

【請求項 2】

R₁が、メタクリルオキシエチルホスフェート、ビス(2-メタクリルオキシエチル)ホスフェート、及びアリルホスフェート化合物からなる群から選択されるモノマー化合物由来である、請求項 1 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 3】

R₁が、メタクリルオキシエチルホスフェート由来である、請求項 2 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 4】

z がゼロでなく、R₂が、ヒドロキシエチルアクリレート(H E A)、2-ヒドロキシプロピルアクリレート、4-ヒドロキシブチルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシポリエトキシアリルエーテル、3-フェノキシ-2-ヒドロキシプロピルメタクリレート、グリセロールモノメチルアクリレート、及びN-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミドからなる群から選択されるモノマー由来である、請求項 1 に記載の口腔ケア組成物。

10

【請求項 5】

前記アニオン性コポリマーが、モノマー単位におけるビニル基が開裂した付加重合体である、請求項 4 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 6】

z がゼロでなく、R₂がヒドロキシエチルアクリレート(H E A)由来である、請求項 3 に記載の口腔ケア組成物。

20

【請求項 7】

前記アニオン性コポリマーが、モノマー単位におけるビニル基が開裂した付加重合体である、請求項 6 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 8】

0.01 ~ 2%の前記アニオン性コポリマーを含む、請求項 1 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 9】

前記フッ化物がフッ化ナトリウムである、請求項 1 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 10】

前記フッ化物がフッ化ナトリウムである、請求項 7 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 11】

前記口腔ケア組成物が、洗口液、口内洗浄剤、口腔用スプレー、練り歯磨き、歯用ゲル、歯肉縁下用ゲル、ムース、フォーム、義歯ケア製品、歯磨剤、トローチ剤、濃縮剤及びチュアブル錠剤からなる群から選択される形態である、請求項 1 に記載の口腔ケア組成物。

30

【請求項 12】

前記口腔ケア組成物が、水と、アニオン性、カチオン性、非イオン性、双性イオン性の界面活性剤、及びそれらの2種以上の組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の界面活性剤と、を含む、前記洗口液である、請求項 11 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 13】

メントール、チモール、ユーカリプトール、サリチル酸メチル、及びこれらの2種以上の組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の精油を更に含む、請求項 12 に記載の口腔ケア組成物。

40

【請求項 14】

前記フッ化物がフッ化ナトリウムである、請求項 13 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 15】

前記アニオン性コポリマーが、1.0, 0.00 ~ 1, 0.00, 0.00 の重量平均分子量を有する、請求項 1 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 16】

前記アニオン性コポリマーが、1.0, 0.00 ~ 1, 0.00, 0.00 の重量平均分子量を有する、請求項 2 に記載の口腔ケア組成物。

50

【請求項 17】

前記アニオン性コポリマーが、1.0, 0.00 ~ 5.00, 0.00の前記重量平均分子量を有する、請求項 1.6 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 18】

前記アニオン性コポリマーが、1.0, 0.00 ~ 1, 0.00, 0.00の重量平均分子量を有する、請求項 4 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 19】

前記アニオン性コポリマーが、1.0, 0.00 ~ 5.00, 0.00の前記重量平均分子量を有する、請求項 1.8 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 20】

歯表面を請求項 1 に記載の口腔ケア組成物と接触させることによって、歯の脱灰を阻害する方法（但し、ヒトに対する医療行為を除く）。

【請求項 21】

歯表面を請求項 1.4 に記載の口腔ケア組成物と接触させることによって、歯の脱灰を阻害する方法（但し、ヒトに対する医療行為を除く）。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脱灰を防止するために口腔ケア組成物で使用するためのアニオン性 PVP コポリマーを含む組成物に関する。特定の実施形態では、本発明は、脱灰防止効果を送達するために使用されるビニルピロリドンの亜リン酸含有コポリマーに関する。

【背景技術】

【0002】

虫歯は、世界中の人々に影響を及ぼす最も多く見られる疾患の 1 つである。これは、歯のバイオフィーム（歯垢）と、宿主と、食事性糖質の有機酸への発酵との間の複雑な関係によって引き起こされる。本質的に、生成される酸は、微小環境の pH を 5.5 未満に効率的に低下させ、エナメル質の溶解又は脱灰をもたらす。中性付近の pH への迅速な調節は、唾液の高い緩衝能に起因して起こり、エナメル質表面での再石灰化が生じる。脱灰及び再石灰化サイクルにおける不均衡は、脱灰に費やした時間が多くなり、虫歯をもたらす。

【0003】

う触の予防及び修復に対してよく知られているフッ化物は、歯牙浸食の制御のための可能性のある解決策と考えられてきた。最近、異なる種類のマイクロ/ナノ粒子（ヒドロキシアパタイト、バイオガラス、シリカ粒子など）も、その抗浸食特性について検討されている。カルシウム、亜鉛、及びスズなどのいくつかの二価カチオンもまた、脱灰の防止に使用されてきた。

【0004】

フッ化物は消費者製品において広く使用されてきたが、集団のほぼ半分は、依然として虫歯に悩まされている。マイクロ/ナノ粒子は、再石灰化においてある程度の有効性を示すが、口内洗浄剤に配合するには非常に困難であり、その有効性はエナメル表面上の保持時間に大いに依存する。例えば、商標名が NOVAMIN (Novamin など) などのバイオガラスは、無水製剤中でのみ調製することができる。二価カチオンはまた、製剤又は消費者経験のいずれかに制限を有し、例えば、亜鉛は、後味に苦味を有し、スズは、歯の着色問題を引き起こすことが知られている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

歯の脱灰を防止することは、う触の発生及び/又は進行を低減する有効な戦略として、急速に注目されている。したがって、脱灰を防止するために口腔ケア組成物を開発する必要性が常に存在する。

【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 6 】

本発明の一態様は、口腔的に許容される担体と、*n*-ビニルピロリドン(VP)とリンを含有するアニオン性モノマー化合物の重合に由来するアニオン性コポリマーと、を含む組成物に関する。別の態様は、歯の脱灰を阻害するための、口腔内でのかかる化合物の使用に関する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 0 7 】

本発明の組成物は、本明細書に記載される本発明の必須要素及び制限事項、並びに本明細書に記載される追加若しくは任意の成分、構成要素、又は制限事項を含む、これらからなる、又はこれらから本質的になることができる。本明細書で使用する場合、用語「含む(comprising)」(及びその文法的変形)は、「有する(having)」又は「含む(including)」を包括する意味で用いられ、「のみからなる(consisting only of)」とする排他的な意味では用いられない。

10

【 0 0 0 8 】

本発明で使用する場合、用語「a」及び「the」は、単数に加えて複数も包含すると理解される。

【 0 0 0 9 】

特に指示がない限り、引用される全ての文書は、関連する部分において、参考として本明細書に組み込まれているが、いずれの文献の引用も、それが本発明に関連する先行技術であることの容認として解釈されるべきではない。更に、全体が参照により本明細書に援用される全ての文献は、これらが本明細書に矛盾しない範囲においてのみ本明細書に組み込まれる。

20

【 0 0 1 0 】

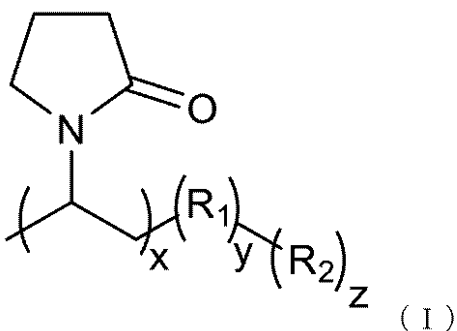
別段の指定がない限り、本明細書に記載される全ての百分率は、固形分/活性量の重量百分率(wt%)である。

【 0 0 1 1 】

本発明は、口腔ケア製剤において石灰化及び抗侵食効果を送達するために使用される、ビニルピロリドンのアニオン性コポリマーに関する。特定の実施形態では、本発明で使用するアニオン性コポリマーは、式Iで表され、

【 0 0 1 2 】

【 化 1 】



30

R_1 は、アニオン性ホスホネート又はホスフェート基を含有する繰り返し単位であり、

R_2 は、共重合性及び溶解度を改善するための繰り返し単位である。

式中、「 x 」は、VP単位の数を表し、かつ整数であり、「 y 」は、 R_1 単位の数を表し、かつ整数であり、「 z 」は、 R_2 単位の数を表し、かつ整数であり、「 x 」対「 $y+z$ 」の比は、約1:99~約99:1である。

【 0 0 1 3 】

ビニルピロリドン(アニオン性PVPコポリマー)のアニオン性コポリマーは、*n*-ビニルピロリドン(VP)モノマーとリンを含有するアニオン性モノマーとの共重合によって調製される。リンを含有する好適なアニオン性モノマーの例としては、ホスホネート基

50

、例えば、ビニルホスホン酸（VPA）、ジメチルビニルホスホネート、アリルホスホン酸、ジエチルアリルホスフェート、ジエチルビニルホスホネートなどを含むモノマー、並びに、ホスフェート基、例えば、メタクリルオキシエチルホスフェート（MOEP）、ビス（2-メタクリルオキシエチル）ホスフェート、アリルホスフェート化合物などを含むモノマー化合物、及びこれらの2つ以上の組み合わせが挙げられる。特定の好ましい実施形態によれば、ビニルピロリドンのアニオン性コポリマー（アニオン性PVP-コポリマー）は、n-ビニルピロリドン（VP）モノマーとビニルホスホン酸などのホスホネート基を含むアニオン性モノマーとの共重合によって調製される。他の好ましい実施形態では、ビニルピロリドンのアニオン性コポリマー（アニオン性PVP-コポリマー）は、n-ビニルピロリドン（VP）モノマーとメタクリルオキシエチルホスフェート（MOEP）などのホスフェート基を含むアニオン性モノマーとの共重合によって調製される。当業者には理解されるように、式Iに関して、繰り返し単位R₁は、本明細書に記載されるように、リンを含有するアニオン性モノマー由来のものとして記載され得る。例えば、R₁は、メタクリルオキシエチルホスフェート（MOEP）又はn-ビニルピロリドン由来の繰り返し単位である。

10

【0014】

モノマーの別の例としては、例えば、無水マレイン酸などのホスホネート官能基又はホスフェート官能基を呈するために、重合後に修飾され、続いて、ホスフェート官能基を呈するアルコール、例えば、2-ヒドロキシエチル二水素ホスフェートとの縮合反応を行われ得る、モノマーが挙げられる。

20

【0015】

モノマー及び後重合修飾の一部は、正電荷及び負電荷の両方、つまり双性イオン性の呈示をもたらし得る。

【0016】

特定の実施形態では、式Iのポリマーは、共重合性及び/又は溶解度を増加させるために使用されるモノマー化合物由来の繰り返し単位である、R₂を含む。使用される場合、モノマー化合物は、一般に、それらの親水性に基づいて選択され、アルコール官能基を有するモノマー化合物を含む。R₂の繰り返し単位を達成するために使用するのに好適なモノマー化合物の例としては、例えば、ヒドロキシエチルアクリレート（HEA）、2-ヒドロキシプロピルアクリレート、4-ヒドロキシブチルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシポリエトキシアリルエーテル、3-フェノキシ2ヒドロキシプロピルメタクリレート、グリセロールモノメチルアクリレート、N-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミドなどが挙げられる。

30

【0017】

本発明で使用するためのアニオン性コポリマーは、リンを含有するアニオン性モノマーの分布において不均一であってもよく、各繰り返し単位の重量パーセント及びそれぞれのモノマー/繰り返し単位の比は変化し得る。例えば、特定の実施形態では、ビニルピロリドン及びリンを含有するアニオン性モノマー（R₁）由来の繰り返し単位は、独立して、ポリマーの約5～約95重量%であり、例えば、ポリマーの約10～約90重量%、20～約80重量%、20～約50重量%、30～約50重量%、30～約40重量%、50～約90重量%、50～約70重量%、50～約60重量%、60～約70重量%である。特定の好ましい実施形態では、ビニルピロリドン由来の繰り返し単位は、約10～約40%であり、例えば、ポリマーの約30重量%であり、又は、約50～約70%であり、例えば、ポリマーの約60重量%である。

40

【0018】

特定の好ましい実施形態では、zはゼロである。zがゼロでない特定の他の実施形態では、R₂繰り返し単位は、ポリマーの約1～約40重量%であり、例えば、約5～約20重量%、又は約10～約20重量%のR₂繰り返し単位である。

【0019】

ビニルピロリドン由来の繰り返し単位対リンを含有するアニオン性モノマー（R₁）由

50

来の繰り返し単位の比は、約 10 : 90 ~ 約 90 : 10 であり、例えば、約 20 : 80 ~ 約 80 : 20、約 30 : 70 ~ 約 70 : 30、約 40 : 60 ~ 約 60 : 40、及び約 50 : 50 である。特定の好ましい実施形態では、ビニルピロリドン由来の繰り返し単位対リンを含有するアニオン性モノマー (R₁) 由来の繰り返し単位の比は、約 50 : 50 ~ 約 70 : 30 であり、例えば約 60 : 30 ~ 約 70 : 30 である。特定の好ましい実施形態では、ビニルピロリドン由来の繰り返し単位対リンを含有するアニオン性モノマー (R₁) 由来の繰り返し単位の比は、約 30 : 70 ~ 約 50 : 50 であり、例えば約 30 : 50 ~ 約 30 : 60 である。

【0020】

本発明のコポリマーは、任意の好適な分子量であってもよい。特定の実施形態では、ポリマーは、約 10,000 ~ 約 1,000,000、例えば、約 10,000 ~ 約 750,000、約 10,000 ~ 約 500,000、約 10,000 ~ 約 250,000、及び約 150,000 である、重量平均分子量を有する。特定の好ましい実施形態では、平均分子量は、約 10,000 ~ 約 500,000、例えば、約 10,000 ~ 約 250,000 である。特定の好ましい実施形態では、平均分子量は、約 10,000 ~ 約 250,000、例えば、約 150,000 である。

【0021】

コポリマーは、架橋剤を含んでもよい。本発明で使用するのに好適な架橋剤は、ホスフェート又はホスホネートと容易に反応するように設計された求電子物質である少なくとも 2 つの反応性部位を含む。架橋剤が 2 つの反応性部位を有する場合、それは二官能性であり、したがって、2 つのホスフェート/ホスホネート基、例えば、異なるポリマー鎖中の 2 つのアニオン性単位と反応することができる。反応性基間の距離は、スペーサー部分によって大きくなってよい。このスペーサーは、多くの場合、脂肪族鎖、又はポリ-又はオリゴエチレングリコールなどのポリエーテル構造である。好ましくは、架橋剤は、二官能性、三官能性、又は四官能性であるが、二官能性又は三官能性が好ましく、二官能性が最も好ましい。好適な架橋剤は既知であり、ポリクオタニウム及びポリエチレンイミン、キトサン、多価カチオンなどの有機カチオン性ポリマーが挙げられる。好ましい架橋分子は、カルシウム、亜鉛、スズ、マグネシウム、マンガンなどの二価カチオン、及びそれらの酢酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、マロン酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、又はクエン酸塩などである。最も好ましい架橋分子は、カルシウム塩である。他の好適な架橋剤としては、正に帯電したアミノ酸、ペプチド、又はタンパク質を挙げることができるが、これらに限定されない。これらの架橋剤は、単独で、又は互いに組み合わせて使用されてもよい。一般に、所望の性質の組成を達成するために、より高いポリマー濃度及びより低い濃度の架橋剤を有することが好ましい。使用される架橋剤の量を最小限にすることが好ましい。架橋剤中の官能基の数及びポリマー中のアクセス可能なホスフェート/ホスホネート基の数に基づく架橋剤のポリマーに対するモル比は、好ましくは 0.2 : 1 以下、より好ましくは 0.1 : 1 以下、最も好ましくは 0.05 : 1 以下である。モル比は、架橋剤及びポリマーにおいて架橋に利用可能な基の数に基づく。架橋剤の場合、官能性 (二官能性、三官能性、四官能性など) 及びポリマーのアニオン性基のアクセス性に依存する。

【0022】

本発明の組成物は、約 0.01 ~ 10 % の本発明のアニオン性ポリマーを含んでもよい。特定の好ましい実施形態では、組成物は、約 0.01 ~ 約 5 重量%、約 0.01 ~ 約 3 重量%、約 0.01 ~ 約 2 重量%、約 0.01 ~ 約 1 重量%、又は約 0.01 ~ 約 0.5 重量%、又は約 0.01 ~ 約 0.05 重量% の式 I のアニオン性ポリマーを含む。特定の好ましい実施形態では、組成物は、約 0.01 ~ 約 1 重量%、好ましくは約 0.01 ~ 約 0.5 重量%、又は約 0.01 ~ 約 0.1 重量% の式 I のアニオン性ポリマーを含む。

【0023】

任意の種々の口腔的に許容されるビヒクルを本組成物において使用することができる。ビヒクルは、水性であっても非水性であってもよい。水性ビヒクルは一般に水であるが、

10

20

30

40

50

水/アルコール混合物も使用可能である。特定の実施形態では、水を $q \cdot s$ (Quantum Sufficient、ラテン語で「適量」) 組成物に添加する。特定の実施形態では、水相は、組成物の約 60 重量% ~ 約 95 重量%、又は約 75 重量% ~ 約 90 重量% を構成する。特定の組成物において、水は、約 60% ~ 約 95%、又は約 75% ~ 約 90% の量で存在する。あるいは、本発明の組成物は、乾燥粉末、チューインガム、フィルム、半固体形態、固体形態、又は液体濃縮形態に調剤してもよい。このような実施形態において、例えば、水は液体濃縮物又は粉末製剤の場合では必要に応じて適量が加えられ、又は乾燥粉末形態の組成物を生成するために当該技術分野において既知の標準的な蒸発方法により水を除去することができる。蒸発又は凍結乾燥した形態は、貯蔵及び出荷に好都合である。

10

【0024】

いくつかの実施形態では、組成物にアルコールを添加してもよい。式 $R_3 - OH$ (式中、 R_3 は、2 ~ 6 個の炭素を有するアルキル基) で表される各種のアルコールのいずれも本発明で使用することができる。式 $R_3 - OH$ の好適なアルコールの例としては、エタノール; n -プロパノール、イソ-プロパノール; ブタノール; ペタノール; ヘキサノール、及びそれらの 2 種又は 3 種以上の組み合わせ等が挙げられる。特定の実施形態では、アルコールは、エタノールであるか、又はエタノールを含む。

【0025】

いくつかの実施形態では、アルコールは、全組成物の約 10.0% v/v 以上、又は全組成物の約 10.0% ~ 約 35.0% v/v、又は全組成物の約 15.0% ~ 約 30.0% v/v の量で組成物中に存在してもよく、全組成物の約 20.0% ~ 約 25.0% v/v であってもよい。

20

【0026】

いくつかの実施形態では、組成物は低濃度のアルコールを含んでもよい。「低濃度」のアルコールなる語句は、 $R_3 - OH$ アルコールの量が、全組成物の約 10 体積% 以下、又は約 5% 体積% 以下、又は約 1.0% 体積% 以下、又は約 0.1% 体積% 以下であることを意味する。特定の実施形態では、本発明の組成物は、 $R_3 - OH$ アルコールを含まない。

【0027】

本発明の組成物は、好ましくは約 11 以下の pH を有する。特定の実施形態では、組成物は、約 3 ~ 7 未満、又は約 3.5.0 ~ 7 未満、又は約 3.5 ~ 約 6.5、又は約 3.5 ~ 約 5.5、又は約 3.5 ~ 約 5 の pH を有する。

30

【0028】

当業者に認識されるように、組成物の pH は、組成物の pH を 11 未満にするのに有効な量の緩衝剤を使用して、調節又は達成され得る。組成物は、任意追加的に、pH を低下させるための酸性化剤、pH を上昇させるための塩基性化剤、及び pH を所望の範囲内に制御するための緩衝剤を含めて、本明細書において有用なものの中で少なくとも 1 つの pH 調整剤を含むことができる。例えば、酸性化剤、塩基性化剤、及び緩衝剤から選択される 1 つ又は 2 つ以上の化合物を含ませて、約 2 ~ 約 7 の pH、種々の実施形態では、約 3 ~ 約 6、又は約 4 ~ 約 5 の pH を得ることができる。カルボン酸及びスルホン酸、酸性塩 (例えば、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、リンゴ酸ナトリウム等)、水酸化ナトリウム、ホウ酸塩、ケイ酸塩、イミダゾール、及びこれらの混合物などのアルカリ金属水酸化物を含むが、これらに限定されない、任意の口腔的に許容される pH 調整剤を使用することができる。1 種又は 2 種以上の pH 調整剤は、任意に、組成物を口腔的に許容される pH 範囲内に維持するのに有効な総量で存在する。特定の実施形態では、組成物に添加する緩衝剤として無機酸を使用してもよい。

40

【0029】

特定の実施形態では、組成物に添加する緩衝剤として有機酸を使用してもよい。本発明の組成物における使用に好適な有機酸として、アスコルビン酸、ソルビン酸、クエン酸、グリコール酸、乳酸及び酢酸、安息香酸、サリチル酸、フタル酸、フェノールスルホン酸、並びにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されず、任意に、有機酸は、安息

50

香酸、ソルビン酸、クエン酸、及びこれらの混合物からなる群から選択され、又は任意に、有機酸は安息香酸である。

【0030】

いくつかの実施形態では、有用な緩衝系は、安息香酸ナトリウム/安息香酸、クエン酸ナトリウム/クエン酸、リン酸/ナトリウム/リン酸カリウムであることが見出されている。

【0031】

概して、緩衝剤の量は、組成物の約0.001%（又は約0.001% w/v）～約5.0%（又は約5.0% w/v）である。特定の実施形態では、緩衝剤は、組成物の0.001%（又は約0.001% w/v）～1.0% w/v（又は約1.0% w/v）、又は組成物の約0.100%（又は約0.100% w/v）～約1.0%（又は約1.0% w/v）の量で存在する。

10

【0032】

本発明の組成物は、限定するものではないが、油系成分、活性成分、追加の界面活性剤、保湿剤、溶媒、香味料、甘味剤、着色剤、防腐剤などといった、任意の様々な任意成分をその中に更に含んでもよい。

【0033】

任意の様々な油系成分を本組成物において使用することができる。油系成分は、水不溶性であるか、又は実質的に水不溶性である、即ち、その溶解度が25の水において約1重量%未満、又は任意に約0.1重量%未満である、任意の1種若しくは2種以上の油、又は他の物質を含み得る。特定の実施形態では、本発明の油系成分は、一般に揮発性化合物、少なくとも1種の香味油、又はそれらの2種若しくは3種以上の組み合わせを含有する、少なくとも1種の精油、即ち、植物由来の、天然又は合成（又はそれらの組み合わせ）の濃縮された疎水性物質を含むか、その疎水性物質から本質的になる、又はその疎水性物質からなる。好適な精油、香味油、及びそれらの量の例については以下に記載する。特定の実施形態では、組成物は、油系成分の約0.05% w/w以上、約0.1% w/w以上、又は約0.2% w/w以上の油系成分総量を含む。

20

【0034】

特定の実施形態では、本発明の組成物は精油を含む。精油は、揮発性の芳香油であり、合成されてもよく、又は蒸留、圧搾、若しくは抽出による植物由来であってもよく、通常、それらが得られた植物の匂い又は香味を伝える。有用な精油は、殺菌活性を提供することができる。これらの精油のいくつかは、香味剤としても作用する。有用な精油としては、シトラ、チモール、メントール、サリチル酸メチル（冬緑油）、ユーカリプトール、カルバクロール、カンファー、アネトール、カルボン、オイゲノール、イソオイゲノール、リモネン、オシメン、n-デシルアルコール、シトロネール、a-サルピネオール、酢酸メチル、酢酸シトロネリル、メチルオイゲノール、シネオール、リナロール、エチルリナロール、サフロラバニリン、スペアミント油、ペパーミント油、レモン油、オレンジ油、セージ油、ローズマリー油、桂皮油、ピメント油、月桂樹油、ニオイヒバ油、ゲリアノール、ベルベノン、アニス油、ベイ油、ベンズアルデヒド、ベルガモット油、苦扁桃、クロロチモール、シンナムアルデヒド、シトロネラ油、クローブ油、コールタール、ユーカリ油、グアヤコール、ヒノキチオールなどのトロポロン誘導体、ラベンダー油、カラシ油、フェノール、サリチル酸フェニル、パイン油、マツ葉油、サッサfras油、スパイクラベンダー油、ストラックス、タイム油、トルーバルサム、テレピン油、クローブ油、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0035】

特定の実施形態では、精油は、チモール（ $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、イソプロピル-m-クレゾールとしても知られる）、ユーカリプトール（ $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ 、シネオールとしても知られる）、メントール（ $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_9(\text{C}_3\text{H}_7)\text{OH}$ ）、ヘキサヒドロチモールとしても知られる）、サリチル酸メチル（ $\text{C}_6\text{H}_4\text{OHCOCCH}_3$ 、ウインタグリーン油としても知られる）、これらの化合物のそれぞれの異性体、及びこれらの

50

2つ以上の組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物はチモールを含有する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物はメントールを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、これらの精油の4つ全てを含有する。

【0036】

特定の実施形態では、チモールは、組成物の約0.0001%~約0.6% w/v、又は約0.005%~約0.07% w/vの量で使用される。特定の実施形態では、ユーカリプトールは、組成物の約0.0001%~約0.51% w/v、又は約0.0085%~約0.10% w/vの量で使用され得る。特定の実施形態では、メントールは、組成物の約0.0001%~約0.25% w/v、又は約0.0035%~約0.05% w/vの量で使用される。特定の実施形態では、サリチル酸メチルは、組成物の約0.0001%~約0.28% w/v、又は約0.004%~約0.07% w/vの量で使用される。特定の実施形態では、開示する組成物中に存在する全てのかかる精油の総量は、組成物の約0.0004%~約1.64% w/v、又は約0.0165%~約0.49% w/vであり得る。

10

【0037】

特定の実施形態では、フッ化物を提供する化合物が、本発明の口内洗浄剤組成物中に存在してもよい。これらの化合物はわずかに水溶性又は完全に水可性であってもよく、フッ化物イオン又はフッ化物含有イオンを水中に放出する能力により特徴付けられる。フッ化物を与える代表的な化合物は、可溶性アルカリ金属、アルカリ土類金属、及び重金属塩などの無機フッ化物塩であり、例えば、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化アンモニウム、フッ化第二銅、フッ化亜鉛、フッ化第二スズ、フッ化スズ、フッ化バリウム、ヘキサフルオロケイ酸ナトリウム、ヘキサフルオロケイ酸アンモニウム、フルオロジルコニウム酸ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、モノ-及びジフルオロリン酸アルミニウム、及びフッ素化ピロリン酸カルシウムナトリウムである。N'-オクタデシルトリメチレンジアミン-N, N, N'-トリス(2-エタノール)-ニフッ化水素酸塩及び9-オクタデセニルアミンフッ化水素酸塩などの、アミンフッ化物を使用することもできる。特定の実施形態では、フッ化物を提供する化合物は、組成物の約5重量%まで、又は約0.001重量%~約2重量%、又は約0.005重量%~約1.5重量%のフッ化物を放出するのに十分な量で通常存在する。

20

【0038】

特定の実施形態では、組成物の約0.1%~約5.0% w/vの量の刺激感応性緩和剤、例えば硝酸及びシュウ酸のカリウム塩などが、本発明に組み込まれてよい。他のカリウムを放出する化合物も可能である(例えばKCl)。高濃度のリン酸カルシウムも、刺激感応性をいくらか追加的に緩和することがある。これらの物質は、閉塞性の鉱物性表面堆積物を歯の表面に形成するか、又は歯の中の神経にカリウムを供給して神経を脱分極するかのいずれかにより、作用すると考えられている。好適な刺激感応性緩和剤についてのより詳細な考察は、米国公開第2006/0013778号(Hodosh)、及び米国特許第6,416,745号(Markowitzら)に見出すことができ、これら特許文献は共に、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0039】

特定の実施形態では、歯石予防効果のある化合物(例えば、各種のカルボン酸塩、ポリアスパラギン酸など)を本発明に添加することができる。また抗結石剤として有益なものとして、アニオン性高分子ポリカルボキシレートがある。こうした物質は当該技術分野において周知であり、その遊離酸、又は部分的に若しくは好ましくは完全に中和された水溶性アルカリ金属塩(例えばカリウム及び好ましくはナトリウム)又はアンモニウム塩の形態で使用される。無水マレイン酸又はマレイン酸と、別の重合性エチレン性不飽和モノマー、好ましくは約30,000~約1,000,000の分子量(M.W.)を有するメチルビニルエーテル(メトキシエチレン)との、重量で1:4~4:1のコポリマーが好ましい。これらのコポリマーは、例えば、GAF Chemicals Corporationの、Gantrez 25 AN 139(M.W.500,000)、AN 11

40

50

9 (M.W. 250, 000) 及び好ましくは、S-97 薬学的グレード (M.W. 70, 000) として入手可能である。

【0040】

追加の抗結石剤は、ポリリン酸塩 (ピロリン酸塩など) 及びその塩、ポリアミノプロパンスルホン酸 (AMPS) 及びその塩; ポリオレフィンスルホネート及びその塩、ポリビニルホスホネート及びその塩、ポリオレフィンホスホネート及びその塩、ジホスホン酸及びその塩、ホスホノアルカンカルボン酸及びその塩、ポリホスホネート及びその塩、ポリビニルホスホネート及びその塩、ポリオレフィンホスホネート及びその塩、ポリペプチド; 並びにこれらの混合物; カルボキシ置換ポリマー; 及びこれらの混合物からなる群から選択され得る。一実施形態では、塩は、アルカリ金属塩、又はアンモニウム塩である。ポリリン酸塩は、一般に、カリウム塩、ナトリウム塩、アンモニウム塩、及びこれらの混合物のような、全体的に又は部分的に中和された水溶性アルカリ金属塩として使用される。無機ポリホスフェート塩としては、アルカリ金属 (例えば、ナトリウム) トリポリホスフェート、テトラポリホスフェート、二酸ジアルキル金属 (例えば、二ナトリウム)、一酸トリアルキル金属 (例えば、三ナトリウム)、リン酸水素カリウム、リン酸水素ナトリウム、及びアルカリ金属 (例えば、ナトリウム) ヘキサメタホスフェート、及びこれらの混合物が挙げられる。テトラポリリン酸塩よりも大きいポリリン酸塩は、通常は非晶質のガラス状物質として生じる。一実施形態では、ポリリン酸塩は、FMC Corporation によって製造され、Sodaphos (n 6)、Hexaphos (n 13)、及び Glass H (n 21、ヘキサメタリン酸ナトリウム)、並びにそれらの混合物として市場で知られている。本発明に有用なピロリン酸塩としては、アルカリ金属ピロリン酸塩、ジ-、トリ-及びモノ-ピロリン酸カリウム又はピロリン酸ナトリウム、ジアルカリ金属ピロリン酸塩、テトラアルカリ金属ピロリン酸塩、並びにこれらの混合物が挙げられる。一実施形態では、ピロリン酸塩は、ピロリン酸三ナトリウム、ピロリン酸二水素二ナトリウム ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$)、ピロリン酸二カリウム、ピロリン酸四ナトリウム ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)、ピロリン酸四カリウム ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$)、及びこれらの混合物からなる群から選択される。ポリオレフィンスルホネートとしては、オレフィン基が2個以上の炭素原子を含有するもの、及びその塩が挙げられる。ポリオレフィンホスホネートとしては、オレフィン基が2個以上の炭素原子を含有するものが挙げられる。ポリビニルホスホネートとしては、ポリビニルホスホン酸が挙げられる。ジホスホン酸及びその塩としては、アゾシクロアルカン-2, 2-ジホスホン酸及びその塩、アゾシクロアルカン-2, 2-ジホスホン酸及びその塩のイオン、アザシクロヘキサン-2, 2-ジホスホン酸、アザシクロペンタン-2, 2-ジホスホン酸、N-メチル-アザシクロペンタン-2, 3-ジホスホン酸、EHDP (エタン-1-ヒドロキシ-1, 1, -ジホスホン酸)、AHP (アザシクロヘプタン-2, 2-ジホスホン酸)、エタン-1-アミノ-1, 1-ジホスホネート、ジクロロメタンジホスホネートなどが挙げられる。ホスホノアルカンカルボン酸、又はそのアルカリ金属塩としては、それぞれが酸、又はアルカリ金属塩である、PPTA (ホスホノプロパントリカルボン酸)、PBTA (ホスホノブタン-1, 2, 4-トリカルボン酸) が挙げられる。ポリオレフィンホスフェートとしては、オレフィン基が2個以上の炭素原子を含有するものが挙げられる。ポリペプチドとしては、ポリアスパラギン酸及びポリグルタミン酸が挙げられる。

【0041】

特定の実施形態では、塩化亜鉛、酢酸亜鉛、又はクエン酸亜鉛などの亜鉛塩が、「消毒剤洗浄」感覚の収れん剤として、呼吸保護促進剤又は抗結石剤として、組成物の約 0.0025% w/v ~ 約 0.75% w/v の量で添加されてもよい。

【0042】

任意の様々な追加の界面活性剤を本発明において使用することができる。好適な界面活性剤としては、アニオン性、非イオン性、カチオン性、両性、双性イオンの界面活性剤、及びそれらの2種又は3種以上の組み合わせを挙げることができる。好適な界面活性剤の例は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第 7, 417, 0

10

20

30

40

50

20号 (Fevo1a) に開示されている。

【0043】

特定の実施形態では、本発明の組成物は、非イオン性界面活性剤を含む。当業者であれば、1種又は2種以上の任意の様々な非イオン性界面活性剤には、限定するものではないが、アルキレンオキシド基（本質的に親水性）と、本質的に脂肪族又はアルキル芳香族であり得る有機疎水性化合物との縮合によって生成される化合物が含まれることを認識するのであろう。好適な非イオン性界面活性の例としては、これらに限定されるものではないが、アルキルポリグルコシド；アルキルグルコースアミン、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのコポリマーなどのブロックコポリマー、例えばポロキサマー；例えば商標名 CRODURET (Croda Inc., Edison, N. J.) で市販されている
10
エトキシ硬化ヒマシ油；アルキルポリエチレンオキシド、例えばポリソルベート、及び/又は；脂肪族アルコールエトキシレート；アルキルフェノールのポリエチレンオキシド縮合物；エチレンオキシドと、プロピレンオキシド及びエチレンジアミンの反応生成物との縮合から誘導される生成物；脂肪族アルコールのエチレンオキシド縮合物；長鎖三級アミンオキシド；長鎖三級ホスフィンオキシド；長鎖ジアルキルスルホキシド；及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0044】

例示的な非イオン性界面活性剤は、ポリ(オキシエチレン) - ポリ(オキシプロピレン) ブロックコポリマーとして知られる群から選択される。そのようなコポリマーは市場ではポロキサマーとして知られており、種々のエチレンオキシド含有量を有する広範囲の構造及び分子量で製造されている。非イオン系ポリキサマーは、非毒性で直接食品添加物として許容されるようなものである。これらは水系で安定かつ容易に分散し、口腔用製剤のための種々の製剤及び他の成分と相溶性である。これら界面活性剤は、HLB（親水性 - 親油性バランス）が約10～約30、好ましくは約10～約25でなければならない。例として、本発明において有用な非イオン性界面活性剤は、ポロキサマー105、108、124、184、185、188、215、217、234、235、237、238、284、288、333、334、335、338、407、及びそれらの2種以上の組み合わせとして特定されるポロキサマーを包含する。特定の良い実施形態では、組成物はポロキサマー407を含む。
20

【0045】

特定の実施形態では、請求項に係る発明の組成物は、約9%未満の非イオン性界面活性剤、5%未満、又は1.5%未満、又は1%未満、又は0.8%未満、0.5%未満、0.4%未満、又は0.3%未満の非イオン性界面活性剤を含む。特定の実施形態では、本発明の組成物は非イオン性界面活性剤を含まない。
30

【0046】

特定の実施形態では、本発明の組成物はまた、少なくとも1つのアルキルサルフェート界面活性剤を含む。特定の実施形態では、適当なアルキル硫酸エステル塩界面活性剤としては、これらに限定されるものではないが、アルキル硫酸エステル塩界面活性剤が偶数のC₈～C₁₈、場合によりC₁₀～C₁₆の鎖長を有するように炭酸ナトリウム又は水酸化ナトリウム及びこれらの混合物などの適当な塩基性塩で中和された、硫酸化されたC₈～C₁₈、場合により硫酸化されたC₁₀～C₁₆の偶数の炭素鎖長を有するアルコールが挙げられる。特定の実施形態では、アルキルサルフェートは、ナトリウムラウリルサルフェート、ヘキサデシルサルフェート、及びこれらの混合物からなる群から選択される。特定の実施形態では、市販のアルキルサルフェートの混合物が使用される。市販のナトリウムラウリルサルフェート (SLS) の、アルキル鎖長による代表的な百分率ブレイクダウンは次の通りである。
40

アルキル成分

鎖の割合

SLSの長さ

C₁₂ > 60%

10

20

30

40

50

C₁₄ 20% ~ 35%

C₁₆ < 10%

C₁₀ < 1%

C₁₈ < 1%

【0047】

特定の実施形態では、アルキルサルフェート界面活性剤は、組成物中に、組成物の約0.001% ~ 約6.0% w/v、又は任意に約0.1% ~ 約0.5% w/vで存在する。

【0048】

別の好適な界面活性剤は、サルコシネート界面活性剤、イセチオネート界面活性剤、及びタウレート界面活性剤からなる群から選択される界面活性剤である。本明細書で用いるのに好ましいのは、ラウロイルサルコシン酸、ミリストイルサルコシン酸、パルミトイルサルコシン酸、ステアロイルサルコシン酸、及びオレオイルサルコシン酸の、ナトリウム塩及びカリウム塩のような、これらの界面活性剤のアルカリ金属塩又はアンモニウム塩である。サルコシネート界面活性剤は、本発明の組成物中に、総組成物の約0.1重量% ~ 約2.5重量%、又は約0.5重量% ~ 約2重量%で存在してよい。

10

【0049】

本発明で有用な双性イオン性合成界面活性剤としては、脂肪族四級アンモニウム、ホスホニウム、及びスルホニウム化合物の誘導体が挙げられ、その脂肪族基は直鎖又は分枝鎖であってもよく、脂肪族置換基の1つは約8個 ~ 約18個の炭素原子を含有し、1つは例えばカルボキシ基、スルホネート基、サルフェート基、ホスフェート基、又はホスホネート基のようなアニオン性水溶性基を含有する。

20

【0050】

本発明において有用な両性界面活性剤としては、脂肪族ラジカルが直鎖又は分枝状であり得、また脂肪族置換基のうちの1つが約8 ~ 約18個の炭素原子を含有し、1つがアニオン性水可溶化基、例えば、カルボキシレート、スルホネート、サルフェート、ホスフェート、又はホスホネートを含有する、脂肪族第二級及び第三級アミンの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。好適な両性界面活性剤の例としては、アルキルイミノジプロピオネート、アルキルアンホグリシネート（モノ又はジ）、アルキルアンホプロピオネート（モノ又はジ）、アルキルアンホアセテート（モノ又はジ）、N-アルキル[3-アミノプロピオン酸、アルキルポリアミノカルボキシレート、リン酸化イミダゾリン、アルキルペタイン、アルキルアミドペタイン、アルキルアミドプロピルペタイン、アルキルスルタイン、アルキルアミドスルタイン、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、両性界面活性剤は、アルキルアミドプロピルペタイン、ラウロアンホアセテートナトリウム等のアンホアセテート、及びこれらの混合物からなる群から選択される。上記界面活性剤のうちのいずれかの混合物を使用してもよい。アニオン性、非イオン性、及び両性界面活性剤についてのより詳細な考察は、米国特許第7,087,650号(Lennon)、同第7,084,104号(Martinら)、同第5,190,747号(Sekiguchiら)、及び同第4,051,234号(Gieskeら)に見出すことができ、当該特許のそれぞれを参照によりその全体を本明細書に援用する。

30

40

【0051】

特定の実施形態では、請求項に係る発明の組成物は、約9%未満の両性界面活性剤、5%未満、又は1.5%未満、又は1%未満、又は0.8%未満、0.5%未満、0.4%未満、又は0.3%未満の両性界面活性剤を含む。特定の実施形態では、本発明の組成物は両性界面活性剤を含まない。

【0052】

精油の溶解を助けるために、アルキルサルフェート界面活性剤に追加の界面活性剤を加えてもよく、但し、このような界面活性剤は、精油の生物学的利用能に作用しない。好適な例としては、追加のアニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、及びこれらの混合物が挙げられる。しかしながら、特定の実施形態では、本発明の口内洗

50

浄剤の全界面活性剤濃度（アルキルサルフェート界面活性剤単独又は他の界面活性剤との組み合わせを含む）は、約9%を超えるべきではない又は約9%以下であるべきであり、任意に、全界面活性剤濃度は、組成物の重量で約5%以下、任意に約1%以下、任意に約0.5%以下のw/w%の活性界面活性剤であるべきである。

【0053】

特定の実施形態では、糖アルコール（保湿剤）も本発明の口腔組成物に添加される。糖アルコール溶媒は、経口及び摂取可能な製品に従来使用されている、マルチヒドロキシ機能性化合物から選択されてよい。特定の実施形態では、糖アルコールは非代謝性及び非発酵性の糖アルコールであるべきである。具体的な実施形態において、糖アルコールとしては、ソルビトール、グリセロール、キシリトール、マニトール、マルチトール、イノシトール、アリトール、アルトリトール、ダルシトール、ガラクトール、グルシトール、ヘキシトール、イジトール、ペンチトール、リビトール、エリスリトール、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。任意に、糖アルコールは、ソルビトール及びキシリトール又はこれらの混合物からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、糖アルコールはソルビトールである。特定の実施形態では、口内洗浄剤又は他の成分の分散又は溶解を効果的に助けるために添加される糖アルコールの総量は、全組成物の約50%w/wを超えるべきではない。又は、糖アルコールの総量は、全組成物の約30重量体積%を上回ってはならない。又は、糖アルコールの総量は、全組成物の25重量体積%を上回ってはならない。糖アルコールは、全組成物の約1.0%～約2.4%w/v、又は約1.5%～約2.2%w/v、又は約2.5%～約2.0%w/vの量であり得る。

10

20

【0054】

特定の実施形態では、ポリオール溶媒が組成物に添加される。ポリオール溶媒は、ポリハイドリックアルカン（プロピレングリコール、グリセリン、ブチレングリコール、ヘキシレングリコール、1,3-プロパンジオールなど）；ポリハイドリックアルカンエステル（ジプロピレングリコール、エトキシジグリコール）；ポリアルケングリコール（ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールなど）、及びこれらの混合物からなる群から選択されるポリオール又は多価アルコールを含む。特定の実施形態では、ポリオール溶媒は、組成物の0%～約40%w/v、又は約0.5%～約20%w/v、又は約1.0%～約10%w/vの量で存在してもよい。

【0055】

アスパルテーム、サッカリンナトリウム（サッカリン）、スクラロース、ステビア、アセスルファムKなどの甘味剤は、風味を良くするために、約0.0001%w/v～約1.0%w/vの量で添加されてもよい。特定の好ましい実施形態では、甘味剤はスクラロースを含む。

30

【0056】

特定の実施形態では、組成物は、組成物の味を修正又は強化するために、又はチモールなどの成分の強い「刺激」又は「火照」を減らす又は覆うために、香料又は風味剤を更に含む。好適な香料としては、アニス油などの香油、アネトール、ベンジルアルコール、スペアミント油、柑橘油、バニリンなどが挙げられ、組み込まれてもよいが、これらに限定されない。風味に更なる変化を与えるために、柑橘油、バニリン等などの他の香料が組み込まれてもよい。これらの実施形態では、組成物に添加される香油の量は、全組成物の約0.001%～約5%w/v、又は約0.01%～約0.3%w/vであり得る。使用される特定の香料又は風味剤、及び他の風味を改善する成分は、所望の特定の風味及び感じに依存して変化する。当業者は所望の結果を得るために成分のタイプを選択し、カスタマイズすることができる。

40

【0057】

特定の実施形態では、本発明の組成物に魅力的な色を付与するために、容認できる状態で承認された食用染料を使用してよい。これらは、限定するものではないが、容認できる食用染料の長いリストから選択することができる。この目的に適した染料として、FD&C黄色5号、FD&C黄色10号、FD&Cブルー1号、及びFD&Cグリーン3号が

50

挙げられる。これらは、従来のもので、通常は組成物の約 0.00001% w/v ~ 約 0.0008% w/v、又は約 0.000035% w/v ~ 約 0.0005% w/v の個々の量で、添加される。

【0058】

当該技術分野において知られかつ使用されている成分を含め、他の従来成分を本発明の液体又は口内洗浄剤組成物の中に使用してもよい。これらの成分の例として、増粘剤、懸濁化剤、及び柔軟剤が挙げられる。本発明の組成物に有用な増粘剤及び懸濁化剤は、Pullenらに付与された米国特許第5,328,682号に見出すことができ、本明細書にその全体を参照により援用する。特定の実施形態では、これらは、組成物の約 0.1% w/v ~ 約 0.6% w/v、又は約 0.5% w/v の量で組み込まれる。

10

【0059】

いくつかの実施形態では、抗菌防腐剤が組成物に添加されてもよい。使用可能ないくつかの抗菌防腐剤としては、カチオン性抗菌剤、例えば、ナトリウム安息香酸塩、ポリクオタニウムポリカチオン性ポリマー（即ち、ポリクオタニウム-42：ポリ[オキシエチレン（ジメチルイミノ）エチレン（ジメチルイミノ）エチレンジクロリド]）、第四級アンモニウム塩又は第四級アンモニウム化合物、パラベン（即ち、パラヒドロキシベンゾエート又はパラヒドロキシ安息香酸のエステル）、ヒドロキシアセトフェノン、1,2-ヘキサジオール、カプリリルグリコール、クロールヘキシジン、アレキシジン、ヘキセチジン、塩化ベンザルコニウム、臭化ドミフェン、塩化セチルピリジニウム（CPC）、塩化テトラデシルピリジニウム（TPC）、N-テトラデシル-4-エチルピリジニウムクロリド（TDEPC）、オクテニジン、ビスビグアニド、亜鉛又はすずイオン剤、グレープフルーツエキス、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。他の抗菌剤及び抗微生物剤としては、5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-フェノール、一般にトリクロサンと呼ばれる；8-ヒドロキシキノリン及びその塩、銅（II）化合物、例えば、限定するものではないが、塩化銅（II）、硫酸銅（II）、酢酸銅（II）、フッ化銅（II）、及び水酸化銅（II）；フタル酸及びその塩、例えば、限定するものではないが、米国特許第4,994,262号に開示されているもの、例えばマグネシウムフタル酸モノカリウム；サンギナリン；サリチルアニリド；ヨード；スルホンアミド；フェノール；デルモピノール、オクタピノール、及びその他のペペリジノ誘導体、が挙げられるが、これらに限定されない。ナイアシン調製物；ナイスタチン；リンゴエキス；タイム油；チモール；オーグメンチン、アモキシシリン、テトラサイクリン、ドキシシクリン、ミノサイクリン、メトロニダゾール、ネオマイシン、カナマイシン、塩化セチルピリジニウム、及びクリンダマイシンなどの抗生物質；上記の類似体及び塩；サリチル酸メチル；過酸化水素；亜塩素酸塩の金属塩；ピロリドンエチルココイルアルギネート；ラウロイルエチルアルギネートモノクロロハイドレート；並びに上記の全ての混合物が挙げられるが、これらに限定されない。別の実施形態では、組成物は、フェノール抗微生物剤化合物、及びそれらの混合物を含む。抗菌成分は、口腔ケア組成物の約 0.001 重量% ~ 約 20 重量% で存在し得る。別の実施形態では、抗微生物剤は、概して、本発明の口腔ケア組成物の約 0.1 重量% ~ 約 5 重量% を構成する。

20

30

【0060】

他の抗菌剤は、塩基性アミノ酸及び塩であり得る。別の実施形態は、アルギニンを含み得る。

40

【0061】

特定の実施形態では、組成物は、増白剤、酸化剤、抗炎剤、キレート剤、研磨剤、これらの組み合わせなどを含んでもよい。

【0062】

増白剤は、活性物質として本組成物に含ませてもよい。増白に適した活性物質は、アルカリ金属過酸化物及びアルカリ土類金属過酸化物、亜塩素酸金属塩、ポリリン酸塩、単水合物及び四水合物を含む過ホウ酸塩、過リン酸塩、過炭酸塩、ペルオキシ酸、並びに過硫酸アンモニウム、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、及び過硫酸リチウムなどの過硫酸

50

塩、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択される。好適な過酸化化合物としては、過酸化水素、過酸化尿素、過酸化カルシウム、過酸化カルバミド、過酸化マグネシウム、過酸化亜鉛、過酸化ストロンチウム、及びこれらの混合物が挙げられる。一実施形態では、過酸化化合物は過酸化カルバミドである。好適な亜塩素酸金属塩としては、亜塩素酸カルシウム、亜塩素酸バリウム、亜塩素酸マグネシウム、亜塩素酸リチウム、亜塩素酸ナトリウム、及び亜塩素酸カリウムが挙げられる。追加的な増白活性物質は、次亜塩素酸塩及び二酸化塩素であってもよい。一実施形態では、亜塩素酸塩は亜塩素酸ナトリウムである。別の実施形態において、過炭酸塩は過炭酸ナトリウムである。一実施形態では、過硫酸塩はオキシソーンである。これらの物質の濃度は、着色汚れを漂白するために分子が提供できる、利用可能な酸素又は塩素のそれぞれに応じて決定される。一実施形態では、増白剤は、口腔ケア組成物の約0.01重量%～約40重量%、別の実施形態では約0.1重量%～約20重量%、別の実施形態では約0.5重量%～約10重量%、及び別の実施形態では約4重量%～約7重量%の濃度で存在することができる。

10

【0063】

本発明の組成物は、酸化剤、例えば過酸化物源などを含有することができる。過酸化物源は、過酸化水素、過酸化カルシウム、過酸化カルバミド、又はこれらの混合物を含み得る。いくつかの実施形態では、過酸化物源は過酸化水素である。他の過酸化物活性物質としては、過炭酸塩、例えば過炭酸ナトリウムのような、水と混合すると過酸化水素を生成するものを挙げるることができる。特定の実施形態では、過酸化物源はスズイオン源と同じ相で存在し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、口腔用組成物の約0.01重量%～約20重量%の過酸化物源を含み、他の実施形態では、約0.1重量%～約5重量%、特定の実施形態では、約0.2重量%～約3重量%、及び別の実施形態では、約0.3重量%～約2.0重量%の過酸化物源を含む。過酸化物源は、遊離イオン、塩、錯体、又はカプセル状として提供することができる。組成物中の過酸化物は、安定であることが望ましい。過酸化物は、サイクル着色汚れ試験、又は他の関連方法によって測定される、着色汚れの低減をもたらし得る。

20

【0064】

抗炎症剤もまた、本発明の組成物中に存在することができる。そのような薬剤としては、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)剤、オキシカム、サリチル酸塩、プロピオン酸、酢酸、及びフェナム酸を挙げることができるが、これらに限定されない。このようなNSAIDとしては、ケトロラク、フルルピプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ピロキシカム、ナブメトン、アスピリン、ジフルニサル、メクロフェナム酸、メフェナム酸、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、及びアセトアミノフェンが挙げられるが、これらに限定されない。ケトロラクなどのNSAIDの使用は、米国特許第5,626,838号で特許請求されている。有効量のNSAIDを、口腔又は中咽頭へ局所投与することによって、口腔若しくは中咽頭の、原発性及び再発性の扁平上皮細胞癌を予防及び/又は処置する方法が、そこで開示されている。好適なステロイド性抗炎症剤としては、フルオシノロン及びヒドロコルチゾンのような、副腎皮質ホルモンが挙げられる。

30

40

【0065】

本組成物は、任意選択的に、キレート剤(chelants)又は金属イオン封鎖剤とも呼ばれるキレート剤を含有することができる。その多くはまた、抗結石活性又は歯質強化活性も有する。口腔ケア製品中でのキレート剤の使用は、細菌の細胞壁中に見出されるようなカルシウムを錯化する能力のために有利である。キレート剤はまた、このバイオマスを無傷のまま保持する助けとなるカルシウムの架橋からカルシウムを除去することによって、歯垢を破壊することもできる。キレート剤はまた、金属イオンと錯体を形成し、それによって製品の安定性又は外観に対する有害効果の防止を補助する能力も有する。鉄又は銅などのイオンのキレート化は、最終製品の酸化による変質を遅延させるのに役立つ。更に、キレート剤は、歯の表面に結合することにより色素体、又は色素原(chromagen)を置換する

50

ことで、原理上、着色汚れを除去することができる。これらのキレート剤の定着はまた、歯表面上の色素体の結合部位を破壊するため、着色汚れの発生を防止することもできる。したがって、キレート剤は、着色汚れの緩和、及び洗浄性の改善を助ける際の補助となり得る。溶融シリカ及び研磨剤が機械的メカニズムで洗浄する一方で、キレート剤は化学的洗浄の提供を助け得るため、キレート剤は、洗浄性を改善する助けとなり得る。溶融シリカは、良好な機械的洗浄剤であるため、より多くの着色汚れを除去することができ、キレート剤は、歯表面に再度着色汚れが付着できないように、着色汚れを保持し、懸濁し、又は錯体を形成することが望ましいことがある。加えてキレート剤は、歯表面を被覆して、新たな着色汚れを防止する助けとなり得る。キレート剤は、カチオン性抗菌剤を含有する製剤への添加が望ましいことがある。キレート剤を、スズ含有製剤に添加することが望ましいことがある。キレート剤はスズの安定化を助け、より多量のスズを生物学的に利用できるように維持することができる。キレート剤は、約4.0を超えるpHを有するスズ製剤中で使用することができる。一部の製剤では、スズは、沈殿シリカと比較して、溶融シリカに対してより安定であるため、スズはキレート剤を必要とせず安定であることができる。

10

【0066】

好適なキレート剤としては、可溶性リン酸化合物、例えば、フィチン酸塩、並びに、とりわけ、トリポリホスフェート、テトラポリホスフェート、及びヘキサメタホスフェートを含めた2つ又は3つ以上のホスフェート基を有する、直鎖ポリリン酸塩が挙げられる。好ましいポリリン酸塩は、Sodaphos (n 6)、Hexaphos (n 13)、及びGlass H (n 21)として商業的に既知のものなどの、平均約6~約21のホスフェート基の数nを有するものである。他のポリリン酸化合物を、ポリリン酸塩、具体的には、フィチン酸、ミオ-イノシトールペンタキス(二水素リン酸);ミオ-イノシトールテトラキス(二水素リン酸)、ミオ-イノシトールトリキス(二水素リン酸)、及びこれらのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、若しくはアンモニウム塩のような、ポリリン酸化イノシトール化合物に加えて又はその代わりに使用してもよい。本明細書では、ミオ-イノシトール1,2,3,4,5,6-ヘキサキス(二水素リン酸)又はイノシトール六リン酸としても既知である、フィチン酸、及びそのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、又はアンモニウム塩が好ましい。本明細書では、「フィチン酸塩」という用語は、フィチン酸及びその塩、並びに他のポリリン酸化イノシトール化合物を包含する。組成物中のキレート剤の量は、使用するキレート剤に応じて決定され、典型的には、少なくとも約0.1%~約20%、好ましくは約0.5%~約10%、及びより好ましくは約1.0%~約7%となる。

20

30

【0067】

カルシウムに結合し、カルシウムを可溶化し、輸送する能力により、本明細書において有用な更に他のリン酸化合物は、歯質強化剤として有用なものとして上述した、有機リン酸モノ-、ジ-、又はトリエステルを含む、界面活性有機リン酸化合物である。

【0068】

歯垢、歯石、及び染みを制御するうえで使用するためのキレート特性を有する他の適当な薬剤としては、Widderrらに付与された米国特許第3,678,154号、Whitely, Jr.に付与された米国特許第5,338,537号;カルボニルジホスホネート;米国特許第4,847,070号(1989年7月11日、Pyrrzら)、及び同第4,661,341号(1987年4月28日、Benedictら)に記載のアクリル酸ポリマー又はコポリマー;米国特許第4,775,525号(1988年10月4日発行、Pera)に記載のアルギン酸ナトリウム;英国特許第741,315号、国際公開第99/12517号、及び米国特許第5,538,714号(Pinkら)に記載のポリビニルピロリドン;及び、米国特許第5,670,138号(Venemaら)に記載のビニルピロリドンとカルボキシレートとのコポリマーが挙げられる。

40

【0069】

本発明での使用に好適な更に他のキレート剤は、アニオン性高分子ポリカルボキシレー

50

トである。こうした物質は当該技術分野において周知であり、その遊離酸、又は部分的に若しくは好ましくは完全に中和された水溶性アルカリ金属塩（例えばカリウム及び好ましくはナトリウム）又はアンモニウム塩の形態で使用される。例としては、無水マレイン酸又はマレイン酸と、別の重合可能なエチレン性不飽和モノマー、好ましくは約30,000~約1,000,000の分子量(M.W.)を有するメチルビニルエーテル(メトキシエチレン)との1:4~4:1のコポリマーである。これらのコポリマーは、例えば、GAF Chemicals Corporationの、Gantrez(登録商標)AN 139(M.W.500,000)、AN 119(M.W.250,000)及び、S-97薬学的グレード(M.W.70,000)として入手可能である。他の有効な高分子ポリカルボキシレートとしては、無水マレイン酸と、エチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、N-ビニル-2-ピロリドン、又はエチレンとの1:1コポリマー(後者は、例えばMonsanto EMA No.1103、M.W.10,000、及びEMAグレード61として入手可能である)、及び、アクリル酸と、メチル又はヒドロキシエチルメタクリレート、メチル又はエチルアクリレート、イソブチルビニルエーテル、又はN-ビニル-2-ピロリドンとの1:1コポリマーが挙げられる。更なる有効な高分子ポリカルボキシレートとしては、米国特許第4,138,477号(1979年2月6日、Gaffar)、及び同第4,183,914号(1980年1月15日、Gaffar)に開示されており、無水マレイン酸と、スチレン、イソブチレン、又はエチルビニルエーテルとのコポリマー; ポリアクリル酸、ポリイタコン酸、及びポリマレイン酸; 並びにUniroyal ND-2として入手可能な1000程度の低分子量のスルホアクリル酸オリゴマーが含まれる。他の適当なキレート剤としては、Smithermanに付与された米国特許第5,015,467号、並びにいずれもLukacovicに付与された米国特許第5,849,271号及び米国特許第5,622,689号に記載のポリカルボン酸及びその塩; 例えば、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、リンゴ酸; コハク酸、ニコハク酸、及びそれらの塩、例えば並びにグルコン酸ナトリウム若しくはグルコン酸カリウム、及びクエン酸ナトリウム若しくはクエン酸カリウム; クエン酸/アルカリ金属クエン酸塩の組み合わせ; 酒石酸二ナトリウム; 酒石酸二カリウム; 酒石酸ナトリウムカリウム; 酒石酸水素ナトリウム; 酒石酸水素カリウム; 酒石酸モノスクシネートナトリウムの酸若しくは塩形態、酒石酸ジスクシネートカリウム、及びこれらの混合物、が挙げられる。いくつかの実施形態では、キレート剤の混合物又は組み合わせが存在してもよい。

【0070】

本発明での使用に好適な研磨剤としては、パーライト、砂又は水晶などのシリカ、粉末ガラス、炭化ケイ素、イルメナイト(FeTiO_3)、酸化ジルコニウム、ケイ酸ジルコニウム、トパーズ、 TiO_2 、沈殿した石灰、白亜、軽石粉、ゼオライト、滑石、カオリン、珪藻土、酸化アルミニウム、ケイ酸塩、オルトリン酸亜鉛、重炭酸ナトリウム(重曹)、プラスチック粒子、アルミナ、アルミナ水和物、炭酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、及びこれらの混合物を挙げることができるが、これらに限定されない。シリカ研磨剤は、珪藻土を含めた天然非晶質シリカ; 又は合成非晶質シリカ、例えば沈降シリカ; 又はシリカゲル、例えばシリカキセロゲル; 又はこれらの混合物であり得る。

【0071】

一般に、本発明の組成物に用いるのに適した研磨剤の量は、許容できるレベルの清浄化及び研磨をもたらすように、当該技術分野において既知の方法に従って実験的に判定される。一実施形態では、本発明の組成物は研磨剤を含有する。一実施形態では、組成物はシリカ研磨剤を含有する。一実施形態では、シリカ研磨剤は0.001重量%~30重量%の量で存在する。一実施形態では、シリカ研磨剤は1重量%~15重量%の量で存在する。一実施形態では、シリカ研磨剤は4重量%~10重量%の量で存在する。

【0072】

他の有用な口腔ケア活性物質及び/又は不活性成分、並びにこれらの更なる例は、米国特許第6,682,722号(Majetiら)及び同第6,121,315号(Nai

10

20

30

40

50

rら)に見出すことができ、これら参照文献のそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0073】

本発明の組成物は、本明細書に開示され、かつ当該技術分野において既知の様々な方法のいずれかに従って製造することができる。概して、記載の組成物は、好適な容器内で所望の構成成分を合わせ、例えば、機械的に攪拌されるプロペラ、パドル等によって、当該技術分野において既知の、任意の従来の混合手段を用いて、周囲条件下でこれらを混合することによって、調製することができる。

【0074】

本発明の化合物及び組成物は、口腔内で使用できる。特定の実施形態によれば、本発明は、歯表面を本発明の組成物と接触させることによって、歯の脱灰を阻害、予防、及び/又は治療することを含む。特定の実施形態では、本発明は、歯表面を本発明の組成物と接触させることによって、歯の脱灰を予防又は阻害することを含む。

10

【0075】

上記方法の各々において、請求項に係る方法の組成物を、様々な方法のいずれかによって、歯表面に導入することができる。特定の実施形態では、組成物を、洗口液又は口内洗浄剤としてユーザーによって口腔内に導入して、歯表面に適用する。特定の実施形態では、組成物を、歯を洗浄するための物品、例えば歯ブラシ上の練り歯磨きとして口腔に導入して、歯表面に適用する。本発明の組成物を、口を介して更に導入して、ガム、薬用キャンディー、溶解可能なストリップなどとして歯表面に適用する。

20

【0076】

更に、本発明の方法の接触させるステップは、任意の好適な時間の間、歯表面を組成物と接触させること、を含んでもよい。特定の実施形態では、接触させるステップは、30秒未満の間、表面と接触させること、を含む。特定の実施形態では、接触させるステップは、30秒以上の間、例えば、約30秒、約40秒、約1分、又は1分より長い間、表面を組成物と接触させること、を含む。

【実施例】

【0077】

(実施例1)

ビニルピロリドン(アニオン性PVPコポリマー)のアニオン性コポリマーを、n-ビニルピロリドン(VP)モノマーとn-ビニルホスホン酸(VPA)モノマーとのラジカル重合による共重合によって調製した。得られたコポリマーを、(PVP-PVPA)と呼ぶ。

30

【0078】

簡潔に述べると、イソプロピルアルコール(IPA、125g)を、窒素雰囲気下の丸底フラスコ内で約80℃に加熱し、穏やかに攪拌した。IPA(125g)、VPA(75g)、VP(175g)及びVAZO 52(1g、Chemours Inc.)からなるモノマー/開始剤溶液を、120分かけて徐々に添加した。重合中、反応温度を83~84℃まで上昇させ、この温度で更に30分間維持した後、77℃まで冷却した。IPA(5g)中のVAZO 52(0.4g)からなる開始剤追跡溶液を添加し、反応塊を77℃で更に1時間維持した。次いで、ポリマー溶液を冷却し、ヘキサンから沈殿させ、真空下で一晩乾燥させた。ポリマーの予測される組成は、pHの終点9.2(7.15 meq/gの力価)への滴定に基づいて、61.3重量%のVP/38.6重量%のVPAである。特に明記しない限り、全ての化学物質をSigma-Aldrichから購入した。

40

【0079】

(実施例2)

実施例1で合成したPVP-PVPAの抗浸食効果を、クエン酸溶液中のヒドロキシアパタイト(HAP)粉末の溶解によるpH変化を測定することにより、市販のPVPホモポリマー(Sigma Aldrich-カタログ#PVP10、PVP4、PVP36

50

0)と比較した。PVPホモポリマー又はPVP-PVPAコポリマーを水中に溶解し、塩酸又は水酸化ナトリウムを用いてpHを調整することによって、処理溶液を調製した。

【0080】

簡単に言えば、処理前に、100mgのセラミックヒドロキシアパタイト、タイプI、20µm(Bio-Rad Laboratories, Inc. - カタログ#158-2000)を、(Northeast Laboratory (Waterville, ME) - カタログ#T0300)中で37で2時間インキュベートし、唾液ペリクルを形成させた。ペリクルでコーティングしたHAP粉末を、10mLの割り当てられた処理溶液を用いて、10分間の処理混合を1回行った。その後、処理した粒子を、孔径5µm、直径25mmのポリカーボネートメンブレンフィルター(Whatman(登録商標) Nuclepore(商標) Track-Etched Membranes - からログ#110613)を用いて濾過し、DI水ですすいだ後、25mLの1重量%クエン酸溶液(pH3.8)に分散させた。クエン酸溶液のバルクpH値を、30秒毎に10分間記録した。浸食防止効果は、ベースラインからのpH上昇の規模によって測定され、pHが低いほど溶解が遅くなり、有効性が高くなることが示された。

10

【0081】

表1及び2は、様々な処理溶液の組成を示す。表1は、PVPホモポリマーを有する溶液を列挙しており、一方表2は、PVP-PVPAコポリマーを有する溶液を列挙している。溶液のうちのいくつかに、フッ化ナトリウム(NaF)を添加して、フッ化物イオンが処理溶液中に存在する場合に相乗効果が見られるかどうかを判定した。表には、陽性対照(水中100ppmのNaF)及び陰性対照(水)も示す。

20

【0082】

【表1】

表1：手動浸食防止試験で使用されたPVPホモポリマーのプロトタイプ処方。

濃度は、重量/重量%で列挙される。

| 成分 | A2 | B2 | C2 | D2 | E2 | F2 | G2 | H2 |
|-------------------|------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| PVP(平均分子量10,000) | — | — | 2.000 | 2.000 | — | — | — | — |
| PVP(平均分子量40,000) | — | — | — | — | 2.000 | 2.000 | — | — |
| PVP(平均分子量360,000) | — | — | — | — | — | — | 2.000 | 2.000 |
| フッ化ナトリウム | — | 0.0221 | — | — | — | — | — | — |
| 水、pH調整剤 | 100 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| pH | 該当なし | 4.2 | 4.2 | 7.0 | 4.2 | 7.0 | 4.2 | 7.0 |

30

注：バルク製品密度を1.000g/mLと仮定して、%w/wに変換された濃度。

A2 = 水(陰性対照)

B2 = 100ppm F、pH = 4.2(陽性対照)

C2 = PVP-10K、pH 4.2

D2 = PVP-10K、pH 7.0

E2 = PVP-40K、pH 4.2

F2 = PVP-40K、pH 7.0

G2 = PVP-360K、pH 4.2

H2 = PVP-360K、pH 7.0

40

【0083】

50

【表 2】

表 2：手動浸食防止試験で使用された PVP-PVPA のプロトタイプ処方。濃度は、重量／重量％で列挙される。

| 成分 | A2 | B2 | I2 | J2 | K2 | L2 |
|----------|------|--------|-------|-------|--------|--------|
| PVP-PVPA | — | — | 3.263 | 3.263 | 3.263 | 3.263 |
| フッ化ナトリウム | — | 0.0221 | — | — | 0.0221 | 0.0221 |
| 水、pH調整剤 | 100 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| pH | 該当なし | 4.2 | 4.2 | 6.8 | 4.2 | 6.8 |

注：バルク製品密度を 1.000 g/mL と仮定して、% w/w に変換された濃度。

A2 = 水（陰性対照）

B2 = 100 ppm F、pH 4.2（陽性対照）

I2 = PVP-PVPA、pH 4.2

J2 = PVP-PVPA、pH 6.8

K2 = PVP-PVPA + 100 ppm F、pH 4.2

L2 = PVP-PVPA + 100 ppm F、pH 6.8

【0084】

表 3 に、表 1 及び 2 の処理溶液の浸食防止効果を要約する。

【0085】

【表 3】

表 3：バルク溶液のベースラインからの pH 増加 (Δ pH) として与えられる、PVP ホモポリマー及び PVP-PVPA コポリマーのプロトタイプ処方の手動浸食防止試験の結果。

| 製剤 | Δ pH |
|----|-------------|
| A2 | 0.29 |
| B2 | 0.09 |
| C2 | 0.26 |
| D2 | 0.29 |
| E2 | 0.28 |
| F2 | 0.28 |
| G2 | 0.30 |
| H2 | 0.28 |
| I2 | 0.26 |
| J2 | 0.23 |
| K2 | 0.09 |
| L2 | 0.05 |

【0086】

表 3 は、PVP のみを含有する処理溶液 (C2 ~ H2) は、水のみと比較したとき、有意な浸食防止を提供しないことを示す (水の pH が 0.29 であるのに対し、PVP 処理溶液は 0.26 ~ 0.30 である)。最も高い浸食防止有効性を示す処理溶液は、PVP-PVPA を、pH 4.2 (K2) 又は 6.8 の pH (L2) でフッ化物と組み合わせたものであった。

【0087】

(実施例 3)

ビニルピロリドン (アニオン性 PVP コポリマー) の第 2 のアニオン性コポリマーを、VP とメタクリルオキシエチルリン酸 (MOEP) 及びヒドロキシエチルアクリレートとのラジカル重合による共重合によって調製した。得られたコポリマーを、(PVP-MOEP) と呼ぶ。

【0088】

添加したモノマーの比率を変化させることにより、高ホスフェート PVP-MOEP 及

び低ホスフェートPVP - MOEPの両方を調製した。簡潔に述べると、イソプロピルアルコール(371.5g)を、窒素雰囲気下の丸底フラスコ内で約80℃に加熱した。IPA(200g)、MOEP、ヒドロキシエチルアクリレート(HEA)、VP及びVAZO 52(3g、Chemours Inc.)からなるモノマー/開始剤溶液を、120分かけて徐々に添加した。高ホスホン酸PVP - MOEPでは、モノマーの量は、120gのMOEP、25gのHEA、及び55gのVPであった。低低ホスフェートPVP - MOEPでは、モノマーの量は、68.44gのMOEP、13gのHEA、及び118.55gのVPであった。モノマー/開始剤溶液の添加に続き、重合中、反応温度を83~84℃まで上昇させ、この温度で更に30分間維持した後、77℃まで冷却した。IPA(10g)中のVAZO 52(1.5g)からなる開始剤溶液を添加し、反応塊を77℃で更に1時間維持する。ポリマー溶液を冷却し、ヘキサンから沈殿させ、真空下で一晩乾燥させた。特に明記しない限り、全ての化学物質をSigma-Aldrichから購入した。

10

【0089】

高低ホスフェートPVP - MOEPの理論的組成は、9.2のpH終点への滴定に対する4.73meq/g力価に相当する、60重量%MOEP/12.5重量%HEA/27.5重量%NVPであった。必要とされる実際の力価は、5.23meq/gであった。低低ホスフェートPVP - MOEPの理論的組成は、9.2のpH終点への滴定に対する2.70meq/g力価に相当する、34.2重量%MOEP/6.5重量%HEA/59.3重量%NVPであった。必要とされる実際の力価は、4.63meq/gであった。

20

【0090】

(実施例4)

浸食防止について実施例3で合成した高ホスフェートコポリマー(PVP - MOEP)の影響を、一定組成系自動滴定法を用いて評価した。PVP - MOEPを含む処理溶液を、市販のPVPホモポリマーを含む処理溶液と比較した。PVPホモポリマー又はPVP - MOEPコポリマーを水中に溶解し、塩酸又は水酸化ナトリウムを用いてpHを6.5に調整することによって、処理溶液を調製した。

【0091】

簡単に言えば、処理前に、Caを欠くヒドロキシアパタイトディスク(Himed (Old Bethpage NY))を、10mLの人工完全唾液(Northeast Laboratory (Waterville, ME) - カタログ#T0300)中に一晩浸し、ペリクル層を形成させた。次いで、ペリクルでコーティングしたヒドロキシアパタイトを10分間の処理に1回供し、すすぎ洗いし、クエン酸の溶液(1重量%、pH=3.2)に加えた。pH及びカルシウム活性を測定し、自動滴定(Metrohm Titrand)によって一定レベルに維持した。より高い浸食防止効果は、一定の組成を維持するために添加されたより少量の滴定剤と相関した。

30

【0092】

表4は、様々な処理溶液の組成を示す。フッ化ナトリウム(NaF)を全ての処理溶液に添加した。表には、陽性対照(水中0.0221のNaF)及び陰性対照(水)も示す。

40

【0093】

【表 4】

表 4. 一定組成実験で使用される PVP-MOEP のプロトタイプ処方。濃度は、重量/重量% で列挙される。* Ashland 製の Plasdone K-29/32 ポリマー、典型的な分子量 58,000 ダルトンの N-ビニル-2-ピロリドンである市販の水溶性ホモポリマー。

| 成分 | A2 | B2 | C4 | D4 | E4 | F4 | G4 | H4 | I4 | J4 |
|----------|------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| PVP-MOEP | - | - | - | - | 0.100 | 0.500 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 |
| PVP* | - | - | - | 0.275 | - | - | - | - | - | - |
| フッ化ナトリウム | - | 0.0221 | 0.0221 | 0.0221 | 0.0221 | 0.221 | 0.0221 | - | 0.0221 | - |
| 水、pH調整剤 | 100 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| pH | 該当なし | 4.2 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 4.2 | 4.2 |

10

【0094】

表 5 に、表 4 の処理溶液に対する一定組成実験の結果を要約する。

【0095】

【表 5】

表 5 : 30 分の自動滴定後の最終滴定体積 (mL) で示す一定組成実験の結果。

| 製剤 | 最終滴定体積 (平均±SE、mL) |
|----|----------------------|
| A2 | 64±2 |
| B2 | 30±1 |
| C4 | 44±5 |
| D4 | 45±2 |
| E4 | 40±1 |
| F4 | 34.4±0.3 |
| G4 | 26±2 |
| H4 | 61±4 |
| I4 | 23±1 |
| J4 | 57±5 |

20

【0096】

表は、100 ppm の F を有する PVP-MOEP の濃度を増加させた処理溶液の最終滴定体積は、有意な浸食防止をもたらすことを示す。1% の PVP-MOEP 及び pH 6.5 では、ヒドロキシアパタイト溶解速度は、フッ化物単独 (C4) による処理と比較して 41% 低減される。1% の PVP-MOEP 及び pH 4.2 では、ヒドロキシアパタイト溶解速度は、フッ化物単独 (B2) による処理と比較して 23% 低減される。

【0097】

(実施例 5)

PVP-MOEP プロトタイプ処方の *in vitro* 再石灰化効果を、5 日間の再石灰化脱灰サイクルに基づいて評価した。この実施例で使用される PVP-MOEP は、実施例 3 で合成した高ホスフェート PVP-MOEP とした。

40

【0098】

簡潔に述べると、粉碎して研磨したヒトエナメル質標本 30 個を脱灰し、非空洞化人工病変部を作製した。人工病変部は、脱灰溶液中に標本を浸漬することによって形成され、ベースライン病変表面は、ピッカース硬さ数 (VHN) の単位で 25 ~ 45 の範囲であった。Shimadzu Micro Hardness Tester を使用して、各標本について初期表面微小硬さを測定した。30 個の標本を 6 個の 6 つの群に分け、その 6 つの群は、標本の初期表面微小硬さが釣り合っている。

【0099】

6 つの処理群を一連の処理に付し、続いて再石灰化及び脱灰工程を行った。使用した製

50

剤は、実施例 4 の表 4 のものとした。簡単に言えば、A 2 は水（陰性対照）であり、B 2 は 1 0 0 p p m F（陽性対照）であり、C 4 は、1 0 0 p p m F を有する 0 . 2 7 5 % P V P ホモポリマーであり、D 4 は、1 0 0 p p m F を有する 0 . 1 % P V P - M O E P であり、E 4 は、1 0 0 p p m F を有する 0 . 5 % P V P - M O E P であり、F 4 は、1 0 0 p p m の F を有する 1 . 0 % P V P - M O E P であった。

【 0 1 0 0 】

再石灰化工程は、人工唾液（1 3 0 m M K C l , 1 . 5 m M C a C l 2 , 0 . 9 m M K H 2 P O 4 , 2 5 m M B T P 緩衝液、2 . 2 g / L プタムチン、p H = 7）を使用し、一方脱灰工程は、乳酸（0 . 1 M 乳酸、0 . 2 重量%カーボポール、ヒドロキシアパタイトで 5 0 % 飽和、p H = 5 . 0）を使用した。5 日間継続する毎日の処理レジメンを表 6 に示す。

10

【 0 1 0 1 】

【表 6】

表 6：5 日間再石灰化－脱灰サイクル試験の毎日のレジメン。*試験の開始時、1 回目の処置に先立って、人工唾液中の 1 時間浸漬する。**試験の 5 日目、最終処置に続いて、人工唾液に 1 時間浸漬する。

| | |
|-------|------------|
| 00:02 | 処理* |
| 01:28 | 人工唾液浸漬 |
| 00:02 | 処理 |
| 01:28 | 人工唾液浸漬 |
| 02:00 | 乳酸負荷 |
| 01:30 | 人工唾液浸漬 |
| 00:02 | 処理 |
| 01:28 | 人工唾液浸漬 |
| 00:02 | 処理 |
| 15:58 | 一晩人工唾液浸漬** |

20

【 0 1 0 2 】

5 日後、Shimadzu Micro Hardness Tester を用いてピッカース硬さ数（VHN）の単位で測定した表面微小硬度の変化（SMH）について、標本を評価した。より高い再石灰化効果は、表面微小硬度のより大きな増加と相関した。

30

【 0 1 0 3 】

【表 7】

表 7：5 日間再石灰化／脱灰サイクル後の表面微小硬度の変化。

| 処理 | Δ SMH(VHN) |
|----|------------|
| A2 | -6±3 |
| B4 | 6±4 |
| C4 | 0.2±4 |
| D4 | 6±3 |
| E4 | 10±4 |
| F4 | 15±5 |

40

【 0 1 0 4 】

表 7 は、5 日間にわたって 2 0 回処理した後、PVP-MOEP 及び 1 0 0 p p m F で処理したエナメル質標本の表面微小硬度の増加が観察されたことを示す。1 重量%の PVP-MOEP（F4）による処理は、フッ化物単独（B4）による処理よりも有意に高い SMH をもたらした。

【 0 1 0 5 】

（実施例 6）

インスタントコーヒー（水中 1 0 % w / v）及び紅茶（H2O 中 2 . 0 % w / v）着色溶液のヒドロキシアパタイト（HAP）ディスク上への着色汚れ防止の程度を定量化するため、5 日間のサイクル in vitro アッセイを設計した。完全に結晶性の HAP デ

50

ディスク（直径12.3mm×厚さ1mm、Himed（Old Bethpage, NY））を、5%クエン酸で4分間エッチングして、着色汚れをより形成しやすくした。次いで、37の人工完全唾液中でディスクをインキュベートして、タンパク質性表面であるペリクル層を発現させた。

【0106】

5日間のサイクルの間、元のHAPディスクを、午前及び午後に2回の処理及び2回の着色汚れ曝露に供した。各処理工程に続いて、完全人工唾液（Northeast Laboratory Services（Waterville ME））に5分間曝露し、続いて染色溶液に曝露した。染色及び完全唾液溶液への曝露は全て、37で攪拌しながら実施した。5日間のサイクルが完了すると、全てのディスクを分光光度法で分析し、L*が明度の程度（すなわち、表面の着色汚れの量）であり、一方a*及びb*はそれぞれ緑色/赤色及び黄色/青色の遷移を表す、L*a*b*色空間についてデータを報告した。

10

【0107】

表8は、処理剤の組成を示す。高ホスフェートPVP-MOEPを有する処理溶液を、PVPホモポリマー及びポリマーを含まないものと比較した。

【0108】

【表8】

表8：着色汚れ防止実験で使用されたPVP-MOEPのプロトタイプ処方濃度は、重量/重量%で列挙される。

| 成分 | A6 | B6 | C6 |
|----------|-----|----|----|
| PVP-MOEP | — | — | 2 |
| PVP | — | 2 | — |
| 水、pH調整剤 | 100 | 適量 | 適量 |
| pH | 7 | 7 | 7 |

20

【0109】

表9は、5日間の着色汚れ防止試験の終了時の明度（L*）の変化を示す。PVP-MOEPコポリマー（C6）による処理は、PVPに対して明度の有意な低下をもたらし、その改善された汚れ防止効果を示した。

【0110】

【表9】

表9：5日間の着色汚れ防止試験後のHAPディスクの明度変化。

| | A6 | B6 | C6 |
|--------------|------------------|------------------|------------------|
| ΔL^* | -9.78 ± 4.12 | -8.77 ± 2.64 | -5.75 ± 1.44 |

30

【0111】

（実施例7）

市販の洗口液製剤で希釈した1重量%のPVP-MOEP溶液を調製し、(i)室温で平衡、(ii)40で平衡、及び(iii)凍結解凍サイクル後に安定性を試験した。アルコールを含む、及びアルコールを含まない製剤、並びにフッ化物を含む、及びフッ化物を含まない製剤の両方を表す、試験した市販の製剤を表10に示す。全ての溶液は、当初全体にわたって均質であった。安定性の損失は、例えば、沈殿物の形成に起因する、この均質性の損失として同定した。全ての溶液は、室温及び40で31週間保管後に安定性に合格した。加えて、全ての溶液は、-10で24時間と25で24時間の3回の凍結解凍サイクル後に安定性に合格した。

40

【0112】

50

【表 10】

表 10 : PVP-MOEP の安定性試験に使用した市販の洗口液処方

| 製品名 | 原産国 | アルコール含有 | フッ化物含有 |
|---|-----|---------|--------|
| LISTERINE ZERO mouthwash | 米国 | いいえ | いいえ |
| LISTERINE ZERO mouthwash | ドイツ | いいえ | はい |
| LISTERINE COOL MINT mouthwash | 米国 | はい | いいえ |
| LISTERINE TOTAL CARE ENAMEL GUARD mouthwash | 英国 | はい | はい |

【0113】

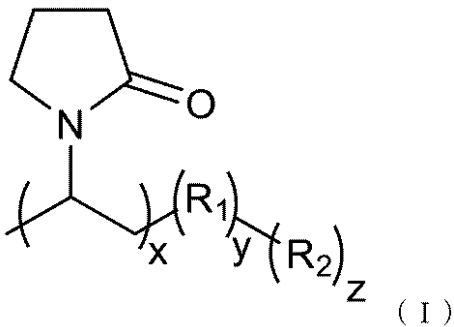
10

〔実施の態様〕

(1) 口腔的に許容される担体と、n-ビニルピロリドン(VP)とリン官能基又はホスホネート官能基を含有するアニオン性モノマー化合物の重合に由来するアニオン性コポリマーと、を含む、組成物。

(2) 前記アニオン性コポリマーが、以下の式 I で表され、

【化 2】



20

式中、x、y、及びzは整数であり、「x」対「y+z」の比は、約1:99~約99:1であり、

R₁は、アニオン性ホスホネート基又はホスフェート基を含有する繰り返し単位であり、
R₂は、ヒドロキシエチルアクリレートの繰り返し単位である、実施態様1に記載の組成物。

30

(3) zがゼロであり、R₁がアニオン性ホスホネート基を含有する繰り返し単位である、実施態様2に記載の組成物。

(4) R₁が、ビニルホスホン酸、ビニルホスホン酸(VPA)、ジメチルビニルホスホネート、アリルホスホン酸、ジエチルアリルホスフェート、ジエチルビニルホスホネートなどからなる群から選択されるモノマー化合物由来である、実施態様3に記載の組成物。

(5) R₁が、ビニルホスホン酸由来である、実施態様4に記載の組成物。

【0114】

(6) R₁がアニオン性ホスフェート基を含有する繰り返し単位である、実施態様2に記載の組成物。

40

(7) R₁が、メタクリルオキシエチルホスフェート、ビス(2-メタクリルオキシエチル)ホスフェート、アリルホスフェート化合物などからなる群から選択されるモノマー化合物由来である、実施態様6に記載の組成物。

(8) R₁が、メタクリルオキシエチルホスフェート由来である、実施態様7に記載の組成物。

(9) zがゼロでなく、R₂が、HEA、2-ヒドロキシプロピルアクリレート、4-ヒドロキシブチルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシポリエトキシアリルエーテル、3-フェノキシ2ヒドロキシプロピルメタクリレート、グリセロールモノメチルアクリレート、N-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミドなどからなる群から選択されるモノマー由来である、実施態様6に記載の組成物。

50

(10) z がゼロでなく、R₂がH E A由来である、実施態様8に記載の組成物。

【0115】

(11) 約0.01~約2%の前記アニオン性コポリマーを含む、実施態様1に記載の組成物。

(12) フッ化物を更に含む、実施態様1に記載の組成物。

(13) 前記組成物が、洗口液、口内洗浄剤、口腔用スプレー、練り歯磨き、歯用ゲル、歯肉縁下用ゲル、ムース、フォーム、義歯ケア製品、歯磨剤、トローチ剤、濃縮製剤及びチュアブル錠剤からなる群から選択される形態である、実施態様1に記載の組成物。

(14) 前記組成物が、水と、アニオン性、カチオン性、非イオン性、双性イオン性の界面活性剤、及びそれらの2種以上の組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の界面活性剤と、を含む、洗口液である、実施態様13に記載の組成物。

10

(15) メントール、チモール、ユーカリプトール、サリチル酸メチル、及びこれらの2種以上の組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の精油を更に含む、実施態様14に記載の組成物。

【0116】

(16) フッ化物を更に含む、実施態様15に記載の組成物。

(17) 前記コポリマーが、約10,000~約1,000,000の重量平均分子量を有する、実施態様1に記載の組成物。

(18) 前記コポリマーが、約10,000~約1,000,000の重量平均分子量を有する、実施態様7に記載の組成物。

20

(19) 前記コポリマーが、約10,000~約500,000の重量平均分子量を有する、実施態様18に記載の組成物。

(20) 前記コポリマーが、約10,000~約1,000,000の重量平均分子量を有する、実施態様9に記載の組成物。

【0117】

(21) 前記コポリマーが、約10,000~約500,000の重量平均分子量を有する、実施態様20に記載の組成物。

(22) 歯表面を実施態様1に記載の組成物と接触させることによって、歯の脱灰を阻害する方法。

(23) 歯表面を実施態様16に記載の組成物と接触させることによって、歯の脱灰を阻害する方法。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

| | | | |
|---------|-----------------|---------|-------|
| A 6 1 K | 9/08 (2006.01) | A 6 1 K | 9/08 |
| A 6 1 K | 9/12 (2006.01) | A 6 1 K | 9/12 |
| A 6 1 K | 9/20 (2006.01) | A 6 1 K | 9/20 |
| A 6 1 K | 31/79 (2006.01) | A 6 1 K | 31/79 |
| A 6 1 K | 31/80 (2006.01) | A 6 1 K | 31/80 |
| A 6 1 K | 33/16 (2006.01) | A 6 1 K | 33/16 |
| A 6 1 K | 47/10 (2017.01) | A 6 1 K | 47/10 |
| A 6 1 K | 47/14 (2017.01) | A 6 1 K | 47/14 |
| A 6 1 P | 1/02 (2006.01) | A 6 1 P | 1/02 |
| A 6 1 Q | 11/00 (2006.01) | A 6 1 Q | 11/00 |
| A 6 1 Q | 11/02 (2006.01) | A 6 1 Q | 11/02 |

(72)発明者 アメリカ合衆国、08558 ニュージャージー州、スキルマン、グランドビュー・ロード 199
 ジアーノ・マイケル・シー

アメリカ合衆国、08558 ニュージャージー州、スキルマン、グランドビュー・ロード 199

(72)発明者 チェン・レベッカ

アメリカ合衆国、08540 ニュージャージー州、プリンストン、チェリー・ブルック・ドライブ 110

(72)発明者 ガンボギ・ロバート・ジェイ

アメリカ合衆国、08558 ニュージャージー州、スキルマン、グランドビュー・ロード 199

審査官 池田 周士郎

(56)参考文献 国際公開第2005/027862(WO, A1)

特許第3889449(JP, B2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9

A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 2

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)