

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6784491号  
(P6784491)

(45) 発行日 令和2年11月11日 (2020. 11. 11)

(24) 登録日 令和2年10月27日 (2020. 10. 27)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 8/46 (2006. 01)	A 6 1 K 8/46
A 6 1 K 8/362 (2006. 01)	A 6 1 K 8/362
A 6 1 K 8/365 (2006. 01)	A 6 1 K 8/365
A 6 1 K 8/44 (2006. 01)	A 6 1 K 8/44
A 6 1 K 8/49 (2006. 01)	A 6 1 K 8/49

請求項の数 14 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-549846 (P2015-549846)	(73) 特許権者	514280743
(86) (22) 出願日	平成25年12月20日 (2013. 12. 20)		ビュシャン, ラジブ
(65) 公表番号	特表2016-503807 (P2016-503807A)		アメリカ合衆国 94041 カリフォル
(43) 公表日	平成28年2月8日 (2016. 2. 8)		ニア州 マウンテン・ビュー シルバン・
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/077330		アベニュー 325
(87) 国際公開番号	W02014/100775	(73) 特許権者	515169393
(87) 国際公開日	平成26年6月26日 (2014. 6. 26)		ジン, ジェリー
審査請求日	平成28年12月16日 (2016. 12. 16)		アメリカ合衆国 94807 カリフォル
審判番号	不服2019-5779 (P2019-5779/J1)		ニア州 サニーバール サージェント・ド
審判請求日	令和1年5月2日 (2019. 5. 2)		ライブ 1206
(31) 優先権主張番号	61/740, 391	(73) 特許権者	514280765
(32) 優先日	平成24年12月20日 (2012. 12. 20)		ゴスワミー, アミット
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		アメリカ合衆国 95030 カリフォル
			ニア州 ロスガトス ミラーニ・コート
			104

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 歯垢形成防止用経口組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

歯垢形成防止用の経口の製剤であって、

エチレンジアミン四酢酸 ( E D T A ) またはその塩を含むキレート剤、

メチルスルホニルメタン ( M S M ) である輸送促進剤、

該製剤のための経口で許容可能なビヒクルまたは基剤、および、

1 以上の添加物、

から成り、

該製剤中でキレート剤の割合は 0 . 1 乃至 4 0 重量 % であり、輸送促進剤の割合は 0 . 1 乃至 8 0 重量 % であり、および、

該製剤は、練り歯磨き、ゲル歯磨剤、歯磨き粉、口内洗浄剤、うがい薬、歯の硬化剤、歯石形成防止用組成物 ( a n t i - c a l c u l u s c o m p o s i t i o n ) 、ガム、ロゼンジ、または、組成物を口腔表面、歯、または歯ぐきに適用するのに適したフォーマットから選択される、製剤。

【請求項 2】

E D T A 塩は、E D T A ニアンモニウム、E D T A ニナトリウム、E D T A ニカリウム、E D T A ニアンモニウム、E D T A ニナトリウム、E D T A ニカリウム、E D T A 四ナトリウム、E D T A 四カリウム、および E D T A カルシウム・ニナトリウム、およびこれらの組み合わせから選択される、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

添加物は、研磨剤、増粘剤、界面活性剤、湿潤剤、溶剤、甘味料、歯硬化剤、歯石形成防止薬剤 (anti-tartar agent)、歯石形成防止薬剤 (anti-calculus agent)、香料、および、抗菌剤の1つ以上を含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項4】

研磨剤は、微粉化したシリカ、炭酸カルシウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カルシウム、および/または不溶性のメタリン酸ナトリウムの1つ以上から選択される、請求項3に記載の製剤。

【請求項5】

界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、N-cocoナトリウム、N-メチルタウレート、N-ラウロイル・サルコシンナトリウム、または他の適合する歯用洗剤の1つ以上から選択される、請求項3に記載の製剤。

10

【請求項6】

増粘剤は、天然または合成のガム、カラゲナン、ヒドロキシメチル・セルロース、シリカの増粘剤、またはヒュームドシリカの1つ以上から選択される、請求項3に記載の製剤。

【請求項7】

甘味料は、サッカリン、アスパルテーム、シクラメート、スクラロース、STEVIA、マンニトール、ソルビトール、およびキシリトールの1つ以上から選択される、請求項3に記載の製剤。

20

【請求項8】

歯石形成防止薬剤 (anti-calculus agent) は、アザシクロアルカン・ジホスホン化合物、アザシクロヘプタン・ジホスホン酸およびその塩、合成のアニオンポリマーのポリカルボン酸塩、ならびに、マレイン酸または無水マレイン酸とビニルメチルエーテルとのコポリマーおよびその塩の1つ以上から選択される、請求項3に記載の製剤。

【請求項9】

歯硬化剤は、水溶性のアルカリ金属フッ化物、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム；フッ化銅、フッ化スズ、ケイフッ化アンモニウム、フルオロジルコン酸ナトリウム、フルオロジルコン酸アンモニウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フルオロリン酸（モノ-、ジ-、およびトリ）アルミニウム、フッ素化したナトリウムピロリン酸カルシウム、およびその混合物から選択される、請求項3に記載の製剤。

30

【請求項10】

歯石形成防止薬剤 (anti-tartar agent) は、ポリリン酸塩、アルカリ金属トリポリリン酸塩、アルカリ金属ピロリン酸塩、および、ピロリン酸ナトリウムから選択される、請求項3に記載の製剤。

【請求項11】

抗菌剤は、2', 4, 4'-トリクロロ-2-ヒドロキシ-ジフェニルエーテル (Triclosan (登録商標))、二酸化塩素、クロルヘキサジン、非カチオンジフェニルエーテル、2, 2'-ジヒドロキシ5, 5'-ジブromo-ジフェニルエーテル、ならびにハロゲン化およびヒドロキシで置換したジフェニルエーテルから選択される、請求項3に記載の製剤。

40

【請求項12】

香料は、ユーカリプトル、チモール、サリチル酸メチル、メンソール、クロロチモール、フェノール、ウィンターグリーン油、スベアミント油、およびペパーミント油、ならびにそのハロゲン化したおよび他の誘導体から選択される、請求項3に記載の製剤。

【請求項13】

歯の上での歯垢の発生を阻害するために歯に適用される請求項1の製剤。

【請求項14】

製剤は練り歯磨きまたは歯磨き粉であり、その適用には、少なくとも一日一度、少なく

50

とも3日間の製剤を用いた歯磨きを必要とする、請求項1に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<関連出願への相互参照>

特許協力条約(PCT)の下で出願された本国際出願は、2012年12月20日出願され、ANTIPLAQUE ORAL COMPOSITIONSと題された米国仮特許出願番号61/740,391号の優先権を主張しており、当該文献の内容は全体として本明細書に組み入れられる。

【0002】

10

本開示は一般に、歯垢に関連付けられる病気の処置に関連する薬物療法の分野に関する。特に、本発明は輸送促進剤(transport enhancer)とキレート剤を含む歯垢形成防止用経口組成物に関する。とりわけ、本発明はMSMとEDTAを含むこうした組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

歯垢は、虫歯、歯周炎、歯肉炎、およびそれほど一般的でないインプラント周囲炎(perio-implantitis)(歯周炎に似ているが歯科インプラントを含む)を含む口腔に共通の疾患の多くの原因である。

【0004】

20

歯石は、歯冠、露出した歯根表面、または歯科用の修復材料の表面に蓄積する、灰白色、帯黄色、または、暗褐色の石灰化した物質である。歯垢(dental plaque)はヒトの歯の表面に付着する。歯垢内で反応が生じ、それによって無機塩がより一層粘着性になり、歯表面に触れる層から石灰化が始まる。歯垢が古く厚くなるにつれて石灰化が進み、新しい歯垢が石灰化された歯垢の表面に付着して、石灰化を引き起こす。歯石はこのプロセスの反復により形成される。

【0005】

歯肉縁上の歯石の成分の70~80パーセントは無機塩からなり、そのほとんどがヒドロキシアパタイト( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )からなる。リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、リン酸マグネシウムなども時々含まれることがある。さらに、第二リン酸カルシウムと第三リン酸カルシウムも時々含まれることもある。歯石に含まれる有機成分は細菌細胞であり、これらはグラム陽性菌細菌の細胞壁と、グラム陰性菌細菌の外膜成分としてエンドトキシンとを含んでいる。歯垢形成は、滑らかな歯の表面よりも歯石表面で簡単に進行し、歯石に付着する歯垢は歯根膜の軟組織を刺激して病原性の物質にさせる。従って、歯のスクレーリングは、歯周病の予防と治療における基本的な処置の1つとして重要である。

30

【0006】

歯石の除去については、スクレーラーなどを使用する歯石の機械的な除去に関する方法が従来から用いられてきた。しかしながら、この方法には、歯石が硬いため処置に長い期間がかかるという問題があり、したがって、患者、歯科医、または歯科衛生士の負担が重い。歯石を化学的に溶かして除去するための手段として、歯石を溶かすための歯石薬剤が知られている。しかしながら、薬剤の溶解作用は実際の見地からは非能率的である。歯根膜の軟組織で化学製品によって引き起こされた刺激が原因で、こうした薬剤は臨床歯学分野では使用されていない。

40

【0007】

製造され市販されている練り歯磨きと口内洗浄剤などの様々な経口組成物は、強くない研磨材とともに、主に界面活性剤、石けん、および/または洗剤に基づいた洗浄能力を備えている。製剤のなかには、歯垢形成防止作用を増強するために、抗微生物薬、例えば、TRICLOSAN(登録商標)またはフッ化第一スズを加えたものもある。

【0008】

50

したがって、短期間で歯垢または結石を溶かすことができ、歯根膜の軟組織または歯組織などの口腔中の組織を刺激したり溶かしたりすることのない薬剤を開発することが望ましい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

MSMとEDTA（一般にはキレート化剤）に歯垢形成防止用の効果があることは知られていなかった。カルシウムキレート化剤（EDTAのような）は一般に歯のエナメル質や歯に否定的な影響を及ぼすことが予想される。MSMにも歯垢形成防止特性はない。しかしながら、MSM/EDTAの組み合わせを用いる処置は、驚くほど予想外に歯垢の形成を劇的に減少させることを示した。

10

【課題を解決するための手段】

【0010】

いくつかの実施形態では、本発明は、有害な経口の疾病や障害の予防と処理のために輸送促進剤（MSMなど）とキレート剤（EDTAなど）を含む製剤を使用するための方法に関する。

【0011】

特定の実施形態では、キレート剤は、イミノジコハク（iminodisuccinic）酸（Baypure（登録商標）CX100； LANXESS GMBH（以前のBayer Chemicals）ドイツ・レバークーゼン）の四ナトリウム塩、または、ポリ-アスパラギン酸（Baypure（登録商標）DS100； LANXESS GMBH（ドイツ・レバークーゼン）の塩から選ばれる。

20

【0012】

いくつかの実施形態では、キレート剤は、L-グルタミン酸， - 二酢酸の四ナトリウム塩である（GLDA-Dissolvine（登録商標）、オランダ・アクゾノーベル（AkzoNobel））。

【0013】

本発明の1つの態様では、方法は、被検体の歯垢または結石の予防または処置のために提供される。

【0014】

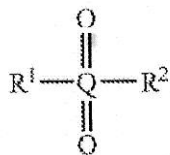
30

方法は治療上有効な量のキレート剤と、式（I）を有する有効な輸送増強量の輸送促進剤とからなる有効な量の製剤を被検体に投与する工程を含む。

【0015】

【化1】

(I)



40

式中、 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ は、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{14}$ アラルキル、および $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ ヘテロアラルキルから独立して選ばれ、これらのいずれかは置換されてもよく、QはSまたはPである。

【0016】

輸送促進剤は、例えばメチルスルホニルメタン（MSM；メチルスルホン、ジメチルスルホン、そしてDMSOとも呼ばれる）であり得る。キレート剤はエチレンジアミン4酢酸（EDTA）などであり得る。

【0017】

50

製剤は、練り歯磨き、ゲル歯磨剤、歯磨き粉、チューインガム、錠剤、およびロゼンジといった、ペースト、ゲル、固体、および微粒子の固体状態の組成物を含む、任意の適切な形態で投与されることもある。さらに、特定の実施形態では、製剤は、自然発生する、および、アメリカ食品薬品局によってGRAS（「一般に安全であると見なされる」）として分類される成分から完全にできている。しかしながら、本発明は製剤中の非GRAS成分も企図している。

#### 【0018】

本発明は一般に、口腔中の酸化的損傷および/またはフリーラジカル損傷を必ずしも含むわけではなく、および、例えば、口腔の疾病、疾患、または障害を含むわけではないが、有害な経口状態の予防と処置で革新的な製剤を使用する方法にも関する。

10

#### 【0019】

本発明は歯垢の著しい減少をもたらす前述の製剤と処置レジメンを使用するための方法を提供する。

#### 【0020】

本明細書の変化と修飾は、本開示の新規な概念の精神と範囲から逸脱することなく影響を受けることもあるが、これらの態様や他の態様は、以下の図面と共に好ましい実施形態の以下の記載から明白になるであろう。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0021】

本明細書で用いられる用語は、当該技術において、本発明の文脈内で、および、それぞれの用語が使用される特定の文脈において、通常の意味を備えている。本発明の記載について実務家に追加のガイダンスを提供するために、本発明を記載するために使用される特定の用語が以下または本明細書のどこかで議論されている。便宜上、特定の用語が例えばイタリック体および/または引用符を使用して強調されることもある。強調を用いても用語の範囲と意味には影響がなく、ある用語の範囲と意味は強調されてもされなくても、同じ文脈のなかでは同じである。同じことを2以上の方法で言うことができることが企図されよう。結果として、代替的な言語と同義語が本明細書で議論された用語のいずれか1つ以上で使用されることもあり、ある用語が本明細書で詳述または議論されてもされなくても、特別に重視されない。特定の用語の同義語が提供される。1つ以上の同義語の記述は他の同義語の使用を排除しない。

20

本明細書で議論される任意の用語の例を含む、本明細書のいかなる場所での例の使用は、本発明のまたは任意の例証された用語の範囲と意味を全く限定しない。同様に、本発明は本明細書で与えられる様々な実施形態に限定されない。

30

#### 【0022】

一連の値が提供される場合、それぞれの介在する値は、文脈で明記されていない限り下限の単位の10番目まで、その範囲の上限および下限と、ならびに、その記載された範囲における任意の他の記載されたまたは介在する値の間で、本発明内に包含される。これらのより小さな範囲の上限と下限は、より小さな範囲に独立して含まれることもあり、記載された範囲内の任意の特に除外された限界に従って、本発明内に包含される。記載された範囲が1つまたは両方の限界を含む場合、これらの含まれる限界の一方または両方を除外する範囲は本発明にも含まれる。

40

#### 【0023】

本出願全体にわたって、様々な出版物、特許、および公開された特許出願が引用される。本出願で参照されるこれらの出版物、特許、および公開された特許出願の発明は、全体として本発明に参照されることにより本明細書に組み込まれる。

出版物、特許、あるいは公開された特許出願の本明細書での引用は承認ではなく、出版物、特許、または公開された特許出願は従来技術である。

#### 【0024】

本明細書や添付の請求項で使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は文脈で明らかに別段の指示のない限り、複数の指示物を含んでいる。したがって、

50

例えば、「輸送促進剤」は単一の輸送促進剤と同様に複数の輸送促進剤も包含する。「キレート剤」についての言及は、単一のキレート剤などと同様に2つ以上のキレート剤への言及を含んでいる。本明細書とそれに続く請求項では、多くの用語について言及されており、以下の意味を持つと定義されよう。

【0025】

製剤成分について言及する際、用いられる用語、例えば「薬剤」は、指定された分子の実体だけでなく、塩、エステル、アミド、プロドラッグ、共役物、活性代謝物、および他のこうした誘導体、アナログ、および関連化合物を含む、その薬学的に許容可能なアナログも包含する。

【0026】

本明細書で使用されるような用語「処置すること」および「処置」は、症状の深刻さおよび/または頻度を減少させるために、症状および/またはその根本的な原因を取り除くために、および/または損傷の改善または治療を促すために、有害な疾病、障害、または疾患に苦しむ臨床的に徴候的な個体に薬剤または製剤を投与することを指す。用語「予防すること」および「予防」は、特定の有害な疾病、障害、または疾患にかかりやすい臨床的に無症候性の個体に薬剤または組成物を投与することを指し、ゆえに、症状および/またはその基礎となる原因の発生の予防に関する。他の方法で本明細書に明示的にまたは暗に別段示されない限り、「処置」（または「処置すること」）との用語が可能な予防を参照することなく使用されている場合、「歯肉炎の処置のための方法」が「歯肉炎の予防のための方法」を包含するものとして解釈されるように、予防は同様に包含されることを目的としている。

【0027】

「随意的置換基」または「随意に存在する添加物」のような「随意的」または「随意に存在する」は、その後に記載される成分（例えば、置換基または添加物）が存在するかもしれないまたは存在しないかもしれないことを意味しており、その結果、この記載は、成分が存在する例と成分が存在しない例を含んでいる。

【0028】

「薬学的に許容可能な」によって、例えば、生物学的またはそれ以外で不適當ではない材料が、望ましくない生物学的作用を引き起こすことなく、または、剤形の製剤の他の成分のいずれかと有害な方法で相互作用することなく、製剤に組み入れられることもあることを意味している。しかしながら、「薬学的に許容可能な」との用語が医薬品賦形剤について言及するために使用される際、賦形剤が毒物学的な検査や製造上の検査の要求される基準を満たしたこと、および/または、米国食品薬品局が準備した非活性成分ガイド（Inactive Ingredient Guide）に含まれてことを暗に意味している。以下にさらに詳細に説明されるように、「薬理学的に活性な」誘導体またはアナログのような「薬理学的に活性な」（または単に「活性な」）とは、親薬物と同じタイプの薬理活性を有する誘導体またはアナログを指す。本明細書に使用されるような「処置すること」および「処置」との用語は、症状の深刻さおよび/または頻度を減少させること、症状および/またはその根本的な原因を取り除くこと、症状および/またはその根本的な原因の発生を防ぐこと、および、望ましくない疾病または損傷の改善または治療を指す。したがって、例えば、被検体を「処置する」ことは、感染しやすい個体における有害な疾病を予防すること、同様に、疾病を阻害するまたは疾病の退行を引き起こすことにより臨床的に徴候的な個体を処置することを含む。「キレート剤」（または「活性薬剤」）との用語は、生物学的な文脈で、つまり、被検体に投与されるか、生体外で細胞または組織に導入される際に、望ましい効果を呈する任意の化合物、複合物、または組成物を指す。この用語は、限定されないが、塩、エステル、アミド、プロドラッグ、活性代謝物、異性体、アナログ、結晶形態、水化物などを含む、本明細書で特別に言及された活性な薬剤の薬学的に許容可能な誘導体を含んでいる。「キレート剤」との用語が使用される際、あるいは特定のキレート剤が特別に識別される際、薬剤の薬学的に許容可能な塩、エステル、アミド、プロドラッグ、活性代謝物、異性体、アナログなどが薬剤それ自体と同様に意図され

10

20

30

40

50

ることが理解されよう。

【0029】

「有効な」量または「治療上有効な」量の活性な薬剤によって、薬効を提供するための無毒であるが十分な量の薬剤を意味している。「有効な」活性な薬剤の量は、個体の年齢や一般的な状態、特別な活性薬剤などに依存して、被検体ごとに異なるであろう。特段の定めのない限り、本明細書に使用されるような「治療上有効な」との用語は、例えば、有害な疾病の予防および/または有害な疾病の改善（つまり、有害な疾病の処置に有効な量に加えて）に有効な量を包含するように意図される。

【0030】

「制御放出」との用語は、薬剤の釈放が即時に行われず、薬剤を含む製剤またはその一部を指し、つまり「制御放出」を以って、投与は薬剤を吸収プールへと即時放出しない。この用語は *The Science and Practice of pharmacology, Nineteenth Ed.* (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995) で定義されるように、「非即時放出」と共に交換可能に使用される。一般に、本明細書に使用されるような「制御放出」との用語は、「遅延解除性」製剤よりもむしろ「徐放」を指す。「徐放」（「持続放出」と同義）との用語は従来の意味で使用され、長期間にわたって薬剤を徐々に放出する製剤を指す。

【0031】

本明細書で使用されるような有害な経口状態との用語は、個体で頻繁に見られる「正常な」状態（例えば、歯石の増加）であるか、あるいは、名前のある疾患に関連付けられることもあれば関連付けられないこともあるいは病理学的状態であることもある。後者の有害な経口状態は、ミネラル堆積物の沈着、バイオフィルムの蓄積、感染、および炎症に関連付けられる様々な歯の障害と疾患を含んでいる。一般に、任意の哺乳動物の個体において口の健康を改善するために本製剤を好都合に使用することができるということも強調しなければならない。

【0032】

本発明を読めば当業者には明らかになるように、本明細書に記載および例証された個々の実施形態のそれぞれが、本発明の範囲または精神から逸脱することなく、他のいくつかの実施形態のいずれかの特徴から容易に分離される、または、該特徴と組み合わせられる、別々の成分と特徴を備えている。記載されたどの方法も、記載された事象の順に、または、論理上可能な他の順に実行することができる。

【0033】

特段定めのない限り、本発明は、それ自体が変化することもあり、特定の製剤成分、投与形態、キレート剤、製造工程などに制限されない。

【0034】

特段定めのない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語と科学用語は、本発明が関連する技術分野に当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合には、定義を含む本明細書に従うものとする。

【0035】

（定義）

キレート剤：キレート化は、金属が環の一部である錯体中の金属との化合である。有機的な配位子はキレート化剤またはキレート剤と呼ばれ、キレート化合物は金属錯体である。多くの数の環が金属原子に閉じているほど、化合物はますます安定する。キレート化合物の安定性もキレート環の原子の数に関する。H<sub>2</sub>OまたはNH<sub>3</sub>のような1つの配位原子を有する単座配位子は、他の化学工程によって簡単に別々に壊れるが、金属イオンに対する多重結合を提供する多座キレート化剤（polydentate chelators）がより安定した錯体を提供する。緑色植物色素であるクロロフィルは、4つの複雑なキレート剤（ピロール環）と結合した中央のマグネシウム原子からなるキレート化合物である。ヘムは、ポルフィリンの中心に鉄（II）イオンを含む鉄のキレート化合物である。キレート剤は、水性系で金属イオンを制御するために広範な金属イオン封鎖剤を提供す

10

20

30

40

50

る。多価金属イオンを含む安定した水溶性の錯体を形成することによって、キレート剤は金属イオンの正常な反応性を遮断することで望ましくない相互作用を防ぐ。EDTA（エチレンジアミンテトラアセテート）は、窒素原子と短鎖カルボキシル基を有する共通のキレート剤の好例である。

#### 【0036】

鉄とカルシウムのキレート化剤の例としては、限定されないが、ジエチレン・トリアミン・ペンタ酢酸（DTPA）、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ニトリロ三酢酸（NTA）、1,3-プロピレン・ジアミン四酢酸（PDTA）、エチレン・ジアミンジコハク酸（EDDS）、およびエチレングリコール四酢酸（EGTA）が挙げられる。生物学的に安全であり、かつ、鉄、カルシウム、または他の金属と結合してキレート環を作ることができる、当該技術分野で知られている任意の適切なキレート剤が本発明に適している。

10

#### 【0037】

本明細書に記載のキレート剤として有用な化合物は、二価または多価の金属カチオンを含む錯体と配位結合し、または、該錯体を形成し、したがって、こうしたカチオンの金属イオン封鎖剤として役立つ、任意の化合物を含んでいる。従って、本明細書の「キレート剤」との用語は、二価と多価の配位子（典型的には「キレート化剤」と呼ばれる）だけでなく、金属カチオンを含む錯体と配位結合し、または該錯体を形成することができる一価の配位子も含んでいる。

#### 【0038】

20

本発明と共に有用な適切な生体適合性のキレート剤としては、限定されないが、EDTAのような単肢の（monomelic）ポリ酸、シクロヘキサンジアミン四酢酸（CDTA）、ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸（HEDTA）、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）、ジメルカプトプロパン・スルホン酸（DMPS）、ジメルカプトコハク酸（DMSA）、アミノトリメチレン・ホスホン酸（ATPA）、クエン酸、その薬学的に許容可能な塩、およびこれらのいずれかの組み合わせが挙げられる。他の典型的なキレート剤としては、リン酸塩、例えば、ピロリン酸塩、トリポリリン酸塩、ヘキサメタリン酸塩（hexametaphosphates）が挙げられる。

#### 【0039】

EDTAと許容可能なEDTAの塩がとりわけ好ましく、ここで、代表的な許容可能なEDTA塩は、EDTA二アンモニウム（diammonium）、EDTA二ナトリウム、EDTA二カリウム（dipotassium）、EDTA三アンモニウム（triammonium）、EDTA三ナトリウム（trisodium）、EDTA三カリウム（tripotassium）、およびEDTAカルシウム・二ナトリウムから典型的に選ばれる。

30

#### 【0040】

EDTAは、生物学組織や血液中の金属と結合してキレート環を作るための薬剤として広く使用されており、様々な製剤に含めることについて提案されてきた。例えば、Denick Jr.らに対する米国特許第6,348,508号は、金属イオンに結合する金属イオン封鎖剤としてEDTAを記載している。キレート剤としての使用に加えて、EDTAは、塩化ベンザルコニウムの代替の防腐剤としても広く使用されており、例えば、Castilloらに対する米国特許第6,211,238号、Bowmanらに対する6,265,444号で記載されるように、防腐剤と安定化剤としてのEDTAの使用が開示されている。しかしながら、EDTAは、皮膚、細胞膜、および歯垢のようなバイオフィルムを含む生体膜やバイオフィルム全体への浸透力が弱いことから、どんなに有意な濃度の製剤でも一般には局所的に適用されていない。

40

#### 【0041】

組成物中に含まれることもあるキレート化／封鎖材料の中には、限定されないが、EDTAなどの単量体ポリ酸、シクロヘキサンジアミン四酢酸（CDTA）、ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸（HEDTA）、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）、

50

ジメルカプトプロパン・スルホン酸 (DMP S)、ジメルカプトコハク酸 (DMS A)、アミノトリメチレン・ホスホン酸 (ATP A)、クエン酸、その薬学的に許容可能な塩、およびこれらの組み合わせを含む生体適合性のキレート剤が記載されることもある。

#### 【0042】

他の典型的なキレート剤は、リン酸塩、例えば、ピロリン酸塩、トリポリリン酸塩、およびヘキサメタリン酸塩を含む。他の典型的なキレート剤は以下を含む：リン酸塩、例えば、ピロリン酸塩、トリポリリン酸塩、およびヘキサメタリン酸塩；クロロキンとテトラサイクリンなどのキレート化抗生物質；アミノ基内の、または、芳香環（例えば、ジ-アミン、2, 2'-ピピリジンなど）中の2つ以上のキレート化窒素原子を含む窒素含有キレート剤；および、サイクラム (1, 4, 7, 11-テトラアザシクロテトラデカン)、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>アルキル)-置換されたサイクラム（例えば、ヘキサデサイクラム (hexadecyclam)、テトラメチルヘキサデシルサイクラム (tetramethylhexadecylcyclam))、ジエチレントリアミン (DETA)、スペルミン、ジエチルノルスペルミン (diethylnorspermine) (DENSPM)、ジエチルホモ-スペルミン (DEHOP)、デフェロキサミン (N'-{5-[アセチル(ヒドロキシ)アミノ]ペンチル}-N-[5-(4-[5-アミノペンチル(ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタノイル)アミノ]ペンチル}-N-ヒドロキシスクシンイミド (hydroxysuccinamide)、または、N'-[5-(アセチル-ヒドロキシ-アミノ)ペンチル]-N-[5-[3-(5-アミノペンチル-ヒドロキシ-カルバモイル)プロパノイルアミノ]ペンチル]-N-ヒドロキシ-ブタン・ジアミド；デスフェリオキサミンB、デスフェロキサミンB、DFO-B、DFOA、DFB、またはデスフェラルとしても知られている)、デフェリブロン、ピリドキサルイソニコチノイルヒドラゾン (PIH)、サリチルアルデヒドイソニコチノイルヒドラゾン (SIH)、エタン-1, 2-bis(N-1-アミノ-3-エチルブチル-3-チオール)などのポリアミン。

#### 【0043】

本開示の実行に役立つ追加の適切な生体適合性のキレート剤は、Solomon et al., Med. Chem. 2: 133-138, 2006に記載されるような、([2-(Bis-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-エチル]-{[2-(7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ)-エチルカルバモイル]-メチル}-アミノ)-酢酸エチル・エステル、([2-(Bis-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-プロピル]-{[2-(7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ)-エチルカルバモイル]-メチル}-アミノ)-酢酸エチル・エステル、([3-(Bis-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-プロピル]-{[2-(7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ)-エチルカルバモイル]-メチル}-アミノ)-酢酸エチル・エステル、([4-(Bis-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-ブチル]-{[2-(7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ)-エチルカルバモイル]-メチル}-アミノ)-酢酸エチル・エステル、([2-(Bis-エトキシメチル-アミノ)-エチル]-{[2-(7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ)-エチルカルバモイル]-メチル}-アミノ)-酢酸エチル・エステル、([2-(Bis-エトキシメチル-アミノ)-プロピル]-{[2-(7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ)-エチルカルバモイル]-メチル}-アミノ)-酢酸エチル・エステル、([3-(Bis-エトキシメチル-アミノ)-プロピル]-{[2-(7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ)-エチルカルバモイル]-メチル}-アミノ)-酢酸エチル・エステル、([4-(Bis-エトキシメチル-アミノ)-ブチル]-{[2-(7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ)-エチルカルバモイル]-メチル}-アミノ)-酢酸エチル・エステル、などのEDTA-4-アミノキノリン共役物を含む。

#### 【0044】

さらに、限定されないが、クエン酸、フィチン酸、乳酸、酢酸、およびこれらの塩を含む天然のキレート化剤がある。他の天然のキレート化剤と弱いキレート化剤は、限定され

10

20

30

40

50

ないが、クルクミン（ウコン）、アスコルビン酸、コハク酸などを含んでいる。

【0045】

いくつかの実施形態では、キレート剤は、イミノジコハク酸（Baypure（登録商標）CX100；LANXESS GMBH（以前のBayer Chemicals）ドイツ・レバークーゼン）の四ナトリウム塩、または、ポリ-アスパラギン酸（Baypure（登録商標）DS100；LANXESS GMBH（ドイツ・レバークーゼン）の塩から選ばれる。いくつかの実施形態では、キレート剤は、L-グルタミン酸，  
-二酢酸の四ナトリウム塩である（GLDA-Dissolvine（登録商標）、オランダ・アクゾノーベル）。

【0046】

いくつかの実施形態では、製剤に組み入れられたキレート剤はプロキレート化剤（Prochelator）である。プロキレート化剤は、適切な化学的または物理的条件にさらされるとキレート化剤に変換する任意の分子である。例えば、BSIH（イソニコチン酸[2-（4，4，5，5-テトラメチル-[1，3，2]ジオキサボロラン-2-イル）-ベンジリデン]-ヒドラジド）プロキレート化剤は、過酸化水素によって鉄触媒されたヒドロキシルラジカル生成を阻害するSIH（サリチルアルデヒドイソニコチノイルヒドラゾン）鉄キレート剤に変換される。

【0047】

金属イオンの封鎖はそれ自体でキレート化の範囲を超える金属イオンの封鎖と錯体化形成のプロセスを含み得るが、不活性化された金属イオン封鎖剤は本明細書ではしばしば「プロキレート化剤」と呼ばれる。「プロキレート化剤」との用語は、プロドラッグが生体内で活性化するまでは治療上不活性な薬剤であり、プロキレート化剤も同様に生体内で活性化されるまでは金属イオンを封鎖することができないという範囲においては、「プロドラッグ」用語と類似している。

【0048】

輸送促進剤：輸送促進剤は身体の組織、細胞外マトリックス、および/または細胞膜を介してキレート剤の輸送を促進するために選択される。「有効な量」の輸送促進剤とは、製剤内に輸送促進剤を含めない場合よりも、被検体における口腔の部位の1つ以上および/または経口表面上のバイオフィームへのキレート剤の浸透を測定可能なほどに増加させるのに十分な本発明の処方内での量と濃度を表わす。

【0049】

特定の例では、輸送促進剤は、約0.01重量%以下から約30重量%以上、一般には、約0.1重量%から約20重量%、さらに一般的には約0.5重量%から約11重量%、最も一般的には約1.0重量%から約8重量%、例えば、5重量%の範囲の量の本発明の製剤中に存在することもある。

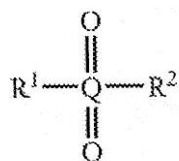
【0050】

輸送促進剤は一般に式（I）である。

【0051】

【化2】

(I)



【0052】

式中、 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ は、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{14}$ アラルキル、および $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ ヘテロアラルキルから独立して選ばれ、これらのいずれかが置換されることもあり、QはSまたはPである。QがSであり、 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ が $\text{C}_1 -$

10

20

30

40

50

C<sub>3</sub>アルキルである化合物が好ましく、  
メチルスルホニルメタン(MSM)が最適な輸送促進剤である。

【0053】

「式を有する」または「構造を有する」とのフレーズは、限定することを意図しておらず、「含む」との用語が一般に使用されるのと同じ方法で用いられている。上記の構造に関して、「アルキル」との用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの1~6つの炭素原子を含む直鎖、分枝鎖、または環状の飽和炭化水素基を指す。特段の指示がなければ、「アルキル」との用語は、非置換または置換のアルキルを含み、置換基は例えばハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、アシルなどであってもよい。「アルコキシ」との用語は、単一の末端のエーテル結合によって結合されたアルキル基を意図しており、すなわち、アルキルが上に定義された通りである場合、「アルコキシ」基は-O-アルキルとして表わされることもある。「アリール」との用語は、一緒に縮合した、直接結合した、または間接的に結合した(異なる芳香環がメチレンまたはエチレンの部分などの共通の基に結合するように)単一の芳香環または多数の芳香環を含んでいる芳香族置換基を指す。好ましいアリール基は5~14の炭素原子を含む。典型的なアリール基は、1つの芳香環、あるいは2つの縮合または結合した芳香環(例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニル、ジフェニルエーテル、ジフェニルアミン、ベンゾフェノンなど)を含んでいる。「アリール」は、非置換および置換のアリールを含み、ここで、置換基は、随意に置換された「アルキル」基に関して上で説明された通りであってもよい。「アラルキル」との用語は、「アリール」と「アルキル」が上に定義された通りである、アリール置換基を含むアルキル基を指す。好ましいアラルキル基は6~14の炭素原子を含み、特に好ましいアラルキル基は6~8つの炭素原子を含む。アラルキル基の例としては、限定されないが、ベンジル、2-フェニル-エチル、3-フェニル-プロピル、4-フェニル-ブチル、5-フェニル-ペンチル、4-フェニルシクロヘキシル、4-ベンジルシクロヘキシル、4-フェニルシクロヘキシルメチル、4-ベンジルシクロヘキシルメチルなどを含んでいる。「アシル」との用語は、式-(CO)-アルキル-、-(CO)-アリール、または-(CO)-アラルキルを有する置換基を指し、ここで、「アルキル」、「アリール」、または「アラルキル」は上に定義された通りである。「ヘテロアルキル」および「ヘテロアラルキル」との用語は、それぞれ、ヘテロ原子を含有するアルキル基とアラルキル基を指すために用いられ、つまり、1つ以上の炭素原子が炭素以外の原子、例えば、窒素、酸素、硫黄、リン、またはシリコン、典型的には、窒素、酸素、または硫黄と取り替えられたアルキル基とアラルキル基を指す。

【0054】

(歯垢の処置)

MSMと組み合わせたキレート剤の影響を研究しつつ、我々は、こうした製剤を使って歯を磨いた被検体のLoe Silnessの歯垢指数(Dental plaque index)を調べた。TRICLOSAN(登録商標)を含む練り歯磨きよりも優れた歯垢減少効果が観察された。さらに、製剤を継続的に使用すると、主要な「歯垢形成防止」用の練り歯磨きと比較して、歯垢の再形成をかなりの程度防いだことも分かった。

【0055】

一度歯磨きをすると、MSM/EDTAの練り歯磨きは、TRICLOSAN(登録商標)を含む練り歯磨きと比較して、106%以上の歯垢の減少を示した。これは、統計的に非常に有意であることを示している(例1を参照)。

【0056】

1日2度の歯磨きを2週間行った後、対照と比較したMSM+キレート化剤の結果は非常に高い統計的有意性を示した(例2を参照)。

【0057】

(製剤)

本発明に従って、歯垢形成防止用経口組成物は、こうした組成物のための経口で許容可

10

20

30

40

50

能なビヒクルまたは基剤、有効な歯垢形成防止割合のキレート化剤または金属イオン封鎖剤、および経口組成物の使用者の歯に予期しない歯垢形成防止作用を引き起こす割合での経口組成物のためのメチルスルホニルメタン (MSM) を含む。

#### 【0058】

キレート化剤もMSMも以前に有効な歯垢形成防止化合物としては知られていなかった。思いがけないことに、組み合わせたものを歯に効果的に適用する際に、一緒に用いられる2つの化合物がプラーク形成を減少させる。EDTAは本発明の非常に好ましいキレート化剤/金属イオン封鎖剤である。しかしながら、乳酸ナトリウムまたはクエン酸ナトリウムまたはヘキサメタリン酸塩またはキレート化および/または金属イオン封鎖剤の作用に関して知られている他の任意の薬剤といった、他のキレート化剤/金属イオン封鎖剤は、その代わりに使用されることもある。多価金属は歯への歯垢の付着を増加させることが知られているため、こうした薬剤が経口組成物中には好ましい。

10

#### 【0059】

本発明の組成物を処方するために様々な手段を用いることができる。処方と投与の技術については、“Remington: The Science and Practice of Pharmacy,” Twentieth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (1995)で見られるかもしれない。ヒトまたは動物への投与について、調製はFDAによって要求されるものに匹敵する無菌、発熱性、および一般的な安全性と純度の基準を満たさなければならない。本明細書に記載されたように、医薬剤の投与は様々な方法で行なうことができる。

20

#### 【0060】

薬剤は有効な量の透過促進剤を含んでいる。適切な透過促進剤は、例として、メチルスルホニルメタン (MSM; メチルスルホンとも呼ばれる)、MSMとジメチルスルホキシド (DMSO) との組み合わせ、または、MSMと、さほど好ましくない実施形態ではDMSOの組み合わせを含み、とりわけ、MSMが好ましい。

#### 【0061】

MSMは、108 - 110°Cの融点と94.1 g/molの分子量を備えた、無臭の、高水溶性 (79°Fで34% w/v) の白色の結晶性化合物である。MSMは、本明細書では、細胞膜透過性を増大させるだけでなく、1つ以上の薬剤成分の口腔組織への輸送を助ける「輸送を促進する薬剤」(TFA)としても機能する、多機能の薬剤の役割を果たしている。MSMは、上記のように水に可溶性であるが、極性S=0の基と無極性のメチル基が存在するため親水性と疎水性の両方の特徴を示すという点で、独特で有益な可溶化特性を有している。MSMの分子構造により、他の分子との水素結合、つまり、それぞれS=0基の酸素原子と他の分子の水素原子との間での結合と、ファンデルワールス会合の、すなわち、他の分子のメチル基と無極性の(例えばヒドロカルビル)セグメントの間での形成も可能となる。理想的には、本薬剤中のMSMの濃度は、約0.1重量%から40重量%、または、約0.5重量%から約4、5、6、7、8、10、15、25重量%、好ましくは約1.5重量%から8.0重量%の間の範囲である。

30

#### 【0062】

本薬剤中の他の任意の添加物は、第2の促進剤、つまり、1つ以上の追加の透過促進剤を含んでいる。例えば、本発明の薬剤は追加のDMSOを含み得る。MSMがDMSOの代謝産物であるため(つまり、DMSOはMSMに酵素的に転換される)、本発明のMSM含有薬剤にDMSOを組み入れることは、薬剤中のMSMの割合を増加させる傾向にある。DMSOが第2の促進剤として加えられる場合、その量は好ましくは薬剤の約1.0重量%から2.0重量%の範囲にあり、DMSOに対するMSMの重量比は一般に約1:50から約50:1までの範囲である。

40

#### 【0063】

生体適合性のキレート剤は、二価または多価の金属カチオンの金属イオン封鎖剤であり、一般に薬剤の約0.1重量%から15重量%、約0.6重量%から10重量%、または

50

好ましくは約 1 . 0 重量%から 5 . 0 重量%を表す。本発明は特定の生体適合性のキレート剤に関して限定されておらず、約 4 . 5 から約 9 . 0 までの範囲の pH に緩衝することができ、かつ、製剤の他の成分と相互作用しなければ、任意の生体適合性のキレート剤を使用することもできる。本発明と共に有用な適切な生体適合性のキレート剤としては、限定されないが、EDTA、シクロヘキサジアミン四酢酸 (CDTA)、ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸 (HEDTA)、ジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA)、ジメルカプトプロパン・スルホン酸 (DMPS)、ジメルカプトコハク酸 (DMSA)、アミノトリメチレン・ホスホン酸 (ATPA)、クエン酸、その許容可能な塩、および前述のものの組み合わせといった単量体のポリ酸が挙げられる。他の典型的なキレート剤としては、リン酸塩、例えば、ピロリン酸塩、トリポリリン酸塩、およびヘキサメタリン酸塩；クロロキンとテトラサイクリンなどのキレート化抗生物質；イミノ基内または芳香環（例えば、ジアミン、2, 2' - ピピリジンなど）中の 2 つ以上のキレート化窒素原子を含む窒素含有キレート剤；サイクラム (1, 4, 7, 11 - テトラアザシクロテトラデカン)、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> アルキル) - 置換されたサイクラム（例えば、ヘキサデサイクラム、テトラメチルヘキサデシルサイクラム）、ジエチレントリアミン (DETA)、スペルミン、ジエチルノルスペルミン (DENSPM)、ジエチルホモ - スペルミン (DEHOP)、および、デフェロキサミン (N' - [5 - [[4 - [[5 - (アセチルヒドロキシアミノ) ペンチル] アミノ] - 1, 4 - ジオキソブチル] ヒドロキシアミノ] ペンチル] - N' - (5 - アミノペンチル (aminopent - yl)) - N - ヒドロキシブタンジアミド) - ; デスフェリオキサミン B や DFO としても知られている)；イミノジコハク酸の四ナトリウム塩；ポリ・アスパラギン酸の塩；および、L - グルタミン酸, - 二酢酸 (GLDA) の四ナトリウム塩。

#### 【0064】

本発明の様々な経口組成物は、消費者に受け入れやすくするために、および、使用するとより効果的なものにするために、アジュバントや追加の活性な化合物を含むこともある。

#### 【0065】

組成物に含まれることもある活性剤の中には、歯石形成防止効果を有するアザシクロヘプタン・ジホスホン酸とその塩のようなアザシクロアルカン・ジホスホン化合物がある（米国特許 5, 096, 699 号）。マレイン酸またはビニルメチルエーテルを含む無水マレイン酸のコポリマー (Gantrez (登録商標)) という商標で販売されている) およびそれらの塩（例えば、ナトリウム塩）といった合成のアニオンポリマーのポリカルボン酸塩は、上記のジホスホン化合物の歯石形成防止作用を改善し、酒石形成防止薬剤として用いられる、ポリリン酸塩、例えば、ピロリン酸ナトリウムなどの他の活性剤に対する安定的かつ別の望ましい効果も有している。フッ化ナトリウムやモノフルオロリン酸ナトリウムなどのフッ化物イオンのフッ化物やそれ以外の源は、歯を硬化する効果を求めて利用されることもある活性成分である。

#### 【0066】

フッ化物イオンの源は、水溶性であってもよく、あるいは、使用の間に十分な量のこうしたイオンを放出する限り、比較的水不溶性であってもよい。フッ化物イオンの有用な源の中には、以下がある：フッ化ナトリウムやフッ化カリウムなどの可溶性のアルカリ金属フッ化物；フッ化第一銅などのフッ化銅；フッ化第一スズなどのフッ化スズ；ケイフッ化アンモニウム；フルオロジルコン酸ナトリウム；フルオロジルコン酸アンモニウム；モノフルオロリン酸ナトリウム；フルオロリン酸 (モノ -、ジ -、およびトリ) アルミニウム、および、フッ素化したナトリウムピロリン酸カルシウム。これらのうち、フッ化ナトリウムやフッ化スズ、モノフルオロリン酸ナトリウム (MFP (登録商標))、およびその混合物といったアルカリ金属やフッ化スズ物が好ましい。

#### 【0067】

ポリリン酸塩の酒石形成防止薬剤は、アルカリ金属トリポリリン酸塩とピロリン酸塩のような様々な適切なポリリン酸塩のいずれかを含むこともあるが、ピロリン酸ナトリウム

が好ましい。

【0068】

ポリリン酸塩を安定させ、本歯垢形成防止用経口組成物を改善する合成のアニオンポリマーのポリカルボン酸塩(SAPP)は、5,000-2,000,000、好ましくは約50,000-1,500,000、より好ましくは500,000-1,000,000(例えば、約1,000,000)の範囲の分子量であってもよく、指定Gantrez(登録商標)AN-169、AN-139、AN-119、およびS-97下でGAF Corporationから入手可能である。こうしたSAPPはすべて線状コポリマーであるが、B.F. Goodrichの登録商標Carbopol(登録商標)の下で販売されたような架橋ポリマーであってもよく、例えばCarbopol 934、940、および941は好ましくは一部のみが置換されることもある。SAPPの対応するアナログも、既知のポリスルホネート、ポリ硫酸、およびポリホスホネート(polyphosphonates)を含む全体または一部で置換されることもある。記載された酸あるいは無水物と共重合可能な他のオレフィン性のモノマーは、酢酸ビニル、塩化ビニル、マレイン酸ジメチル、および類似の不飽和モノマーを含んでおり、生成されたコポリマーは、水溶性または膨潤性になるために、十分な割合の酸性基、あるいは中和したまたは中和可能な酸性基を含んでいる。こうしたポリカルボキシレートコポリマーのなかには、米国特許第4,138,477号や4,183,914号で開示されたものもあり、スチレン酸、イソブチレン酸またはビニルエチルエーテル酸、ポリアクリル酸、ポリイタコン酸、およびポリマレイン酸を含む無水マレイン酸のコポリマーと、Uniroyal(登録商標)ND-2のような比較的低分子量のスルホアクリルオリゴマーを含んでいる。

10

20

【0069】

組成物は経口用途を目的としているため、サッカリンまたはアスパルテームまたはスクラロースまたはSTEVI(登録商標)のような天然の甘味料で甘くすることができる。斑点または他の視覚的な誘引剤のような着色料が使用されることもあり、使用前の保管中に望ましくない反応が成分間で生じ得るような場合には、こうした反応物のいくつかは、前述の斑点に組み入れられることによって、あるいは、こうした反応を防ぐために別の区画を有する分注容器に詰めることによって、他のものと区別されることもある。

【0070】

少なくとも部分的に水性の製剤に組み込まれる他の可能な添加物は、限定されないが、増粘剤、等張剤、緩衝薬、および保存剤を含み、ただし、こうした賦形剤は製剤の他の成分のいずれとも有害な方法では相互作用しない。選択されたキレート剤それ自体が防腐剤として役立つという事実には照らせば、保存剤は必ずしも一般的なものではないということに留意されたい。適切な増粘剤は製剤の当業者には既知のものであり、例として、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、およびカルボキシメチルセルロースナトリウム(NaCMC)などのセルロースポリマー、ならびに、ポリビニルアルコール(PVA)、ヒアルロン酸またはその塩(例えばヒアルロン酸ナトリウム)のような他の膨潤性の親水性ポリマー、ならびに、一般に「カルボマー」(かつ、Carbopol(登録商標)ポリマーとしてB.F. Goodrichから入手可能な)と呼ばれる架橋アクリル酸ポリマーを含む。限定されないが、キサンタンガムやコンニャク(Konjac)ガムなどの様々な有機ガムがある。10,000 cps以上の粘性を有するゲルが口腔組織上での製剤の快適さと保持の両方に最適であると一般に考えられているため、好ましい量の任意の増粘剤は、10,000 cps以上の粘性が提供されるようなものである。経口製剤のpHが約4.5乃至約9.0、好ましくは約6.8乃至約7.8、最適には約7.4の範囲で維持されるならば、経口製剤中で一般に使用される任意の適切な等張剤と緩衝薬が使用されてもよい。

30

40

【0071】

本発明の製剤は、特別なタイプの製剤に依存する薬学的に許容可能な担体をさらに含む

50

。例えば、本発明の製剤は、経口溶液、懸濁液、ペースト、またはゲルとして提供可能であり、こうした場合、担体は少なくとも部分的に水性である。製剤は軟膏剤でもあってもよく、その場合、薬学的に許容可能な担体は軟膏基剤からできている。本明細書の好ましい軟膏基剤は、体温に近い融解または軟化点を有しており、経口用製剤で一般に使用される任意の軟膏基剤も有利に使用されてもよい。共通の軟膏基剤はワセリンと、ワセリンと鉱油の混合物を含んでいる。

#### 【0072】

医薬製剤は、好ましくは正確な投与量の1回の投与に適した単位剤形において、例えば、液体、クリーム、懸濁液、エマルジョン、ビーズ、パウダーなどの、固体、半固体、または液体であってもよい。適切な医薬製剤と剤形は、医薬製剤の分野で知られている、および、関連する文脈や文献、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005で記載されている、従来する方法を使用して調製されてもよい。

10

#### 【0073】

キレート剤は、薬学的に許容可能であるという前提で、塩、エステル、結晶形態、水和物などの形態で、必要に応じて投与されることもある。塩、エステルなどは、有機合成化学の当業者に知られている、および、例えば、J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 4th Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992)に記載されている標準的な手順を使用して調製されてもよい。

20

#### 【0074】

経口製剤は、乳白剤、香料、酸化防止剤、香水、着色剤、ゲル化剤、増粘剤、安定化剤、界面活性剤などの従来の添加物をさらに含むこともある。保管時の腐敗を防ぐために、つまり、酵母やカビのような微生物の成長を阻害するために、抗微生物薬などの他の薬剤が加えられることもある。適切な抗微生物薬は、p-ヒドロキシ安息香酸（つまり、メチルとプロピルのパラベン）、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、イミド尿素、およびこれらの組み合わせのメチルとプロピルのエステルから一般に選択される。

#### 【0075】

本発明の歯垢形成防止用経口組成物は好ましくは練り歯磨きやゲル剤のようなうがい薬または口内洗浄液またはゲル歯磨剤であるが、こうした他の様々な組成物にも、キレート化剤/封鎖剤およびMSMを含めることによって、記載された改良された歯垢形成防止特性が与えられることもある。こうした組成物は歯磨き粉、歯硬化剤、酒石形成防止用組成物、歯石形成防止用組成物、ガム、錠剤、およびロゼンジを含んでいる。口内洗浄剤、うがい薬、歯硬化剤、ならびに歯垢形成防止用および酒石形成防止用組成物などの、本発明の液体状態の組成物について、活性な化合物が存在する液体培地は通常は水性であり、エタノールが好ましいアルコールである。こうした組成物は、ポリオール、例えば、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、または、この2つ以上の混合物といった湿潤剤、および、歯の洗浄薬またはこうした洗浄薬の混合物といった界面活性剤も含む。他のアジュバントと活性な成分も存在することがあり、これについては以下で記載される。

30

40

#### 【0076】

練り歯磨き、ゲル歯磨剤、歯磨き粉、チューインガム、錠剤、およびロゼンジなどの本発明のペースト、ゲル、固体および微粒子状固体状態の組成物について、活性成分の基剤または媒体は通常、キレート剤/封鎖剤とMSMの組み合わせを含まないこうした組成物中で使用される任意のものである。練り歯磨きとゲルの歯磨剤については、こうした基剤は通常以下のものを含む：水；湿潤剤；微粉化されたシリカ、炭酸カルシウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カルシウム、および/または不溶性のメタリン酸ナトリウム（微粉化されたシリカ研磨剤が好ましい）といった研磨剤；および、ラウリル硫酸ナトリウム、

50

N - c o c c o ナトリウム、N - メチルタウレート ( t a u r a t e )、N - ラウロイル・サルコシンナトリウム、または他の適合する歯用洗剤といった界面活性剤。カラゲナンまたはヒドロキシメチル・セルロースのような自然または合成のガムであることが好ましい増粘剤、または、ヒュームドシリカなどのシリカの増粘剤、または、こうした増粘剤の混合物をしばしば用いて、ペーストまたはゲルの粘性または本体を増大させ、これはキレート剤としての役割を果たすことができる。他の既知の増粘剤とゲル剤を、とりわけ上に記述したものの代わりに使用してもよく、他の既知の研磨剤、湿潤剤、および界面活性剤も使用されることもある。歯磨き粉のための基剤は、通常ほとんどすべて研磨剤からなり、いくつかの界面活性剤が存在することが望ましい。ガム用の基剤は、チューインガム、例えば、チクル、ガム、ガムで通常使用されるタイプのエラストマーであり得る。錠剤とロゼンジは固い砂糖またはキャンディーベースを有するが、ソルビトールまたはゼラチンなどの粘着性材料であることが好ましい。

10

#### 【 0 0 7 7 】

上記の式のチューインガムは、パンバリーミキサーなどの適切なミキサーで、エラストマー（チクル）、湿潤剤（ソルビトール/マンニトール）、甘味料、充填材（タルク）、および随意にアニオンポリマーポリカルボキシラート ( g a n t r e z (登録商標) ) に、M S M / E D T A を一緒に混ぜ合わせることによって作られる。こうしたチューインガムは、少なくとも 7 ~ 1 0 日間、毎日、好ましくは一日に数回噛む際に、歯の上に歯垢が発生しないようにするのに有効である。さらに、活性成分、M S M、および E D T A の割合を、本明細書で先に記載された範囲内に留まるように変化させる際にも有効である。最良の歯垢形成防止効果を得るためには、少なくとも 1 週間にわたって一度に 1 分以上、一日数回ガムを噛まなければならない。

20

#### 【 0 0 7 8 】

処置レジメンは、状態の深刻さと処置される状態の反応性といったすぐに決定されることもある多くの要因に依存するが、通常 1 日当たり 1 回以上の処置であり、一連の処置は一日または数日乃至数か月続くか、あるいは、歯垢が大幅に減少するまで続く。歯垢の顕著な減少は、一日 2 度、約 1 4 日間の使用後に観察される。

#### 【 0 0 7 9 】

一般に、歯垢の大幅な減少は、一日二度、約 4 - 6 週間の歯磨きの後に L o e S i l l i n e s s の歯垢指数によって測定されるように少なくとも約 1 0 % の減少である。代替的に、大幅な歯垢減少は、一日二度、約 4 - 6 週間の歯磨きの後に、L o e - S i l l i n e s s の歯垢指数によって測定されるように、対照の練り歯磨きの約 1 . 5 倍の減少として測定することができる。典型的な対照の練り歯磨きは、標準的な市販のフッ化物を含む練り歯磨きである。

30

#### 【 0 0 8 0 】

製剤が口内洗浄剤またはうがい薬として提供される場合、典型的な処置レジメンは、例えば、少なくとも 4、5、7、または 1 5 日間、あるいは、1 か月間、午前と午後の遅い時間に、一日に少なくとも 2 回、少なくとも 3 0 秒間の洗浄を用いる。

#### 【 0 0 8 1 】

製剤が練り歯磨きか歯磨き粉として提供される場合、典型的な処置レジメンは、少なくとも 1 日、少なくとも 3 日、少なくとも 1 週間、少なくとも 2 週間、または、少なくとも 1 か月間、少なくとも一日一度、少なくとも二度、または少なくとも三度の歯磨きを用いる。

40

#### 【 0 0 8 2 】

製剤がロゼンジまたは錠剤として提供される場合、典型的な処置レジメンは、少なくとも 1 週間または 2 週間、少なくとも 1 か月または 2 か月間、一日に少なくとも一度または二度の使用を含む。

#### 【 0 0 8 3 】

製剤がチューインガムとして提供される場合、典型的な処置レジメンは、少なくとも 1 週間、少なくとも一日一度または二度または複数回の使用を含む。

50

## 【実施例】

## 【0084】

以下の例は、本発明一式と、本発明に係る実施形態をどのように作成および使用するのかの記載を当業者に提供するために示され、発明者が発見とみなすものの範囲を制限することを意図してはいない。用いられる数（例えば量、温度など）に関して正確であるように努力を重ねてきたが、実験の誤差や偏差について説明が付くものもあるはずであろう。特段指示のない限り、部分は重量部分であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏度であり、圧力は大気圧またはほぼ大気圧下である。

## 【0085】

実施例1：1回の歯磨き後の歯垢の発生の減少

10

Sigmaから購入したEDTA（四ナトリウム塩）とMSMを含むように練り歯磨きを調製した。対照は市場で入手可能な主要な「歯垢形成防止」練り歯磨きであった。

## 【0086】

## 【表1】

処置	歯垢指数の減少
対照の練り歯磨き	1.11
5.4% MSM / 2.6% EDTA 歯科用ゲル	2.29
5.0% MSM / 2.0% クエン酸ナトリウムゲル	1.87
5.0% MSM / 2.0% フィチン酸ナトリウムゲル	1.73

20

## 【0087】

MSM / EDTAの練り歯磨きは、106%以上の歯垢の大幅な減少を示した。これは、統計的に非常に有意であることを示している。

## 【0088】

実施例2：繰り返し歯磨きを行った後の歯垢の発生の減少

30

Sigmaから購入したEDTA（四ナトリウム塩）とMSMを含むように練り歯磨きを調製した。対照は市場で入手可能な主要な「歯垢形成防止」練り歯磨きであった。Loe Silnessの歯垢指数を、最初の予防の後に、1日2回2週間の歯磨きを行った被検体で測定した。

## 【0089】

## 【表2】

処置	歯垢指数
対照の練り歯磨き	1.89
5.4% MSM / 2.6% EDTA 歯科用ゲル	0.13
5.0% MSM / 2.0% クエン酸ナトリウムゲル	0.95
5.0% MSM / 2.0% フィチン酸ナトリウムゲル	1.18

40

## 【0090】

対照と比較して、MSM + キレート化剤の結果は非常に高い統計的有意性を示した。

## 【0091】

本明細書で引用される出版物や特許出願はすべて、あたかもそれぞれの個々の出版物ま

50

たは特許出願が参照により具体的または個別に組み込まれるかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 9 2 】

前述の発明は理解しやすくするために例証および例としてある程度詳細に記載されているが、添付の請求項の精神と範囲を逸脱することなく特定の変更と修正を加えてもよいということが、本発明の教示を照らせば当業者には明らかであろう。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 8/55 (2006.01)  
A 6 1 K 8/64 (2006.01)  
A 6 1 Q 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 8/55  
A 6 1 K 8/64  
A 6 1 Q 11/00

(74)代理人 100082072

弁理士 清原 義博

(72)発明者 ビュシャン, ラジブ

アメリカ合衆国 9 4 0 4 1 カリフォルニア州 マウンテン・ビュー シルバン・アベニュー  
3 2 5

(72)発明者 ジン, ジェリー

アメリカ合衆国 9 4 8 0 7 カリフォルニア州 サニーベール サージェント・ドライブ 1 2  
0 6

(72)発明者 ゴスワミー, アミット

アメリカ合衆国 9 5 0 3 0 カリフォルニア州 ロスガトス ミラーニ・コート 1 0 4

合議体

審判長 佐々木 秀次

審判官 山内 達人

審判官 大久保 元浩

(56)参考文献 米国特許第 6 6 4 5 4 7 2 号明細書 ( U S , B 1 )

特表 2 0 1 2 - 5 3 0 0 4 9 号公報 ( J P , A )

米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 0 3 5 9 9 2 号明細書 ( U S , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K8/00-8/99

A61Q1/00-90/00