューインガム、および口内錠 (口臭予防用ミントキャンディを含む)の通常および従来の成分が挙げられる。

#### 【0042】

本発明の組成物は、2相または単相組成物とすることができる。例えば、亜塩素酸塩含有の2相組成物は、第1の相と第2の相、すなわち、

(a) 亜塩素酸イオンを含有する第1の相と、

(b) 薬学的に許容可能な局所用口腔キャリアを含有し、亜塩素酸塩を含有しない第2の相とを含む。

これらの2相組成物は2つの相を有し、亜塩素酸イオンは第1の相中にあり、第1の相は第2の相とは分離させておく。亜塩素酸イオンを含有する第1の相は、さらに、亜塩素酸イオンと適合性のある、薬学的に許容可能な局所用口腔キャリアを含有することができる。第1の相が、亜塩素酸塩に加えて、1つ (または複数)の適合性のある結合剤、保湿剤、緩衝剤、および/または防腐剤を含有することが好ましい。亜塩素酸塩を含有しない第2の相が、着香剤、界面活性剤、フッ化物イオン、および/または研磨剤を含有することが好ましい。

#### 【0043】

通常、これら2相組成物中の各相は、別個の容器、または2つのチャンバーを備える単独容器中に入れる。消費者が2相組成物を使用する前に、2つの分離相を好ましくは体積比1:1で同時に押し出して混合し、調製後すぐ、すなわち約5分以内にその組成物を使用することが好ましい。

ただし、組成物を使用する約1分～約1時間前、あるいは使用中に、その2相を混合することもできる。

2相の容器については、米国特許US5,052,590 (ラクトクリフ (Ratcliffe)、1991年10月1日発行)、同4,330,531 (アリゲール (Alliger)、1982年5月18日発行)に開示されている。

10

20

30

40

50

## 【0044】

亜塩素酸塩含有組成物の好ましい実施形態では、使用直前まで、亜塩素酸塩は実質的に無水である。例えば、うがい薬溶液は、実質的に無水濃縮物の亜塩素酸塩を、使用直前に本発明の治療方法で使用するのに必要な濃度まで水に溶解させることによって調製する。本発明の亜塩素酸塩含有組成物が、本質的に有機溶媒を含まないことが好ましく、本質的に過酸化化合物も含まないことが好ましい。

## 【0045】

本抗菌剤含有組成物で使用するキャリアの選択は、基本的に、組成物を口腔キャリアに導入する方法によって決まる。練り歯磨き（歯磨きゲルなどを含む）を使用する場合、例えば米国特許US3,988,433（ベネディクト（Benedict））に開示されている「練り歯磨きトキャリア」（例えば、研磨材料、発泡剤、結合剤、保湿剤、着香剤、甘味剤など）を選択する。なお、その開示を参照により本明細書に組み込む。うがい薬を使用する場合、例えば米国特許US3,988,433（ベネディクト（Benedict））に開示されている「うがい薬キャリア」（例えば、水、着香剤、甘味剤など）を選択する。同様に、口腔スプレーを使用する場合には「口腔スプレーキャリア」を選択し、トローチ剤を使用する場合には「口内錠キャリア」（例えばキャンディベース）を選択する。このキャンディベースについては、米国特許US4,083,955（グレーベンステッター（Grabensetter）他）に開示されており、これを参照により本明細書に組み込む。チューインガムを使用する場合には、例えば米国特許US4,083,955（グレーベンステッター（Grabensetter）他）に開示されている「チューインガムキャリア」（例えば、ガムベース、着香剤、甘味剤など）を選択する。なおこれを参照により本明細書に組み込む。におい袋（sachet）を使用する場合、「におい袋キャリア」（例えば、におい袋用バッグ、着香剤、甘味剤など）を選択する。歯肉縁下ゲルを使用する場合（歯周ポケットまたは歯周ポケット周りに活性物質を放出させるため）には、例えば米国特許US5,198,220（ダマーニ（Damani）、1993年3月30日発行、P&G）、同5,242,910（ダマーニ（Damani）、1993年9月7日発行、P&G）に開示されている「歯肉縁下ゲルキャリア」を選択する。なお、これら全てを参照により本明細書に組み込む。本発明の組成物の調製に好適なキャリアは、当該技術分野で既知である。それは、味、コスト、貯蔵性などのような副次的事項に応じて選択される。

## 【0046】

本発明の組成物は、歯肉縁下ゲルを含めた非研磨性ゲルの形にすることができ、水性または非水性のいずれでもよい。水性ゲルは、一般に、増粘剤（約0.1%～約20%）、保湿剤（約10%～約55%）、着香剤（約0.04%～約2%）、甘味剤（約0.1%～約3%）、着色剤（約0.01%～約0.5%）、および残部に水を含む。その組成物は、虫歯予防剤（フッ化物イオンとして約0.05%～約0.3%）、および抗歯石剤（約0.1%～約13%）を含むこともできる。

## 【0047】

本発明による歯肉縁下ゲルは、ヒトまたはその他の動物の口腔内での使用ならびに傷に対して安全なポリマー材料を含めた様々なタイプのポリマーを含有する、ポリマーのキャリア系を用いて調製することができる。このようなポリマーは既知であり、それには例えば、ポリ乳酸（「PLA」）、ポリグリコール酸（「PLG」）、乳酸ノグリコール酸コポリマー（「PLGA」）などのポリマーおよびコポリマー、ポリアスパルテーム、キトサン、コラーゲン、ポリアルブミン（polyalbumin）、ゼラチン、および加水分解動物蛋白などのポリアミノ酸、ポリビニルピロリドンキサンタンゴムおよび他の水溶性ゴム、ポリ無水物、およびポリオルトエステルが挙げられる。ポリ乳酸（「PLA」）、ポリグリコール酸（「PLG」）、および乳酸とグリコール酸のコポリマー（「PLGA」）の、ポリマーおよびコポリマーが好ましい。本発明に有用な特に好ましいポリマーは、ラクチドおよびグリコリドのモノマーの混合物を含有するコポリマーである。ラクチドモノマー種は、モルベースで、ポリマーを好ましくは約15%～約85%、最も好まし

10

20

30

40

50

くは約35%～約65%含有し、グリコリドモノマー種は、モルベースで、ポリマーを約15%～約85%、好ましくは約35%～約65%含有する。コポリマーの分子量は、通常、約1000～約120,000(数平均)の範囲にある。これらのポリマーについては、米国特許US4,443,430(マテイ(Mattei)、1984年4月17日)に詳細に記載されており、その全体を参照により本明細書に組み込む。

#### 【0048】

そのような特定のコポリマーを含有する液体ゲル組成物の特徴は、水、水性緩衝液、血清、歯肉溝滲出液、他の体液などの水性流体の存在下で、近接する固体相に転換することである。これは、水中の乳酸/グリコール酸コポリマーなどのポリマーが不溶性であるため、ならびに傷または歯肉溝滲出液中に存在し得るような関連水性溶媒のためと考えられている。したがって、そのような流体組成物は、注射器状の器具から投与できるので都合良く、また、近接する固体に対して硬化した後は治療部位で容易に維持することができる。さらに、そのようなポリマー材料が加水分解によって緩やかに分解されるので、治療剤が組成物から持続して放出されつづけ、その組成物を後で外科的に除去する必要がない。

10

#### 【0049】

ポリマーキャリア系は、一般に、前記ポリマー材料を約1%～約90%含有し、好ましくは本発明の方法に有用な組成物を約10%～約70%含有する。一般に、ラクチドおよびグリコリドを含有する最も好ましいコポリマーに関しては、ラクチドの量が増加するにつれてポリマーを少なくする必要がある。ポリマーキャリア系はまた、プロピレンカーボネートなどの溶媒も含む。この材料は販売されており、本組成物をゲルまたは液体の形に形成するために、本組成物中で約25%～約90%の濃度で使用する。

20

#### 【0050】

本発明の好ましい組成物は、練り歯磨き、歯磨きゲル、歯磨き粉など、歯磨き剤の形にしてもよい。このような練り歯磨きおよび歯磨きゲルの成分は、一般に1つまたは複数の、歯の研磨剤(約10%～約50%)、界面活性剤(約0.5%～約10%)、増粘剤(約0.1%～約5%)、保湿剤(約10%～約55%)、着香剤(約0.04%～約2%)、甘味剤(約0.1%～約3%)、着色剤(約0.01%～約0.5%)、および水(約2%～約45%)を含む。このような練り歯磨きまたは歯磨きゲルはまた、1つまたは複数の、虫歯防止剤(フッ化物イオンとして約0.05%～約0.3%)、および抗歯石剤(約0.1%～約13%)も含むことができる。歯磨き粉はもちろん、実質的に全て非液体成分を含有する。

30

#### 【0051】

本発明の他の好ましい組成物は、口腔スプレーを含めたうがい薬である。このようながい薬および口腔スプレーの成分は、一般に1つまたは複数の、水(約45%～約95%)、エタノール(約0%～約25%)、保湿剤(約0%～約50%)、界面活性剤(約0.01%～約7%)、着香剤(約0.04%～約2%)、甘味剤(約0.1%～約3%)、および着色剤(約0.001%～約0.5%)を含む。

このようながい薬および口腔スプレーはまた、1つまたは複数の、虫歯予防剤(フッ化物イオンとして約0.05%～約0.3%)、および抗歯石剤(約0.1%～約3%)も含むことができる。

40

#### 【0052】

本発明の他の好ましい組成物は、洗浄流体を含めた歯科用溶液である。このような歯科用溶液の成分は、一般に1つまたは複数の、水(約90%～約99%)、防腐剤(約0.01%～約0.5%)、増粘剤(0%～約5%)、着香剤(約0.04%～約2%)、甘味剤(約0.1%～約3%)、および界面活性剤(0%～約5%)を含む。

チューインガム組成物は、一般に1つまたは複数の、ガムベース(約50%～約99%)、着香剤(約0.4%～約2%)、および甘味剤(約0.01%～約20%)を含む。

#### 【0053】

本明細書で使用するとき、用語「口内錠」には、口臭予防用ミント、トローチ剤、芳香錠剤、マイクロカプセル、ならびに、フリーズドライした形(ケーキ、ウェハ、薄膜、タブ

50

レット)を含めた急速溶解性の固体形態、および圧縮タブレットを含めた急速溶解性の固体形態が含まれる。本明細書で使用する時、「急速溶解性の固体形態」とは、口腔内に置いた後、約60秒未満、好ましくは約15秒未満、より好ましくは約5秒未満で溶解する固体剤形を意味する。急速溶解性の固体形態については、同時係属の米国特許出願US-A-08/253,890(ブリドー(Brideau)、1994年6月3日出願)、米国特許US4,642,903、米国特許US4,946,684、米国特許US4,305,502、米国特許US4,371,516、米国特許US5,188,825、米国特許US5,215,756、米国特許US5,298,261、米国特許US3,882,228、米国特許US4,687,662、米国特許US4,642,903に開示されている。これらの全ての特許の全体を、参照により本明細書に組み込む。

10

## 【0054】

口内錠には、着香剤ベースの治療用薬剤を含有する円板形状の固体が含まれる。そのベースは、硬いシュガーキャンディー、グリセリンゼラチン、または糖とそれを成形するための十分な粘液の組合せとすることができる。これらの剤形については、概ね、レミングトン(Remington)の、製薬学の科学と実際(The Science and Practice of Pharmacy)、第19版(1995年)、第II巻、第92章に記載されている。口内錠組成物(圧縮タブレットタイプ)は、通常1つまたは複数の、フィラー(圧縮可能な糖)、着香剤、および滑沢剤を含む。本明細書で考えられるタイプのマイクロカプセルについては、米国特許US5,370,864(ピーターソン(Peterson)他、1994年12月6日発行)に開示されており、その全体を参照により本明細書に組み込む。

20

## 【0055】

さらに他の態様では、本発明は、抗菌剤組成物を含浸させた歯科用器具を含む。歯科用器具は、安全かつ治療に有効な量の亜塩素酸イオンを含浸させた、口腔内の歯および他の組織に接触させるための器具を含む。歯科用器具は、デンタルフロスまたはテープ、チップまたはストリップ、およびポリマー繊維を含めて、含浸させた繊維とすることができる。デンタルフロスまたはテープは、通常、材料1cmにつき0.01mg~0.1mgの抗菌剤を含有する。歯科用器具はまた、爪楊枝やラバーチップなど、歯周組織を刺激するために使用される歯科用具とすることもできる。

本発明の組成物中に含むことができるタイプのキャリアまたは口腔ケア賦形剤の、特定の非限定的な例を以下に挙げる。

30

## 【0056】

(研磨剤)

本発明の組成物の局所用口腔キャリアで有用な歯科用研磨剤には、多くの様々な材料が含まれる。選択する材料は、関心組成物中で適合性があり、象牙質を過度に削らないものにすべきである。好適な研磨剤としては、例えば、ゲルおよび沈殿物を含むシリカ、不溶性のポリメタリン酸ナトリウム、水和アルミナ、炭酸カルシウム、オルトリン酸二カルシウムニ水和物、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、ならびに尿素およびホルムアルデヒドの微粒子縮合生成物などの樹脂性研磨剤材料が挙げられる。

40

## 【0057】

本組成物で使用するための他の分類の研磨剤は、米国特許US3,070,510(クーレー(Cooley)およびグレーベンシュテッター(Grabensetter)、1962年12月25日発行)に記載されている微粒子熱硬化性重合樹脂である。好適な樹脂としては、例えば、メラミン類、フェノール類、尿素類、メラミン・尿素類、メラミン・ホルムアルデヒド類、尿素・ホルムアルデヒド類、メラミン・尿素・ホルムアルデヒド類、架橋エポキシド類、および架橋ポリエステル類が挙げられる。研磨剤の混合物を使用してもよい。

## 【0058】

様々なタイプのシリカ歯科用研磨剤は、歯のエナメル質または象牙質を過度に研磨させな

50

い、優れた歯科洗浄および研磨性能という独特の利益があるので好ましい。本明細書のシリカ研磨剤ならびに他の研磨剤は、一般に平均粒子サイズが、約0.1～約30ミクロン、好ましくは約5～約15ミクロンの範囲である。研磨剤は、沈殿シリカ、あるいは米国特許US3,538,230(パダー(Pader)他、1970年3月2日発行)、および米国特許US3,862,307(ディジュリオ(DiGiulio)、1975年1月21日発行)に記載されているシリカキセロゲルなどのシリカゲルとすることができ、この両方を参照により本明細書に組み込む。W.R.グレース・アンド・カンパニー(W.R. Grace & Company)のダビソン化学部門(Davison Chemical Division)から、商標名「シロイド(Syloid)」として販売されているシリカキセロゲルが好ましい。J.M.ヒューバー・コーポレーション(J.M. Huber Corporation)から商品名ゼオデント(Zeodent)(登録商標)として市販されているもの、特に、ゼオデント(Zeodent)119(登録商標)の名称のシリカなどの沈殿シリカも好ましい。本発明の練り歯磨きに有用なタイプのシリカ歯科用研磨剤については、米国特許US4,340,583(ウェイソン(Wason)、1982年7月29日発行)に、より詳細に記載されている。本明細書で述べた練り歯磨き組成物中の研磨剤は、一般に組成物の重量で約6%～約70%の濃度で存在する。練り歯磨きが、組成物の重量で約10%～約50%の研磨剤を含むことが好ましい。

10

## 【0059】

特に好ましい沈殿シリカは、全てプロクター・アンド・ギャンブル社(Procter & Gamble Co.)に譲渡された、米国特許US5,603,920(1997年2月18日発行)、同5,589,160(1996年12月31日発行)、同5,658,553(1997年8月19日発行)、同5,651,958(1997年7月29日発行)に開示されているシリカである。これらの全ての特許の全体を、参照により本明細書に組み込む。

20

研磨剤の混合物を使用することができる。歯科用研磨剤に関する前述の特許の全てを、参照により本明細書に組み込む。本発明の歯磨き組成物中の研磨剤の合計量が、重量で約6%～約70%の範囲であることが好ましく、練り歯磨きが組成物の重量で約10%～約50%の研磨剤を含有することが好ましい。本発明の、溶液、口腔スプレー、うがい薬、および非研磨性ゲル組成物は、通常研磨剤を含有しない。

30

## 【0060】

(発泡剤(界面活性剤))

好適な発泡剤とは、広いpH範囲にわたって、非常に安定で、泡を形成するものである。発泡剤としては、非イオン性、陰イオン性、両性、陽イオン性、双極性、合成洗剤、およびそれらの混合物が挙げられる。好適な非イオン性および両性界面活性剤については、米国特許US3,988,433(ベネディクト(Benedict))、米国特許US4,051,234(1977年9月27日発行)に数多く開示されており、好適な非イオン性界面活性剤については、米国特許US3,959,458(アグリコラ(Agricola)他、1976年5月25日発行)に数多く開示されており、共にその全体を参照により本明細書に組み込む。

40

## 【0061】

a) 非イオン性および両性界面活性剤

本発明の組成物で使用できる非イオン性界面活性剤は、アルキレンオキシド基類(本質的に親水性)と、本質的に脂肪族またはアルキル芳香族とすることができる有機疎水性化合物との縮合によって生成される化合物として、広く定義することができる。好適な非イオン性界面活性剤の例としては、ポリキサマー類(商標名プルロニック(Pluronic))として販売)、ポリオキシエチレンソルビタンエステル類(商標名ツイーンズ(Tweens))として販売)、エトキシ化脂肪族アルコール類、アルキルフェノール類のポリエチレンオキシド縮合物、エチレンオキシドと、プロピレンオキシドおよびエチレンジアミンの反応生成物との縮合物から得られる生成物、脂肪族アルコールのエチレンオキシド

50

縮合物、長鎖第三級アミノオキシド類、長鎖第三級ホスフィンオキシド類、長鎖ジアルキルスルホキシド類、およびこれらの物質の混合物が挙げられる。

【0062】

本発明に有用な両性界面活性剤は、脂肪族の二級および三級アミン類の誘導体として広く定義することができ、その脂肪族基は直鎖状または分岐鎖状でよく、脂肪族置換基の1つが約8～約18個の炭素原子を含有し、かつ1つが陰イオン水溶性基、例えばカルボン酸塩、スルホン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩を含有する。他の好適な両性界面活性剤は、ペタイン類、特にココミドプロピルペタインである。両性界面活性剤の混合物を使用してもよい。

本組成物は、通常、非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、あるいは非イオン性界面活性剤と両性界面活性剤の混合物を、それぞれ約0.025%～約5%、好ましくは約0.05%～約4%、最も好ましくは約0.1%～約3%含有することができる。

【0063】

b) 陰イオン性界面活性剤

本明細書で有用な陰イオン性界面活性剤としては、アルキル基に8～20個の炭素原子を有するアルキル硫酸塩の水溶性塩（たとえば、アルキル硫酸ナトリウム）、および8～20個の炭素原子を有する脂肪酸のスルホン化モノグリセリドの水溶性塩が挙げられる。ラウリル硫酸ナトリウムおよびココナツモノグリセリドスルホン酸ナトリウムは、このタイプの陰イオン性界面活性剤の例である。他の好適な陰イオン性界面活性剤は、ラウロイルサルコシン酸ナトリウムなどのサルコシネート類、タウレート類、ラウリルスルホアセテートナトリウム、ラウロイルイセチオネートナトリウム、ラウレスカルボン酸ナトリウム、およびドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムである。陰イオン性界面活性剤の混合物を使用してもよい。本組成物は、通常、約0.025%～約9%、好ましくは約0.05%～約7%、最も好ましくは約0.1%～約5%の濃度で陰イオン性界面活性剤を含有する。

【0064】

(フッ化物イオン)

本発明には、遊離フッ化物イオンも組み込むことができる。好ましい遊離フッ化物イオンは、フッ化ナトリウム、フッ化スズ、フッ化インジウム、およびモノフルオロリン酸ナトリウムから得ることができる。最も好ましい遊離フッ化物イオンは、フッ化ナトリウムである。米国特許US2,946,725(ノリス(Norris)他、1960年7月26日発行)および米国特許US3,678,154(ウィダー(Widder)他、1972年7月18日発行)は、このような塩、ならびにその他の材料を開示している。これらの特許の全体を、参照により本明細書に組み込む。

本組成物は、約50ppm～約3500ppm、好ましくは約500ppm～約3000ppmの遊離フッ化物イオンを含有することができる。

【0065】

(増粘剤)

練り歯磨きまたは歯磨きゲルの調製では、組成物の望ましい粘度を与えるため、使用時の亜塩素酸塩の望ましい放出特性を与えるため、貯蔵安定性を与えるため、組成物の安定性を与えるためなどの理由で、いくらかの増粘剤を加える必要がある。好ましい増粘剤は、カルボキシビニルポリマー類、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース、ラボナイト(Laponite)、ならびにカルボキシメチルセルロースナトリウムやカルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウムなどのセルロースエーテル類の水溶性塩である。インドゴム、キサントゴム、アラビアゴム、トラガカントゴムなどの天然ゴムも使用することができる。さらに感触を改善するために、コロイド状ケイ酸マグネシウムアルミニウムまたは微粒子シリカを、増粘剤の一部として使用することができる。

【0066】

しかし、高分子ポリエーテル化合物、例えばポリエチレンまたはポリプロピレンオキシド(分子量300～1,000,000)を除き、1～約18個の炭素原子を含有するアル

キル基またはアシル基でキャップした増粘剤には、亜塩素酸塩と反応する可能性があるものもある。亜塩素酸塩が2相組成物中で別個に配合される際には、好ましい増粘剤は、ヒドロキシエチルセルロース、ならびにカルボキシメチルセルロースナトリウムやカルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウムなどのセルロースエーテル類の水溶性塩である。

増粘剤またはゲル化剤の好ましい分類としては、ペンタエリスリトールのアルキルエーテル、あるいはスクロースまたはカルボマー類のアルキルエーテルで架橋した、アクリル酸のホモポリマー類の分類が挙げられる。カルボマー類は、カルボポール（登録商標）シリーズとしてB.F.グッドリッチ（Goodrich）から市販されている。特に好ましいカルボポールとしては、カルボポール934、940、941、956、およびそれらの混合物が挙げられる。 10

#### 【0067】

ラクチドおよびグリコリドのモノマーのコポリマーである、分子量が約1,000～約120,000（数平均）の範囲のコポリマーは、「歯肉縁下ゲルキャリア」として歯周ポケットの中または歯周ポケットの周囲に活性物質を送達するのに有用である。このようなポリマーは、米国特許US5,198,220号（ダマニ（Damani）、1993年3月30日発行、P&G）、同5,242,910（ダマニ（Damani）、1993年9月7日発行、P&G）、および同4,443,430（マテイ（Mattei）、1984年4月17日発行）に記載されており、そのすべてを参照により本明細書に組み込む。 20

練り歯磨きまたは歯磨きゲル組成物の総重量で約0.1%～約15%、好ましくは約2%～約10%、より好ましくは約4%～約8%の量の増粘剤を使用することができる。チューインガム、口内錠（口臭予防用ミントを含む）、におい袋、非研磨性ゲル、および歯肉縁化ゲルには、より高濃度で使用することができる。

#### 【0068】

（保湿剤）

本発明の組成物の局所用口腔キャリアの他の任意成分は、保湿剤である。保湿剤は、口に対する潤い感を組成物に与えるために、また特定の保湿剤については練り歯磨き組成物に望ましい甘い香りを付与するために、練り歯磨き組成物が空気にさらされて硬化しないようにする働きをする。保湿剤は、一般に純保湿剤を基準にすると、本明細書の組成物の重量で約0%～約70%、好ましくは約5%～約25%含有する。本発明の組成物における使用に好適な保湿剤としては、グリセリン、ソルビトール、キシリトール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールなどの食用多価アルコール類、特にソルビトールおよびグリセリンが挙げられる。 30

#### 【0069】

（着香剤および甘味剤）

本組成物には着香剤も加えることができる。好適な着香剤としては、ウインターグリーン油、ペパーミント油、スペアミント油、クローブの芽油、メンソール、アネトール、メチルサリチラート、オイカリプトール、カシヤ、1-メンチルアセテート、セージ、オイゲノール、オランダセリ油、オキサノン（oxanone）、イリソソ、マジヨラム、レモン、オレンジ、プロベニルグエトール、シナモン、バニリン、チモール、リナロール、CGAとして知られるシンナムアルデヒドグリセロールアセタール、およびそれらの混合物が挙げられる。着香剤は、一般に組成物中に、組成物の重量で約0.001%～約5%の量を使用する。 40

#### 【0070】

使用できる甘味剤としては、スクロース、グルコース、サッカリン、デキストロース、果糖、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、フルクトース、マルトース、キシリトール、サッカリン塩、タウマチン、アスパルテーム、D-トリプトファン、ジヒドロカルコン、アセスルファムおよびシクラメート塩、特にシクラメートナトリウムおよびサッカリンナトリウム、ならびにこれらの混合物が挙げられる。組成物がその重量で約0.1%～ 50

約10%、好ましくは約0.1%~約1%のこれらの剤を含有することが好ましい。  
本発明の組成物では、任意成分として、着香剤および甘味剤に加え、冷却剤、唾液分泌剤、加温剤、局部麻酔剤を使用することができる。これらの剤は、組成物の重量で約0.001%~約10%、好ましくは約0.1%~約1%の量で本組成物中に存在する。

#### 【0071】

冷却剤は、多種多様な材料のいずれにすることもできる。このような物質には、カルボキシアミド類、メンソール、ケタール類、ジオール類、およびそれらの混合物が含まれる。本組成物で好ましい冷却剤は、「WS-3」として知られ市販されているN-エチル-p-メンタン-3-カルボキシアミド、「WS-23」として知られ市販されているN,2,3-トリメチル-2-イソプロピルブタンアミド、およびそれらの混合物などのパラメンタンカルボキシアミド剤である。その他の好ましい冷却剤は、メンソール、高砂(Takasago)製のTK-10として知られる3-1-メントキシプロパン-1,2-ジオール、ハーマン・アンド・ライマー(Haarmann and Reimer)製のMGAとして知られるメントグリセロールアセタール、およびハーマン・アンド・ライマー(Haarmann and Reimer)製のフレスコラト(Frescolat)(登録商標)として知られるメンチルラクテートから成る群から選択される。本明細書で使用するとき、メンソールおよびメンチルという用語には、これらの化合物の右旋性異性体および左旋性異性体、ならびにそれらのラセミ混合物が含まれる。TK-10については、米国特許US4,459,425(アマノ(Amano)他、1984年7月10日発行)に記載されている。WS-3およびその他の薬剤については、米国特許US4,136,163(ワトソン(Watson)他、1979年1月23日発行)に記載されており、両方の開示の全体を参照により本明細書に組み込む。

10

20

#### 【0072】

本発明の好ましい唾液分泌剤としては、高砂(Takasago)製のジャンブ(Jambu)(登録商標)が挙げられる。好ましい加温剤としては、トウガラシ、および、ベンジルニコチネートなどのニコチネートエステルが挙げられる。好ましい局部麻酔剤としては、ベンゾカイン、リドカイン、クローブの芽油、およびエタノールが挙げられる。

#### 【0073】

(抗歯石剤)

本発明はまた、抗歯石剤、好ましくはピロリン酸塩由来のピロリン酸イオン源も含む。本発明の組成物に有用なピロリン酸塩としては、ピロリン酸ニアルカリ金属塩、ピロリン酸四アルカリ金属塩、およびこれらの混合物が挙げられる。好ましい種は、無水和ならびに水和の形の、二水素ピロリン酸ナトリウム( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ )、ピロリン酸四ナトリウム( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ )、およびピロリン酸四カリウム( $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ )である。本発明の組成物において、ピロホスフェート塩は次の3通りのうちの1つの形態で存在することができる。すなわち、主に溶解した形態、主に溶解していない形態、または溶解した形態と溶解していない形態のピロホスフェートの混合物のいずれかである。

30

優位に溶解したピロリン酸を含む組成物とは、少なくとも1つのピロリン酸イオン源の量が、少なくとも約1.0%の遊離ピロリン酸イオンを提供するのに十分な量である組成物を指す。遊離ピロリン酸イオンの量は、約1%~約15%、好ましくは約1.5%~約10%、最も好ましくは約2%~約6%とすることができる。遊離ピロリン酸イオンは、組成物のpHに応じて様々なプロトン化状態で存在することができる。

40

#### 【0074】

優位に溶解していないピロリン酸を含む組成物とは、組成物中に溶解しているピロリン酸塩の合計が、約20%未満、好ましくは約10%未満である組成物を指す。ピロリン酸四ナトリウム塩は、これらの組成物中の好ましいピロリン酸塩である。ピロリン酸四ナトリウムは、歯磨き組成物中で、無水塩または十水和物の形、あるいは固体形態の安定な任意のその他の種であってよい。塩は、固体粒子状の形態であり、好ましくはその粒子径が審美的に許容可能かつ使用時に容易に溶解するように十分小さい、結晶性および/または非晶性状態とすることができる。これらの組成物の生成に有用なピロリン酸塩の量は、歯石

50

予防に有効な任意の量であり、一般に歯磨き組成物の重量で約1.5%～約15%、好ましくは約2%～約10%、最も好ましくは約3%～約8%である。

【0075】

組成物はまた、溶解したピロリン酸塩と溶解していないピロリン酸塩の混合物も含むことができる。前述のどのピロリン酸を使用してもよい。

ピロリン酸塩については、カーク・アンド・オスマー(Kirk & Othmer)、化学技術百科事典(Encyclopedia of Chemical Technology)、第3版、第17巻、ワイリー・インターサイエンス出版(Wiley-Interscience Publishers)(1982年)に、より詳細に記載されており、カーク・アンド・オスマー(Kirk & Othmer)に組み込まれた全ての参照を含めて、その全体を参照により本明細書に組み込む。

10

【0076】

ピロリン酸塩に代えて、またはピロリン酸塩と組み合わせて使用する任意の剤としては、ポリアクリレート類、および無水マレイン酸またはマレイン酸とメチルビニルエーテル(例えばガントレ(Gantrez))のコポリマーを含めて、例えば米国特許US4,627,977(ガファル(Gaffar)他)に記載の合成陰イオン性ポリマーとして知られる材料、ならびに、例えばポリアミノプロパンスルホン酸(polyaminopropane sulfonic acid)(AMPS)、クエン酸亜鉛三水和物、ポリホスフェート類(例えば、トリポリホスフェート、ヘキサメタホスフェート)、ジホスホネート類(例えば、EHDP、AHP)、ポリペプチド類(ポリアスパラギンおよびポリグルタミン酸など)、およびこれらの混合物が挙げられる。なお、前記開示の全体を参照により本明細書に組み込む。

20

【0077】

(アルカリ金属重炭酸塩)

本発明はまた、アルカリ金属重炭酸塩を含むこともできる。アルカリ金属炭酸塩は水溶性であり、安定化していない場合には、水和系で二酸化炭素を放出する傾向にある。重曹としても知られる重炭酸ナトリウムは、好ましいアルカリ金属重炭酸塩である。本組成物は、約0.5%～約30%、好ましくは約0.5%～約15%、最も好ましくは約0.5%～約5%のアルカリ金属重炭酸塩を含むことができる。

【0078】

(その他のキャリア)

市販に適した口腔組成物の調製に用いる水は、イオン含量が少なく有機不純物を含まないことが好ましい。水は、一般に、本明細書の組成物の重量で約5%～約70%、好ましくは約20%～約50%含まれる。これらの水の量には、添加される遊離水に加えてソルビトールなど他の材料と共に導入される水が含まれる。

本組成物には、二酸化チタンも加えることができる。二酸化チタンは、組成物に不透明度を与える白色粉末である。二酸化チタンは、一般に歯磨き組成物の重量で約0.25%～約5%含まれる。

30

【0079】

他の任意の薬剤としては、その遊離酸の形で使用される合成陰イオン性ポリマーのポリカルボキシレート、あるいは、部分的にまたは好ましくは完全に中和された水溶性アルカリ金属(例えば、カリウム、好ましくはナトリウム)、またはアンモニウム塩が挙げられ、これらについては、米国特許US4,152,420(ガファル(Gaffar))、米国特許US3,956,480(ディヒター(Dichter)他)、米国特許US4,138,477(ガファル(Gaffar)他)、米国特許US4,183,914(ガファル(Gaffar)他)、および米国特許US4,906,456(ガファル(Gaffar)他)に開示されている。無水マレイン酸またはマレイン酸と、他のエチレン性重合可能な不飽和モノマー、好ましくは分子量(M.W.)が約30,000～約1,000,000のメチルビニルエーテル(メトキシエチレン)との、1:4～4:1のコポリマーが好ましい。これらのコポリマーは、例えばGAFコーポレーション(GAF C

40

50

orporation)の、ガントレ(Gantrez)AN139(分子量500,000)、A.N.119(分子量250,000)、好ましくはS-97医薬品等級(分子量70,000)として入手可能である。

#### 【0080】

(追加の治療剤)

ある形の療法では、同じデリバリーシステム中で治療用剤を組合せることが、最適な効果を得るのに有用な可能性があることが認識されている。したがって、例えば本組成物は、抗炎症剤(シクロオキシゲナーゼ阻害物質およびリポキシゲナーゼ阻害物質を含む)、H<sub>2</sub>-拮抗物質、メタロプロテナーゼ阻害物質、サイトカイン受容体拮抗物質、リポ多糖体錯化剤、組織成長因子、免疫刺激剤、細胞酸化還元変性剤(酸化防止剤)、鎮痛剤、ホルモン類、ビタミン類、ミネラル類などの追加の薬剤を含むことができる。組合せ効果を得るために、単独デリバリーシステム中で、抗菌剤をこれらの薬剤の1つまたは複数と組み合わせることができる。

10

#### 【0081】

本発明の口腔組成物は、抗炎症剤を含むことができる。これらに限るものではないが、そのような薬剤としては、アスピリン、ケトロラク、フルルピプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、アスピリン、ケトプロフェン、ピロキシカムおよびメクロフェナム酸、ロフェコキシブ、セレコキシブ、およびそれらの混合物などの、非ステロイド系抗炎症剤が挙げられる。含有する場合には、一般に本発明の組成物の約0.001重量%~約5重量%の抗炎症剤を含む。ケトロラクについては、米国再発行特許USRE036,419(1999年11月30日発行)、米国特許US5,785,951(1998年7月28日発行)、および米国特許US5,464,609(1995年11月7日発行)に記載されている。これらの全ての参照の全体を、参照により本明細書に組み込む。

20

#### 【0082】

本発明はまた、任意で、シメチジン、エチンチジン(etintidine)、ラニチジン、ICIA-5165、チオチジン、ORF-17578、ルピチジン(lupitidine)、ドネチジン(donetidine)、ファモチジン、ロキサチジン、ピファチジン(pifatidine)、ラムチジン(lamtidine)、BL-6548、BMY-25271、ザルチジン(zaltidine)、ニザチジン、ミフェンチジン(mifentidine)、BMY-25368(SKf-94482)、BL-6341A、ICI-162846、ラミキソチジン(ramixotidine)、Wy-45727、SR-58042、BMY-25405、ロクスチジン(loxtidine)、DA-4634、ビスフェンチジン(bisfentidine)、スホチジン(sufotidine)、エプロチジン(ebrotidine)、HE-30-256、D-16637、FRG-8813、FRG-8701、インプロミジン、L-643728、およびHB-408から成る群から好ましくは選択される、選択的H<sub>2</sub>拮抗物質を含むこともできる。本明細書で使用する時、選択的H<sub>2</sub>拮抗物質とは、H<sub>2</sub>受容体を阻害するが、ヒスタミン-1(H-1またはH1)受容体の阻害には重要な働きをしない化合物である。これらの選択的H<sub>2</sub>拮抗物質化合物を含む局所用口腔組成物については、プロクター・アンド・ギャンブル社(The Procter & Gamble Co.)に譲渡されたシンガー(Singer)他の米国特許US5,294,433(1994年3月15日発行)および同5,364,616(1994年11月15日発行)に開示されており、その全体を参照により本明細書に組み込む。

30

40

#### 【0083】

含有する場合には、一般に本発明の組成物の約0.001重量%~約20重量%、より好ましくは約0.01重量%~約15重量%、さらに好ましくは約0.1重量%~約10重量%、いっそう好ましくは約1重量%~約5重量%のH<sub>2</sub>拮抗物質を含む。H<sub>2</sub>拮抗物質が、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ロキサチジン、ニザチジン、およびミフェンチジン(mifentidine)を含むことが特に好ましい。

50

## 【0084】

本発明の口腔組成物中では、メタロプロテナーゼ阻害物質も含むことができる。メタロプロテナーゼ(MP)類は、しばしば細胞間マトリックスに作用する酵素であり、したがって組織の破壊および再形成に關与し、歯周病を含めて多数の疾患の症候学的媒介に重要と考えられている。MP阻害物質の潜在的な治療上の指標については、リウマチ様関節炎(rheumatoid arthritis)(ミューリン(Mullins)・D・E他、『生物化学・生物物理学公報(Biochim. Biophys. Acta.)(1983年)695:117~214);変形性関節症(osteoarthritis)(ヘンダーソン(Henderson)・B他、『これからの薬(Drugs of the Future)(1990)15:495~508);癌細胞の転移(the metastasis of tumor cells)(同書、ブロードハースト(Broadhurst)・M・J他、欧州特許出願276,436(1987年公開)(ライヒ(Reich)・R他)、48『癌研究(Cancer Res.)(1988)3307~3312(1988);および組織の様々な潰瘍形成または潰瘍状態の治療を含めた文献に記載されている。例えば、アルカリ火傷、あるいはシュードモナス菌(Pseudomonas aeruginosa)、アカントアメーバ、単純ヘルペス、およびワクシニアウイルスによる感染の結果として、角膜に潰瘍状態が起こり得る。望ましくないメタロプロテナーゼ活性を特徴とする状態の他の例としては、歯周病、表皮水疱症、発熱、炎症、および強膜炎が挙げられる(デチッコ(DeCicco)他、PCT国際公開特許WO95/29892(1995年11月9日公開))。

10

20

## 【0085】

本組成物に有用なメタロプロテナーゼ阻害物質としては、これらに限るものではないが、ヒドロキサム酸誘導体、ホスフィン酸アミド類、ならびにヘテロ原子含有の環式および非環式構造が挙げられ、全てプロクター・アンド・ギャンブル社(Procter & Gamble Company)に譲渡された、米国特許US6,015,912(2000年1月18日発行)、米国特許US5,830,915(1998年11月3日発行)、米国特許US5,672,598(1997年9月30日発行)、米国特許US5,639,746(1997年6月17日発行)、PCT国際公開特許WO99/52868、PCT国際公開特許WO99/06340、PCT国際公開特許WO98/08827、PCT国際公開特許WO98/08825、PCT国際公開特許WO98/08823、PCT国際公開特許WO98/08822、PCT国際公開特許WO98/08815、およびPCT国際公開特許WO98/08814に記載されており、これらの全体を参照により本明細書に組み込む。含有する場合には、一般に本発明の組成物で少なくとも約0.001重量%のメタロプロテナーゼ阻害物質を含む。

30

## 【0086】

他の任意の治療剤としては、オーグメンチン、アモキシシリン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、メトロニダゾール、ネオマイシン、カナマイシン、およびクリンダマイシンなどの抗生物質;メトトレキサートレバマゾールなどの免疫抑制または刺激剤;塩化ストロンチウム、硝酸カリウム、フッ化スズ、フッ化ナトリウムなどの歯用除痛剤;ペパーミント油やクロロフィルなどの臭気マスキング剤;免疫グロブリンや抗原などの免疫刺激剤;リドカインまたはベンゾカインなどの局所麻酔剤;アミノ酸、必須脂肪、ビタミンC、ミネラル類などの栄養剤;トコフェロール(ビタミンE)、補酵素Q10、ピロロキノネリンキノン(pyrrroloquinone line quinone)(PQQ)、ビタミンC、ビタミンA、葉酸、N-アセチルシステイン、没食子酸、ブチル化ヒドロキシルエンなどの酸化防止剤;ポリミキシンなどのリポ多糖体錯化剤;過酸化尿素などの過酸化物が挙げられる。

40

## 【0087】

(組成物の使用)

本発明の組成物の安全かつ有効な量は、いくつかの従来の方法で、口腔の粘膜組織、口腔の歯肉組織、および/または歯の表面に局所適用することができる。

50

例えば、抗菌剤含有溶液（例えば、口内洗浄剤、口内スプレー）で歯肉組織または粘膜組織をすすいでもよく、あるいは、組成物が歯磨き剤の形態（例えば、練り歯磨き、歯磨きジェル、歯磨き粉）の形態の場合には、液体および/または歯をブラッシングして生じた泡の中で歯肉/粘膜組織または歯を洗浄する。

#### 【0088】

他の非限定的な例としては、以下に述べる口腔ケア器具を使用してまたは使用せずに、歯肉/粘膜組織または歯に直接適用する、非研磨性ゲルまたはペースト、抗菌剤含有チューインガム、抗菌剤含有の噛むまたは舐める口臭予防タブレットまたは口内錠の適用が挙げられる。歯肉/粘膜組織および/または歯に抗菌剤を適用する好ましい方法は、うがい薬液による洗浄、および歯磨きによるブラッシングを介する方法である。歯肉/粘膜組織ならびに歯の表面に抗菌剤を局所適用する他の方法は、当業者には明らかである。

本発明の組成物中の抗菌剤濃度は、歯肉/粘膜組織および/または歯に抗菌剤を適用するために使用される組成物のタイプ（例えば、練り歯磨き、うがい薬、口内錠、ガムなど）によって異なり、これは、組織および歯に接触する組成物の有効性の違いと、さらにその組成物が一般に使用される量のためである。その濃度は、治療する疾患または状態にも依存する。

#### 【0089】

口腔に入れるうがい薬の抗菌剤濃度が、組成物の約0.02重量%～約0.4重量%の範囲、より好ましくは約0.075重量%～約0.2重量%、さらに好ましくは約0.075重量%～約0.15重量%であることが好ましい。約15mlの洗浄量を使用するとき

に、本発明のうがい薬組成物が3.75～22.5mgの抗菌剤を口腔に放出することが好ましい。

口腔スプレーが、組成物の約0.15重量%～約5重量%、より好ましくは約0.2重量%～約4重量%、さらに好ましくは約0.75重量%～約3.5重量%の濃度の抗菌剤を含むことが好ましい。

好ましくは、歯磨き剤（練り歯磨きおよび歯磨き用ジェルを含む）および非研磨性ゲルについては、抗菌剤の濃度が、組成物の約0.2重量%～約3.0重量%の範囲であり、重量で約0.75重量%～約2.5重量%が好ましく、重量で約1.5重量%～約2重量%がさらに好ましい。

#### 【0090】

チューインガムおよび口内錠（口臭予防用ミントを含む）は、一般に個々の単位サイズの組成物に配合され、口腔内で使用する単位当たり（すなわち、ガム、口内錠、口臭予防用ミントなどのスティック当たり）、約0.1mg～約12mg、好ましくは約1mg～約6mgの抗菌剤を含むことが好ましい。

咀嚼用製品、玩具などのペットケア製品は、一般に単位製品当たり0.2mg～200mgの抗菌剤を含むように配合される。抗菌剤は、生皮、天然繊維または合成繊維製のロープ、ナイロン製のポリマー製品、ポリエステルまたは熱可塑性ポリウレタンなど、比較的柔軟性があり、強く丈夫な材料に組み込む。動物が製品を噛み、舐め、またはかじると、抗菌剤および組み込まれた他の活性成分が、動物の口腔内の唾液培地中に放出され、これはブラッシングや洗浄に匹敵する効果がある。

#### 【0091】

本抗菌剤組成物は、栄養サプリメント、飼料、および飲用水添加剤を含め、他のペットケア製品に組み込むこともできる。

本発明は、抗菌剤を含有する本組成物を人の口腔に放出させる方法だけでなく、その他の動物、例えば家庭のペット、他の家畜、動物園で飼われている動物などの口腔にこれらの組成物を放出させる方法にも関することを理解されたい。

二重相または多重相の組成物については、抗菌剤の上記濃度は、通常、消費者による使用の直前である、相と一緒に混合された後の抗菌剤の濃度を表す。したがって、抗菌剤含有相中の抗菌剤の濃度は、使用のための最終製品を得るために抗菌剤含有相と混合する、第2の相または追加の相の量によって変化する。

10

20

30

40

50

## 【0092】

口腔の疾患または状態の治療による本発明の身体健康増進方法では、抗菌剤の安全かつ有効な量を、歯肉/粘膜組織および/または歯に、好ましくは少なくとも約10秒、より好ましくは約20秒～約10分、さらに好ましくは約30秒～約60秒(例えば、口内リンス剤による洗浄、器具を使用するまたは使用しない非研磨性ゲルの直接適用、歯ブラシによる歯磨きまたは歯磨きゲルの適用、口内錠や口臭予防ミントを舐めるまたは噛むことによって)適用することが好ましい。この方法は、このような接触後に組成物のほとんどを吐き出すことも包含する。その使用頻度は、好ましくは週に1度程度～1日に4度程度、より好ましくは週に3度程度～1日に3度程度、さらに好ましくは1日に1度程度～1日に2度程度である。このような治療の期間は、通常1日程度から一生涯である。特定の口腔ケアの疾患または状態では、その治療期間は、治療する口腔の疾患または状態の重症度、使用する特定の放出形態、ならびに患者の治療に対する感度によって異なる。歯周病の治療など、歯周ポケットへの放出が望ましい場合には、注射器または水噴射器を使用して口内リンス剤を歯周ポケットに放出させることができる。これらの器具は、当業者には既知である。このタイプの器具としては、テレダイン・コーポレーション(Teledyne Corporation)の「ウォーター・ピック(Water Pick)」が挙げられる。洗浄後、舌の裏側および他の歯肉、ならびに粘膜組織にも適用するために、対象者は口内で洗浄液を動かすことができる。それに加えて、練り歯磨き、非研磨性ゲル、歯磨きゲルなどを、舌の表面、口腔の他の歯肉、および粘膜組織上でこすることができる。

10

## 【0093】

本組成物は、計量装置、目標適用装置、および洗浄または総合的な口内衛生システムなどの電気器具を使用して、口腔内の組織および/または空間に放出させることもできる。口内組織の傷の治療や組織再生の補助には、歯周の空洞などの治療が必要な領域に注射器あるいは針やカテーテルを介して直接挿入できる、流体歯肉縁下用ゲル組成物が、非常に有用で都合がよい。好ましいゲル状流体組成物は、水や歯肉溝滲出液など水性流体の存在下で近隣の固体相に転換されるものであり、そのようなゲルは、通常乳酸/グリコール酸コポリマーならびにプロピレンカーボネートなどの溶媒を含むキャリア系に抗菌剤を含む。その結果、硬化した組成物が適用部位で保持され、ポリマー性キャリアが加水分解を介して緩やかに分解されるので、そのような組成物から抗菌剤および他の活性剤が持続して放出される。

20

30

## 【0094】

以下の非限定的な例により、本発明の範囲内の好ましい実施形態についてさらに説明する。本発明の範囲から逸脱することなく、これらの例の多くの変形形態が可能である。特に指定しない限り、本明細書で使用される割合は全て組成物の重量によるものである。

## 【0095】

(実施例)

以下の例は、従来の方法によって、以下を混合して作製する。

実施例1 - 2 相スズ歯磨き剤

## 【0096】

【表1】

40

第1相		第2相	
成分	重量%	成分	重量%
水	2.768	フッ化スズ	0.908
グリセリン	36.432	塩化スズ	3.000
ポリエチレングリコール	1.500	グルコン酸ナトリウム	4.160
プロピレングリコール	8.000	着色剤	0.300
水和ケイ素	28.000	水	21.840
キサントガム	0.300	着香剤	1.000
カルボキシメチルセルロース	0.500	グリセリン	28.992
アルキルサルフェートナトリウム (27.9%溶液)	4.000	シリカ	23.000
二酸化チタン	1.000	サッカリンナトリウム	0.300
サッカリンナトリウム	0.300	水酸化ナトリウム(50%溶液)	1.000
着香剤	1.000	ポロキサマー	15.500
グラス-ホーポリホスフェート	15.000		
安息香酸(Benzoic acid)	0.600		
安息香酸ナトリウム	0.600		
総計	100.00	総計	100.00

10

【0097】

実施例2 - 2相亜塩素酸塩歯磨き剤

【0098】

【表2】

歯磨き剤相		亜塩素酸塩相	
成分	重量%	成分	重量%
水	22.180	亜塩素酸ナトリウム(80%)	3.75
ソルビール(70%溶液)	13.534	カルボポール(Carbopol)956 <sup>2</sup>	3.72
グリセリン	9.000	水	89.82
リン酸二ナトリウム	4.500	炭酸ナトリウム	0.53
フッ化ナトリウム	0.486	重炭酸ナトリウム	0.42
プロピレングリコール	8.000	水酸化ナトリウム	1.76
水和ケイ素	30.00		
キサントガム	0.500		
カルボキシメチルセルロース <sup>1</sup>	0.400		
アルキルサルフェートナトリウム (27.9%溶液)	8.000		
二酸化チタン	0.700		
サッカリンナトリウム	0.600		
着香剤	2.000		
メチルパラベン	0.070	亜塩素酸塩相のpH=約10	
プロピルパラベン	0.030		
総計	100.00	総計	100.00

20

30

【0099】

体積比1:1で相を混合した後のpHは約7.5

<sup>1</sup> アクアロン(Aqualon)のグレード7M8SF<sup>2</sup> B.F.グッドリッチ(Goodrich)から入手可能

【0100】

実施例3 - 単相歯磨き剤

【0101】

【表3】

40

成分	実施例3A	実施例3B	実施例3C
水	64.152	5.000	19.621
亜塩素酸ナトリウム(80%)	1.875		
フッ化ナトリウム	0.243		0.243
塩化スズ		2.000	
グルコン酸ナトリウム		6.000	
トリクロサン			0.450
水和ケイ素	25.000	23.000	18.000
キサンタンガム	0.600	0.300	
カルボマー(Carbomer)956 <sup>1</sup>	0.200		
アルキルサルフェートナトリウム(27.9%溶液)	4.000	6.000	4.000
二酸化チタン	1.000	1.000	0.350
サッカリンナトリウム	0.130	0.400	0.530
着香剤	1.000	1.000	1.000
水酸化ナトリウム(50%溶液)	1.800		
グリセリン		34.200	15.000
カルボキシメチルセルロース		0.500	0.700
ポリエチレングリコール			3.000
プロピレングリコール		8.000	
ポロキサマー(Poloxamer)407		6.000	
ツイーン(Tween)80		0.200	
ソルビトール			9.061
ピロリン酸四ナトリウム			5.045
炭酸ナトリウム			3.000
重炭酸ナトリウム			20.000
総計	100.00	100.00	100.00

10

## 【0102】

実施例4 - 歯肉縁下用ゲル

20

## 【0103】

## 【表4】

成分	実施例 4A	実施例 4B
亜塩素酸ナトリウム(80%)	2.0	
クロルヘキシジジアセテート		40.0
(乳酸/グリコール酸コポリマー)/ 50:50コポリマー	30.0	20.0
プロピレンカーボネート	68.0	40.0
総計	100.0	100.0

30

## 【0104】

上記組成物は、プロペラミキサーを用いて、まずコポリマーをプロピレンカーボネートに溶解することによって調製することができる。粉末化した薬剤活性物質を徐々に加え、ポリマー溶液に混合して均一な濃度にする。注射器を介して、得られたゲル状の液体を歯周ポケットの中またはその周りまたは歯肉領域に挿入することができる。

## 【0105】

実施例5 - うがい薬組成物

## 【0106】

## 【表5】

40

成分	実施例5A	実施例5B	実施例5C	実施例5D
塩化セチルピリジニウム	0.045		0.050	
塩化スズ		0.519		
グルコン酸ナトリウム		0.521		
臭化ドミフェン	0.005			
亜塩素酸ナトリウム(80%)				0.250
エタノール		10.00		
プロピレングリコール			10.00	
グリセリン	10.00	8.00	19.00	
二塩基リン酸ナトリウム 七水和物		0.180		
ペパーミント油	0.140			
サッカリンナトリウム	0.060	0.050	0.060	
一塩基ナトリウム リン酸一水和物			5.00	
ポリソルベート(Polysorbate)80		0.300		
FD&Cブルー(1%溶液)	0.020	0.020	1.00	
カルボキシメチルセルロース			0.30	
着香剤		0.150	0.160	
安息香酸ナトリウム	0.050		0.050	
安息香酸	0.005		0.005	
ポロキサマー(Poloxamer)407	0.200		0.200	
ツイーン(Tween)80	0.030			
炭酸ナトリウム				0.530
重炭酸ナトリウム				0.420
水酸化ナトリウム		0.020		
精製水	適量	適量	適量	適量

10

20

【0107】

実施例6

【0108】

【表6】

口腔スプレー	
成分	重量%
亜塩素酸ナトリウム(80%)	1.25
重炭酸ナトリウム	0.192
炭酸ナトリウム	0.289
水	適量100%

30

【0109】

前述のスプレー剤のpHは、約10である。ビーグル犬で実施した動物臨床試験では、実施例6による30mlのスプレー溶液を1日に2回、イヌの口内全体に均等に適用する(n=10)。9か月後、プラセボ(n=30)、すなわち亜塩素酸ナトリウムを含まない実施例12と同じ成分を含有するスプレー溶液で処置したものに比べ、実施例6によるスプレー溶液を処置した動物では付着物の喪失が顕著に減少した。

40

本発明について詳細に述べてきたが、本発明の範囲から逸脱することなく様々な変更を行うことができ、本発明が本明細書に記載した事項に制限されるものではないことは、当業者には明らかであろう。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
10 January 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/02128 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 33/00, 31/05, 31/155, 31/14, 33/30, 33/34, 45/06, A61P 1/02, A61K 7/16, 7/22
- (21) International Application Number: PCT/US01/20516
- (22) International Filing Date: 28 June 2001 (28.06.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/607,240 30 June 2000 (30.06.2000) US
- (71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY [US/US], One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).
- (72) Inventors: DOYLE, Matthew, Joseph; 451 Deanview Drive, Cincinnati, OH 45224 (US). HUNTER-RINDERLE, Stephen, Joseph; 6721 Man O'War Lane, Mason, OH 45040 (US). SINGER, Robert, Ernest, Jr.; 3 Kingsmont Court, Fairfield, OH 45014 (US).
- (74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble Company, 5299 Spring Grove Avenue, Cincinnati, OH 45217-1087 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TI, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/02128 A2

(54) Title: PROMOTING WHOLE BODY HEALTH

(57) Abstract: The present invention relates to promoting whole body health in humans and animals by using topical oral compositions comprising a safe and effective amount of an antimicrobial agent in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier, said compositions being effective in controlling bacterial-mediated diseases and conditions present in the oral cavity and in inhibiting the spread into the bloodstream of pathogenic oral bacteria, associated bacterial toxins and endotoxins, and resultant inflammatory cytokines and mediators. The present invention also encompasses methods of use of these compositions by topically applying to the oral cavity, a safe and effective amount of an antimicrobial agent to promote and/or enhance whole body health in humans and other animals.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

## PROMOTING WHOLE BODY HEALTH

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to promoting and enhancing whole body health or overall systemic health in humans and other animals, by use of topical oral compositions comprising one or a mixture of antimicrobial agents, which effectively control bacterial-mediated diseases and conditions present in the oral cavity and inhibit spread of oral pathogenic bacteria, associated bacterial toxins and endotoxins and inflammatory cytokines and mediators prompted by these oral pathogens. More particularly, the present invention relates to methods of using the present topical oral compositions to reduce the risk in development of cardiovascular disease, stroke, atherosclerosis, diabetes, severe respiratory infections, premature births and low birth weight, post-partum dysfunction in neurologic and developmental functions, and associated increased risk of mortality by treating and preventing diseases and conditions of the oral cavity.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Recent research has revealed that periodontal disease (gum disease) may be a far more serious threat to overall systemic health than previously realized. Periodontitis, a common form of periodontal disease, is a tissue destructive process resulting from the accumulation of pathogenic bacteria along the gingival margin and the consequent tissue destructive host response to these pathogens. The presence of periodontitis can result in the release of bacterial pathogens and/or bacterial toxins into the bloodstream. The host responses to the presence of these bacterial pathogens and/or toxins in the bloodstream may contribute to the development of atherosclerosis (heart disease), increase the risk of premature, underweight babies; and pose a serious threat to people whose health is compromised by diabetes, respiratory diseases, stroke and bacteremia (bacteria in the blood).

For a long time, it has been known that bacteria may affect the heart. Now evidence is mounting that suggests people with periodontitis, a bacteria-mediated disease, may be more at risk for heart disease, and have a significantly higher risk of having a fatal heart attack, than patients without periodontitis. Heart disease is the leading cause of death in most developed countries, and periodontitis is one of the most

WO 02/02128

PCT/US01/20516

common bacteria-mediated diseases in humans. Thus even if periodontitis has only a modest effect on increasing the risk of heart attack, its prevalence may make it a significant contributor to the risk for heart disease in the population as a whole.

Several theories exist to explain the link between periodontal disease and heart disease. One theory is that oral bacterial pathogens enter the blood through inflamed gums, attach to fatty plaques in the coronary arteries (heart blood vessels) and cause small blood clots that contribute to clogged arteries. Researchers have found that 70% of the fatty plaque that blocks carotid arteries and causes stroke contains bacteria. Forty percent of those bacteria have been traced to the mouth. Coronary artery disease is characterized by a thickening of the walls of the coronary arteries due to the buildup of fatty proteins. Blood clots can obstruct normal blood flow, restricting the amount of nutrients and oxygen required for the heart to function properly. This may lead to heart attacks. Another possibility is that changes in systemic inflammatory mediators caused by periodontitis increase development of atherosclerotic plaque, which then contributes to thickening of the arterial walls.

Research also suggests that people with diabetes are more likely to have periodontitis than people without diabetes, and the presence of periodontitis may make it more difficult for diabetics to control their blood sugar. It is known that the presence of periodontitis can increase blood sugar, contributing to increased periods of time when the body functions with a high blood sugar, which puts a diabetic person at increased risk for diabetic complications. Thus, controlling periodontitis may help control diabetes. A recent study ("Heightened Gingival Inflammation and Attachment Loss in Type 2 Diabetics with Hyperlipidemia," in *Journal of Periodontology*, November, 1999) found that poorly controlled type 2 diabetic patients are more likely to develop periodontal disease than well-controlled diabetics. In addition, the study further explains why diabetics are more susceptible to severe periodontal disease. The study concluded that poorly controlled diabetics respond differently to bacterial plaque at the gum line than well-controlled diabetics and non-diabetics, possibly due to elevated serum triglycerides. Poorly controlled diabetics have more harmful proteins (cytokines) in their gingival tissue, causing destructive inflammation of the gums. In turn beneficial proteins (growth factors) are reduced, interfering with the healing response to infection. "Increased serum triglyceride levels in uncontrolled diabetics seem to be related to greater attachment loss and probing depths, which are measures of periodontal disease," said Christopher Cutler, D.D.S., Ph.D., the study's lead researcher.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

Evidence is also mounting that suggests pregnant women who have periodontitis may be significantly more likely to have a premature, low-birthweight baby. The inflammatory response prompted by periodontitis and/or the associated presence of bacterial pathogens/toxins in the bloodstream are cause for concern among pregnant women because they pose a risk to the health of the fetus. The presence of periodontitis appears to retard fetal growth by releasing into the woman's bloodstream bacterial toxins that reach the placenta and interfere with fetal development by increasing systemic levels of inflammatory mediators that could prompt pre-term birth. Scientists have also proposed that the presence of a low-grade infection may influence harmed cells to discharge inflammatory chemicals, similar to those used to induce abortion, that can cause the cervix to dilate and set off uterine contractions. The risk of having a premature baby of low birth weight was at least 7.5 times as high for women with severe periodontal disease, and occurred in 5 percent of pregnancies and cost the U.S. \$5.7 billion a year. [Offenbacher S, J. Periodontol. 1996 Oct;67(10Suppl): 1103-13].

Research further suggests that periodontal disease may pose an increased risk for severe respiratory diseases like pneumonia, bronchitis, emphysema and chronic obstructive pulmonary disease.

The VA Dental Longitudinal Study (DLS) and Normative Aging Study (NAS) examined the relationship of periodontal disease to mortality from all outcomes and concluded that periodontal status at baseline was a significant and independent predictor of mortality.[Annals of Periodontology, 3(1), 339-49, July 1998] The study was conducted starting in the mid-1960s among men on good medical health and followed over more than a 25-year period. It was found that for each 20% increment in mean whole-mouth ABL (alveolar bone loss, measured with a Schei ruler using full-mouth series of periapical films), the subject's risk of death increased by 51%. The risk of death was also found to be associated with periodontal status as measured clinically by periodontal probing depth. Subjects in the population group with the deepest average probing depths were found to be at 74 % higher risk .

According to Dr. Michael Roizen, University of Chicago internist and anesthesiologist, keeping teeth and gums healthy adds 6.4 years to a person's life. Indeed, the American Academy of Periodontology (AAP) concurs that keeping teeth and gums healthy ranks right up there with taking vitamins, quitting smoking and reducing stress as one of the top things that a person can do to add years to life.

Periodontal disease ("gum disease") is a broad term used to describe those diseases which attack the gingiva and the underlying alveolar bone supporting the teeth.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

The disease exists in a number of species of warm blooded animals such as humans and canines, and includes a series of diseases exhibiting various syndromes which vary from each other according to the stage or situation of the disease or the age of the patient. The term is used for any inflammatory disease which initially occurs at a marginal gingiva area and may affect the alveolar bone. Periodontal disease affects the periodontium, which is the investing and supporting tissue surrounding a tooth (i.e., the periodontal ligament, the gingiva, and the alveolar bone). Two common periodontal diseases are gingivitis (inflammation of the gingiva) and periodontitis (inflammation of the periodontal ligament manifested by progressive resorption of alveolar bone, increasing mobility of the teeth, and loss of the teeth at advanced stage). Combinations of inflammatory and degenerative conditions are termed periodontitis complex. Other terms used for various aspects of periodontal disease are "juvenile periodontitis", "acute necrotizing ulcerative gingivitis", and "alveolar pyorrhea".

Periodontal disease may involve one or more of the following conditions: inflammation of the gingiva, formation of periodontal pockets, bleeding and/or pus discharge from the periodontal pockets, resorption of alveolar bone, loose teeth and loss of teeth. Periodontal disease is generally considered to be caused by/associated with bacteria which are generally present in dental plaque which forms on the surface of the teeth and in the periodontal pocket. Thus, known methods for treating periodontal disease often include the use of antimicrobials and/or anti-inflammatory drugs.

Alveolar bone resorption is a loss of osseous tissue from the specialized bony structure which supports the teeth. Such resorption has many causes including, but not limited to, natural remodeling following tooth extraction, osseous surgery, periodontal flap surgery, dental implants, scaling and root planing and the progression of periodontal disease.

Periodontal disease is a major cause of tooth loss in adult humans. Tooth loss from periodontal disease is a significant problem beginning at age 35, but even by age 15 it is estimated that about 4 out of 5 persons already have gingivitis and 4 out of 10 have periodontitis. While good oral hygiene, as achieved by brushing the teeth with a cleansing dentifrice, may help reduce the incidence of periodontal disease, it does not necessarily prevent or eliminate its occurrence. This is because microorganisms contribute to both the initiation and progress of periodontal disease. Thus, in order to prevent or treat periodontal disease, these microorganisms must be suppressed by some means other than simple mechanical scrubbing. Towards this end, there has been a great deal of research aimed at developing therapeutic dentifrices, mouthwashes, and

WO 02/02128

PCT/US01/20516

methods of treating periodontal disease which are effective in suppressing these microorganisms.

Some of this research has focused on oral care compositions and methods comprising chlorine dioxide or chlorine dioxide generating compounds. Chlorine dioxide is a very strong oxidant and is known as a broad spectrum antimicrobial agent.

The prior art discloses compositions and methods that use chlorine dioxide for the treatment of various oral care conditions. Most of these prior art references teach that the delivery of chlorine dioxide is essential to provide efficacy.

The prior art teaches a variety of ways to deliver chlorine dioxide, in oral care compositions, to the oral cavity. For example, U.S. Patent Nos. 4,689,215 issued Aug. 25, 1987; 4,837,009 issued June 6, 1989; 4,696,811, issued Sept. 29, 1987; 4,808,389 issued Feb. 28, 1989; 4,786,492 issued Nov. 22, 1988; 4,788,053 issued Nov. 29, 1988; 4,792,442 issued Dec. 20, 1988; 4,818,519 issued April 4, 1989; 4,851,21 issued July 25, 1989; 4,855,135 issued Aug. 8, 1989; 4,793,989 issued Dec. 27, 1988; 4,886,657 issued Dec. 12, 1989; 4,889,714 issued Dec. 26, 1989; 4,925,656 issued May 15, 1990; 4,975,285 issued Dec. 4, 1990; 4,978,535 issued Dec. 18, 1990; 5,200,171 issued April 6, 1993; 5,348,734 issued Sept. 20, 1994; 5,618,550 issued April 8, 1997, and 5,489,435 issued Feb. 6, 1996, all to Perry A. Ratcliff, teach oral care compositions and methods of treatment using stabilized chlorine dioxide.

Additional prior art references, which teach the generation and delivery of chlorine dioxide with activator compounds such as protic acids, reducing sugar activators, etc., include: US Pat. Nos. 5,281,412, Lukacovic et al., issued Jan. 25, 1994, The Procter & Gamble Co.; 5,110,652, Kross et al., issued March 31, 1992, Alcide Corporation; 5,019,402, Kross et al., issued May 28, 1991, Alcide; 4,986,990, Davidson et al., issued Jan. 22, 1991, Alcide; 4,891,216, Kross et al., issued Jan. 2, 1990, Alcide; 4,330,531, Alliger, issued May 18, 1982; DE 2,329,753, published Dec. 13, 1973, National Patent Development Corp.; EP 287,074, Kross et al., published Oct. 19, 1988, Alcide; EP 565,134, Kross et al., published Oct. 13, 1993, Alcide; and WO/95/27472, Richter, published Oct. 19, 1995.

Additional prior art references relating to chlorine dioxide compositions include: GB 2,289,841, Mehmet, published June 12, 1995, Janina International; GB 2,290,233, Drayson et al., published Dec. 20, 1995, Medical Express Limited; WO 96/25916, Van Den Bosch et al., published Aug. 29, 1996, Diamond White; JP 054,311, Tsuchikura, published March 28, 1985; JP 105,610, Tsuchikura, published June 11, 1985; and WO/89/03179, Partlow et al., published April 20, 1989, New Generation Products.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

In contrast to the prior art relating to chlorine dioxide compositions, the delivery of chlorite ion itself, to the oral cavity to provide efficacy in various oral care conditions has been the focus of WO 99/43290; WO 99/43294; and WO 99/43295, all published September 2, 1999, by the Procter & Gamble Company. The oral care compositions disclosed in these publications comprise chlorite ion wherein no (or only very low levels of) chlorine dioxide or chlorous acid is generated or is present in the oral care compositions at the time of use. Moreover, the compositions comprising chlorite ion have relatively alkaline pHs, e.g., pHs above 7 and are specifically designed to avoid or minimize the production of chlorine dioxide or chlorous acid in the compositions. All of the above references are incorporated herein by reference in their entirety.

Another antimicrobial agent that has been incorporated in oral care compositions is stannous ion. The stannous ion generally comes from a stannous salt that is added to a dentifrice. Stannous has been found to help in reducing gingivitis, plaque, and sensitivity, and in providing improved breath benefits. The stannous in a dentifrice composition, such as Crest Gum Care, provides efficacy to a subject using the dentifrice, e.g., as a noticeable amount of reduction in gingivitis as measured by the Plaque Glycolysis Regrowth Model (PGRM). Dentifrices containing stannous salts, particularly stannous fluoride and stannous chloride, are described in U.S. Patent 5,004,597 to Majeti et al., incorporated herein in its entirety. Other descriptions of stannous salt dentifrices are found in U.S. Patent 5,578,293.

Additionally research has focused on oral care compositions comprising agents such as anti-inflammatory agents. The destruction of periodontal tissue is primarily caused by the indirect effects mediated by the host's reaction to the bacteria in the periodontium and gingival sulcus. Bacterial metabolites induce leukocyte chemotaxis which results in the accumulation of inflammatory cells at the site of the bacterial challenge. Furthermore, bacterial metabolites induce the production of inflammatory mediators by leukocytic cells, in particular monocytes. Amongst these are local disease mediators such as metabolites of arachidonic acid, e.g. leukotrienes, prostaglandins and thromboxanes. Prostaglandins have been found to be particularly important in the metabolism and destruction of tissue and alveolar bone. Indeed, the production of prostaglandins in the periodontal tissues has been found to be an important mediator of the loss of alveolar bone in the periodontium; patients with periodontal breakdown show an elevated prostaglandin E<sub>2</sub> level both in the gingival tissue as well as in the crevicular fluid. Prostaglandins and thromboxanes are formed from arachidonic acid by an enzyme cascade, the first step of which is the cyclo-oxygenation by an enzyme called cyclo-

WO 02/02128

PCT/US01/20516

oxygenase. Inhibiting the cyclo-oxygenase would inhibit the formation of prostaglandins and thus reduce alveolar bone loss, and indeed certain cyclo-oxygenase inhibitors, particularly non steroidal anti-inflammatory drugs such as indomethacin and flurbiprofen have been found to markedly reduce the resorption of alveolar bone.

However, as concluded by R.C. Williams and S. Offenbacher in *Periodontology* 2000, vol. 23, pp. 9-12 (June, 2000), no studies have demonstrated the beneficial effects of periodontal therapy on systemic disease outcomes. The authors further report that no periodontal treatment protocols are available that are specifically designed to improve systemic health.

It has now been discovered by the present inventors that topical oral compositions comprising an antimicrobial agent, which effectively controls bacteria-mediated diseases and conditions present in the oral cavity and inhibits spread into the bloodstream of pathogenic oral bacteria, associated bacterial toxins and endotoxins, and resultant inflammatory cytokines and mediators, are effective in promoting and/or enhancing whole body health in humans and in other animals. The present invention therefore relates to topical oral compositions comprising one or a mixture of antimicrobial agents and methods of use of these topical antimicrobial compositions to promote and/or enhance whole body health in humans and other animals.

As mentioned above, none of the foregoing references has disclosed or suggested the use of periodontal therapy compositions by topical application to the oral cavity to promote whole body health in humans and other animals, as measured by the above indices. Additional references are US Patent Nos. 5,875,798 and 5,875,799, both issued March 2, 1999 to Petrus, which disclose toothpick and dental floss, respectively, impregnated or coated with zinc salts. The zinc containing toothpick and floss formulations are taught to be useful in treating systemic disease via absorption through periodontal tissue of zinc ions into the bloodstream in amounts sufficient to treat the systemic disease. Commonly-owned WO 97/47292, WO 98/17237 and WO 98/17270 relate to methods of preventing or controlling colds and similar minor maladies, such as flu, through the use of an oral composition applied to the gingival or oral mucosal tissue of subjects susceptible to colds. The oral compositions disclosed in these co-pending applications contain an H<sub>2</sub>-antagonist, stannous gluconate, and zinc citrate salt, respectively as the active ingredient. US Patent Nos. 5,830,511 and 6,004,587, Mullerat, et al., both disclose methods of systemic administration to food animals (such as chickens, turkeys and pigs), of pH-buffered redox-stabilized compositions comprising halide and oxyhalide ions, specifically via the drinking water of the animals. The

WO 02/02128

PCT/US01/20516

compositions are said to form free radical oxyhalide intermediates that produce immunostimulatory effects in the animals, which result in their increased ability to fight off possible infections, increased feed utilization, lower mortality, decreased nitrogen excretion and overall enhanced health. All of these references are incorporated herein in their entirety.

#### SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to promoting whole body health in humans and animals by using topical oral compositions comprising a safe and effective amount of an antimicrobial agent in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier, said compositions being effective in controlling bacterial-mediated diseases and conditions present in the oral cavity and in inhibiting the spread into the bloodstream of pathogenic oral bacteria, associated bacterial toxins and endotoxins, and resultant inflammatory cytokines and mediators. The present invention also encompasses methods of use of these compositions by topically applying to the oral cavity, a safe and effective amount of an antimicrobial agent to promote and/or enhance whole body health in humans and other animals.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention involves topical oral compositions for promoting whole body health in humans and animals, said composition comprising a safe and effective amount of an antimicrobial agent, which effectively controls bacteria-mediated diseases and conditions present in the oral cavity and inhibits the spread into the bloodstream of pathogenic oral bacteria, and associated bacterial toxins and endotoxins as well as resultant inflammatory cytokines and mediators. The antimicrobial agent is preferably selected from chlorite ion agent; stannous ion agent; triclosan (5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)-phenol); triclosan monophosphate; chlorhexidine; alexidine; hexetidine; sanguinarine; benzalkonium chloride; salicylanilide; domiphen bromide; cetylpyridinium chloride (CPC); tetradecylpyridinium chloride (TPC); N-tetradecyl-4-ethylpyridinium chloride (TDEPC); octenidine; delmopinol, octapinol, and other piperidino derivatives; nicin preparations; zinc ion agents; copper ion agent; essential oils (including thymol, methyl salicylate, eucalyptol, menthol); biofilm inhibiting agents including furanones, cell wall lytic enzymes such as lysozyme, plaque matrix inhibitors such as dextranases and mutanases, and peptides such as bacteriocins, histatins, defensins and cecropins; and analogs and salts thereof and mixtures thereof.

The present invention also encompasses methods of use of these compositions by topical application to the oral cavity, to promote and/or enhance whole body health in

humans and other animals. More particularly, the present invention relates to methods of using the present compositions to reduce the risk in the development of cardiovascular disease, stroke, atherosclerosis, diabetes, respiratory infections, premature births and low birth weight, post-partum dysfunction in neurologic and developmental functions, and associated risk of mortality, by treating and preventing diseases and conditions of the oral cavity. In a preferred method, the present compositions are used to treat and prevent diseases and conditions of the oral cavity including periodontal disease, resulting in enhanced whole body health for the individual being treated, as evidenced by the following health indices or biomarkers:

- 1) reduction in risk of development of heart attack, stroke, diabetes, severe respiratory infections, low birth weight infants, and post-partum dysfunction in neurologic/developmental function and associated increased risk of mortality;
- 2) reduction in the development of fatty arterial streaks, atherosclerotic plaques, progression of plaque development, thinning of the fibrous cap on atherosclerotic plaques, rupture of atherosclerotic plaques, and the subsequent blood clotting events;
- 3) reduction in carotid arterial (intimal) wall thickness (e.g., as assessed by ultrasound techniques)
- 4) reduction in exposure of blood and systemic circulation to oral pathogens and/or their toxic components, specifically leading to reduction in blood levels of oral bacteria, lipopolysaccharide (LPS) and/or the incidence of oral pathogens and/or components thereof found in arterial plaques, arterial structures, and/or distant organs (e.g., heart, liver, pancreas, kidney);
- 5) reduction in the exposure of the lower respiratory track to the inhalation of bacterial pathogens and the subsequent development of pneumonias and/or exacerbation of chronic obstructive lung disease;
- 6) reduction in alterations in circulating hematocrit, hemoglobin, white blood cell count and/or platelet counts;
- 7) reduction in the incidence of dysregulation in blood/serum levels of inflammatory mediators/cytokines such as TNF-alpha, IL-6, CD-14, and IL-1;
- 8) reduction in the incidence of dysregulation of blood/serum levels of acute phase reactants including C-reactive protein, fibrinogen, and haptoglobin;
- 9) reduction in the incidence of dysregulation of blood/serum markers of metabolic dysregulation including homocysteine, glycosylated hemoglobin, 8-iso-PGF-2alpha, and uric acid;

WO 02/02128

PCT/US01/20516

- 10) reduction in incidence of disregulation of glucose metabolism as typically assessed by impaired glucose tolerance test, increased fasting blood glucose levels, and abnormal fasting insulin levels; and
- 11) reduction in disregulation of blood lipid levels specifically including blood or serum cholesterol, triglycerides, LDL, HDL, VLDL, Apolipoprotein B, and/or Apolipoprotein A-1.

By "whole body health" as used herein is meant overall systemic health characterized by a reduction in risk of development of major systemic diseases including cardiovascular disease, stroke, diabetes, severe respiratory infections, premature and low birth weight infants (including associated post-partum dysfunction in neurologic/developmental function), and associated increased risk of mortality.

By "diseases or conditions of the oral cavity," as used herein, is meant diseases of the oral cavity including periodontal disease, gingivitis, periodontitis, periodontosis, adult and juvenile periodontitis, and other inflammatory conditions of the tissues within the oral cavity, plus caries, necrotizing ulcerative gingivitis, resulting conditions from these diseases such as oral or breath malodor, and other conditions such as herpetic lesions, and infections that may develop following dental procedures such as osseous surgery, tooth extraction, periodontal flap surgery, dental implantation, and scaling and root planing. Also specifically included are dentoalveolar infections, dental abscesses (e.g., cellulitis of the jaw; osteomyelitis of the jaw), acute necrotizing ulcerative gingivitis (i.e., Vincent's infection), infectious stomatitis (i.e., acute inflammation of the buccal mucosa), and Noma (i.e., gangrenous stomatitis or cancrum oris). Oral and dental infections are more fully disclosed in Finegold, *Anaerobic Bacteria in Human Diseases*, chapter 4, pp 78-104, and chapter 6, pp 115-154 (Academic Press, Inc., NY, 1977), the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entirety. The compositions and methods of treatment of the present invention are particularly effective for treating or preventing periodontal disease (gingivitis and/or periodontitis) and resulting breath malodor.

By "topical oral compositions" as used herein means a product which in the ordinary course of usage is not intentionally swallowed for purposes of systemic administration of particular therapeutic agents, but is rather retained in the oral cavity for a time sufficient to contact substantially all of the dental surfaces and/or oral tissues for purposes of oral activity.

By "safe and effective amount" as used herein means sufficient amount of material to provide the desired benefit while being safe to the hard and soft tissues of the

WO 02/02128

PCT/US01/20516

oral cavity. The safe and effective amount of antimicrobial agent, will vary with the particular condition being treated, the age and physical condition of the patient being treated, the severity of the condition, the duration of treatment, the nature of concurrent therapy, the specific form (i.e., salt) of the antimicrobial agent employed, and the particular vehicle from which the antimicrobial agent is applied.

By the term "comprising", as used herein, is meant that various additional components can be conjointly employed in the compositions of this invention as long as the listed materials perform their intended functions.

By the term "carrier", as used herein, is meant a suitable vehicle (including excipients and diluents), which is pharmaceutically acceptable and can be used to apply the present compositions in the oral cavity.

By "dentifrice" as used herein is meant toothpaste, tooth powder, and tooth gel formulations unless otherwise specified.

By "biofilm inhibiting agent" as used herein is meant an agent that prevents bacterial adherence, colonization in the mouth or maturation into biofilms, which are defined as bacterial populations adherent to each other and/or to surfaces or interfaces.

The present compositions are effective in killing, and/or altering bacterial metabolism, and/or for a period of time suppressing the growth, adherence, and colonization of, microorganisms which cause topically-treatable infections and diseases of the oral cavity, such as plaque, gingivitis, periodontal disease, and herpetic lesions as well as infections that may develop following dental procedures such as osseous surgery, tooth extraction, periodontal flap surgery, dental implantation, and scaling and root planing. Preferred antimicrobials are those that are selective for gram negative anaerobes known to be involved in periodontal disease, such as *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *T. socranskii*, *F. nucleatum*, and *P. intermedia*. Also preferred are antimicrobials that are effective against other oral cavity strains such as *L. acidophilus*, *L. casei*, *A. viscosus*, *S. sobrinus*, *S. sanguis*, *S. viridans*, and *S. mutans*.

It is believed that oral infections could lead to systemic infection. Bacteria can spread from the mouth into the bloodstream and other parts of the body, thereby putting a person's health at risk. Recent research has found that oral bacteria-mediated diseases, such as periodontitis, may contribute to the development of a number of serious conditions including heart disease, diabetes, respiratory diseases and premature, underweight births.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

It is now well established that chronic periodontal infection produces a biologic burden of bacterial endotoxins and inflammatory cytokines that may initiate and exacerbate atherosclerosis and thromboembolic events. Additionally, a known periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis has been isolated from arteriosclerotic plaques. Periodontal disease has also been shown to induce episodes of significant bacteremias and thromboembolic events such as myocardial infarction and stroke can occur following bacteremia. Bacteria associated with periodontal disease, Streptococcus sanguis and Porphyromonas gingivalis, have been demonstrated to cause platelets to aggregate upon contact with these bacteria. The resultant bacterially-induced platelet aggregates can form the emboli which are responsible for the acute myocardial infarction or stroke.

Without wishing to be bound by theory, it is believed that the present compositions promote overall body health by controlling bacterial-mediated diseases and conditions present in the oral cavity, thus, preventing the spread of oral bacterial pathogens, bacterial toxins and inflammatory mediators/ cytokines into the bloodstream and other parts of the body.

In one aspect the present invention relates to topical oral care compositions for humans and other animals, including therapeutic rinses, especially mouth rinses, as well as toothpastes, tooth gels, tooth powders, non-abrasive gels (including subgingival gels), chewing gums, mouth sprays, lozenges (including breath mints), dental implements (such as dental floss and tape), and pet care products (including nutritional supplements, food, drinking water additives, chews or toys), comprising:

- (a) a safe and effective amount, preferably a minimally effective amount, of an antimicrobial agent; and
- (b) a pharmaceutically-acceptable topical, oral carrier.

In a preferred embodiment, the composition comprises chlorite ion as the antimicrobial agent, wherein the final composition is essentially free of chlorine dioxide or chlorous acid and wherein the composition is essentially free of hypochlorite ions or hypochlorite salts and preferably has a final pH greater than 7.5, even more preferably from about 8 to 12. Preferably the chlorite ion agent is incorporated in the present compositions in an amount to comprise from about 0.02% to about 6.0%, by weight of chlorite ion.

In another preferred embodiment, the present compositions comprise stannous ions as an antimicrobial agent in an effective amount of from about 3,000 ppm to about 15,000 ppm. Below 3,000 ppm stannous, the efficacy of the stannous is not significant.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

Preferably, the stannous ion is present in an amount of about 5,000 ppm to about 13,000 ppm and more preferably from about 7,000 ppm to about 10,000 ppm. This is the total amount of stannous ion that is delivered to the tooth surface.

The preferred stannous salts are stannous fluoride and stannous chloride dihydrate. Other stannous salts include stannous acetate. The combined stannous salts will generally be present in an amount of from about 0.25% to about 11%, by weight of the final composition. Preferably, the stannous salts are present in an amount of from about 0.5 to about 7%, more preferably from about 1% to about 5%, and most preferably from about 1.5% to about 3%.

Other antimicrobial agents that may be used in the present compositions and methods include water insoluble non-cationic antimicrobial agents such as halogenated diphenyl ethers, phenolic compounds including phenol and its homologs, mono and poly-alkyl and aromatic halophenols, resorcinol and its derivatives, bisphenolic compounds and halogenated salicylanilides, benzoic esters, and halogenated carbanilides. The water soluble antimicrobials include quaternary ammonium salts and bis-biquanide salts, among others. Triclosan monophosphate is an additional water soluble antimicrobial agent. The quaternary ammonium agents include those in which one or two of the substituents on the quaternary nitrogen has a carbon chain length (typically alkyl group) from about 8 to about 20, typically from about 10 to about 18 carbon atoms while the remaining substituents (typically alkyl or benzyl group) have a lower number of carbon atoms, such as from about 1 to about 7 carbon atoms, typically methyl or ethyl groups. Dodecyl trimethyl ammonium bromide, tetradecylpyridinium chloride, domiphen bromide, N-tetradecyl-4-ethyl pyridinium chloride, dodecyl dimethyl (2-phenoxyethyl) ammonium bromide, benzyl dimethylstearyl ammonium chloride, cetyl pyridinium chloride, quaternized 5-amino-1,3-bis(2-ethyl-hexyl)-5-methyl hexa hydroprymidine, benzalkonium chloride, benzethonium chloride and methyl benzethonium chloride are exemplars of typical quaternary ammonium antibacterial agents. Other compounds are

---

WO 02/02128

PCT/US01/20516

essential oils such as thymol, methyl salicylate, eucalyptol, and menthol. Triclosan and other agents of this type are disclosed in Parran, Jr. et al., U.S. Patent 5,015,466, issued May 14, 1991, and U.S. Patent 4,894,220, Jan. 16, 1990 to Nabi et al., incorporated herein by reference. These agents may be present at levels of at least about 0.01% by weight of the composition.

Preferably, the present compositions further comprise one or more additional therapeutic agents selected from the group consisting of: anti-inflammatory agents (including cyclo-oxygenase inhibitors and lipoxygenase inhibitors), H<sub>2</sub>-antagonists, metalloproteinase inhibitors, cytokine receptor antagonists, lipopolysaccharide complexing agents, tissue growth factors, immunostimulatory agents, cellular redox modifiers (antioxidants), analgesics, hormones, vitamins, and minerals.

#### Compositions Comprising Chlorite Ion

The present invention may include chlorite ion as an antimicrobial agent in the compositions and methods of use of the compositions. The chlorite ion can come from any type of chlorite salt. Examples include alkali metal chlorites, alkaline earth metal chlorites, and any other transition metals, inner transition metal chlorites and/or polymeric salts. Water soluble chlorite salts are preferred. Examples of suitable metal chlorites include calcium chlorite, barium chlorite, magnesium chlorite, lithium chlorite, sodium chlorite and potassium chlorite. Sodium chlorite and potassium chlorite are preferred. Sodium chlorite is particularly preferred. Mixtures of two or more sources of chlorite may also be used.

For dentifrice compositions of the present invention, the level of chlorite ion is greater than about 0.02%, preferably greater than about 0.4%, more preferably greater than about 0.6%, even more preferably greater than about 0.75%, and most preferably from about 1% to about 2% by weight of the composition.

For mouthrinse compositions of the present invention, the level of chlorite ion is greater than about 0.02%, preferably greater than about 0.075%, more preferably greater than about 0.15%, by weight of the composition.

For lozenge or breath mint compositions of the present invention, the amount of chlorite ion is from about 0.1 mg to about 12 mg, preferably from about 1 mg to about 6 mg, per unit.

For gum compositions of the present invention, the amount of chlorite ion is from about 0.1 mg to about 12 mg, preferably from about 1 mg to about 6 mg, per unit.

For methods of treating or preventing gingivitis, preferably the compositions comprise from about 0.1% to about 6%, of chlorite ion, by weight of the composition.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

Chlorite salts are available from various suppliers as sodium chlorite. Sodium chlorite is commercially available as a technical grade powder or flake, and as an aqueous liquid concentrate in a range of concentrations. Example of sources of sodium chlorite include: sodium chlorite available from Aragonesas and from Vulcan. These sources generally have no more than 4% sodium chlorate as well.

Preferably, the source of chlorite ion has high purity, e.g. 70% or greater. Furthermore, preferably the compositions of the present invention are essentially free of hypochlorite metal salt or hypochlorite ion, dichloroisocyanurate, or salts thereof.

Preferably, the level of chlorite ion is measured by gradient separation of inorganic and organic acid anions using Ion Pac ASII exchange column, available from Dionex Corporation, Sunnyvale, CA.

The final compositions of the present invention preferably comprise low levels of chlorine dioxide or chlorous acid, or are essentially free of chlorine dioxide or chlorous acid (have less than about 2 ppm, preferably less than about 1 ppm of chlorine dioxide or chlorous acid).

For dual phase compositions the level of chlorine dioxide or chlorous acid is measured within about 2 to 3 minutes after the two phases are mixed together.

Analytical methods to measure the levels of chlorine dioxide or chlorous acid in the compositions of the present invention are known in the art. For example, L. S. Clesceri, A. E. Greenberg, and R. R. Trussel, Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater, 17<sup>th</sup> ed., American Public Health Association, Washington, D.C., 1989, pp. 4-75 through 4-83; E. M. Aieta, P. V. Roberts, and M. Hernandez, *J. Am. Water Works Assoc.* 76(1), pp. 64-70 (1984); J. D. Pfaff and C. A. Brockhoff, *J. Am. Water Works Assoc.* 82(4), pp. 192-195 (1990); G. Gordon, W. J. Cooper, R. G. Rice, and G. E. Pacey, *J. Am. Water Works Assoc.* 80(9), pp. 94-108 (1988); D. L. Harp, R. L. Klein, and D. J. Schoonover, *J. Am. Water Works Assoc.* 73(7), pp. 387-389 (1981); G. Gordon, W. J. Cooper, R. G. Rice, and G. E. Pacey, *Am. Water Works Assoc. Res. Foundation*, Denver, Colo., 1987, pp. 815; E. Lynch, et al., *Free Radical Research*, 26(3), pp. 209-234 (1997), R. S. Keyes and A. M. Bobst in Biological Magnetic Resonance, 14, pp. 283-338 (1998). All of these references are incorporated by reference herein in their entirety.

The pH of the final composition containing chlorite (either a single phase or dual phase composition) of the present invention is greater than 7, preferably greater than 7.5, more preferably from 8 to 12; still more preferably the pH is from 9 to 10.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

Preferably for mouthwash compositions containing chlorite the pH of the final composition is greater than 7.5, preferably from 8 to 12, more preferably the pH is from 9 to 10.

Preferably for dentifrice compositions containing chlorite the pH of the final composition is greater than 7.5, preferably from 8 to 12, more preferably the pH is from 9 to 10.

For dual phase compositions the pH is measured after the two phases are mixed together, and is not based on the pH of a single phase prior to mixing.

The pH of the final dentifrice composition is measured from a 3:1 aqueous slurry of toothpaste, e.g. 3 parts water to 1 part toothpaste.

Pharmaceutically-Acceptable Carrier

By "pharmaceutically-acceptable carrier", as used herein, is meant a suitable vehicle including one or more compatible solid or liquid filler diluents, excipients or encapsulating substances which are suitable for topical, oral administration. By "compatible," as used herein, is meant that the components of the composition are capable of being commingled without interaction in a manner which would substantially reduce the composition's stability and/or efficacy, according to the compositions and methods of the present invention.

The carriers of the present invention can include the usual and conventional components of toothpastes (including gels and gels for subgingival application), mouth rinses, mouth sprays, dental solutions including irrigation fluids, chewing gums, and lozenges (including breath mints) as more fully described hereinafter.

The compositions of the present invention can be dual phase compositions or single phase compositions. For example, dual phase compositions comprising chlorite comprise a first phase and a second phase:

- (a) the first phase comprising chlorite ion; and
- (b) the second phase comprising a pharmaceutically-acceptable topical, oral carrier and comprising no chlorite.

These dual phase compositions comprise two phases, wherein chlorite ion is placed in a first phase which is to be kept separate from the second phase. The first phase comprising chlorite ion can additionally comprise pharmaceutically-acceptable topical, oral carriers which are compatible with chlorite ion. Preferably the first phase, in addition to chlorite, comprises one (or more) compatible binder, humectant, buffer and/or preservative. Preferably, the second phase, which comprises no chlorite, comprises flavorant, surfactant, fluoride ion, and/or abrasive.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

Normally, each phase in these two phase compositions, is in a separate container or in a single container with two chambers. Prior to use of dual phase composition by the consumer, the two phases are combined by coextrusion of the two separate phases, preferably at a 1:1 volume to volume ratio, and the composition is preferably used immediately after preparation, i.e. within about 5 minutes.

The two phases, however, can be combined from about 1 minute to about 1 hour before use, or during the use of the composition.

Dual phase containers are disclosed in US Pat. Nos. 5,052,590, Ratcliffe, issued Oct. 1, 1991 and 4,330,531, Alliger, issued May 18, 1982.

In a preferred embodiment of a chlorite containing composition, chlorite is substantially anhydrous until just prior to use. For example, preparing a mouth rinse solution just prior to use by dissolving in water, a substantially anhydrous concentrate of chlorite, to the necessary concentration for use in the method of treatments of the present invention.

The chlorite containing compositions of the present invention are preferably essentially free of organic solvents and are also preferably essentially free of peroxy compounds.

The choice of a carrier to be used in the present antimicrobial-containing composition is basically determined by the way the composition is to be introduced into the oral cavity. If a toothpaste (including tooth gels, etc.) is to be used, then a "toothpaste carrier" is chosen as disclosed in, e.g., U.S. Pat. No. 3,988,433, to Benedict, the disclosure of which is incorporated herein by reference (e.g., abrasive materials, sudsing agents, binders, humectants, flavoring and sweetening agents, etc.). If a mouth rinse is to be used, then a "mouth rinse carrier" is chosen, as disclosed in, e.g., U.S. Pat. No. 3,988,433 to Benedict (e.g., water, flavoring and sweetening agents, etc.). Similarly, if a mouth spray is to be used, then a "mouth spray carrier" is chosen or if a lozenge is to be used, then a "lozenge carrier" is chosen (e.g., a candy base), candy bases being disclosed in, e.g., U.S. Pat. No. 4,083,955, to Grabenstetter et al., which is incorporated herein by reference; if a chewing gum is to be used, then a "chewing gum carrier" is chosen, as disclosed in, e.g., U.S. Pat. No. 4,083,955, to Grabenstetter et al., which is incorporated herein by reference (e.g., gum base, flavoring and sweetening agents). If a sachet is to be used, then a "sachet carrier" is chosen (e.g., sachet bag, flavoring and sweetening agents). If a subgingival gel is to be used (for delivery of actives into the periodontal pockets or around the periodontal pockets), then a "subgingival gel carrier" is chosen as disclosed in, e.g. U.S. Pat. Nos. 5,198,220, Damani, issued March 30, 1993,

WO 02/02128

PCT/US01/20516

P&G, 5,242,910, Damani, issued Sept. 7, 1993, P&G, all of which are incorporated herein by reference. Carriers suitable for the preparation of compositions of the present invention are well known in the art. Their selection will depend on secondary considerations like taste, cost, and shelf stability, etc.

The compositions of the present invention may be in the form of non-abrasive gels, including subgingival gels, which may be aqueous or non-aqueous. Aqueous gels generally include a thickening agent (from about 0.1% to about 20%), a humectant (from about 10% to about 55%), a flavoring agent (from about 0.04% to about 2%), a sweetening agent (from about 0.1% to about 3%), a coloring agent (from about 0.01% to about 0.5%), and the balance water. The compositions may comprise an anticaries agent (from about 0.05% to about 0.3% as fluoride ion), and an anticalculus agent (from about 0.1% to about 13%).

Subgingival gels according to the present invention may be prepared using a polymer carrier system comprising polymers of various types including those polymer materials which are safe for use in the oral cavity and wounds of a human or other animal. Such polymers are known, including for example polymers and copolymers such as polylactic acid ("PLA"), polyglycolic acid ("PLG"), poly(lactyl-co-glycolic acid) ("PLGA"), polyaminoacids such as polyaspartame, chitosan, collagen, polyalbumin, gelatin and hydrolyzed animal protein, polyvinyl pyrrolidone xanthan and other water soluble gums, polyanhydride, and poly orthoesters. Preferred are polymers and copolymers of polylactic acid ("PLA"), polyglycolic acid ("PLG"), and poly(lactyl-co-glycolic acid) ("PLGA"). Particularly preferred polymers useful for the present invention are the copolymers containing mixtures of lactide and glycolide monomers. Lactide monomeric species preferably comprise from about 15% to about 85%, most preferably from about 35% to about 65% of the polymers, while glycolide monomeric species comprise from about 15% to about 85% of the polymer, preferably from about 35% to about 65% on a molar basis. The molecular weight of the copolymer typically lies in the range of from about 1000 to about 120,000 (number average). These polymers are described in detail in U.S. Pat. No. 4,443,430, Apr. 17, 1984, to Mattei incorporated herein by reference in its entirety.

A feature of fluid gel compositions containing certain of such copolymers is their transformation into near solid phase in the presence of an aqueous fluid such as water, aqueous buffers, serum, crevicular fluid, or other body fluid. This is believed to be due to insolubility of the polymer such as poly(lactyl-co-glycolide) copolymer in water, and related aqueous solvents such as may be present in wound or crevicular fluid. Thus,

WO 02/02128

PCT/US01/20516

such fluid compositions can be administered conveniently from a syringe-like apparatus, and can be easily retained at the treatment sites after hardening to a near solid. Further, since such polymeric materials do undergo slow degradation via hydrolysis, the therapeutic agents contained therein continue to release in a sustained manner from the composition and the composition does not need to be surgically removed later.

The polymer carrier system generally comprises from about 1% to about 90% of said polymeric material, preferably from about 10% to about 70%, of the compositions useful for the methods of the present invention. Generally, for the most preferred copolymers containing lactide and glycolide, less polymer is necessary as the amount of lactide goes up. The polymer carrier system also comprises a solvent such as propylene carbonate. This is a material of commerce and is used in the present compositions at a level of from about 25% to about 90%, to form compositions in gel or liquid form.

Preferred compositions of the subject invention may also be in the form of dentifrices, such as toothpastes, tooth gels and tooth powders. Components of such toothpaste and tooth gels generally include one or more of a dental abrasive (from about 10% to about 50%), a surfactant (from about 0.5% to about 10%), a thickening agent (from about 0.1% to about 5%), a humectant (from about 10% to about 55%), a flavoring agent (from about 0.04% to about 2%), a sweetening agent (from about 0.1% to about 3%), a coloring agent (from about 0.01% to about 0.5%) and water (from about 2% to about 45%). Such toothpaste or tooth gel may also include one or more of an anticaries agent (from about 0.05% to about 0.3% as fluoride ion), and an anticalculus agent (from about 0.1% to about 13%). Tooth powders, of course, contain substantially all non-liquid components.

Other preferred compositions of the subject invention are mouthwashes, including mouth sprays. Components of such mouthwashes and mouth sprays typically include one or more of water (from about 45% to about 95%), ethanol (from about 0% to about 25%), a humectant (from about 0% to about 50%), a surfactant (from about 0.01% to about 7%), a flavoring agent (from about 0.04% to about 2%), a sweetening agent (from about 0.1% to about 3%), and a coloring agent (from about 0.001% to about 0.5%). Such mouthwashes and mouth sprays may also include one or more of an anticaries agent (from about 0.05% to about 0.3% as fluoride ion), and an anticalculus agent (from about 0.1% to about 3%).

Other preferred compositions of the subject invention are dental solutions including irrigation fluids. Components of such dental solutions generally include one or more of water (from about 90% to about 99%), preservative (from about 0.01% to about

WO 02/02128

PCT/US01/20516

0.5%), thickening agent (from 0% to about 5%), flavoring agent (from about 0.04% to about 2%), sweetening agent (from about 0.1% to about 3%), and surfactant (from 0% to about 5%).

Chewing gum compositions typically include one or more of a gum base (from about 50% to about 99%), a flavoring agent (from about 0.4% to about 2%) and a sweetening agent (from about 0.01% to about 20%).

The term "lozenge" as used herein includes: breath mints, troches, pastilles, microcapsules, and fast-dissolving solid forms including freeze dried forms (cakes, wafers, thin films, tablets) and fast-dissolving solid forms including compressed tablets. The term "fast-dissolving solid form" as used herein means that the solid dosage form dissolves in less than about 60 seconds, preferably less than about 15 seconds, more preferably less than about 5 seconds, after placing the solid dosage form in the oral cavity. Fast-dissolving solid forms are disclosed in copending U.S. Patent Application Serial No. 08/253,890, filed June 3, 1994, Brideau; U.S. Patent 4,642,903; U.S. Patent 4,946,684; U.S. Patent 4,305,502; U.S. Patent 4,371,516; U.S. Patent 5,188,825; U.S. Patent 5,215,756; U.S. Patent 5,298,261; U.S. Patent 3,882, 228; U.S. Patent 4,687,662; U.S. Patent 4,642,903. All of these patents are incorporated herein by reference in their entirety.

Lozenges include discoid-shaped solids comprising a therapeutic agent in a flavored base. The base may be a hard sugar candy, glycerinated gelatin or combination of sugar with sufficient mucilage to give it form. These dosage forms are generally described in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> Ed., Vol. II, Chapter 92, 1995. Lozenge compositions (compressed tablet type) typically include one or more fillers (compressible sugar), flavoring agents, and lubricants. Microcapsules of the type contemplated herein are disclosed in U.S. Pat. No. 5,370,864, Peterson et al., issued Dec. 6, 1994, which is herein incorporated by reference in its entirety.

In still another aspect, the invention comprises a dental implement impregnated with an antimicrobial composition. The dental implement comprises an implement for contact with teeth and other tissues in the oral cavity, said implement being impregnated with a safe and therapeutically effective amount of chlorite ion. The dental implement can be impregnated fibers including dental floss or tape, chips or strips and polymer fibers. Dental floss or tape typically comprise from 0.01 mg to 0.1 mg antimicrobial agent per cm of material. The dental implement can also be a dental tool used for stimulating the periodontal tissue such as a toothpick or rubber tip.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

Types of carriers or oral care excipients which may be included in compositions of the present invention, along with specific non-limiting examples, are:

**Abrasives**

Dental abrasives useful in the topical, oral carriers of the compositions of the subject invention include many different materials. The material selected must be one which is compatible within the composition of interest and does not excessively abrade dentin. Suitable abrasives include, for example, silicas including gels and precipitates, insoluble sodium polymetaphosphate, hydrated alumina, calcium carbonate, dicalcium orthophosphate dihydrate, calcium pyrophosphate, tricalcium phosphate, calcium polymetaphosphate, and resinous abrasive materials such as particulate condensation products of urea and formaldehyde.

Another class of abrasives for use in the present compositions is the particulate thermo-setting polymerized resins as described in U.S. Pat. No. 3,070,510 issued to Cooley & Grabenstetter on Dec. 25, 1962. Suitable resins include, for example, melamines, phenolics, ureas, melamine-ureas, melamine-formaldehydes, urea-formaldehyde, melamine-urea-formaldehydes, cross-linked epoxides, and cross-linked polyesters. Mixtures of abrasives may also be used.

Silica dental abrasives of various types are preferred because of their unique benefits of exceptional dental cleaning and polishing performance without unduly abrading tooth enamel or dentine. The silica abrasive polishing materials herein, as well as other abrasives, generally have an average particle size ranging between about 0.1 to about 30 microns, and preferably from about 5 to about 15 microns. The abrasive can be precipitated silica or silica gels such as the silica xerogels described in Pader et al., U.S. Patent 3,538,230, issued Mar. 2, 1970, and DiGiulio, U.S. Patent 3,862,307, issued Jan. 21, 1975, both incorporated herein by reference. Preferred are the silica xerogels marketed under the trade name "Syloid" by the W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division. Also preferred are the precipitated silica materials such as those marketed by the J. M. Huber Corporation under the trade name, Zeodent®, particularly the silica carrying the designation Zeodent 119®. The types of silica dental abrasives useful in the toothpastes of the present invention are described in more detail in Wason, U.S. Patent 4,340,583, issued July 29, 1982. The abrasive in the toothpaste compositions described herein is generally present at a level of from about 6% to about 70% by weight of the composition. Preferably, toothpastes contain from about 10% to about 50% of abrasive, by weight of the composition.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

A particularly preferred precipitated silica is the silica disclosed in US Pat. Nos. 5,603,920, issued on Feb. 18, 1997; 5,589,160, issued Dec. 31, 1996; 5,658,553, issued Aug. 19, 1997; 5,651,958, issued July 29, 1997, all of which are assigned to the Procter & Gamble Co. All of these patents are incorporated herein by reference in their entirety.

Mixtures of abrasives can be used. All of the above patents regarding dental abrasives are incorporated herein by reference. The total amount of abrasive in dentifrice compositions of the subject invention preferably range from about 6% to about 70% by weight; toothpastes preferably contain from about 10% to about 50% of abrasives, by weight of the composition. Solution, mouth spray, mouthwash and non-abrasive gel compositions of the subject invention typically contain no abrasive.

#### **Sudsing Agents (Surfactants)**

Suitable sudsing agents are those which are reasonably stable and form foam throughout a wide pH range. Sudsing agents include nonionic, anionic, amphoteric, cationic, zwitterionic, synthetic detergents, and mixtures thereof. Many suitable nonionic and amphoteric surfactants are disclosed by U.S. Pat. Nos. 3,988,433 to Benedict; U.S. Patent 4,051,234, issued September 27, 1977, and many suitable nonionic surfactants are disclosed by Agricola et al., U.S. Patent 3,959,458, issued May 25, 1976, both incorporated herein in their entirety by reference.

##### a.) Nonionic and amphoteric surfactants

Nonionic surfactants which can be used in the compositions of the present invention can be broadly defined as compounds produced by the condensation of alkylene oxide groups (hydrophilic in nature) with an organic hydrophobic compound which may be aliphatic or alkyl-aromatic in nature. Examples of suitable nonionic surfactants include poloxamers (sold under trade name Pluronic), polyoxyethylene sorbitan esters (sold under trade name Tweens), fatty alcohol ethoxylates, polyethylene oxide condensates of alkyl phenols, products derived from the condensation of ethylene oxide with the reaction product of propylene oxide and ethylene diamine, ethylene oxide condensates of aliphatic alcohols, long chain tertiary amine oxides, long chain tertiary phosphine oxides, long chain dialkyl sulfoxides, and mixtures of such materials.

The amphoteric surfactants useful in the present invention can be broadly described as derivatives of aliphatic secondary and tertiary amines in which the aliphatic radical can be a straight chain or branched and wherein one of the aliphatic substituents contains from about 8 to about 18 carbon atoms and one contains an anionic water-solubilizing group, e.g., carboxylate, sulfonate, sulfate, phosphate, or phosphonate.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

Other suitable amphoteric surfactants are betaines, specifically cocamidopropyl betaine. Mixtures of amphoteric surfactants can also be employed.

The present composition can typically comprise a nonionic, amphoteric, or combination of nonionic and amphoteric surfactant each at a level of from about 0.025% to about 5%, preferably from about 0.05% to about 4%, and most preferably from about 0.1% to about 3%.

b.) Anionic surfactants

Anionic surfactants useful herein include the water-soluble salts of alkyl sulfates having from 8 to 20 carbon atoms in the alkyl radical (e.g., sodium alkyl sulfate) and the water-soluble salts of sulfonated monoglycerides of fatty acids having from 8 to 20 carbon atoms. Sodium lauryl sulfate and sodium coconut monoglyceride sulfonates are examples of anionic surfactants of this type. Other suitable anionic surfactants are sarcosinates, such as sodium lauroyl sarcosinate, taurates, sodium lauryl sulfoacetate, sodium lauroyl isethionate, sodium laureth carboxylate, and sodium dodecyl benzenesulfonate. Mixtures of anionic surfactants can also be employed. The present composition typically comprises an anionic surfactant at a level of from about 0.025% to about 9%, preferably from about 0.05% to about 7%, and most preferably from about 0.1% to about 5%.

**Fluoride Ions**

The present invention may also incorporate free fluoride ions. Preferred free fluoride ions can be provided by sodium fluoride, stannous fluoride, indium fluoride, and sodium monofluorophosphate. Sodium fluoride is the most preferred free fluoride ion. Norris et al., U.S. Patent 2,946,725, issued July 26, 1960, and Widder et al., U.S. Patent 3,678,154 issued July 18, 1972, disclose such salts as well as others. These patents are incorporated herein by reference in their entirety.

The present composition may contain from about 50 ppm to about 3500 ppm, and preferably from about 500 ppm to about 3000 ppm of free fluoride ions.

**Thickening Agents**

In preparing toothpaste or gels, it is necessary to add some thickening material to provide a desirable consistency of the composition, to provide desirable chlorite release characteristics upon use, to provide shelf stability, and to provide stability of the composition, etc. Preferred thickening agents are carboxyvinyl polymers, carrageenan, hydroxyethyl cellulose, laponite and water soluble salts of cellulose ethers such as sodium carboxymethylcellulose and sodium carboxymethyl hydroxyethyl cellulose. Natural gums such as gum karaya, xanthan gum, gum arabic, and gum tragacanth can

WO 02/02128

PCT/US01/20516

also be used. Colloidal magnesium aluminum silicate or finely divided silica can be used as part of the thickening agent to further improve texture.

Some thickening agents, however, except polymeric polyether compounds, e.g., polyethylene or polypropylene oxide (M.W. 300 to 1,000,000), capped with alkyl or acyl groups containing 1 to about 18 carbon atoms, may react with chlorite. When chlorite is formulated separately in a dual phase composition, preferred thickening agents are hydroxyethyl cellulose and water-soluble salts of cellulose ethers such as sodium carboxymethyl cellulose and sodium carboxymethyl hydroxyethyl cellulose.

A preferred class of thickening or gelling agents includes a class of homopolymers of acrylic acid crosslinked with an alkyl ether of pentaerythritol or an alkyl ether of sucrose, or carbomers. Carbomers are commercially available from B.F. Goodrich as the Carbopol® series. Particularly preferred carbopols include Carbopol 934, 940, 941, 956, and mixtures thereof.

Copolymers of lactide and glycolide monomers, the copolymer having the molecular weight in the range of from about 1,000 to about 120,000 (number average), are useful for delivery of actives into the periodontal pockets or around the periodontal pockets as a "subgingival gel carrier." These polymers are described in U.S. Pat. Nos. 5,198,220, Damani, issued March 30, 1993, P&G, 5,242,910, Damani, issued Sept. 7, 1993, P&G, and 4,443,430, Mattei, issued April 17, 1984, all of which are incorporated herein by reference.

Thickening agents in an amount from about 0.1% to about 15%, preferably from about 2% to about 10%, more preferably from about 4% to about 8%, by weight of the total toothpaste or gel composition, can be used. Higher concentrations can be used for chewing gums, lozenges (including breath mints), sachets, non-abrasive gels and subgingival gels.

#### **Humectants**

Another optional component of the topical, oral carriers of the compositions of the subject invention is a humectant. The humectant serves to keep toothpaste compositions from hardening upon exposure to air, to give compositions a moist feel to the mouth, and, for particular humectants, to impart desirable sweetness of flavor to toothpaste compositions. The humectant, on a pure humectant basis, generally comprises from about 0% to about 70%, preferably from about 5% to about 25%, by weight of the compositions herein. Suitable humectants for use in compositions of the subject invention include edible polyhydric alcohols such as glycerin, sorbitol, xylitol,

WO 02/02128

PCT/US01/20516

butylene glycol, polyethylene glycol, and propylene glycol, especially sorbitol and glycerin.

#### Flavoring and Sweetening Agents

Flavoring agents can also be added to the compositions. Suitable flavoring agents include oil of wintergreen, oil of peppermint, oil of spearmint, clove bud oil, menthol, anethole, methyl salicylate, eucalyptol, cassia, 1-menthyl acetate, sage, eugenol, parsley oil, oxanone, alpha-irisonone, marjoram, lemon, orange, propenyl guaethol, cinnamon, vanillin, thymol, linalool, cinnamaldehyde glycerol acetal known as CGA, and mixtures thereof. Flavoring agents are generally used in the compositions at levels of from about 0.001% to about 5%, by weight of the composition.

Sweetening agents which can be used include sucrose, glucose, saccharin, dextrose, levulose, lactose, mannitol, sorbitol, fructose, maltose, xylitol, saccharin salts, thaumatin, aspartame, D-tryptophan, dihydrochalcones, acesulfame and cyclamate salts, especially sodium cyclamate and sodium saccharin, and mixtures thereof. A composition preferably contains from about 0.1% to about 10% of these agents, preferably from about 0.1% to about 1%, by weight of the composition.

In addition to flavoring and sweetening agents, coolants, salivating agents, warming agents, and numbing agents can be used as optional ingredients in compositions of the present invention. These agents are present in the compositions at a level of from about 0.001% to about 10%, preferably from about 0.1% to about 1%, by weight of the composition.

The coolant can be any of a wide variety of materials. Included among such materials are carboxamides, menthol, ketals, diols, and mixtures thereof. Preferred coolants in the present compositions are the paramenthan carboxamide agents such as N-ethyl-p-menthan-3-carboxamide, known commercially as "WS-3", N,2,3-trimethyl-2-isopropylbutanamide, known as "WS-23," and mixtures thereof. Additional preferred coolants are selected from the group consisting of menthol, 3-1-menthoxypropane-1,2-diol known as TK-10 manufactured by Takasago, menthone glycerol acetal known as MGA manufactured by Haarmann and Reimer, and menthyl lactate known as Frescolat® manufactured by Haarmann and Reimer. The terms menthol and menthyl as used herein include dextro- and levorotatory isomers of these compounds and racemic mixtures thereof. TK-10 is described in U.S. Pat. No. 4,459,425, Amano et al., issued 7/10/84. WS-3 and other agents are described in U.S. Pat. No. 4,136,163, Watson, et al., issued Jan. 23, 1979; the disclosure of both are herein incorporated by reference in their entirety.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

Preferred salivating agents of the present invention include Jambu® manufactured by Takasago. Preferred warming agents include capsicum and nicotine esters, such as benzyl nicotinate. Preferred numbing agents include benzocaine, lidocaine, clove bud oil, and ethanol.

#### Anticalculus Agent

The present invention also includes an anticalculus agent, preferably a pyrophosphate ion source which is from a pyrophosphate salt. The pyrophosphate salts useful in the present compositions include the dialkali metal pyrophosphate salts, tetraalkali metal pyrophosphate salts, and mixtures thereof. Disodium dihydrogen pyrophosphate ( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ), tetrasodium pyrophosphate ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ), and tetrapotassium pyrophosphate ( $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ) in their unhydrated as well as hydrated forms are the preferred species. In compositions of the present invention, the pyrophosphate salt may be present in one of three ways: predominately dissolved, predominately undissolved, or a mixture of dissolved and undissolved pyrophosphate.

Compositions comprising predominately dissolved pyrophosphate refer to compositions where at least one pyrophosphate ion source is in an amount sufficient to provide at least about 1.0% free pyrophosphate ions. The amount of free pyrophosphate ions may be from about 1% to about 15%, preferably from about 1.5% to about 10%, and most preferably from about 2% to about 6%. Free pyrophosphate ions may be present in a variety of protonated states depending on the pH of the composition.

Compositions comprising predominately undissolved pyrophosphate refer to compositions containing no more than about 20% of the total pyrophosphate salt dissolved in the composition, preferably less than about 10% of the total pyrophosphate salt dissolved in the composition. Tetrasodium pyrophosphate salt is the preferred pyrophosphate salt in these compositions. Tetrasodium pyrophosphate may be the anhydrous salt form or the decahydrate form, or any other species stable in solid form in the dentifrice compositions. The salt is in its solid particle form, which may be its crystalline and/or amorphous state, with the particle size of the salt preferably being small enough to be aesthetically acceptable and readily soluble during use. The amount of pyrophosphate salt useful in making these compositions is any tartar control effective amount, and is generally from about 1.5% to about 15%, preferably from about 2% to about 10%, and most preferably from about 3% to about 8%, by weight of the dentifrice composition.

Compositions may also comprise a mixture of dissolved and undissolved pyrophosphate salts. Any of the above mentioned pyrophosphate salts may be used.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

The pyrophosphate salts are described in more detail in Kirk & Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Third Edition, Volume 17, Wiley-Interscience Publishers (1982), incorporated herein by reference in its entirety, including all references incorporated into Kirk & Othmer.

Optional agents to be used in place of or in combination with the pyrophosphate salt include such known materials as synthetic anionic polymers, including polyacrylates and copolymers of maleic anhydride or acid and methyl vinyl ether (e.g., Gantrez), as described, for example, in U.S. Patent 4,627,977, to Gaffar et al., the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety; as well as, e.g., polyamino propoane sulfonic acid (AMPS), zinc citrate trihydrate, polyphosphates (e.g., tripolyphosphate; hexametaphosphate), diphosphonates (e.g., EHDP; AHP), polypeptides (such as polyaspartic and polyglutamic acids), and mixtures thereof.

#### **Alkali Metal Bicarbonate Salt**

The present invention may also include an alkali metal bicarbonate salt. Alkali metal bicarbonate salts are soluble in water and unless stabilized, tend to release carbon dioxide in an aqueous system. Sodium bicarbonate, also known as baking soda, is the preferred alkali metal bicarbonate salt. The present composition may contain from about 0.5% to about 30%, preferably from about 0.5% to about 15%, and most preferably from about 0.5% to about 5% of an alkali metal bicarbonate salt.

#### **Miscellaneous Carriers**

Water employed in the preparation of commercially suitable oral compositions should preferably be of low ion content and free of organic impurities. Water generally comprises from about 5% to about 70%, and preferably from about 20% to about 50%, by weight of the composition herein. These amounts of water include the free water which is added plus that which is introduced with other materials, such as with sorbitol.

Titanium dioxide may also be added to the present composition. Titanium dioxide is a white powder which adds opacity to the compositions. Titanium dioxide generally comprises from about 0.25% to about 5% by weight of the dentifrice compositions.

Other optional agents include synthetic anionic polymeric polycarboxylates being employed in the form of their free acids or partially or preferably fully neutralized water soluble alkali metal (e.g. potassium and preferably sodium) or ammonium salts and are disclosed in U.S. Pat. No. 4,152,420 to Gaffar, U.S. Pat. No. 3,956,480 to Dichter et al., U.S. Pat. No. 4,138,477 to Gaffar, U.S. Pat. No. 4,183,914 to Gaffar et al., and U.S. Pat. No. 4,906,456 to Gaffar et al. Preferred are 1:4 to 4:1 copolymers of maleic anhydride or

WO 02/02128

PCT/US01/20516

acid with another polymerizable ethylenically unsaturated monomer, preferably methyl vinyl ether (methoxyethylene) having a molecular weight (M.W.) of about 30,000 to about 1,000,000. These copolymers are available for example as Gantrez (AN 139 (M.W. 500,000), A.N. 119 (M.W. 250,000) and preferably S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 70,000), of GAF Corporation.

#### Additional Therapeutic Agents

It is recognized that in certain forms of therapy, combinations of therapeutic agents in the same delivery system may be useful in order to obtain an optimal effect. Thus, for example, the present compositions may comprise an additional agent such as anti-inflammatory agents (including cyclo-oxygenase inhibitors and lipoxigenase inhibitors), H2-antagonists, metalloproteinase inhibitors, cytokine receptor antagonists, lipopolysaccharide complexing agents, tissue growth factors, immunostimulatory agents, cellular redox modifiers (antioxidants), analgesics, hormones, vitamins, and minerals. The antimicrobial agent may be combined with one or more of such agents in a single delivery system to provide combined effectiveness.

Anti-inflammatory agents may be present in the oral compositions of the present invention. Such agents may include, but are not limited to, non-steroidal anti-inflammatory agents such as aspirin, ketorolac, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen, indomethacin, aspirin, ketoprofen, piroxicam and meclofenamic acid, rofecoxib, celecoxib, and mixtures thereof. If present, the anti-inflammatory agents generally comprise from about 0.001% to about 5% by weight of the compositions of the present invention. Ketorolac is described in USRE 036,419, issued November 30, 1999; US 5,785,951, issued July 28, 1998 and US 5,464,609, issued November 7, 1995. All of these references are incorporated herein by reference in their entirety.

The present invention can also optionally comprise selective H-2 antagonists preferably selected from the group consisting of cimetidine, etintidine, ranitidine, ICIA-5165, tiotidine, ORF-17578, lupitidine, donetidine, famotidine, roxatidine, pifatidine, lamtidine, BL-6548, BMY-25271, zaltidine, nizatidine, mifentidine, BMY-25368 (SKF-94482), BL-6341A, ICI-162846, ramixotidine, Wy-45727, SR-58042, BMY-25405, loxtidine, DA-4634, bisfentidine, sufotidine, ebrotidine, HE-30-256, D-16637, FRG-8813, FRG-8701, impromidine, L-643728, and HB-408. As used herein, selective H-2 antagonists are compounds which block H-2 receptors, but do not have meaningful activity in blocking histamine-1 (H-1 or H1) receptors. Topical oral compositions comprising these selective H-2 antagonist compounds are disclosed in U.S. Patents 5,294,433 and 5,364,616 Singer et al., issued 3/15/94 and 11/15/94 respectively and

WO 02/02128

PCT/US01/20516

assigned to The Procter & Gamble Co., which are herein incorporated by reference in their entirety.

If present, the H-2 antagonist agents generally comprise from about 0.001% to about 20%, more preferably from about 0.01% to about 15%, more preferably still from about 0.1% to about 10%, still more preferably from about 1% to about 5%, by weight of the compositions of the present invention. Particularly preferred H-2 antagonists include cimetidine, ranitidine, famotidine, roxatidine, nizatidine and mifentidine.

Metalloproteinase inhibitors may also be present in the oral compositions of the present invention. Metalloproteinases (MPs) are enzymes that often act on the intercellular matrix, and thus are involved in tissue breakdown and remodeling and thought to be important in mediating the symptomatology of a number of diseases including periodontal disease. Potential therapeutic indications of MP inhibitors have been discussed in the literature, including treatment of: rheumatoid arthritis (Mullins, D. E., et al., Biochim. Biophys. Acta. (1983) 695:117-214); osteoarthritis (Henderson, B., et al., Drugs of the Future (1990) 15:495-508); the metastasis of tumor cells (ibid, Broadhurst, M. J., et al., European Patent Application 276,436 (published 1987), Reich, R., et al., 48 Cancer Res. 3307-3312 (1988); and various ulcerations or ulcerative conditions of tissue. For example, ulcerative conditions can result in the cornea as the result of alkali burns or as a result of infection by *Pseudomonas aeruginosa*, *Acanthamoeba*, Herpes simplex and vaccinia viruses. Other examples of conditions characterized by undesired metalloprotease activity include periodontal disease, epidermolysis bullosa, fever, inflammation and scleritis (DeCicco et al., WO 95/29892 published November 9, 1995).

Metalloproteinase inhibitors useful for the present compositions may include, but are not limited to, hydroxamic acid derivatives, phosphinic acid amides, and heteroatom-containing cyclic and acyclic structures such as disclosed in US 6,015,912, issued January 18, 2000; U.S. Patent 5,830,915, issued November 3, 1998; US 5,672,598, issued September 30, 1997 and US 5,639,746, issued June 17, 1997 and in WO 99/52868; WO 99/06340; WO 98/08827; WO98/08825; WO 98/08823; WO 98/08822; WO 98/08815; and WO 98/08814, all assigned to the Procter & Gamble Company and incorporated herein by reference in their entirety. If present, the metalloproteinase inhibitors generally comprise at least about 0.001% by weight of the compositions of the present invention.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

Other optional therapeutic agents include antibiotics such as augmentin, amoxicillin, tetracycline, doxycycline, minocycline, metronidazole, neomycin, kanamycin, or clindamycin; immune-suppressive or stimulatory agents such as methotrexate or levamisole; dentinal desensitizing agents such as strontium chloride, potassium nitrate, stannous fluoride or sodium fluoride; odor masking agents such as peppermint oil or chlorophyll; immunostimulatory agents such as immunoglobulin or antigens; local anesthetic agents such as lidocaine or benzocaine; nutritional agents such as amino acids, essential fats, vitamin C and minerals; antioxidants such as alpha-tocopherol (Vitamin E), Co-enzyme Q10, pyrroloquinoneline quinone (PQQ), Vitamin C, Vitamin A, folate, N-acetyl cysteine, gallic acid and butylated hydroxy toluene; lipopolysaccharide complexing agents such as polymyxin; and peroxides such as urea peroxide.

#### Composition Use

A safe and effective amount of the compositions of the present invention may be topically applied to the mucosal tissue of the oral cavity, to the gingival tissue of the oral cavity, and/or to the surface of the teeth in several conventional ways. For example, the gingival or mucosal tissue may be rinsed with a solution (e.g., mouth rinse, mouth spray) containing the antimicrobial agent; or if the composition is in the form of a dentifrice (e.g., toothpaste, tooth gel or tooth powder), the gingival/mucosal tissue or teeth is bathed in the liquid and/or lather generated by brushing the teeth. Other non-limiting examples include applying a non-abrasive gel or paste, directly to the gingival/mucosal tissue or to the teeth with or without an oral care appliance described below; chewing gum that contains an antimicrobial agent; chewing or sucking on a breath tablet or lozenge which contains an antimicrobial agent. Preferred methods of applying the antimicrobial agent to the gingival/mucosal tissue and/or the teeth are via rinsing with a mouth rinse solution and via brushing with a dentifrice. Other methods of topically applying an antimicrobial agent to the gingival/mucosal tissue and the surfaces of the teeth are apparent to those skilled in the art.

The concentration of antimicrobial agent in the composition of the present invention depends on the type of composition (e.g., toothpaste, mouth rinse, lozenge, gum, etc.) used to apply the antimicrobial agent to the gingival/mucosal tissue and/or the teeth, due to differences in efficiency of the compositions contacting the tissue and teeth, and due also to the amount of the composition generally used. The concentration may also depend on the disease or condition being treated.

It is preferred that the mouth rinse to be taken into the oral cavity have a concentration of antimicrobial agent in the range of from about 0.02% to about 0.4%,

WO 02/02128

PCT/US01/20516

with from about 0.075% to about 0.2% more preferred and from about 0.075% to about 0.15%, by weight of the composition, even more preferred. Preferably mouth rinse compositions of the present invention deliver 3.75 to 22.5 mg of antimicrobial agent to the oral cavity when approximately 15 ml of the rinse is used.

Mouth sprays preferably have antimicrobial agent concentrations from about 0.15% to about 5%, with from about 0.2% to about 4% more preferred, with from about 0.75% to about 3.5%, by weight of the composition, even more preferred.

Preferably for dentifrices (including toothpaste and tooth gels) and non-abrasive gels, the concentration of antimicrobial agent is in the range of from about 0.2% to about 3.0%, by weight of the composition, with from about 0.75% to about 2.5% preferred, and from about 1.5% to about 2%, by weight of the composition, even more preferred.

Chewing gums and lozenges (including breath mints), are generally formulated into compositions of individual unit size preferably containing from about 0.1 mg to about 12 mg, preferably from about 1 mg to about 6 mg, of antimicrobial agent, per unit used in the oral cavity (i.e. per stick of gum, lozenge, breath mint, etc.).

Pet care products such as chews and toys are generally formulated to contain from 0.2 mg to 200 mg antimicrobial agent per unit of product. The antimicrobial agent is incorporated into a relatively supple but strong and durable material such as rawhide, ropes made from natural or synthetic fibers, and polymeric articles made from nylon, polyester or thermoplastic polyurethane. As the animal chews, licks or gnaws the product, the antimicrobial agent and any other incorporated active elements are released into the animal's oral cavity into a salivary medium, comparable to an effective brushing or rinsing.

The present antimicrobial compositions may also be incorporated into other pet care products including nutritional supplements, feed, and drinking water additives.

It should be understood that the present invention relates not only to methods for delivering the present antimicrobial agent containing compositions to the oral cavity of a human, but also to methods of delivering these compositions to the oral cavity of other animals, e.g., household pets or other domestic animals, or animals kept in captivity.

For dual- or multi-phase compositions the above concentrations of antimicrobial agent represent the concentration of antimicrobial agent after the phases are mixed together, which is usually just prior to use by the consumer. Thus, the concentration of antimicrobial agent in the antimicrobial agent containing phase will vary depending on the amount of the second or additional phases to be mixed with the antimicrobial-containing phase to obtain the final product for use.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

For the method of promoting whole body health of the present invention, by treating diseases or conditions of the oral cavity, a safe and effective amount of antimicrobial agent is preferably applied to the gingival/mucosal tissue and/or the teeth (for example, by rinsing with a mouthrinse, directly applying a non-abrasive gel with or without a device, applying a dentifrice or a tooth gel with a toothbrush, sucking or chewing a lozenge or breathmint, etc.) preferably for at least about 10 seconds, preferably from about 20 seconds to about 10 minutes, more preferably from about 30 seconds to about 60 seconds. The method often involves expectoration of most of the composition following such contact. The frequency of such contact is preferably from about once per week to about four times per day, more preferably from about thrice per week to about three times per day, even more preferably from about once per day to about twice per day. The period of such treatment typically ranges from about one day to a lifetime. For particular oral care diseases or conditions the duration of treatment depends on the severity of the oral disease or condition being treated, the particular delivery form utilized and the patient's response to treatment. If delivery to the periodontal pockets is desirable, such as with the treatment of periodontal disease, a mouthrinse can be delivered to the periodontal pocket using a syringe or water injection device. These devices are known to one skilled in the art. Devices of this type include "Water Pik" by Teledyne Corporation. After irrigating, the subject can swish the rinse in the mouth to also cover the dorsal tongue and other gingival and mucosal surfaces. In addition a toothpaste, non-abrasive gel, toothgel, etc. can be brushed onto the tongue surface and other gingival and mucosal tissues of the oral cavity.

The present compositions may also be delivered to tissues and/or spaces within the oral cavity using electromechanical devices such as metering devices, targeted application devices and cleaning or integrated oral hygiene systems.

For treating oral tissue wounds and aiding tissue regeneration, fluid subgingival gel compositions that can be inserted via syringe and either a needle or catheter directly into the areas needing treatment, such as the periodontal cavities, are very useful and convenient. Preferred gel-like fluid compositions are those that transform into near solid phase in the presence of aqueous fluid such as water or crevicular fluid, such gels typically comprising the antimicrobial agent in a carrier system comprising a poly(lactyl-co-glycolide) copolymer and solvent such as propylene carbonate. The hardened composition is thus retained at the site of application, and since the polymeric carrier undergoes slow degradation via hydrolysis, the antimicrobial and any other active agent continue to release in a sustained manner from such compositions.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

The following non-limiting examples further describe preferred embodiments within the scope of the present invention. Many variations of these examples are possible without departing from the scope of the invention.

All percentages used herein are by weight of the composition unless otherwise indicated.

#### EXAMPLES

The following examples are made by conventional processes by mixing the following:

Example 1 - Dual Phase Stannous Dentifrice

First Phase		Second Phase	
Ingredient	Wt. %	Ingredient	Wt. %
Water	2.768	Stannous Fluoride	0.908
Glycerin	36.432	Stannous Chloride	3.000
Polyethylene Glycol	1.500	Sodium Gluconate	4.160
Propylene Glycol	8.000	Color	0.300
Hydrated Silica	28.000	Water	21.840
Xanthan Gum	0.300	Flavor	1.000
Carboxymethyl Cellulose	0.500	Glycerin	28.992
Sodium alkyl sulfate	4.000	Silica	23.000
(27.9% Sol'n)		Sodium Saccharin	0.300
Titanium Dioxide	1.000	Sodium Hydroxide (50% Sol'n)	1.000
Sodium Saccharin	0.300		
Flavor	1.000	Poloxamer	15.500
Glass H Polyphosphate	15.000		
Benzoic acid	0.600		
Sodium Benzoate	0.600		
Total	100.00	Total	100.00

WO 02/02128

PCT/US01/20516

Example 2 - Dual Phase Chlorite Dentifrice

Dentifrice Phase		Chlorite Phase	
Ingredient	Wt. %	Ingredient	Wt. %
Water	22.180	Sodium Chlorite (80%)	3.75
Sorbitol (70% Solution)	13.534	Carbopol 956 <sup>2</sup>	3.72
Glycerin	9.000	Water	89.82
Disodium Phosphate	4.500	Sodium Carbonate	0.53
Sodium Fluoride	0.488	Sodium Bicarbonate	0.42
Propylene Glycol	8.000	Sodium Hydroxide	1.76
Hydrated Silica	30.00		
Xanthan Gum	0.500		
Carboxymethyl Cellulose <sup>1</sup>	0.400		
Sodium alkyl sulfate (27.9% Sol'n)	8.000		
Titanium Dioxide	0.700		
Sodium Saccharin	0.600		
Flavor	2.000		
Methyl Paraben	0.070	Chlorite phase pH =	
Propyl Paraben	0.030	approximately 10	
Total	100.00	Total	100.00

After phases mixed in a 1:1 vol./vol. Ratio, pH approximately 7.5.

<sup>1</sup> Grade 7M8SF from Aqualon.

<sup>2</sup> Available from B. F. Goodrich.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

Example 3 - Single Phase Dentifrices

Ingredient	Ex. 3A	Ex. 3B	Ex. 3C
Water	64.152	5.000	19.621
Sodium Chlorite (80%)	1.875		
Sodium Fluoride	0.243		0.243
Stannous Chloride		2.000	
Sodium Gluconate		6.000	
Triclosan			0.450
Hydrated Silica	25.000	23.000	18.000
Xanthan Gum	0.600	0.300	
Carbomer 958 <sup>1</sup>	0.200		
Sodium alkyl sulfate (27.9% Sol'n)	4.000	6.000	4.000
Titanium Dioxide	1.000	1.000	0.350
Sodium Saccharin	0.130	0.400	0.530
Flavor	1.000	1.000	1.000
Sodium Hydroxide (50% Sol'n)	1.800		
Glycerin		34.200	15.000
Carboxymethyl Cellulose		0.500	0.700
Polyethylene Glycol			3.000
Propylene Glycol		8.000	
Poloxamer 407		6.000	
Tween 80		0.200	
Sorbitol			9.061
Tetrasodium Pyrophosphate			5.045
Sodium Carbonate			3.000
Sodium Bicarbonate			20.000
Total	100.00	100.00	100.00

Example 4. Sub-Gingival Gels

Ingredient	Ex. 4A	Ex. 4B
Sodium Chlorite (80%)	2.0	
Chlorhexidine diacetate		40.0
Poly(lactyl-co-glycolide)/ 50:50 copolymer	30.0	20.0
Propylene carbonate	68.0	40.0
Total	100.0	100.0

The above compositions can be prepared by first dissolving the copolymer into the propylene carbonate using a propeller mixer. Powdered drug active is slowly added and mixed into the polymeric solution to a uniform consistency. The resulting gel like fluids can be inserted into or around the periodontal pocket or gingival region via syringe.

EXAMPLE 5. Mouthwash Compositions

Ingredient	Ex. 5A	Ex. 5B	Ex. 5C	Ex. 5D
Cetylpyridinium Chloride	0.045		0.050	
Stannous Chloride		0.519		

WO 02/02128

PCT/US01/20516

Sodium Gluconate		0.521		
Domiphen Bromide	0.005			
Sodium Chlorite (80%)				0.250
Ethanol		10.00		
Propylene Glycol			10.00	
Glycerin	10.00	8.00	19.00	
Dibasic Sodium Phosphate Heptahydrate		0.180		
Peppermint Oil	0.140			
Saccharin Sodium	0.060	0.050	0.060	
Monobasic Sodium Phosphate Monohydrate			5.00	
Polysorbate 80		0.300		
FD&C Blue (1% Soln)	0.020	0.020	1.00	
Carboxymethyl Cellulose			0.30	
Flavor		0.150	0.160	
Sodium Benzoate	0.050		0.050	
Benzoic Acid	0.005		0.005	
Poloxamer 407	0.200		0.200	
Tween 80	0.030			
Sodium Carbonate				0.530
Sodium Bicarbonate				0.420
Sodium hydroxide		0.020		
Purified Water	qs	qs	qs	qs

Example 6

Oral Spray	
Ingredient	Weight %
Sodium Chlorite (80%)	1.25
Sodium bicarbonate	0.192
Sodium carbonate	0.289
Water	QS 100%

The above spray formulation has a pH of approximately 10. In an animal clinical study conducted among Beagle dogs, 30 ml of the spray solution according to Example 6 was applied evenly throughout the dog's mouth twice daily (n=10). After 9 months, significant reductions in attachment loss were observed in the treated animals compared

WO 02/02128

PCT/US01/20516

to those receiving placebo (n=30), i.e., a spray solution containing the same ingredients as Example 12 but without sodium chlorite.

Having thus described the invention in detail, it will be clear to those skilled in the art that various changes may be made without departing from the scope of the invention and the invention is not to be considered limited to what is described in the specification.

WO 02/02128

PCT/US01/20516

## WHAT IS CLAIMED IS:

1. A topical oral composition for promoting whole body health in humans and other animals, said composition comprising a safe and effective amount of an antimicrobial agent and a pharmaceutically acceptable oral carrier, wherein said antimicrobial is selected from the group consisting of stannous ion agent; triclosan; triclosan monophosphate; chlorhexidine; alexidine; hexetidine; sanguinarine; benzalkonium chloride; salicylanilide; domiphen bromide; cetylpyridinium chloride (CPC); tetradecylpyridinium chloride (TPC); N-tetradecyl-4-ethylpyridinium chloride (TDEPC); octenidine; delmopinol; octapinol; nisin; zinc ion agent; copper ion agent; essential oils; furanones; bacteriocins; analogs and salts thereof; and mixtures thereof.
2. A topical oral composition for promoting whole body health in humans and other animals according to Claim 1, wherein said antimicrobial is selected from the group consisting of stannous ion agent, triclosan, triclosan monophosphate, chlorhexidine, domiphen bromide; cetylpyridinium chloride (CPC), zinc ion agent, copper ion agent, essential oils, and mixtures thereof.
3. The composition of claim 1 or Claim 2, further comprising one or more additional therapeutic agents selected from the group consisting of: anti-inflammatory agents, H2-antagonists, metalloproteinase inhibitors, cytokine receptor antagonists, lipopolysaccharide complexing agents, tissue growth factors, immunostimulatory agents, cellular redox modifiers, analgesics, hormones, vitamins, and minerals.
4. The composition of Claim 3, wherein said additional therapeutic agent is selected from the group consisting of augmentin, amoxicillin, tetracycline, doxycycline, minocycline, metronidazole; aspirin, ketorolac, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen, indomethacin, ketoprofen, piroxicam, meclofenamic acid, cimetidine, ranitidine, famotidine, roxatidine, nizatidine, mifentidine, iodine, sulfonamides, mercurials, bisbiguanides, phenolics, neomycin, kanamycin, clindamycin, eugenol, hydrocortisone, methotrexate, levamisole, strontium chloride, potassium nitrate, sodium fluoride, peppermint oil, chlorophyll, immunoglobulin, antigens, lidocaine, benzocaine, amino acids, essential fats, vitamin C,  $\alpha$ -tocopherol, Co-enzyme Q10, PQQ, Vitamin A, folate, N-acetyl cysteine, gallic acid, butylated hydroxytoluene,

WO 02/02128

PCT/US01/20516

polymyxin, urea peroxide, hydroxamic acid derivatives, phosphinic acid amides, and mixtures thereof.

5. Use of a composition according to any of Claims 1 to 4 for the manufacture of a medicament for promoting whole body health in human and other animal subjects, wherein said composition is suitable for administering to said subjects' oral cavity.
6. Use according to Claim 5 wherein said composition is in a form selected from a mouthrinse, toothpaste, tooth gel, tooth powder, non-abrasive gel, chewing gum, mouth spray, lozenge, and a pet chew product.
7. A method for promoting whole body health in human and other animal subjects, comprising administering to said subjects' oral cavity a composition according to Claim 1.
8. A method for promoting whole body health in human and other animal subjects, comprising administering to said subjects' oral cavity a composition comprising
  - a) a safe and effective amount of an antimicrobial agent selected from the group consisting of stannous ion agent, triclosan, triclosan monophosphate, chlorhexidine, domiphen bromide; cetylpyridinium chloride (CPC), zinc ion agent, copper ion agent, essential oils, and mixtures thereof;
  - b) a safe and effective amount of an additional therapeutic agent selected from the group consisting of anti-inflammatory agents, H<sub>2</sub>-antagonists, metalloproteinase inhibitors, cellular redox modifiers, and mixtures thereof; and
  - c) a pharmaceutically-acceptable topical, oral carrier.
9. A method according to Claim 8 wherein said therapeutic agent is a H<sub>2</sub>-antagonist selected from cimetidine, ranitidine, famotidine, roxatidine, nizatidine, mifentidine, and mixtures thereof.

## 【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
10 January 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/02128 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 33/00, 31/05, 31/155, 31/14, 33/30, 33/34, 45/06, A61P 1/02, A61K 7/16, 7/22
- (21) International Application Number: PCT/US01/20516
- (22) International Filing Date: 28 June 2001 (28.06.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/607,240 30 June 2000 (30.06.2000) US
- (71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY [US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).
- (72) Inventors: DOYLE, Matthew, Joseph; 451 Deanview Drive, Cincinnati, OH 45224 (US). HUNTER-RINDERLE, Stephen, Joseph; 6721 Man O'War Lane, Mason, OH 45040 (US). SINGER, Robert, Ernest, Jr.; 3 Kingsmont Court, Fairfield, OH 45014 (US).
- (74) Agents: REED, T. David et al.; The Procter & Gamble Company, 5299 Spring Grove Avenue, Cincinnati, OH 45217-1087 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TI, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (88) Date of publication of the international search report: 25 April 2002



WO 02/02128 A3

(54) Title: ORAL COMPOSITIONS COMPRISING ANTIMICROBIAL AGENTS

(57) Abstract: The present invention relates to promoting whole body health in humans and animals by using topical oral compositions comprising a safe and effective amount of an antimicrobial agent in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier, said compositions being effective in controlling bacterial-mediated diseases and conditions present in the oral cavity and in inhibiting the spread into the bloodstream of pathogenic oral bacteria, associated bacterial toxins and endotoxins, and resultant inflammatory cytokines and mediators.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/20516
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K33/00 A61K31/05 A61K31/155 A61K31/14 A61K33/30 A61K33/34 A61K45/06 A61P1/02 A61K7/16 A61K7/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
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 practical, search terms used) EP0-Internal, WPI Data, PAJ		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 294 433 A (SINGER ROBERT E ET AL) 15 March 1994 (1994-03-15) claims 1-13; examples 7,8 ---	1-6
X	EP 0 430 474 A (PROCTER & GAMBLE) 5 June 1991 (1991-06-05) claims 1-7; example 7 ---	1,2,5,6
X	WO 97 47292 A (PROCTER & GAMBLE) 18 December 1997 (1997-12-18) page 6, line 15 - line 33; claims 1-9; examples 7,8 ---	1-6
X	US 4 599 228 A (P. A. LADANYI) 8 July 1986 (1986-07-08) claims 1-12 --- -/--	1,2,5,6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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 ** 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 *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 February 2002		Date of mailing of the international search report 21/02/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fac. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stienen, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 01/20516

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 32159 A (PROCTER & GAMBLE) 8 June 2000 (2000-06-08) claims 1-10; example 1 ---	
A	WO 00 32160 A (PROCTER & GAMBLE) 8 June 2000 (2000-06-08) claims 1-10; example 2 ---	
A	GB 2 317 339 A (PROCTER & GAMBLE) 25 March 1998 (1998-03-25) abstract; claims 1-11 -----	

4

Form PCT/ISA 210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 01/20516

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5294433	A	15-03-1994	AU 3930493 A	18-11-1993
			CN 1082400 A	23-02-1994
			MX 9302203 A1	29-04-1994
			TR 26802 A	08-08-1994
			WO 9320815 A1	28-10-1993
			US 5364616 A	15-11-1994
EP 0430474	A	05-06-1991	US 5198220 A	30-03-1993
			AT 118170 T	15-02-1995
			AU 648278 B2	21-04-1994
			AU 6667690 A	23-05-1991
			CA 2029046 A1	18-05-1991
			DE 69016755 D1	23-03-1995
			DE 69016755 T2	21-09-1995
			DK 430474 T3	03-04-1995
			EP 0430474 A1	05-06-1991
			ES 2067696 T3	01-04-1995
			FI 905683 A ,B,	18-05-1991
			GR 3015027 T3	31-05-1995
			IE 904147 A1	22-05-1991
			JP 3051154 B2	12-06-2000
			JP 3271219 A	03-12-1991
			KR 156917 B1	16-11-1998
			NZ 236113 A	26-05-1993
PT 95867 A ,B	30-09-1991			
WO 9747292	A	18-12-1997	AU 3306997 A	07-01-1998
			BR 9709792 A	10-08-1999
			CA 2257990 A1	18-12-1997
			CN 1221338 A	30-06-1999
			EP 0954294 A1	10-11-1999
			JP 11513035 T	09-11-1999
			WO 9747292 A1	18-12-1997
US 4599228	A	08-07-1986	AU 548560 B2	19-12-1985
			AU 7015681 A	26-11-1981
			CA 1177407 A1	06-11-1984
			CH 645268 A5	28-09-1984
			DE 3119746 A1	04-03-1982
			FR 2482860 A1	27-11-1981
			GB 2078109 A ,B	06-01-1982
			IT 1136620 B	03-09-1986
			JP 1978057 C	17-10-1995
			JP 6086380 B	02-11-1994
			JP 57056428 A	05-04-1982
			NL 8102369 A	16-12-1981
			SE 8103152 A	21-11-1981
WO 0032159	A	08-06-2000	AU 3103100 A	19-06-2000
			BR 9915609 A	14-08-2001
			CN 1328442 T	26-12-2001
			CZ 20011721 A3	17-10-2001
			EP 1135099 A1	26-09-2001
			NO 20012625 A	29-05-2001
			WO 0032159 A1	08-06-2000
WO 0032160	A	08-06-2000	US 6187295 B1	13-02-2001
			AU 2028800 A	19-06-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
information on patent family members

International Application No  
PCT/US 01/20516

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0032160	A	BR 9915753	A 04-09-2001
		CN 1328441	T 26-12-2001
		CZ 20011526	A3 17-10-2001
		EP 1135098	A1 26-09-2001
		NO 20012661	A 30-05-2001
		WO 0032160	A1 08-06-2000
GB 2317339	A 25-03-1998	NONE	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 33/24	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 1/02	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 31/02	A 6 1 P 31/02	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100110423

弁理士 曾我 道治

(74) 代理人 100084010

弁理士 古川 秀利

(74) 代理人 100094695

弁理士 鈴木 憲七

(74) 代理人 100111648

弁理士 梶並 順

(72) 発明者 ドイル, マシュー ジョゼフ

アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ディーンビュー、ドライブ 4 5 1

(72) 発明者 ハンター - リンダール, スティーヴン ジョゼフ

アメリカ合衆国オハイオ州、メイソン、マン、オーウォー、レーン 6 7 2 1

(72) 発明者 シンガー, ロバート アーネスト ジュニア

アメリカ合衆国オハイオ州、フェアフィールド、キングスモント、コート 3

F ターム(参考) 4C083 AB032 AB172 AB242 AB271 AB272 AB282 AB312 AB331 AB472 AC102

AC122 AC132 AC302 AC312 AC442 AC471 AC482 AC691 AC692 AC782

AC841 AC851 AC852 AD042 AD092 AD272 AD352 AD411 CC41 DD08

DD22 DD27 EE32 EE33

4C084 AA19 MA13 MA17 MA28 MA35 MA52 MA57 NA14 ZA082 ZA361

ZA451 ZA671 ZB022 ZB092 ZB112 ZB352 ZC032 ZC202 ZC212 ZC222

ZC351 ZC372 ZC442

4C086 AA01 AA02 BC17 MA02 MA04 MA10 MA13 MA17 MA28 MA35

MA52 MA57 NA14 ZA36 ZA45 ZA59 ZA67 ZA81 ZC35

4C206 AA01 AA02 CA28 HA31 MA02 MA04 MA14 MA33 MA37 MA48

MA72 MA77 NA14 ZA36 ZA45 ZA59 ZA67 ZA81 ZC35