

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011 年 6 月 30 日(30.06.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/077847 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 8/34 (2006.01) A61K 8/86 (2006.01)
A61K 8/06 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/070070
- (22) 国際出願日: 2010 年 11 月 11 日(11.11.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-290242 2009 年 12 月 22 日(22.12.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ライオン株式会社 (LION CORPORATION) [JP/JP]; 〒1308644 東京都墨田区本所一丁目 3 番 7 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山口 翼 (YAMAGUCHI Tsubasa) [JP/JP]; 〒1308644 東京都墨田区本所一丁目 3 番 7 号 ライオン株式会社内 Tokyo (JP). 野村 安雄 (NOMURA Yasuo) [JP/JP]; 〒1308644 東京都墨田区本所一丁目 3 番 7 号 ライオン株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 小島 隆司 (KOJIMA Takashi); 〒1040061 東京都中央区銀座二丁目 1 6 番 1 2 号 銀座大塚ビル 2 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: EMULSION-TYPE LIQUID COMPOSITION FOR ORAL CAVITY, AND PROCESS FOR PRODUCTION THERE-OF

(54) 発明の名称: 乳化型液体口腔用組成物及びその製造方法

(57) Abstract: Disclosed is an emulsion-type liquid composition for the oral cavity, which comprises (A) a liquid composition for the oral cavity that contains isopropyl methyl phenol and is substantially ethanol-free, (B) polyoxyethylene hydrogenated castor oil having an E.O. of 40 to 100 moles, (C) (C-1) a decaglycerin monofatty acid ester and (C-2) a trifatty acid glyceryl, and (D) a polyhydric alcohol selected from glycerin, propylene glycol and polyethylene glycol having an average molecular weight of 190 to 630, wherein the [(B)+(C-1)]/[(C-2)] ratio is 0.77 to 1.87 by mass, the component (D) is contained in an amount of 5 to 15 mass %, and glycerin is contained in an amount of 0.003 mass% or more. The emulsion-type liquid composition has a high infiltration/sterilization effect on a periodontopathic biofilm, enables high accumulation of isopropyl methyl phenol in the oral cavity, and has good appearance stability and mild irritating properties. Also disclosed is a process for producing the composition, which comprises mixing the components (A), (B) and (D) with one another and adding the component (C) in the form of an emulsion to the resulting mixture.

(57) 要約: (A) イソプロピルメチルフェノールを含有し実質的にエタノール無含有の液体口腔用組成物に、(B) E.O. 40~100モルのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、(C) (C-1) デカグリセリンモノ脂肪酸エステル及び(C-2) トリ脂肪酸グリセリル、(D) グリセリン、プロピレングリコール、平均分子量190~630のポリエチレングリコールから選ばれる多価アルコールを配合し、{(B)及び(C-1)}/{(C-2)}の質量比を0.77~1.87、(D)の配合量を5~15質量%とし、グリセリンを0.003質量%以上含有する、歯周病原性バイオフィームへの浸透殺菌効果及びイソプロピルメチルフェノールの口腔内滞留性が高く、外観安定性が良好で低刺激性の乳化型液体口腔用組成物を提供する。また、(A)、(B)及び(D)成分を配合後、(C)成分をエマルジョンとして添加する上記組成物の製造方法も提供する。

WO 2011/077847 A1

明 細 書

発明の名称：乳化型液体口腔用組成物及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、エタノールを無配合とし、かつ特定のエマルジョンを配合することで、薬用成分の口腔内滞留性を高め、かつ歯周病原性バイオフィルムに対する高い浸透殺菌効果を発揮し、高温及び低温保存時における外観安定性が良好で、使用時の刺激も緩和された、イソプロピルメチルフェノールを含有するノンアルコールタイプの乳化型液体口腔用組成物及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 歯周病に限らず、う触及び口臭等の原因もバイオフィルム中の各種細菌によるものと考えられ、口腔内疾患の予防、改善に有効な手段として、バイオフィルム細菌の殺菌が口腔疾患の予防に重要であることから、非イオン性殺菌剤やカチオン性殺菌剤が口腔ケア製品に配合されてきた。特に、口腔ケア製品に配合される殺菌剤の中でイソプロピルメチルフェノール等の非イオン性殺菌剤は、カチオン性殺菌剤と比較して抗菌スペクトルが広い傾向にある特徴を有することから、幾つかの口腔用組成物に配合され、上市されている。中でもイソプロピルメチルフェノールは、他の殺菌成分にはない、歯周病原性バイオフィルムの中まで浸透し殺菌する優れた作用を有することから、歯周病予防において重要な成分である。また、これら殺菌剤や、抗炎症や血行促進、抗酸化といった効能を持つ薬用成分を口腔内に長時間滞留させておくことが、口腔内疾患の予防により重要である。

[0003] 従来、洗口剤等の液体口腔用組成物は、清涼感の補助、べたつき改善の目的のためエタノールが配合されているが、エタノールの配合により刺激が強いといった不快感が生じ、その使用を中止する使用者も多く見受けられる。また近年、口腔乾燥症といった口腔内が重度に渇いており、刺激に対して非常に敏感な人や、口腔乾燥症でなくてもエタノール特有の刺激に敏感な人が

増えてきている。このような口腔乾燥症やエタノールに過敏な人には、使用時の簡便さや効果の点から洗口剤を使用する機会が増えてきているものの、エタノール配合の製剤を避ける傾向にある。

[0004] このような状況で、近年、エタノール無配合の液体口腔用組成物が普及してきたが、このような製品では清涼感や口臭予防実感がどうしてもエタノール配合の洗口剤等の液体口腔用組成物と比較すると劣っていた。また、上記のようなイソプロピルメチルフェノール等の非イオン性殺菌成分は油溶性であるため、エタノールを配合せずに液体口腔用組成物に安定配合するには、エタノール配合組成よりも多量の界面活性剤の配合が必要となり、それによって低温及び高温保存における外観安定性とバイオフィルム殺菌力との両立が困難となり、また、界面活性剤による洗口剤使用時のぴりぴりとした刺激が生じるなどの問題があった。

[0005] 一方、出願人は、エタノールを配合した製剤にエマルジョンを配合することで、エタノール特有の刺激を緩和し、かつ口腔内に薬剤を長く滞留させる技術を提案した（特許文献 1 参照）。しかし、この技術はエタノール含有組成に関するものであり、洗口し吐き出した後の刺激においてはある程度緩和されるが、使用者、特に上記のような口腔乾燥者などが、口中に含んで洗口時にエタノール特有の刺激が感じられ、また、エタノール配合というイメージの点からも上記製剤は使用が敬遠される傾向があった。更には、この特許文献 1 では、油溶性の有効成分と一緒に乳化させることで、口腔粘膜にエマルジョンが滞留して有効成分の滞留性が向上するものであるが、有効成分がエマルジョン中に含まれているため殺菌効果が十分に発揮され難く、バイオフィルムへの殺菌力が低下し、う蝕・歯周病・口臭予防効果が十分発揮されるとは言い難いものであった。また、外観安定性においても、高温長期保存や低温長期保存（凍結保存）においてエマルジョンが崩壊し易く、製剤の外観安定性についても未だ満足し難く、これらの点で改善の余地があった。

[0006] 以上の問題点から、歯周病等の口腔疾患の予防効果が高く、かつ、口腔乾燥者が使用しても洗口時の刺激が低く、外観安定性も良好なノンアルコール

タイプの液体口腔用組成物の開発が望まれる。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開2005-179231号公報

特許文献2：国際公開第07/148551号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は上記事情に鑑みなされたもので、歯周病原性バイオフィルムに対する高い浸透殺菌効果を発揮し、薬剤の口腔内滞留性も高く、かつ高温保存及び低温（凍結）保存における外観安定性も良好で、低刺激性である、イソプロピルメチルフェノールを含有するノンアルコールタイプの液体口腔用組成物及びその製造方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、鋭意検討を重ねた結果、殺菌成分として（A）イソプロピルメチルフェノールを含有し、実質的にエタノールを含まない液体口腔用組成物に、（B）エチレンオキサイドの平均付加モル数が40～100モルのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、（C）（C-1）デカグリセリンモノ脂肪酸エステル及び（C-2）トリ脂肪酸グリセリルと、（D）グリセリン、プロピレングリコール、平均分子量190～630のポリエチレングリコールから選ばれる1種又は2種以上の多価アルコールとを配合し、かつノニオン性界面活性剤である（B）成分のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と（C）成分中の（C-1）デカグリセリンモノ脂肪酸エステルとの合計量と、油性成分である（C）成分中の（C-2）トリ脂肪酸グリセリルの量との質量比を適切な割合とし、（D）成分の多価アルコールの配合量を適切にし、グリセリンを0.003質量%以上含有することによって、上記目的を達成できることを見出した。

また、イソプロピルメチルフェノールを含有し、実質的にエタノールを含

有しない液体口腔用組成物の製造方法において、上記（Ａ）、（Ｂ）及び（Ｄ）成分を適切に配合した後、（Ｃ）成分として上記（Ｃ－１）成分、（Ｃ－２）成分、（Ｃ－３）グリセリン及び水からなるエマルジョンを添加し、 $\{（Ｂ）成分と（Ｃ－１）成分との合計量\} / \{（Ｃ－２）成分量\}$ の質量比を適切にすることによって、上記乳化型液体口腔用組成物を製造できることを見出した。

本発明によれば、歯周病原性バイオフィルムへの高い浸透殺菌力が発揮され、薬用成分であるイソプロピルメチルフェノールの口腔内滞留性も高く、しかも、高温や低温で保存しても外観安定性が良好であり、口腔内の刺激に過敏な人が使用しても刺激を感じる事がほとんどない低刺激性の乳化型液体口腔用組成物が得られる。

[0010] 出願人は、バイオフィルム殺菌力と外観安定性を両立する技術として、イソプロピルメチルフェノールを含有する液体口腔用組成物に、特定のアニオン性界面活性剤、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテルから選ばれる非イオン性界面活性剤、多価アルコールを配合し、かつ組成物中の水分量を70質量%以上とし、エタノール無配合とした液体口腔用組成物を提案した（特許文献2参照）が、この技術では、口腔乾燥者が使用した場合は未だ洗口時の刺激を感じ、また、薬用成分の口腔内滞留性についても改善の余地があった。

[0011] そこで、本発明者らは、イソプロピルメチルフェノールを含有し、エタノールを実質的に含有しないノンアルコールタイプの液体口腔用組成物について更に検討を進めた。その結果、上記液体口腔用組成物に、可溶化剤としての特定のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、乳化剤として上記（Ｃ）成分とを併用し、特に（Ｃ）成分を予め調製した特定平均粒径のエマルジョンとして配合し、両成分中のノニオン性界面活性剤の総量とエマルジョン中に含まれる油性成分との割合が適切になるように配合し、かつ特定の多価アルコールを適切に配合することによって、上記エマルジョンが安定配合され、上記課題を解決して歯周病原性バイオフィルム殺菌力と外観安定性が両立し、

かつ低刺激性となることを見出した。本発明では、その作用機序は不明であるが、おそらく、油溶性のイソプロピルメチルフェノールを最初から乳化させて配合するのとは異なり、上記エマルジョンを後添加することによって、イソプロピルメチルフェノールが完全にはエマルジョン中に取り込まれることなく製剤中に安定に配合されると推測される。このため、イソプロピルメチルフェノールに由来する口腔内バイオフィルムの殺菌力低下が抑制でき高い殺菌力が発揮される上、高温や低温で3ヶ月間保存しても、エマルジョンが安定に維持され、これにより、乳化が不安定になって製剤の色調が退色したり、油性成分が分離して液分離することがなく、製剤の外観安定性に優れるものと考えられる。更に、(D)成分を適切に配合することによって、界面活性剤による刺激も抑えることができる。しかも、本発明では、エタノールを配合せず、更に界面活性剤を多く配合しなくてもよいので、使用時、例えば洗口時において低刺激性の製剤とすることもできる。

なお、本発明では、上記(C)成分を、(B)成分、更には(D)成分と組み合わせ適切に配合することで本発明の作用効果が達成されるものであり、不適切なエマルジョンを配合しても、あるいは上記必須要件の何れかを欠いても、本発明の目的は達成されない。

本発明の液体口腔用組成物は、口腔乾燥症といった口腔内が重度に渇いていたり、刺激に対して非常に敏感な人や、エタノールに過敏な人など、口腔内の刺激に過敏な人でも使用し易く、歯周病等の口腔内疾患の予防又は改善に有効である。

[0012] 従って、本発明は、下記の乳化型液体口腔用組成物を提供する。

請求項1：

(A) イソプロピルメチルフェノールを含有し、実質的にエタノールを含有しない液体口腔用組成物に、

(B) エチレンオキサイドの平均付加モル数が40～100モルのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、

(C) (C-1) デカグリセリンモノ脂肪酸エステル及び(C-2) トリ脂

肪酸グリセリル、

(D) グリセリン、プロピレングリコール、平均分子量 190～630 のポリエチレングリコールから選ばれる少なくとも 1 種の多価アルコールを配合し、{ (B) 成分と (C-1) 成分のデカグリセリンモノ脂肪酸エステルとの合計量 } / { (C-2) 成分のトリ脂肪酸グリセリル量 } の質量比を 0.77～1.87 とし、かつ (D) 成分の配合量を 5～15 質量% とし、かつグリセリンを 0.003 質量% 以上含有してなることを特徴とする乳化型液体口腔用組成物。

請求項 2 :

(C) 成分が、(C-1) デカグリセリンモノ脂肪酸エステル、(C-2) トリ脂肪酸グリセリル、(C-3) グリセリン及び水からなる平均粒径 50～500 nm のエマルジョンとして配合されたものである請求項 1 記載の乳化型液体口腔用組成物。

請求項 3 :

(B) 成分のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と (C-1) 成分のデカグリセリンモノ脂肪酸エステルとの合計配合量が組成物全体の 0.18～0.49 質量% である請求項 1 又は 2 記載の乳化型液体口腔用組成物。

請求項 4 :

(C-1) 成分のデカグリセリンモノ脂肪酸エステルの脂肪酸の炭素数が 12～16 であり、(C-2) トリ脂肪酸グリセリルの脂肪酸の炭素数が 6～12 である請求項 1、2 又は 3 記載の乳化型液体口腔用組成物。

請求項 5 :

(D) 成分が、グリセリンとポリエチレングリコール 400、又はグリセリンとプロピレングリコールとポリエチレングリコール 400 との組み合わせである請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項記載の乳化型液体口腔用組成物。

請求項 6 :

組成物中のエタノール含有量が 100 ppm 以下である請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項記載の乳化型液体口腔用組成物。

請求項 7 :

更に、(E) ビタミン E 類を配合した請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項記載の乳化型液体口腔用組成物。

請求項 8 :

(E) 成分を 0.05 ~ 0.2 質量%配合した請求項 7 記載の乳化型液体口腔用組成物。

請求項 9 :

イソプロピルメチルフェノールを含有し、実質的にエタノールを含有しない液体口腔用組成物の製造方法であって、

(A) イソプロピルメチルフェノール、

(B) エチレンオキサイドの平均付加モル数が 40 ~ 100 モルのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、及び

(D) グリセリン、プロピレングリコール、平均分子量 190 ~ 630 のポリエチレングリコールから選ばれる少なくとも 1 種の多価アルコールを 5 ~ 15 質量%

配合した後、(C) (C-1) デカグリセリンモノ脂肪酸エステル、(C-2) トリ脂肪酸グリセリル、(C-3) グリセリン及び水からなる平均粒径 50 ~ 500 nm のエマルジョンを添加し、{ (B) 成分と (C-1) 成分のデカグリセリンモノ脂肪酸エステルとの合計量 } / { (C-2) 成分のトリ脂肪酸グリセリル量 } の質量比を 0.77 ~ 1.87 としたことを特徴とする乳化型液体口腔用組成物の製造方法。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、イソプロピルメチルフェノールを含有し、エタノール無配合の液体口腔用組成物において、歯周病原性バイオフィルムに対して高い浸透殺菌効果が発揮され、イソプロピルメチルフェノールの口腔内滞留性が高まる上、低温及び高温保存時の経時の外観安定性が良好で、洗口時の口腔内刺激がほとんどない低刺激性の乳化型液体口腔用組成物を得ることができる。従って、本発明組成物は、歯周病の予防又は抑制用として、特に口腔乾

燥症状等で口腔内が重度に乾いていたり、エタノール特有の刺激に敏感であるといった口腔内の刺激に対して過敏な使用者にも有効である。

発明を実施するための形態

- [0014] 以下、本発明につき更に詳細に説明すると、本発明の乳化型液体口腔用組成物は、殺菌成分として（Ａ）イソプロピルメチルフェノールを含有し、実質的にエタノールを含有しない液体口腔用組成物に、可溶化剤として（Ｂ）エチレンオキサイドの平均付加モル数が４０～１００モルのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、乳化剤として（Ｃ）（Ｃ－１）デカグリセリンモノ脂肪酸エステル及び（Ｃ－２）トリ脂肪酸グリセリル、多価アルコールとして（Ｄ）グリセリン、プロピレングリコール、平均分子量１９０～６３０のポリエチレングリコールから選ばれる少なくとも１種を配合したものである。この場合、（Ｃ）成分は、（Ｃ－１）デカグリセリンモノ脂肪酸エステル、（Ｃ－２）トリ脂肪酸グリセリル、（Ｃ－３）グリセリン及び水からなる平均粒径５０～５００ｎｍのエマルジョンとして配合されることが好ましい。
- [0015] 本発明の乳化型液体口腔用組成物において、（Ａ）イソプロピルメチルフェノールの配合量は特に限定されないが、歯周病原性バイオフィルムへの浸透殺菌効果及び外観安定性の点で、組成物全体の０．０１～０．１％（質量％、以下同様。）、特に０．０３～０．０８％が好ましい。配合量が０．０１％未満では口腔バイオフィルムに対して満足な浸透殺菌力が発揮されない場合があり、０．１％を超えると外観安定性を損ねる場合がある。
- [0016] （Ｂ）成分のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油は、エチレンオキサイドの平均付加モル数が４０～１００モル、好ましくは６０～１００モルのものである。平均付加モル数が４０モル未満では、低温保存時に析出してしまい、１００モルを超えるものは一般に市販されていない。
- [0017] （Ｂ）成分の配合量は、（Ａ）成分の可溶化、歯周病原性バイオフィルムへの殺菌力、及び外観安定性の点で、組成物全体の０．１５～０．４０％、特に０．２０～０．３０％が好ましい。配合量が０．１５％未満では外観安定性に劣る場合があり、０．４０％を超えると歯周病原性バイオフィルムへ

の殺菌力を損ねる場合がある。

- [0018] (C) 成分は、(C-1) デカグリセリンモノ脂肪酸エステル及び(C-2) トリ脂肪酸グリセリルであり、(C-1) デカグリセリンモノ脂肪酸エステル、(C-2) トリ脂肪酸グリセリル、(C-3) グリセリン及び水からなる平均粒径50～500 nmのエマルジョンとして配合することができる。油性成分がトリ脂肪酸グリセリル、グリセリンであり、水性成分が水であり、ノニオン性界面活性剤であるデカグリセリンモノ脂肪酸エステルを使用して混合し、エマルジョンを調製することができる。

なお、本発明において、(A) 成分のイソプロピルメチルフェノールは組成物中に油性成分として配合されるもので、上記エマルジョン調整時には含有しない。

- [0019] 上記エマルジョンにおいて、デカグリセリンモノ脂肪酸エステルとしては、脂肪酸の炭素数が12～16のものが好適であり、例えばモノミリスチン酸デカグリセリル、モノラウリン酸デカグリセリル等が挙げられる。

デカグリセリンモノ脂肪酸エステルの配合量は、通常、エマルジョン中に5～15%として用いることができる。5%未満では油性成分が分離し、15%を超えるとゲル化を生じる場合がある。

- [0020] また、エマルジョン中のトリ脂肪酸グリセリルとしては、炭素鎖長6～12のものが好適であり、例えばトリカプリル酸グリセリル、トリカプリン酸グリセリル、トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル等が挙げられる。

トリ脂肪酸グリセリルは1種又は2種以上が用いられ、その配合量は、通常、エマルジョン中に40～60%とすることができる。40%未満ではエマルジョンが形成できず、60%を超えると油性成分が分離し、外観安定性を損ねる場合がある。

- [0021] 更に、エマルジョン中のグリセリンの含有量は、1～30%、特に10～20%とすることができる。1%未満では界面活性剤の均一溶解が煩雑になり、30%を超えると油性成分が分離する場合がある。

- [0022] エマルジョンの平均粒径は50～500 nmであり、特に100～300

nmであることが好ましい。平均粒径が上記範囲外であると、外観安定性に劣り、本発明の目的を達成できない場合がある。なお、エマルジョンの平均粒径の測定法は実施例に記載の方法による。

[0023] エマルジョンの形態はO/W型である。その調製方法は、例えば所定量のデカグリセリンモノ脂肪酸エステル、グリセリン及び半量の水をホモミキサーで攪拌後、トリ脂肪酸グリセリルを加え、エマルジョンを形成させ、最後に残りの水を加えて調製することができる。その後、作成したエマルジョンを、高圧ホモジナイザーを用いて平均粒径を調節する方法が好ましく採用し得る。このように調製したエマルジョンを液体口腔用組成物に所定量添加することにより、目的の口腔用組成物が得られる。

なお、かかるエマルジョンとして、市販品、例えば日光ケミカルズ製NET-TEE-50等を使用することができる。

[0024] (C)成分のエマルジョンの配合量は、組成物全体の0.3～0.9%、特に0.4～0.7%が好ましい。配合量が0.3%未満では、高温保存において組成物の色調が退色（透明化）し、外観安定性を損なう場合があり、0.9%を超えると歯周病原性バイオフィルムへの殺菌力や外観安定性を損なう場合がある。

[0025] 本発明組成物では、ノニオン性界面活性剤である(B)成分のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及び(C)成分中に含まれる(C-1)デカグリセリンモノ脂肪酸エステルの合計量と、(C)成分中に含まれる(C-2)トリ脂肪酸グリセリルの量との割合、即ち[(B)成分と(C)成分中の(C-1)デカグリセリンモノ脂肪酸エステルとの合計量] / [(C)成分中の(C-2)トリ脂肪酸グリセリル量]の質量比を0.77～1.87、好ましくは1.00～1.20とする。上記割合が0.77に満たないと、低温（凍結）保存においてエマルジョンが崩壊し、油が分離して外観安定性を損ねる場合があり、1.87を超えると高温保存において色調が退色し、外観安定性を損ねる場合がある。

[0026] 更に、(B)成分のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と(C)成分のデカ

グリセリンモノ脂肪酸エステルとの合計配合量は、組成物全体の0.18～0.49%、特に0.2～0.37%であることが好ましい。合計配合量を上記範囲とすることが、歯周病原性バイオフィルムへの高い浸透殺菌力が発揮され、しかも、高温や低温で保存しても外観安定性が良好な組成物を得るのにより有効である。配合量が0.18%に満たないと低温（凍結）保存において、油が分離して外観安定性を損ねる場合があり、0.49%を超えると歯周病原性バイオフィルムへの殺菌力を損ねる場合がある。

[0027] (D) 成分の多価アルコールとしては、グリセリン、プロピレングリコール、平均分子量190～630のポリエチレングリコールから選ばれるものを、1種単独で又は2種以上を組み合わせ使用とする。

[0028] なお、上述した平均分子量は、医薬部外品原料規格2006記載の平均分子量を示し、これはピリジン中で無水フタル酸と反応させてフタル酸エステルとし、水酸化ナトリウムで滴定することにより測定した平均分子量である。

平均分子量190～630のポリエチレングリコールとしてはポリエチレングリコール200（平均分子量190～210）、ポリエチレングリコール300（平均分子量290～310）、ポリエチレングリコール400（平均分子量390～410）、ポリエチレングリコール600（590～610）が該当する。商品によってはポリエチレングリコール#200のように、ポリエチレングリコールと数値の間に#がつく場合がある。

[0029] 更に、(D) 成分の配合種は使用時の刺激と外観安定性の点から2種以上用いることが好ましく、3種以上用いることがより好ましい。2種での組合せとしては、グリセリンとポリエチレングリコール400、3種の組み合わせとしては、グリセリンとプロピレングリコールとポリエチレングリコール400の組み合わせが好ましい。

[0030] (D) 成分の総配合量は、組成物全体の5～15%であり、特に低温及び高温での外観安定性及び使用時の刺激の点で6～13%が好ましい。配合量が5%未満では低温及び高温での外観安定性を維持するのが難しく、また、

界面活性剤に由来する刺激を抑えられない場合があり、15%を超えると色調が退色し、外観安定性を損ねる場合がある。

[0031] (D)成分として配合する場合、グリセリンは組成物全体の0.5%以上、プロピレングリコールは組成物全体の1%以上、ブチレングリコールは組成物全体の1%以上、平均分子量190~630のポリエチレングリコールは組成物全体の1%以上配合することが好ましい。

なお、グリセリンの組成物中の含有量は0.003質量%以上である。

[0032] 本発明の液体口腔用組成物には、更に(E)ビタミンE類を配合することが好ましく、これにより上記優れた特性を奏すると共に、血行促進効果を向上させることもできる。本発明においてビタミンE類としては、トコフェロール、トコトリエールや、トコフェロール酢酸エステル、トコフェロールニコチン酸エステル等のトコフェロールエステル誘導体が挙げられ、これらから選ばれる1種又は2種以上を使用できる。(E)成分の配合量は、組成物全体の0.05~0.2%、特に0.05~0.15%が好ましく、配合量が0.05%未満では血行促進効果が満足に得られず、0.2%を超えると製剤が分離して外観安定性を損ねる場合がある。

[0033] 本発明の液体口腔用組成物は、実質的にエタノールを含まないものである。ここで、「実質的にエタノールを含まない」とは、組成物中のエタノール量が組成全体に対して好ましくは100ppm以下、より好ましくは50ppm以下、特に好ましくは10ppm以下のものであり、下限値は0ppmである。なお、本発明の液体口腔用組成物は、エタノールを無配合であるが、組成物中に配合される香料中に原料由来のエタノールが微量含有される場合などがあるため、これらの理由を考慮した上で、香料中などに微量含有されるエタノール以外にエタノールを含まないものである。

[0034] 本発明の液体口腔用組成物は、洗口剤、液体歯磨などとして調製、適用することができ、その剤型に応じて、本発明の効果を妨げない範囲で、上記成分に加えてその他の適宜な公知成分を配合することができる。例えば、溶剤、(D)成分の多価アルコール以外の湿潤剤、増粘剤、(B)成分及び(C

）成分の界面活性剤以外の界面活性剤、溶剤、更に必要により、pH調整剤、防腐剤、甘味剤、香料、（A）成分及び（E）成分以外の有効成分、着色料等を含有できる。

[0035] 湿潤剤としては、（D）成分の多価アルコール以外のもの、例えばソルビトール、キシリット、マルチット、ラクチット等の糖アルコール、エチレングリコールなどが挙げられる。これら湿潤剤を配合する場合は、（D）成分の多価アルコールを含めた配合量が5～15%となる範囲が望ましい。

[0036] 増粘剤としては、キサンタンガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール等を本発明の効果を妨げない範囲で含有することができる（配合量は通常0～5%で、配合する場合は0.01～5%。）。

[0037] pH調整剤としては、フタル酸、リン酸、クエン酸、コハク酸、酢酸、フマル酸、リンゴ酸及び炭酸並びにそれらのカリウム塩、ナトリウム塩及びアンモニウム塩、リボ核酸及びその塩類、更に水酸化ナトリウムなどの1種又は2種以上を用いることができ、特にリン酸、クエン酸とそれらのナトリウム塩を組み合わせたものが好ましい。特に、本発明の液体口腔用組成物は、25℃におけるpHを5.5～7.5に調整することが好ましく、この付近のpH調整剤としてリン酸二水素ナトリウムとリン酸一水素ナトリウム、あるいはクエン酸とクエン酸ナトリウムを組み合わせたものを用いることが好ましい。

溶剤としては、通常、精製水が用いられる。溶剤の配合量は通常60～94.49%である。

[0038] 防腐剤としては、安息香酸ナトリウム、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン等のパラオキシ安息香酸エステル、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、ソルビン酸カリウム等を含有することができる。

[0039] また、甘味剤としてはサッカリンナトリウム、ステビオサイト、スクラロース、還元パラチノース、エリスリトール等を含有することができる。

[0040] 香料としては、ペパーミント油、スペアミント油、ユーカリ油、ウィンタ

ーグリーン油、クローブ油、タイム油、セージ油、カルダモン油、ローズマリー油、マジョラム油、レモン油、ナツメグ油、ラベンダー油、パラクレス油等の天然精油、及び1-カルボン、1, 8-シネオール、メチルサリシレート、オイゲノール、チモール、リナロール、リモネン、メントン、メントールアセテート、シトラール、カンファー、ボルネオール、ピネン、スピランツール等の上記天然精油中に含まれる香料成分、また、エチルアセテート、エチルブチレート、イソアミルアセテート、ヘキサナール、ヘキセナール、メチルアンスラニレート、エチルメチルフェニルグリシデート、ベンツアルデヒド、バニリン、エチルバニリン、フラネオール、マルツール、エチルマルツール、ガンマ/デルタデカラクトン、ガンマ/デルタウンデカラクトン、N-エチルーp-メンタン-3-カルボキサミド、メントールラクテート、エチレングリコール-1-メントールカーボネート等の香料成分、更には、いくつかの香料成分や天然精油を組み合わせ（エタノールを含まない）なる、アップル、バナナ、ストロベリー、ブルーベリー、メロン、ピーチ、パイナップル、グレープ、マスカット、ワイン、チェリー、スカッシュ、コーヒー、ブランデー、ヨーグルト等の調合フレーバーの1種又は2種以上を、本発明の組成物中0.00001~3%、本発明の効果を妨げない範囲で使用する事ができる。

[0041] 上記(B)成分、(C)成分としてのノニオン性界面活性剤以外の界面活性剤としては、例えば、アルキル硫酸塩（例えばラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸カリウム、ミリスチル硫酸ナトリウム、ミリスチル硫酸カリウムなどのアルキル基が12~16のアルキル硫酸のアルカリ金属塩）、アシル基の炭素数が12~16のN-アシルアミノ酸アルカリ金属塩、ラウロイルメチルタウリン、アシルアミノ酸塩、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、 α -スルホ脂肪酸アルキルエステル・ナトリウム、アルキルリン酸エステル塩等のアニオン性界面活性剤、アルキルジメチルアミノ酢酸ベタイン、脂肪酸アミドプロピルジメチルアミノ酢酸ベタインなどの酢酸ベタイン型両性界面活性剤、N-脂肪酸アシル-N-カルボキシメチルーN-ヒドロキ

シエチルエチレンジアミン塩などのイミダゾリン型両性界面活性剤、N-脂肪酸アシル-L-アルギネート塩等のアミノ酸型界面活性剤等の両性界面活性剤などが挙げられ、本発明の効果を妨げない範囲で1種単独又は2種以上を組み合わせることで配合できる。なお、本発明では、上記(B)成分と(C)成分としてのノニオン性界面活性剤以外の界面活性剤、特にノニオン性界面活性剤は、配合しなくてもよく、0%でもよいが、配合する場合は組成全体の0.01~1%が望ましい。

[0042] 有効成分としては、イソプロピルメチルフェノール、更にはトコフェロール酢酸エステルに加えて、その他の成分、例えばトリクロサン、塩化セチルピリジニウム等の殺菌剤、トラネキサム酸、イプシロン-アミノカプロン酸などの抗炎症剤、デキストラナーゼ、アミラーゼ、プロテアーゼ、ムタナーゼ、リゾチーム、溶菌酵素、リテックエンザイム等の酵素、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化第一錫等のフッ化物、アルミニウムクロロヒドロキシアラントイン、アラントイン、アズレン、塩化リゾチーム、アスコルビン酸等のビタミンC類、ジヒドロコレステロール、グリチルレチン塩類、グリチルレチン酸類、ヒドロコレステロール、クロロフィル、銅クロロフィリンナトリウム、タイム、オウゴン、チョウジ、ハマメリス等の植物抽出物、グルコン酸銅、カロペプチド、ポリリン酸ナトリウム、水溶性無機リン酸化合物、ポリビニルピロリドン、ラウロイルサルコシナトリウム、歯石防止剤、歯垢防止剤、硝酸カリウム、乳酸アルミニウム等を添加することができる。なお、これらの有効成分の配合量は、本発明の効果を妨げない範囲で含有することができる。

[0043] 着色料として、青色1号、緑色3号、黄色4号、赤色105号など安全性の高い水溶性色素を添加することができる

[0044] 容器としては、PET（ポリエチレンテレフタレート）、ガラス、ポリプロピレン、ポリエチレンが使用できるが、非イオン性殺菌剤及び香料の吸着抑制の点からPETとガラスの使用が好ましい。

実施例

[0045] 以下、実験例、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

[0046] 各例の液体口腔用組成物の調製には、イソプロピルメチルフェノール（大阪化成社製）、ポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油（日光ケミカルズ社製）、ポリオキシエチレン（80）硬化ヒマシ油（日光ケミカルズ社製）、エマルジョン（平均粒径200nm、NET-TE50、日光ケミカルズ社製）、グリセリン（100%、阪本薬品工業社製）、プロピレングリコール（旭硝子社製）、ポリエチレングリコール#400（ライオンケミカル社製）、トコフェロール酢酸エステル（DSMニュートリジャパン社製）、クエン酸（扶桑化学社製）、クエン酸ナトリウム（扶桑化学社製）を用いた。また、トリクロサン（チバ・スペシャルティ・ケミカルズ社製）、ポリオキシエチレン（30）硬化ヒマシ油（日光ケミカルズ社製）、エマルジョン（比較エマルジョン、平均粒径10nm、日光ケミカルズ社製）、エタノール（日本アルコール販売社製）を比較例に使用した。なお、表中のPOEはポリオキシエチレンを示し、下記に示す%は特に断らない限りいずれも質量%を意味する。また、上記エマルジョンの組成を以下に示す。

[0047] [エマルジョン（平均粒径200nm）の組成]

モノミリスチン酸デカグリセリル	10%
トリ（カプリル・カプリン酸）グリセリル	50
グリセリン	15
水	25
合計	100%

[0048] [比較例エマルジョン（平均粒径10nm）の組成及び調製法]

モノラウリン酸デカグリセリル	10%
オリーブ油	50
グリセリン	15
水	25
合計	100%

グリセリン、半量の水、モノラウリン酸デカグリセリルを予備攪拌後、オリーブ油を加えて、ホモミキサーで攪拌し、最後に残りの水を加えて調製した。

[0049] エマルジョンの平均粒径は、下記方法で測定した。

[平均粒径の測定方法]

BECKMAN COULTER社製、動的光散乱光度計N5を用いて、エマルジョンを精製水で100倍に希釈し、セルに入れて25℃での平均粒径を測定した。

[0050] [実験例1]

表1～5に示す組成の液体口腔用組成物（洗口剤）を常法により調製し、最後にエマルジョンを分散させ、下記評価を行った。結果を表1～5に示す。

[0051] 外観安定性の評価：

サンプルの液体口腔用組成物を満注量450mLのPET容器（ポリエチレンテレフタレート容器 吉野工業所製）に450mL充填し、50℃恒温槽に3ヶ月保存後、又は-10℃恒温槽に3ヶ月保存後の安定性について、対照品（実施例3の初期品）との比較で下記基準に則り、目視判定した。

外観安定性（50℃、3ヶ月）の評価基準

◎：製剤の色調に変化が認められない。

○：僅かに製剤の色調の退色が進んでいるが問題ないレベルである。

△：製剤の色調の退色が進んでいる。

×：対照品と比較しなくても著しく製剤の色調が退色している。

なお、上記評価及び下記評価において退色が進むとは、製剤の調製直後の色調が白色であったものが透明に退色していく状態であり、その原因は、詳細は不明であるが、製剤中の遊離界面活性剤による可溶化と考えられる。

外観安定性（-10℃、3ヶ月）の評価基準

◎：変化が認められない。

○：ごく僅かに分離が見られるが問題ないレベルである。

△：分離が進んでいる。

×：かなりの分離が認められ、製剤の色調の退色も進んでいる。

[0052] 〔実験例 2〕

表 1～5 に示す液体口腔用組成物について、歯周病原性バイオフィルム浸透殺菌力を下記方法で評価した。結果を表 1～5 に示す。

バイオフィルム浸透殺菌力の評価：

(1) モデル歯周病原性バイオフィルムの作製方法

直径 7 mm × 厚さ 3.5 mm のハイドロキシアパタイト (HA) 板 (旭光学社製) を 0.45 μm のフィルターでろ過したヒト無刺激唾液で 4 時間処理したものをモデルバイオフィルム作製の担体に用い、培養液は、トリプチケースソイブロス (Difco 社製) 30 g を 1 L の精製水に溶解した液にヘミン (シグマ社製) 5 mg、メナジオン (シグマ社製) 0.5 mg を添加したものを用いた。モデルバイオフィルムを作製するために、口腔常在細菌としてストレプトコッカス ゴルドニアイ ATCC 51656 株及びアクチノマイセス ナエスランディ ATCC 51655 株、病原性細菌としてポルフィロモナス ジンジバリス ATCC 33277 株を用いた。これら 3 菌種をそれぞれ 2×10^7 cfu/mL (cfu: colony forming units) になるように上述の培養液に接種し、唾液処理した HA 担体と共に 37℃、嫌気条件下 (5 容量%炭酸ガス、95 容量%窒素) で 2 週間連続培養 (培養液の置換率は 10 容量%とした) を行い、HA 表面に 3 菌種混合のモデルバイオフィルムを形成させた。

[0053] (2) モデルバイオフィルムに対する浸透殺菌効果

形成させたモデルバイオフィルムを表に示したサンプル (液体口腔用組成物) 2 mL に 3 分間浸漬し、滅菌生理食塩水 1 mL で 6 回洗浄した。その後、滅菌生理食塩水 4 mL で超音波処理 (200 μA、10 秒間) によりモデルバイオフィルムを分散し、10%綿羊脱繊維血含有トリプチケースソイ寒天平板 (Difco 社製) 及び硫酸カナマイシン (200 mg/L: シグマ社製) 含有トリプチケースソイ血液寒天平板に 50 μL 塗抹し、嫌気性条件下

で培養した。生育したコロニーを計測し、残存するポルフィロモナス ジンジバリス菌の生菌数 (c f u) を求め、下記基準に則り、判定した。

判定基準

◎ : 10^6 未満

○ : 10^6 以上 10^7 未満

△ : 10^7 以上 10^8 未満

× : 10^8 以上

[0054] 〔実験例 3〕

表 1～5 に示す液体口腔用組成物について、イソプロピルメチルフェノールの口腔内残存率を下記方法で評価した。結果を表 1～5 に示す。

また、表 4 に示す液体口腔用組成物をサンプルとして用い、トコフェロール酢酸エステルの口腔内残存率を下記方法で評価した。実験法及び残存率の算出法はイソプロピルメチルフェノールと同様である。結果を表 4 に示す。

[0055] イソプロピルメチルフェノールの口腔内残存率 :

表に示したサンプル (液体口腔用組成物) 10 mL を口に含み、30 秒間すすいだ吐出液中に含まれるイソプロピルメチルフェノール濃度を液体クロマトグラフ法により測定し、得られたイソプロピルメチルフェノール濃度と配合濃度及び吐出液量から口腔内残存率を算出した。

液体クロマトグラフ測定サンプルは、吐出液を精密に量り、内部標準物質としてパラオキシ安息香酸イソアミル (東京化成工業社製) 0.3 g を 60 %エタノール (99.5) (関東化学社製) 水溶液 200 mL に溶解させた液 1 mL を加えたあと、液体クロマトグラフィー (試料注入量 $20\text{ }\mu\text{L}$) により測定し、イソプロピルメチルフェノールの量を定量した。液体クロマトグラフィーの移動相はメタノール・精製水・リン酸混液 (容量比 1300 : 700 : 1) を用い、ポンプ : 日本分光 (株) PU-980、試料導入部 : 日本分光 (株) AS-950、検出器 : 日本分光 (株) UV-970 (測定波長 280 nm に設定)、記録装置 : システムインスツルメント (株) Chromatocorder 21J、カラム高温槽 : 日本分光 (株)

CO-966 (50℃に設定)、カラム：関東化学(株) Mightysil RP-18 GP (5 μm) を使用した。イソプロピルメチルフェノール／内部標準物質のピーク面積比より、下記計算式を用いて口腔内のイソプロピルメチルフェノール残存率を算出し、下記判定基準により残存率を評価した。

計算式：

イソプロピルメチルフェノール口腔内残存率 (%) =

$$\left[\left((\text{洗口剤投与量} \times \text{イソプロピルメチルフェノール配合濃度}) - (\text{吐出液量} \times \text{吐出液中のイソプロピルメチルフェノール濃度}) \right) \div (\text{洗口剤投与量} \times \text{イソプロピルメチルフェノール配合濃度}) \right] \times 100$$

[0056] イソプロピルメチルフェノールの口腔内残存率の判定基準

◎：20%以上

○：15%以上20%未満

△：12%以上15%未満

×：12%未満

[0057] トコフェロール酢酸エステルの口腔内残存率：

液体クロマトグラフ測定サンプルは、吐出液を精密に量り、内部標準物質としてエルゴカルシフェロール（関東化学工業社製）0.02 g をメタノール（関東化学工業社製）200 mL に溶解させた液2 mL を加えたあと、液体クロマトグラフィー（試料注入量20 μL）により測定し、トコフェロール酢酸エステルの量を定量した。液体クロマトグラフィーの移動相はメタノールを用い、ポンプ：日本分光(株) PU-980、試料導入部：日本分光(株) AS-950、検出器：日本分光(株) UV-970（測定波長284 nmに設定）、記録装置：システムインスツルメント(株) Chromatocorder 21J、カラム高温槽：日本分光(株) CO-966 (50℃に設定)、カラム：ナカライテスクCOSMOSIL 5C18 Waters (4.6 mmφ×150 mm) を使用した。トコフェロール酢酸エステル／内部標準物質のピーク面積比より、上記と同じ計算式を用

いて口腔内のトコフェロール酢酸エステル残存率を算出し、上記と同じ判定基準より残存率を評価した。

[0058] 〔実験例 4〕

表 1～5 に示す液体口腔用組成物について、洗口時の刺激性を下記方法で評価した。結果を表 1～5 に示す。

洗口時の刺激性の評価：

口腔乾燥を感じる被験者 10 名で、サンプル（液体口腔用組成物）10 mL を口に含み 30 秒間すすいだ後、洗口時の刺激について、比較例 6 を対照にして比較し下記の 3 段階で評価し、10 名の平均点を次の基準に従い、判定した。

洗口時の刺激性

3：ほとんど刺激を感じなかった。

2：やや刺激の低減が認められたが、まだ若干の刺激が認められた。

1：同等以上の刺激が認められた。

刺激評価基準

○：平均点 2.0 点以上

△：平均点 1.5 点以上 2.0 点未満

×：平均点 1.0 点以上 1.5 点未満

[0059] 〔実験例 5〕

表 4 に示す液体口腔用組成物について、血行促進力を下記方法で測定し、血行促進効果を評価した。結果を表 4 に示す。

血行促進効果の評価：

被験者 10 名に、表 4 に示したサンプルを 10 mL 口に含み 30 秒間すすいだ後の上顎ハグキの血流量を測定した。測定は洗口前と洗口 30 分後にレーザードップラー法（モンテシステム社製 moorLDI）にて血流測定を行った。洗口前の血流量との相対血流量として 10 名の増加率の平均値を次の基準に従い判定した。

血流増加率

○：１５％以上

△：１０％以上１５％未満

×：１０％未満

[0060] [表1]

組成 (%)		実 施 例										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	イソプロピルメチルフェニール	0.01	0.03	0.05	0.08	0.1	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
B	POE(60)硬化ヒマシ油	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.15	0.2	0.3	0.4	—	—
	POE(80)硬化ヒマシ油	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.15	0.2
C	エマルジョン(平均粒径 200nm)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7	0.9	0.5	0.5
	組成物中のモノミリスチン酸デカグリセリル量	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.07	0.09	0.05	0.05
	組成物中のトリ(カプリル・カプリン酸)デカグリセリル量	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.35	0.45	0.25	0.25
	ノニオン性界面活性剤総量*	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.2	0.25	0.37	0.49	0.2	0.25
	総ノニオン/トリグリセリル**	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.80	1.00	1.06	1.09	0.80	1.00
D	グリセリン	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
	プロピレングリコール	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	PEG#400	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	D成分の合計	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7
	クエン酸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	クエン酸ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	精製水	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス
	計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
評価	外観安定性(50℃、3ヶ月)	◎	◎	◎	◎	○	○	◎	◎	○	○	◎
	外観安定性(-10℃、3ヶ月)	◎	◎	◎	◎	○	○	◎	◎	○	○	◎
	歯周病原性バイオフィルム浸透殺菌力	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	◎	◎
	イソプロピルメチルフェニール口腔内残存率	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	洗口時の刺激	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

*：ノニオン性界面活性剤であるPOE硬化ヒマシ油とエマルジョン中に含まれるデカグリセリンモノ脂肪酸エステルとの合計量（以下、同様）。

**：*のノニオン性界面活性剤の総量／エマルジョン中に含まれるトリ脂肪酸グリセリル量（以下、同様）。

[0061]

[表2]

組成 (%)		実 施 例										
		12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
A	イソプロピルメチルフェノール	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
B	POE (60) 硬化ヒマシ油	—	—	0.1	0.2	0.15	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	POE (80) 硬化ヒマシ油	0.3	0.4	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—
C	エマルジョン (平均粒径 200nm)	0.7	0.9	0.5	0.7	0.3	0.9	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5
	組成物中のモノミリスチン酸デカゲリセル量	0.07	0.09	0.05	0.07	0.03	0.09	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05
	組成物中のトリ (カプリル・カプリン酸) デカゲリセル量	0.35	0.45	0.25	0.35	0.15	0.45	0.2	0.25	0.25	0.25	0.25
	ノニオン性界面活性剤総量*	0.37	0.49	0.25	0.27	0.18	0.49	0.24	0.25	0.25	0.25	0.25
	総ノニオン/トリカゲリ**	1.06	1.09	1.00	0.77	1.20	1.09	1.20	1.00	1.00	1.00	1.00
D	ゲリセリン	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	5	—	—	6
	プロピレングリコール	4	4	4	4	4	4	4	—	5	—	—
	PEG#400	5	5	5	5	5	5	5	—	—	5	—
	D 成分の合計	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	5	5	5	6
	クエン酸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	クエン酸ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	精製水	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス
	計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
評価	外観安定性 (50℃、3 ヶ月)	◎	○	◎	○	○	○	○	○	○	○	◎
	外観安定性 (-10℃、3 ヶ月)	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	○	○	◎
	歯周病原性バイオフィルム浸透殺菌力	○	○	◎	◎	◎	○	◎	◎	◎	◎	◎
	イソプロピルメチルフェノール口腔内残存率	◎	◎	◎	◎	○	◎	○	○	○	○	○
	洗口時の刺激	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

[0062]

[表3]

組成 (%)		実 施 例										
		23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
A	イソプロピルメチルフェノール	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
B	POE(60)硬化ヒマシ油	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
C	エマルジョン(平均粒径 200nm)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	組成物中のモノミリスチン酸デカリセリル量	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	組成物中のトリ(カプリル・カプリン酸)デカリセリル量	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	アニオン性界面活性剤総量*	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	総アニオン/トリカプリル**	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
D	タリセリン	—	—	13	—	—	15	—	—	1.7	4	5
	プロピレングリコール	6	—	—	13	—	—	15	—	2	4	5
	PEG#400	—	6	—	—	13	—	—	15	1.3	5	5
	D 成分の合計	6	6	13	13	13	15	15	15	5	13	15
	クエン酸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	クエン酸ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	精製水	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス
	計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
評価	外観安定性(50℃、3ヶ月)	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	○	○	◎	○
	外観安定性(-10℃、3ヶ月)	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	◎	◎
	歯周病原性バイオフィルム浸透殺菌力	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	イソプロピルメチルフェノール口腔内残存率	○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	◎	◎
	洗口時の刺激	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

[0063]

[表4]

組成 (%)		実 施 例			
		34	35	36	37
A	イソプロピルメチルフェノール	0.05	0.05	0.05	0.05
B	POE(60)硬化ヒマシ油	0.2	0.2	0.2	0.2
C	エマルジョン(平均粒径 200nm)	0.5	0.5	0.5	0.5
	組成物中のモノミリスチン酸デカリセリル量	0.05	0.05	0.05	0.05
	組成物中のトリ(カプリル・カプリン酸)デカリセリル量	0.25	0.25	0.25	0.25
	アニオン性界面活性剤総量*	0.25	0.25	0.25	0.25
	総アニオン/トリカプリル**	1.00	1.00	1.00	1.00
D	タリセリン	1.7	1.7	1.7	1.7
	プロピレングリコール	4	4	4	4
	PEG#400	5	5	5	5
	D成分の合計	10.7	10.7	10.7	10.7
E	トコフェロール酢酸エステル	0.05	0.1	0.15	0.2
	クエン酸	0.05	0.05	0.05	0.05
	クエン酸ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3
	精製水	バランス	バランス	バランス	バランス
	計	100	100	100	100
評価	外観安定性(50℃、3ヶ月)	◎	◎	◎	○
	外観安定性(-10℃、3ヶ月)	◎	◎	◎	○
	歯周病原性バイオフィーム浸透殺菌力	◎	◎	◎	◎
	イソプロピルメチルフェノール口腔内残存率	◎	◎	◎	◎
	洗口時の刺激	○	○	○	○
	血行促進力	○	○	○	○
	トコフェロール酢酸エステル残存率	◎	◎	◎	◎

[0064]

[表5]

【表 5】

組成 (%)		比 較 例												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
A	イソプロピルメチルフェノール	—	—	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	トリクロサン(比較品)	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
B	POE(60)硬化ヒマシ油	0.2	0.2	—	—	0.2	0.2	0.2	0.35	0.2	0.2	0.5	0.2	0.2
	POE(30)硬化ヒマシ油 (比較品)	—	—	0.2	—	—	—	—	—	—	—	0.5	—	—
C	エマルジョン(平均粒径 200nm)	0.5	0.5	0.5	0.5	—	—	0.8	0.4	0.5	0.5	1	0.5	0.5
	組成物中のモノミリスチン酸デカ トリセリル量	0.05	0.05	0.05	0.05	—	—	0.08	0.04	0.05	0.05	0.1	0.05	0.05
	組成物中のトリ(カプリル・カ プリン酸)デカトリセリル量	0.25	0.25	0.25	0.25	—	—	0.4	0.2	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25
	ニオン界面活性剤総量*	0.25	0.25	0.25	0.05	0.25	0.2	0.28	0.39	0.25	0.25	1.1	0.25	0.25
	総ニオン/トリグリ**	1.00	1.00	1.00	0.20	—	—	0.70	1.95	1.00	1.00	2.20	1.00	1.00
	エマルジョン(平均粒径 10nm) (比較品)	—	—	—	—	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—
D	グリセリン	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	—	—	2	1	5
	プロピレングリコール	4	4	4	4	4	4	4	4	—	—	—	1	5
	PEG#400	5	5	5	5	5	5	5	5	—	—	—	2	6
	D 成分の合計	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	0	0	2	4	16
	エタノール	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—	10	—	—
	クエン酸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	クエン酸ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	精製水	バ ラ ン ス	バ ラ ン ス	バ ラ ン ス	バ ラ ン ス	バ ラ ン ス	バ ラ ン ス	バ ラ ン ス	バ ラ ン ス	バ ラ ン ス	バ ラ ン ス	バ ラ ン ス	バ ラ ン ス	バ ラ ン ス
	計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
評価	外観安定性(50℃、3 ヶ月)	◎	◎	×	×	×	×	△	×	○	×	△	×	△
	外観安定性(-10℃、3 ヶ月)	◎	◎	×	×	×	◎	×	△	◎	×	×	×	×
	歯周病原性バイオフィルム浸透 殺菌力	×	×	×	×	◎	◎	○	○	◎	△	×	○	○
	イソプロピルメチルフェノール口腔内 残存率	—	—	×	×	△	×	◎	○	△	○	○	○	◎
	洗口時の刺激	○	○	○	○	×	対照	○	○	×	△	×	△	○

請求の範囲

- [請求項1] (A) イソプロピルメチルフェノールを含有し、実質的にエタノールを含有しない液体口腔用組成物に、
- (B) エチレンオキサイドの平均付加モル数が40～100モルのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、
- (C) (C-1) デカグリセリンモノ脂肪酸エステル及び(C-2) トリ脂肪酸グリセリル、
- (D) グリセリン、プロピレングリコール、平均分子量190～630のポリエチレングリコールから選ばれる少なくとも1種の多価アルコール
- を配合し、{ (B) 成分と (C-1) 成分のデカグリセリンモノ脂肪酸エステルとの合計量 } / { (C-2) 成分のトリ脂肪酸グリセリル量 } の質量比を0.77～1.87とし、かつ(D)成分の配合量を5～15質量%とし、かつグリセリンを0.003質量%以上含有してなることを特徴とする乳化型液体口腔用組成物。
- [請求項2] (C) 成分が、(C-1) デカグリセリンモノ脂肪酸エステル、(C-2) トリ脂肪酸グリセリル、(C-3) グリセリン及び水からなる平均粒径50～500nmのエマルジョンとして配合されたものである請求項1記載の乳化型液体口腔用組成物。
- [請求項3] (B) 成分のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と(C-1)成分のデカグリセリンモノ脂肪酸エステルとの合計配合量が組成物全体の0.18～0.49質量%である請求項1又は2記載の乳化型液体口腔用組成物。
- [請求項4] (C-1) 成分のデカグリセリンモノ脂肪酸エステルの脂肪酸の炭素数が12～16であり、(C-2) トリ脂肪酸グリセリルの脂肪酸の炭素数が6～12である請求項1、2又は3記載の乳化型液体口腔用組成物。
- [請求項5] (D) 成分が、グリセリンとポリエチレングリコール400、又は

グリセリンとプロピレングリコールとポリエチレングリコール400との組み合わせである請求項1乃至4のいずれか1項記載の乳化型液体口腔用組成物。

[請求項6] 組成物中のエタノール含有量が100ppm以下である請求項1乃至5のいずれか1項記載の乳化型液体口腔用組成物。

[請求項7] 更に、(E) ビタミンE類を配合した請求項1乃至6のいずれか1項記載の乳化型液体口腔用組成物。

[請求項8] (E) 成分を0.05～0.2質量%配合した請求項7記載の乳化型液体口腔用組成物。

[請求項9] イソプロピルメチルフェノールを含有し、実質的にエタノールを含有しない液体口腔用組成物の製造方法であって、

(A) イソプロピルメチルフェノール、

(B) エチレンオキシドの平均付加モル数が40～100モルのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、及び

(D) グリセリン、プロピレングリコール、平均分子量190～630のポリエチレングリコールから選ばれる少なくとも1種の多価アルコールを5～15質量%

配合した後、(C) (C-1) デカグリセリンモノ脂肪酸エステル、

(C-2) トリ脂肪酸グリセリル、(C-3) グリセリン及び水からなる平均粒径50～500nmのエマルジョンを添加し、{ (B) 成分と (C-1) 成分のデカグリセリンモノ脂肪酸エステルとの合計量 } / { (C-2) 成分のトリ脂肪酸グリセリル量 } の質量比を0.77～1.87としたことを特徴とする乳化型液体口腔用組成物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/070070

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/34(2006.01)i, A61K8/06(2006.01)i, A61K8/37(2006.01)i, A61K8/86
(2006.01)i, A61Q11/00(2006.01)i

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)

A61K8/34, A61K8/06, A61K8/37, A61K8/86, A61Q11/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2005-179231 A (Lion Corp.), 07 July 2005 (07.07.2005), claims; paragraphs [0005] to [0010], [0013] to [0016], [0030], [0035]; table 2; paragraph [0041] (Family: none)	1, 3-8 2, 9
Y A	WO 2007/148551 A1 (Lion Corp.), 27 December 2007 (27.12.2007), claims; paragraph [0005], [0019] to [0023]; paragraph [0055], example 23 & KR 10-2009-0023577 A	1, 3-8 2, 9
A	JP 2006-182662 A (Lion Corp.), 13 July 2006 (13.07.2006), claims; table 8 (Family: none)	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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
14 February, 2011 (14.02.11)

Date of mailing of the international search report
22 February, 2011 (22.02.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/070070

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 2006/067967 A1 (Lion Corp.), 29 June 2006 (29.06.2006), claims (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K8/34(2006.01)i, A61K8/06(2006.01)i, A61K8/37(2006.01)i, A61K8/86(2006.01)i, A61Q11/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K8/34, A61K8/06, A61K8/37, A61K8/86, A61Q11/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	JP 2005-179231 A（ライオン株式会社）2005.07.07, 特許請求の範囲, 【0005】－【0010】, 【0013】－【0016】, 【0030】, 【0035】, 表2, 【0041】（ファミリーなし）	1, 3-8 2, 9
Y A	WO 2007/148551 A1（ライオン株式会社）2007.12.27, 特許請求の範囲, [0005], [0019]－[0023], [0055]実施例23 & KR 10-2009-0023577 A	1, 3-8 2, 9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 4 . 0 2 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

2 2 . 0 2 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

福井 美穂

4 D

9 1 6 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3421

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2006-182662 A (ライオン株式会社) 2006.07.13, 特許請求の範囲, 表 8 (ファミリーなし)	1-9
A	WO 2006/067967 A1 (ライオン株式会社) 2006.06.29, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9