

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4697497号
(P4697497)

(45) 発行日 平成23年6月8日(2011.6.8)

(24) 登録日 平成23年3月11日(2011.3.11)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K	8/41	(2006.01)	A 6 1 K	8/41
A 6 1 K	9/02	(2006.01)	A 6 1 K	9/02
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	31/198	(2006.01)	A 6 1 K	31/198

請求項の数 36 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-529669
(86) (22) 出願日	平成10年1月2日(1998.1.2)
(65) 公表番号	特表2001-508423 (P2001-508423A)
(43) 公表日	平成13年6月26日(2001.6.26)
(86) 国際出願番号	PCT/FI1998/000008
(87) 国際公開番号	W01998/029090
(87) 国際公開日	平成10年7月9日(1998.7.9)
審査請求日	平成16年11月22日(2004.11.22)
審判番号	不服2008-18595 (P2008-18595/J1)
審判請求日	平成20年7月22日(2008.7.22)
(31) 優先権主張番号	970038
(32) 優先日	平成9年1月3日(1997.1.3)
(33) 優先権主張国	フィンランド(FI)

(73) 特許権者	508221431
	フィンフィーズ フィンランド エルティ ーディー.
	フィンランド国 エフアイーO246O カントビック ソケリテタンティエ 2O
(74) 代理人	100068618
	弁理士 粁 経夫
(74) 代理人	100104145
	弁理士 宮崎 嘉夫
(74) 代理人	100104385
	弁理士 加藤 勉
(74) 代理人	100156889
	弁理士 小山 京子
(74) 代理人	100109690
	弁理士 小野塚 薫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 湿潤させる製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

体の粘膜の衛生および保護を意図した製剤の製造において、乾燥粘膜の症状を緩和する薬剤として無水物または一水和物の形状でトリメチルグリシンを使用する方法。

【請求項 2】

製剤を基準として0.1ないし25重量%の濃度でトリメチルグリシンを使用することを特徴とする請求項1記載の使用方法。

【請求項 3】

製剤が口部の衛生のための製剤であることを特徴とする請求項1または2記載の使用方法。

【請求項 4】

製剤が目投与されるべき製剤であることを特徴とする請求項1または2記載の使用方法。

【請求項 5】

製剤が鼻に投与されるべき製剤であることを特徴とする請求項1または2記載の使用方法。

【請求項 6】

製剤が膣に投与されるべき製剤であることを特徴とする請求項1または2記載の使用方法。

【請求項 7】

体の本来の開口部の乾燥粘膜の症状を緩和する医学製剤を製造するために無水物または一水和物としてトリメチルグリシンを使用する方法。

【請求項 8】

製剤を基準として 0 . 1 ないし 2 5 重量 % の濃度でトリメチルグリシンを使用することを特徴とする請求項 7 記載の使用方法。

【請求項 9】

医学製剤が口部の衛生のための製剤であることを特徴とする請求項 7 または 8 記載の使用方法。

【請求項 10】

医学製剤が目に投与されるべき製剤であることを特徴とする請求項 7 または 8 記載の使用方法。

【請求項 11】

医学製剤が鼻に投与されるべき製剤であることを特徴とする請求項 7 または 8 記載の使用方法。

【請求項 12】

医学製剤が膣に投与されるべき製剤であることを特徴とする請求項 7 または 8 記載の使用方法。

【請求項 13】

無水物または一水和物の形状でトリメチルグリシンを含むことを特徴とする体の本来の開口部の粘膜の乾燥により引き起こされる症状を緩和する製剤。

【請求項 14】

製剤が、一般的な適当な配合物基剤中に製剤を基準として 0 . 1 ないし 2 5 重量 % のトリメチルグリシンを含むことを特徴とする請求項 13 記載の製剤。

【請求項 15】

製剤が口部の衛生のための製剤であることを特徴とする請求項 13 または 14 記載の製剤。

【請求項 16】

製剤が目に投与されるべき製剤であることを特徴とする請求項 13 または 14 記載の製剤。

【請求項 17】

製剤が鼻に投与されるべき製剤であることを特徴とする請求項 13 または 14 記載の製剤。

【請求項 18】

製剤が膣に投与されるべき製剤であることを特徴とする請求項 13 または 14 記載の製剤。

【請求項 19】

製剤を基準として 1 ないし 10 重量 % の濃度でトリメチルグリシンを使用することを特徴とする請求項 2 記載の使用方法。

【請求項 20】

製剤を基準として 2 ないし 6 重量 % の濃度でトリメチルグリシンを使用することを特徴とする請求項 19 記載の使用方法。

【請求項 21】

製剤が練り歯みがき、ゲル、マウスウォッシュまたはマウススプレーであることを特徴とする請求項 3 記載の使用方法。

【請求項 22】

製剤が目薬ゲル、または軟膏であることを特徴とする請求項 4 記載の使用方法。

【請求項 23】

製剤が鼻用スプレー、ミストスプレーまたは滴量薬であることを特徴とする請求項 5 記載の使用方法。

【請求項 24】

製剤が腔用クリームまたは座薬であることを特徴とする請求項 6 記載の使用方法。

【請求項 2 5】

製剤を基準として 1 ないし 1 0 重量 % の濃度でトリメチルグリシンを使用することを特徴とする請求項 8 記載の使用方法。

【請求項 2 6】

製剤を基準として 2 ないし 6 重量 % の濃度でトリメチルグリシンを使用することを特徴とする請求項 2 5 記載の使用方法。

【請求項 2 7】

製剤が練り歯みがき、ゲル、マウスウォッシュまたはマウススプレーであることを特徴とする請求項 9 記載の使用方法。

10

【請求項 2 8】

製剤が目薬、ゲルまたは軟膏であることを特徴とする請求項 1 0 記載の使用方法。

【請求項 2 9】

製剤が鼻用スプレー、ミストスプレーまたは滴量薬であることを特徴とする請求項 1 1 記載の使用方法。

【請求項 3 0】

製剤が腔用クリームまたは座薬であることを特徴とする請求項 1 2 記載の使用方法。

【請求項 3 1】

1 ないし 1 0 重量 % のトリメチルグリシンを含むことを特徴とする請求項 1 4 記載の製剤。

20

【請求項 3 2】

2 ないし 6 重量 % の濃度でトリメチルグリシンを含むことを特徴とする請求項 3 1 記載の製剤。

【請求項 3 3】

練り歯みがき、ゲル、マウスウォッシュまたはマウススプレーであることを特徴とする請求項 1 5 記載の製剤。

【請求項 3 4】

目薬、ゲルまたは軟膏であることを特徴とする請求項 1 6 記載の製剤。

【請求項 3 5】

鼻用スプレー、ミストスプレーまたは滴量薬であることを特徴とする請求項 1 7 記載の製剤。

30

【請求項 3 6】

腔用クリームまたは座薬であることを特徴とする請求項 1 8 記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は体の粘膜の乾燥により引き起こされる症状を緩和する製剤に関する。該製剤は、乾燥粘膜の症状に影響する薬剤としてトリメチルグリシンを含む。また本発明は、体の保護および衛生を意図した種々の製剤において乾燥粘膜の症状を緩和する薬剤としてトリメチルグリシンを使用すること、ならびに粘膜に生じる乾燥により引き起こされる症状を緩和する方法に関する。

40

発明の背景

粘膜の乾燥は成人個体群に共通の問題であり、そして通常、乾燥の“原因”は老化である。4 人または 5 人に 1 人の成人は、例えば乾燥口部をわずらっている

(Tenovuo, J. および Söderling, E., Suomen Hammaslääkärilehti 17 (1994) 972-979)。口内の乾燥感覚は男性におけるよりも女性における方がより一般的であり、これはホルモンの変化に大きく起因する。閉経後のエストロゲンホルモン濃度の低下は、腔および女性生殖器の粘膜の乾燥を引き起こすだけでなく口および目の粘膜の乾燥をも引き起こす。また粘膜はいくつかの外因または条件の結果としても乾燥し得る。乾燥した風の強い気候；特に冬場の乾燥した室内の空気；高すぎる、もしくは低すぎる室温；末端の不適切な作業位置；または高すぎる位置に設置したテレビを見ることは、鼻および口の粘膜を乾燥さ

50

せ得る。例えば発表講演；連続的に話すこと、例えば講義において；ならびにアドレナリン生成物が上昇するストレス状態により引き起こされる神経症も口を乾燥させる。

加えて、粘膜の乾燥により引き起こされる症状は多くの病気およびその治療のために使用された薬剤とも関係がある。向精神剤の使用ならびに心臓病、ぜんそくおよび高血圧の治療のために使用される薬剤に関係して、乾燥口部は特に一般的である。リユーマチ状態において、ならびに首および首筋における放射線治療に関係して、口および目の両方が乾燥することもある。更に、例えば、特にしばしば鼻用スプレーを使用する場合、抗アレルギーおよび抗ヒスタミン薬物治療が鼻の粘膜を乾燥させることがある。

粘膜の乾燥は突っ張った感覚、疼痛、かゆみ、痛み、刺激、不快な感覚；話す、飲む、または噛むときの問題；飲むこと、または瞬きすること、もしくは目を湿潤させること、洗浄することの必要性などとして生じる。加えて、負傷、またはアプテ（apthae）が乾燥粘膜上で生じやすく、それにより粘膜は出血しやすく、そして炎症を起こしやすくなる。乾燥口部中での唾液の量の減少または完全な不足は特に虫歯を増加させ、そして口部粘膜が乾燥している場合、乾燥口部の原因に関係なく口内の衛生が第一に重要である。

乾燥粘膜の症状を緩和する種々の市販で入手可能な製品：乾燥口部の症状を緩和し、そして唾液分泌を刺激するキシリトールチューインガムおよび薬用ドロップ；粘膜を湿潤させる人工の唾液製剤；それぞれ、乾燥目部および鼻部の症状を緩和する目薬およびゲル、ならびに鼻用スプレーおよびミストスプレー；腔粘膜の乾燥により引き起こされる症状を緩和するために使用されるホルモンクリームおよび腔用座薬、乳酸菌を含む製剤、湿潤させる腔用座薬、および他のそのような製品がある。しかしながら、一般に入手可能な製品の副作用を避けると同時に、好ましくは長期間、そしてあるいは予防の条件において、乾燥粘膜の症状を緩和および除去するための新しい製品が未だに必要とされている。

本発明の目的は、体の粘膜の乾燥により引き起こされる症状を緩和する製剤を提供することである。本発明のもう一つの目的は、口、目、鼻または生殖器の粘膜に生じる乾燥により引き起こされる症状を緩和する方法を提供することである。

発明の簡単な説明

驚くべきことに、粘膜の乾燥により引き起こされる症状はトリメチルグリシンを含む製剤により緩和され得ることが発見された。従って、体の粘膜に生じる乾燥により引き起こされる症状を予防すること、そして緩和することを意図した種々の製剤中にトリメチルグリシンが含まれ得る。

本発明は、体の保護および衛生を意図した製剤中に、乾燥粘膜により引き起こされる症状を緩和し、そしていづれかの不快な感覚を除去する薬剤としてトリメチルグリシンを使用することに関する。また本発明は、乾燥粘膜により引き起こされる症状を緩和する成分としてトリメチルグリシンを含む製剤にも関する。また本発明は、体の粘膜に生じる乾燥により引き起こされる症状を粘膜上にトリメチルグリシン含有製剤を導入することにより緩和する方法にも関する。

発明の詳細な説明

本発明において体の粘膜とは体の本来の開口部の粘膜を意味し、例えば口、目、鼻および女性生殖器のものが挙げられる。乾燥粘膜の症状とは、粘膜における刺激、疼痛、かゆみ、突っ張った感覚、不快な感覚、痛み、およびその他のそのような感覚を意味する。乾燥口部は、例えば、話す、噛む、および飲むときの問題、舌もしくは唾液腺の痛み、および虫歯にも関連がある。

本発明のトリメチルグリシン含有製剤は本発明において口内の衛生のための製剤、例えば練り歯みがき、粉、ゲル、マウスウォッシュまたはマウススプレー、義歯用粘着剤、人工唾液、チューインガム、薬用ドロップなどであり得る。本発明によるトリメチルグリシン含有製剤は、目に適用される製剤、例えば目薬、洗眼水、軟膏またはゲル；あるいは鼻に投与される製剤、例えば鼻用スプレー、ミストスプレーまたは滴量薬でもあり得る。加えて、本発明によるトリメチルグリシン含有製剤は、生殖器の粘膜に投与される製剤、例えば腔用座薬、タブレット、カプセルまたはクリーム、あるいは本質的な衛生のためのクリームまたは湿潤ティッシュ、あるいはその他のそのような製剤でもあり得る。

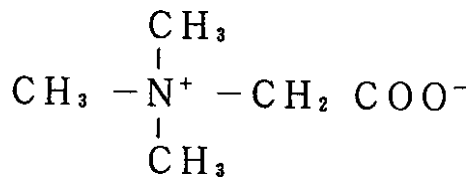
本発明の好ましい製剤には通常の毎日の口の衛生のために使用される製剤、例えば練り歯みがき、マウスウォッシュ、ゲルおよび口用スプレーが含まれる。これらの製剤は、条件および症状のひどさに依存して種々の程度の乾燥口部の症状を緩和することができるので特に有利である。乾燥口部の状態が深刻ではない場合、トリメチルグリシンを含む練り歯みがきで一日二回歯をみがくことで十分であろう。症状がより深刻な場合、例えば唾液分泌が非常に減少しているか、もしくは全く止まっている場合、または乾燥口部の症状の当座の緩和が必要である場合、トリメチルグリシンを含む口用スプレーは適当な製剤であり得る。

本発明の好ましい製剤には目に投与される製剤、例えば目薬およびゲルも含まれる。トリメチルグリシンは目に刺激を与えないため、これらに関して特に適当である。

10

本発明の好ましい製剤には、生殖器の粘膜を湿潤させる製剤も含まれ、それにより多くの女性が避けたいと願うホルモンの使用を伴わずに乾燥粘膜の症状を緩和することが可能である。

本発明において、トリメチルグリシンとは次式



で表される天然で生じる第四アンモニウム化合物を意味し、該化合物は一般的に、ベタイン、トリメチルアンモニオアセテート、1-カルボキシ-N,N,N-トリメチルメタンアミニウム、分子内塩、およびグリシンベタイン、無水物または一水和物とも称される。純粋な形状では、それは水に易溶性であり、メタノールおよびエタノールのような低級アルコールにも易溶性である白色結晶性化合物である。トリメチルグリシンは甘く、そして有毒ではないので、それは例えば練り歯みがき、またはマウスウォッシュに良好に適する。トリメチルグリシンはいずれかの刺激のもしくはアレルギー的な影響がないので、目に投与する製剤に特に重要である。それどころか、トリメチルグリシンは他の薬剤の刺激的影響を減少させるということが発見されている（欧州特許第531,387号を参照せよ）。トリメチルグリシンは双極性構造を有し、そして酵素触媒反応に寄与し得る幾つかの代謝反応性メチル基を含んでいる。殆どの有機体は少量で、例えばメチル供与作用に関してトリメチルグリシンを合成することができるが、多量では製造または貯蔵することができない。

20

30

細胞レベルでは、圧力条件下でトリメチルグリシンは特に植物を保護していることが観測された。植物において、トリメチルグリシンはオスモライト（osmolyte）として作用し、そしてそれにより浸透圧の影響から細胞を保護する。植物の保存特性を改良する薬剤として、ならびに成長植物の日照りおよび寒気への抵抗を改良する薬剤としても使用されている。成長を促進するために、肥料にもトリメチルグリシンが添加されている。更にトリメチルグリシンは動物用飼料およびまぐさ中に添加剤として使用されている。それは薬学的な活性を有することが観測されており、例えばブロイラーにおけるコッシジオシス（coccidiosis）の有害な影響を防ぐ。

40

多量のトリメチルグリシンを生成する最も公知である有機体はアカザ科属の植物、例えばテンサイ、ならびに幾つかの細菌および海中の無脊椎動物である。それは例えばテンサイからクロマトグラフ法により得ることができる。トリメチルグリシンはカルター オイ、フィンシュガー バイオプロダクツ（Cultor Oy, Finnsugar Bioproducts）から無水物および一水和物として両方市販で入手可能である。

一般的に、いくぶん紛らわしいが、特に化粧品産業において“ベタイン誘導体”または“ベタイン”と称されるトリメチルグリシンの合成長鎖アルキルエステル、スルホ、およびアルミニウム塩誘導体は、例えば練り歯みがき中で両親媒性界面活性剤として長い間使用されてきた。例として米国特許第4,490,355号および第4,654,161号、ならびに例えばアルカリベタインとして定義された“表面張力を減少させる有効量のベタイン”を含む口用配

50

合物を開示している公開欧州特許第692,246号が挙げられる。上記刊行物の実施例においてはココアミドプロピルベタインが使用されている。その界面活性剤特性は完全に異なるものであり、そして泡立たないためトリメチルグリシンは上述の目的には有用ではない。米国特許第5,156,845号は、トリメチルグリシンヒドロクロリドを含み、唾液分泌を刺激して、それにより乾燥口部の症状を緩和することを意図した薬用ドロップを開示している。上述の刊行物にはトリメチルグリシンヒドロクロリドをアセデュラント (acedulant) として薬用ドロップに使用することが開示されている。トリメチルグリシンヒドロクロリドは強酸性なので、本発明において使用される中性のpHを有するトリメチルグリシン無水物およびトリメチルグリシン一水和物とは性質が異なるものである。粘膜に適用されるべき製剤に強酸性の化合物が含まれる場合、刺激を抑制するために緩衝剤、中和剤を添加すべきである。

10

トリメチルグリシンは肌を湿潤させるとして公知である。しかしながら、本発明により提供されたトリメチルグリシンの驚くべき性質、すなわち乾燥粘膜の症状を緩和する性質は、以前には記載されていなかった。肌および粘膜は解剖学的にそれぞれ互いに異なるものであり：粘膜はより薄く、そして多くの血管を有し、そして粘膜にもたらされた薬剤はよりたやすく吸収され、それに対し、肌の機能は外部の薬剤から体を保護することであり、すなわちそれらが血液の循環に侵入するのを防ぐためのものである。

乾燥粘膜の症状を緩和する本発明の製剤は、水、塩水、等浸圧緩衝溶液、水/エタノール混合物、ペーストもしくはクリーム基剤または粉末媒体またはその他のそのような適当な基剤中に製剤を基準として0.1ないし25重量%、特に1ないし10重量%、好ましくは2ないし6重量%の濃度で無水物または一水和物としてトリメチルグリシンを含む。製剤の適当なタイプは目的に従って選択される。該製剤は、関連のある製剤で一般的に使用されている成分および添加剤も含む。

20

本発明による製剤が口の衛生のための製剤、例えば練り歯みがきまたはマウスウォッシュである場合、トリメチルグリシンに加えてリミネラル化 - 増加化合物 (remineralization-enhancing compounds)、例えばフッ素、カルシウムおよびホスフェート化合物；研磨剤、例えば炭酸カルシウム、シリカ、リン酸水素カルシウムまたはリン酸水素マグネシウム；甘味料、例えばキシリトール、ソルビトールまたはサッカリン；抗微生物剤、例えばクロルヘキシジン、リソザイム、ラクトペルオキシダーゼ、ラクトフェリンまたは抗体；界面活性剤、例えば硫酸ラウリルナトリウム、サルコシン酸N-ラウロイルナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、アルキルアミドベタインまたは硫酸モノグリセリド；酸化防止剤；湿潤剤、例えばグリセリン、ソルビトールまたはプロピレングリコール；乳化剤、例えばポリビニルアルコール；結合剤/粘度増加剤、例えばポリエチレングリコール；ゲル化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースまたは生ゴム、例えばトラガカンゴム；安定剤；防腐剤、例えばチオマーサルまたはパラベン；芳香剤、例えばペパーミント油、メントール、アニスまたはユーカリ；着色剤、例えば二酸化チタン；脱色剤、例えばペルオキシド；およびその他；およびアルコールおよび/または水を含み得る。

30

本発明による製剤が目または鼻に投与されるべきものである場合、トリメチルグリシンに加えて乳化剤、例えばプルロニック (Pluronic) F 28；湿潤剤、例えばグリセロール；粘度増加剤、例えばポリエチレングリコール、塩化ナトリウムおよび他のそのような薬剤；および薬学的、例えば抗生物学的；または本質的な油（鼻用製剤）および水を含み得る。

40

本発明による製剤が膺に投与されるべきもの、例えばタブレットである場合、トリメチルグリシンに加えて例えば付形剤、例えばメチルヒドロキシプロピルセルロースおよびラクトースを含み得る。

本発明による製剤は当業者によく公知である慣用の方法を使用して配合される。トリメチルグリシンは他の薬剤と共に使用されるために良好に適しており、製剤中の含有物は製造中にいずれの問題も引き起こさないであろう。

体の保護および衛生を意図した製剤中に本発明で定義されたようなトリメチルグリシンを

50

使用することは、製造物中に乾燥粘膜の症状を緩和させる効果を生じさせる。トリメチルグリシンは、例えば欧州特許第531,387号に記載されているように、練り歯みがきに発泡剤として使用される硫酸ラウリルナトリウムの刺激の影響のような所望により製剤中に含まれる薬剤の刺激の影響も緩和するので、トリメチルグリシン含有製剤は粘膜に特に好ましいと考えることができる。トリメチルグリシン自体が粘膜に存在する微生物に対するいずれかの抗微生物効果を有することは発見されておらず、そして健康な粘膜に対して影響を持たない。天然で生じるトリメチルグリシンも多くの製剤で使用されている合成成分の代わりになってよい。

本発明の製剤は粘膜に及ぼす永続的な湿潤効果を有することが観測されている。双極性化合物としてトリメチルグリシンは粘膜の表面に粘着し、そしてそこにしばらく留まり、水と結合し、そしてそれにより湿潤感覚を保持することが可能である。

以下で実施例により本発明をより詳細に説明する。例は説明のためだけのものであり、いずれかの方法で本発明の範囲を限定するものとして理解されるべきではない。

実施例 1

乾燥口部に及ぼすトリメチルグリシンの効果

トリメチルグリシン練り歯みがき（HT 1）および参照の練り歯みがき（HT 2）を製造した。それらの組成を表 1 に示す。

表 1

練り歯みがきの組成

	HT 1 (%)	HT 2 (%)	
トリメチルグリシン	4. 0	0	
ソルビトール (70%)	50. 0	51. 05	
CMC 7MF	1. 0	1. 0	
NaF	0. 24	0. 24	
安息香酸ナトリウム	0. 1	0. 1	30
酸化チタン	0. 5	0. 5	
サッカリン	0. 3	0. 3	
リン酸三ナトリウム	1. 1	1. 1	
カルボボル 980NF (Carbopol)	0. 2	0. 2	
カラー 432	1. 0	1. 0	40
シリカ ゼオデント 113 (Zeodent)	20. 00	20. 00	
硫酸ラウリルナトリウム	2. 0	2. 0	
水	19. 56	22. 51	
計	100. 00	100. 00	50

乾燥口部に及ぼすトリメチルグリシンの効果を調査するために、主観的な乾燥口部感覚を有し、そのうち幾人かはシェーグレン症候群を有すると診断された10人の被験者に交叉二重盲検法試験を行う。唾液の分析により10人の被験者は非常に低い唾液分泌を有することが示された(0.6 ml/分, 口内乾燥症)。

試験は二週間の試験期間二回からなる。それぞれの被験者はそれぞれの二週間の試験期間の前および後に試験される。交叉二重盲検法試験において、半分の患者は最初に参照の練り歯みがきを、次いでトリメチルグリシン練り歯みがきを使用し; 残りの半分の患者は逆の順序で使用した。そのようにして全ての被験者はそれぞれの練り歯みがきを二週間使用し、そして全四週間の調査が行われた。

最初の調査において被験者に検査に関する正確な指示を与え、そして使用したいずれの薬物も記録した。同様にそれぞれの被験者の粘膜の色および状態、ならびに舌の様子および状態を記録した。

微生物学的試料のために、被験者は1分間、5 mlの塩水で口を洗浄し、その2 × 100 μlをTSB含有チューブ(トリプティック ソイ ブロス, ディフコ(Tryptic Soy Broth, Difco))に採取した。このチューブを培養前に-20℃に保った。試料を、1.8 mg/lのバシトラシン(シグマ(Sigma))を含むバクト ミチス サリバリウス寒天皿(Bacto Mitis Salivarius Agar dish)(ディフコ(Difco)), (3 d, 37℃, 7% CO₂)を使用してストレプトコッカス ミュータンス(Streptococcus mutans)細菌に対して、バクト ロゴス寒天皿(Bacto Rogos Agar dish)(ディフコ(Difco); 3 d, 37℃, 嫌気性)を使用して乳酸菌に対して、バクト サバウラウド デキストローゼ寒天皿(Bacto Sabouraud Dextrose Agar dish)(ディフコ(Difco); 2 d, 37℃, 嫌気性)を使用して酵母に対して、そして5%の羊の血液を含む血液寒天基板皿(Blood Agar Basedish)(ディフコ(difco))を使用して全嫌気性生物(全a/a)に対して培養を行った。微生物のコロニー数を数えた。

試験期間後、表2に示される質問書を使用して主観的な乾燥口部感覚に対する質問調査も行った。最後の調査では、使用した二種の練り歯みがきを比較することを被験者に要求した。

被験者の口の粘膜の視覚的な検査においては、どちらの試験グループにおいても練り歯みがきの使用に関係する重大な変化は観測されなかった。更に、口の健康状態を示す微生物学的パラメーターにおいて、練り歯みがきの使用に関係する重大な変化は観測されなかった。

その代わり、トリメチルグリシン練り歯みがきと参照の練り歯みがきの使用後の被験者の主観的な感覚は、十分重大な様子で変化があることが観測された。表2に被験者の主観的な感覚に関する質問書および変化を示す。HT1はトリメチルグリシン練り歯みがきを使用したグループであり、HT2は参照の練り歯みがきを使用したグループであり、nは被験者の数である。

10

20

30

表 2

質問表：乾燥口部感覚後のHT 1/HT 2繰り返し歯みがきの使用はどうか？

口内乾燥症患者の主観的な感覚の変化

	HT 1 (n=10)		HT 2 (n=10)	
質問1	影響なし	増加した	影響なし	増加した
日中、あなたの口または舌はどのくらい乾燥していますか？	4/10	6/10	10/10	増加した
非常に乾燥している (1) - やや乾燥している (2) - 乾燥していない (3)				軽減した
質問2	影響なし	増加した	影響なし	増加した
夜、あなたの口または舌はどのくらい乾燥していますか？	7/10	3/10	10/10	増加した
非常に乾燥している (1) - やや乾燥している (2) - 乾燥していない (3)				軽減した
質問3	影響なし	増加した	影響なし	増加した
あなたの口または舌はよく傷つく、または痛みますか？	9/10	1/10	6/10	増加した
つねに (1) - ととき (2) - なし (3)				軽減した
質問4	影響なし	増加した	影響なし	増加した
あなたの唇は乾燥していますか、またはそれは痛みますか？	9/10	1/10	8/10	増加した
つねに (1) - ととき (2) - なし (3)				軽減した
質問5	影響なし	増加した	影響なし	増加した
日中、あなたはしばしば飲物を飲まなければならないですか？	7/10	3/10	10/10	増加した
つねに (1) - ととき (2) - なし (3)				軽減した
質問6	影響なし	増加した	影響なし	増加した
夜、あなたはしばしば飲物を飲まなければならないですか？	8/10	2/10	10/10	増加した
つねに (1) - ととき (2) - なし (3)				軽減した
質問7	影響なし	増加した	影響なし	増加した
あなたは食事中に飲物を飲みますか？	10/10	軽減した	10/10	増加した
つねに (1) - ととき (2) - なし (3)				軽減した
質問8	影響なし	増加した	影響なし	増加した
あなたは夜中に乾燥口部のため起きますか？	8/10	2/10	10/10	増加した
つねに (1) - ととき (2) - なし (3)				軽減した
質問9	影響なし	増加した	影響なし	増加した
飲むことが困難である (1) - ととき困難である (2) - たやすい (3)	10/10	軽減した	10/10	増加した
質問10	影響なし	増加した	影響なし	増加した
噛むことが困難である (1) - ととき困難である (2) - たやすい (3)	10/10	軽減した	9/10	増加した
質問11	影響なし	増加した	影響なし	増加した
話すことが困難である (1) - ととき困難である (2) - たやすい (3)	9/10	1/10	10/10	増加した

質問表：乾燥口部感覚後のHT1/HT2練り歯みがきの使用はどうか？
(続き)

質問12

試験時間中、一日何回歯をみがきましたか？

継続時間/回数

質問13

この練り歯みがきを使い続けたいですか？

理由

質問14

この練り歯みがきが乾燥口部の症状を緩和した場合、効果はどのくらい残りましたか？
<10分 約半時間 >1時間

質問15

この練り歯みがきの味は気に入りましたか？

質問16

この練り歯みがきの構成は適当でしたか？

質問17

この練り歯みがきの性質に関して改良すべき点を提案してください。

質問18

他のコメント：

質問19

練り歯みがき1および2の間で何か違いに気が付きましたか？

質問20

どちらの練り歯みがき（1または2）が使用するのにより快適でしたか？

被験者がトリメチルグリシン含有練り歯みがきを使用した場合、8つの質問において症状の軽減；質問1，60%；質問2，30%；質問3，10%；質問4，10%；質問5，30%；質問6，20%；質問8，20%；および質問11，10%；が示された。質問1（日中、練り歯みがきがどのくらい乾燥口部の感覚に効果を表すか）では症状の軽減は十分重大なものであった（ $p = 0.0034$ ）。他の2つの質問（質問2および5）でも、そのような暗示をする結果が得られた（ $p < 0.1$ ）。

参照のグループにおいて被験者が参照の練り歯みがきを使用した場合、2つの質問において症状の増加が示された。“あなたの口または舌はよく傷つく、または痛みますか？”（質問3）という質問に対する答では10人中4人の被験者（40%）がより症状があると感じ；そして“あなたの唇は乾燥していますか、またはそれらは痛みますか？”（質問4）という質問の答では10人中2人の被験者（20%）が症状が増加したと感じていた。1つの質問（質問10）では症状の軽減が示され；10人中1人（10%）が噛むことがより楽になったと感じていた。しかしながら、この結果は十分重大なものではない。

被験者にどちらの練り歯みがきが好ましいか質問したところ、8人（80%）がトリメチルグリシン含有練り歯みがきがより快適であると感じていた。彼らは様々な理由：泡立ちの特性（50%， $n = 5$ ），湿潤効果（30%， $n = 3$ ），舌の乾燥がより良好になること（10%， $n = 1$ ），歯ぐきの色つやがより良くなり潤うこと（20%， $n = 2$ ），および味覚が良好であること（20%， $n = 2$ ）を挙げている。2人の被験者は参照の練り歯みがきがより快適であると感じており：彼らの1人（10%， $n = 1$ ）はトリメチルグリシン練り歯みがきと比べて参照の練り歯みがきは味がよりやわらかいと感じ、そしてもう1人（10%， $n = 1$ ）は参照の練り歯みがきは泡立ちがより少なく痛みが少ないと感じていた。

実施例2

健康な口の粘膜に及ぼすトリメチルグリシンの効果

健康な口の粘膜に及ぼすトリメチルグリシンの効果を評価するために、17人の自発的な歯科医術被験者を2つのグループに分け：1つのグループ（ $n = 8$ ）には4%のトリメチルグリシンを含む実施例1の練り歯みがき（HT1）を使用させ、そしてもう1つのグループ（ $n = 9$ ）には実施例1の参照の練り歯みがき（HT2）を使用させた。試験は交叉二重盲検法試験として行われた。試験の前に全ての被験者は同一の市販で入手可能な練り歯みがき（登録商標ペプソデント スーパー フルオロ（Pepsodent Super Fluor））を

10

20

30

40

50

使用し、できる限り出発条件が同一となるようにした。また、被験者には練り歯みがきの使用に関して正確な指示を与えた。

被験者の口の粘膜は試験用練り歯みがきの使用前および二週間の使用後の両方で検査された。調査において、全てのプラークを歯の半分から採取した（セクターⅠおよびⅣから）。プラークを計量し（湿潤重量 / mg）、-20℃に保たれたTSB含有チューブに移し入れた。エス・ミュータンス（*S. mutans*）および全嫌気性生物（全aa）に対して実施例1に記載の方法でプラークを培養した。コロニー数を数えた。

プラーク分析に関して得られた結果を表3に示す。プラークの量はその重量（mg / 口内の半分）およびプラーク中の全嫌気性生物の数に基づいて決定された。二週間の製品の使用前（A）および使用期間後（B）の平均値（±標準偏差）として結果を表す。表3において、HT1はトリメチルグリシン練り歯みがきを使用した試験グループを表し、そしてHT2は参照の練り歯みがきを使用したグループを表す。MSはミュータンス ストレプトコッカ（*mutans streptococci*）を意味し、そしてnは被験者の数である。

表3

歯のプラークおよびミュータンス ストレプトコッカの量

	グループHT1		グループHT2	
	A	B	A	B
プラークの湿潤重量 (mg / 口内の半分)	12.8 (±14.4)	15.1 (±13.1)	7.1 (±2.9)	8.1 (±3.9)
プラークの全aa量	8.3 (±0.6)	8.6 (±0.4)	8.2 (±0.4)	8.4 (±0.5)
プラークのMS	4.2 (±2.4)	4.7 (±1.6)	4.9 (±2.3)	4.9 (±2.2)
被験者の数	8		9	
統計学的重要性 ¹	n s		n s	

¹ 統計学的な試験は対のt-試験を使用して行われた； $p \geq 0.05 = n s$ （= 重大ではない）； $p < 0.05 = *$ ； $p < 0.01 = **$ ； $p < 0.001 = ***$ 。

被験者から唾液も回収した。パラフィンを使用して30秒間、唾液分泌を刺激し、2mlの唾液を採取した。唾液分泌速度（時間）を記録した。培養の目的のために、-20℃に保たれたTSBチューブに100μlの唾液を添加した。ミュータンス ストレプトコッカ（*mutans streptococci*）（MS）に対してプラークのときと同様の培養条件下で；乳酸菌（LB）に関してロゴス寒天皿（Rogos Agar dish）を使用して；酵母に対してサボウラウド デトロージェ寒天皿（Sabouraud Dextrose Agar dish）を使用して、実施例1に記載されたように唾液を培養した。微生物のコロニー数を数えた。

唾液微生物分析の結果を表4に示す。二週間の製品の使用前（A）および使用期間後（B）の平均値（±標準偏差）として結果を表す。表4において、HT1はトリメチルグリシン練り歯みがきを使用した試験グループを表し、そしてHT2は参照の練り歯みがきを使用したグループを表し、そしてnは被験者の数である。LBは乳酸菌を表し、MSはミュータンス ストレプトコッカ（*mutans streptococci*）を表す。

表 4

唾液の微生物データ

	グループHT 1		グループHT 2		
	A	B	A	B	
唾液のLB	3.0 (± 2.6)	2.8 (± 2.4)	2.6 (± 2.0)	2.4 (± 1.9)	10
唾液のMS	4.3 (± 2.0)	4.7 (± 0.9)	4.7 (± 1.9)	4.7 (± 1.9)	
唾液の酵母	1.7 (± 1.8)	0.8 (± 1.5)	2.6 (± 1.5)	2.4 (± 1.8)	
被験者の数	8		9		
統計学的重要性 ¹	n s		n s		20

¹ 統計学的な試験は対の t - 試験を使用して行われた； $p \geq 0.05 = \text{n s}$ ； $p < 0.05 = *$ ； $p < 0.01 = **$ ； $p < 0.001 = ***$ 。

試験期間開始前（被験者の t - 試験）に各グループを比較してみると、唾液中のLB、MSおよび酵母の濃度に関して十分に重大な様子で練り歯みがきのグループには互いに差が現れない。プラークの量（mg / 口内の半分）、全aaおよびMSレベルはどれもこの時点では差が現れない。いずれのパラメーターにおいてもトリメチルグリシン練り歯みがきまたは参照の練り歯みがきの使用に関係した十分に重大な変化は観測されなかった（対の t - 試験）。

上述の結果を考えると、練り歯みがき中トリメチルグリシンを使用することはミュータンス ストレプトコッカ（mutans streptococci）または通常の口のフローラ（flora）に属する微生物の成長を予防するようには見えないが、上述の全てはどちらもその成長を増加しない。被験者はトリメチルグリシン練り歯みがきの味は快適であることを見出し、そして不快な感覚は発現しない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02
A 6 1 P	15/02	(2006.01)	A 6 1 P	15/02
A 6 1 P	27/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/00
A 6 1 Q	11/00	(2006.01)	A 6 1 Q	11/00
A 6 1 Q	90/00	(2009.01)	A 6 1 Q	99/00

(74)代理人 100135035

弁理士 田上 明夫

(74)代理人 100131266

弁理士 ▲高▼ 昌宏

(74)代理人 100146237

弁理士 森 則雄

(74)代理人 100153475

弁理士 山田 清治

(72)発明者 キルスティ, ジュティラ

フィンランド, エフアイエヌ—0 2 1 7 0 エスポー, ランタボルカ 2 ビー 1 0

(72)発明者 ジョルマ テノヴォ

フィンランド, エフアイエヌ—2 0 1 0 0 ツルク, ラウハンカツ 1 ビー エー

(72)発明者 エヴァ, ソデルリング

フィンランド, エフアイエヌ—2 4 2 4 0 ソロ, アラスツバンクジャ 2 シー 3

合議体

審判長 内田 淳子

審判官 内藤 伸一

審判官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特開平 9 - 2 5 2 2 1 (J P , A)

フレグランスジャーナル, 1 9 9 2 年 6 月号, p p . 7 2 - 7 3

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K8/00-8/99

A61Q1/00-99/00