

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-511797

(P2011-511797A)

(43) 公表日 平成23年4月14日(2011.4.14)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61K 8/44 (2006.01)</b>	A 61 K 8/44	4 B 018
<b>A61K 8/19 (2006.01)</b>	A 61 K 8/19	4 C 076
<b>A61K 8/362 (2006.01)</b>	A 61 K 8/362	4 C 083
<b>A61K 8/365 (2006.01)</b>	A 61 K 8/365	4 C 084
<b>A61Q 11/00 (2006.01)</b>	A 61 Q 11/00	4 C 206

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-546021 (P2010-546021)	(71) 出願人	590002611 コルゲート・パーモリブ・カンパニー C O L G A T E - P A L M O L I V E C O M P A N Y アメリカ合衆国ニューヨーク州10022 , ニューヨーク, パーク・アベニュー 3 00
(86) (22) 出願日	平成21年2月6日 (2009.2.6)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(85) 翻訳文提出日	平成22年9月30日 (2010.9.30)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/033299	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 國際公開番号	W02009/100272	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 國際公開日	平成21年8月13日 (2009.8.13)		
(31) 優先権主張番号	61/027,430		
(32) 優先日	平成20年2月8日 (2008.2.8)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】発泡性組成物

## (57) 【要約】

本発明は、塩基性アミノ酸を含む発泡性組成物に向けられている。

【選択図】無し

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

遊離または生理的に許容できる塩の形の塩基性アミノ酸、酸源、および可溶性のカルボネート塩を含む、発泡性組成物。

**【請求項 2】**

塩基性アミノ酸がアルギニン、リシン、シトルリン、オルニチン、クレアチン、ヒスチジン、ジアミノブタン酸、ジアミノプロピオン酸 (diaminopropionic acid)、それらの塩類および/またはそれらの組み合わせである、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 3】**

塩基性アミノ酸が L - 立体配置を有する、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。 10

**【請求項 4】**

塩基性アミノ酸がアルギニンである、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 5】**

塩基性アミノ酸がカルボネートの形である、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。  
。

**【請求項 6】**

塩基性アミノ酸が重炭酸アルギニンである、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。  
。

**【請求項 7】**

酸源がクエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アジピン酸およびフマル酸からなるグループから選択される、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。 20

**【請求項 8】**

酸源がクエン酸である、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 9】**

可溶性のカルボネート塩が炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸アルギニン、およびそれらの組み合わせから選択される、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 10】**

可溶性のカルボネート塩が炭酸水素カリウムである、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。 30

**【請求項 11】**

溶媒中で溶解すると二酸化炭素を生成する、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。  
。

**【請求項 12】**

組成物が食用である、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 13】**

唾液中で溶解して二酸化炭素を放出する、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 14】**

口腔中で溶解する、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 15】**

さらにフッ化物、またはフッ化物イオンの源を含む、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。 40

**【請求項 16】**

さらに防腐剤または抗微生物化合物を含む、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。  
。

**【請求項 17】**

口内洗浄剤である、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 18】**

胃酸を中和する、前記の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 19】**

50

さらに鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤、オピオイド類、およびビタミン類から選択される追加の成分を含む、前記の請求項のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項20】**

錠剤の形である、前記の請求項のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項21】**

さらに潤滑剤を含む、前記の請求項のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項22】**

さらに結合剤を含む、前記の請求項のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項23】**

粉末または顆粒の形である、前記の請求項のいずれか1項に記載の組成物。 10

**【請求項24】**

使用の前に酸源が可溶性カルボネート塩から隔離されている歯磨剤の形である、前記の請求項のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項25】**

酸源を含む構成要素および可溶性カルボネート塩を含む構成要素が別々の区画の中に包装されているが一緒に分配されるような二重の構成要素の製品である、請求項24に記載の組成物。

**【請求項26】**

水分の少ないまたは水分の無い組成物である、請求項24に記載の組成物。

**【請求項27】**

使用の際にカプセルの包みが壊れて酸源および可溶性カルボネート塩が反応して二酸化炭素が放出されるように酸源または可溶性カルボネート塩のどちらかがカプセルに包まれている、請求項24に記載の組成物。 20

**【請求項28】**

それを必要とする対象の口腔に請求項1～27のいずれか1項に記載の組成物を適用することを含む、(i)齲食の形成を低減または抑制する、(ii)例えば定量的光誘導蛍光法(QLF)または電気伝導度測定(ECM)により検出されるエナメル質の前齲食病変を低減、修復または抑制する、(iii)歯の脱灰を低減または抑制し、再石灰化を促進する、(iv)歯の過敏性を低減する、(v)歯肉炎を低減または抑制する、(vi)口の中の潰瘍または切り傷の治癒を促進する、(vii)酸を産生する細菌のレベルを低減する、(viii)アルギノ分解性細菌の相対的なレベルを増大させる、(ix)口腔中の微生物のバイオフィルムの形成を抑制する、(x)プラークのpHを少なくともpH5.5のレベルに上げる、および/または維持する、(xi)プラークの蓄積を低減する、(xii)歯および口腔を清潔にする、(xiii)歯に齲食原性細菌に対する免疫性を与える、(xiv)酸食を低減する、(xv)全身の健康を増進する、および/または(xvi)口内乾燥を処置または抑制するための方法。 30

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

[0002] 本発明は塩基性アミノ酸を含む発泡性口腔ケア組成物に関する。 40

**【背景技術】**

**【0002】**

[0003] 発泡性の粉末および錠剤は当技術において周知であり、一般に水に添加すると"シューシュー音を立ててあわ立つ(fizz)"。その発泡性物質は様々な技術において多様な目的のために利用してきた。例えば、Bayer CorporationからのALKASELTERは、様々な徴候、例えば頭痛、消化不良、ガス、胃けいれん、および胸焼けのためのあらゆる数の医薬を送達するのに用いることができる。医薬を経口で送達するための発泡性製品の使用は、老人および幼い子供にとって問題である、カプセルまたはカプセル類を嚥下する必要が無い点で都合がよい。発泡性製品は香味料を含んでいてもよく、それは多くの医薬の味を隠すことができる。ある研究は、医薬の投与に 50

おける発泡性粉末の使用は結果として有効物質の吸収の増進もたらすことも示した。

【0003】

[0004] 発泡は、通常は酸とカルボネート塩の反応により二酸化炭素が放出されてもたらされる。例えば、クエン酸は炭酸水素ナトリウムと反応して二酸化炭素、水およびクエン酸ナトリウムを形成することができる。医薬の送達における発泡性製品の利点を考えると、その配合物において改良を進めるのが望ましい。既存の発泡性配合物は齧食に寄与する可能性があるため、齧食を避けるだけでなくその作用を処置または逆転させ、口の障害を処置することのできる発泡性組成物を開発するのが望ましい。

【発明の概要】

【0004】

[0005] 本発明は、塩基性アミノ酸の生理的に許容できる塩、酸源、および可溶性のカルボネート塩を含む発泡性組成物を含み、組成物が溶媒、例えば水の中で溶解すると、二酸化炭素が放出され、アミノ酸塩が実質的に可溶化される。

【0005】

[0006] "可溶性のカルボネート塩"により、与えられた濃度において酸と反応するのに十分に可溶性である、炭酸または溶解した二酸化炭素により形成されるあらゆる塩を意味する。水溶液中で、カルボネトイオン、ビカルボネトイオン、二酸化炭素、および炭酸は動的平衡を形成する。従って、本明細書において用いられる用語"カルボネート"は、別途指定しない限り通常はビカルボネート( $\text{HCO}_3^-$ )およびカルボネート( $\text{CO}_3^{2-}$ )の形およびそれらの混合物を含む。従って、可溶性のカルボネート塩類は、例えば炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムを含む。本発明は、固体の発泡性の形、例えば錠剤、粉末および顆粒、さらに、単一のチューブの非水性または水分の少ない練り歯磨きならびに、あるいは酸およびカルボネートが使用まで別々なままに保たれる2本のチューブの、または隔離された組成物を構成する発泡性の組成物を含む。

【0006】

[0007] 従って、本発明は1態様において、遊離または生理的に許容できる塩の形の塩基性アミノ酸、酸源、および可溶性のカルボネート塩を含む発泡性製品(組成物1.0)を提供する。

【0007】

[0008] 一部の態様において、塩基性アミノ酸はカルボネートまたはビカルボネート塩の形であってよく、その場合、それは本発明の可溶性カルボネート塩構成要素の全てまたは一部としての役割も果たすことができる。

【0008】

[0009] 本発明はさらに次の組成物を含む:

1.1 塩基性アミノ酸がアルギニン、リシン、シトルリン(citrulline)、オルニチン、クレアチン、ヒスチジン、ジアミノブタン酸、ジアミノプロピオン酸(diaminopropionic acid)、それらの塩類および/またはそれらの組み合わせである、組成物1.0。

【0009】

1.2 塩基性アミノ酸がL-立体配置を有する、組成物1.0または1.1。

1.3 前記の組成物のいずれも、その塩基性アミノ酸を含むジまたはトリペプチドの塩の形で提供される。

【0010】

1.4 塩基性アミノ酸がアルギニンである、前記の組成物のいずれか。

1.5 塩基性アミノ酸がL-アルギニンである、前記の組成物のいずれか。

1.6 塩基性アミノ酸の塩がカルボネートである、前記の組成物のいずれか。

【0011】

1.7 塩基性アミノ酸の塩がビカルボネートである、前記の組成物のいずれか。

1.8 塩基性アミノ酸塩が重炭酸アルギニンである、前記の組成物のいずれか。

10

20

30

40

50

1.9 塩基性アミノ酸の重量を遊離塩基の形として計算して、塩基性アミノ酸が組成物の総重量の約1重量%～約10重量%に相当する量で存在する、前記の組成物のいずれか。

## 【0012】

1.10 酸性塩がクエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アジピン酸およびフマル酸から選択される、前記の組成物のいずれか。

1.11 酸性塩がクエン酸である、前記の組成物のいずれか。

## 【0013】

1.12 さらに第2の塩基性塩を含み、塩基性塩が炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸カリウムから選択される、前記の組成物のいずれか。

10

## 【0014】

1.13 塩基性塩が炭酸水素カリウムである、前記の組成物のいずれか。

1.14 溶媒、例えば水中で溶解すると二酸化炭素を生成する、前記の組成物のいずれか。

## 【0015】

1.15 溶媒、例えば水中での溶解の後の食用に適した、前記の組成物のいずれか。

1.16 唾液中で溶解して二酸化炭素を形成する、前記の組成物のいずれか。

1.17 口腔中で溶解する、前記の組成物のいずれか。

20

## 【0016】

1.18 さらにフッ化物、またはフッ化物イオンの源を含む、前記の組成物のいずれか。

1.19 フッ化スズ、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フルオロケイ酸ナトリウム、フルオロケイ酸アンモニウム、フッ化アミン、フッ化アンモニウム、およびそれらの組み合わせから選択されるフッ化物イオンの源を含む、前記の組成物のいずれか。

## 【0017】

1.20 さらに防腐剤または抗微生物剤を含む、前記の組成物のいずれか。

1.21 トリクロサン、草本エキスおよび精油（例えば、ローズマリーエキス、チモール、メントール、ユーカリプトール（eucalyptol）、サリチル酸メチル）、ビスグアニド系防腐剤（bisguanide antiseptics）（例えば、クロルヘキシジン、アレキシジンまたはオクテニジン）、第四級アンモニウム化合物（例えば、塩化セチルピリジニウム）、フェノール系防腐剤、ヘキセチジン、ポビドンヨード、デルモピノール（delmopinol）、サリフルオル（salifluor）、金属イオン（例えば、亜鉛塩類、例えばクエン酸亜鉛）、サンギナリン（sanguinarine）、プロポリス、ならびに抗生素から選択される防腐剤または抗微生物剤を含む、前記の組成物のいずれか。

30

## 【0018】

1.22 口内洗浄剤である、前記の組成物のいずれか。

40

1.23 消費可能である、例えば食用である、前記の組成物のいずれか。

1.24 胃酸を中和する、例えば制酸剤である、前記の組成物のいずれか。

## 【0019】

1.25 さらに鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤、オピオイド類、およびビタミン類から選択される追加の成分を含む、前記の組成物のいずれか。

1.26 アセチルサリチル酸、イブプロフェン、アセトアミノフェン、ならびに向精神剤、抗高血圧剤（anti-hypertensive）、抗発作剤（anti-seizure）、アンフェタミン、抗微生物剤、抗生素、抗ウイルス剤、抗レトロウイルス剤、抗真菌剤、抗うつ剤、興奮剤、抗ヒスタミン剤、抗不安剤、三環系薬剤、精神安定剤、ベンゾジアゼピン類、催眠剤、気分安定剤、コデイン、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、抗アレルギー剤、フェノチアジン、化学療法剤、アミン類、モノアミンオキ

50

シダーゼ阻害剤、抗発癌剤、鎮痛剤、筋弛緩剤、麦角製剤(ergot preparations)、抗コリン作用剤、抗炎症剤、抗痛風製剤、催眠剤、ホルモン性製剤、食欲抑制剤、鎮痛剤、筋弛緩剤、オピオイド類、およびそれらの組み合わせである薬剤を含む、前記の組成物のいずれか。

## 【0020】

1.27 粉末または顆粒の形である、前記の組成物のいずれか。

1.28 使用の前に酸源が可溶性カルボネート塩から隔離されている歯磨剤の形である、前記の組成物1.0～1.26のいずれか。

## 【0021】

1.29 酸源を含む構成要素および可溶性カルボネート塩を含む構成要素が別々の区画の中に包装されているが一緒に分配されるような二重の構成要素の製品である、組成物1.28。

10

## 【0022】

1.30 水分の少ないまたは水分の無い組成物である、組成物1.28。

[0010] 使用の際にカプセルの包みが壊れて酸源および可溶性カルボネート塩が反応して二酸化炭素が放出されるように酸源または可溶性カルボネート塩のどちらかがカプセルに包まれている、組成物1.28。本発明の別の態様において、組成物1.0～1.26のいずれかを錠剤の形で含む組成物2.0が提供される。

20

## 【0023】

[0011] 本発明は、下記の組成物も含む：

2.1 組成物2.0のうち、さらに潤滑剤を含む組成物。

2.2 組成物2.0または2.1のうち、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、アジピン酸、およびそれらの組み合わせから選択される潤滑剤を含む組成物。

30

## 【0024】

2.3 組成物2.0～2.2のうち、さらに結合剤を含む組成物。

2.4 組成物2.0～2.3のうち、デキストロース、ソルビトール、キシリトール、ラクトース、およびそれらの組み合わせから選択される結合剤を含む組成物。

40

## 【0025】

[0012] 本発明は、例えそれを必要とする患者の口腔に本発明の組成物を適用することにより、本発明の組成物を口腔に適用することを含む、(i)齲食の形成を低減または抑制する、(ii)例え定量的光誘導蛍光法(QLF)または電気伝導度測定(ECM)により検出されるエナメル質の前齲食(pre-carious)病変を低減、修復または抑制する、(iii)歯の脱灰を低減または抑制し、再石灰化を促進する、(iv)歯の過敏性を低減する、(v)歯肉炎を低減または抑制する、(vi)口の中の潰瘍または切り傷の治癒を促進する、(vii)酸を産生する細菌のレベルを低減する、(viii)アルギノ分解性(arginolytic)細菌の相対的なレベルを増大させる、(ix)口腔中での微生物のバイオフィルムの形成を抑制する、(x)ブラークのpHを少なくともpH5.5のレベルに上げる、および/または維持する、(xi)ブラークの蓄積を低減する、(xii)歯および口腔を清潔にする、(xiii)歯に齲食原性細菌に対する免疫性を与える、(xiv)酸食を低減する、(xv)全身の健康を増進する、および/または(xvi)口内乾燥を処置または抑制するための方法である、方法3.0も含む。

50

## 【0026】

[0013] 本発明は、下記の方法も含む：

3.1 1.0～2.4の組成物を口腔に適用する前に溶媒に溶解させる、方法3.0。

## 【0027】

3.2 前記の方法のいずれかのうち、1.0～2.4の組成物を水中で溶解させる方法。

50

3.3 前記の方法のいずれかのうち、1.0～2.4の組成物を口腔の中で唾液中で溶解させる方法。

【0028】

3.4 前記の方法のいずれかのうち、1.0～2.4の組成物を口腔の中で少なくとも5秒間留め、次いで吐き出す方法。

3.5 前記の方法のいずれかのうち、1.0～2.4の組成物を嚥下する方法。

【0029】

[0014] 本発明の他の態様は、当業者には明らかであろう。

【発明を実施するための形態】

【0030】

[0015] 発泡は一般には酸およびカルボネートが水中で反応して二酸化炭素を生成することの結果である。例えば酸は、有機酸、例えばクエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アジピン酸およびフマル酸およびそれらの混合物から選択してよい。カルボネート類には、アミノ酸のカルボネート類、例えば重炭酸アルギニン、さらに例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素カリウムのようなアルカリカルボネート類が含まれる。驚いたことに、塩基性アミノ酸塩類は塩基性塩として用いることができるだけでなく、その塩基性アミノ酸塩類は口腔に利益を与えることが分かっている。

10

【0031】

[0016] 特定の理論に縛られることを意図すること無く、口腔中の塩基性アミノ酸は、齧食原性ではなく歯の上の、および口腔中の位置に関して S. ミュータンス (S. mutans) のような齧食原性細菌と競合する特定のタイプの細菌、例えば S. サングイヌス (S. sanguis) により代謝されると信じる。アルギノ分解性細菌はアルギニンおよび他の塩基性アミノ酸を用いてアンモニアを生成することができ、それによりそれらの環境の pH を上昇させ、一方齧食原性細菌は糖を代謝して乳酸を生成し、それはプラークの pH を低下させ歯を脱灰させる傾向があり、最終的には虫歯につながる。本発明の組成物の使用は、アルギノ分解性細菌の相対的な増加および齧食原性細菌の相対的な減少につながり、その結果より高いプラークの pH がもたらされる可能性があると信じる。

20

【0032】

[0017] 本発明の組成物および方法において用いることのできる塩基性アミノ酸には、天然に生じる塩基性アミノ酸、例えばアルギニン、リシン、およびヒスチジンだけでなく、分子中にカルボキシル基およびアミノ基を有し、水溶性であり約 7 またはそれより大きい pH の水溶液を与えるあらゆる塩基性アミノ酸も含まれる。従って、塩基性アミノ酸には、アルギニン、リシン、シトルリン、オルニチン、クレアチン、ヒスチジン、ジアミノブタン酸、ジアミノプロピオン酸 (diaminopropionic acid)、それらの塩類またはそれらの組み合わせが含まれるが、それらに限定されない。特定の態様において、塩基性アミノ酸はアルギニン、シトルリン、およびオルニチン、好ましくはアルギニン、例えば 1 - アルギニンから選択される。

30

【0033】

[0018] 本発明の組成物は口の中で用いられ、場合により摂取されてよく、従って本発明における使用のための塩類は、提供される量および濃度において、その用途に関する安全であるべきである。適切な塩類には、当技術において医薬的に許容できる塩類であると知られている塩類が含まれ、それは一般に与えられる量および濃度において生理的に許容できると考えられる。生理的に許容できる塩類には、医薬的に許容できる無機もしくは有機酸または塩基に由来する塩類、例えば生理的に許容できる陰イオンを形成する酸により形成される酸付加塩類、例えば塩酸塩または臭化物塩、ならびに生理的に許容できる陽イオンを形成する塩基により形成される塩基付加塩類、例えばカリウムおよびナトリウムのようなアルカリ金属またはカルシウムおよびマグネシウムのようなアルカリ土類金属に由来する塩基付加塩類が含まれる。生理的に許容できる塩類は、当技術において既知の標準的な手順を用いて、例えばアミンのような十分に塩基性の化合物と生理的に許容できる陰イオンを与える適切な酸を反応させることにより得ることができる。好ましい塩はビカル

40

50

ボネート、例えば重炭酸アルギニンである。

【0034】

[0019] 様々な態様において、塩基性アミノ酸は組成物の総重量の約0.5重量%～約50重量%、組成物の総重量の約1重量%～約10重量%、例えば組成物の総重量の約1.5重量%、約3.75重量%、約5重量%、または約7.5重量%の量で存在する。

【0035】

[0020] 本発明の発泡性粉末は場合により、例えば口内洗浄剤として使用するために溶媒中で溶解されるように配合される場合、フッ化物またはフッ化物イオンの源を含んでいてよい。多種多様なフッ化物イオンを生じる物質を、本組成物における可溶性フッ化物の源として用いることができる。適切なフッ化物イオンを生じる物質の例は、本明細書に援用するBrinerらへの米国特許第3,535,421号；Parran, Jr.らへの米国特許第4,885,155号、およびWidderらへの米国特許第3,678,154号において見いだされる。代表的なフッ化物イオンの源には、フッ化スズ、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フルオロケイ酸ナトリウム、フルオロケイ酸アンモニウム、フッ化アミン、フッ化アンモニウム、およびそれらの組み合わせが含まれるがそれらに限定されない。特定の態様において、フッ化物イオンの源はフッ化スズ、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウムおよびそれらの混合物を含む。従って、その発泡性粉末は、フッ化物イオンの源またはフッ素を提供する成分を、約25ppm～約25,000ppmのフッ化物イオン、一般には少なくとも約500ppm、例えば約500～約2000ppm、例えば約1000～約1600ppm、例えば約1450ppmを供給するのに十分な量で含んでいてもよい。フッ化物イオンの源は、本発明の組成物に1態様において約0.01重量%～約10重量%、または約0.03重量%～約5重量%、および別の態様において組成物の重量により別の態様において約0.1重量%～約1重量%のレベルで添加されてよい。フッ化物イオンの適切なレベルを提供するためのフッ化物塩類の重量は、明らかに塩の中のカウンターアイオンの重量に基づいて異なるであろう。

【0036】

[0021] 本発明の発泡性粉末は、防腐剤および抗微生物化合物、例えばトリクロサン、草本エキスおよび精油（例えば、ローズマリーエキス、チモール、メントール、ユーカリプトール、サリチル酸メチル）、ビスグアニド系防腐剤（例えば、クロルヘキシジン、アレキシジンまたはオクテニジン）、第四級アンモニウム化合物（例えば、塩化セチルピリジニウム）、フェノール系防腐剤、ヘキセチジン、ポビドンヨード、デルモピノール、サリフルオル、金属イオン（例えば、亜鉛塩類、例えばクエン酸亜鉛）、サンギナリン、プロポリス、ならびに抗生物質を含んでいてもよい。その防腐剤および抗微生物化合物は、本発明の発泡性粉末を溶媒中で溶解させて口内洗浄剤を形成するために配合する場合に望ましい。

【0037】

[0022] 本発明の発泡性粉末は、1種類以上の医薬または他の有効物質、例えばアセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、ビタミン類、ならびに向精神剤、抗高血圧剤（anti-hypertensive）、抗発作剤、アンフェタミン、抗微生物剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗レトロウイルス剤、抗真菌剤、抗うつ剤、興奮剤、抗ヒスタミン剤、抗不安剤、三環系薬剤、精神安定剤、ベンゾジアゼピン類、催眠剤、気分安定剤、コデイン、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、抗アレルギー剤、フェノチアジン、化学療法剤、アミン類、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、抗発癌剤、鎮痛剤、筋弛緩剤、麦角製剤、抗コリン作用剤、抗炎症剤、抗痛風製剤、催眠剤、ホルモン性製剤、食欲抑制剤、鎮痛剤、筋弛緩剤、およびオピオイド類である薬剤を含んでいてもよい。

【0038】

[0023] 本発明の発泡性粉末は、1種類以上の香味料を含んでいてもよい。本発明の実行において用いられる香味料には、精油および様々な香味アルデヒド類、エステル類、アルコール類、および類似の物質が含まれるが、それらに限定されない。精油の例には、ス

10

20

30

40

50

ペアミント、ペパーミント、ウインターグリーン、サッサフラス、チョウジ、セージ、ユーカリ、マヨラマ、桂皮、レモン、ライム、グレープフルーツ、およびオレンジの油が含まれる。メントール、カルボン( carvone )、およびアネトール( anethole )のような化学物質も有用である。特定の態様は、ペパーミントおよびスペアミントの油を用いる。発泡を生じさせるための様々な酸および塩基は、クエン酸およびリンゴ酸のように、香味料であってもよい。

## 【0039】

[0024] 香味料は経口組成物中に、約 0 . 1 ~ 約 5 重量% および約 0 . 5 ~ 約 1 . 5 重量% の濃度で組み込まれる。個々の経口ケア組成物の用量(すなわち 1 回量)中における香味料の用量は約 0 . 0 0 1 ~ 0 . 0 5 重量% であり、別の態様において、約 0 . 0 0 5 ~ 0 . 0 1 5 重量% である。10

## 【0040】

[0025] 本発明の発泡性粉末は、例えば溶媒に添加するための 1 回量の形態を作るために圧縮して錠剤の形にすることができる。錠剤を製造する方法、および一般的な錠剤組成物は、当技術で周知である。錠剤は一般に結合剤を含み、それは当業者に既知である。好ましくは、結合剤は可溶性であり、例えばデキストロース、ソルビトール、キシリトール、およびラクトースを含む。好ましくは、結合剤の量は、錠剤が扱うのに十分なだけ硬く、溶媒の中に入れた際に崩壊するのに十分なだけ柔らかく、安定であるのに十分なだけ乾燥していることを可能にする。20

## 【0041】

[0026] 錠剤は、プレスからの錠剤( table )の排出( e x p u l s i o n )を補助するために潤滑剤を含んでいてもよい。そのような潤滑剤は当業者に既知であり、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、およびアジピン酸を含む。

## 【0042】

[0027] 本発明の 1 態様において、発泡性の錠剤は、直接口の中に置かれて溶解して口内洗浄剤を形成してもよい。

## 【実施例】

## 【0043】

## 実施例 1

[0028] 粉末組成物は、下記の通りに配合される：

重炭酸アルギニン - 50 重量%

クエン酸 - 50 重量%

## 実施例 2

[0029] 粉末組成物は、下記の通りに配合される：

重炭酸アルギニン - 40 重量%

クエン酸 - 50 重量%

炭酸ナトリウム - 10 重量%

## 実施例 3

[0030] . 5 グラムのアセチルサリチル酸を、10 グラムの実施例 1 または 2 の組成物に添加し、圧縮して錠剤にする。40

## 【0044】

## 実施例 4

[0031] 実施例 2 に従って製造した錠剤を 20 ml の冷水中で溶解させて発泡させる。錠剤は 2 分以内に崩壊して、人に消費される。

## 【0045】

## 実施例 5

[0032] 粉末組成物を、表 1 にリストした配合に従って製造する。

## 表 1

## 【0046】

10

20

30

40

50

【表1】

成分	5-A	5-B	5-C	5-D	5-E	
炭酸水素ナトリウム	10%	10.5%				
重炭酸アルギニン	10.3%	20.8%		10%	15.3%	10.1%
L-アルギニン			20.0%	10.3%	20%	30%
炭酸ナトリウム	30.8%	20%				
炭酸カリウム			26.3%	26%	10.2%	5.4%
スクラロース	0.7%	.6%	.8%	.6%	.8%	.6%
SLS	.3%	.2%	.3%	.3%	.3%	.3%
CPC	.1%	.1%			.1%	
トリクロサン					.1%	0.2%
フッ化ナトリウム	2.2%	2.2%	.7%	.7%		.7%
クエン酸	38%	38%	43.7%	43.9%	43.9%	43.4%
香味料、着色料および溶媒	7.6	7.6%	8.2%	8.2%	9.3%	9.3%

## 【0047】

## 実施例6

[0033] 1グラムの実施例5の組成物を、15～30mlの水に添加する。粉末は発泡し、2分以内に水に溶解する。人は得られた溶液を口内洗浄剤として用いる。

## 【0048】

## 実施例7

[0034] 実施例5の粉末を圧縮して、それぞれ3グラムの直径20mmの錠剤にする。

## 実施例8

[0035] 実施例7の錠剤を、約15から30mlまでの水の中で溶解させ、発泡および溶解させる。不溶性の粒子を沈殿させる。人はその溶液を攪拌して不溶性の粒子を懸濁して口内洗浄剤とし、次いでその溶液を口腔の中に30秒間入れた後、溶液を吐き出す。人はその手順を1ヶ月間毎日繰り返し、そしてその口内洗浄剤が歯の過敏性を低減し、口内

10

20

30

40

50

乾燥を処置することを見いだす。

【0049】

実施例9

[0036] 下記の配合を有する粉末組成物を製造する：

炭酸カリウム - 20.5%

クエン酸 - 45.5%

香味料、着色料および溶媒 - 3%

SLS - 0.5%

甘味料 - 0.5%

塩基性アミノ酸 - 30%

10

実施例10

[0037] 実施例8の組成物を圧縮して、それぞれ3グラムの重量の錠剤にする。

【0050】

実施例11

[0038] 実施例8の錠剤を人の口の中に入れ、口腔内で液体、例えば唾液により発泡させる。人は結果として生じた溶液を口の中で30秒間くちゅくちゅと動かし、次いで口腔から溶液を吐き出す。

【0051】

実施例12

[0039] 下記の配合を有する発泡性の二重の歯磨剤組成物を製造する：

20

【0052】

【表2】

構成要素 成分	A 重量 %	B 重量 %
グリセリン(95%)	13	10
ソルビトール	-	8
ラウリル硫酸ナトリウム	3	-
ベタイン(30%溶液)	2	-
Pluronic F-127	-	1.5
キサンタンガム	0.7	0.6
Laponite D	-	0.6
香味料	1.15	1.15
フッ化ナトリウム	0.486	-
ヘキサフルオロケイ酸ナトリウム	-	0.239
二酸化チタン	0.3	-
ピロリン酸四ナトリウム	0.6	-
サッカリンナトリウム	0.3	-
重炭酸アルギニン	10	-
シリカ増粘剤	2	2.5
カプサイシン(1.0% 溶液)	2	-
シリカ研磨剤	23	35
o-リン酸(70%)	-	3.4
酸性ピロリン酸ナトリウム	-	1.5
青色顔料	-	0.0125
脱イオン水	QS	QS

【0053】

50

B中のリン酸がA中の重炭酸アルギニンと使用の前に反応しないように、構成要素AおよびBを包装した。製品が分配されて用いられる際に、AおよびBは組み合わせられ、二酸化炭素が放出される。

【手続補正書】

【提出日】平成22年12月27日(2010.12.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001] この出願は2008年2月8日に出願された米国特許出願一連番号61/027,430の利益を主張し、その内容を本明細書に援用する。

[0002] 本発明は塩基性アミノ酸を含む発泡性口腔ケア組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

[0003] 発泡性の粉末および錠剤は当技術において周知であり、一般に水に添加すると”シューシュー音を立ててあわ立つ(fizz)””。その発泡性物質は様々な技術において多様な目的のために利用してきた。例えば、Bayer CorporationからのALKASELTERは、様々な徴候、例えば頭痛、消化不良、ガス、胃けいれん、および胸焼けのためのあらゆる数の医薬を送達するのに用いることができる。医薬を経口で送達するための発泡性製品の使用は、老人および幼い子供にとって問題である、カプセルまたはカプセル類を嚥下する必要が無い点で都合がよい。発泡性製品は香味料を含んでいてもよく、それは多くの医薬の味を隠すことができる。ある研究は、医薬の投与における発泡性粉末の使用は結果として有効物質の吸収の増進もたらすことを示した。

【0003】

[0004] 発泡は、通常は酸とカルボネート塩の反応により二酸化炭素が放出されてもたらされる。例えば、クエン酸は炭酸水素ナトリウムと反応して二酸化炭素、水およびクエン酸ナトリウムを形成することができる。医薬の送達における発泡性製品の利点を考えると、その配合物において改良を進めるのが望ましい。既存の発泡性配合物は齧食に寄与する可能性があるため、齧食を避けるだけでなくその作用を処置または逆転させ、口の障害を処置することのできる発泡性組成物を開発するのが望ましい。

【発明の概要】

【0004】

[0005] 本発明は、塩基性アミノ酸の生理的に許容できる塩、酸源、および可溶性のカルボネート塩を含む発泡性組成物を含み、組成物が溶媒、例えば水の中で溶解すると、二酸化炭素が放出され、アミノ酸塩が実質的に可溶化される。

【0005】

[0006] ”可溶性のカルボネート塩”により、与えられた濃度において酸と反応するのに十分に可溶性である、炭酸または溶解した二酸化炭素により形成されるあらゆる塩を意味する。水溶液中で、カルボネトイオン、ビカルボネトイオン、二酸化炭素、および炭酸は動的平衡を形成する。従って、本明細書において用いられる用語”カルボネート”は、別途指定しない限り通常はビカルボネート( $\text{HCO}_3^-$ )およびカルボネート( $\text{CO}_3^{2-}$ )の形およびそれらの混合物を含む。従って、可溶性のカルボネート塩類は、例えば炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムを含む。本発明は、固体の発泡性の形、例えば錠剤、粉末および顆粒、さらに、単一のチューブの非水性または水分の少ない練り歯磨きならびに、あるいは酸およびカルボネートが使用まで別々なままに保たれる2本のチューブの、または隔離された組成物を構成する発泡性の組成

物を含む。

【0006】

[0007] 従って、本発明は1態様において、遊離または生理的に許容できる塩の形の塩基性アミノ酸、酸源、および可溶性のカルボネート塩を含む発泡性製品（組成物1.0）を提供する。

【0007】

[0008] 一部の態様において、塩基性アミノ酸はカルボネートまたはビカルボネート塩の形であってよく、その場合、それは本発明の可溶性カルボネート塩構成要素の全てまたは一部としての役割も果たすことができる。

【0008】

[0009] 本発明はさらに次の組成物を含む：

1.1 塩基性アミノ酸がアルギニン、リシン、シトルリン（citrulline）、オルニチン、クレアチン、ヒスチジン、ジアミノブタン酸、ジアミノプロピオン酸（diaminopropionic acid）、それらの塩類および／またはそれらの組み合わせである、組成物1.0。

【0009】

1.2 塩基性アミノ酸がL-立体配置を有する、組成物1.0または1.1。

1.3 前記の組成物のいずれも、その塩基性アミノ酸を含むジまたはトリペプチドの塩の形で提供される。

【0010】

1.4 塩基性アミノ酸がアルギニンである、前記の組成物のいずれか。

1.5 塩基性アミノ酸がL-アルギニンである、前記の組成物のいずれか。

1.6 塩基性アミノ酸の塩がカルボネートである、前記の組成物のいずれか。

【0011】

1.7 塩基性アミノ酸の塩がビカルボネートである、前記の組成物のいずれか。

1.8 塩基性アミノ酸塩が重炭酸アルギニンである、前記の組成物のいずれか。

1.9 塩基性アミノ酸の重量を遊離塩基の形として計算して、塩基性アミノ酸が組成物の総重量の約1重量%～約10重量%に相当する量で存在する、前記の組成物のいずれか。

【0012】

1.10 酸性塩がクエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アジピン酸およびフマル酸から選択される、前記の組成物のいずれか。

1.11 酸性塩がクエン酸である、前記の組成物のいずれか。

【0013】

1.12 さらに第2の塩基性塩を含み、塩基性塩が炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸カリウムから選択される、前記の組成物のいずれか。

。

【0014】

1.13 塩基性塩が炭酸水素カリウムである、前記の組成物のいずれか。

1.14 溶媒、例えば水中で溶解すると二酸化炭素を生成する、前記の組成物のいずれか。

【0015】

1.15 溶媒、例えば水中での溶解の後の食用に適した、前記の組成物のいずれか。

1.16 唾液中で溶解して二酸化炭素を形成する、前記の組成物のいずれか。

1.17 口腔中で溶解する、前記の組成物のいずれか。

【0016】

1.18 さらにフッ化物、またはフッ化物イオンの源を含む、前記の組成物のいずれか。

1.19 フッ化スズ、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フルオロケイ酸ナトリウム、フルオロケイ酸アンモニウム、フッ化アミン、フッ

化アンモニウム、およびそれらの組み合わせから選択されるフッ化物イオンの源を含む、前記の組成物のいずれか。

【0017】

1.20 さらに防腐剤または抗微生物剤を含む、前記の組成物のいずれか。  
 1.21 トリクロサン、草本エキスおよび精油（例えば、ローズマリーエキス、チモール、メントール、ユーカリプトール（eucalyptol）、サリチル酸メチル）、ビスグアニド系防腐剤（bisguanide antiseptics）（例えば、クロルヘキシジン、アレキシジンまたはオクテニジン）、第四級アンモニウム化合物（例えば、塩化セチルピリジニウム）、フェノール系防腐剤、ヘキセチジン、ポビドンヨード、デルモピノール（delmopinol）、サリフルオル（salifluor）、金属イオン（例えば、亜鉛塩類、例えばクエン酸亜鉛）、サンギナリン（sanguinarine）、プロポリス、ならびに抗生物質から選択される防腐剤または抗微生物剤を含む、前記の組成物のいずれか。

【0018】

1.22 口内洗浄剤である、前記の組成物のいずれか。  
 1.23 消費可能である、例えば食用である、前記の組成物のいずれか。  
 1.24 胃酸を中和する、例えば制酸剤である、前記の組成物のいずれか。

【0019】

1.25 さらに鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤、オピオイド類、およびビタミン類から選択される追加の成分を含む、前記の組成物のいずれか。

1.26 アセチルサリチル酸、イブプロフェン、アセトアミノフェン、ならびに向精神剤、抗高血圧剤（anti-hypertensive）、抗発作剤（anti-seizure）、アンフェタミン、抗微生物剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗レトロウイルス剤、抗真菌剤、抗うつ剤、興奮剤、抗ヒスタミン剤、抗不安剤、三環系薬剤、精神安定剤、ベンゾジアゼピン類、催眠剤、気分安定剤、コデイン、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、抗アレルギー剤、フェノチアジン、化学療法剤、アミン類、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、抗発癌剤、鎮痛剤、筋弛緩剤、麦角製剤（ergot preparations）、抗コリン作用剤、抗炎症剤、抗痛風製剤、催眠剤、ホルモン性製剤、食欲抑制剤、鎮痛剤、筋弛緩剤、オピオイド類、およびそれらの組み合わせである薬剤を含む、前記の組成物のいずれか。

【0020】

1.27 粉末または顆粒の形である、前記の組成物のいずれか。  
 1.28 使用の前に酸源が可溶性カルボネート塩から隔離されている歯磨剤の形である、前記の組成物1.0～1.26のいずれか。

【0021】

1.29 酸源を含む構成要素および可溶性カルボネート塩を含む構成要素が別々の区画の中に包装されているが一緒に分配されるような二重の構成要素の製品である、組成物1.28。

【0022】

1.30 水分の少ないまたは水分の無い組成物である、組成物1.28。  
 [0010] 使用の際にカプセルの包みが壊れて酸源および可溶性カルボネート塩が反応して二酸化炭素が放出されるように酸源または可溶性カルボネート塩のどちらかがカプセルに包まれている、組成物1.28。本発明の別の態様において、組成物1.0～1.26のいずれかを錠剤の形で含む組成物2.0が提供される。

【0023】

[0011] 本発明は、下記の組成物も含む：  
 2.1 組成物2.0のうち、さらに潤滑剤を含む組成物。  
 2.2 組成物2.0または2.1のうち、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、アジピン酸、およびそれらの組み合わせから選択される潤滑剤を含む組成物。

**【0024】**

2.3 組成物2.0~2.2のうち、さらに結合剤を含む組成物。

2.4 組成物2.0~2.3のうち、デキストロース、ソルビトール、キシリトール、ラクトース、およびそれらの組み合わせから選択される結合剤を含む組成物。

**【0025】**

[0012] 本発明は、例えればそれを必要とする患者の口腔に本発明の組成物を適用することにより、本発明の組成物を口腔に適用することを含む、(i)齲食の形成を低減または抑制する、(ii)例えれば定量的光誘導蛍光法(QLF)または電気伝導度測定(ECM)により検出されるエナメル質の前齲食(pre-carious)病変を低減、修復または抑制する、(iii)歯の脱灰を低減または抑制し、再石灰化を促進する、(iv)歯の過敏性を低減する、(v)歯肉炎を低減または抑制する、(vi)口の中の潰瘍または切り傷の治癒を促進する、(vii)酸を産生する細菌のレベルを低減する、(viii)アルギノ分解性(arginolytic)細菌の相対的なレベルを増大させる、(ix)口腔中での微生物のバイオフィルムの形成を抑制する、(x)ブラークのpHを少なくともpH5.5のレベルに上げる、および/または維持する、(xi)ブラークの蓄積を低減する、(xii)歯および口腔を清潔にする、(xiii)歯に齲食原性細菌に対する免疫性を与える、(xiv)酸食を低減する、(xv)全身の健康を増進する、および/または(xvi)口内乾燥を処置または抑制するための方法である、方法3.0も含む。

**【0026】**

[0013] 本発明は、下記の方法も含む：

3.1 1.0~2.4の組成物を口腔に適用する前に溶媒に溶解させる、方法3.0。

**【0027】**

3.2 前記の方法のいずれかのうち、1.0~2.4の組成物を水中で溶解させる方法。

3.3 前記の方法のいずれかのうち、1.0~2.4の組成物を口腔の中で唾液中で溶解させる方法。

**【0028】**

3.4 前記の方法のいずれかのうち、1.0~2.4の組成物を口腔の中で少なくとも5秒間留め、次いで吐き出す方法。

3.5 前記の方法のいずれかのうち、1.0~2.4の組成物を嚥下する方法。

**【0029】**

[0014] 本発明の他の態様は、当業者には明らかであろう。

**【発明を実施するための形態】****【0030】**

[0015] 発泡は一般には酸およびカルボネートが水中で反応して二酸化炭素を生成することの結果である。例えれば酸は、有機酸、例えばクエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アジピン酸およびフマル酸およびそれらの混合物から選択してよい。カルボネート類には、アミノ酸のカルボネート類、例えれば重炭酸アルギニン、さらに例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素カリウムのようなアルカリカルボネート類が含まれる。驚いたことに、塩基性アミノ酸塩類は塩基性塩として用いることができるだけでなく、その塩基性アミノ酸塩類は口腔に利益を与えることが分かっている。

**【0031】**

[0016] 特定の理論に縛られることを意図すること無く、口腔中の塩基性アミノ酸は、齲食原性ではなく歯の上の、および口腔中の位置に関してS.ミュータンス(S. mutans)のような齲食原性細菌と競合する特定のタイプの細菌、例えはS.サンゲイス(S. sangueis)により代謝されると信じる。アルギノ分解性細菌はアルギニンおよび他の塩基性アミノ酸を用いてアンモニアを生成することができ、それによりそれらの環境のpHを上昇させ、一方齲食原性細菌は糖を代謝して乳酸を生成し、それはプラ

ークの pH を低下させ歯を脱灰させる傾向があり、最終的には虫歯につながる。本発明の組成物の使用は、アルギノ分解性細菌の相対的な増加および齧食原性細菌の相対的な減少につながり、その結果より高いプラーカーの pH がもたらされる可能性があると信じる。

#### 【 0 0 3 2 】

[0017] 本発明の組成物および方法において用いることのできる塩基性アミノ酸には、天然に生じる塩基性アミノ酸、例えばアルギニン、リシン、およびヒスチジンだけでなく、分子中にカルボキシル基およびアミノ基を有し、水溶性であり約 7 またはそれより大きい pH の水溶液を与えるあらゆる塩基性アミノ酸も含まれる。従って、塩基性アミノ酸には、アルギニン、リシン、シトルリン、オルニチン、クレアチン、ヒスチジン、ジアミノブタン酸、ジアミノプロピオン酸 (diaminopropionic acid)、それらの塩類またはそれらの組み合わせが含まれるが、それらに限定されない。特定の態様において、塩基性アミノ酸はアルギニン、シトルリン、およびオルニチン、好ましくはアルギニン、例えば 1 - アルギニンから選択される。

#### 【 0 0 3 3 】

[0018] 本発明の組成物は口の中で用いられ、場合により摂取されてよく、従って本発明における使用のための塩類は、提供される量および濃度において、その用途に関して安全であるべきである。適切な塩類には、当技術において医薬的に許容できる塩類であると知られている塩類が含まれ、それは一般に与えられる量および濃度において生理的に許容できると考えられる。生理的に許容できる塩類には、医薬的に許容できる無機もしくは有機酸または塩基に由来する塩類、例えば生理的に許容できる陰イオンを形成する酸により形成される酸付加塩類、例えば塩酸塩または臭化物塩、ならびに生理的に許容できる陽イオンを形成する塩基により形成される塩基付加塩類、例えばカリウムおよびナトリウムのようなアルカリ金属またはカルシウムおよびマグネシウムのようなアルカリ土類金属に由来する塩基付加塩類が含まれる。生理的に許容できる塩類は、当技術において既知の標準的な手順を用いて、例えばアミンのような十分に塩基性の化合物と生理的に許容できる陰イオンを与える適切な酸を反応させることにより得ることができる。好ましい塩はビカルボネート、例えば重炭酸アルギニンである。

#### 【 0 0 3 4 】

[0019] 様々な態様において、塩基性アミノ酸は組成物の総重量の約 0 . 5 重量 % ~ 約 5 0 重量 %、組成物の総重量の約 1 重量 % ~ 約 1 0 重量 %、例えば組成物の総重量の約 1 . 5 重量 %、約 3 . 7 5 重量 %、約 5 重量 %、または約 7 . 5 重量 % の量で存在する。

#### 【 0 0 3 5 】

[0020] 本発明の発泡性粉末は場合により、例えば口内洗浄剤として使用するために溶媒中で溶解されるように配合される場合、フッ化物またはフッ化物イオンの源を含んでいてよい。多種多様なフッ化物イオンを生じる物質を、本組成物における可溶性フッ化物の源として用いることができる。適切なフッ化物イオンを生じる物質の例は、本明細書に援用する Briner らへの米国特許第 3 , 535 , 421 号； Parran , Jr. らへの米国特許第 4 , 885 , 155 号、および Widdeler らへの米国特許第 3 , 678 , 154 号において見いだされる。代表的なフッ化物イオンの源には、フッ化スズ、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フルオロケイ酸ナトリウム、フルオロケイ酸アンモニウム、フッ化アミン、フッ化アンモニウム、およびそれらの組み合わせが含まれるがそれらに限定されない。特定の態様において、フッ化物イオンの源はフッ化スズ、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウムおよびそれらの混合物を含む。従って、その発泡性粉末は、フッ化物イオンの源またはフッ素を提供する成分を、約 2 5 p p m ~ 約 2 5 , 0 0 0 p p m のフッ化物イオン、一般には少なくとも約 5 0 0 p p m、例えば約 5 0 0 ~ 約 2 0 0 0 p p m、例えば約 1 0 0 0 ~ 約 1 6 0 0 p p m、例えば約 1 4 5 0 p p m を供給するのに十分な量で含んでいてよい。フッ化物イオンの源は、本発明の組成物に 1 態様において約 0 . 0 1 重量 % ~ 約 1 0 重量 %、または約 0 . 0 3 重量 % ~ 約 5 重量 %、および別の態様において組成物の重量により別の態様において約 0 . 1 重量 % ~ 約 1 重量 % のレベルで添加されてよい。フッ化物イオンの適切なレベル

を提供するためのフッ化物塩類の重量は、明らかに塩の中のカウンターイオンの重量に基づいて異なるであろう。

#### 【0036】

[0021] 本発明の発泡性粉末は、防腐剤および抗微生物化合物、例えばトリクロサン、草本エキスおよび精油（例えば、ローズマリーエキス、チモール、メントール、ユーカリプトール、サリチル酸メチル）、ビスグアニド系防腐剤（例えば、クロルヘキシジン、アレキシジンまたはオクテニジン）、第四級アンモニウム化合物（例えば、塩化セチルピリジニウム）、フェノール系防腐剤、ヘキセチジン、ポビドンヨード、デルモビノール、サリフルオル、金属イオン（例えば、亜鉛塩類、例えばクエン酸亜鉛）、サンギナリン、プロポリス、ならびに抗生物質を含んでいてもよい。その防腐剤および抗微生物化合物は、本発明の発泡性粉末を溶媒中で溶解させて口内洗浄剤を形成するために配合する場合に望ましい。

#### 【0037】

[0022] 本発明の発泡性粉末は、1種類以上の医薬または他の有効物質、例えばアセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、ビタミン類、ならびに向精神剤、抗高血圧剤（anti-hypertensive）、抗発作剤、アンフェタミン、抗微生物剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗レトロウイルス剤、抗真菌剤、抗うつ剤、興奮剤、抗ヒスタミン剤、抗不安剤、三環系薬剤、精神安定剤、ベンゾジアゼピン類、催眠剤、気分安定剤、コデイン、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、抗アレルギー剤、フェノチアジン、化学療法剤、アミン類、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、抗発癌剤、鎮痛剤、筋弛緩剤、麦角製剤、抗コリン作用剤、抗炎症剤、抗痛風製剤、催眠剤、ホルモン性製剤、食欲抑制剤、鎮痛剤、筋弛緩剤、およびオピオイド類である薬剤を含んでいてもよい。

#### 【0038】

[0023] 本発明の発泡性粉末は、1種類以上の香味料を含んでいてもよい。本発明の実行において用いられる香味料には、精油および様々な香味アルデヒド類、エステル類、アルコール類、および類似の物質が含まれるが、それらに限定されない。精油の例には、スペアミント、ペパーミント、ウインターグリーン、サッサフラス、チョウジ、セージ、ユーカリ、マヨラマ、桂皮、レモン、ライム、グレープフルーツ、およびオレンジの油が含まれる。メントール、カルボン（carvone）、およびアネトール（anethole）のような化学物質も有用である。特定の態様は、ペパーミントおよびスペアミントの油を用いる。発泡を生じさせるための様々な酸および塩基は、クエン酸およびリンゴ酸のように、香味料であってもよい。

#### 【0039】

[0024] 香味料は経口組成物中に、約0.1～約5重量%および約0.5～約1.5重量%の濃度で組み込まれる。個々の経口ケア組成物の用量（すなわち1回量）中における香味料の用量は約0.001～0.05重量%であり、別の態様において、約0.005～0.015重量%である。

#### 【0040】

[0025] 本発明の発泡性粉末は、例えば溶媒に添加するための1回量の形態を作るために圧縮して錠剤の形にすることができる。錠剤を製造する方法、および一般的な錠剤組成物は、当技術で周知である。錠剤は一般に結合剤を含み、それは当業者に既知である。好ましくは、結合剤は可溶性であり、例えばデキストロース、ソルビトール、キシリトール、およびラクトースを含む。好ましくは、結合剤の量は、錠剤が扱うのに十分なだけ硬く、溶媒の中に入れた際に崩壊するのに十分なだけ柔らかく、安定であるのに十分なだけ乾燥していることを可能にする。

#### 【0041】

[0026] 錠剤は、プレスからの錠剤（table）の排出（expulsion）を補助するため潤滑剤を含んでいてもよい。そのような潤滑剤は当業者に既知であり、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、およびアジピン酸を含む。

**【0042】**

[0027] 本発明の1態様において、発泡性の錠剤は、直接口の中に置かれて溶解して口腔内洗浄剤を形成してもよい。

**【実施例】****【0043】****実施例1**

[0028] 粉末組成物は、下記の通りに配合される：

重炭酸アルギニン - 50重量%

クエン酸 - 50重量%

**実施例2**

[0029] 粉末組成物は、下記の通りに配合される：

重炭酸アルギニン - 40重量%

クエン酸 - 50重量%

炭酸ナトリウム - 10重量%

**実施例3**

[0030] .5グラムのアセチルサリチル酸を、10グラムの実施例1または2の組成物に添加し、圧縮して錠剤にする。

**【0044】****実施例4**

[0031] 実施例2に従って製造した錠剤を20mlの冷水中で溶解させて発泡させる。錠剤は2分以内に崩壊して、人に消費される。

**【0045】****実施例5**

[0032] 粉末組成物を、表1にリストした配合に従って製造する。

表1

**【0046】**

【表1】

成分	5-A	5-B	5-C	5-D	5-E	5-E
炭酸水素ナトリウム	10%	10.5%				
重炭酸アルギニン	10.3%	20.8%		10%	15.3%	10.1%
L-アルギニン			20.0%	10.3%	20%	30%
炭酸ナトリウム	30.8%	20%				
炭酸カリウム			26.3%	26%	10.2%	5.4%
スクラロース	0.7%	.6%	.8%	.6%	.8%	.6%
SLS	.3%	.2%	.3%	.3%	.3%	.3%
CPC	.1%	.1%			.1%	
トリクロサン					.1%	0.2%
フッ化ナトリウム	2.2%	2.2%	.7%	.7%		.7%
クエン酸	38%	38%	43.7%	43.9%	43.9%	43.4%
香味料、着色料および溶媒	7.6	7.6%	8.2%	8.2%	9.3%	9.3%

## 【0047】

## 実施例6

[0033] 1グラムの実施例5の組成物を、15～30mlの水に添加する。粉末は発泡し、2分以内に水に溶解する。人は得られた溶液を口内洗浄剤として用いる。

## 【0048】

## 実施例7

[0034] 実施例5の粉末を圧縮して、それぞれ3グラムの直径20mmの錠剤にする。

## 実施例8

[0035] 実施例7の錠剤を、約15から30mlまでの水の中で溶解させ、発泡および溶解させる。不溶性の粒子を沈殿させる。人はその溶液を攪拌して不溶性の粒子を懸濁して口内洗浄剤とし、次いでその溶液を口腔の中に30秒間入れた後、溶液を吐き出す。人はその手順を1ヶ月間毎日繰り返し、そしてその口内洗浄剤が歯の過敏性を低減し、口内

乾燥を処置することを見いだす。

【0049】

実施例9

[0036] 下記の配合を有する粉末組成物を製造する：

炭酸カリウム - 20.5%

クエン酸 - 45.5%

香味料、着色料および溶媒 - 3%

SLS - 0.5%

甘味料 - 0.5%

塩基性アミノ酸 - 30%

実施例10

[0037] 実施例8の組成物を圧縮して、それぞれ3グラムの重量の錠剤にする。

【0050】

実施例11

[0038] 実施例8の錠剤を人の口の中に入れ、口腔内で液体、例えば唾液により発泡させる。人は結果として生じた溶液を口の中で30秒間くちゅくちゅと動かし、次いで口腔から溶液を吐き出す。

【0051】

実施例12

[0039] 下記の配合を有する発泡性の二重の歯磨剤組成物を製造する：

【0052】

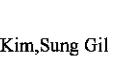
【表2】

構成要素 成分	A 重量 %	B 重量 %
グリセリン(95%)	13	10
ソルビトール	-	8
ラウリル硫酸ナトリウム	3	-
ベタイン(30%溶液)	2	-
Pluronic F-127	-	1.5
キサンタンガム	0.7	0.6
Laponite D	-	0.6
香味料	1.15	1.15
フッ化ナトリウム	0.486	-
ヘキサフルオロケイ酸ナトリウム	-	0.239
二酸化チタン	0.3	-
ピロリン酸四ナトリウム	0.6	-
サッカリンナトリウム	0.3	-
重炭酸アルギニン	10	-
シリカ増粘剤	2	2.5
カプサイシン(1.0% 溶液)	2	-
シリカ研磨剤	23	35
o-リン酸(70%)	-	3.4
酸性ピロリン酸ナトリウム	-	1.5
青色顔料	-	0.0125
脱イオン水	QS	QS

【0053】

B 中のリン酸がA中の重炭酸アルギニンと使用の前に反応しないように、構成要素AおよびBを包装した。製品が分配されて用いられる際に、AおよびBは組み合わせられ、二酸化炭素が放出される。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2009/033299
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<i>A61K 8/36(2006.01)i, A61K 8/02(2006.01)i, A61Q 11/00(2006.01)i, A61K 31/198(2006.01)i, A61K 9/46(2006.01)i, A61K 31/194(2006.01)i, A61P 1/02(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC8 as above		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal), CAS(online), PUBMED, Google ; 'effervescent', 'amino acid', 'carbonate salt', 'acid'		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 07-258053 A (KAO CORP) 9 October 1995 See claims 1, 3, 4, 7 ; paragraphs [0001], [0008], [0010], [0021].	1-3
A	JP 2001-089337 A (KAO CORP.) 3 April 2001 See claim 1, paragraphs [0007] ~ [0010].	1-3
A	US 2002-0131987 A1 (CARNAZZO, J. W.) 19 September 2002 See claims 9-16.	1-3
A	US2003-0170301 A1 (WEHLING, F.) 11 September 2003 See claims 1, 9, 10, 12-14.	1-3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search  17 SEPTEMBER 2009 (17.09.2009)	Date of mailing of the international search report  <b>19 SEPTEMBER 2009 (19.09.2009)</b>	
Name and mailing address of the ISA/KR   Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer   Kim,Sung Gil Telephone No. 82-42-481-5602	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. <b>PCT/US2009/033299</b>
---

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 28  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 28 is directed to a method of treatment of the human body. (Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv)PCT)
2.  Claims Nos.: 25-27  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Claims 25-27 refer to claim 24 which is not searchable due to not being drafted in accordance with the third sentence of PCT Rule 6.4(a).
3.  Claims Nos.: 4-24  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2009/033299**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 07-258053 A	09.10.1995	JP 3566374 B2 JP 03-566374 B2	15.09.2004 18.06.2004
JP 2001-089337 A	03.04.2001	None	
US 2002-0131987 A1	19.09.2002	US 05925378 A	20.07.1999
US 2003-170301 A1	11.09.2003	US 06811793 B2	02.11.2004

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/223	(2006.01)	A 6 1 K 31/223
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/26	(2006.01)	A 6 1 K 9/26
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 2 3 L 1/305	(2006.01)	A 2 3 L 1/305

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S,K,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,K,E,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (74)代理人 100096013  
弁理士 富田 博行
- (74)代理人 100091638  
弁理士 江尻 ひろ子
- (72)発明者 プレンシプ,マイケル  
アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 5 5 0 ,プリンストン・ジャンクション,スプリュース・ストリート 3 9
- (72)発明者 ロビンソン,リチャード  
アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 5 0 2 ,ベルミード,ケッチャム・ロード 5 1
- (72)発明者 コーリ,ラジニッシュ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 8 4 4 ,ヒルズボロ,ジョシュア・ドライブ 1 5
- (72)発明者 サンターピア,ピーター  
アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 8 2 0 ,エディソン,ウッドバリー・ロード 7 1
- (72)発明者 ブラウン,ジェームズ・アール  
アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 8 2 0 ,エディソン,ウェスト・グラント・アベニュー 2 2 4
- (72)発明者 サリヴァン,リチャード  
アメリカ合衆国ニュージャージー州0 7 7 1 6 ,アトランティック・ハイランズ,ブリタニー・コート 2 9

F ターム(参考) 4B018 MD01 MD09 MD19 ME14 MF02 MF08  
4C076 AA29 AA36 AA41 BB22 CC31 DD25V DD43Z  
4C083 AB172 AB242 AB282 AB311 AB312 AB472 AC122 AC132 AC291 AC301  
AC302 AC472 AC581 AC582 AC642 AC712 AC782 AC812 AC862 AD042  
AD222 AD352 BB48 CC41 DD15 DD17 DD22 EE31 EE32 EE33  
EE35 EE38  
4C084 AA19 MA02 MA05 MA35 MA41 MA43 MA57 NA14 ZA661 ZA671  
4C206 AA01 FA53 KA17 MA03 MA05 MA10 MA55 MA61 MA63 MA77  
NA14 ZA66 ZA67