(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-506965
(P2025-506965A)
(43)公表日　令和7年3月13日(2025.3.13)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*8/67 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/67	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*9/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/06	４Ｃ０８３
Ａ６１Ｐ	*1/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/02	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｑ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｑ	11/00	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*8/23 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/23	

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全28頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-552188(P2024-552188)
(86)(22)出願日　令和5年3月2日(2023.3.2)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月29日(2024.10.29)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/055265
(87)国際公開番号　WO2023/166108
(87)国際公開日　令和5年9月7日(2023.9.7)
(31)優先権主張番号　102022000003869
(32)優先日　令和4年3月2日(2022.3.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
イタリア(IT)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524325133
カステラッチオ、レスティトゥータ
イタリア共和国　２１０４７　サロンノ、ヴィア　トレント、３４
(74)代理人　110000855
弁理士法人浅村特許事務所
(72)発明者　カステラッチオ、レスティトゥータ
イタリア共和国　２１０４７　サロンノ、ヴィア　トレント、３４

Ｆターム（参考）　4C076　AA09 BB23 CC16 CC44 EE16 FF67
4C083　AB351 AB352 AB361 AB362 AC661 AC662 AC741 AC742
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　口腔ケア製品

(57)【要約】
本発明は、クロルヘキシジンで処置された患者の歯表面、歯粘膜、歯科修復物、または歯科修復物の色素沈着を打ち消す際のアルカリまたはアルカリ土類金属のメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸の効果を高めるためのＮ－アセチルシステインの使用、ならびにクロルヘキシジン、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩、アスコルビン酸、およびＮ－アセチルシステインを含む口腔ケア製品に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
クロルヘキシジン処置を受けている患者におけるクロルヘキシジンの副作用を処置する方法に使用するためのＮ－アセチルシステインであって、前記副作用が、前記患者の歯表面、歯粘膜、歯科修復物、または歯科補綴物の色素沈着を含み、前記Ｎ－アセチルシステインが、歯表面、歯粘膜、歯科修復物、または歯科補綴物の前記色素沈着を打ち消す際にアルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸の効果を増加させる、Ｎ－アセチルシステイン。
【請求項２】
クロルヘキシジンと、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩と、アスコルビン酸と、Ｎ－アセチルシステインとを含む口腔ケア製品。
【請求項３】
前記クロルヘキシジンが、塩または錯体の形態である、請求項２に記載の口腔ケア製品。
【請求項４】
ナトリウムＤＮＡを含む、請求項２または３に記載の口腔ケア製品。
【請求項５】
洗口剤、歯周ゲル、および練り歯磨きからなる群より選択される、請求項２～４のいずれか１項に記載の口腔ケア製品。
【請求項６】
前記製品が洗口剤であり、クロルヘキシジンの量が、洗口剤の総体積に対して０．０１重量％～０．３０重量％の範囲である、請求項５に記載の口腔ケア製品。
【請求項７】
前記製品が洗口剤であり、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩の量が、洗口剤の総体積に対して０．１％～０．５％の範囲である、請求項５または６に記載の口腔ケア製品。
【請求項８】
前記製品が洗口剤であり、アスコルビン酸の量が、洗口剤の総体積に対して０．１重量％～１．０重量％の範囲である、請求項５～７のいずれか一項に記載の口腔ケア製品。
【請求項９】
前記製品が洗口剤であり、Ｎ－アセチルシステインの量が、洗口剤の総体積に対して０．０１重量％～１．０重量％の範囲である、請求項５～８のいずれか一項に記載の口腔ケア製品。
【請求項１０】
前記製品が、洗口剤の総体積に対して、０．０１重量％～０．３０重量％のクロルヘキシジン、０．１重量％～０．５重量％のアルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩、０．１重量％～１．０重量％のアスコルビン酸、０．０１重量％～１．０重量％のＮ－アセチルシステイン、０．０１重量％～０．２重量％のナトリウムＤＮＡ、０．０５重量％～１重量％の少なくとも１つのポリビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体を含む洗口剤である、請求項５～９のいずれか一項に記載の口腔ケア製品。
【請求項１１】
前記製品が、歯周ゲルであり、歯周ゲルの総体積に対して０．５重量％～１．０重量％のクロルヘキシジンを含む歯周ゲルである、請求項５に記載の口腔ケア製品。
【請求項１２】
前記製品が歯周ゲルであり、Ｎ－アセチルシステインの量が、歯周ゲルの総体積に対して０．０１重量％～１．０重量％の範囲である、請求項５または１１に記載の口腔ケア製品。
【請求項１３】
前記製品が、練り歯磨きであり、練り歯磨きの総体積に対して０．０５重量％～０．２重量％のクロルヘキシジンを含む練り歯磨きである、請求項５に記載の口腔ケア製品。

【請求項１４】
前記製品が練り歯磨きであり、Ｎ－アセチルシステインの量が、練り歯磨きの総体積に対して０．０１重量％～１．０重量％の範囲である、請求項５または１３に記載の口腔ケア製品。
【請求項１５】
歯肉炎、歯垢および歯周炎からなる群において選択される少なくとも１つの病変の処置に使用するための、請求項２～１４のいずれかに記載の口腔ケア製品。
【請求項１６】
クロルヘキシジンによる前記処置が、請求項２～１５のいずれか一項に記載の口腔ケア製品を用いて行われる、請求項１に記載の使用するためのＮ－アセチルシステイン。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、クロルヘキシジン処置を受けている患者の歯の色素沈着を打ち消す際のアルカリまたはアルカリ土類金属のメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸の効果を高めるためのＮ－アセチルシステインの使用、ならびにクロルヘキシジン、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩、アスコルビン酸、およびＮ－アセチルシステインを含む口腔ケア製品に関する。
【背景技術】
【０００２】
化学的歯垢管理は、多くの歯科処置中ならびに通常の家庭の口腔衛生操作中の最も重要なステップの１つである。この目的のために、多くの有効成分が、主に洗口剤、練り歯磨きまたはスプレーの形態で製造され、市販されており、その中でも主にクロルヘキシジン、精油、フッ素誘導体、デルモピノールを挙げることができる。しかしながら、近年の文献から明らかになったデータから、クロルヘキシジンは、今日でも化学的プラーク管理において最も効果的な製品であり、そのため、参照の有効成分として正しく定義されている。
【０００３】
クロルヘキシジンは、ビスグアニドファミリーに属する分子であり、化学的なプラークおよび歯肉炎の管理における顕著な活性で知られている。異なる細菌種の固有の特徴に関連しているが、実際には、低濃度で使用した場合には静菌型作用を有するが、高濃度で使用した場合にはほとんど殺菌効果を有することが知られている。クロルヘキシジンは、細菌細胞壁のレベルで存在するアニオン性基（ホスファート、スルファート、カルボキシル基）との化学結合を確立し、したがって細胞透過性の著しい増加および浸透圧バランスの変化を誘導する能力のおかげで、それ自体の消毒効果を発現する。
【０００４】
そのカチオン特性のために、クロルヘキシジンは、以下に結合することも知られている。
・口腔粘膜、
・エナメル質ハイドロキシアパタイト、
・歯表面に存在する二次フィルム、
・唾液タンパク質、および
・細菌および細菌起源の細胞多糖類。
【０００５】
これらの経口構造体に結合すると、クロルヘキシジンは、微生物に対して有効濃度を約８～１８時間維持しながらゆっくりと放出され得る。有効成分がその投与後数時間でも有効濃度のままであることを可能にするこの効果は、持続性と呼ばれ、この有効成分の強度を表す。
【０００６】
薬理活性に関してクロルヘキシジンの多くの利点にもかかわらず、この活性成分は、い

くつかの厄介な副作用を有することも知られている。主に知られている副作用の中で、最も一般的なものは確かに、歯の表面および粘膜、特に樹脂性修復物または補綴製品に生じる褐色がかった色素沈着によって表され、したがってその長期使用が制限される。特に、顔料とヒドロキシアパタイトとの結合は、色素分子のアニオン性基とクロルヘキシジンのカチオン性基との相互作用によって媒介されると考えられ、それらが結合すると、単純なブラッシングによって除去するのが非常に困難な褐色がかった膜が形成される。

【０００７】

この副作用は、主にクロルヘキシジンの長期使用後に、特により高いクロルヘキシジン濃度（一部の経口ゲルでは０．２％またはさらに１％）を有する製剤で生じる。

【０００８】

クロルヘキシジンを含む口腔ケア製品のこの副作用を打ち消す目的を有する着色防止添加剤が知られている。これらの添加剤の中でも、アスコルビン酸およびメタ重亜硫酸ナトリウムで構成されるＡＤＳシステムは、クロルヘキシジンの消毒効果を損なうことなく、歯の色素形成をより少なくできることが知られている（Ｃｏｒｔｅｌｌｉｎｉ Ｐ、Ｌａｂｒｉｏｌａ Ａ、Ｚａｍｂｅｌｌｉ Ｒ、Ｐｉｎｉ Ｐｒａｔｏ ＧＰ、Ｎｉｅｒｉ Ｍ、Ｔｏｎｅｔｔｉ Ｍ：歯周皮弁手術後の変色防止システムを備えたクロルヘキシジン：交差無作為化三重盲検臨床試験（Ｃｈｌｏｒｈｅｘｉｄｉｎｅ ｗｉｔｈ ａｎ ａｎｔｉ－ｄｉｓｃｏｌｏｒａｔｉｏｎ ｓｙｓｔｅｍ ａｆｔｅｒ ｐｅｒｉｏｄｏｎｔａｌ ｆｌａｐ ｓｕｒｇｅｒｙ：ａ ｃｒｏｓｓ－ｏｖｅｒ，ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ，ｔｒｉｐｌｅ－ｂｌｉｎｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｔｒｉａｌ．）Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｅｒｉｏｄｏｎｔｏｌｏｇｙ．３５，７：６１４．２００）。

【０００９】

本出願人は、アスコルビン酸およびメタ重亜硫酸ナトリウムで構成されるＡＤＳシステムが、クロルヘキシジン処置を受けている患者の表面、粘膜、修復物、および歯科補綴製品の色素沈着を打ち消す際に、その消毒効力を損なうことなく、明白で認識可能な効力を示すが、特に長期処置のために、ＡＤＳシステムの色素沈着防止効果を高める必要が依然としてあることを見出した。

【発明の概要】

【００１０】

したがって、本発明の目的は、クロルヘキシジン処置を受けている患者の表面、粘膜、修復物、および歯科補綴製品の色素沈着（または着色）を打ち消す際のアルカリまたはアルカリ土類金属のメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸の効果を、特に長期処置のために、クロルヘキシジン自体の消毒効力を損なうことなく、改善および増強することである。

【００１１】

本発明によれば、本出願人は、意外なことに、この結果が、アルカリまたはアルカリ土類金属のメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸と組み合わせて、Ｎ－アセチルシステインを使用することによって可能になることを見出した。Ｎ－アセチルシステインは、クロルヘキシジン処置を受けている患者の表面、粘膜、修復物、および歯科補綴製品の色素沈着を打ち消す際に、アルカリまたはアルカリ土類金属のメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸の効果を高められることが示されている。

【００１２】

したがって、本発明は、その第１の態様では、クロルヘキシジン処置を受けている患者におけるクロルヘキシジンの副作用を処置する方法に使用するためのＮ－アセチルシステインに関し、前記副作用は、前記患者の歯表面、歯粘膜、歯科修復物、または歯科補綴物の色素沈着を含み、前記Ｎ－アセチルシステインは、歯表面、歯粘膜、歯科修復物、または歯科補綴物の前記色素沈着を打ち消す際にアルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸の効果を増加させる。

【００１３】

意外なことに、Ｎ－アセチルシステインとアルカリまたはアルカリ土類金属のメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸との会合は、クロルヘキシジン自体の消毒効果を損なうこと

なく、長期間の処置に対してさえ、クロルヘキシジンによる表面、粘膜、修復物、および歯科補綴製品の色素沈着／着色の対比効果を増加させることが見出された。

【００１４】

したがって、Ｎ－アセチルシステイン、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩、ならびにアスコルビン酸およびクロルヘキシジンの特定の組み合わせのおかげで、ＡＤＳシステムに基づく口腔ケア製品の特性を改善することができる様々な特性を有するため、その適用可能性を拡大する口腔ケア製品を提供することが可能である。

【００１５】

したがって、さらなる態様では、本発明はまた、クロルヘキシジンと、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩と、アスコルビン酸と、Ｎ－アセチルシステインとを含む口腔ケア製品に関する。

【００１６】

Ｎ－アセチルシステイン、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩、およびアスコルビン酸の存在のおかげで、クロルヘキシジンに基づく本発明による製品は、表面、粘膜、修復物、および歯科補綴製品の色素沈着を伴う前記活性成分の長期使用の副作用を生じることなく、または強く制限することなく、口腔の病状、特に歯垢の病状に対して有効である。

【００１７】

したがって、そのさらなる態様では、本発明は、クロルヘキシジン、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩、アスコルビン酸、およびＮ－アセチルシステインを含む口腔ケア製品であって、それを必要とする患者の歯垢の処置に使用するための口腔ケア製品に関する。

【００１８】

本出願人は、実際に、クロルヘキシジンによるプラーク防止処置を受けている患者における表面、粘膜、修復物、および歯科補綴製品の色素沈着を打ち消す際のアルカリまたはアルカリ土類金属のメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸の効果を改善および増強することによる、本発明のＮ－アセチルシステインの使用が、前記口腔ケア製品の特定の価値の革新的な態様を構成することを見出した。

【００１９】

図中、以下の通りである。

【図面の簡単な説明】

【００２０】

【図１】図１は、例１による製品Ａ、ＢおよびＣを使用した群の７日間および１４日間のプラーク指数（ＰＩ）試験結果を示す。

【図２】図２は、例１による製品Ａ、ＢおよびＣを使用した群の７日間および１４日間の歯肉指数（ＧＩ）試験の結果を示す。

【図３】図３は、例１による製品Ａ、ＢおよびＣを使用した群の７日間および１４日間の着色指数（ＳＩ）試験の結果を示す。

【図４】図４は、例２による製品Ｄ、ＥおよびＦを使用した群の７日間および１４日間のプラーク指数（ＰＩ）試験結果を示す。

【図５】図５は、例２による製品Ｄ、ＥおよびＦを使用した群の７日間および１４日間の歯肉指数（ＧＩ）試験の結果を示す。

【図６】図６は、例２による製品Ｄ、ＥおよびＦを使用した群の７日間および１４日間の着色指数（ＳＩ）試験結果を示す。

【図７】図７は、例３による製品Ａ、ＢおよびＣを使用した群の７日間および１４日間のプラーク指数（ＰＩ）試験結果を示す。

【図８】図８は、例３による製品Ａ、ＢおよびＣを使用した群の７日間および１４日間の歯肉指数（ＧＩ）試験の結果を示す。

【図９】図９は、例３による製品Ａ、ＢおよびＣを使用した群の７日間および１４日間の

着色指数（ＳＩ）試験の結果を示す。３つの群は異なる傾向を示す。１４日目の従来の洗口剤によって引き起こされる色素沈着は、ＡＤＳ洗口剤の倍を超える。ＡＤＳ洗口剤は、Ｔ＝７日およびＴ＝１４日の両方で統計学的に有意な「管理」洗口剤（ＣＨＸ、Ｃ群）との有意差を示す。Ｂ群（ＣＨＸ－ＡＤＳ－ＮＡＣ）は、Ｔ＝１４日でＡ群（ＣＨＸ－ＡＤＳ）よりも有意に低いＳＩ値も示す。

【発明を実施するための形態】

【００２１】

本発明は、その第１の態様では、クロルヘキシジン処置を受けている患者にクロルヘキシジンの副作用を処置する方法におけるＮ－アセチルシステインの使用に関し、前記副作用は、前記患者の歯表面、歯粘膜、歯科修復物、または歯科補綴物の色素沈着を含み、前記Ｎ－アセチルシステインは、歯表面、歯粘膜、歯科修復物、または歯科補綴物の前記色素沈着を打ち消す際にアルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸の効果を増加させる。

【００２２】

本出願人は、意外なことに、クロルヘキシジン処置を受けている患者の表面、粘膜、修復物、および歯科補綴製品の色素沈着／着色を打ち消す際に、アルカリまたはアルカリ土類金属のメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸のメタ重亜硫酸塩と組み合わせて、前記色素沈着の対比効果を高められることが示されているＮ－アセチルシステインを使用して、クロルヘキシジン自体の消毒効果を損なうことなく、アルカリまたはアルカリ土類金属のメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸の効果を改善および増強することが可能であることを実際に見出した。

【００２３】

したがって、Ｎ－アセチルシステイン、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩、ならびにアスコルビン酸およびクロルヘキシジンの特定の組み合わせのおかげで、ＡＤＳシステムに基づく口腔ケア製品の特性を改善することができる様々な特性を有するため、その適用可能性を拡大する口腔ケア製品を提供することが可能である。

【００２４】

したがって、さらなる態様では、本発明はまた、クロルヘキシジンと、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩と、アスコルビン酸と、Ｎ－アセチルシステインとを含む口腔ケア製品に関する。

【００２５】

本発明は、その態様の１つまたは複数、または以下に報告される好ましい特徴の１つまたは複数で提示することができ、これらは、適用要件に従って好ましいように互いに組み合わせることができる。

【００２６】

本明細書および添付の特許請求の範囲の文脈内で、量、パラメータ、パーセンテージなどを示す全ての数値の大きさは、他に指示しない限り、あらゆる状況において「約」という用語が先行すると見なされるべきである。さらに、数値の大きさの全ての範囲は、最大および最小の数値の全ての可能な組み合わせおよび全ての可能な中間範囲、ならびに以下に示すものを含む。

【００２７】

本発明において、表現は以下の通りである。

製品、例えば洗口剤の「総体積に対する重量％」とは、前記製品の１００ミリリットル（ｍＬ）中に存在する所与の成分のグラム単位の量を意味し、

「クロルヘキシジン」とは、他に特定しない限り、化合物１，１’－ヘキサメチレンビス［５－（ｐ－クロルフェニル）ビグアニド］、その塩またはそれらの錯体を意味する。

【００２８】

好ましくは、口腔ケア製品において、クロルヘキシジンは塩または錯体の形態である。クロルヘキシジン塩としては、例えば、ジグルコン酸クロルヘキシジンまたは二酢酸クロ

ルヘキシジンを本発明の洗口剤に用いることができる。好ましくは、本発明による口腔ケア製品は、グルコン酸クロルヘキシジンの形態でクロルヘキシジンを含む。

【００２９】

好ましくは、口腔ケア製品はナトリウムＤＮＡをさらに含む。本発明における「ナトリウムＤＮＡ」とは、デオキシリボ核酸のナトリウム塩を意味し、例えば、雄チョウザメの生殖腺組織から天然のデオキシリボ核酸を抽出し、続いて精製し、解重合し、ナトリウムイオンで中和することによって得ることができる。

【００３０】

本発明の目的に適したナトリウムＤＮＡは市販されており、例えば、Ｋａｌｉｎａｔ ＡＷ粉末（Ｋａｌｉｃｈｅｍ）という名称で販売されているものである。前記量のナトリウムＤＮＡは、実際に、口腔粘膜に及ぼすクロルヘキシジンの刺激作用を打ち消すために最適であることが証明されており、これにより、口腔粘膜に及ぼす保護作用および可能性のある口腔創傷に及ぼす治癒作用が発揮され、したがって、口腔粘膜自体の正しい栄養作用も促進される。

【００３１】

その好ましい実施形態では、前記口腔ケア製品は、洗口剤、歯周ゲル、および練り歯磨きからなる群から選択される。

【００３２】

したがって、その第１の好ましい実施形態では、本発明による口腔ケア製品は洗口剤である。

【００３３】

好ましくは、前記洗口剤は、洗口剤の総体積に対して、０．０１重量％～０．３０重量％、より好ましくは０．０５重量％～０．３０重量％、さらにより好ましくは０．０９重量％～０．２０重量％の範囲の量のクロルヘキシジンを含む。

【００３４】

本発明による洗口剤はまた、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩を含む。

【００３５】

アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩の存在は、クロルヘキシジンの副作用である歯の暗色の色素沈着の欠点を打ち消す。

【００３６】

好ましくは、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩は、メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カルシウムからなる群から選択される。より好ましくは、本発明による洗口剤はメタ重亜硫酸ナトリウムを含む。

【００３７】

好ましくは、本発明による洗口剤において、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩の量は、洗口剤の総体積に対して０．１重量％～０．５重量％、より好ましくは０．１５重量％～０．３重量％の範囲である。

【００３８】

本発明による洗口剤は、アスコルビン酸をさらに含む。

【００３９】

好ましくは、本発明による洗口剤において、アスコルビン酸の量は、洗口剤の総体積に対して０．１重量％～１．０重量％の範囲である。

【００４０】

アスコルビン酸の存在はまた、クロルヘキシジンの副作用である歯の暗色の色素沈着の欠点を打ち消す。

【００４１】

好ましくは、本発明による洗口剤は、アスコルビン酸およびアルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩、さらにより好ましくは、洗口剤の総体積に対して、０．１重量％～０．５重量％のアルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つ

のメタ重亜硫酸塩、および０．１重量％～１．０重量％のアスコルビン酸を含む。
【００４２】
これらの量の成分の前記組み合わせは、歯への濃い色素沈着のクロルヘキシジンの副作用を打ち消すのに特に有効であることが既に証明されており、ＡＤＳシステムの基礎である。
【００４３】
本発明による洗口剤は、Ｎ－アセチルシステインをさらに含む。
【００４４】
実験の部でも実証されるように、Ｎ－アセチルシステインは、クロルヘキシジン処置を受けている患者の表面、粘膜、修復物、および歯科補綴製品の褐色色素沈着の欠点を打ち消す際に、アルカリまたはアルカリ土類金属のメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸の効果を高められることが示されている。
【００４５】
好ましくは、本発明による洗口剤において、Ｎ－アセチルシステインの量は、洗口剤の総体積に対して０．０１重量％～１．０重量％、より好ましくは０．２重量％～０．７重量％の範囲である。
【００４６】
上述の成分に加えて、本発明による洗口剤は、好ましくは三塩基性クエン酸ナトリウムを含む。
【００４７】
好ましくは、本発明による洗口剤において、三塩基性クエン酸ナトリウムの量は、洗口剤の総体積に対して０．８重量％～２．０重量％、より好ましくは０．８重量％～１．２重量％の範囲である。
【００４８】
前記量の三塩基性クエン酸ナトリウムの存在は、洗口剤のｐＨをその使用のための最適値に調節することを有利に可能にする。
【００４９】
好ましい実施形態では、本発明による洗口剤は、アスコルビン酸および三塩基性クエン酸ナトリウムを含む。より好ましくは、本発明による洗口剤は、洗口剤中のアスコルビン酸の総体積に対して０．１重量％～１重量％および三塩基性クエン酸ナトリウム腔洗浄剤の総体積に対して０．８重量％～２．０重量％を含む。
【００５０】
実際、意外なことに、アスコルビン酸と三塩基性クエン酸ナトリウムとの前記組み合わせが、本発明による洗口剤の製剤の安定化を可能にすることが発見された。
【００５１】
好ましくは、本発明による洗口剤は、少なくとも１つのポリビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体を含む。本発明の目的に適したポリビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体は市販されており、例えば、Ｌｕｖｉｓｋｏｌ（登録商標）（ＢＡＳＦ　ＳＥ）の名称で市販されているものである。
【００５２】
少なくとも１つのポリビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体は、本発明による洗口剤において膜形成およびプラーク防止作用を有利に発揮する。
【００５３】
好ましくは、本発明による洗口剤において、少なくとも１つのポリビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体の量は、洗口剤の総体積に対して０．０５重量％～１重量％、より好ましくは０．３重量％～１重量％の範囲である。
【００５４】
好ましくは、前記洗口剤はナトリウムＤＮＡも含む。
【００５５】
ナトリウムＤＮＡは、有利には、口腔粘膜に保護および治癒の効果を発揮し、クロルヘ

キシジン系の口腔ケア製品の長期使用の副作用の一部をさらに制限し、これには、空胞化、細胞核の変性、および細胞間空間の拡大を含む細胞構造の変化が含まれる。

【００５６】

好ましくは、洗口剤において、ナトリウムＤＮＡの量は、洗口剤の総体積に対して０．０１重量％～０．２重量％、より好ましくは０．０５重量％～０．１重量％の範囲である。

【００５７】

その好ましい実施形態では、本発明による口腔ケア製品は、洗口剤の総体積に対して、０．０１重量％～０．３０重量％のクロルヘキシジン、０．１重量％～０．５重量％の少なくとも１種のアルカリまたはアルカリ土類金属のメタ重亜硫酸塩、０．１重量％～１．０重量％のアスコルビン酸、０．０１重量％～１．０重量％、より好ましくは０．２重量％～０．７重量％、Ｎ－アセチルシステイン、０．０１重量％～０．２重量％、より好ましくは０．０１重量％～０．１重量％のナトリウムＤＮＡ、０．０５重量％～１重量％、より好ましくは０．３重量％～１重量％の少なくとも１種のポリビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体を含む洗口剤である。

【００５８】

本発明による洗口剤は、口腔衛生溶液について当技術分野で公知の他の可能な成分の１つ以上を含有し得る。

【００５９】

特に、本発明による洗口剤は、甘味料、香味料、湿潤剤、保存剤、乳化剤、ｐＨ調整剤、食品着色料からなる群から選択される１つ以上の添加剤をさらに含み得る。

【００６０】

甘味料として、本発明による洗口剤は、例えば、キシリトール、ナトリウムサッカリナート、アセスルファムカリウム、スクラロース、ステビア抽出物を含み得る。

【００６１】

香味料として、本発明による洗口剤は、例えば、ペパーミント、メントール、アネトール、メンタ・ビリディス（ｍｅｎｔｈａ　ｖｉｒｉｄｉｓ）、シナモン、クローブ、ユーカリプトールを含み得る。

【００６２】

湿潤剤として、本発明による洗口剤は、例えば、プロピレングリコール、ソルビトール、グリセリンを含み得る。

【００６３】

保存剤として、本発明による洗口剤は、例えば、安息香酸ナトリウム、メチルイソチアゾリノンを含み得る。

【００６４】

可溶化界面活性剤として、本発明による洗口剤は、例えば、水添ヒマシ油Ｐｅｇ　４０、ポロキサマー４０７を含み得る。

【００６５】

ｐＨ調整剤として、本発明による洗口剤は、例えば、クエン酸ナトリウム、クエン酸を含み得る。

【００６６】

着色料として、本発明による洗口剤は、例えば、ＣＩ　１９１４０、ＣＩＵ　４２０９０、ＣＩ　１７２００を含み得る。

【００６７】

本発明による洗口剤は、好適な溶媒、好ましくは水の溶液または懸濁液の形態で既知の方法で簡便に調製される。

【００６８】

好ましい実施形態によれば、本発明による洗口剤は、以下の成分を含む。

１．水

２．キシリトール

３．プロピレングリコール
４．水添ヒマシ油ＰＥＧ　４０
５．酢酸ナトリウム
６．アスコルビン酸
７．クロルヘキシジンジグルコナート
８．ポリビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体
９．Ｎ－アセチルシステイン
１０．ナトリウムＤＮＡ
１１．香味料
１２．ポロキサマー４０７
１３．メタ重亜硫酸ナトリウム
１４．水酸化ナトリウム
１５．安息香酸ナトリウム
１６．酢酸

【００６９】

さらに好ましい実施形態によれば、本発明による洗口剤は、以下の成分を含む。
１．水
２．キシリトール
３．プロピレングリコール
４．水添ヒマシ油ＰＥＧ　４０
５．アスコルビン酸
６．クロルヘキシジンジグルコナート
７．ポリビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体
８．Ｎ－アセチルシステイン
９．ナトリウムＤＮＡ
１０．香味料
１１．ポロキサマー４０７
１２．メタ重亜硫酸ナトリウム
１３．クエン酸ナトリウム
１４．クエン酸
１５．Ｃ．Ｉ．４２０９０
１６．Ｃ．Ｉ．１７２００

【００７０】

さらに好ましい実施形態では、本発明による口腔ケア製品は歯周ゲルである。

【００７１】

好ましい実施形態によれば、本発明による歯周ゲルは、以下の成分を含む。
１．水
２．プロピレングリコール
３．ヒドロキシエチルセルロース
４．ポリビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体
５．水添ヒマシ油ＰＥＧ　４０
６．クロルヘキシジンジグルコナート
７．Ｎ－アセチルシステイン
８．酢酸ナトリウム
９．ナトリウムＤＮＡ
１０．メントール
１１．ペパーミント油
１２．酢酸
１３．メタ重亜硫酸ナトリウム
１４．アスコルビン酸

【００７２】
好ましくは、本発明による歯周ゲルは、歯周ゲルの総体積に対して０．５重量％～１．０重量％のクロルヘキシジンを含む。
【００７３】
好ましくは、本発明による歯周ゲルは、歯周ゲルの総体積に対して０．０１重量％～１．０重量％、より好ましくは０．２重量％～０．７重量％のＮ－アセチルシステインを含む。
【００７４】
好ましくは、本発明による歯周ゲルは、歯周ゲルの総重量に対して、さらにより好ましくは最大で０．３重量％、より好ましくは０．０１重量％～０．３重量％の量のナトリウムＤＮＡを含む。
【００７５】
本発明による洗口剤に関して既に述べたように、ナトリウムＤＮＡは、有利には、口腔粘膜に対して保護および治癒の効果を発揮し、空胞化、細胞核の変性、および細胞間空間の拡大を含む細胞構造の変化を含む、クロルヘキシジン系口腔ケア製品の長期使用の副作用の一部をさらに制限する。
【００７６】
さらに好ましい実施形態では、本発明による口腔ケア製品は練り歯磨きである。
【００７７】
好ましい実施形態によれば、本発明による練り歯磨きは、以下の成分を含む。
１．ソルビトール
２．水
３．シリカ（含水シリカ）
４．グリセロール
５．キシリトール
６．コカミドプロピルベタイン
７．ポリビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体
８．水添ヒマシ油ＰＥＧ　４０
９．Ｎ－アセチルシステイン
１０．香味料
１１．クロルヘキシジンジグルコナート
１２．カルボキシメチルセルロース
１３．アスコルビン酸
１４．メタ重亜硫酸ナトリウム
１５．ナトリウムＤＮＡ
１６．サッカリンナトリウム
１７．安息香酸ナトリウム
１８．クエン酸ナトリウム
【００７８】
好ましくは、本発明による練り歯磨きは、練り歯磨きの総体積に対して０．０５重量％～０．２重量％のクロルヘキシジンを含む。
【００７９】
好ましくは、本発明による練り歯磨きは、アスコルビン酸およびアルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩、さらにより好ましくは、練り歯磨きの総体積に対して、０．１重量％～０．５重量％のアルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩、および０．１重量％～１．０重量％のアスコルビン酸を含む。
【００８０】
本発明による洗口剤および歯周ゲルに関して既に述べたように、成分の前記組み合わせは、歯に及ぼす暗色の色素沈着のクロルヘキシジンの副作用を打ち消すのに既に特に有効

であり、ＡＤＳシステムの基礎である。

【００８１】

好ましくは、本発明による練り歯磨きは、練り歯磨きの総体積に対して０．０１重量％～１．０重量％、より好ましくは０．２重量％～０．７重量％のＮ－アセチルシステインを含む。

【００８２】

好ましくは、少なくとも１種の無機フッ化物が、任意で本発明による練り歯磨き中に存在し得る。

【００８３】

好ましくは、本発明の練り歯磨きにおいて、ナトリウムＤＮＡの量は、練り歯磨きの総体積に対して０．０１重量％～０．０５重量％の範囲である。

【００８４】

本発明による洗口剤に関して既に述べたように、ナトリウムＤＮＡは、有利には、口腔粘膜に対して保護および治癒の効果を発揮し、空胞化、細胞核の変性、および細胞間空間の拡大を含む細胞構造の変化を含む、クロルヘキシジン系口腔ケア製品の長期使用の副作用の一部をさらに制限する。

【００８５】

Ｎ－アセチルシステイン、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩、およびアスコルビン酸の存在のおかげで、クロルヘキシジンに基づく本発明による製品は、表面、粘膜、修復物、および歯科補綴製品の色素沈着を伴う前記活性成分の長期使用の副作用を生じることなく、または強く制限することなく、口腔の病状、特に歯垢の病状に対して有効である。

【００８６】

したがって、そのさらなる態様では、本発明は、クロルヘキシジン、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩、アスコルビン酸、およびＮ－アセチルシステインを含む口腔ケア製品であって、それを必要とする患者の歯垢の処置に使用するための口腔ケア製品に関する。

【００８７】

本出願人は、実際に、クロルヘキシジンによるプラーク防止処置を受けている患者における表面、粘膜、修復物、および歯科補綴製品の色素沈着を打ち消す際のアルカリまたはアルカリ土類金属のメタ重亜硫酸塩およびアスコルビン酸の効果を改善および増強することによる、本発明のＮ－アセチルシステインの使用が、前記口腔ケア製品の特定の価値の革新的な態様を構成することを見出した。

【００８８】

したがって、その好ましい態様では、本発明は、本発明の第１の態様によるクロルヘキシジン処置を受けている患者におけるＮ－アセチルシステインの使用に関し、前記クロルヘキシジン処置は本発明による口腔ケア製品を用いて実施される。

【００８９】

実験の部

ここで、例示的かつ非限定的な目的のために理解されるように、本発明をそのいくつかの例によって説明する。

【００９０】

例１

研究目標

この研究の目的は、０．０１重量％のナトリウムＤＮＡおよび色素沈着防止ＡＤＳシステム（０．５重量％のメタ重亜硫酸ナトリウム、０．５重量％のアスコルビン酸）を含有する０．２％クロルヘキシジン洗口剤の有効性を評価し、それを同じ組成を有するが追加の０．５重量％のＮ－アセチルシステインを含む洗口剤と比較することであった。対照群として、従来の洗口剤を０．２％クロルヘキシジンと共に使用したが、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、ナトリウムＤＮＡまたはＮ－アセチルシステインは使用しなか

った。
【００９１】
材料および方法
この研究では、ヘルシンキ宣言の原則に従って、１９～２９歳の１５人の男性および女性の健常ボランティアを選択した。心血管疾患、糖尿病、神経学的もしくは精神医学的症候群、または感染症などの重篤な全身性疾患を有する患者は、試験に含めなかった。家庭の口腔衛生操作を正しく行うことができなかった患者、４mmを超えるポケットを有する慢性歯周病に罹患している患者、歯列弓の要素が２０個未満の被験体も研究から除外した。
【００９２】
登録後、各患者について３種類のボトルを調製し、これらは完全に同一であり、不活性であり、不透明であり、容量２５０mlであり、そこに導入された。
－製品Ａ：洗口剤の総体積に対して０．５重量％のメタ重亜硫酸ナトリウム、０．５重量％のアスコルビン酸、および０．０１重量％のナトリウムＤＮＡを含有する、０．２重量％のクロルヘキシジンを含む洗口剤；
－製品Ｂ：製品Ａと同様であるが、洗口剤の総体積に対して０．５重量％のＮ－アセチルシステインが添加されている；および
製品Ｃ：洗口剤の総体積に対して０．２重量％のクロルヘキシジンを含む従来の洗口剤。
【００９３】
次いで、ボトルにニュートラルラベルを付けて、割り当てられた患者を一意に識別する英数字コードで単にマーキングした。評価のために選択されたボランティア患者または操作者が、彼らがどのタイプの洗口剤を試験しているのかを認識するのを防ぐために、読み取りキーは評価の終わりまで試験主催者によって知られないままにされた。次いで、「二重盲検」基準に従って試験を行った。
【００９４】
研究の開始前に、全ての患者は、既存の軟らかいプラークおよび硬いプラークの沈着物を除去し、分析される歯周指数を０にするために、専門的な口腔衛生セッションを受けた。
－存在するプラークの量についてのプラークインデックス（ＰＩ）（Ｌｏｅ Ｈ．，Ｓｉｌｎｅｓｓ Ｊ：Ｐｅｒｉｏｄｏｎｔａｌ ｄｉｓｅａｓｅ ｉｎ ｐｒｅｇｎａｎｃｙ．有病率および重症度（Ｐｒｅｖａｌｅｎｃｅ ａｎｄ ｓｅｖｅｒｉｔｙ）．Ａｃｔａ ｏｄｏｎｔｏｌｏｇｉｃａ Ｓｃａｎｄｉｎａｖｉｃａ．１９６３；２１：５３３－５５１）。
－歯肉指数（ＧＩ）、歯肉炎症のレベル（Ｓｉｌｎｅｓｓ Ｊ，Ｌｏｅ Ｈ：妊娠中の歯周病（Ｐｅｒｉｏｄｏｎｔａｌ ｄｉｓｅａｓｅ ｉｎ ｐｒｅｇｎａｎｃｙ．）ＩＩ．口腔衛生と歯周状態との相関（Ｃｏｒｒｅｌａｔｉｏｎ ｂｅｔｗｅｅｎ ｏｒａｌ ｈｙｇｉｅｎｅ ａｎｄ ｐｅｒｉｏｄｏｎｔａｌ ｃｏｎｄｉｔｉｏｎｓ．）Ａｃｔａ ｏｄｏｎｔｏｌｏｇｉｃａ Ｓｃａｎｄｉｎａｖｉｃａ．１９６４；２２：１２１－１３５）。
－色素沈着の程度についての着色指数（ＳＩ）（Ｌｏｂｅｎｅ ＲＲ：歯磨きを制御した歯の着色に及ぼす歯磨剤の効果（Ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ ｄｅｎｔｉｆｒｉｃｅｓ ｏｎ ｔｏｏｔｈ ｓｔａｉｎｓ ｗｉｔｈ ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｂｒｕｓｈｉｎｇ．）Ｊ．Ａｍ．Ｄｅｎｔ．Ａｓｓｏｃ．１９６８；７７：８４９－８５５，Ｓｏｓｋｏｌｎｅ Ｗ．Ａ．，Ｈｅａｓｍａｎ Ｐ．Ａ．，Ｓｔａｂｈｏｌｚ Ａ．，Ｓｍａｒｔ Ｇ．Ｊ，Ｐａｌｍｅｒ Ｍ．，Ｆｌａｓｈｎｅｒ Ｍ．，Ｎｅｗｍａｎ Ｈ．Ｎ．：歯周炎の処置におけるクロルヘキシジンの持続性局所送達：多施設研究（Ｓｕｓｔａｉｎｅｄ Ｌｏｃａｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ｃｈｌｏｒｅｘｉｄｉｎｅ ｉｎ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｐｅｒｉｏｄｏｎｔｉｔｉｓ：ａ ｍｕｌｔｉ－ｃｅｎｔｅｒ ｓｔｕｄｙ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐｅｒｉｏｄｏｎｔｏｌ １９９７；６８：３２－３８．）。

【００９５】
１５名の患者を同じ数の３つの群に分け、群Ａ（製品Ａ）、群Ｂ（製品Ｂ）または群Ｃ（製品Ｃ）に割り当て、次いで対応する製品の２つのボトルを各患者に割り当てた。
【００９６】
患者は、送達された製品を用いて１４日間のすすぎサイクルを行った。このサイクルは、１日２回実施するために、１５ｍｌの純粋な製品で１分間すすぐことを含んだ。洗口剤の使用期間中、患者は、いかなる他の口腔衛生装置もブラッシングまたは使用しなかった。最後に、患者は、すすぎの１時間未満前後に、コーヒー、茶、赤ワインまたはタバコの煙などの顔料の沈着を促すことができる物質を摂取しないように、いずれの場合も、記入される特別な形式によって日中の可能な摂取量を報告するように求められた。
【００９７】
次いで、７日後および１４日後に、ＳＩに加えて歯周パラメータＰＩおよびＧＩを測定した。
【００９８】
全てのデータは、特別なフォルダで単一の審査官によって収集され、次いで分析プログラムおよびスプレッドシートによって分析された。統計分析は、独立データについてスチューデントのＴ検定によって行われた。
【００９９】
結果
１５名の選択されたボランティア患者全てが試験を完了した。プロトコルの中断も評価セッションの遅延もなかった。患者は、患者が受けた処置サイクルの間、特に、患者が送達された適切なシートで報告するように求められた着色物質の摂取に実質的な差はなく、同様の食事レジメンを維持した。
【０１００】
実施された測定において、プラーク指数および歯肉指数の値は、全てのタイプの洗口剤で同様の傾向を示した（図１および図２）。特に、ほとんどの場合、歯表面上の進行性プラーク蓄積が強調された。歯周プローブを用いたプラークの量の評価は、実際には、第１週（ＰＩ＝０または１）ではほとんど目に見えない蓄積を示し、第２週（同様にＰＩ＝２）ではより目に見える蓄積を示した。
【０１０１】
歯肉指数の分析に関して、上記のプラーク蓄積にもかかわらず、少数の対象（ＧＩ＝１）における辺縁レベルでの柔らかい歯肉の発赤を除いて、特定の炎症性歯肉の状態は認識されなかった。
【０１０２】
これにより、製品ＡおよびＢにおけるクロルヘキシジンの消毒効果が、処置の期間を通して、有意な期間にわたって維持されることが確認された。
【０１０３】
着色指数（ＳＩ）の評価中、代わりに３種の洗口剤は、歯の色素沈着の発生において異なる結果を示した（図３）。
【０１０４】
平均値に対する分析は、対照洗口剤（製品Ｃ）を用いたものと比較して、製品ＡおよびＢを用いた処置サイクル後の歯表面の色素沈着傾向が低いことを示した。７日後に既に存在する差は、製品Ｃで処置した群と比較して、製品Ａ、Ｂで処置した群では１４日間の処置後に特に顕著であった。
【０１０５】
これに加えて、製品Ｂで処置された患者群ではいずれにしても色素沈着が少なくなる傾向が見られ、クロルヘキシジン処置を受けている患者の歯の色素沈着を打ち消す際に、Ｎ－アセチルシステインの使用により、どのようにメタ重亜硫酸ナトリウムおよびアスコルビン酸を用いたＡＤＳシステムの効果を高めることができるかを強調することができた。
【０１０６】

例２

研究目標

この研究の目的は、０．２％クロルヘキシジン洗口剤および着色防止ＡＤＳシステム（０．５重量％のメタ重亜硫酸ナトリウム、０．５重量％のアスコルビン酸）の有効性を評価し、それを同じ組成を有するが追加の０．５重量％のＮ－アセチルシステインを含む洗口剤と比較することであった。対照群として、従来の洗口剤を０．２％クロルヘキシジンと共に使用したが、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、またはＮ－アセチルシステインは使用しなかった。

【０１０７】

材料および方法

この研究では、ヘルシンキ宣言の原則に従って、２１～３３歳の１８名の男性および女性の健常ボランティアを選択した。心血管疾患、糖尿病、神経学的もしくは精神医学的症候群、または感染症などの重篤な全身性疾患を有する患者は、例１の研究で行われたように、試験に含めなかった。家庭の口腔衛生操作を正しく行うことができなかった患者、４ｍｍを超えるポケットを有する慢性歯周病に罹患している患者、歯列弓の要素が２０個未満の被験体も研究から除外した。

【０１０８】

登録後、各患者について３種類のボトルを調製し、これらは完全に同一であり、不活性であり、不透明であり、容量２５０ｍｌであり、そこに導入された。

－製品Ｄ：洗口剤の総体積に対して０．５重量％のメタ重亜硫酸ナトリウム、０．５重量％のアスコルビン酸を含有する、０．２重量％のクロルヘキシジンを含む洗口剤；

－製品Ｅ：製品Ｄと同様であるが、洗口剤の総体積に対して０．５重量％のＮ－アセチルシステインが添加されている；および

製品Ｆ：洗口剤の総体積に対して０．２重量％のクロルヘキシジンを含む従来の洗口剤。

【０１０９】

例１の場合と同様に、次いで、ボトルにニュートラルラベルを付けて、割り当てられた患者を一意に識別する英数字コードで単にマーキングした。評価のために選択されたボランティア患者または操作者が、彼らがどのタイプの洗口剤を試験しているのかを認識するのを防ぐために、読み取りキーは評価の終わりまで試験主催者によって知られないままにされた。次いで、「二重盲検」基準に従って試験を行った。

【０１１０】

研究の開始前に、全ての患者は、例１で使用したのと同じ方法に従って、既存の軟らかい歯垢および硬いプラーク沈着物を除去し、分析される歯周指数：プラーク指数、歯肉指数、および着色指数をゼロにするために、専門的な口腔衛生セッションを受けた。

【０１１１】

１８名の患者を同じ数の３つの群に分け、群Ｄ（製品Ｄ）、群Ｅ（製品Ｅ）または群Ｆ（製品Ｆ）に割り当て、次いで対応する製品の２つのボトルを各患者に割り当てた。

【０１１２】

患者は、送達された製品を用いて１４日間のすすぎサイクルを行った。このサイクルは、１日２回実施するために、１５ｍｌの純粋な製品で１分間すすぐことを含んだ。洗口剤の使用期間中、患者は、いかなる他の口腔衛生装置もブラッシングまたは使用しなかった。最後に、患者は、すすぎの１時間未満前後に、コーヒー、茶、赤ワインまたはタバコの煙などの顔料の沈着を促すことができる物質を摂取しないように、いずれの場合も、記入される特別な形式によって日中の可能な摂取量を報告するように求められた。

【０１１３】

次いで、７日後および１４日後に、ＳＩに加えて歯周パラメータＰＩおよびＧＩを測定した。

【０１１４】

全てのデータは、特別なフォルダで単一の審査官によって収集され、次いで分析プログ

ラムおよびスプレッドシートによって分析された。統計分析は、独立データについてスチューデントのＴ検定によって行われた。

【０１１５】

結果

１８名の選択されたボランティア患者全てが試験を完了した。プロトコルの中断も評価セッションの遅延もなかった。患者は、患者が受けた処置サイクルの間、特に、患者が送達された適切なシートで報告するように求められた着色物質の摂取に実質的な差はなく、同様の食事レジメンを維持した。

【０１１６】

実施された測定において、プラーク指数および歯肉指数の値は、全てのタイプの洗口剤で同様の傾向を示し（図４および図５）、例１でも強調されたものと完全に一致した。

【０１１７】

着色指数（ＳＩ）の評価に関しても、３種の洗口剤は、例１で得られた結果と一致する結果を示した（図６）。

【０１１８】

平均値に対する分析は、対照洗口剤（製品Ｆ）を用いたものと比較して、製品ＤおよびＥを用いた処置サイクル後の歯表面の色素沈着傾向が低いことを示した。７日後に既に存在する差異は、１４日間の処置後にさらに顕著である。

【０１１９】

これに加えて、例１で既に強調されている、製品Ｅで処置された患者群では色素沈着を発症する傾向が低いという傾向を確認することができ、クロルヘキシジン処置を受けている患者の歯の色素沈着を打ち消す際に、Ｎ－アセチルシステインの使用により、どのようにメタ重亜硫酸ナトリウムおよびアスコルビン酸を用いたＡＤＳシステムの効果を高めることができるかを強調することができた。

【０１２０】

例３

研究目標

この研究の目的は、より大きな対象群を用いて、歯の着色の発生を打ち消すように設計された０．２％クロルヘキシジン洗口剤および着色防止ＡＤＳシステム（０．５重量％のメタ重亜硫酸ナトリウム、０．５重量％のアスコルビン酸）の有効性を評価し、同じ組成を有するが追加の０．５重量％のＮ－アセチルシステインを有する革新的な洗口剤と比較することであった。対照群として、従来の洗口剤を０．２％クロルヘキシジンと共に使用したが、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、またはＮ－アセチルシステインは使用しなかった。

【０１２１】

材料および方法

ミラノのＩＲＣＣＳ　Ｇａｌｅａｚｚｉ構造で、またミラノおよびチニゼッロバルサモの２つのフリーランス歯科診療で、１９歳から３１歳の６０名の男性および女性患者がヘルシンキ宣言の原則に従って自発的に選択された。６０名の患者は、手術または抜去後の口腔衛生操作の中断、歯周療法またはインプラント療法による消毒療法を受けていた。心血管疾患、糖尿病、神経学的もしくは精神医学的症候群、または感染症などの重篤な全身病状を有し、使用される製品の成分に対するアレルギーを申告した被験体は、試験に含めなかった。家庭での口腔衛生操作を正しく行うことができなかった患者も試験から除外された。

【０１２２】

登録後、各患者について３種類のボトルを調製し、これらは完全に同一であり、不活性であり、不透明であり、容量２５０ｍｌであり、そこに導入された。

－製品Ａ：洗口剤の総体積に対して０．５重量％のメタ重亜硫酸ナトリウム、０．５重量％のアスコルビン酸、および０．０１重量％のナトリウムＤＮＡを含有する、０．２重量％のクロルヘキシジンを含む洗口剤；

－製品Ｂ：製品Ａと同様であるが、洗口剤の総体積に対して０．５重量％のＮ－アセチルシステインが添加されている；および
製品Ｃ：洗口剤の総体積に対して０．２重量％のクロルヘキシジンを含む従来の洗口剤。

【０１２３】
次いで、ボトルにニュートラルラベルを付けて、ランダム化ソフトウェア（Ｒａｎｄｏｍ　Ａｌｌｏｃａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（登録商標））に由来する、割り当てられた患者を一意に識別する英数字コードで単にマーキングした。評価のために選択されたボランティア患者または操作者が、彼らがどのタイプの洗口剤を試験しているのかを認識するのを防ぐために、読み取りキーは評価の終わりまで試験主催者によって知られないままにされた。次いで、「二重盲検」基準に従って試験を行った。

【０１２４】
研究の開始前に、全ての患者は、既存の軟らかいプラークおよび硬いプラークの沈着物を除去し、分析される歯周指数を０にするために、専門的な口腔衛生セッションを受けた。

－存在するプラークの量についてのプラーク指数（ＰＩ）。
－歯肉炎のレベルについての歯肉指数（ＧＩ）。
－色素沈着の程度についての着色指数（ＳＩ）。

【０１２５】
プラーク指数、歯肉指数および着色指数を、例１で使用したのと同じ方法に従って分析した。

【０１２６】
６０名の患者を同じ数の３つの群に分け、群Ａ（製品Ａ）、群Ｂ（製品Ｂ）または群Ｃ（製品Ｃ）に割り当て、次いで全使用期間をカバーするのに十分な対応する製品の２つのボトルを各患者に割り当てた。

【０１２７】
患者は、送達された製品を用いて１４日間のすすぎサイクルを行い、定期的に処方されたクロルヘキシジン系消毒治療を行った。このサイクルは、１日２回実施するために、１５ｍｌの純粋な製品で１分間すすぐことを含んだ。洗口剤の使用期間中、患者は、いかなる他の口腔衛生装置もブラッシングまたは使用しなかった。最後に、患者は、すすぎの１時間未満前後に、コーヒー、茶、赤ワインまたはタバコの煙などの顔料の沈着を促すことができる物質を摂取しないように、いずれの場合も、記入される特別な形式によって日中の可能な摂取量を報告するように求められた。

【０１２８】
次いで、７日後および１４日後に、ＳＩに加えて歯周パラメータＰＩおよびＧＩを測定した。１４日後、外科的治癒が回復を可能にした場合、患者は通常の衛生手順を再開した。

【０１２９】
全てのデータは、特別なデータフォルダで単一の審査官によって収集され、次いで分析プログラムおよびスプレッドシートによって分析された。統計分析は分散分析のためのＡＮＯＶＡ検定によって行った。

【０１３０】
結果
選択され、試験に含まれた６０名のボランティア患者のうち、５７名が試験を完了した。２名の患者（Ａ群に１名およびＢ群に１名）は７日間の追跡調査に現れず、１名（Ａ群）は１４日目に現れなかった。

【０１３１】
プロトコルの中断も評価セッションの遅延もなかった。患者は、患者が受けた処置サイクルの間、特に、患者が送達された適切なシートで報告するように求められた着色物質の摂取に実質的な差はなく、同様の食事レジメンを維持した。

【０１３２】
実施された測定において、プラーク指数および歯肉指数の値は、全てのタイプの洗口剤で同様の傾向を示した（図７および図８）。この知見は、１で実施および記載された以前の試験の結果を裏付けている。
【０１３３】
特に、歯表面上の進行性プラーク蓄積は、ほとんどの場合、観察期間中に強調され、外科縫合およびフラップの存在下でより顕著であった。歯周プローブを用いたプラーク量の評価は、実際には、第１週（ＰＩ＝０または１）にはほとんど目に見えない蓄積を示し、第２週（ＰＩ＝２のいくつかの対象）には歯周プローブによって現れた。しかし、ＰＩおよびＧＩに関する収集データから、３つの洗口剤製剤で統計学的に有意な差は現れなかった。
【０１３４】
プラークの存在にもかかわらず、クロルヘキシジンを含む多くの他の研究と同様に、歯肉指数を分析すると、少数の対象（ＧＩ＝１）における周縁レベルでの軽度の歯肉の発赤を除いて、３つの群において特定の歯肉の炎症状態は認識されなかった。この図（図８）はまた、例１に記載された同じ製剤についての以前の試験と一致している。
【０１３５】
しかし、着色指数（ＳＩ）の記録は、例１の以前に得られた結果と比較した場合に有意差を示し、図９に示すように、３種の洗口剤は実際に、歯の色素沈着の発生において異なる傾向を示した。
【０１３６】
平均ＳＩ値に関する分析は、実際に、ＡＤＳを含まないクロルヘキシジンを含有する対照洗口剤（製品Ｃ）と比較して、ＡＤＳシステムを備えた洗口剤（製品ＡおよびＢ）について、有効な色素沈着防止を確認し、これは７日間の観察および１４日間の観察の両方で統計学的に有意であった。
【０１３７】
実際、ＡＤＳ成分は、そのプラーク防止活性を阻害することなく、クロルヘキシジンによる消毒剤の使用に起因する歯の色素沈着を減少できることが数年間知られている。ＡＤＳシステムの作用は、使用期間中に対象によって導入された発色性物質の量によって調整することができるが、良好な食事管理および医師の処方の観察は、色素沈着防止システムと共に、実際の臨床使用の条件であっても明らかな着色防止効果を保証し得る。ＡＤＳシステムを有する２つの群（製品ＡおよびＢ）とＡＤＳシステムを有しない群（製品Ｃ）とのＳＩ測定値の差は、処置の７日目および１４日目の両方で統計学的に有意であった。意外なことに、より限られた数の対象について例１で行われた試験と比較して、この試験では、ＡＤＳ／ＮＡＣ着色防止システムを備えた洗口剤（製品Ｂ）は、わずか１４日後であってもＡ群と比較して、統計学的に有意な色素沈着の発生が少ない傾向を示した。
【０１３８】
結論
収集および分析されたものに照らして、この試験による分析に採用され（変色防止システム、ＡＤＳ（登録商標））、クロルヘキシジン洗口剤製剤に導入された着色防止システムは、文献の結果を裏付けていると主張でき（Ｖａｎ　Ｓｗａａｉｊ　ＢＷＭ，ｅｔ　ａｌ．．「変色防止システムを備えたクロルヘキシジンうがい薬は、その効力を失うことなく歯表面の変色を減少させるか？系統的レビューおよびメタ分析」（“Ｄｏｅｓ　ｃｈｌｏｒｈｅｘｉｄｉｎｅ　ｍｏｕｔｈｗａｓｈ，ｗｉｔｈ　ａｎ　ａｎｔｉ－ｄｉｓｃｏｌｏｒａｔｉｏｎ　ｓｙｓｔｅｍ，ｒｅｄｕｃｅ　ｔｏｏｔｈ　ｓｕｒｆａｃｅ　ｄｉｓｃｏｌｏｒａｔｉｏｎ　ｗｉｔｈｏｕｔ　ｌｏｓｉｎｇ　ｉｔｓ　ｅｆｆｉｃａｃｙ？Ａ　ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃ　ｒｅｖｉｅｗ　ａｎｄ　ｍｅｔａ－ａｎａｌｙｓｉｓ．”　Ｉｎｔ　Ｊ　Ｄｅｎｔ　Ｈｙｇ．２０２０　Ｆｅｂ；１８（１）：２７－４３））、クロルヘキシジンを用いた従来の洗口剤と比較した場合、歯の色素沈着の発症を打ち消すのに有効であると思われる。

【０１３９】
この研究から得られたデータから、ＡＤＳ（登録商標）着色防止システム（製品Ａ）は、歯の色素沈着の問題を完全に排除することができないようである。歯の着色は、実際には、まず処方箋への順守だけでなく、歯科治療後に医師によって示唆される行動など、複数の要因に関連する。しかしながら、着色指数値を単純に分析することによって（図９）、ＡＤＳシステムを用いた洗口剤の１４日間の使用後に得られた色素沈着の実体は、値１をはるかに下回ったままであり（色素沈着不良）、アルコールを用いたＣＨＸに対する従来の洗口剤については、値１と値２との間で安定し（明らかな色素沈着）、値２を超えてもピークがあることが観察され得る。さらに、３種の洗口剤のＳＩ値の差は、７日間および１４日間の両方の観察でＡＤＳシステムを含有するもの（製品ＡおよびＢ）の使用を支持して統計学的に有意である。

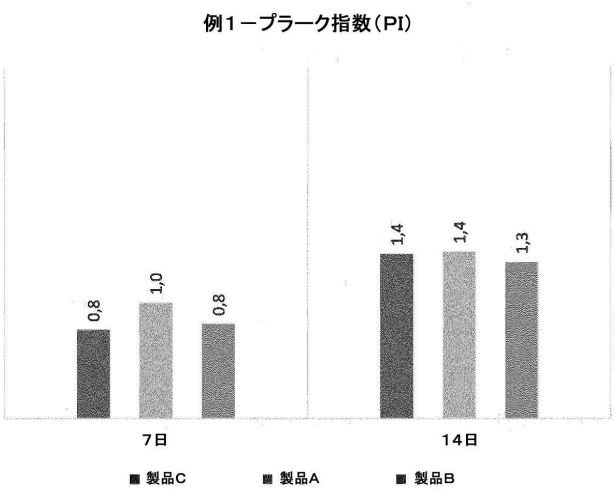
【０１４０】
ＡＤＳおよびＤＮＡシステムを用いた洗口剤（製品Ｂ）への新規なＮＡＣ成分の導入に関して、本発明によれば、クロルヘキシジンの消毒効力の維持、および並行して、７日間、とりわけ１４日間、歯の色素沈着の程度のさらなる減少を観察することができた。この試験では、洗口剤Ａ（製品Ａ：ＣＨＸ－ＡＤＳ－ＤＮＡ）と洗口剤Ｂ（製品Ｂ：ＣＨＸ－ＡＤＳ－ＤＮＡ－ＮＡＣ）との差は、１４日間の使用直後に本発明の製品Ｂ（ＣＨＸ－ＡＤＳ－ＤＮＡ－ＮＡＣ）の関連を支持して統計学的に有意であった。健常ボランティアで実施された例１は、歯の色素沈着の減少に関して、クロルヘキシジンおよびＡＤＳシステムを用いた洗口剤へのＮＡＣの添加に由来するさらなる利益を示した。

【０１４１】
一方、本例では、歯の着色の減少の差は、先に示したように、１４日間の観察後に有意であるという点まで、より明白に見える。

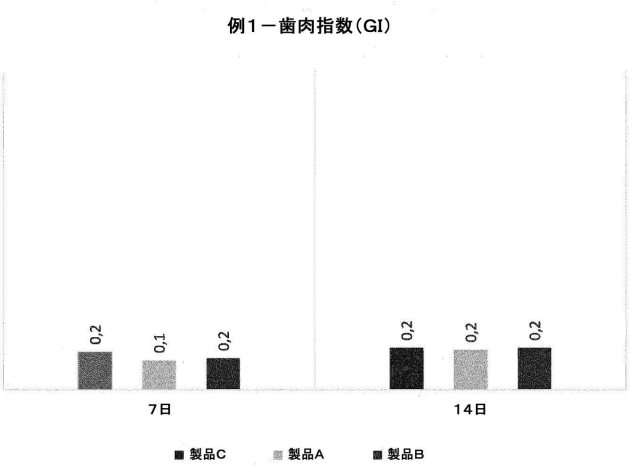
【０１４２】
例１と例３の結果のこの違いを説明するために、いくつかの仮説を定式化した。最初に、例３は、口腔衛生処置、いくつか例を挙げると、抜去、インプラント手術、歯肉手術の中断を必要とする歯科治療を実際に受けた患者に対して実施された。この場合、健常ボランティア（例１）と比較して、患者は、推奨事項を遵守する傾向がはるかに高い可能性があり、とりわけ、自分の歯を磨こうとする衝動を諦めている可能性があり、これは健常ボランティアが試験に関与している場合には実際には検証可能ではない。プラークの蓄積が大きくなり、その結果、色素原の蓄積が大きくなると、特に外科的創傷および縫合がある領域など、それを最も必要とする領域において、着色防止システムの利益が増幅され得る。含まれる既に有意な数の患者（Ａ群＝２８、Ｂ群＝２９、Ｃ群＝３０）ならびに実際に臨床的に外科的治療を受けている患者の性質（および例１のように健康なボランティアではない）がこの試験を特に興味深いものにし、文献で既に知られているＡＤＳシステムとＮ－アセチル－システイン（ＮＡＣ）との組み合わせが、患者のコンプライアンスおよび良好な治療結果の点でのさらなる利益とともに、臨床条件下でＡＤＳ単独の着色防止作用を増強し得ることが確認されるようである。

【図面】

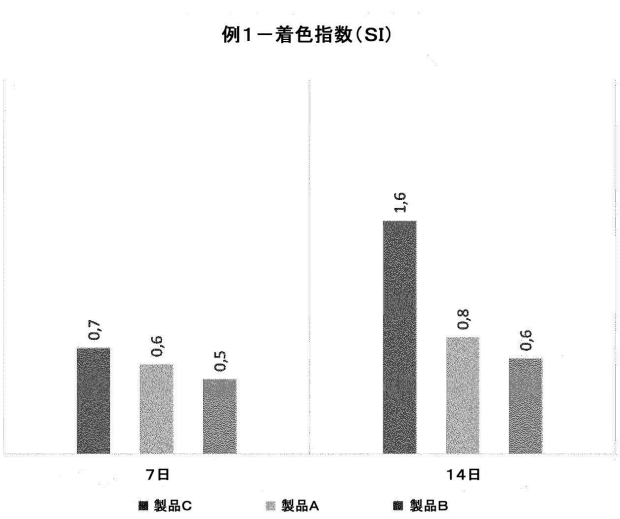
【図１】


例1－プラーク指数（PI）
0,8
1,0
0,8
1,4
1,4
1,3
7日
14日
製品C
製品A
製品B

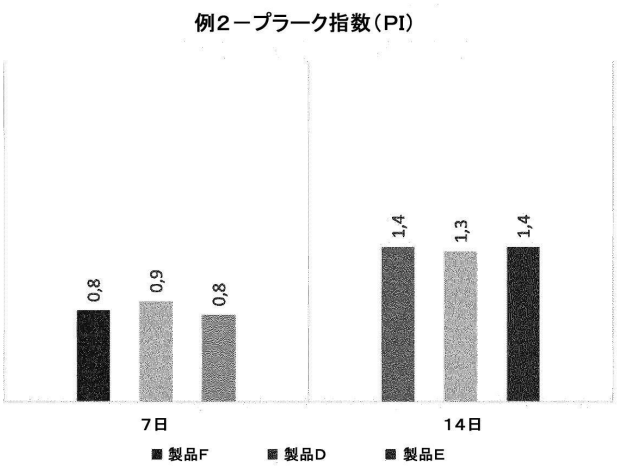
【図２】


例1－歯肉指数（GI）
0,2
0,1
0,2
0,2
0,2
0,2
7日
14日
製品C
製品A
製品B

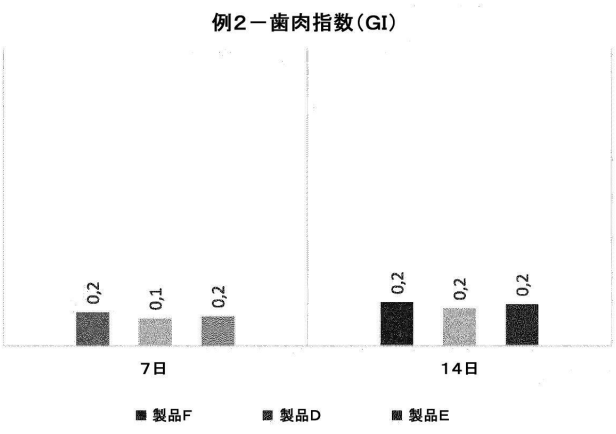
【図３】


例1－着色指数（SI）
0,7
0,6
0,5
1,6
0,8
0,6
7日
14日
製品C
製品A
製品B

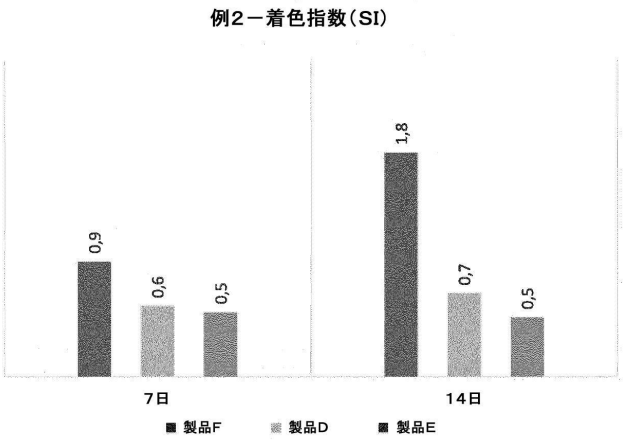
【図４】


例2－プラーク指数（PI）
0,8
0,9
0,8
1,4
1,3
1,4
7日
14日
製品F
製品D
製品E

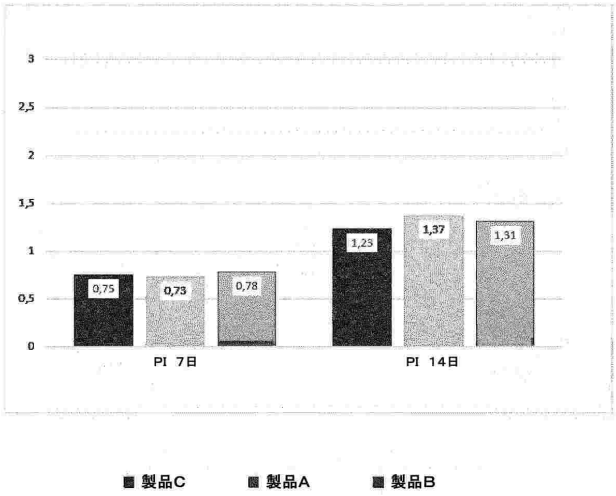
【図５】


例2－歯肉指数（GI）
0,2
0,1
0,2
0,2
0,2
0,2
7日
14日
製品F
製品D
製品E

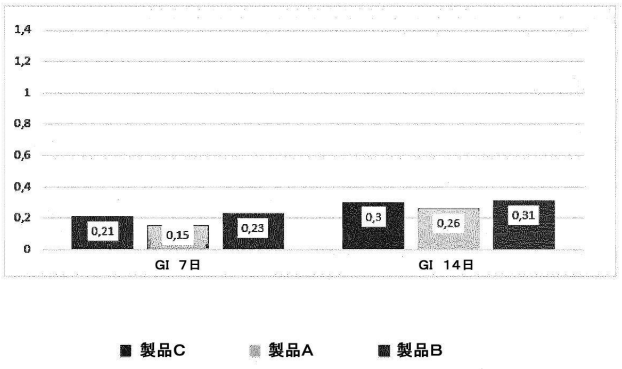
【図６】


例2－着色指数（SI）
0,9
0,6
0,5
1,8
0,7
0,5
7日
14日
製品F
製品D
製品E

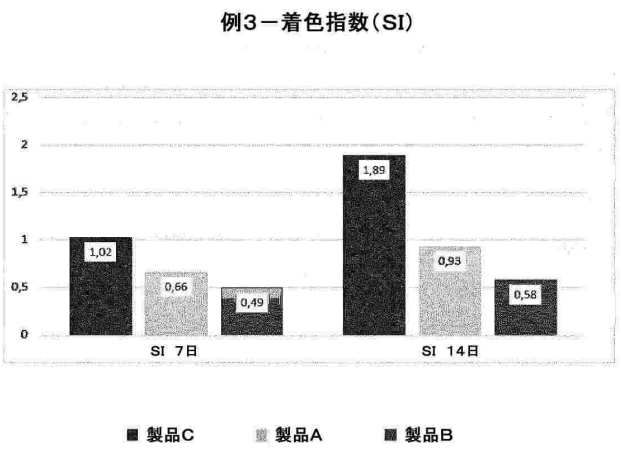
【図７】


例3－プラーク指数（PI）
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
0,75
0,73
0,78
1,25
1,37
1,31
PI 7日
PI 14日
製品C
製品A
製品B

【図８】


例3－歯肉指数（GI）
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0,21
0,15
0,23
0,3
0,26
0,31
GI 7日
GI 14日
製品C
製品A
製品B

【図９】


例3－着色指数（SI）
2,5
2
1,5
1
0,5
0
1,02
0,66
0,49
1,89
0,93
0,58
SI 7日
SI 14日
製品C
製品A
製品B

【手続補正書】
【提出日】令和5年12月22日(2023.12.22)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
クロルヘキシジンと、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩と、アスコルビン酸と、Ｎ－アセチルシステインとを含む口腔ケア製品。
【請求項２】
前記クロルヘキシジンが、塩または錯体の形態である、請求項１に記載の口腔ケア製品。
【請求項３】
ナトリウムＤＮＡを含む、請求項１または２に記載の口腔ケア製品。
【請求項４】
洗口剤、歯周ゲル、および練り歯磨きからなる群より選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載の口腔ケア製品。
【請求項５】
前記製品が洗口剤であり、クロルヘキシジンの量が、洗口剤の総体積に対して０．０１重量％～０．３０重量％の範囲である、請求項４に記載の口腔ケア製品。
【請求項６】
前記製品が洗口剤であり、アルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩の量が、洗口剤の総体積に対して０．１％～０．５％の範囲である、請求項４または５に記載の口腔ケア製品。
【請求項７】
前記製品が洗口剤であり、アスコルビン酸の量が、洗口剤の総体積に対して０．１重量％～１．０重量％の範囲である、請求項４～６のいずれか一項に記載の口腔ケア製品。
【請求項８】
前記製品が洗口剤であり、Ｎ－アセチルシステインの量が、洗口剤の総体積に対して０．０１重量％～１．０重量％の範囲である、請求項４～７のいずれか一項に記載の口腔ケア製品。
【請求項９】
前記製品が、洗口剤の総体積に対して、０．０１重量％～０．３０重量％のクロルヘキシジン、０．１重量％～０．５重量％のアルカリまたはアルカリ土類金属の少なくとも１つのメタ重亜硫酸塩、０．１重量％～１．０重量％のアスコルビン酸、０．０１重量％～１．０重量％のＮ－アセチルシステイン、０．０１重量％～０．２重量％のナトリウムＤＮＡ、０．０５重量％～１重量％の少なくとも１つのポリビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体を含む洗口剤である、請求項４～８のいずれか一項に記載の口腔ケア製品。
【請求項１０】
前記製品が、歯周ゲルであり、歯周ゲルの総体積に対して０．５重量％～１．０重量％のクロルヘキシジンを含む歯周ゲルである、請求項４に記載の口腔ケア製品。
【請求項１１】
前記製品が歯周ゲルであり、Ｎ－アセチルシステインの量が、歯周ゲルの総体積に対して０．０１重量％～１．０重量％の範囲である、請求項４または１０に記載の口腔ケア製品。
【請求項１２】
前記製品が、練り歯磨きであり、練り歯磨きの総体積に対して０．０５重量％～０．２重量％のクロルヘキシジンを含む練り歯磨きである、請求項４に記載の口腔ケア製品。

【請求項１３】
前記製品が練り歯磨きであり、Ｎ－アセチルシステインの量が、練り歯磨きの総体積に対して０．０１重量％～１．０重量％の範囲である、請求項４または１２に記載の口腔ケア製品。
【請求項１４】
歯肉炎、歯垢および歯周炎からなる群において選択される少なくとも１つの病変の処置に使用するための、請求項１～１３のいずれかに記載の口腔ケア製品。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/055265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K8/23 A61K8/44 A61K8/67 A61Q11/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2 614 812 A1 (CASTELLACCIO RESTITUTA [IT]) 17 July 2013 (2013-07-17) page 2, lines 10-16; claims 1-7	1-16
A	WO 2020/178148 A1 (CURASEPT A D S S R L [IT]) 10 September 2020 (2020-09-10) paragraphs [0001], [0004]; claims 1-4	1-16

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 May 2023	06/06/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Siebum, Bastiaan

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/055265

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AL-KAMEL AHLAM ET AL: "N-acetyl cysteine versus chlorhexidine mouthwashes in prevention and treatment of experimental gingivitis: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial", CLINICAL ORAL INVESTIGATIONS, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 23, no. 10, 23 January 2019 (2019-01-23), pages 3833-3842, XP036907782, ISSN: 1432-6981, DOI: 10.1007/S00784-019-02813-3 [retrieved on 2019-01-23]	1,16
A	abstract -----	2-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/055265

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2614812 A1	17-07-2013	EP 2614812 A1	17-07-2013
		HR P20161139 T1	04-11-2016
WO 2020178148 A1	10-09-2020	AR 118218 A1	22-09-2021
		AU 2020230945 A1	28-10-2021
		CA 3130899 A1	10-09-2020
		CL 2021002237 A1	01-04-2022
		CN 113645941 A	12-11-2021
		DK 3930663 T3	05-12-2022
		EA 202192391 A1	19-11-2021
		EP 3930663 A1	05-01-2022
		ES 2932551 T3	20-01-2023
		FI 3930663 T3	15-12-2022
		GE P20237472 B	10-02-2023
		HR P20221439 T1	03-03-2023
		IL 285497 A	30-09-2021
		KR 20220004962 A	12-01-2022
		LT 3930663 T	10-02-2023
		MA 55078 A	27-04-2022
		MD 3930663 T2	28-02-2023
		PT 3930663 T	07-12-2022
		RS 63853 B1	31-01-2023
		SG 11202108777S A	29-09-2021
		SI 3930663 T1	31-03-2023
		TW 202100133 A	01-01-2021
		US 2022117868 A1	21-04-2022
		UY 38598 A	30-09-2020
		WO 2020178148 A1	10-09-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*8/43 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/43		
Ａ６１Ｋ	*31/155 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/155		
Ａ６１Ｋ	*8/44 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/44		
Ａ６１Ｋ	*31/198 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/198		
Ａ６１Ｋ	*33/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	33/04		
Ａ６１Ｋ	*8/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/04		
Ａ６１Ｋ	*31/7088 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088		
Ａ６１Ｋ	*47/58 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/58		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

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

Ｆターム（参考）

AD641 AD642 CC41 DD41 EE31 EE33 EE36

4C086 AA01 AA02 EA16 HA17 MA03 MA04 MA05 MA57 NA05 ZA67 ZC75

4C206 AA01 AA02 HA31 JA59 MA03 MA04 MA05 MA77 NA05 NA06 ZA67 ZC75