(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6905582号
(P6905582)

(45)発行日　令和3年7月21日(2021.7.21)　(24)登録日　令和3年6月29日(2021.6.29)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 8/44	(2006.01)	A61K	8/44
A61Q 11/00	(2006.01)	A61Q	11/00
A61K 8/34	(2006.01)	A61K	8/34
A61K 8/35	(2006.01)	A61K	8/35
A61K 8/37	(2006.01)	A61K	8/37

請求項の数 11　(全 31 頁)　最終頁に続く

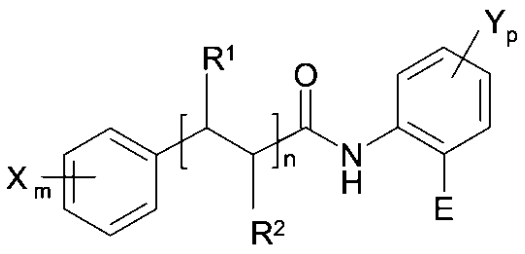
(21)出願番号　特願2019-509465(P2019-509465)
(86)(22)出願日　平成28年8月18日(2016.8.18)
(65)公表番号　特表2019-524839(P2019-524839A)
(43)公表日　令和1年9月5日(2019.9.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2016/069617
(87)国際公開番号　WO2018/033211
(87)国際公開日　平成30年2月22日(2018.2.22)
審査請求日　令和1年8月16日(2019.8.16)

(73)特許権者　511008850
シムライズ　アーゲー
ドイツ連邦共和国　３７６０３　ニーダーザクセン　ホルツミンデン　ミューレンフェルトシュトラーセ　１
(74)代理人　100094569
弁理士　田中　伸一郎
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田　和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田　洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎　一夫
(74)代理人　100123777
弁理士　市川　さつき

最終頁に続く

(54)【発明の名称】口腔ケア組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
陰性対照に対して、口腔バイオフィルム内におけるプレボテラ、ベイロネラ、ポルフィロモナス、アトポビウム、セレノモナスおよびフソバクテリウムから選択される１つまたは複数の細菌の割合を低減させ、且つナイセリア、ロチア、コリネバクテリウムおよびストレプトコッカスから選択される１つまたは複数の細菌の割合を増大させるための組成物であって、
ｉ）式１の化合物もしくはその塩、または式１の２種以上の異なる化合物および／もしくはその塩の混合物

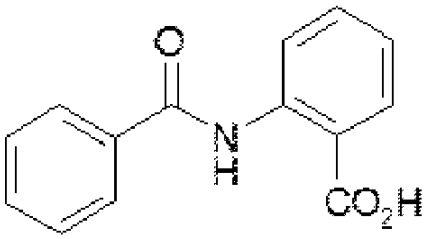


1

（式中、
式１の化合物または混合物中の式１の各化合物について、
ｍ＝０、１、２または３、

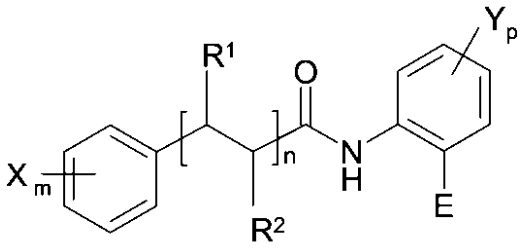
ｐ＝０、１、または２、
ｎ＝０、１、または２、
式中、ｎ＝１または２の場合、各場合において、各場合におけるR^1とR^2の対はＨを示す、またはさらなる化学結合を一緒になって形成し、
式中、ｍ＝１、２または３の場合、各Ｘは、互いに独立してＯＨ、Ｏアルキルまたは Ｏアシルを示し、
式中、ｐ＝１または２の場合、各Ｙは、互いに独立してＯＨ、Ｏアルキルまたは Ｏアシルを示し、
式中、Ｅ＝Ｈまたは－ＣＯＯR^3基を示し、－ＣＯＯR^3は、－ＣＯＯＨ又はその塩若しくはそのアルキルエステルである）、および
ｉｉ）好適な担体
を含むか或いはこれらからなる、前記組成物。
【請求項２】
式１の１つの、またはそれぞれの、いくつかのまたは全ての化合物が、ｎ＝０、Ｅ＝－ＣＯＯＨおよびｍ＋ｐ≦３、好ましくはｍ＋ｐ≦２、特に好ましくはｍ＋ｐ≦１である、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
式１の１つの、またはそれぞれの化合物が、ｍ＋ｐ＝０である、請求項２に記載の組成物。
【請求項４】
前記担体が、良好な可溶化特性を有するオイル、アルコール、ジオール、ポリオール、フェノールまたはエステルからなる群から選択され、好ましくは、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセロール、エチレングリコール、１，３－プロパンジオール、ペンチレングリコール、１，２－ヘキサンジオール、ヘキシレングリコール、フェノキシエタノール、ベンジルアルコール、乳酸エチル、乳酸ブチル、酪酸エチル、酢酸メンチル、カルバクロール、サリチル酸メチル、オイゲノール、メントン、カルボン、アネトール、桂皮アルデヒド、リモネン、酢酸エチル、酢酸イソアミル、マロン酸ジエチル、ペパーミント油、スペアミント油、チョウジ油および桂皮油からなる群から選択され、特に好ましくは、プロピレングリコール、プロパノール、ベンジルアルコール、マロン酸ジエチル、乳酸ブチル、ペパーミント油、およびスペアミント油から選択される、請求項１から３までのいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５】
式１の化合物および／またはその塩の総量が、各場合において、組成物の総質量に対して０．０００５～１質量％、好ましくは０．００１～０．５質量％、特に好ましくは０．００５～０．２質量％の範囲である、請求項１から４までのいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６】
陰性対照に対して、口腔バイオフィルム内におけるプレボテラ、ベイロネラ、ポルフィロモナス、アトポビウム、セレノモナスおよびフソバクテリウムから選択される１つまたは複数の細菌の割合を低減させ、且つナイセリア、ロチア、コリネバクテリウムおよびストレプトコッカスから選択される１つまたは複数の細菌の割合を増大させるための口腔ケア製品または栄養もしくは嗜好用製品であって、
請求項１から５のいずれか１項に記載の組成物を含むか当該組成物からなり、
式１の化合物および／またはその塩の総量が、陰性対照に対して、口腔バイオフィルム内におけるプレボテラ、ベイロネラ、ポルフィロモナス、アトポビウム、セレノモナスおよびフソバクテリウムから選択される１つまたは複数の細菌の割合を低減させ、且つナイセリア、ロチア、コリネバクテリウムおよびストレプトコッカスから選択される１つまたは複数の細菌の割合を増大させるのに十分である、口腔ケア製品または栄養もしくは嗜好用製品。

【請求項７】
前記組成物が被覆またはカプセル化されている、請求項１から５までのいずれか１項に記載の組成物、あるいは請求項６に記載の口腔ケア製品または栄養もしくは嗜好用製品。
【請求項８】
前記口腔ケア製品が、練り歯磨き、歯磨き粉、歯磨きゲル、歯洗浄液、歯洗浄泡、マウスウォッシュ、マウスリンス、マウススプレー、デンタルフロス、チューインガムおよびロゼンジからなる群から選択される、請求項６または７に記載の口腔ケア製品または栄養もしくは嗜好用製品。
【請求項９】
陰性対照に対して、口腔バイオフィルム内におけるプレボテラ、ベイロネラ、ポルフィロモナス、アトポビウム、セレノモナスおよびフソバクテリウムから選択される１つまたは複数の細菌の割合を低減させ、且つナイセリア、ロチア、コリネバクテリウムおよびストレプトコッカスから選択される１つまたは複数の細菌の割合を増大させるための組成物であって、
ｉ）式Ａの化合物またはその塩



Ａ

および
ｉｉ）良好な可溶化特性を有するオイル、アルコール、ジオール、ポリオール、フェノールまたはエステルから選択され、好ましくは、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセロール、エチレングリコール、１，３－プロパンジオール、ペンチレングリコール、１，２－ヘキサンジオール、ヘキシレングリコール、フェノキシエタノール、ベンジルアルコール、乳酸エチル、乳酸ブチル、酪酸エチル、酢酸メンチル、カルバクロール、サリチル酸メチル、オイゲノール、メントン、カルボン、アネトール、桂皮アルデヒド、リモネン、酢酸エチル、酢酸イソアミル、マロン酸ジエチル、ペパーミント油、スペアミント油、チョウジ油および桂皮油からなる群から選択され、特に好ましくは、プロピレングリコール、プロパノール、ベンジルアルコール、マロン酸ジエチル、乳酸ブチル、ペパーミント油およびスペアミント油から選択される担体
を含むか或いはこれらからなる組成物。
【請求項１０】
陰性対照に対して、口腔バイオフィルム内におけるプレボテラ、ベイロネラ、ポルフィロモナス、アトポビウム、セレノモナスおよびフソバクテリウムから選択される１つまたは複数の細菌の割合を低減させ、且つナイセリア、ロチア、コリネバクテリウムおよびストレプトコッカスから選択される１つまたは複数の細菌の割合を増大させるためであり、且つ口腔バイオフィルム内におけるソロバクテリウム・ムーレイを抑制するための請求項１～３および９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１１】
口腔バイオフィルム内におけるソロバクテリウム・ムーレイを抑制するための組成物であって、
ｉ）式１の化合物もしくはその塩、または式１の２種以上の異なる化合物および／もしくはその塩の混合物



1

（式中、
式１の化合物または混合物中の式１の各化合物について、
ｍ＝０、１、２または３、
ｐ＝０、１、または２、
ｎ＝０、１、または２、
式中、ｎ＝１または２の場合、各場合において、各場合におけるＲ[1]とＲ[2]の対はＨを示す、またはさらなる化学結合を一緒になって形成し、
式中、ｍ＝１、２または３の場合、各Ｘは、互いに独立してＯＨ、Ｏアルキルまたは Ｏアシルを示し、
式中、ｐ＝１または２の場合、各Ｙは、互いに独立してＯＨ，Ｏアルキルまたは Ｏアシルを示し、
式中、Ｅ＝Ｈまたは－ＣＯＯＲ[3]基を示し、－ＣＯＯＲ[3]は、－ＣＯＯＨ又はその塩若しくはそのアルキルエステルである）、および
ｉｉ）好適な担体
を含むか或いはこれらからなる、前記組成物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、口腔の健康に有害な微生物の割合は低減されるが、健康増進微生物の割合は増大されるように口腔バイオフィルムの組成を変える口腔ケア組成物に関する。
さらに、本発明は、口臭症の処置および／または予防のため、特に口腔バイオフィルムのソロバクテリウム・ムーレイ（Solobacterium moorei）の抑制のための、本発明による口腔組成物の非医学的使用に関する。
さらに、口腔の健康に有害な微生物の割合は低減されるが、健康増進微生物の割合は増大されるように、口腔バイオフィルムの組成を変えるのに十分な量で本発明による組成物を含む口腔ケア製品が提供される。
【背景技術】
【０００２】
歯茎の炎症は、歯垢の形成によって主に誘導される。コロニーを形成する細菌は、食物残渣の存在ならびに唾液の成分の存在によって歯の表面にバイオフィルムを形成する。初期段階で十分に取り除かれない場合、歯の表面の歯垢フィルムは除去するのが非常に困難な歯石の沈着をもたらす。歯肉縁での増殖した数の細菌の存在は、歯肉炎として公知の歯肉の炎症をもたらす。高感受性個体では、歯肉炎は歯周炎に進行し、歯の喪失をもたらし得る。特に、グラム陰性細菌に存在するリポ多糖（ＬＰＳ）は、ＬＰＳ刺激マクロファージによる非特異的免疫応答を引き起こし、患部組織においてプロスタグランジンＥ２（ＰＥＧ２）ならびにインターロイキンおよびＴＮＦ－αなどの炎症促進性メディエーターを放出し得る。炎症促進性メディエーターは、存在する線維芽細胞からさらなるＰＧＥ２およびマトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）の放出を誘導し、周囲組織の細胞外マトリックスを破壊する。これにより、細菌は組織のより深部への侵入が可能になり、歯周ポケットの形成を引き起こす上皮の外層および歯根に非依存的な炎症プロセスを促進する。歯を支持している歯槽骨は、細菌の進行より前に再吸収し、歯を不安定にし、処置しないままの場合、喪失する。

特に、プレボテラ（Prevotella）、ポルフィロモナス（Porphyromonas）およびフソバクテリウム（Fusobacterium）を含む、グラム陰性嫌気性属が歯肉炎の発症に関連している（Kistler, Booth, Bradshaw, Wade PLoS ONE 8: (2013) e71227.doi:10.1371/journal.pone.0071227; Moore, Holdeman, Smibert, Good, Burmeister, Palcanis et al., Infect Immun.1982nd ed.1982 Nov;38(2):651-67）。

【０００３】

口腔衛生と関連する別の問題は、口臭または口臭症である。口臭は、深刻な全身的な原因を有し得るが、ほとんどの場合、常在の口腔微生物による食物残渣などの有機基質の分解の結果である。主に、舌の背側を被覆している嫌気性細菌のフィルムが、口臭を生じる揮発性硫黄化合物の生成の原因であると考えられている。

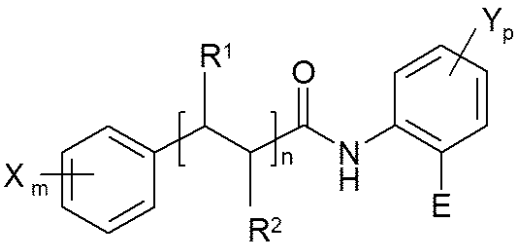
特に、ソロバクテリウム・ムーレイは口臭の発生に重要な役割を果たすことが判明した（Haraszthy, Journal of breath research, 2 (2008) 017002; Vancauwenberghe et al., Journal of breath research, vol.7, no.4 (2013)）。引用した研究により、口臭症ではない対象と比較した口臭症の対象のソロバクテリウム・ムーレイの罹患率ならびに生物によって引き起こされるH_2S産生の間には強い相関があることを明らかにした。

結果として、口腔の細菌増殖を抑制または予防するため、ならびに歯および口腔粘膜でバイオフィルムの形成を避けるため、抗細菌剤は口腔ケア製品で広く使用される。

【０００４】

式１

【化１】



1

の化合物は、抗細菌特性を示し、口臭を予防するため、個々の微生物の数の増殖を抑制するために使用され得ることが、米国特許出願公開第２００８／０００８６６０号に記載されている。特に、真正細菌（Eubacterium）、フソバクテリウム、ヘモフィルス（Haemophilus）、ナイセリア（Neisseria）、ポルフィロモナス、プレボテラ、トレポネーマ（Treponema）およびベイロネラ（Veillonella）属の微生物が式１の化合物によって抑制されると推論されている。

【０００５】

しかしながら、口腔にコロニーを形成する幾種もの微生物は、病原性ではなく口腔の健康を促進さえする。そのような微生物は、病原性種からの口腔を活発に保護し得る。保護作用としては、疾患関連種に対する一般的な抗細菌作用、歯の表面への細菌の接着の低減または予防、ならびに抗炎症作用が文献中で議論されてきた。

口腔の健康に関連する細菌としては、ナイセリア、ロチア（Ｒｏｔｈｉａ）、コリネバクテリウム（Corynebacterium）および連鎖球菌（ストレプトコッカス、Streptococcus）属の偏性好気性菌および通性嫌気性菌が挙げられる。

その結果として、常在細菌を非特異的に除菌する代わりに、健康増進種の方へ口腔の微生物の組成をバランスさせることが非常に望ましい。

この難題は、複雑なバイオフィルムの特質によってさらに複雑化する。バイオフィルムは、細胞外高分子マトリックスに包埋されて密接に関連しながら増殖することにより、微生物が様々な方法で協力することが可能になり、外界の影響からいくらか保護される微生物からなる。混合した種のバイオフィルムで増殖する細菌種は、例えば、プランクトン集団として液体培地において個々の種の増殖では観察されない特性を示すことが多い。とりわけ、それらは抗生物質および消毒剤などの抗菌剤への抵抗性の増強を示す（Gilbert et

al., Adv.Dent.Res., 11(1), 1997, 160-167）。

【０００６】

埋込医療機器における細菌のバイオフィルムの抗菌剤耐性についての研究は、バイオフィルムを形成する混合種に対して殺菌活性に達することが必要な抗菌剤の濃度が、プランクトン細菌と比較して程度が高いことがあることを示している（Rodriguez-Martinez and Pascual, Reviews in Medical Microbiology, 17, 2006, 65-75）。

バイオフィルムで増殖する微生物の抗生物質に対する感受性は、バイオフィルムを増殖させ、有効な抗菌剤に対して迅速にバイオフィルムを試験することを可能にする特別な技術を使用して研究された。Ｃａｌｇａｒｙ　Ｂｉｏｆｉｌｍ　Ｄｅｖｉｃｅ（ＣＢＤ）はふたに９６個の栓（ｐｅｇ）を備え、栓の表面でバイオフィルムを増殖させることができ、それらの栓をマイクロタイタープレートのウェルに個別に浸漬できる、マイクロタイタープレートを提供する。この研究から、いくつかの動物種由来の病原性細菌から形成されるバイオフィルムが、一般的な動物用抗生物質に対して大いに耐性であることが実証された（Olson et al., The Canadian Journal of Veterinary Research, 66, 2002, 86-92）。

【０００７】

口腔細菌は本来、多くの異なる種から構成されるバイオフィルムを形成するが、その全てが培養されたことがあるわけではない（Nyvad, Fejerskov, Scand J Dent Res 95, (1987) 287-296; Dewhirst, Chen, Izard, Paster, Tanner et al., J Bacteriol.(2010) doi:10.1128/JB.00542-10）。例えば、深いシーケンシング研究により、個々の対象由来の歯垢試料において数百の種類が検出されている（Griffen, Beall, Campbell, Firestone, Kumar et al., Isme J 6 (2012): 1176-1185.doi:10.1038/ismej.2011.191; Abusleme, Dupuy, Dutzan, Silva, Burleson et al.Isme J 7 (2013): 1016-1025.doi:10.1038/ismej.2012.174; Kistler, Booth, Bradshaw, Wade PLoS ONE 8: (2013) e71227.doi:10.1371/journal.pone.0071227）。

【０００８】

その結果、単一培養で増殖した細菌種に対して見出される任意の化合物の抗細菌活性は、この化合物が、自然の口腔バイオフィルムなど、複雑なバイオフィルムにおける同じ細菌種にいかに強く作用し得るか、または作用し得るか否かでさえも信頼性のある予測ができない。

【発明の概要】

【０００９】

したがって、本発明の目的は、口腔の健康に有害な微生物に対して信頼性のある抗細菌活性を達成する口腔ケア組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、口腔の健康に有害な口腔微生物に対して所望の抗細菌活性を有するが、同時に健康増進微生物の増殖に逆に影響しない口腔ケア組成物を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、口臭または口臭症を処置および／または予防するために使用され得る口腔ケア組成物の提供である。

口腔ケア製品の評価用のｉｎ－ｖｉｔｒｏ口腔バイオフィルムモデルが、自然の唾液種菌を播種した（Kistler, Pesaro, Wade, BMC Microbiol.(2015) Dec;15(1):364）、市販のＣａｌｇａｒｙ　Ｂｉｏｆｉｌｍ　Ｄｅｖｉｃｅ（ＣＢＤ）を使用して最近開発された（Ceri, Olson, Stremick, Read, Morck, Buret, J Clin Microbiol.(1999) Jun;37(6):1771-6）。ＣＢＤの栓はヒドロキシアパタイトで被覆され、歯のエナメル質と化学的に類似の表面を提供した。次世代シーケンシング法を使用して、バイオフィルムは非常に複合的であり、組成が歯垢と類似していることが示された。さらに、別の時点での同じ個体の唾液に由来する場合、バイオフィルムの組成は再現可能であった。

【００１０】

このモデルを使用して、ｉｎ－ｖｉｔｒｏ口腔バイオフィルムの組成に対する効果に関して、抗菌性香料／芳香物質をスクリーニングした。１６Ｓ　ｒＲＮＡ遺伝子配列データ

に基づく序列化プロットは、異なる化合物による処置が、陰性対照（ＰＢＳ処置化させるバイオフィルム）に比してバイオフィルムの集団構造を変化させることを示した。しかしながら、個々の処置群と陰性対照の間の集団構造の違いは、分子分散分析（Analysis of Molecular Variance（ＡＭＯＶＡ））による統計的有意性には達しなかった。各処置群の３回の反復のみの使用が、ＡＭＯＶＡによる有意差を実証する不十分な統計力をもたらしたと考えられた。さらに、嫌気性インキュベーション条件の使用により、ナイセリアおよびロチアなどの歯垢に見出されるいくつかの健康関連好気性／通性嫌気性属は、バイオフィルムに存在しないまたは非常に少ない存在量であった。その後の開発研究により、好気性インキュベーション条件がこれらの好気性または通性嫌気性菌の増殖を改善するが、偏性嫌気性菌の回復を依然として可能にすることを示した。好気性条件はまた、より正確にｉｎ－ｖｉｖｏ口腔環境を表す。

驚くべきことに、次の研究では、式１の化合物および好適な担体を含む組成物は口腔の健康に有害な微生物の割合を選択的に低減するが、同時に健康増進生物の割合を増大することが判明した。特に、そのような選択的抑制は複雑なバイオフィルムで可能であるとは予測されなかった。

【００１１】

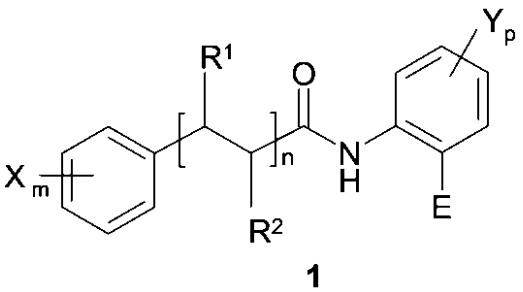
対照的に、チモールによる処置はｉｎ－ｖｉｔｒｏバイオフィルムの組成に有意な効果を示さなかった。これは、チモールが、薬効範囲が広い抗菌フェノール化合物であるため驚きであり、研究で使用された濃度は特定のマウスリンスよりも高かった。これらの発見は、そのような選択的な効果は任意の公知の抗細菌化合物では期待できないという事実を支持している。

【００１２】

したがって、本発明の上記の目的は、

ｉ）式１の化合物もしくはその塩、または式１の２種以上の異なる化合物および／もしくはその塩の混合物

【化２】



1

（式中、

式１の化合物または混合物中の式１の各化合物について、

ｍ＝０、１、２または３、

ｐ＝０、１、または２、

ｎ＝０、１、または２、

式中、ｎ＝１または２の場合、各場合において、各場合におけるR^1とR^2の対はＨを示す、またはさらなる化学結合を一緒になって形成し、

式中、ｍ＝１、２または３の場合、各Ｘは、互いに独立してＯＨ、ＯアルキルまたはＯアシルを示し、

式中、ｐ＝１または２の場合、各Ｙは、互いに独立してＯＨ，ＯアルキルまたはＯアシルを示し、

式中、Ｅ＝ＨまたはＣＯＯR^3基を示し、

R^3＝Ｈまたはアルキル、式中R^3＝Ｈはその対応する塩をも表す）、および

ｉｉ）好適な担体

を含むまたはからなる口腔ケア組成物であって、

各場合、陰性対照に対して口腔の健康に有害な微生物の割合は低減される一方、健康増進

微生物の割合は増大されるように、口腔バイオフィルムの細菌組成を変更する方法で使用するための、口腔ケア組成物によって達成される。

【００１３】

本発明による口腔ケア組成物は、１６Ｓ　ｒＲＮＡパイロシーケンスを使用し、０．０１５の遺伝的距離で配列を分類単位（ＯＵＴ）にクラスタリングし、陰性対照バイオフィルムの試料とＯＵＴの存在量を比較する、組成物で処置したバイオフィルム試料から抽出したＤＮＡの配列分析によって決定するときに、口腔バイオフィルムの組成を変更することができる。この作業は下記の例１に示される。

【００１４】

予想外に、本発明による口腔ケア組成物で処置したバイオフィルムにおいて、プレボテラ、ベイロネラ、ポルフィロモナス、アトポビウム（atopobium）、セレノモナス（Selenomonas）およびフソバクテリウムの割合は低減され、一方ナイセリア、ロチア、コリネバクテリウムおよび連鎖球菌の相対的存在量は未処置のバイオフィルムと比較して増大した。

【００１５】

いくつかの上記の種に対する式１の化合物の抗菌活性が従来技術で報告されてきたが、この活性が複雑なバイオフィルムにおいて観察されることは実証されていない。従来技術で広く認識されるように、特定の細菌種に対して強力な抗菌活性を有することが公知の多くの薬剤が、標的種が多数種のバイオフィルムの一部として増殖すると、そのような活性を示すことができない。したがって、式１の化合物が、バイオフィルム、特に自然の口腔バイオフィルムと同様に複雑なバイオフィルムの一部として増殖する特定の種に対して有意な抗細菌活性を示すと思われることは非常に予測外であった。しかしながら、さらにより驚くことは、口腔の健康に有害な特定の細菌が抑制されるが、同時に特定の健康増進種の増殖は逆に影響されずまたはむしろ増進されるという発見である。さらに、本発明による組成物で使用される担体は、式１の化合物の生物学的利用能を増大することにより抗菌作用を支持し、バイオフィルムへのそれらの浸透を容易にする。好都合には、組成物を口腔ケア製品で作用するのにより好適にもする。

【００１６】

本発明による口腔ケア組成物は、したがって、健康増進種へと口腔内の微生物の組成のバランスを取ることができる。

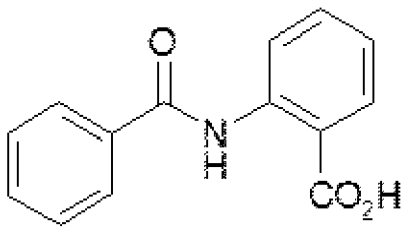
上記のような使用のための口腔ケア組成物において、本発明の好ましい態様により、１つの、またはそれぞれの、いくつかのまたは全ての式１の化合物は、ｎ＝０、Ｅ＝－ＣＯＯＨおよびｍ＋ｐ≦３、好ましくはｍ＋ｐ≦２、特に好ましくはｍ＋ｐ≦１である。

上記のような使用のための本発明による口腔ケア組成物の特に好ましい実施形態では、１つの、またはそれぞれの、式１の化合物は、ｍ＋ｐ＝０である。

【００１７】

したがって、使用のための口腔ケア組成物が特に好ましく、１つの、またはそれぞれの、式１の化合物は式Ａの化合物である。

【化３】



A

式１（式中ｎ＝０、Ｅ＝－ＣＯＯＨおよびｍ＋ｐ≦３）の化合物および特に式Ａの化合物は、本発明による口腔ケア組成物において所望の抗細菌作用をもたらすのに特に好適で

あることが判明した。
本発明の好ましい態様により、上記のような口腔ケア組成物は、各場合、陰性対照に対して、プレボテラ、ベイロネラ、ポルフィロモナス、アトポビウム、セレノモナスおよびフソバクテリウムから選択される１つまたは複数の細菌の割合は低減し、ナイセリア、ロチア、コリネバクテリウムおよび連鎖球菌から選択される１つまたは複数の細菌の割合は増大することを意図する。
【００１８】
本発明による口腔ケア組成物は、１６Ｓ　ｒＲＮＡパイロシーケンスを使用し、０．０１５の遺伝的距離で配列を分類単位（ＯＵＴ）にクラスタリングし、陰性対照バイオフィルムの試料とＯＵＴの存在量を比較する、組成物で処置したバイオフィルム試料から抽出したＤＮＡの配列分析によって決定したとき、プレボテラ、ベイロネラ、ポルフィロモナス、アトポビウム、セレノモナスおよびフソバクテリウムから選択される１つまたは複数の細菌の割合を低減させ、ナイセリア、ロチア、コリネバクテリウムおよび連鎖球菌から選択される１つまたは複数の細菌の割合を増加させることが判明した。この活性は以下の例１で実証される。
【００１９】
本発明による組成物で処置したバイオフィルムは、陰性対照で処置したものに対して有意に異なる集団構成を示した。本発明による口腔ケア組成物で処置したバイオフィルムにおいて相対的存在量が増大したＯＴＵは、ナイセリア、ロチア、コリネバクテリウムおよび連鎖球菌属の偏性好気性菌および通性嫌気性菌であった。これらの生物は、健康および疾患の口腔マイクロバイオームを比較する次世代シーケンシングベースの研究において歯周の健康と関連している（Griffen, Beall, Campbell, Firestone, Kumar, Yang et al., Isme J.2011 ed.2012 Jun; 6(6):1176-85; Kistler, Booth, Bradshaw, Wade, PLoS ONE 2013 ed.2013;8(8):e71227; Abusleme, Dupuy, Dutzan, Silva, Burleson, Strausbaugh et al., Isme J.2013 ed.2013 Jan 10;7(7):1016-25）。プレボテラ種、ポルフィロモナス種およびフソバクテリウム種などの偏性嫌気性菌は、対照よりも本発明に記載した組成物で処置したバイオフィルムにおいてより少ない相対的存在量であった。口腔衛生が無い歯垢におけるこれらの分類群の割合の増加は、歯肉炎の発症と関連している（Kistler, Booth, Bradshaw, Wade, PLoS ONE, 2013 ed.2013;8(8):e71227; Moore, Holdeman, Smibert, Good, Burmeister, Palcanis et al.Infect Immun.1982nd ed.1982 Nov;38(2):651－67）。これは、本発明による組成物が歯周の健康を促進することを確認する。
【００２０】
本発明のさらに好ましい態様により、上記のような使用のための口腔ケア組成物において、担体は、良好な可溶化特性を有するオイル、アルコール、ジオール、ポリオール、フェノールまたはエステルからなる群から選択され、好ましくは、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセロール、エチレングリコール、１，３－プロパンジオール、ペンチレングリコール、１，２－ヘキサンジオール、ヘキシレングリコール、フェノキシエタノール、ベンジルアルコール、乳酸エチル、乳酸ブチル、酪酸エチル、酢酸メンチル、カルバクロール、サリチル酸メチル、オイゲノール、メントン、カルボン、アネトール、桂皮アルデヒド、リモネン、酢酸エチル、酢酸イソアミル、マロン酸ジエチル、ペパーミント油、スペアミント油、チョウジ油および桂皮油からなる群から選択され、特に好ましくは、プロピレングリコール、プロパノール、ベンジルアルコール、マロン酸ジエチル、乳酸ブチル、ペパーミント油、およびスペアミント油から選択される。
【００２１】
好ましくは、本発明による使用のための口腔ケア組成物において（最終適用は、例えば練り歯磨き、マウスウォッシュ）、式１の化合物および／またはその塩の総量は、各場合、組成物の総質量に対して０．０００５～１質量％の範囲であって、好ましくは０．００１～０．５質量％であり、特に好ましくは０．００５～０．２質量％である。
口腔バイオフィルムの組成への最適な所望の効果を達成するため、本発明による口腔ケ

ア製品は一定量の式１の化合物を含む。特に、上記で特定した量は、本発明の効果を達成するのに好適であることが実証された。本発明による組成物に存在する担体の量に対して式１の化合物の量は、主に担体物質中の式１の化合物の可溶性に依存する。好ましくは、担体に対して１～２５％の範囲の式１の化合物が使用される。

好ましくは、式１の化合物は、口腔ケア組成物に添加される前に担体に事前に溶解される。典型的には、約５質量％の式１の化合物が担体に事前に溶解される。口腔ケア製品の式１の化合物を含む担体の最終濃度は、０．１～１質量％の範囲であり、口腔ケア製品の式１の化合物の最終濃度は、０．００５～０．０５質量％の範囲である。

【００２２】

さらに好ましい態様では、本発明は、上記のような口腔ケア組成物を含む、または口腔ケア組成物からなり、各場合、陰性対照に対して口腔の健康に有害な微生物の割合は低減されるが、健康増進微生物の割合は増大されるように、口腔ケア製品または口腔バイオフィルムの細菌組成を変更する方法に使用するための栄養もしくは嗜好用製品に関し、式１の化合物および／またはその塩の総量は、各場合、陰性対照に対して、プレボテラ、ベイロネラ、ポルフィロモナス、アトポビウム、セレノモナスおよびフソバクテリウムから選択される１つまたは複数の細菌の割合を低減し、ナイセリア、ロチア、コリネバクテリウムおよび連鎖球菌から選択される１つまたは複数の細菌の割合を増大するのに十分である。

上記のような使用のための口腔ケア組成物は、様々な口腔ケア製品に有利に含まれ、そのような製品にその健康増進効果を付与し得る。所望の活性を有する製品は実施例に見いだすことができる。

【００２３】

本発明による使用のための組成物または製品は、賦形剤と、さらなる活性成分、例えば非ステロイド系消炎剤、抗生物質、ステロイド、抗ＴＮＦ－α抗体またはバイオテクノロジーで生産される他の活性な薬剤および／もしくは物質ならびに鎮痛薬、デクスパンテノール、プレドニゾロン、ヨウ化ポリビドン、クロルヘキシジン－ビス－Ｄ－グルコン酸、ヘキセチジン、トリクロサン、ベンジダミンＨＣｌ、リドカイン、ベンゾカイン、マクロゴールラウリルエーテル、塩化セチジルピリジニウムと組み合わせたベンゾカイン、またはウシ血液由来の無タンパク質血液透析液と組み合わせたマクロゴールラウリルエーテルの群からの活性剤など、ならびに例えば充填剤（例えば、セルロース、炭酸カルシウム）、可塑剤または流動性向上剤（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム）、コーティング（例えば、ポリ酢酸ビニルフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート）、崩壊剤（例えば、デンプン、架橋ポリビニルピロリドン）、軟化剤（例えば、クエン酸トリエチル、フタル酸ジブチル）、顆粒化（ラクトース、ゼラチン）、遅延（例えば、分散のポリ（メタ）アクリル酸メチル／エチル／２－トリメチルアミノメチルエステル共重合体、酢酸ビニル／クロトン酸共重合体）、圧縮（例えば、微結晶セルロース、ラクトース）のための物質、溶媒、懸濁または分散剤（例えば、水、エタノール）、乳化剤（例えば、セチルアルコール、レシチン、ラウリル硫酸ナトリウム、ＰＥＧ４０硬化ヒマシ油）、レオロジー特性改変用物質（シリカ、アルギン酸ナトリウム）、微生物安定化用物質（例えば、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、メチルパラベン）、防腐剤および抗酸化剤（例えば、ＤＬ－α－トコフェロール、アスコルビン酸）、ｐＨ改変用物質（乳酸、クエン酸）、発泡剤または不活性ガス（例えば、フッ化塩素化炭化水素、二酸化炭素）、色素（酸化鉄、酸化チタン）、軟膏の基本成分（例えば、パラフィン、蜜蝋）および文献に記載の他の物などからなる群から選択される、１つまたは複数の成分をさらに含み得る（例えば、Schmidt, Christin.Wirk- und Hilfsstoffe fur Rezeptur, Defektur und Groβherstellung.1999; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart oder Bauer, Fromming Fuhrer.Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie.8.Auflage, 2006.Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart）。

【００２４】

本発明による使用のための組成物または口腔ケア製品はまた、被覆またはカプセル化し得る。

本発明による組成物のカプセル化は、例えば、水との接触時の制御された放出または長期間にわたる連続的な放出を可能にする利点を有し得る。さらに、組成物は、分解から保護され、製品の有効期間を改善し得る。活性成分のカプセル化の方法は当技術分野で公知であり、多くのカプセル化材料ならびに特定の要件にしたがって組成物にそれらを適用する方法が入手可能である。

【００２５】

さらに、本発明による使用のための組成物または製品は、溶液、懸濁液、乳剤、錠剤、顆粒剤、粉剤またはカプセルの形態であり得る。

本発明による使用のための口腔ケア製品または栄養もしくは嗜好用製品は、練り歯磨き、歯磨き粉、歯磨きゲル、歯洗浄液、歯洗浄泡、マウスウォッシュ、マウスリンス、マウススプレー、デンタルフロス、チューインガムおよびロゼンジ（薬用キャンディー、トローチ、lozenge）からなる群から選択され得る。

【００２６】

そのような組成物または製品は、ケイ酸塩、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、酸化アルミニウムおよび／またはヒドロキシアパタイトなどの研磨システム（研磨および／または磨き成分）、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルサルコシンナトリウムおよび／またはコカミドプロピルベタインなどの界面活性剤、グリセロールおよび／またはソルビトールなどの湿潤剤、例えばカルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、カラゲナンおよび／またはＬａｐｏｎｉｔｅ（登録商標）などの増ちょう剤、サッカリンなどの甘味料、不快な味の印象のための芳香および味修正剤、味改変物質（例えば、イノシトールリン酸、ヌクレオチド、例えばグアノシン一リン酸、アデノシン一リン酸または他の物質、例えばグルタミン酸ナトリウムまたは２－フェノキシプロピオン酸）、メントール誘導体（例えば、Ｌ－乳酸メンチル、Ｌ－メンチルアルキルカーボネート、メントンケタール）などの清涼剤、イシリンおよびイシリン誘導体、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、二フッ化スズ、第四級フッ化アンモニウム、クエン酸亜鉛、硫酸亜鉛、ピロリン酸スズ、二塩化スズなどの安定剤および活性剤、異なるピロリン酸の混合物、トリクロサン、塩化セチルピリジニウム、乳酸アルミニウム、クエン酸カリウム、硝酸カリウム、塩化カリウム、塩化ストロンチウム、過酸化水素、芳香物質、炭酸水素ナトリウムおよび／または匂い修正剤を含有し得る。

【００２７】

チューインガムまたはデンタルケアチューインガムは、エラストマー、例えば、ポリ酢酸ビニル（ＰＶＡ）、ポリエチレン、（低または中分子）ポリイソブタン（ＰＩＢ）、ポリブタジエン、イソブテン／イソプレンコポリマー、ポリビニルエチルエーテル（ＰＶＥ）、ポリビニルブチルエーテル、ビニルエステルおよびビニルエーテルのコポリマー、スチレン／ブタジエンコポリマー（ＳＢＲ）またはビニルエラストマー、例えば酢酸ビニル／ラウリン酸ビニル、酢酸ビニル／ステアリン酸ビニルもしくはエチレン／酢酸ビニルをベースとするもの、ならびに上述のエラストマーの混合物であって、例えば、欧州特許第０２４２３２５号、米国特許第４５１８６１５号、米国特許第５０９３１３６号、米国特許第５２６６３３６号、米国特許第５６０１８５８号または米国特許第６９８６７０９号に記載のものを含む、チューインガムベースを含んでもよい。さらに、チューインガムベースはさらなる成分、例えば、（無機）充填剤、例えば、炭酸カルシウム、二酸化チタン、二酸化ケイ素、滑石、酸化アルミニウム、リン酸二カルシウム、リン酸三カルシウム、水酸化マグネシウムおよびそれらの混合物、可塑剤（例えば、ラノリン、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、酢酸エチル、ジアセチン（グリセロール二酢酸）、トリアセチン（グリセロール三酢酸）および（クエン酸トリエチル）、乳化剤（例えば、レシチンならびに脂肪酸のモノおよびジグリセリドなどのホスファチド、例えば、モノステアリン酸グリセロール）、抗酸化剤、ワックス（例えば、パラフィンワックス、キャンデリラワックス、カルナウバワックス、微結晶ワックスおよびポリエチレンワックス）、脂肪または

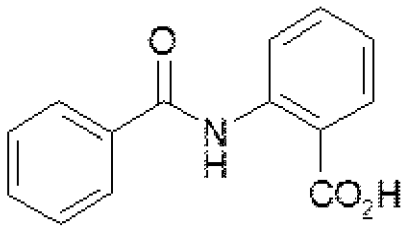
脂肪油（例えば硬化（水素化）植物または動物脂肪）およびモノ、ジ、またはトリグリセリドを含有し得る。

【００２８】

本発明は、

ｉ）式Ａの化合物またはその塩

【化４】



A

および

ｉｉ）良好な可溶化特性を有するオイル、アルコール、ジオール、ポリオール、フェノールまたはエステルから選択され、好ましくは、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセロール、エチレングリコール、１，３－プロパンジオール、ペンチレングリコール、１，２－ヘキサンジオール、ヘキシレングリコール、フェノキシエタノール、ベンジルアルコール、乳酸エチル、乳酸ブチル、酪酸エチル、酢酸メンチル、カルバクロール、サリチル酸メチル、オイゲノール、メントン、カルボン、アネトール、桂皮アルデヒド、リモネン、酢酸エチル、酢酸イソアミル、マロン酸ジエチル、ペパーミント油、スペアミント油、チョウジ油および桂皮油からなる群から選択され、特に好ましくは、プロピレングリコール、プロパノール、ベンジルアルコール、マロン酸ジエチル、乳酸ブチル、ペパーミント油およびスペアミント油から選択される担体

を含むまたはからなる口腔ケア組成物にさらに関する。

【００２９】

すでに上述したように、式Ａの化合物は、本発明による口腔ケア組成物において好適な担体と組み合わせた場合に、所望の抗細菌作用をもたらすのに特に有効であることが判明した。特に、上記に好適に列挙された担体は、上記のように口腔バイオフィルムの細菌組成への効果の有利な選択的な変更を増強することが判明した。

上記の口腔ケア組成物では、担体の量に対する式Ａの化合物の量は主に、担体物質における式Ａの化合物の可溶性に依存する。好ましい担体では、担体に対して１～２５％の範囲、好ましくは１～１０％の範囲の式Ａの化合物が有利であることが判明した。

【００３０】

本発明は、上記のように、口臭症の処置および／または予防のための口腔ケア組成物の非医学的使用にも関する。

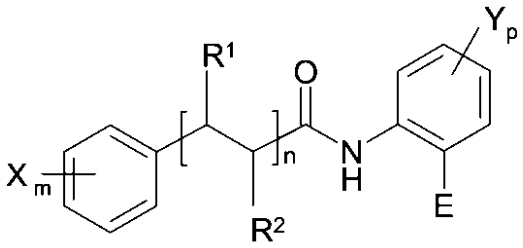
特に、本発明は、口腔バイオフィルムにおいてソロバクテリウム・ムーレイが抑制される、上記の非医学的使用に関する。

有利には、上記のように口腔ケア組成物は、非病的な口臭症または口臭と関連するソロバクテリウム・ムーレイの増殖を特異的に抑制することが実証されている。したがって、本発明による組成物は口臭症または口臭の予防に使用され得る。

以下の実施例は、範囲を限定することを意図せず、本発明を例示するために加えられる。特に、実施例で使用した式１の化合物は、任意の他のまたは式１の化合物の混合物によって置換され得る。

なお、本発明としては、以下の態様も好ましい。

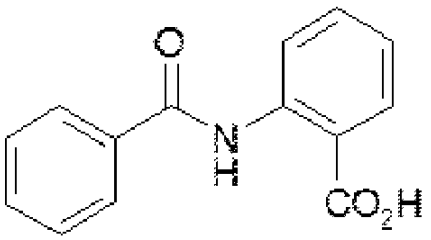
〔１〕　ｉ）式１の化合物もしくはその塩、または式１の２種以上の異なる化合物および／もしくはその塩の混合物



1

（式中、
式１の化合物または混合物中の式１の各化合物について、
ｍ＝０、１、２または３、
ｐ＝０、１、または２、
ｎ＝０、１、または２、
式中、ｎ＝１または２の場合、各場合において、各場合におけるR^1とR^2の対はＨを示す、またはさらなる化学結合を一緒になって形成し、
式中、ｍ＝１、２または３の場合、各Ｘは、互いに独立してＯＨ、Ｏアルキルまたは Ｏアシルを示し、
式中、ｐ＝１または２の場合、各Ｙは、互いに独立してＯＨ，Ｏアルキルまたは Ｏアシルを示し、
式中、Ｅ＝ＨまたはＣＯＯR^3基を示し、
R^3＝Ｈまたはアルキルであり、R^3＝Ｈはその対応する塩をも表す）、および
ｉｉ）好適な担体
を含むか或いはこれらからなる口腔ケア組成物であって、
各場合、陰性対照に対して、口腔の健康に有害な微生物の割合は低減される一方、健康増進微生物の割合は増大されるように、口腔バイオフィルムの細菌組成を変えるための方法において使用するための、口腔ケア組成物。
〔２〕　式１の１つの、またはそれぞれの、いくつかのまたは全ての化合物が、ｎ＝０、Ｅ＝－ＣＯＯＨおよびｍ＋ｐ≦３、好ましくはｍ＋ｐ≦２、特に好ましくはｍ＋ｐ≦１である、〔１〕に記載の使用のための口腔ケア組成物。
〔３〕　式１の１つの、またはそれぞれの化合物が、ｍ＋ｐ＝０である、〔２〕に記載の使用のための口腔ケア組成物。
〔４〕　各場合、陰性対照に対して、プレボテラ、ベイロネラ、ポルフィロモナス、アトポビウム、セレノモナスおよびフソバクテリウムから選択される１つまたは複数の細菌の割合を低減させ、ナイセリア、ロチア、コリネバクテリウムおよび連鎖球菌から選択される１つまたは複数の細菌の割合を増大させるための、〔１〕から〔３〕までのいずれか１項に記載の口腔ケア組成物。
〔５〕　前記担体が、良好な可溶化特性を有するオイル、アルコール、ジオール、ポリオール、フェノールまたはエステルからなる群から選択され、好ましくは、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセロール、エチレングリコール、１，３－プロパンジオール、ペンチレングリコール、１，２－ヘキサンジオール、ヘキシレングリコール、フェノキシエタノール、ベンジルアルコール、乳酸エチル、乳酸ブチル、酪酸エチル、酢酸メンチル、カルバクロール、サリチル酸メチル、オイゲノール、メントン、カルボン、アネトール、桂皮アルデヒド、リモネン、酢酸エチル、酢酸イソアミル、マロン酸ジエチル、ペパーミント油、スペアミント油、チョウジ油および桂皮油からなる群から選択され、特に好ましくは、プロピレングリコール、プロパノール、ベンジルアルコール、マロン酸ジエチル、乳酸ブチル、ペパーミント油、およびスペアミント油から選択される、〔１〕から〔４〕までのいずれか１項に記載の使用のための口腔ケア組成物。
〔６〕　式１の化合物および／またはその塩の総量が、各場合において、組成物の総質量に対して０．０００５～１質量％、好ましくは０．００１～０．５質量％、特に好ましく

は０．００５～０．２質量％の範囲である、〔１〕から〔５〕までのいずれか１項に記載の使用のための口腔ケア組成物。
〔７〕　各場合、陰性対照に対して、口腔の健康に有害な微生物の割合は低減するが、健康増進微生物の割合は増大するように口腔バイオフィルムの細菌組成を変えるための方法において使用するための口腔ケア製品または栄養もしくは嗜好用製品であって、
〔１〕から〔６〕のいずれか１項に記載の口腔ケア組成物を含むか当該口腔ケア組成物からなり、
式１の化合物および／またはその塩の総量が、各場合、陰性対照に対して、プレボテラ、ベイロネラ、ポルフィロモナス、アトポビウム、セレノモナスおよびフソバクテリウムから選択される１つまたは複数の細菌の割合を低減させ、ナイセリア、ロチア、コリネバクテリウムおよび連鎖球菌から選択される１つまたは複数の細菌の割合を増大させるのに十分である、口腔ケア製品または栄養もしくは嗜好用製品。
〔８〕　前記組成物が被覆またはカプセル化されている、〔１〕から〔６〕までのいずれか１項に記載の使用のための口腔ケア組成物、あるいは〔７〕に記載の使用のための口腔ケア製品または栄養もしくは嗜好用製品。
〔９〕　前記口腔ケア製品が、練り歯磨き、歯磨き粉、歯磨きゲル、歯洗浄液、歯洗浄泡、マウスウォッシュ、マウスリンス、マウススプレー、デンタルフロス、チューインガムおよびロゼンジからなる群から選択される、〔７〕または〔８〕に記載の使用のための口腔ケア製品または栄養もしくは嗜好用製品。
〔１０〕　ｉ）式Ａの化合物またはその塩



Ａ

および
ｉｉ）良好な可溶化特性を有するオイル、アルコール、ジオール、ポリオール、フェノールまたはエステルから選択され、好ましくは、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセロール、エチレングリコール、１，３－プロパンジオール、ペンチレングリコール、１，２－ヘキサンジオール、ヘキシレングリコール、フェノキシエタノール、ベンジルアルコール、乳酸エチル、乳酸ブチル、酪酸エチル、酢酸メンチル、カルバクロール、サリチル酸メチル、オイゲノール、メントン、カルボン、アネトール、桂皮アルデヒド、リモネン、酢酸エチル、酢酸イソアミル、マロン酸ジエチル、ペパーミント油、スペアミント油、チョウジ油および桂皮油からなる群から選択され、特に好ましくは、プロピレングリコール、プロパノール、ベンジルアルコール、マロン酸ジエチル、乳酸ブチル、ペパーミント油およびスペアミント油から選択される担体
を含むか或いはこれらからなる口腔ケア組成物。
〔１１〕　口臭症の処置および／または予防のための〔１〕～〔３〕または〔１０〕のいずれか１項に記載の口腔ケア組成物の非医学的使用。
〔１２〕　ソロバクテリウム・ムーレイが口腔バイオフィルム中で抑制される、〔１１〕に記載の非医学的使用。
【図面の簡単な説明】
【００３１】
【図１】図１は、線形判別分析効果量（ＬＥｆＳｅ）法を使用して、本発明による組成物で処置したバイオフィルムと陰性対照で処置したバイオフィルムの間の存在量が有意に異

なったＯＴＵを示す図である。陽性ＬＤＡスコア（黒棒）の棒は本発明による組成物で処置した試料と最も有意に関連するＯＴＵを示し、陰性ＬＤＡスコア（白棒）の棒は、対照試料と最も有意に関連するＯＴＵを表す。

【図２ａ】図２ａおよび図２ｂは、本発明による組成物による処置（黒いカラム）と対照処置（白いカラム）の間に最大の差を示すＯＴＵの相対的存在量を示す図である。

【図２ｂ】図２ａおよび図２ｂは、本発明による組成物による処置（黒いカラム）と対照処置（白いカラム）の間に最大の差を示すＯＴＵの相対的存在量を示す図である。

【図３】図３は、検出された優勢な属（≧１％）に基づく試料を比較するヒートマップを示す図である。試料ｏｐｔＤは本発明による組成物を指す。

【図４】図４は、対照処置群（左のカラム）および本発明による組成物で処置した処置群（右のカラム）における各属の相対的存在量を示す図である。

【実施例】

【００３２】

（例１）ｉｎ－ｖｉｔｒｏ口腔バイオフィルムの組成に対する活性剤による処置の効果の試験

参加者

６人のボランティアを唾液提供のために動員した。参加者は、１８歳から６５歳の間であり、医学的に健康なボランティアであった。免疫または炎症状態に侵されている全身状態を有する対象、および／または唾液回収前１カ月以内に抗生物質を摂取した対象は研究から除外した。性別に基づく選択は行わなかった。ボランティアは唾液の提供前１時間は飲食を控えるように求められた。

【００３３】

Ｃａｌｇａｒｙ　Ｂｉｏｆｉｌｍ　Ｄｅｖｉｃｅ（ＣＢＤ）への接種

滅菌ユニバーサルチューブに痰を出すことによって、およそ５ｍｌの唾液を各ボランティアから回収した。唾液試料は次いで、一緒に等量でプールした。ＤＮＡは、プールした唾液の一定分量から抽出し、必要に応じて、２００μｌをマイクロタイタープレートの各ウェルにピペットにより分注した。マイクロプレートの端周辺のウェルは使用されなかった。９６個のヒドロキシアパタイトを被覆したペグ（歯を模倣するため）を備えたデバイスのふたを、ペグが唾液に浸されるように合わせた。ＣＢＤは次いで、５％CO_2を含む空気中、３７℃で１８時間インキュベートされ、その後、ふたは豚胃ムチン（１ｇ／Ｌ）、ヘミン（１０ｍｇ／Ｌ）、およびビタミンＫ（０．５ｍｇ／Ｌ）を補充したブレインハートインヒュージョン（ＢＨＩ）培地（Ｆｌｕｋａ　Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ）を含有する新しいベースプレートに移した。増殖培地は、３．５日毎に交換した。

活性試験剤の調整

活性剤は以下のように調整した：５％または７．５％ストック溶液を無水エタノール中に作製した。ストック溶液は、次いで滅菌したＰＢＳ中で使用濃度に希釈した。チモールは最終濃度０．１％ｖ／ｖに希釈し、９５％の担体および５％の式Ａの化合物を含む本発明による組成物は、０．１５％Ｖ／Ｖに希釈した。式Ａの化合物の最終試験濃度は０．００７５質量％であった。

【００３４】

バイオフィルムの処置

７日目に、バイオフィルムは活性剤または陰性ＰＢＳ対照で処置した。処置は、７日間午前９時と午後５時の１日２回実施した。バイオフィルムを付けたペグは、９６ウェルマイクロプレート中で試験物質２００μｌ一定分量に浸漬され、３０秒間優しく攪拌するシェイカー上に置かれた。ペグは次いで、増殖培地に戻す前にシェイカー上でさらに３０秒間ＰＢＳで洗浄した。

全部で１０個の複製試料が各処置群に含まれた：３つのペグ由来のバイオフィルムを単一試料のために使用し、全部で６枚のＣＢＤプレートを必要とした。

ペグの除去およびパイロシーケンス分析のための試料のプロピジウムモノアジド処置

１４日目に、バイオフィルムを付けたペグは、滅菌したプライヤによってふたを折られ

、滅菌したＰＢＳに3回浸すことにより洗浄した。全ての目に見えるバイオフィルム材料は、滅菌したキュレットを使用して取り出し、５００μｌのＰＢＳに懸濁させた。各試料は、プロピジウムモノアジド（ＰＭＡ）処置に供され、続く細胞外ＤＮＡおよび死細胞または損傷した細胞由来のＤＮＡのＰＣＲ増幅を阻害した：１．２５μｌのＰＭＡをＰＢＳに懸濁した細胞に添加し（最終濃度５０μＭ）、室温で5分間時折振盪しながら暗中でインキュベートした。試料は次いで、５００Ｗのハロゲンランプの光に5分間２０ｃｍの距離で暴露した。暴露時間の間、試料は氷上に置かれ、過剰な加熱を避け、時折の振盪に供した。試料は、ＰＭＡ処置の直後にＤＮＡ抽出のために使用した。

【００３５】

ＤＮＡ抽出

ＧｅｎＥｌｕｔｅ Ｂａｃｔｅｒｉａｌ ＤＮＡ ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎ ｋｉｔ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を使用してＤＮＡはプールした唾液およびバイオフィルム試料から抽出した。ＤＮＡ抽出は、製造業者の指示に従って、グラム陽性細胞由来のＤＮＡの回収を増大するために追加の細胞溶解工程とともに実施し、試料は３０分間３７℃で４５ｍｇ／ｍｌのリゾチーム溶液中でインキュベートした。

１６Ｓ ｒＲＮＡ遺伝子のパイロシーケンス

バイオフィルムおよび唾液の細菌組成は、部分的な１６Ｓ ｒＲＮＡ遺伝子の４５４パイロシーケンスを使用して決定した。Ｖ１～Ｖ３の超可変領域をカバーする長さがおよそ５００ｂｐの１６Ｓ ｒＲＮＡ遺伝子の断片のＰＣＲ増幅は、合成融合プライマーを使用して各ＤＮＡ試料について実施した。融合プライマーは、Ｌｉｂ－Ｌエマルションｐｃｒ法を使用して４５４－パイロシーケンスのためのＲｏｃｈｅ ＧＳ－ＦＬＸ Ｔｉｔａｎｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓアダプター配列（ＡおよびＢ）と供に広範囲の１６Ｓ ｒＲＮＡ遺伝子プライマー２７ＦＹＭおよび５１９Ｒからなる。フォワードプライマーは、先に記載の１２塩基のエラー修正Ｇｏｌａｙバーコードを含む。ＰＣＲ反応は、適切なバーコードを付けたフォワードプライマーおよびリバースプライマーと共にＥｘｔｅｎｓｏｒ Ｈｉ－ｆｉｄｅｌｉｔｙ ＰＣＲ ｍａｓｔｅｒｍｉｘ（Ｔｈｅｒｍｏ－Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して実施した。ＰＣＲ条件は以下の通りであった：９５℃で5分間の最初の変性、続いて９５℃４５秒、５３℃４５秒、および７２℃４５秒の２５サイクル、および７２℃で5分間の最終伸長。ＰＣＲアンプリコンは次いで、製造業者の指示に従ってＱＩＡｑｕｉｃｋ ＰＣＲ ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を使用して精製した。アンプリコンのサイズおよび純度は、Ａｇｉｌｅｎｔ ＤＮＡ １０００ ｋｉｔおよびＡｇｉｌｅｎｔ ２１００ Ｂｉｏａｎａｌｙｚｅｒを使用して確認した。アンプリコンの定量は、Ｑｕａｎｔ－ｉＴ Ｐｉｃｏｇｒｅｅｎ蛍光核酸染色（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用して蛍光定量アッセイによって実施した。次いでアンプリコンは等モル濃度（1×10^{9}分子／μｌ）で一緒にプールした。試料のエマルションＰＣＲおよび一方向配列決定は、ケンブリッジ大学生化学科、ケンブリッジ、ＵＫによってＬｉｂ－Ｌキットおよびｒｏｃｈｅ ４５４ ＧＳ－ＦＬＸ＋Ｔｉｔａｎｉｕｍ ｓｅｒｉｅｓシーケンサーを使用して実施した。

【００３６】

配列分析

配列分析は、「ｍｏｔｈｕｒ」ソフトウェアスウィートを使用して、ｍｏｔｈｕｒ．ｏｒｇの４５４標準的な操作手順に従って実施した。配列は、ｍｏｔｈｕｒによって実行した場合、ＡｍｐｌｉｃｏｎＮｏｉｓｅアルゴリズムを使用してノイズ除去をした。長さが４４０塩基より短いおよび／または以下の１つを有する配列は破棄した：プライマーに＞２のミスマッチ、バーコード領域に＞１のミスマッチ、および長さが＞８塩基のホモポリマー。残りの配列はプライマーおよびバーコードを切り取って除去し、ＳＩＬＶＡ １６Ｓ ｒＲＮＡ参照アライメントにアラインした。ＵＣｈｉｍｅアルゴリズムを使用して、データセットから除去したキメラ配列を同定した。配列は、平均近傍アルゴリズムを使用して０．０１５（およそ種のレベル）の遺伝的距離で操作的分類単位（ＯＴＵ）にクラスタリングし、Ｈｕｍａｎ Ｏｒａｌ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｍｅ Ｄａｔａｂａｓｅ（ＨＯＭ

Ｄ）参照セット（バージョン１３）により単純ベイズ分類機を使用して同定した。

【００３７】

統計分析

チモール処置したバイオフィルムおよび本発明による組成物で処置したバイオフィルムの細菌集団組成を、ｔｈｅｔａＹＣおよびＪａｃｃａｒｄ係数距離マトリックスに基づく主座標分析（ＰＣｏＡ）プロットを使用して、陰性対照のバイオフィルムのものと比較した。ＡＭＯＶＡを使用して、抗菌剤に暴露された集団と陰性対照との間に統計的に有意な差があるか否かを決定した。線形判別分析効果量（ＬＥｆＳｅ）法を使用して、異なる処置群と陰性対照の間の存在量が有意に異なるＯＴＵを検出した。優勢な属の相対的存在量に基づくバイオフィルムを比較するヒートマップを、「ｖｅｇａｎ」パッケージを使用する「Ｒ」で生成した。

【００３８】

結果

パイロシーケンスは、クオリティフィルタリングおよびキメラの除去後、４６７，８５４個の配列を産生した。バイオフィルム試料は、ＯＴＵベースの比較のために７１０１個の配列に細分した。平均２４３（±５５）の種レベルのＯＴＵをバイオフィルム試料で検出し、一方５３３のＯＴＵをプールした唾液試料で検出した。異なる処置群でバイオフィルム試料の豊かさまたは多様性に有意差はなかった（Ｋｒｕｓｋａｌ　Ｗａｌｌｉｓ検定、表１）。バイオフィルムで検出した優勢なＯＴＵは、ストレプトコッカス・アンギノサス（Streptococcus anginosus）、プレボテラ・オラリス（Prevotella oralis）およびベイヨネラ・パルブラ（Veillonella parvula）であった。

【００３９】

【表１】

	OTUの平均数(sd)	Shannon指数の逆数(sd)
陰性対照	261.7 58.9	5.7 2.3
チモール	250.8 45.9	5.5 2.3
本発明による組成物	224.5 45.3	6.3 2.8

表1.対照および処置したバイオフィルム試料の微生物集団の豊かさおよび多様性

【００４０】

集団の構成（Ｊａｃｃａｒｄ係数）および構造（ｔｈｅｔａＹＣ）に基づくバイオフィルムを比較するＰＣｏＡプロットを分析した。チモールで処置したバイオフィルムは、陰性対照で処置したものと別にクラスタリングしなかった。しかしながら、本発明による組成物は、陰性対照複製物とは別にクラスタリングされるほとんどのバイオフィルム複製物に効果を示した。ＡＭＯＶＡは、処置群間の集団構造に全体的に統計的な有意差を示さず、したがって、対比較へと進まなかった。しかしながら、ＡＭＯＶＡにより、処置群間の集団構成において全体的な有意差があった（Ｐ＝０．００１）。本発明による組成物で処置したバイオフィルムは、対比較において陰性対照と有意差が見出されたが（Ｐ＝０．００６）、チモールは、高濃度で使用された場合でさえも有意差が示されなかった。

ＬＥｆＳｅは、本発明による組成物で処置したバイオフィルムと陰性対照のバイオフィルムの間の存在量が有意に異なる２２のＯＴＵを検出した（図１）。ベイヨネラ・パルブラＯＴＵは最も有意に陰性対照と関連しており、一方ナイセリア・シッカ／ムコサ／フラ

バ／ファリンギスＯＴＵは本発明による組成物で処置したバイオフィルムと最も強く関連していた（図２ａおよび２ｂ）。

【００４１】

バイオフィルムおよびプールした唾液種菌で検出された優勢な属（相対的存在量　≧１％）はヒートマップに示される（図３）。大半のバイオフィルムおよび陰性対照で処置したものにおいて優勢な属は、連鎖球菌、ベイロネラおよびプレボテラであった。抗菌剤で処置した多くのバイオフィルムにおいて、コリネバクテリウム、ロチアおよびナイセリアは優勢な属であった。しかしながら、同じ処置群の複製物の間でこれらの属の存在量には高い変動があった。図４は、本発明による組成物で処置したバイオフィルムおよび対照バイオフィルムのみにおける属の相対的存在量を示し、プレボテラおよびベイロネラなどの嫌気性属の割合が本発明による組成物による処置によって低減したが、一方ナイセリア、ロチアおよびコリネバクテリウムなどの好気性属の相対的存在量は結果として上昇したという知見を確認する。

【００４２】

（例２）ペパーミント香料ＰＦ１（質量‰での量）

【表２】

成分	量
イソブチルアルデヒド	0.5
3-オクタノール	0.5
硫化ジメチル	0.5
トランス-2-ヘキセナール	1.0
シス-3-ヘキセノール	1.0
4-テルピネオール。天然	1.0
イソプレゴール	1.0
ピペリトン。天然。ユーカリ由来	2.0
リナロール	3.0
8-オシメニル酢酸。トリアセチン中10%	5.0
イソアミルアルコール	10.0
イソバレルアルデヒド	10.0
α-ピネン。天然	25.0
β-ピネン。天然	25.0
ネオメントール。ラセミ体	40.0
ユーカリプトール(1,8-シネオール)。天然	50.0
式DのL-酢酸メンチル	70.0
L-メントン	220.0
D-イソメントン	50.0
L-メントール	483.5
ノネノリド	1.0

【００４３】

（例３）ウィンターグリーン香料（質量％での量）

【表３】

成分	量
ジプロピレングリコール	8
アネトール	9
l-メントール(天然または合成)	45
ペパーミント油ピペリタ型	2
ペパーミント油アルベンシス型	3
スペアミント油スピカタ型	1
オイゲノール	7
ユーカリプトール	5
サリチル酸メチル	20

【００４４】
（例４）酢酸イソアミル型香料ＰＦ３（質量％での量）
【表４】

成分	量I	量II
酢酸イソアミル	2	2
酪酸エチル	0.5	–
酪酸ブチル	–	0.5
エチルバニリン	2	–
バニリン	–	1
Frambinon(商標)[4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノン]	0.5	0.5
l-メントール	8	11
トリアセチン		85
1,2-プロピレングリコール	87	

【００４５】
（例５）桂皮型クール香料ＰＦ４（質量％での量）

【表５】

成分	量
ジプロピレングリコール	3
メンチルメチルエーテル(Menthlymethylether)	3
シンナムアルデヒド	10
アネトール	9
オイゲノール	2
l-メントール	40
ペパーミント油ピペリタ型	10
ペパーミント油アルベンシス型	10
スペアミント油スピカタ型	8
(1R.2S.5R)-N-エチル-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキサン-カルボキサミド(WS-3)	2
(1R.2S.5R)-N-[4-シアノメチルフェニル]-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキサン-カルボキサミド	0.5
メントン　グリセロール　ケタール(Frescolat MGA(登録商標))	1.5
メントール　プロピレングリコール　カーボネート(Frescolat MPC(登録商標))	1.5

【００４６】

（例６）練り歯磨き（質量％での量）

【表６】

成分	量
水(脱イオン)	Ad 100
ソルビトール　70%	45.00
リン酸三ナトリウム	0.10
サッカリン	0.20
モノフルオロリン酸ナトリウム	1.14
PEG 1500	5.00
Sident9(研磨用シリカ)	10.00
Sident22S(増粘性シリカ)	8.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.10
酸化チタン(IV)	0.50
水(脱イオン)	4.50
ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)	1.50
香料(PF1、PF2、PF3またはPF4)	1.00
ソルブロールM(ナトリウム塩)(メチルパラベン)	0.10
4-ヒドロキシアセトフェノン	0.20
式Aの化合物5%を含有するプロピレングリコール	0.80

「式Ａの化合物５％を含有するプロピレングリコール」の代わりに、

６ａ）式Ａの化合物２％を含有するプロパノール

６ｂ）式Ａの化合物７％を含有するベンジルアルコール
６ｃ）式Ａの化合物３％を含有するマロン酸ジエチル
６ｄ）式Ａの化合物８％を含有する乳酸ブチル
６ｅ）式Ａの化合物１％を含有するペパーミント油
を含有し得る、例６で提供した製剤。

【００４７】

（例７）クエン酸亜鉛を含む練り歯磨き（質量％での量）

【表７】

成分	量
水(脱イオン)	Ad 100
ソルビトール　70%	45.00
リン酸三ナトリウム	0.10
サッカリン	0.20
モノフルオロリン酸ナトリウム	1.14
PEG 1500	5.00
Sident9(研磨用シリカ)	10.00
Sident22S(増粘性シリカ)	8.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.10
クエン酸亜鉛	1.00
酸化チタン(IV)	0.50
水(脱イオン)	4.50
ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)	1.50
香料(PF1、PF2、PF3またはPF4)	1.00
SimDiol(登録商標)68(1,2-ヘキサンジオール.カプリリルグリコール)	0.25
ベンジルアルコール	0.20
式Aの化合物5%を含有するプロピレングリコール	1.00

「式Ａの化合物５％を含有するプロピレングリコール」の代わりに、
７ａ）式Ａの化合物６％を含有するイソプロパノール
７ｂ）式Ａの化合物４％を含有するジプロピレングリコール
７ｃ）式Ａの化合物１％を含有するグリセロール
７ｄ）式Ａの化合物５％を含有する１，３－プロパンジオール
７ｅ）式Ａの化合物７％を含有するスペアミント油
を含有し得る、例７で提供した製剤。

【００４８】

（例８）マウスリンス（質量％での量）

【表８】

成分	量
エチルアルコール	10.00
クレモフォールCO40(PEG40硬化ヒマシ油)	1.00
香料(PF1、PF2、PF3またはPF4)	0.25
水(脱イオン)	Ad 100
ソルビトール　70%	5.00
サッカリンナトリウム450	0.07
フッ化ナトリウム	0.18
安息香酸	0.15
式Aの化合物5%を含有するプロピレングリコール	0.25

「式Ａの化合物５％を含有するプロピレングリコール」の代わりに、
８ａ）式Ａの化合物２％を含有する酢酸メンチル
８ｂ）式Ａの化合物１０％を含有するベンジルアルコール
８ｃ）式Ａの化合物１％を含有するカルバクロール
８ｄ）式Ａの化合物４％を含有するサリチル酸メチル
８ｅ）式Ａの化合物５％を含有するメントン
を含有し得る、例８で提供した製剤。

【００４９】

（例９）ゲル練り歯磨き（質量％での量）

【表９】

成分	量
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.40
水中ソルビトール　70%	72.00
ポリエチレングリコール(PEG)1500	3.00
サッカリンナトリウム	0.07
フッ化ナトリウム	0.24
香料(PF1、PF2、PF3またはPF4)	1.00
研磨用シリカ	11.00
増粘性シリカ	6.00
ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)	1.40
蒸留水	Ad 100
4-ヒドロキシアセトフェノン	0.25
式Aの化合物5%を含有するプロピレングリコール	0.80

「式Ａの化合物５％を含有するプロピレングリコール」の代わりに、
９ａ）式Ａの化合物４％を含有する桂皮油
９ｂ）式Ａの化合物７％を含有するチョウジ油
９ｃ）式Ａの化合物２％を含有するリモネン
９ｄ）式Ａの化合物８％を含有するアネトール
９ｅ）式Ａの化合物９％を含有するカルボン

を含有し得る、例９で提供した製剤。

【００５０】

（例１０）歯垢に対する練り歯磨き（質量％での量）

【表１０】

成分	量
カラゲナン	0.90
グリセロール	15.00
水中ソルビトール　70%	25.00
PEG 1000	3.00
フッ化ナトリウム	0.24
二リン酸四カリウム	4.50
二リン酸四ナトリウム	1.50
サッカリンナトリウム	0.40
沈降シリカ	20.00
二酸化チタン	1.00
トリクロサン	0.30
スペアミント香料(60質量% l-カルボンおよび25質量% l-メントールを含む)	1.00
ドデシル硫酸ナトリウム	1.30
蒸留水	Ad 100
ベンジルアルコール	0.20
式Aの化合物5%を含有するプロピレングリコール	0.75

「式Ａの化合物５％を含有するプロピレングリコール」の代わりに、

１０ａ）式Ａの化合物３％を含有するプロパノール

１０ｂ）式Ａの化合物７％を含有するベンジルアルコール

１０ｃ）式Ａの化合物２％を含有するマロン酸ジエチル

１０ｄ）式Ａの化合物７％を含有するスペアミント油

１０ｅ）式Ａの化合物６％を含有するペパーミント油

を含有し得る、例１０で提供した製剤。

【００５１】

（例１１）過敏な歯のための練り歯磨き（質量％での量）

【表１１】

成分	量
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.70
キサンタンガム	0.50
グリセロール	15.00
水中ソルビトール　70%	12.00
硝酸カリウム	5.00
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.80
サッカリンナトリウム	0.20
香料(PF1、PF2、PF3またはPF4)	1.00
炭酸カルシウム	35.00
二酸化ケイ素	1.00
ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)	1.50
蒸留水	Ad 100
4-ヒドロキシアセトフェノン	0.10
乳酸ブチル	0.50
p-ヒドロキシベンズアルデヒド	0.10
式Aの化合物5%を含有するプロピレングリコール	0.50

「式Ａの化合物５％を含有するプロピレングリコール」の代わりに、
１１ａ）式Ａの化合物５％を含有するプロパノール
１１ｂ）式Ａの化合物８％を含有するベンジルアルコール
１１ｃ）式Ａの化合物３％を含有するペンチレングリコール
１１ｄ）式Ａの化合物４％を含有する乳酸エチル
１１ｅ）式Ａの化合物１％を含有する酢酸エチル
を含有し得る、例１１で提供した製剤。

【００５２】

（例１２）練り歯磨きおよびマウスウォッシュの２－ｉｎ－１製品（質量％での量）

【表１２】

成分	量
ソルビトール	40.00
グリセロール	20.00
エタノール	5.00
水	Ad 100
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.75
サッカリン	0.20
Sident9(研磨用二酸化ケイ素)	20.00
Sident22S(増粘性二酸化ケイ素)	2.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.30
ラウリル硫酸ナトリウム(SDS)	1.20
色(懸濁液。水中1%)C.I.ピグメントブルー15	0.50
香料(PF1、PF2、PF3またはPF4)	0.90
ソルブロールM、ナトリウム塩(メチルパラベン、ナトリウム塩)	0.20
式Aの化合物5%を含有するプロピレングリコール	0.30

「式Ａの化合物５％を含有するプロピレングリコール」の代わりに、
１２ａ）式Ａの化合物２％を含有するジプロピレングリコール
１２ｂ）式Ａの化合物５％を含有する１，２－ヘキサンジオール
１２ｃ）式Ａの化合物１０％を含有するエタノール
１２ｄ）式Ａの化合物２％を含有する乳酸ブチル
１２ｅ）式Ａの化合物６％を含有するペパーミント油
を含有し得る、例１２で提供した製剤。

【００５３】

（例１３）フッ化物を含むすぐに使えるマウスウォッシュ（質量％での量）

【表１３】

成分	量
エタノール	7.00
グリセロール	12.00
フッ化ナトリウム	0.05
Pluronic F-127(登録商標)(BASF。表面活性物質)	1.40
リン酸ナトリウム緩衝液　pH7.0	1.10
サッカリンナトリウム	0.10
香料(PF1、PF2、PF3またはPF4)	0.15
クロルヘキシジンジグルコン酸	0.2
蒸留水	Ad 100
ソルビン酸	0.20
式Aの化合物5%を含有するプロピレングリコール	0.30

「式Ａの化合物５％を含有するプロピレングリコール」の代わりに、
１３ａ）式Ａの化合物８％を含有するプロピレングリコール

１３ｂ）式Ａの化合物３％を含有するエチレングリコール
１３ｃ）式Ａの化合物３％を含有する桂皮油
１３ｄ）式Ａの化合物７％を含有するスペアミント油
１３ｅ）式Ａの化合物４％を含有するペパーミント油
を含有し得る、例１３で提供した製剤。

【００５４】

（例１４）無糖のチューインガム

【表１４】

成分	質量%
チューインガムベース	30.00
ソルビトール、粉末	Ad 100.00
パラチニット	9.50
キシリトール	2.00
マンニトール	3.00
アスパルテーム	0.10
アセスルファムK	0.10
エマルガム(Emulgum)/乳化剤	0.30
水中ソルビトール70%	14.00
グリセロール	1.00
香料(PF1、PF2、PF3またはPF4)	1.50
式Aの化合物5%を含有するプロピレングリコール	0.40

「式Ａの化合物５％を含有するプロピレングリコール」の代わりに、
１４ａ）式Ａの化合物６％を含有するプロパノール
１４ｂ）式Ａの化合物７％を含有するスペアミント油
１４ｃ）式Ａの化合物８％を含有する桂皮油
１４ｄ）式Ａの化合物９％を含有するチョウジ油
１４ｅ）式Ａの化合物５％を含有するペパーミント油
を含有し得る、例１４で提供した製剤。

【００５５】

（例１５）直接摂取用のゼラチンカプセル

【表１５】

成分	質量%
ゼラチンシェル:	
グリセロール	2.014
ゼラチン　240ブルーム	7.91
スクラロース	0.065
アルラレッド	0.006
ブリリアントブルー	0.005
コア組成物:	
植物油トリグリセリド	74.00
芳香	15.50
式Aの化合物5%を含有するプロピレングリコール	0.90

本明細書の芳香は以下の組成を有する（各場合のデータは質量％）：
ネオテーム粉末０．１％、アスパルテーム０．０５％、ペパーミント油アルベンシス（arvensis）、ペパーミントピペリタ油ウィラメット（peppermint piperita oil Willamette）２９．３％、スクラロース２．９７％、トリアセチン２．２８％、ジエチルタルトレート５．４％、ペパーミント油ヤキマ（yakima）１２．１％、エタノール０．７％、２－ヒドロキシエチルメンチルカーボネート３．３６％、２－ヒドロキシプロピルメンチルカーボネート３．０％、バニリン０．２７％、Ｄ－リモネン５．５％、Ｌ－酢酸メンチル５．６７％。
直接摂取に好適なゼラチンカプセルは、直径５ｍｍであり、コア材料対シェル材料の質量比は９０：１０であった。カプセルは、１０秒未満で口中で開き、５０秒未満で完全に溶解した。

【００５６】

「式Ａの化合物５％を含有するプロピレングリコール」の代わりに、
１５ａ）式Ａの化合物８％を含有するイソプロパノール
１５ｂ）式Ａの化合物５％を含有する１，２－ヘキサンジオール
１５ｃ）式Ａの化合物３％を含有する酪酸エチル
１５ｄ）式Ａの化合物２％を含有するオイゲノール
１５ｅ）式Ａの化合物６％を含有する桂皮アルデヒド
を含有し得る、例１５で提供した製剤。

【００５７】

（例１６）液体／粘性コア充填のど飴（中心部充填ハードキャンディー）

【表１６】

成分	質量%	質量%
混合物A(シェル)(キャンディーの80%)		
糖(スクロース)	Ad 100	Ad 100
グルコースシロップ(固体含量80%)	41.51	49.37
式Aの化合物5%を含有するプロピレングリコール	0.3	0.8
芳香ブレンドPF4	0.17	0.25
l-メントール	0.10	-
レモン油	0.10	0.10
クエン酸	-	0.91
合計:	100	100
混合物B(コア)(キャンディーの20%)		
高果糖トウモロコシシロップ(糖の固体含量85%、水15%のみ)	84.38	84.36
グリセロール	15.0	15.0
レシチン	0.02	0.02
桂皮油	-	0.32
スペアミント油	0.28	-
カプサイシン	0.05	-
バニリルアルコールn-ブチルエーテル	-	0.10
赤色素、5%水溶液として	0.20	0.20
バニリン	0.07	-
合計	100	100

「式Ａの化合物５％を含有するプロピレングリコール」の代わりに、
１６ａ）式Ａの化合物１０％を含有するベンジルアルコール
１６ｂ）式Ａの化合物７％を含有するマロン酸ジエチル
１６ｃ）式Ａの化合物３％を含有する乳酸ブチル
１６ｄ）式Ａの化合物７％を含有するスペアミント油
１６ｅ）式Ａの化合物４％を含有するペパーミント油
を含有し得る、例１６で提供した製剤。

【００５８】

液体／粘性のコアを有するキャンディーは、米国特許第６４３２４４１号に記載の方法および米国特許第５４５８８９４号または米国特許第５００２７９１号に記載のものに基づいて製造した。２つの混合物ＡおよびＢは、別々に処理して、シェル（混合物Ａ）またはコア（混合物Ｂ）のベースを形成した。罹患者が摂取した場合、共押出によって得られた充填されたのど飴は咳、咽頭痛および声のかれに対して効果的であった。

【００５９】

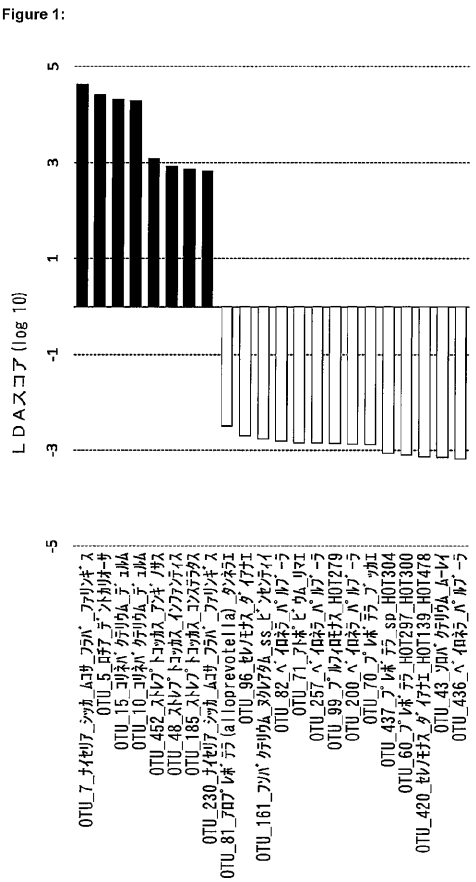
（例１７）摂取用の圧縮錠

【表１７】

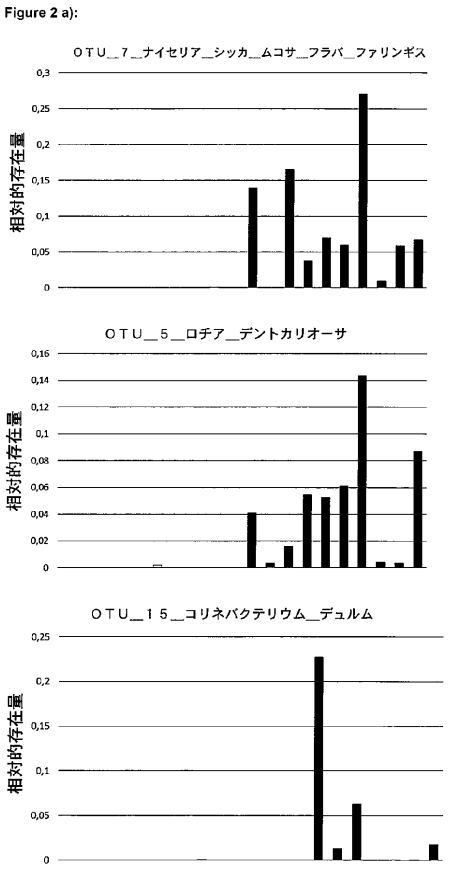
成分	質量%
ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤として)	0.90
クエン酸	0.20
式Aの化合物5%を含有するプロピレングリコール	0.50
デキストロース	Ad 100

「式Ａの化合物５％を含有するプロピレングリコール」の代わりに、
１７ａ）式Ａの化合物３％を含有するプロパノール
１７ｂ）式Ａの化合物７％を含有するアネトール
１７ｃ）式Ａの化合物５％を含有するサリチル酸メチル
１７ｄ）式Ａの化合物６％を含有するカルボン
１７ｅ）式Ａの化合物１％を含有するペパーミント油
を含有し得る、例１７で提供した製剤。

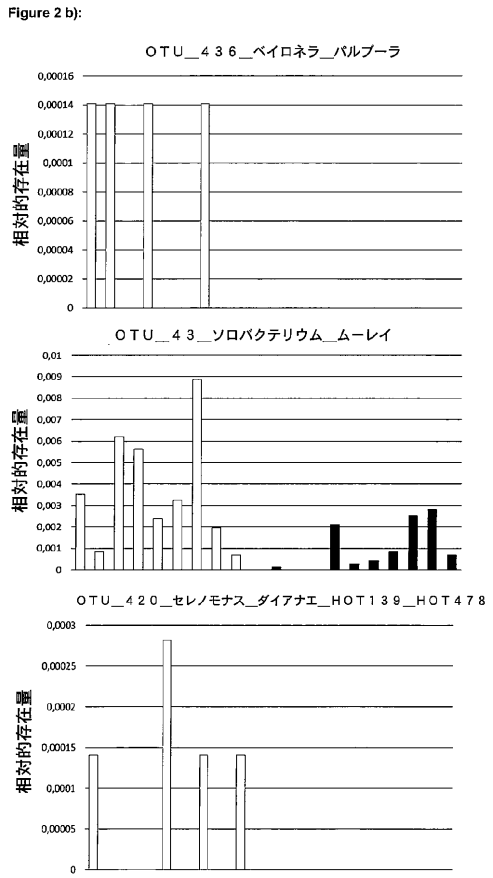
【図１】



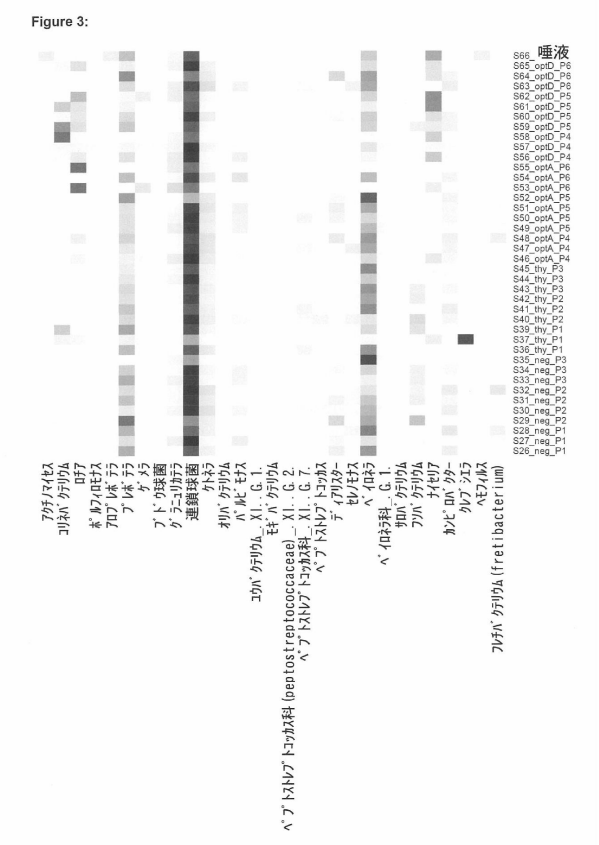
【図２ａ】



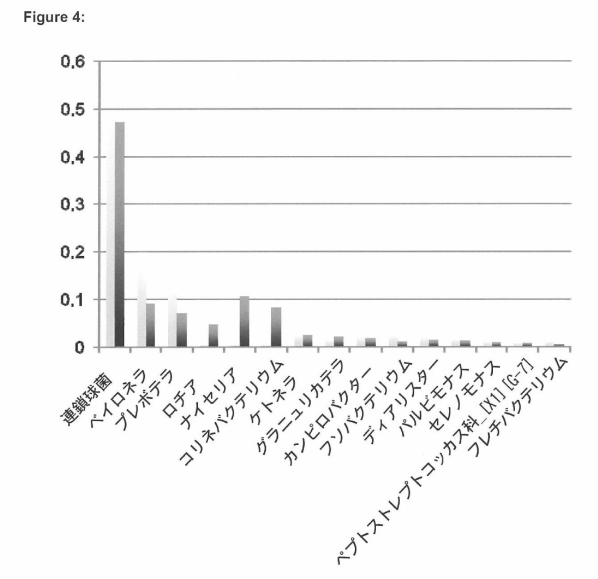
【図２ｂ】


Figure 2 b):
ＯＴＵ＿４３６＿ベイロネラ＿パルブーラ
相対的存在量
0,00016
0,00014
0,00012
0,0001
0,00008
0,00006
0,00004
0,00002
0
ＯＴＵ＿４３＿ソロバクテリウム＿ムーレイ
相対的存在量
0,01
0,009
0,008
0,007
0,006
0,005
0,004
0,003
0,002
0,001
0
ＯＴＵ＿４２０＿セレノモナス＿ダイアナエ＿ＨＯＴ１３９＿ＨＯＴ４７８
相対的存在量
0,0003
0,00025
0,0002
0,00015
0,0001
0,00005
0

【図３】


Figure 3:
唾液
S66_
S65_optD_P6
S64_optD_P6
S63_optD_P5
S62_optD_P5
S61_optD_P5
S60_optD_P5
S59_optD_P5
S58_optD_P4
S57_optD_P4
S56_optD_P4
S55_optA_P6
S54_optA_P6
S53_optA_P6
S52_optA_P5
S51_optA_P5
S50_optA_P5
S49_optA_P5
S48_optA_P4
S47_optA_P4
S46_optA_P4
S45_thy_P3
S44_thy_P3
S43_thy_P3
S42_thy_P2
S41_thy_P2
S40_thy_P2
S39_thy_P1
S37_thy_P1
S36_thy_P1
S35_neg_P3
S34_neg_P3
S33_neg_P3
S32_neg_P2
S31_neg_P2
S30_neg_P2
S29_neg_P2
S28_neg_P1
S27_neg_P1
S26_neg_P1

【図４】


Figure 4:
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
連鎖球菌
ベイロネラ
プレボテラ
ロチア
ナイセリア
コリネバクテリウム
ケトネラ
グラニュリカテラ
カンピロバクター
フソバクテリウム
ディアリスター
パルビモナス
セレノモナス
ペプトストレプトコッカス科_[XI][G-7]
フレデバクテリウム

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	***8/92***	***(2006.01)***	A61K	8/92	
A61P	***1/02***	***(2006.01)***	A61P	1/02	
A61P	***31/04***	***(2006.01)***	A61P	31/04	
A61K	***31/196***	***(2006.01)***	A61K	31/196	
A61K	***47/10***	***(2006.01)***	A61K	47/10	
A61K	***47/14***	***(2006.01)***	A61K	47/14	
A61K	***47/08***	***(2006.01)***	A61K	47/08	
A61K	***47/06***	***(2006.01)***	A61K	47/06	
A61K	***47/44***	***(2017.01)***	A61K	47/44	
A23G	*4/06*	*(2006.01)*	A23G	4/06	
A23G	*3/34*	*(2006.01)*	A23G	3/34	１０１
A23G	*3/50*	*(2006.01)*	A23G	3/50	

(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
(74)代理人 100168631
弁理士 佐々木 康匡
(72)発明者 ペサロ マヌエル
ドイツ連邦共和国 ３７６８８ ヴェールデン ベーヴェルンゲン シュロスホフ ３ツェー
(72)発明者 マヒネク アルノルト
ドイツ連邦共和国 ３７６０３ ホルツミンデン エルザ ブレントシュトレム ヴェーク １７
(72)発明者 ウェイド ウィリアム
イギリス ビーエス２１ ７エルアール サマセット クリーヴドン ハイデール ロード １０

審査官 星 浩臣

(56)参考文献 特開２００７－３３２１４３（ＪＰ，Ａ）
中国特許出願公開第１０１５６４５３４（ＣＮ，Ａ）
PLOS ONE, ２０１３年, 8(8), e71227, pp.1-13

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ８／００－８／９９
Ａ６１Ｑ １／００－９０／００
Ａ６１Ｋ ９／００－９／７２
Ａ６１Ｋ ４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｐ １／００－４３／００