

(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2011-511093

(P2011-511093A)

(43) 公表日 平成23年4月7日(2011.4.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 8/44 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/44	4 C 0 8 3
<b>A 6 1 K 31/198 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/198	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 Q 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 Q 11/00	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 8/46 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/46	
<b>A 6 1 K 8/21 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/21	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-546015 (P2010-546015)	(71) 出願人	590002611
(86) (22) 出願日	平成21年2月6日 (2009.2.6)		コルゲート・パーモリブ・カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成22年8月6日 (2010.8.6)		COLGATE-PALMOLIVE C
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/033290		OMPANY
(87) 国際公開番号	W02009/100264		アメリカ合衆国ニューヨーク州10022
(87) 国際公開日	平成21年8月13日 (2009.8.13)		, ニューヨーク, パーク・アベニュー 3
(31) 優先権主張番号	61/027, 431	(74) 代理人	100140109
(32) 優先日	平成20年2月8日 (2008.2.8)		弁理士 小野 新次郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100089705
(31) 優先権主張番号	61/027, 420		弁理士 社本 一夫
(32) 優先日	平成20年2月8日 (2008.2.8)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 泰
(31) 優先権主張番号	61/027, 432	(74) 代理人	100080137
(32) 優先日	平成20年2月8日 (2008.2.8)		弁理士 千葉 昭男
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔ケア製品およびその使用方法

## (57) 【要約】

本発明は、有効量の遊離または塩形の塩基性アミノ酸および低用量のフッ化物を含む口腔ケア組成物、ならびにそれらの組成物を使用する方法に関する。

【選択図】なし

- 【特許請求の範囲】
- 【請求項 1】  
下記のものを含む口腔ケア組成物：  
a．有効量の遊離または塩形の塩基性アミノ酸；および  
b．フッ化物が組成物の 0．1 重量%より多くない量のフッ化物源。
- 【請求項 2】  
塩基性アミノ酸がアルギニンである、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 3】  
塩基性アミノ酸が塩形であり、リン酸アルギニン、重炭酸アルギニン、および塩酸アルギニンから選択される、請求項 1 に記載の組成物。 10
- 【請求項 4】  
陰イオン界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウムおよびラウレス硫酸ナトリウムならびにその混合物から選択される、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 5】  
陰イオン界面活性剤が、全組成物重量の約 0．0 1 ~ 約 1 0 重量%の量で存在する、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 6】  
陰イオン界面活性剤が、全組成物重量の約 0．3 ~ 約 4．5 重量%の量で存在する、請求項 5 に記載の組成物。
- 【請求項 7】 20  
フッ化ナトリウムおよびモノフルオロリン酸ナトリウムから選択されるフッ化物源を含む、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 8】  
さらに抗細菌剤を含む、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 9】  
抗細菌剤がトリクロサンである、請求項 8 に記載の組成物。
- 【請求項 1 0】  
さらに、陰イオン性ポリマーを含む、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 1 1】 30  
陰イオン性ポリマーが、メチルビニルエーテルと無水マレイン酸のコポリマーである、請求項 1 0 に記載の組成物。
- 【請求項 1 2】  
下記のものを含む口腔ケア組成物：  
a．有効量の遊離または塩形の塩基性アミノ酸；および  
b．約 6 0 0 p p mより多くないフッ化物イオンを供給するフッ化物源。
- 【請求項 1 3】  
塩基性アミノ酸がアルギニンである、請求項 1 2 に記載の組成物。
- 【請求項 1 4】 40  
塩基性アミノ酸が塩形であり、リン酸アルギニン、重炭酸アルギニン、および塩酸アルギニンから選択される、請求項 1 2 に記載の組成物。
- 【請求項 1 5】  
陰イオン界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウムおよびラウレス硫酸ナトリウムならびにその混合物から選択される、請求項 1 2 に記載の組成物。
- 【請求項 1 6】  
陰イオン界面活性剤が、全組成物重量の約 0．0 1 ~ 約 1 0 重量%の量で存在する、請求項 1 2 に記載の組成物。
- 【請求項 1 7】  
陰イオン界面活性剤が、全組成物重量の約 0．3 ~ 約 4．5 重量%の量で存在する、請求項 1 6 に記載の組成物。
- 【請求項 1 8】 50

さらに、フッ化ナトリウムおよびモノフルオロリン酸ナトリウムから選択されるフッ化物源を含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

さらに抗細菌剤を含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

抗細菌剤がトリクロサンである、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

さらに、陰イオン性ポリマーを含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

陰イオン性ポリマーが、メチルビニルエーテルと無水マレイン酸のコポリマーである、請求項 2 1 に記載の組成物。 10

【請求項 2 3】

低いフッ化物用量が望まれる対象の口内の健康状態を改善する方法であって、下記のものを含む口腔ケア組成物を投与することを含む方法：

- a . 有効量の遊離または塩形の塩基性アミノ酸；および
- b . 約 6 0 0 p p m より多くないフッ化物イオンを供給するフッ化物源。

【請求項 2 4】

対象が下記のためにそれを必要とする、請求項 2 3 に記載の方法：

- a . 齲歯の形成を軽減または抑制する、
- b . 初期のエナメル質病変を軽減、修復または抑制する、 20
- c . 歯の脱灰を軽減または抑制し、再石灰化を促進する、
- d . 歯の過敏性を軽減する、
- e . 歯肉炎を軽減または抑制する、
- f . 口内の潰瘍または切り傷の治癒を促進する、
- g . 酸産生細菌のレベルを低下させる、
- h . アルギニン分解細菌 ( a r g i n o l y t i c b a c t e r i a ) の相対レベルを高める、
- i . 口腔における微生物バイオフィルムの形成を抑制する、
- j . 糖負荷後の歯垢 p H を少なくとも p H 5 . 5 のレベルに上昇および / または維持する、 30
- k . 歯垢の蓄積を軽減する、
- l . 口内乾燥を治療、寛解または軽減する、
- m . 歯を増白する、
- n . 心血管の健康状態を含めた全身の健康状態を増進する、
- o . 歯を齲食原性細菌に対して免疫化する、
- p . 歯の侵食を軽減する、ならびに / あるいは
- q . 歯および口腔を清浄にする。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】 40

[0001] 本出願は、米国特許出願 No . 6 1 / 0 2 7 , 4 4 1、2 0 0 8 年 2 月 9 日出願、に基づく優先権を主張し、かつ米国特許出願 No . 6 1 / 0 2 7 , 4 4 2、2 0 0 8 年 2 月 9 日出願、ならびに米国特許出願 No . 6 1 / 0 2 7 , 4 3 2 ; 6 1 / 0 2 7 , 4 3 1 ; 6 1 / 0 2 7 , 4 2 0 ; 6 1 / 0 2 7 , 4 3 5、すべて 2 0 0 8 年 2 月 8 日出願、に基づく優先権を主張し、それらの出願の内容をすべて本明細書に援用する。

【0 0 0 2】

[0002] 本発明は、遊離または塩形の塩基性アミノ酸および低用量のフッ化物を含む口腔ケア組成物、ならびにこれらの組成物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】 50

【0003】 アルギニンその他の塩基性アミノ酸は口腔ケアに用いるものとして提唱され、空洞形成および歯の過敏性に対抗するのに著しい有益性をもつと考えられている。しかし、これらの塩基性アミノ酸と口腔ケア有益性をもつ無機質、たとえばフッ化物およびカルシウムとを組み合わせる許容できる長期安定性を備えた口腔ケア製品を調製するのは、困難であることが分かった。特に、塩基性アミノ酸はpHを高め、カルシウムイオンの解離を促進する可能性があり、これがフッ化物イオンと反応して不溶性沈殿物を形成する可能性がある。さらに、より高いpHは刺激を引き起こす可能性をもつ。しかし、中性pHまたは酸性pHでは、重炭酸アルギニンを用いる系（当技術分野ではこれが好ましいと教示されている）は二酸化炭素を放出して容器の膨張および破裂を生じる場合がある。さらに、pHを中性または酸性の状態に低下させるとアルギニンは歯の表面に対してより低い親和性をもつ不溶性のアルギニン-カルシウム複合体を形成する場合があるので配合物の有効性が低下すると予想され、さらに、pHの低下は口内の齲食原性乳酸の緩衝化に対して配合物もついでいずれかの効果を低下させると予想されたとであろう。一部はこれらの対処されていない配合ハードルのため、また一部はアルギニンが当技術分野で一般に共働物（*co-active*）よりむしろ潜在的なフッ化物代替品とみられていたため、アルギニンとフッ化物の両方を含む口腔ケア製品を製造するための動機づけはほとんどなかった。抗微生物剤の添加により、さらにハードルが負荷される可能性がある。市販のアルギニンベースの練り歯磨き、たとえばProclude（登録商標）およびDenclude（登録商標）は、たとえば重炭酸アルギニンおよび炭酸カルシウムを含有するが、フッ化物も抗微生物剤も含有しない。

#### 【0004】

【0004】 同時に、練り歯磨き中における抗微生物剤、たとえばトリクロサン（*triclosan*）の価値が多く、歯科医によって認識されている。しかし、これらの薬剤を有効量で歯および歯肉へ送達するのは困難であり、それらの溶解度、送達、および歯における保持は配合物に依存する。たとえば、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）は水にわずかに可溶性であるにすぎない。

#### 【0005】

【0005】 フッ化物は、特に酸による溶解（脱灰）に対してより抵抗性であるフルオロアパタイトを歯に形成することによって、口腔ケアにおいて十分に確立された有益性をもつ。しかし幼児は、たとえばフッ化物添加した練り歯磨きを大量に飲み込むことによるフッ化物への過剰曝露により害を受け、発育期の歯に歯牙フッ素中毒症を生じる可能性がある；また、練り歯磨きに用いられるフッ化物は異例の安全性記録をもつけれども、ある人々はそれにもかかわらずフッ化物の量が有効性のための絶対最小量であることを好む。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

【0006】 したがって、塩基性アミノ酸および低用量であるけれども有効なフッ化物活性をもたらす有益なフッ化物を供給する、安定な口腔ケア製品が求められている。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

【0007】 塩基性アミノ酸、たとえばアルギニンを、他の場合には療法量より低い量であるフッ化物と組み合わせたにもかかわらず向上した口腔ケア有益性をもたらすことができ、したがってたとえば口腔組織を介した全身感染の潜在性を低下させることにより、口内の健康状態、および/または心血管の健康状態を含めた全身の健康状態を増進しうることが、今回、意外にも見いだされた。

#### 【0008】

【0008】 特定の理論により拘束されるつもりはないが、アルギニンの有益な効果において重要な要因は、アルギニンその他の塩基性アミノ酸を、あるタイプの細菌、たとえば齲食原性ではなく歯および口腔における存在位置についてストレプトコッカス・ミュータンス（*S. mutans*）などの齲食原性細菌と競合するストレプトコッカス・サンゲイス

(*S. sanguis*) が代謝できることであるという仮説が立てられる。これらのアルギニン分解細菌 (*arginolytic bacteria*) はアルギニンその他の塩基性アミノ酸を使ってアンモニアを産生し、これによりそれらの環境の pH を上昇させることができ、一方、齲食原性細菌は糖を代謝して乳酸を産生し、これは歯垢 pH を低下させ、歯を脱灰し、最終的に空洞を生じる傾向がある。本発明組成物を定期的に経時使用すると、アルギニン分解細菌が相対的に増加し、齲食原性細菌が相対的に減少し、その結果、歯垢 pH がより高くなり、実際に歯が齲食原性細菌およびそれらの有害作用に対して免疫化されると考えられる。この pH 上昇効果は、歯のエナメル質の再石灰化および強化の促進においてフッ化物の効果とは機序が異なり、それに対し相補的である可能性があると考えられる。

10

#### 【0009】

[0009] しかし厳密な機序とは関係なく、意外にも、本発明の製品による口腔ケア製品におけるフッ化物と塩基性アミノ酸、たとえばアルギニンの組み合わせは、再石灰化の促進、前齲食病変の修復、および口内健康状態の増進において、有効量のいずれかの化合物を個別に含む組成物を用いて観察できるものを超える質的に異なる予想外の有益性をもたらすことが見いだされた。さらに、有益な効果は、塩基性アミノ酸の不存在下では療法上有効でないであろうレベルのフッ化物についてもなお見られる。

#### 【0010】

[0010] さらに、この作用は小粒子研磨剤の添加によりさらに増強しうることが見いだされた；これはエナメル質の微小裂溝および象牙質の微小管を充填するのを補助する作用をすることができる。意外にも、陰イオン界面活性剤と組み合わせた塩基性アミノ酸の存在は歯の表面への細菌の付着を軽減することも見いだされた。最後に、塩基性アミノ酸は陰イオン界面活性剤と一緒にあって、貧溶解性である有効薬剤、たとえば抗微生物剤、たとえばトリクロサンの可溶化、放出、送達、沈着、および有効性を実質的に高める。

20

#### 【0011】

[0011] したがって本発明はさらに、(i) 齲歯の形成を軽減または抑制する、(ii) たとえば定量光誘導蛍光 (*quantitative light-induced fluorescence*) (QLF) または電気的齲食測定 (*electrical caries measurement*) (ECM) により検出される初期のエナメル質病変を軽減、修復または抑制する、(iii) 歯の脱灰を軽減または抑制し、再石灰化を促進する、(iv) 歯の過敏性を軽減する、(v) 歯肉炎を軽減または抑制する、(vi) 口内の潰瘍または切り傷の治癒を促進する、(vii) 酸産生細菌のレベルを低下させる、(viii) アルギニン分解細菌の相対レベルを高める、(ix) 口腔における微生物バイオフィルムの形成を抑制する、(x) 糖負荷後の歯垢 pH を少なくとも pH 5.5 のレベルに上昇および/または維持する、(xi) 歯垢の蓄積を軽減する、(xii) 口内乾燥を処置する、(xiii) たとえば口腔組織を介した全身感染の潜在性を低下させることにより、心血管の健康状態を含めた全身の健康状態を増進する、(xiv) 歯の侵食を軽減する、(xv) 歯を齲食原性細菌に対して免疫化する、ならびに/あるいは (xvi) 歯および口腔を清浄にする方法であって、たとえば本発明組成物をその必要がある患者の口腔に適用することにより、本発明組成物を口腔に適用することを含む方法を包含する。

30

40

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0012】

[0012] したがって本発明には、下記のものを含む口腔ケア組成物 (組成物 1.0) が含まれる：

i. 有効量の遊離または塩形の塩基性アミノ酸、たとえばアルギニン；

フッ化物源、たとえば可溶性フッ化物塩、たとえば 0.1% 未満のフッ化物塩、たとえば約 1000 ppm 未満のフッ化物、たとえば約 700 ppm 未満、たとえば約 200 ~ 約 600 ppm のフッ化物を供給するもの。

本発明はさらに、下記のもを提供する：

50

- 1.0.1. 塩基性アミノ酸がアルギニン、リジン、シトルリン、オルニチン、クレアチン、ヒスチジン、ジアミノブタン酸、ジアミノプロピオン酸 (diaminopropionic acid)、その塩類、および/またはその組合わせである、組成物 1.0.0 ;
- 1.0.2. 塩基性アミノ酸が L - 立体配置をもつ、組成物 1.0 または 1.0.1 ;
- 1.0.3. 塩基性アミノ酸を含むジ - またはトリ - ペプチドの塩の形で供給される、前記のいずれかの組成物 ;
- 1.0.4. 塩基性アミノ酸がアルギニンである、前記のいずれかの組成物 ;
- 1.0.5. 塩基性アミノ酸が L - アルギニンである、前記のいずれかの組成物 ;
- 1.0.6. 塩基性アミノ酸が部分的または完全に塩形である、前記のいずれかの組成物 ; 10
- 1.0.7. 塩基性アミノ酸がリン酸アルギニンである、組成物 1.0.6 ;
- 1.0.8. 塩基性アミノ酸が塩酸アルギニンの形である、組成物 1.0.6 ;
- 1.0.9. 塩基性アミノ酸が硫酸アルギニンである、組成物 1.0.6 ;
- 1.0.10. 塩基性アミノ酸が重炭酸アルギニンである、組成物 1.0.6 ;
- 1.0.11. 塩基性アミノ酸の塩が配合物中においてその場で、酸または酸の塩類による塩基性アミノ酸の中和により形成される、前記のいずれかの組成物 ;
- 1.0.12. フッ化物塩と組み合わせる前に、塩基性アミノ酸の中和により塩基性アミノ酸の塩を形成してプレミックスを調製する、前記のいずれかの組成物 ;
- 1.0.13. 塩基性アミノ酸の重量を遊離塩基形として計算して、塩基性アミノ酸が全組成物重量の約 0.1 ~ 約 20 %、たとえば約 1 重量 % ~ 約 10 重量 % に相当する量で存在する、前記のいずれかの組成物 ; 20
- 1.0.14. 塩基性アミノ酸が全組成物重量の約 7.5 重量 % の量で存在する、組成物 1.0.11 ;
- 1.0.15. 塩基性アミノ酸が全組成物重量の約 5 重量 % の量で存在する、組成物 1.0.11 ;
- 1.0.16. 塩基性アミノ酸が全組成物重量の約 3.75 重量 % の量で存在する、組成物 1.0.11 ;
- 1.0.17. 塩基性アミノ酸が全組成物重量の約 1.5 重量 % の量で存在する、組成物 1.0.11 ; 30
- 1.0.18. フッ化物塩が、フッ化スズ (II)、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フルオロケイ酸ナトリウム、フルオロケイ酸アンモニウム、フッ化アミン (たとえば N' - オクタデシルトリメチレンジアミン - N, N, N' - トリス (2 - エタノール) - ジヒドロフルオリド)、フッ化アンモニウム、フッ化チタン、ヘキサフルオロ硫酸塩、およびその組合わせから選択される、前記のいずれかの組成物 ;
- 1.0.19. フッ化物塩がフルオロリン酸塩である、前記のいずれかの組成物 ;
- 1.0.20. フッ化物塩がモノフルオロリン酸ナトリウムである、前記のいずれかの組成物 ;
- 1.0.21. フッ化物塩がフッ化ナトリウムである、前記のいずれかの組成物 ; 40
- 1.0.22. フッ化物塩が全組成物重量の約 0.01 重量 % ~ 約 0.1 重量 % の量で存在する、前記のいずれかの組成物 ;
- 1.0.23. フッ化物塩が全組成物重量の約 0.05 ~ 約 0.1 重量 % の量のフッ化物イオンを供給する、前記のいずれかの組成物 ;
- 1.0.24. 可溶性フッ化物塩が約 50 ~ 約 600 ppm の量のフッ化物イオンを供給する、前記のいずれかの組成物 ;
- 1.0.25. 約 50 ~ 約 250 ppm の有効フッ化物イオンを含むマウスウォッシュ (mouthwash) である、前記のいずれかの組成物 ;
- 1.0.26. 約 100 ~ 約 500 ppm の有効フッ化物イオンを含む歯磨剤である、前記のいずれかの組成物 ; 50

- 1.0.27. pHが約6～約9、たとえば約6.5～約7.4、または約7.5～約9である、前記のいずれかの組成物；
- 1.0.28. pHが約6.5～約7.4である、前記のいずれかの組成物；
- 1.0.29. pHが約6.8～約7.2である、前記のいずれかの組成物；
- 1.0.30. pHがほぼ中性である、前記のいずれかの組成物；
- 1.0.31. さらに研磨剤または粒状物質を含む、前記のいずれかの組成物；
- 1.0.32. 接着剤または粒状物質が、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム（たとえばリン酸二カルシウム・2水和物）、硫酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、シリカ（たとえば水和シリカ）、酸化鉄、酸化アルミニウム、パーライト、プラスチック粒子、たとえばポリエチレン、およびその組み合わせから選択される、上記の組成物； 10
- 1.0.33. 研磨剤または粒状物質が、リン酸カルシウム（たとえばリン酸二カルシウム・2水和物）、硫酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、シリカ（たとえば水和シリカ）、およびその組み合わせから選択される、上記の組成物；
- 1.0.34. さらに、全組成物重量の約15重量%～約70重量%の量の研磨剤を含む、前記のいずれかの組成物；
- 1.0.35. さらに、約5マイクロメートル未満のd50を有する少なくとも約5%の小粒子研磨剤画分を含む、前記のいずれかの組成物；
- 1.0.36. 約150未満、たとえば約40～約140のRDAを有する、前記のいずれかの組成物；
- 1.0.37. さらに、陰イオン界面活性剤が下記のものから選択される、前記のいずれかの組成物； 20
- a. 高級脂肪酸モノグリセリドモノスルフェートの水溶性塩（たとえば、水素化ヤシ（椰子）油脂脂肪酸のモノスルフェート化モノグリセリドのナトリウム塩、たとえばナトリウムN-メチル N-ココイルタウレート、ナトリウムココモ-グリセリドスルフェート）、
- b. 高級アルキルスルフェート、たとえばラウリル硫酸ナトリウム、
- c. 高級アルキル-エーテルスルフェート、たとえば次式のもの：  

$$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$$
ここでmは6～16、たとえば10であり、nは1～6、たとえば2、3または4であり、XはNaまたはKである（たとえばナトリウムラウレス-2スルフェート（ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$ ））、 30
- d. 高級アルキルアリアルスルホネート（たとえばドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム（ラウリルベンゼンスルホン酸ナトリウム））、
- e. 高級アルキルスルホアセテート（たとえばナトリウムラウリルスルホアセテート（ドデシルナトリウムスルホアセテート）、1,2ジヒドロキシプロパンスルホネートの高級脂肪酸エステル、スルホコラウレート（N-2-エチルラウレートカリウムスルホアセトアミド）およびラウリルサルコシン酸ナトリウム）、
- f. ならびにその混合物；
- “高級アルキル”は、たとえば $\text{C}_{6-30}$ アルキルを意味する。具体的な態様において、陰イオン界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムおよびラウリルエーテル硫酸ナトリウムから選択される； 40
- 1.0.38. 陰イオン界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム、およびその混合物から選択される、前記のいずれかの組成物；
- 1.0.39. 陰イオン界面活性剤が、約0.3重量%から約4.5重量%までの量で存在する、前記のいずれかの組成物；
- 1.0.40. 陽イオン、両性イオンおよび非イオン界面活性剤、ならびにその混合物から選択される界面活性剤をさらに含む、前記のいずれかの組成物；
- 1.0.41. さらに、少なくとも1種類の湿潤剤を含む、前記のいずれかの組成物；
- 1.0.42. さらに、グリセリン、ソルビトール、キシリトール、およびその組み合わせから選択される少なくとも1種類の湿潤剤を含む、前記のいずれかの組成物； 50

1.0.43. さらにキシリトール、ソルブロール (solbrol) またはキトサンを含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.44. さらに、少なくとも1種類のポリマーを含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.45. さらに、ポリエチレングリコール、ポリビニルメチルエーテル-マレイン酸コポリマー、多糖類（たとえばセルロース誘導体、たとえばカルボキシメチルセルロース、または多糖ガム、たとえばキサンタンガムもしくはカラギーナンガム）、およびその組み合わせから選択される少なくとも1種類のポリマーを含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.46. さらに、ガムのストリップまたはフラグメントを含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.47. さらに、着香剤、芳香剤および/または着色剤を含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.48. さらに水を含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.49. 下記のものから選択される抗細菌剤を含む、前記のいずれかの組成物：ハロゲン化ジフェニルエーテル（たとえばトリクロサン）、草本エキスおよび精油（たとえばローズマリーエキス、茶エキス、モクレン (magnolia) エクス、チモール (thymol)、メントール、ユーカリプトール (eucalyptol)、ゲラニオール、カルバクロール (carvacrol)、シトラール (citral)、ヒノキトール (hinokitol)、カテコール、サリチル酸メチル、没食子酸エピガロカテキン (epigallocatechin gallate)、エピガロカテキン、没食子酸、ミスワク (ナチュラルブラシ) (miswak) エクス、シーバックソーン (sea-buckthorn) エクス)、ピスグアニド系防腐剤（たとえばクロルヘキシジン (chlorhexidine)、アレキシジン (alexidine) またはオクテニジン (octenidine)、第四級アンモニウム化合物（たとえばセチルピリジニウムクロリド (CPC)、塩化ベンザルコニウム、テトラデシルピリジニウムクロリド (TPC)、N-テトラデシル-4-エチルピリジニウムクロリド (TDEPC)、フェノール系防腐剤、ヘキセチジン (hexetidine)、オクテニジン、サンギナリン (sanguinarine)、ポビドンヨード (povidone iodine)、デルモピノール (delmopinol)、サリフルオル (salifluor)、金属イオン（たとえば亜鉛塩、たとえばクエン酸亜鉛、スズ (II) 塩、銅塩、鉄塩）、サンギナリン、プロポリス (propolis) および酸素化剤（たとえば過酸化水素、緩衝化されたペルオキシホウ酸ナトリウムまたはペルオキシ炭酸ナトリウム）、フタル酸およびその塩、モノパーサル酸 (monoperthalic acid) ならびにその塩およびエステル、ステアリン酸アスコルビル、オレオイルサルコシン (oleoyl sarcosine)、硫酸アルキル、スルホコハク酸ジオクチル、サリチルアニリド、臭化ドミフェン (domiphen bromide)、デルモピノール、オクタピノール (octapinol) および他のピペリジノ誘導体、ナイシン製剤、亜塩素酸塩、ならびに以上のいずれかの混合物；

1.0.50. さらに、抗炎症性化合物、たとえば下記のものを含む、前記のいずれかの組成物：マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP)、シクロオキシゲナーゼ (COX)、 $PGE_2$ 、インターロイキン1 (IL-1)、IL-1 変換酵素 (ICE)、トランスフォーミング成長因子 1 (TGF-1)、誘導性一酸化窒素シンターゼ (iNOS)、ヒアルロニダーゼ、カテプシン、核因子カッパB (NF-B)、およびIL-1受容体関連キナーゼ (IRAK) から選択される宿主炎症性因子のうち少なくとも1つの阻害剤、たとえばアスピリン、ケトロラク (ketorolac)、フルルビプロフェン (flurbiprofen)、イブプロフェン (ibuprofen)、ナプロキセン (naproxen)、インドメタシン (indomethacin)、アスピリン、ケトプロフェン (ketoprofen)、ピロキシカム (piroxicam)、メクロフェナム酸 (meclofenamic acid)、ノルジヒドグアイアレチン酸 (

10

20

30

40

50



nordihydroguaiaretic acid)、およびその混合物から選択されるもの；

1.0.51. 抗酸化剤、たとえば補酵素Q10、PQQ、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンA、アネトール-ジチオチオン(anethole-dithiothione)、およびその混合物からなる群から選択されるものを含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.52. 抗微生物剤が貧溶性である、前記のいずれかの組成物；

1.0.53. さらにトリクロサンを含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.54. トリクロサンおよび $Zn^{2+}$ イオン源、たとえばクエン酸亜鉛を含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.55. さらに、トリクロサンおよびキシリトールを含む、前記のいずれかの組成物； 10

1.0.56. さらに、トリクロサン、キシリトールおよび沈降炭酸カルシウムを含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.57. さらに抗歯石剤を含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.58. さらに抗歯石剤を含み、それらがポリホスフェート、たとえばピロホスフェート、トリポリホスフェート、またはヘキサメタホスフェート、たとえばナトリウム塩形のものである、前記のいずれかの組成物；

1.0.59. さらに、全組成物重量の約0.01~約5重量%の量の抗細菌剤を含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.60. さらに、全組成物重量の約0.01~約1重量%の量のトリクロサンを含む、前記のいずれかの組成物； 20

1.0.61. さらに、全組成物重量の約0.3%の量のトリクロサンを含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.62. さらに増白剤を含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.63. さらに、ペルオキシド、亜塩素酸金属塩、ペルボレート、ペルカーボネート、ペルオキシ酸、次亜塩素酸塩、およびその組合わせからなる群から選択される増白活性物質から選択される増白剤を含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.64. さらに、過酸化水素または下記の過酸化水素源を含む、前記のいずれかの組成物：たとえば過酸化尿素、またはペルオキシド塩もしくは複合体(たとえばペルオキシホスフェート、ペルオキシカーボネート、ペルボレート、ペルオキシシリケートまたはペルスルフェート塩；たとえばペルオキシリン酸カルシウム、過ホウ酸ナトリウム、ナトリウムカーボネートペルオキシド、ペルオキシリン酸ナトリウム、および過硫酸カリウム)、または過酸化水素-ポリマー複合体、たとえば過酸化水素-ポリビニルピロリドンポリマー複合体； 30

1.0.65. さらに、細菌の付着を妨害または阻止する薬剤、たとえばソルブロール(solbrool)またはキトサンを含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.66. さらに、下記のものから選択されるカルシウムおよびホスフェートの供給源を含む、前記のいずれかの組成物：(i)カルシウム-ガラス複合体、たとえばカルシウムナトリウムホスホシリケート、および(ii)カルシウム-タンパク質複合体、たとえばカゼインホスホペプチド-非晶質リン酸カルシウム； 40

1.0.67. さらに、可溶性カルシウム塩、たとえば硫酸カルシウム、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、酢酸カルシウム、乳酸カルシウム、およびその組合わせから選択されるものを含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.68. さらに、生理的に許容できるカリウム塩、たとえば硝酸カリウムまたは塩化カリウムを、象牙質知覚過敏を軽減するのに有効な量で含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.69. さらに、約0.1%~約7.5%の生理的に許容できるカリウム塩、たとえば硝酸カリウムおよび/または塩化カリウムを含む、前記のいずれかの組成物；

1.0.70. アルギニン塩、たとえば塩酸アルギニン、リン酸アルギニンまたは重炭酸アルギニン；トリクロサン；陰イオン界面活性剤、たとえばラウリル硫酸ナトリウム； 50

および可溶性フッ化物塩、たとえばモノフルオロリン酸ナトリウムまたはフッ化ナトリウムを含む練り歯磨きである、前記のいずれかの組成物；

1.0.71.たとえばブラッシングにより口腔に適用した際に、下記のために有効な、前記のいずれかの組成物：(i) 齲歯の形成を軽減または抑制する、(ii) たとえば定量光誘導蛍光(QLF)または電氣的齲食測定(ECM)により検出される初期のエナメル質病変を軽減、修復または抑制する、(iii) 歯の脱灰を軽減または抑制し、再石灰化を促進する、(iv) 歯の過敏性を軽減する、(v) 歯肉炎を軽減または抑制する、(vi) 口内の潰瘍または切り傷の治癒を促進する、(vii) 酸産生細菌のレベルを低下させる、(viii) アルギニン分解細菌の相対レベルを高める、(ix) 口腔における微生物バイオフィルムの形成を抑制する、(x) 糖負荷後の歯垢pHを少なくともpH約5.5のレベルに上昇および/または維持する、(xi) 歯垢の蓄積を軽減する、(xii) 口内乾燥を治療、寛解または軽減する、(xiii) たとえば口腔組織を介した全身感染の潜在性を低下させることにより、心血管の健康状態を含めた全身の健康状態を増進する、(xiv) 歯を増白する、(xv) 歯の侵食を軽減する、(xvi) 歯を齲食原性細菌に対して免疫化する、ならびに/あるいは(xvii) 歯および口腔を清浄にする；

1.0.72. 前記のいずれかの組成物において述べた成分を組み合わせることにより得られた、または得ることができる、組成物；

1.0.73. マウスリンス(mouthrinse)、練り歯磨き、歯磨きゲル、歯磨き粉、非研磨ゲル、ムース、フォーム、口内スプレー、トローチ、口内錠、インプラント義歯、およびペットケア製品から選択される形態の、前記のいずれかの組成物；

1.0.74. 組成物が練り歯磨きである、前記のいずれかの組成物；

1.0.75. 組成物が、場合によりさらに、水、研磨剤、界面活性剤、発泡剤、ビタミン、ポリマー、酵素、湿潤剤、増粘剤、抗微生物剤、保存剤、着香剤、着色剤、および/またはその組み合わせのうち1以上のうち1以上を含む練り歯磨きである、前記のいずれかの組成物；

1.0.76. 組成物がマウスウォッシュである、組成物1.0~1.0.72のいずれかの組成物；

1.0.77. さらに、ブレスフレッシュナー(breath freshener)、芳香剤または着香剤を含む、前記のいずれかの組成物。

#### 【0013】

[0013] 他の態様において、本発明は下記のものを含む本発明組成物(組成物1.1)、たとえば前記の組成物1.0~1.0.77のいずれかによるものを包含する；

i. 有効量の塩基性アミノ酸の塩；

ii. 有効量の可溶性フッ化物塩；

iii. 陰イオン界面活性剤、たとえばラウリル硫酸ナトリウム；

iv. 陰イオン性ポリマー、たとえばメチルビニルエーテルと無水マレイン酸のコポリマー；ならびに

v. 抗細菌剤、たとえばトリクロサン。

#### 【0014】

[0014] 他の態様において、本発明は下記のものを含む本発明組成物(組成物1.2)、たとえば前記の組成物1.0~1.0.77のいずれかによるものを包含する；

i. 有効量の塩基性アミノ酸の塩；

ii. 抗細菌剤、たとえばトリクロサン；

iii. 有効量の可溶性フッ化物塩；ならびに

iv. 組成物が約160未満、たとえば約40~約140のRDAをもつような小粒子研磨剤、たとえば少なくとも約5%、たとえば少なくとも約20%の、約5マイクロメートル未満のd50をもつ研磨剤、たとえば約3~約4マイクロメートルのd50をもつシリカを含むもの。

#### 【0015】

10

20

30

40

50

【0015】 他の態様において、本発明は、有効量の組成物 1.0、1.1または1.2に定めるいずれかの態様の口腔用組成物を対象の口腔に適用することを含む、口内健康状態を改善するための方法（方法2）、たとえば下記のための方法を包含する：

- i . 齲歯の形成を軽減または抑制する、
- ii . たとえば定量光誘導蛍光（QLF）または電氣的齲食測定（ECM）により検出される初期のエナメル質病変を軽減、修復または抑制する、
- iii . 歯の脱灰を軽減または抑制し、再石灰化を促進する、
- iv . 歯の過敏性を軽減する、
- v . 歯肉炎を軽減または抑制する、
- vi . 口内の潰瘍または切り傷の治癒を促進する、
- vii . 酸産生細菌のレベルを低下させる、
- viii . アルギニン分解細菌の相対レベルを高める、
- ix . 口腔における微生物バイオフィルムの形成を抑制する、
- x . 糖負荷後の歯垢 pH を少なくとも約 pH 5.5 のレベルに上昇および/または維持する、
- xi . 歯垢の蓄積を軽減する、
- xii . 口内乾燥を処置する、
- xiii . たとえば口腔組織を介した全身感染の潜在性を低下させることにより、心血管の健康状態を含めた全身の健康状態を増進する、
- xiv . 歯を増白する、
- xv . 歯を齲食原性細菌に対して免疫化する、
- xvi . 歯の侵食を軽減する、ならびに/あるいは
- xvii . 歯および口腔を清浄にする。

10

20

30

40

50

#### 【0016】

【0016】 本発明はさらに、たとえば方法2に述べたいずれかの適用に用いるための本発明組成物の製造における、アルギニンの使用を含む。

#### 塩基性アミノ酸

【0017】 本発明の組成物および方法に使用できる塩基性アミノ酸には、天然の塩基性アミノ酸、たとえばアルギニン、リジンおよびヒスチジンだけでなく、分子中にカルボキシル基およびアミノ基をもち、水溶性であって約7以上のpHの水溶液を与える塩基性アミノ酸はいずれも含まれる。

#### 【0017】

【0018】 したがって、塩基性アミノ酸にはアルギニン、リジン、シトルリン、オルニチン、クレアチン、ヒスチジン、ジアミノブタン酸、ジアミノプロピオン酸、その塩類、またはその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。具体的な態様において、塩基性アミノ酸はアルギニン、シトルリンおよびオルニチンから選択される。

#### 【0018】

【0019】 特定の態様において、塩基性アミノ酸はアルギニン、たとえばL-アルギニン、またはその塩である。

【0020】 本発明組成物は、口内に局所使用するためのものであり、したがって本発明に使用するための塩類は、提示した量および濃度でそのような用途について安全でなければならぬ。適切な塩類には医薬的に許容できる塩類であることが当技術分野で知られている塩類が含まれ、これらは提示した量および濃度で一般に生理的に許容できると考えられる。生理的に許容できる塩類には、医薬的に許容できる無機酸もしくは有機酸または塩基から誘導されるもの、たとえば生理的に許容できる陰イオンを形成する酸により形成される酸付加塩、たとえば塩酸塩または臭化物塩、ならびに生理的に許容できる陽イオンを形成する塩基により形成される塩基付加塩、たとえばアルカリ金属、たとえばカリウムおよびナトリウム、またはアルカリ土類金属、たとえばカルシウムおよびマグネシウムから誘導されるものが含まれる。生理的に許容できる塩類は、当技術分野で既知の標準法を用いて、たとえば十分に塩基性の化合物、たとえばアミンと、生理的に許容できる陰イオンを

与える適切な酸との反応により得ることができる。

【0019】

[0021] 多様な態様において、塩基性アミノ酸は全組成物重量の約0.5重量%～約20重量%、全組成物重量の約1重量%～約10重量%、たとえば全組成物重量の約1.5重量%、約3.75重量%、約5重量%、または約7.5重量%の量で存在する。

【0020】

[0022] RDA：RDAは、放射性象牙質研磨 (radioactive dentin abrasion)、すなわち摩耗性の相対尺度の略号である。一般に、抜歯したヒトまたはウシの歯を中性子束で照射し、メタクリル酸メチル (骨接着剤) 中に固定し、エナメル質を剥離し、ブラッシング機に装入し、米国歯科協会 (American Dental Association) (ADA) 基準によりブラッシングする (基準歯ブラシ、150gの圧力、1500回、4:1 水-練り歯磨きスラリー)。次いですすぎ水の放射能を測定し、記録する。実験対照のために、ピロリン酸カルシウムで調製したADA基準練り歯磨きを用いて試験を繰り返し、この測定値を数値100として相対測定尺度を較正する。

10

【0021】

[0023] フッ化物イオン源：口腔ケア組成物はさらに1種類以上のフッ化物イオン源、たとえば可溶性フッ化物塩を含有することができる。多様なフッ化物イオン供与物質を本発明組成物中に可溶性フッ化物の供給源として使用できる。適切なフッ化物イオン供与物質の例は下記にある：米国特許No. 3, 535, 421, Brinerらに付与；米国特許No. 4, 885, 155, Parran, Jr.らに付与；および米国特許No. 3, 678, 154, Widderらに付与；これらを本明細書に援用する。

20

【0022】

[0024] 代表的なフッ化物イオン源には、フッ化スズ (II)、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フルオロケイ酸ナトリウム、フルオロケイ酸アンモニウム、フッ化アミン、フッ化アンモニウム、およびその組合わせが含まれるが、これらに限定されない。特定の態様において、フッ化物イオン源には、フッ化スズ (II)、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、およびその混合物が含まれる。

【0023】

[0025] 特定の態様において、本発明の口腔ケア組成物は、フッ化物イオン源またはフッ素供給成分を、約25ppm～約600ppm、一般に約500ppmより多くない量、たとえば約50～約500ppm、たとえば約100～約450ppm、たとえば約400ppmのフッ化物イオンを供給するのに十分な量で含有することもできる。フッ化物の適切なレベルは、個々の用途に依存するであろう。たとえばマウスウォッシュは、一般に約25～約50ppmのフッ化物を含むであろう。一般消費者用の練り歯磨きは一般に約300～約600ppmを含み、小児用練り歯磨きはこれより若干少ない量を含むであろう。

30

【0024】

[0026] フッ化物イオン源は、1態様においては組成物の約0.01重量%～約0.1重量%、または他の態様においては約0.03重量%～約0.1重量%、他の態様においては約0.05重量%～約0.1重量%のレベルで本発明組成物に添加することができる。適切なレベルのフッ化物イオンを供給するフッ化物塩の重量は、明らかにその塩中の対イオンの重量に基づいて異なるであろう。

40

【0025】

研磨剤

[0027] 本発明組成物はリン酸カルシウム研磨剤、たとえばリン酸三カルシウム ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )、ヒドロキシアパタイト ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )、またはリン酸二カルシウム・2水和物 ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、本明細書中で時にはDiCalとも言う)、またはピロリン酸カルシウムを含むことができる。

50

## 【0026】

【0028】 本発明組成物は、1種類以上の追加の研磨剤、たとえばシリカ研磨剤、たとえば最高で約20ミクロンの平均粒度をもつ沈降シリカ、たとえばJ. M. Huberが市販するZeodent 115（登録商標）を含有することができる。他の有用な研磨剤には、メタリン酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、ケイ酸アルミニウム、焼成アルミナ、ペントナイトもしくは他のケイ質材料、またはその組み合わせも含まれる。

## 【0027】

【0029】 本発明に有用なシリカ研磨剤系の研磨材料、および他の研磨剤は、一般に約0.1～約30ミクロン、約5～約15ミクロンの範囲の平均粒度をもつ。シリカ研磨剤は、沈降シリカまたはシリカゲルからのもの、たとえば米国特許No. 3, 538, 230, Paderらに付与、および米国特許No. 3, 862, 307, Digiuilioに付与（両方を本明細書に援用する）に記載されたシリカキセロゲルであってもよい。具体的なシリカキセロゲルは、商品名Sylloid（登録商標）でW. R. Grace & Co., Davison Chemical Divisionにより市販されている。沈降シリカ材料には、J. M. Huber Corp.が商品名Zeodent（登録商標）で市販しているものが含まれ、これにはZeodent 115および119の表示をもつシリカが含まれる。これらのシリカ研磨剤は米国特許No. 4, 340, 583, Wasonに付与（本明細書に援用する）に記載されている。

10

## 【0028】

【0030】 特定の態様において、本発明による口腔ケア組成物の実施に有用な研磨剤には、ほぼ約100cc/100gシリカ未満、約45cc/100gシリカ～約70cc/100gシリカの範囲の吸油価（oil absorption value）をもつシリカゲルおよび沈降非晶質シリカが含まれる。吸油価は、ASTM Rub-Out、方法D281を用いて測定される。特定の態様において、シリカは約3ミクロン～約12ミクロン、および約5～約10ミクロンの平均粒度をもつコロイド粒子である。

20

## 【0029】

【0031】 特定の態様において、研磨剤は、たとえば約5ミクロン未満のd50をもつきわめて小さい粒子、たとえば約3～約4ミクロンのd50をもつ小粒子シリカ（small particle silica）（SPS）、たとえばSorbosil AC43（登録商標）（Ineos）を大きな割合で含む。そのような小粒子は、過敏性の軽減を目標とする配合物に特に有用である。小粒子成分は、より大きい第2の粒子研磨剤との組み合わせで存在してもよい。特定の態様において、たとえば配合物は約3～約8%のSPS、および約25～約45%の一般的な研磨剤を含む。

30

## 【0030】

【0032】 本発明の実施に特に有用な吸油性の低いシリカ研磨剤は、商品名Sylodent XWA（登録商標）でW. R. Grace & Co., Davison Chemical Division、21203メリーランド州ボルチモア、により市販されている。Sylodent 650 XWA（登録商標）、すなわち約29重量%の含水率をもち、平均約7～約10ミクロンの直径、および約70cc/100gシリカ未満の吸油価のコロイドシリカ粒子からなるシリカヒドロゲルは、本発明の実施に有用な吸油性の低いシリカ研磨剤の一例である。研磨剤は、本発明の口腔ケア組成物中に約10～約60重量%、他の態様においては約20～約45重量%、他の態様においては約30～約50重量%の濃度で存在する。

40

## 【0031】

発泡量を増大させる作用物質

【0033】 本発明の口腔ケア組成物は、口腔をブラッシングした際に発生する泡の量を増加させるための作用物質を含有することもできる。

## 【0032】

【0034】 泡の量を増加させる作用物質の具体例には、ポリオキシエチレンおよび特定のポリマー（アルギネートポリマーが含まれるが、これに限定されない）が含まれるが、こ

50

れらに限定されない。

【0033】

[0035] ポリオキシエチレンは、本発明の口腔ケアキャリアー成分により発生する泡の量および泡の厚みを増大させることができる。ポリオキシエチレンは一般にポリエチレングリコール(“PEG”)またはポリエチレンオキッドとしても知られている。本発明に適切なポリオキシエチレンは約200,000~約7,000,000の分子量をもつであろう。1態様において分子量は約600,000~約2,000,000、他の態様においては約800,000~約1,000,000であろう。Polyox(登録商標)は、Union Carbideにより製造される高分子量ポリオキシエチレンに対する商品名である。

10

【0034】

[0036] ポリオキシエチレンは、本発明の口腔ケア組成物の口腔ケアキャリアー成分の約1%~約90%、1態様においては約5%~約50%、他の態様においては約10%~約20%(重量)の量で存在することができる。口腔ケア組成物中の発泡剤の投与量(すなわち1回量)は、約0.01~約0.9重量%、約0.05~約0.5重量%、他の態様においては約0.1~約0.2重量%である。

【0035】

界面活性剤

[0037] 本発明はたとえば下記の陰イオン界面活性剤を含む：

i . 高級脂肪酸モノグリセリドモノスルフェートの水溶性塩、たとえば、水素化ヤシ(椰子)油脂肪酸のモノスルフェート化モノグリセリドのナトリウム塩、たとえばナトリウムN-メチル N-ココイルタウレート、ナトリウムココモ-グリセリドスルフェート、

20

ii . 高級アルキルスルフェート、たとえばラウリル硫酸ナトリウム、

iii . 高級アルキル-エーテルスルフェート、たとえば次式のもの：

$CH_3(CH_2)_mCH_2(OCH_2CH_2)_nOSO_3X$ 、ここでmは6~16、たとえば10であり、nは1~6、たとえば2、3または4であり、XはNaまたはKである；たとえばナトリウムラウレス-2スルフェート( $CH_3(CH_2)_{10}CH_2(OCH_2CH_2)_2OSO_3Na$ )、

iv . 高級アルキルアリアルスルホネート、たとえばドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム(ラウリルベンゼンスルホン酸ナトリウム)、

30

v . 高級アルキルスルホアセテート、たとえばナトリウムラウリルスルホアセテート(ドデシルナトリウムスルホアセテート)、1,2 ジヒドロキシプロパンスルホネートの高級脂肪酸エステル、スルホコラウレート(N-2-エチルラウレートカリウムスルホアセトアミド)およびラウリルサルコシン酸ナトリウム；

“高級アルキル”は、たとえば $C_{6-30}$ アルキルを意味する。具体的な態様において、陰イオン界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムおよびラウリルエーテル硫酸ナトリウムから選択される。

【0036】

[0038] 陰イオン界面活性剤は、有効な量、たとえば配合物の約0.01重量%より多い量で存在するが、口腔組織に対して刺激性である濃度では存在せず、たとえば約10%未満であり、最適濃度は個々の配合物および個々の界面活性剤に依存する。たとえば、マウスウォッシュに用いる濃度は一般に練り歯磨きに用いる濃度の10分の1程度である。1態様において、陰イオン界面活性剤は練り歯磨き中に約0.3重量%から約4.5重量%まで、たとえば約1.5重量%存在する。

40

【0037】

[0039] 本発明組成物は、場合により陰イオン界面活性剤と他の界面活性剤を含む界面活性剤の混合物を含有することができ、それは陰イオン、陽イオン、両性イオンまたは非イオン性であってよい。一般に、界面活性剤は、広いpH範囲を通して妥当な程度に安定なものである。界面活性剤は、より詳細に、たとえば下記に記載されている：米国特許No. 3,959,458, Agricolaらに付与；米国特許No. 3,937,80

50

7, Haefele に付与 ; および米国特許 No . 4 , 0 5 1 , 2 3 4 , Gieske らに付与 ; これらを本明細書に援用する。

【 0 0 3 8 】

[0040] 特定の態様において、本発明に有用な陰イオン界面活性剤には、アルキル基中に約 1 0 ~ 約 1 8 個の炭素原子をもつアルキルスルフェートの水溶性塩、および約 1 0 ~ 約 1 8 個の炭素原子をもつ脂肪酸のスルホン化モノグリセリドの水溶性塩が含まれる。ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、およびヤシ ( 椰子 ) モノグリセリドスルホネートナトリウムは、このタイプの陰イオン界面活性剤の例である。陰イオン界面活性剤の混合物も使用できる。

【 0 0 3 9 】

[0041] 他の態様において、本発明に有用な陽イオン界面活性剤は、約 8 ~ 約 1 8 個の炭素原子を含む長いアルキル鎖を 1 つ含む脂肪族第四級アンモニウム化合物の誘導体であると広く定義できる ; たとえばラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、セチルピリジニウムクロリド、セチルトリメチルアンモニウムプロミド、ジ - イソブチルフェノキシエチルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ヤシアルキルトリメチルアンモニウムナイトレート、セチルピリジニウムフルオリド、およびその混合物。

【 0 0 4 0 】

[0042] 具体的な陽イオン界面活性剤は、米国特許 No . 3 , 5 3 5 , 4 2 1 , Briner らに付与 ( 本明細書に援用する ) に記載された第四級アンモニウムフルオリドである。特定の陽イオン界面活性剤は、組成物中で殺菌剤としても作用することができる。

【 0 0 4 1 】

[0043] 本発明組成物中に使用できる具体的な非イオン界面活性剤は、アルキレンオキシド基 ( 親水性 ) と脂肪族またはアルキル芳香族いずれの性質であってもよい有機疎水性化合物との縮合により製造される化合物であると広く定義できる。適切な非イオン界面活性剤の例には下記のものが含まれるが、これらに限定されない ; プルロニック ( Pluronic )、アルキルフェノール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から誘導される生成物、脂肪族アルコールのエチレンオキシド縮合物、長鎖第三級アミノオキシド、長鎖第三級ホスフィンオキシド、長鎖ジアルキルスルホキシド、およびこれらの物質の混合物。

【 0 0 4 2 】

[0044] 特定の態様において、本発明に有用な両性イオン性の合成界面活性剤は、脂肪族第四級アンモニウム、ホスホニウムおよびスルホニウム化合物の誘導体であると広く記載でき、それらにおいて脂肪族基は直鎖または分枝鎖であってよく、脂肪族置換基のうち 1 つは約 8 ~ 約 1 8 個の炭素原子を含み、 1 つは陰イオン性の水可溶化基、たとえばカルボキシ、スルホネート、スルフェート、ホスフェートまたはホスホネートを含む。本発明組成物に含有させるのに適切な界面活性剤の具体例には、アルキル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、ココアミドプロピルベタインおよびポリソルベート ( polysorbate ) 2 0、ならびにその組合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 3 】

[0045] 特定の態様において、本発明組成物はラウリル硫酸ナトリウムを含む。

[0046] 界面活性剤、または適合する界面活性剤の混合物は、本発明組成物中に全組成物の約 0 . 1 % ~ 約 5 %、他の態様においては約 0 . 3 % ~ 約 3 %、他の態様においては約 0 . 5 % ~ 約 2 % ( 重量 ) で存在することができる。

【 0 0 4 4 】

着香剤

[0047] 本発明の口腔ケア組成物は、着香剤をも含有することができる。本発明の実施に際して用いられる着香剤には、精油ならびに種々の芳香性アルデヒド類、エステル類、アルコール類、およびこれらに類する物質が含まれるが、これらに限定されない。精油の例には、スペアミント、ペパーミント、ウィンターグリーン ( wintergreen )

10

20

30

40

50

、サッサfras、チョウジ、セージ ( s a g e )、ユーカリ、マヨラマ ( m a r j o r a m )、ニッケイ、レモン、ライム、グレープフルーツ、およびオレンジの油が含まれる。メントール、カルボン ( c a r v o n e )、およびアネトールなどの化学物質も有用である。特定の態様には、ペパーミントおよびスペアミントの油を用いる。

#### 【 0 0 4 5 】

[0048] 着香剤は、口腔用組成物中に約 0 . 1 ~ 約 5 重量 %、および約 0 . 5 ~ 約 1 . 5 重量 % の濃度で含有される。個々の口腔ケア組成物投与に際しての着香剤の投与量 ( すなわち 1 回量 ) は、約 0 . 0 0 1 ~ 約 0 . 0 5 重量 %、他の態様においては約 0 . 0 0 5 ~ 約 0 . 0 1 5 重量 % である。

#### 【 0 0 4 6 】

##### キレート化剤

[0049] 本発明の口腔ケア組成物は、場合により、細菌の細胞壁中にあるカルシウムを錯化することができる 1 種類以上のキレート化剤をも含有することができる。このカルシウムの結合は、細菌細胞壁を脆弱にし、細菌溶解を促進する。

#### 【 0 0 4 7 】

[0050] 本発明にキレート化剤として用いるのに適切な他のグループの作用物質は、可溶性ピロホスフェートである。本発明組成物中に用いるピロホスフェート塩は、いずれかのアルカリ金属ピロホスフェート塩であってもよい。特定の態様において、塩類には四アルカリ金属ピロホスフェート、二アルカリ金属ジ酸ピロホスフェート ( d i a l k a l i m e t a l d i a c i d p y r o p h o s p h a t e )、三アルカリ金属モノ酸ピロホスフェート ( t r i a l k a l i m e t a l m o n o a c i d p y r o p h o s p h a t e )、およびその混合物が含まれ、それらにおいてアルカリ金属はナトリウムまたはカリウムである。これらの塩類は、それらの水和形および非水和形の両方が有用である。本発明組成物に有用なピロホスフェート塩の有効量は、一般に少なくとも約 1 重量 % のピロホスフェートイオン、約 1 . 5 重量 % ~ 約 6 重量 %、約 3 . 5 重量 % ~ 約 6 重量 % のピロホスフェートイオンを供給するのに十分なものである。

#### 【 0 0 4 8 】

##### ポリマー

[0051] 本発明の口腔ケア組成物は、場合により 1 種類以上のポリマー、たとえばポリエチレングリコール、ポリビニルメチルエーテル - マレイン酸コポリマー、多糖類 ( たたとえばセルロース誘導体、たとえばカルボキシメチルセルロース、または多糖ガム、たとえばキサンタンガムもしくはカラギーナンガム ) を含有することもできる。酸性ポリマー、たとえばポリアクリレートゲルは、それらの遊離酸、または部分的もしくは完全に中和された水溶性アルカリ金属 ( たたとえばカリウムおよびナトリウム ) 塩、またはアンモニウム塩の形で供給することができる。

#### 【 0 0 4 9 】

[0052] 特に、非陽イオン抗細菌剤または抗細菌剤、たとえばトリクロサンがいずれかの歯磨剤成分に含まれる場合、好ましくは口腔表面へのそれらの薬剤の送達および保持ならびに口腔表面における保持を増強させる作用物質も約 0 . 0 5 から約 5 % まで含有される。本発明に有用なそのような作用物質は、米国特許 No . 5 , 1 8 8 , 8 2 1 および 5 , 1 9 2 , 5 3 1 に開示されている ; 合成陰イオン性高分子ポリカルボキシレート、たとえば無水マレイン酸またはマレイン酸と他の重合性エチレン性不飽和モノマーの約 1 : 4 ~ 約 4 : 1 コポリマー、好ましくは約 3 0 , 0 0 0 ~ 約 1 , 0 0 0 , 0 0 0、最も好ましくは約 3 0 , 0 0 0 ~ 約 8 0 0 , 0 0 0 の分子量 ( M . W . ) をもつメチルビニルエーテル / 無水マレイン酸がこれに含まれる。これらのコポリマーは、たとえば G a n t r e z、たとえば AN 1 3 9 ( M . W . 5 0 0 , 0 0 0 )、AN 1 1 9 ( M . W . 2 5 0 , 0 0 0 )、好ましくは S - 9 7 医薬グレード ( M . W . 7 0 0 , 0 0 0 ) として得られ、I S P T e c h n o l o g i e s , I n c . , 0 8 8 0 5 ニュージャージー州バウンド・ブルック、から入手できる。これらの増強剤が存在する場合、それらは約 0 . 0 5 から約 3 重量 % までの範囲の量で存在する。

10

20

30

40

50



## 【0050】

【0053】 他の作用性ポリマーには、たとえば下記のものが含まれる：無水マレイン酸とアクリル酸エチル、メタクリル酸ヒドロキシエチル、N - ビニル - 2 - ピロリドン、またはエチレンとの1 : 1コポリマー、後者はたとえばMonsanto EMA No. 1103、M.W. 10,000、およびEMAグレード61として入手できる；ならびにアクリル酸とメタクリル酸メチルもしくはヒドロキシエチル、アクリル酸メチルもしくはエチル、イソブチルビニルエーテル、またはN - ビニル - 2 - ピロリドンとの1 : 1コポリマー。

## 【0051】

【0054】 一般に適切なものは、活性化された炭素 - 炭素オレフィン性二重結合および少なくとも1つのカルボキシル基を含むオレフィン性またはエチレン性不飽和カルボン酸、すなわち、重合に際して容易に機能するオレフィン性二重結合を含む酸が、そのモノマー分子中にカルボキシル基に対してアルファ - ベータの位置にまたは末端メチレン基の一部として二重結合が存在するため、重合したものである。そのような酸の具体例は、アクリル酸、メタクリル酸、エタクリル酸、アルファ - クロロアクリル酸、クロトン酸、ベータ - アクリルオキシプロピオン酸、ソルビン酸、アルファ - クロロソルビン酸、ケイ皮酸、ベータ - スチリルアクリル酸、ムコン酸、イタコン酸、シトラコン酸、メサコン酸、グルタコン酸、アコニット酸、アルファ - フェニルアクリル酸、2 - ベンジルアクリル酸、2 - シクロヘキシルアクリル酸、アンゲリカ酸、ウンベリカ酸、フマル酸、マレイン酸、および酸無水物である。そのようなカルボン酸モノマーと共重合しうる他の種々のオレフィン系モノマーには、酢酸ビニル、塩化ビニル、マレイン酸ジメチルなどが含まれる。コポリマーは、水溶性であるのに十分なカルボン酸塩の基を含む。

## 【0052】

【0055】 他のクラスのポリマー系作用物質には、置換アクリルアミドのホモポリマーおよび/または不飽和スルホン酸およびその塩のホモポリマーを含有する組成物が含まれる；特にその際、ポリマーは、アクリルアミドアリカンスルホン酸 (acrylamidoalkane sulfonic acid) から選択される不飽和スルホン酸、たとえば2 - アクリルアミド 2 - メチルプロパンスルホン酸をベースとし、分子量約1,000 ~ 約2,000,000をもつ；米国特許No. 4,842,847,1989年6月27日にZahidに付与 (本明細書に援用する) に記載。他の有用なクラスのポリマー系作用物質には、ポリアミノ酸、特にある割合の陰イオン界面活性アミノ酸、たとえばアスパラギン酸、グルタミン酸およびホスホセリンを含有するものがある；米国特許No. 4,866,161, Sikesら (本明細書に援用する) に開示。

## 【0053】

【0056】 口腔ケア組成物を調製する際、望ましい稠度を付与するために、または配合物の安定化もしくは性能増強のために、時にはある増粘剤を添加することが必要である。特定の態様において、増粘剤はカルボキシビニルポリマー、カラギーナン、ヒドロキシエチルセルロース、ならびに水溶性セルロースエーテル塩、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウムおよび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である。天然ガム、たとえばカラヤガム、アラビアゴム、およびトラガカントゴムを含有させることもできる。組成物のテクスチャーをさらに改善するために、コロイド状のケイ酸アルミニウムマグネシウムまたは微細に分割したシリカを増粘組成物の成分として使用できる。特定の態様において、全組成物の約0.5重量% ~ 約5重量%の量の増粘剤が用いられる。

## 【0054】

酵素

【0057】 本発明の口腔ケア組成物は、場合により1種類以上の酵素を含有することもできる。有用な酵素には、利用可能ないずれかのプロテアーゼ、グルカノヒドロラーゼ、エンドグリコシダーゼ、アミラーゼ、ムタナーゼ、リパーゼおよびムチナーゼ、またはその適合する混合物が含まれる。特定の態様において、酵素はプロテアーゼ、デキストラナー

ゼ、エンドグリコシダーゼおよびムタナーゼである。他の態様において、酵素はパパイン、エンドグリコシダーゼ、またはデキストラナーゼとムタナーゼの混合物である。本発明に使用するのに適切な他の酵素は、米国特許 No. 5, 000, 939, Dringらに付与；米国特許 No. 4, 992, 420；米国特許 No. 4, 355, 022；米国特許 No. 4, 154, 815；米国特許 No. 4, 058, 595；米国特許 No. 3, 991, 177；および米国特許 No. 3, 696, 191に開示されており、これらのすべてを本明細書に援用する。本発明において酵素、あるいは幾つかの適合性酵素の混合物は、1態様においては約0.002%～約2%、または他の態様においては約0.05%～約1.5%、またはさらに他の態様においては約0.1%～約0.5%を構成する。

【0055】

#### 水

[0058] 水も本発明の口腔用組成物中に存在することができる。商業用の口腔用組成物を調製する際に用いる水は、脱イオン処理されかつ有機不純物を含まないものとすべきである。水は一般に組成物の残部を補い、口腔用組成物の約10%～約90%、約20%～約60%、または約10%～約30%（重量）含有される。この水の量は、添加した遊離水と、他の物質により、たとえばソルビトールまたは本発明のいずれかの成分により導入された量とを合わせたものを含む。

【0056】

#### 湿潤剤

[0059] 口腔用組成物の特定の態様においては、組成物が空気に曝された際に硬化するのを防ぐために湿潤剤を含有させることも望ましい。特定の湿潤剤は、望ましい甘味または香味を歯磨組成物に付与することもできる。湿潤剤は、純湿潤剤を基準として、一般に1態様においては歯磨組成物の約15%～約70%、または他の態様においては約30%～約65%（重量）含有される。

【0057】

[0060] 適切な湿潤剤には、食用多価アルコール、たとえばグリセリン、ソルビトール、キシリトール、プロピレングリコール、および他のポリオール、ならびにこれらの湿潤剤の混合物が含まれる。グリセリンとソルビトールの混合物を、特定の態様において本発明の練り歯磨き組成物の湿潤剤成分として使用できる。

【0058】

[0061] 前記成分のほかに、本発明の態様は多様な任意の歯磨剤成分を含有することができ、それらのうちの若干を以下に記載する。任意成分には、たとえば接着剤、起泡剤（sudsing agent）、着香剤、甘味剤、追加の抗歯垢剤、研磨剤、および着色剤が含まれるが、これらに限定されない。これらおよび他の任意成分は、さらに下記に記載されている：米国特許 No. 5, 004, 597, Majetiに付与；米国特許 No. 3, 959, 458, Agricolaらに付与；および米国特許 No. 3, 937, 807, Haefeleに付与；これらのすべてを本明細書に援用する。

【0059】

#### 製造方法

[0062] 本発明組成物は、口腔用製品の領域で一般的な方法を用いて製造できる。

[0063] 例示態様のひとつにおいて、口腔ケア組成物は以下により製造される：アルギニンをゲル相で、酸、たとえばリン酸、塩酸または炭酸により中和または部分中和し、混合してプレミックス1を調製する。

【0060】

[0064] 有効物質、たとえばビタミン、CPC、フッ化物、研磨剤、および他のいずれかの要望する有効成分をプレミックス1に添加し、混合してプレミックス2を調製する。

[0065] 練り歯磨き基剤、たとえばリン酸ニカルシウムまたはシリカをプレミックス2に添加し、混合する。この最終スラリーを付形して口腔ケア製品にする。

【0061】

#### 組成物の使用

10

20

30

40

50

[0066] 方法の観点における本発明は、安全かつ有効な量の本明細書に記載する組成物を口腔に適用することを伴う。

【0062】

[0067] 本発明による組成物および方法は、修復および再石灰化を促進することにより歯を保護し、特に齲蝕の形成を軽減または抑制し、歯の脱灰を軽減または抑制し、再石灰化を促進し、歯の過敏性を軽減し、ならびに、たとえば定量光誘導蛍光（QLF）または電氣的齲蝕モニター（ECM）により検出される初期のエナメル質病変を軽減、修復または抑制する方法に有用である。

【0063】

[0068] 定量光誘導蛍光は、初期病変を検出してその進行または退縮を縦断的にモニターすることができる可視光蛍光である。正常な歯は可視光線中で蛍光発光する；脱灰した歯は発光しないか、またはより低い程度に発光するにすぎない。脱灰領域を定量し、その進行をモニターすることができる。青色レーザー光線を用いて歯を自然蛍光発光させる。無機質が失われた領域は、健全な歯の表面と比較してより低い蛍光をもち、より暗く見える。ソフトウェアを用いて、病変関連の白斑または面積／体積から蛍光を定量する。一般に、既存の白斑病変をもつ対象をパネリストとして参加させる。インビボで実際の歯について測定を行なう。病変面積／体積を臨床試験の開始時に測定する。病変面積／体積の減少（改善）を6カ月間の製品使用後に測定する。このデータは、しばしばベースラインに対する改善率パーセントとして報告される。

【0064】

[0069] 電氣的齲蝕モニターは、電気抵抗に基づいて歯の無機質含量を測定するために用いる技術である。電導度測定は、脱灰およびエナメル質侵食を受けて流体が充たされた歯細管は電気を伝導するという事実を利用する。歯が無機質を失うのに伴って、多孔性が増すため歯は電流に対する抵抗がより低くなる。したがって、患者の歯の電導度の上昇を脱灰の指標とすることができる。一般に、既存の病変をもつ歯根表面について試験を実施する。インビボで実際の歯について測定を行なう。6カ月間の処置の前と後で電気抵抗の変化を測定する。さらに、触覚プローブ（tactile probe）を用いて歯根表面についての古典的な齲蝕採点を行なう。硬度を3点スケールで分類する：硬い、皮革様、または柔らかい。このタイプの試験では、一般にECM測定についての電気抵抗（高い数字ほど良い）、および触覚プローブ採点に基づく病変部の硬度の改善として、結果を報告する。

【0065】

[0070] したがって、本発明組成物は、有効量のフッ素および／またはアルギニンを含まない組成物と対比して初期のエナメル質病変（QLFまたはECMにより測定）を軽減する方法に有用である。

【0066】

[0071] 本発明組成物はさらに、口腔の有害細菌を減少させる方法、たとえば歯肉炎を軽減または抑制し、酸産生細菌のレベルを低下させ、アルギニン分解細菌の相対レベルを高め、口腔における微生物バイオフィルムの形成を抑制し、糖負荷後の歯垢pHを少なくとも約pH5.5のレベルに上昇および／または維持し、歯垢の蓄積を軽減し、ならびに／あるいは歯および口腔を清浄にする方法に有用である。

【0067】

[0072] 最後に、本発明組成物は、口内のpHを上昇させて病原性細菌を阻害することにより、口内の潰瘍または切り傷の治癒を促進するのに有用である。

[0073] 本発明による組成物および方法は、口内および歯のケアのための口腔用組成物、たとえば練り歯磨き、透明なペースト、ゲル、マウスリンス、スプレーおよびチューインガムに採用できる。

【0068】

[0074] 有効成分のレベルは、送達系および個々の有効物質の性質に基づいて異なるであろう。たとえば塩基性アミノ酸は、たとえば約0.1から約20重量%（遊離塩基の重

10

20

30

40

50

量として表わす)、たとえばマウスリンスについては約0.1から約3重量%、消費者用練り歯磨きについては約1から約10重量%、または専門用もしくは処方箋処置製品については約7から約20重量%のレベルで存在することができる。フッ化物は、たとえば約25~約10,000ppm、たとえばマウスリンスについては約25~約250ppm、消費者用練り歯磨きについては約750~約2,000ppm、または専門用もしくは処方箋処置製品については約2,000~約10,000ppmのレベルで存在することができる。抗細菌剤のレベルも同様に異なり、練り歯磨き中に用いるレベルはマウスリンス中に用いるレベルよりたとえば約5~約15倍大きいであろう。たとえば、トリクロサンマウスリンスはたとえば約0.03重量%のトリクロサンを含有することができ、一方、トリクロサン練り歯磨きは約0.3重量%のトリクロサンを含有することができる。

10

【0069】

[0075] 口腔組織は全身感染の入り口となる可能性があるため、口内の健康状態の増進は全身の健康状態にも有益となる。口内の良好な健康状態は、心血管の健康状態を含めた全身の健康状態に関連する。塩基性アミノ酸、特にアルギニンは、NO合成経路に補給する窒素源であり、したがって口腔組織における微小循環を増強するので、本発明の組成物および方法は格別な有益性を提供する。より酸性の低い口腔環境を提供することは、胃部不快感(gastric distress)の軽減にも役立ち、胃潰瘍に関連するヘリコバクター(Heliobacter)にとって、より好ましくない環境を作り出す。アルギニンは特に特定の免疫細胞受容体、たとえばT細胞受容体の高発現に必要であり、したがってアルギニンは有効な免疫応答を増強することができる。したがって本発明の組成物および方法は、心血管の健康状態を含めた全身の健康状態を増進するのに有用である。

20

【0070】

[0076] 全体を通して用いる範囲は、その範囲内にあるあらゆる数値を記述するための略記として用いられる。その範囲内の数値をいずれも範囲の末端として選択できる。さらに、本明細書に引用するすべての参考文献は、それらの全体が本明細書に援用される。本発明の開示における定義と引用した参考文献の定義が矛盾する場合、本発明の開示が支配する。配合物について記載する場合、それらは当技術分野で一般に行なわれるようにそれらの成分により記載できると理解され、実際の配合物中でその製造、貯蔵および使用に伴ってそれらの成分が互いに反応する可能性があるにもかかわらず、そのような製品は本明細書に記載する配合物に包含されるものとする。

30

【0071】

[0077] 以下の実施例は、本発明の範囲における具体的な態様をさらに記載および立証する。これらの実施例は説明のために示したにすぎず、本発明の精神および範囲から逸脱しない多数の変更が可能なので、本発明の限定とみなすべきではない。本明細書に提示および記載したもののほか本発明の多様な改変が当業者に自明なはずであり、特許請求の範囲に含まれるものとする。

【実施例】

【0072】

実施例1 - アルギニン配合物中におけるフッ化物の利用能および送達

[0078] 市販の練り歯磨き、すなわち0.3重量%のトリクロサン、0.075重量%のフッ化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびメチルビニルエーテルと無水マレイン酸のコポリマー(PVM/MA)を含むものを用い、これに0.1%、3%、および5%のL-アルギニン塩酸塩(pH7.0)を添加して配合物を調製する。

40

【0073】

[0079] 市販の配合物にL-アルギニンを含有させると、配合物から利用しうる可溶性フッ化物の量が増加する。この向上した送達は、配合物のフッ化物効果の送達の向上に直接つながる。

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年10月7日(2010.10.7)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0007

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0007】

[0007] 塩基性アミノ酸、たとえばアルギニンを、他の場合には療法量より低い量であるフッ化物と組み合わせたにもかかわらず向上した口腔ケア有益性をもたらすことができ、したがってたとえば口腔組織を介した全身感染の潜在性を低下させることにより、口内の健康状態、および/または心血管の健康状態を含めた全身の健康状態を促進しうることが、今回、意外にも見いだされた。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記のものを含む口腔ケア組成物：

- a. 有効量の遊離または塩形の塩基性アミノ酸；および
- b. 組成物の0.1重量%以下を構成するフッ化物イオン源。

【請求項2】

塩基性アミノ酸がアルギニンである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

塩基性アミノ酸が塩形であり、リン酸アルギニン、重炭酸アルギニン、および塩酸アルギニンから選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

ラウリル硫酸ナトリウム；ラウレス硫酸ナトリウム；およびその混合物から選択される陰イオン界面活性剤をさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

陰イオン界面活性剤が、全組成物重量の約0.01～約10重量%の量で存在する、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

陰イオン界面活性剤が、全組成物重量の約0.3～約4.5重量%の量で存在する、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

フッ化物イオン源が、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化スズ(II)、フッ化カリウム、フルオロケイ酸ナトリウム、フルオロケイ酸アンモニウム、フッ化アミン、フッ化アンモニウム、およびその組み合わせから選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

さらに抗細菌剤を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】

抗細菌剤がトリクロサンである、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

さらに、陰イオン性ポリマーを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項11】

陰イオン性ポリマーが、メチルビニルエーテルと無水マレイン酸のコポリマーである、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

下記のものを含む口腔ケア組成物：

- a . 有効量の遊離または塩形の塩基性アミノ酸 ; および
- b . 約 6 0 0 p p m より多くないフッ化物イオンを供給するフッ化物イオン源。

【請求項 1 3】

塩基性アミノ酸がアルギニンである、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

塩基性アミノ酸が塩形であり、リン酸アルギニン、重炭酸アルギニン、および塩酸アルギニンから選択される、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

陰イオン界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウムおよびラウレス硫酸ナトリウムならびにその混合物から選択される、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

陰イオン界面活性剤が、全組成物の約 0 . 0 1 ~ 約 1 0 重量%の量で存在する、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

陰イオン界面活性剤が、全組成物の約 0 . 3 ~ 約 4 . 5 重量%の量で存在する、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

フッ化物イオン源が、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化スズ ( I I )、フッ化カリウム、フルオロケイ酸ナトリウム、フルオロケイ酸アンモニウム、フッ化アミン、フッ化アンモニウム、およびその組み合わせから選択される、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

さらに抗細菌剤を含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

抗細菌剤がトリクロサンである、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

さらに、陰イオン性ポリマーを含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

陰イオン性ポリマーが、メチルビニルエーテルと無水マレイン酸のコポリマーである、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

低いフッ化物用量が望まれる対象の口内の健康状態を改善するための、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

対象が下記のためにそれを必要とする、請求項 2 3 に記載の組成物：

- a . 齲歯の形成を軽減または抑制する、
- b . 初期のエナメル質病変を軽減、修復または抑制する、
- c . 歯の脱灰を軽減または抑制し、再石灰化を促進する、
- d . 歯の過敏性を軽減する、
- e . 歯肉炎を軽減または抑制する、
- f . 口内の潰瘍または切り傷の治癒を促進する、
- g . 酸産生細菌のレベルを低下させる、
- h . アルギニン分解細菌 ( a r g i n o l y t i c b a c t e r i a ) の相対レベルを高める、
- i . 口腔における微生物バイオフィルムの形成を抑制する、
- j . 糖負荷後の歯垢 p H を少なくとも p H 5 . 5 のレベルに上昇および / または維持する、
- k . 歯垢の蓄積を軽減する、
- l . 口内乾燥を治療、寛解または軽減する、
- m . 歯を増白する、

- n . 心血管の健康状態を含めた全身の健康状態を促進する、
- o . 歯を齲食原性細菌に対して免疫化する、
- p . 歯の侵食を軽減する、ならびに / あるいは
- q . 歯および口腔を清浄にする。

【請求項 2 5】

カリウムイオン源をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記カリウムイオン源が、硝酸カリウムおよび塩化カリウムから選択される、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

カリウムイオン源をさらに含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記カリウムイオン源が、硝酸カリウムおよび塩化カリウムから選択される、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

全身の健康状態を促進するための、請求項 1 2 に記載の組成物。



【請求項 3 0】

カリウムイオン源をさらに含む、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

カリウムイオン源が、硝酸カリウムおよび塩化カリウムから選択される、請求項 3 0 に記載の組成物。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/US2009/033290</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<i>A61K 8/44(2006.01)i, A61K 8/20(2006.01)i, A61Q 11/00(2006.01)i</i>		
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 as above		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal), CAS(online), PUBMED, Google ; 'oral care', 'dentifrice', 'amino acids', 'fluoride'		
<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 6524558 B2 (KLEINBERG, ISRAEL et al.) 25 FEBRUARY 2003 See column 5 lines 50-62; column 6 lines 15-26.	1-22
A	US 2007/0286820 A1 (PRENCIPE, MICHAEL et al.) 13 DECEMBER 2007 See claims 1, 3, 4 ; paragraphs [0007], [0022], [0029], [0032], [0033].	1-22
A	US 4477429 A (SILBERING, STEVEN B et al.), 16 OCTOBER 1984 See claims 1, 2, 12, 22, 24 - 26, 31 ; column 1 line 6 - column 1 line 14 ; column 7 line 8 - column 7 line 14; column 9 line 6 - column 9 line 15.	1-22
A	US 5747004 A (PAOLA, GIANI et al.) 5 MAY 1998 See column 3 lines 17-20.	1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 AUGUST 2009 (31.08.2009)		Date of mailing of the international search report <b>01 SEPTEMBER 2009 (01.09.2009)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer Kim, Sung Gil Telephone No. 82-42-481-5602 



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2009/033290

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 23, 24  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject-matter of claims 23, 24 does not require an opinion with respect to industrial applicability as it is directed to a method for treatment of the human body by therapy (Rules 43 bis.1(b), Rule 67.1(iv)).
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2009/033290**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 06524558 B2	25.02.2003	US 2008-0233054 A1	25.09.2008
		US 06436370 B1	20.08.2002
		US 2002-0064504 A1	30.05.2002
		US 2003-0133885 A1	17.07.2003
US 2007-0286820 A1	13.12.2007	AR 060999 A1	30.07.2008
		AU 2007-249542 A1	22.11.2007
		US 2008-0274065 A1	06.11.2008
		WO 2007-134003 A2	22.11.2007
		WO 2007-134003 A3	11.12.2008
US 04477429 A	16.10.1984	NONE	
US 05747004 A	05.05.1998	EP 0839021 A1	06.05.1998
		EP 0839021 B1	23.01.2002
		WO 1997-002802 A1	30.01.1997

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 8/24 (2006.01)	A 6 1 K 8/24	
A 6 1 K 8/34 (2006.01)	A 6 1 K 8/34	
A 6 1 K 33/16 (2006.01)	A 6 1 K 33/16	
A 6 1 K 31/055 (2006.01)	A 6 1 K 31/055	
A 6 1 K 8/81 (2006.01)	A 6 1 K 8/81	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	

- (31)優先権主張番号 61/027,435  
 (32)優先日 平成20年2月8日(2008.2.8)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/027,441  
 (32)優先日 平成20年2月9日(2008.2.9)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/027,442  
 (32)優先日 平成20年2月9日(2008.2.9)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

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

- (74)代理人 100096013  
 弁理士 富田 博行  
 (74)代理人 100107386  
 弁理士 泉谷 玲子  
 (72)発明者 コーリ, ラジニッシュ  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08844, ヒルズボロ, ジョシュア・ドライブ 15  
 (72)発明者 ロビンソン, リチャード  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08502, ベルミード, ケッチャム・ロード 51  
 (72)発明者 サリヴァン, リチャード  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州07716, アトランティック・ハイランズ, プリタニー・コート 29  
 (72)発明者 カミンズ, ダイアン  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州07039, リヴィングストン, ピンガンプトン・レイン 501

Fターム(参考) 4C083 AB271 AB331 AB471 AB472 AC581 AC582 AC791 AC792 AC811 AC812  
 AD091 AD092 BB05 BB33 CC41 DD22 EE03 EE07 EE31  
 4C086 AA01 HA24 MA02 MA03 MA05 MA27 MA57 NA14 ZA67  
 4C206 AA01 CA28 FA53 MA02 MA03 MA05 MA29 MA47 MA77 NA05  
 NA14 ZA67