

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6781701号
(P6781701)

(45) 発行日 令和2年11月4日(2020.11.4)

(24) 登録日 令和2年10月20日(2020.10.20)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 33/42	(2006.01)
A 61 K 31/661	(2006.01)
A 61 K 33/14	(2006.01)
A 61 P 1/02	(2006.01)
A 61 K 9/14	(2006.01)
A 61 K	33/42
A 61 K	31/661
A 61 K	33/14
A 61 P	1/02
A 61 K	9/14

請求項の数 15 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-533337 (P2017-533337)
(86) (22) 出願日	平成27年12月15日(2015.12.15)
(65) 公表番号	特表2018-505862 (P2018-505862A)
(43) 公表日	平成30年3月1日(2018.3.1)
(86) 國際出願番号	PCT/CA2015/051327
(87) 國際公開番号	W02016/095036
(87) 國際公開日	平成28年6月23日(2016.6.23)
審査請求日	平成30年12月17日(2018.12.17)
(31) 優先権主張番号	62/093,026
(32) 優先日	平成26年12月17日(2014.12.17)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	517209330 ヴァリエント ファーマスティカルズ インターナショナル インコーポレイテッド Valeant Pharmaceuticals International, Inc. カナダ国 エイチ7エル 4エー8 ケベック州 ラヴァル サン テルゼアールブルヴァード ウエスト 2150
(74) 代理人	100073184 弁理士 柳田 征史
(74) 代理人	100175042 弁理士 高橋 秀明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】口内炎用のカルシウムおよびリン酸塩の製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

口腔内損傷、口内炎、口内疼痛、口腔乾燥症、慢性唾液分泌減退またはそれからの合併症を予防または治療するための液体組成物を製造するために適合された粉末であって、水と混合されたときにカルシウムイオンおよびリン酸イオンが過飽和されており且つ目に見える粒子または沈殿物を実質的に含まず、

グリセロリン酸カルシウム；

リン酸ナトリウム；および

塩化ナトリウム

を含む粉末。

10

【請求項 2】

前記粉末が、該粉末の少なくとも約 5 % w / w かつ多くとも 25 % w / w の量のグリセロリン酸カルシウムを含む、請求項 1 記載の粉末。

【請求項 3】

前記リン酸ナトリウムが、前記粉末の少なくとも約 0.5 % w / w かつ多くとも約 1.0 % w / w の量で存在する無水リン酸一水素ナトリウム、および / または前記粉末の少なくとも約 0.3 % w / w かつ多くとも約 6 % w / w の量で存在する無水リン酸二水素ナトリウムを含む、請求項 1 または 2 記載の粉末。

【請求項 4】

前記無水リン酸一水素ナトリウムが前記粉末の多くとも約 4.5 % w / w の量で存在し

20

、前記無水リン酸二水素ナトリウムが前記粉末の多くとも約 2 . 5 % w / w の量で存在する、請求項 3 記載の粉末。

【請求項 5】

pH 緩衝剤をさらに含む、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項記載の粉末。

【請求項 6】

前記 pH 緩衝剤が、前記粉末の少なくとも約 1 % w / w かつ多くとも約 7 . 5 % w / w の量で存在する、重炭酸ナトリウムである、請求項 5 記載の粉末。

【請求項 7】

前記液体組成物の pH が約 6 . 5 と約 7 . 5 の間である、請求項 6 記載の粉末。

【請求項 8】

シリカをさらに含む、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項記載の粉末。

【請求項 9】

前記粉末が、該粉末中の固体成分の質量百分率に基づいて計算して、少なくとも約 20 , 000 ppm である濃度でカルシウムを含む、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の粉末。

【請求項 10】

前記組成物が、前記粉末中の固体成分の質量百分率に基づいて計算して、少なくとも約 60 , 000 ppm である濃度でリン酸塩を含む、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載の粉末。

【請求項 11】

前記粉末が、フッ化物塩、鎮痛薬、抗ヒスタミン剤、コルチコステロイド、抗菌薬、抗真菌薬、香味料、または保存料の 1 つ以上をさらに含む、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項記載の粉末。

【請求項 12】

口腔を有する対象における口腔内損傷、口内炎、口内疼痛、口腔乾燥症、慢性唾液分泌減退、またはそれらからの合併症の 1 つ以上を治療する方法に用いられる粉末であって、

前記粉末を水と混合して液体組成物を形成する工程；

前記液体組成物を前記対象の口腔に入れる工程；および

前記対象の口腔から前記組成物を吐き出す工程

を含む方法において用いられる請求項 1 から 11 のいずれか 1 項記載の粉末。

【請求項 13】

前記対象が、口腔乾燥症または慢性唾液分泌減退の治療の必要がある、請求項 12 記載の粉末。

【請求項 14】

カルシウムイオンおよびリン酸イオンが過飽和しており且つ目に見える粒子または沈殿物を実質的に含まない液体組成物であって、請求項 1 から 11 いずれか 1 項記載の粉末を水と、約 0 . 005 : 1 から約 0 . 1 : 1 の粉末対水の質量比で混合した生成物である液体組成物。

【請求項 15】

口腔を有する対象における口腔内損傷、口内炎、口内疼痛、口内乾燥症、慢性唾液分泌減退、またはそれらからの合併症の 1 つ以上を治療する方法に用いられる液体組成物であつて、

前記液体組成物を前記対象の口腔に入れる工程；および

前記対象の口腔から前記組成物を吐き出す工程

を含む方法において用いられる請求項 14 記載の液体組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、水に溶けたときに、カルシウムイオンおよびリン酸イオンで過飽和した液体組成物を形成する、粉末の製剤を含む。その液体組成物は、口腔粘膜組織への感染または

10

20

30

40

50

外傷から生じることのある、口腔の軟組織の炎症の予防および治療のための、もしくは口腔乾燥症または慢性唾液分泌減退またはそれからの合併症の予防または治療のための、含そう剤として使用できる。

【背景技術】

【0002】

ヒトの唾液は、口内の感染の予防および治癒、並びに歯の再石灰化における支援を含む、口腔内における数多くの役割を果たす。唾液は、電解質、タンパク質、免疫グロブリン、酵素、ムチン、尿素、およびアンモニアを含む多くの無機および有機成分で構成されている。この無機成分に重炭酸ナトリウムがあり、これは唾液の緩衝能力に役立つ。10 唾液は、過飽和状態でカルシウムイオンおよびリン酸イオンを含み、これらには、歯の無機質の完全性の維持および軟組織治癒の促進という効果がある。カルシウムは経口感染の予防の役割を果たし、口腔粘膜を保護し、口内の傷を治癒すると考えられる。リン酸塩は、口内のpHバランスを調節し、歯を保護し、粘膜障害を修復するのに役立つ。

【0003】

NeutraSal（登録商標）粉末は、Invado Pharmaceuticals, LLCにより製造されている市販の製品である。その効能が、口渴（唾液分泌減退、口腔乾燥症）のため；抗ヒスタミン剤またはアトロピンまたは唾液分泌を抑制する他の抗コリン剤などの薬剤による口腔粘膜の乾燥のため；および口渴を患う患者の口腔衛生プログラムの一部として、示されている。これらの状態における口腔粘膜の乾燥の緩和は、痛みの改善に関連する。商業的に提供されてきたこの「NeutraSal」製品は、塩化カルシウム二水和物、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム塩、および重炭酸ナトリウムを含有する粉末である。この市販の製品は、538mgの粉末を収容する小包で提供され、その説明書には、その粉末を30mlの水道水、蒸留水または精製水中で混合し、それによつて、カルシウムイオンおよびリン酸イオンの両方が過飽和である液体を形成するようによつて述べられている。この「NeutraSal」粉末は、（乾燥粉末の各成分の質量百分率に基づいて計算して）20,000ppmと25,000ppmの間の理論濃度のカルシウムイオンおよび45,000ppmと60,000ppmの間の理論濃度のリン酸イオン（リン酸塩として）を含有する。20

【0004】

Caphosol（登録商標）は、口、舌および喉の粘膜を含む口腔を湿らせ、潤し、清潔にするための口内洗浄液として電解質溶液を提供する、Jazz Pharmaceuticalsからの市販の製品である。「Caphosol」は、0.032%w/wのリン酸一水素ナトリウム、0.009%w/wのリン酸二水素ナトリウム、0.052%w/wの塩化カルシウム、0.569%w/wの塩化ナトリウム、および十分量の精製水を含有すると言われている。「Caphosol」は、粉末として提供されない；そうではなく、それは、リン酸塩溶液（Caphosol A）およびカルシウム溶液（Caphosol B）の2つの別々の包装された水溶液で提供され、両方のアンプル溶液が等容積で混ぜ合わされたときに、カルシウムイオンおよびリン酸イオンの両方に関して過飽和の溶液を形成する。30

【0005】

含そう剤に関する追加の情報が、Tungの特許文献1；Tungの特許文献2；Johansen等の特許文献3；Johansen等の特許文献4；Zahra等の特許文献5；石橋等の特許文献6；Sampathkumarの特許文献7；Turnerの特許文献8；非特許文献1；非特許文献2；および非特許文献3に見つけられるであろう。40

【0006】

Weldonの特許文献9が、本発明として元の譲受人に譲渡された（Invado Pharmaceuticals, LLC）。それには、水に溶けたときに、カルシウムイオンとリン酸イオンで過飽和されており、二酸化炭素と重炭酸ナトリウムも含有する非加圧炭酸溶液を形成する安定な粉末が開示されている。それにより得られた溶液は、口腔粘膜組織への感染または外傷から生じることのある、口、喉および口腔の軟組織の炎症過50

程を予防および治療するための含そう剤として使用することができる。

【0007】

非特許文献4には、口腔乾燥症患者のための過飽和リン酸カルシウム灌ぎ液の有益な効果が論じられている。過飽和リン酸カルシウム灌ぎ液に見られるリン酸カルシウムおよび重炭酸ナトリウムの両方が、口腔の組織を治癒し、保護する上で重大な役割を果たす。過飽和リン酸カルシウム灌ぎ液は、口腔乾燥症の治療剤ではないが、口腔乾燥症患者に関連する口内乾燥症の多種多様な症状および重症度のケアおよび治療における強力な補助手段（薬）である。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0008】

【特許文献1】米国特許第5268267号明細書

【特許文献2】米国特許第5427768号明細書

【特許文献3】米国特許第5993785号明細書

【特許文献4】米国特許第6387352号明細書

【特許文献5】米国特許出願公開第2009/0130232号明細書

【特許文献6】米国特許出願公開第2006/0159632号明細書

【特許文献7】米国特許第4716035号明細書

【特許文献8】米国特許第5540913号明細書

【特許文献9】米国特許出願公開第2011/0086108号明細書

20

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Papas AS et al, "A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation", Bone Marrow Transplantation (2003), 31: 705-12

【非特許文献2】Carl & Emrich, "Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: A study of 98 patients", J Prosthet Dent (1991), 66: 361-69

【非特許文献3】Corral, LG et al, "Antimicrobial activity of sodium bicarbonate" J Food Science (1988) 53; 3: 981-982

30

【非特許文献4】Levin, "The Beneficial Effects of a Supersaturated Calcium Phosphate Rinse on the Oral Cavity in Xerostomia Patients" (May 2014)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、口腔内損傷、口内炎、または口内疼痛を治療するのに有用な組成物を提供する。本発明は、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸乳酸カルシウム、またはそれらの混合物を利用する。

【0011】

本発明の1つの態様として、口腔内損傷、口内炎および/または口内疼痛を治療するための液体組成物を製造するために適合された粉末が提供される。その粉末は、グリセロリン酸カルシウムまたはグルコン酸乳酸カルシウム；リン酸ナトリウム；および塩化ナトリウムを含む。例えば、その粉末は、粉末の少なくとも約5%w/wかつ多くとも25%w/wの量のグリセロリン酸カルシウムを含み得る、および/またはその粉末は、粉末の少なくとも約0.5%w/wかつ多くとも約10%w/wの量で存在する無水リン酸一水素ナトリウム、および/または粉末の少なくとも約0.3%w/wかつ多くとも約6%w/wの量で存在する無水リン酸二水素ナトリウムを含み得る。いくつかの実施の形態において、粉末は、その粉末中の固体成分の質量百分率に基づいて計算して、少なくとも20,000ppmのカルシウムイオン；少なくとも60,000ppmのリン酸イオンを含む。いくつかの実施の形態において、その粉末は、重炭酸ナトリウムなどのpH緩衝剤を含

40

50

み、その粉末から調製される液体組成物は、約 6 . 5 と約 7 . 5 の間の pH を有する。

【 0 0 1 2 】

本発明の別の態様として、口腔を有する対象を治療する方法が提供される。その方法は、ここに記載された粉末を水と混合して液体組成物を形成する工程；その液体組成物を対象の口腔内に入れる工程であって、その対象は、口腔内損傷、口内炎、または口内疼痛の 1 つ以上の治療を必要としている工程；その口腔内でその組成物を動かす工程；および対象の口腔からその組成物を吐き出す工程を有してなる。

【 0 0 1 3 】

本発明の別の態様として、口腔内損傷、口内炎および／または口内疼痛の予防または治療に使用するための液体組成物が提供される。その液体組成物は、口腔乾燥症または慢性唾液分泌減退または唾液分泌減退からの合併症を予防または治療するために使用することができる。その液体組成物は、カルシウムイオンおよびリン酸イオンが過飽和している。いくつかの実施の形態において、その液体組成物は、目に見える粒子または沈殿物を実質的に含まない。いくつかの実施の形態において、その液体組成物は、ここに記載されたような粉末を、約 0 . 0 0 5 : 1 から約 0 . 1 : 1 の粉末対水の質量比で、水と混合した製品である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 4 】

本開示は、一部には、口腔内損傷、口内炎の治療、および／または口腔内の疼痛の緩和における、製造、貯蔵、および使用が容易な製品への欲求に基づく。液体組成物であって、治療の必要がある対象にその組成物を投与することによって、口腔内損傷、口内炎および／または口内疼痛を治療するための組成物が提供される。ヒトの唾液は、通常、カルシウムおよびリン酸に関して過飽和していることが知られている。前記粉末により生成される含そう剤は、唾液中に通常見られるよりも著しく高い濃度のカルシウムイオンおよびリン酸イオンを含有する。結果として得られた液体組成物は、通常のヒトの唾液中に見られるよりも、10倍、100倍以上でカルシウムイオンおよびリン酸イオンが過飽和していることがある。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施の形態において、本発明は、グリセロリン酸カルシウムまたはグルコン酸乳酸カルシウム、一塩基および二塩基リン酸塩、1種類以上の pH 緩衝剤、特に、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、および随意的なキシリトールの混合物を含有する粉末として提供することができる。その粉末は、シリカおよび／または他の成分も含有して差し支えない。そのような粉末に、例えば、約 0 . 0 1 8 から約 1 の粉末対水の質量比で、適量の水が加えられたときに、その粉末は急激に溶けて、カルシウムイオンとリン酸イオンに関して過飽和しており、約 6 . 5 から約 7 . 5 の範囲、あるいは約 7 と約 7 . 4 の間の pH を有する液体組成物を生成する。本発明は、そのような粉末から調製された液体組成物として提供されても差し支えない。

【 0 0 1 6 】

本発明の液体組成物または粉末は、唾液中に自然に分泌される溶質、鎮痛薬、香味料、保存料、フッ化物塩またはフッ化物イオン、ストロンチウム塩またはストロンチウムイオン、および／または親水性高分子も含んで差し支えない。本発明の液体組成物または粉末は、1種類以上の保存料、鎮痛薬、抗ヒスタミン剤、コルチコステロイド、抗菌薬、および／または抗真菌薬も含んで差し支えない。その粉末の成分が食品等級の成分であることが好ましい。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施の形態において、グリセロリン酸カルシウムまたはグルコン酸乳酸カルシウムまたはその混合物は、前記粉末の少なくとも約 5 % w / w、あるいは少なくとも約 6 % w / w、あるいは少なくとも約 7 % w / w、あるいは少なくとも約 8 % w / w、あるいは少なくとも約 9 % w / w、あるいは少なくとも約 10 % w / w、あるいは少なくとも約 11 % w / w、あるいは少なくとも約 12 % w / w、あるいは少なくとも約 13 % w /

10

20

30

40

50

w、あるいは少なくとも約14%w/w、あるいは少なくとも約15%w/wである。いくつかの実施の形態において、グリセロリン酸カルシウムまたはグルコン酸乳酸カルシウムまたはその混合物は、前記粉末の多くとも約25%w/w、あるいは多くとも約24%w/w、あるいは多くとも約23%w/w、あるいは多くとも約22%w/w、あるいは多くとも約21%w/w、あるいは多くとも約20%w/w、あるいは多くとも約19%w/w、あるいは多くとも約18%w/w、あるいは多くとも約17%w/w、あるいは多くとも約16%w/w、あるいは多くとも約15%w/wである。最小値が最大値より小さい限り、上述した最大値および最小値を組み合わせて範囲を形成してよい。

【0018】

いくつかの実施の形態において、グリセロリン酸カルシウムまたはグルコン酸乳酸カルシウムは、少なくとも1,000ppm、あるいは少なくとも2,000ppm、あるいは少なくとも5,000ppm、あるいは少なくとも10,000ppm、あるいは少なくとも15,000ppm、あるいは少なくとも20,000ppm、あるいは少なくともまたは多くとも22,000ppm、あるいは少なくともまたは多くとも25,000ppm、あるいは少なくともまたは多くとも30,000ppm、あるいは多くとも40,000ppmのカルシウムイオン濃度に相当する量で粉末中に存在する。そのカルシウムイオン濃度は、粉末中の固体成分の質量百分率に基づいて計算される。最小値が最大値より小さい限り、上述した最大値および最小値を組み合わせて範囲を形成してよい。

【0019】

適切なリン酸塩としては、リン酸ナトリウム（無水リン酸一水素ナトリウム、および無水リン酸二水素ナトリウムなど）、リン酸カリウム、クエン酸カリウムなどが挙げられるであろう。いくつかの実施の形態において、そのリン酸塩は、少なくとも5,000ppm、あるいは少なくとも10,000ppm、あるいは少なくとも20,000ppm、あるいは少なくとも50,000ppm、あるいは少なくとも60,000ppm、あるいは少なくともまたは多くとも65,000ppm、あるいは少なくともまたは多くとも70,000ppm、あるいは少なくともまたは多くとも75,000ppm、あるいは少なくともまたは多くとも80,000ppm、あるいは多くとも90,000ppmのリン酸イオン濃度に相当する量で前記粉末中に存在する。そのリン酸イオン濃度は、前記粉末の固体成分の質量百分率に基づいて計算される。最小値が最大値より小さい限り、上述した最大値および最小値を組み合わせて範囲を形成してよい。

【0020】

いくつかの実施の形態において、無水リン酸一水素ナトリウムは、前記粉末の少なくとも約0.5%w/w、あるいは少なくとも約0.7%w/w、あるいは少なくとも約1%w/w、あるいは少なくとも約1.1%w/w、あるいは少なくとも約1.2%w/w、あるいは少なくとも約2%w/w、あるいは少なくとも約2.5%w/w、あるいは少なくとも約4%w/wである。いくつかの実施の形態において、無水リン酸一水素ナトリウムは、前記粉末の多くとも約10%w/w、あるいは多くとも約7.5%w/w、あるいは多くとも約6%w/w、あるいは多くとも約5%w/w、あるいは多くとも約4%w/w、あるいは多くとも約3.25%w/w、あるいは多くとも約3%w/w、あるいは多くとも約2.5%w/w、あるいは多くとも約2%w/w、あるいは多くとも約1.5%w/wである。最小値が最大値より小さい限り、上述した最大値および最小値を組み合わせて範囲を形成してよい。

【0021】

いくつかの実施の形態において、無水リン酸二水素ナトリウムは、前記粉末の少なくとも約0.3%w/w、あるいは少なくとも約0.5%w/w、あるいは少なくとも約0.6%w/w、あるいは少なくとも約0.7%w/w、あるいは少なくとも約0.8%w/w、あるいは少なくとも約0.9%w/w、あるいは少なくとも約1%w/w、あるいは少なくとも約1.5%w/w、あるいは少なくとも約2%w/w、あるいは少なくとも約2.5%w/w、あるいは少なくとも約3%w/wである。いくつかの実施の形態において、無水リン酸二水素ナトリウムは、前記粉末の多くとも約6%w/w、あるいは多くと

10

20

30

40

50

も約 5 % w / w、あるいは多くとも約 4 % w / w、あるいは多くとも約 3 . 5 % w / w、あるいは多くとも約 3 % w / w、あるいは多くとも約 2 . 5 % w / w、あるいは多くとも約 2 % w / w、あるいは多くとも約 1 . 5 % w / w、あるいは多くとも約 1 % w / w、あるいは多くとも約 0 . 9 % w / w、あるいは少なくとも約 0 . 8 5 % w / w である。最小値が最大値より小さい限り、上述した最大値および最小値を組み合わせて範囲を形成してよい。

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施の形態において、重炭酸ナトリウムまたは別の pH 緩衝剤が前記粉末中に含まれる。その pH 緩衝剤（好ましくは重炭酸ナトリウム）は、前記粉末の少なくとも約 1 % w / w、あるいは少なくとも約 1 . 5 % w / w、あるいは少なくとも約 2 % w / w、あるいは少なくとも約 2 . 5 % w / w、あるいは少なくとも約 3 % w / w、あるいは少なくとも約 3 . 5 % w / w、あるいは少なくとも約 4 % w / w、あるいは少なくとも約 5 % w / w、あるいは少なくとも約 5 . 5 % w / w、あるいは少なくとも約 6 % w / w であり得る。いくつかの実施の形態において、重炭酸ナトリウムは、前記粉末の多くとも約 9 % w / w、あるいは多くとも約 8 . 5 % w / w、あるいは多くとも約 8 % w / w、あるいは多くとも約 7 . 5 % w / w、あるいは多くとも約 7 % w / w、あるいは多くとも約 6 . 5 % w / w、あるいは多くとも約 6 % w / w、あるいは多くとも約 5 . 5 % w / w、あるいは多くとも約 5 % w / w、あるいは多くとも約 4 . 9 % w / w、あるいは多くとも約 4 . 5 % w / w であり得る。最小値が最大値より小さい限り、上述した最大値および最小値を組み合わせて範囲を形成してよい。

10

【 0 0 2 3 】

適切な鎮痛薬としては、ベンゾカイン、リドカイン、テトラカイン、ヘキシルカイン、ブピバカイン、プロパラカイン、プリロカイン、ベノキシネット、メピバカイン、プロポキシカイン、ジクロニン、プラモキシン、メピバカイン、プロカイン、クロロプロカイン、ロピバカイン、ジブカイン、およびエチドカイン、並びにそれらの混合物が挙げられる。

【 0 0 2 4 】

適切な保存料としては、ソルビン酸とその塩、安息香酸とその塩、プロピオン酸カルシウム、亜硝酸ナトリウム、硝酸ナトリウム、亜硫酸塩（二酸化硫黄、重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸水素カリウムなど）、E D T A ・ ニナトリウム、ブチル化ヒドロキシアニソール（B H A）、ブチル化ヒドロキシトルエン（B H T）、t e r t - ブチルヒドロキノン（T B H Q）、および没食子酸プロピルなどの食品等級の保存料または保存料系が挙げられる。

30

【 0 0 2 5 】

適切な抗ヒスタミン剤にジフェンヒドラミンがあり、これは、抗炎症効果を提供できる。適切なコルチコステロイドにプレドニゾンがある。ジフェンヒドラミンおよび／またはプレドニゾンは、抗炎症効果を提供するための好ましい成分と考えられる。

【 0 0 2 6 】

適切な抗菌薬としては、クロルヘキシジンおよび過酸化物化合物が挙げられる。適切な抗真菌薬としては、ニスタチンおよびアンフォテリシンが挙げられる。

40

【 0 0 2 7 】

適切な食品等級の親水性高分子としては、ポリエチレングリコール、カルボマーまたはアクリル酸の他の高分子などのポリアルキレングリコール、およびゲーガーガムなどのガムが挙げられるであろう。本発明の組成物は、粉末の総質量に基づいて、0 . 1 質量 % から 7 0 質量 %、あるいは 0 . 5 質量 % から 2 5 質量 %、あるいは 1 質量 % から 2 0 質量 %、あるいは 5 質量 % から 1 5 質量 % の親水性高分子を含み得る。

【 0 0 2 8 】

本開示は、口腔内損傷、口内炎および／または口内疼痛の治療に使用するのに適した液体組成物を調製する方法も提供する。適切な組成物は以下のように調製される。粉末を適切な容積の水と組み合わせ、混合して、所望の粘稠度を達成する。例えば、5 3 8 m g (

50

または別の量)の粉末を30ml(30g)または40ml(40g)または別の適量の水と混合して差し支えない。粉末対水の好ましい質量比に、約0.005:1から約0.1:1、あるいは0.01:1から約0.05:1、あるいは約0.015:1から約0.02:1がある。本開示は、粉末対水の上述した質量比で、目に見える粒子または沈殿物を実質的に含まない液体組成物を提供する。その水は、蒸留水、水道水、ボトル入り飲料水または別の供給源からの水であって差し支えない。その粉末は、管、小袋、または他の容器などの小包に包装することができる。その小包は、ホイル小包などのように、実質的に水分不浸透性であり得る。

【0029】

本開示は、口腔内の傷、口腔粘膜炎または口内炎、口内疼痛、口腔乾燥症、慢性唾液分泌減退またはそれからの合併症を治療する方法も提供する。その方法は、例えば、液体含そう剤として、ここに記載された液体組成物を、治療の必要がある対象に投与する工程を有してなる。いくつかの実施の形態において、以下に限られないが、カンジダ症、モニリア症、潜在ウイルスの再活性化、二次感染の再燃、敗血症、およびそれらの組合せを含む、口内炎、口腔内損傷または口内疼痛が、口への感染から生じる。いくつかの実施の形態において、炎症は、口内粘膜炎、紅斑、シェーグレン症候群およびそれらの任意の組合せに関連するより広い症候群の一部である。本発明の方法は、骨髄移植患者およびエイズ患者を含む免疫力低下患者に関連する、もしくは化学療法または放射線療法に関連する口内炎の治療にも使用できる。

【0030】

いくつかの実施の形態において、本開示は、薬物の副作用、脱水症、唾液腺を伴う放射線療法、または疾患として生じる口腔乾燥症および/または慢性唾液分泌減退を治療する方法を提供する。口内乾燥副作用を伴う薬物としては、抗ヒスタミン剤、抗うつ剤、抗コリン作用薬、食欲抑制剤、降圧剤、抗精神病薬、抗パーキンソン薬、利尿薬および鎮静剤が挙げられる。口腔乾燥症を生じる疾患としては、シェーグレン症候群、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、真性糖尿病、高血圧症、囊胞性線維症、および唾液腺の疾患が挙げられる。口腔乾燥症および/または慢性唾液分泌減退の合併症としては、虫歯、う蝕、口腔カンジダ、味覚障害、口内感覚異常などが挙げられる。本発明の方法は、嚥下障害および/または口内炎の予防および治療に使用できる。この方法は、例えば、液体含そう剤として、ここに記載された液体組成物を、治療の必要がある対象に投与する工程を有してなる。

【0031】

口腔乾燥症を患う対象における唾液のpHは一般に、6.4以下のpHを有する酸性である。トスレプトコッカス・ミュータンス(*S. mutans*)細菌は、酸性環境において成長する。口腔乾燥症患者において、上昇したレベル、しばしば500,000コロニー形成単位(CFU)を超える*S. mutans*細菌を見ることは珍しくはない。上昇したレベルの*S. mutans*は、う蝕のリスクを増す。唾液のpHを緩衝することにより、*S. mutans*のレベルをより低いレベル(500,000 CFU未満など)に調節するおよび/または減少させることができる。唾液のpHを緩衝することにより、浸食性組織病変を少なくすることもできる。したがって、いくつかの実施の形態において、本開示は、口腔乾燥症および/または慢性唾液分泌減退を患う対象などの、そのような調節の必要のある対象の口腔内の平均唾液pHを、ここに記載された液体組成物をそのような対象に投与することによって、調節する方法を提供する。いくつかの実施の形態において、平均唾液pHは、少なくとも0.3のpH単位、あるいは少なくとも0.5のpH単位、あるいは少なくとも0.7のpH単位、あるいは少なくとも1のpH単位、あるいは少なくとも1.2のpH単位、上昇させられる。いくつかの実施の形態において、平均唾液pHは、少なくとも6、あるいは少なくとも6.2、あるいは少なくとも6.5、あるいは少なくとも6.6、あるいは少なくとも6.7、あるいは少なくとも6.8、あるいは少なくとも6.9、あるいは少なくとも7、あるいは少なくとも7.1に上昇させられる。いくつかの実施の形態において、本開示は、ここに記載された液体組成物を、治療の必

10

20

30

40

50

要がある対象に投与することによって、*S. mutans*細菌などの微生物叢を釣り合わせるまたは減少させる方法を提供する。例えば、対象の口腔内の*S. mutans*個体数は、500,000 c f u / m l超から、500,000 c f u / m l未満、あるいは350,000 c f u / m l未満、あるいは200,000 c f u / m l未満に減少させることができる。

【0032】

前記液体組成物は、口内の無傷組織および損傷組織の両方に生理学的に適合するように設計されており、口および口腔の粘膜組織に対する全てのタイプの損傷に関連する痛みを軽減する。その組成物のpHおよび浸透圧は、例えば、適量の重炭酸ナトリウムを含ませることなどにより、唾液に適合するように調節することができる。重炭酸ナトリウムは、10 口内でpHを釣り合わせ、口腔酸の緩衝を支援する。

【0033】

いくつかの実施の形態において、本発明の方法は、液体組成物を治療の必要がある対象の口内に入る工程、その液体組成物を旋回させるまたはうがいする工程、および対象の口内から液体組成物を吐き出す工程を有してなる。

【0034】

前記液体組成物のpHおよび浸透圧は、唾液に適合するように調節することができる。その液体組成物に適切なpH範囲は、5.5から7.8、あるいは6から7.5、あるいは6.6から7.1、あるいは6.8から7を含む。

【実施例】

【0035】

実施例 1

この実施例は、過飽和含そう剤中に時々観察された目に見える粒子または沈殿物の形成の原因を調査するために行った試験を記載する。表1には、様々な成分（市販のサンプルを含む）を使用して行った視覚的溶解度試験の明細が、秤量された各製品の量、および成分が水中で混合された後の目視観測と共に与えられている。これらの試験は、観察された目に見える粒子または沈殿物の原因を評価するための要望から始まった。何故ならば、その粒子または沈殿物は製品の効き目に関してどのような問題も生じないが、それらを避けることにより、視覚的により満足な製品を提供できるからである。

【0036】

溶解を評価するために、各成分を秤量し、室温で水道水30m lを収容する遠心分離管に入れた。それらの管を、30秒から1分に亘り手で（上下動）穏やかに攪拌した。次いで、分散体を、懸濁液中の粒子または沈殿物の存在および濁度について、視覚的に評価した。pHメータMettler Toledo Seven Multiを使用し、USP<791>方法にしたがって、pHも評価した。

【0037】

2つのサンプルのみが懸濁液中の粒子または沈殿物を生じた：市販のサンプル（試験12）および無水リン酸一水素ナトリウムと塩化カルシウム二水和物の組合せ（試験7）。このように、試験は、それらの濃度で組み合わされた場合、無水リン酸一水素ナトリウムおよび塩化カルシウム二水和物の相対的な不溶性を示した。また、ある供給源からの塩化ナトリウム（試験4）を使用した場合、わずかに不透明な液体が観察されたが、別の供給業者から供給された塩化ナトリウム試薬（試験13）については、透明な溶液が観察された。

【0038】

10

20

30

40

【表1】

表1

試験	成分1	成分2	成分1の質量 (mg)	成分2の質量 (mg)	目視観測	pH
1	無水リン酸一水素ナトリウム	NA	28.4	NA	溶解(1分)	NA
2	リン酸一ナトリウム	NA	17.2	NA	溶解(30秒)	NA
3	塩化カルシウム二水和物	NA	44.1	NA	溶解(30秒)	NA
4	塩化ナトリウム	NA	404.9	NA	溶解(わずかに不透明)	NA
5	重炭酸ナトリウム	NA	44.6	NA	溶解(30秒)	NA
6	シリカ	NA	2.1	NA	溶解(30秒)	NA
7	無水リン酸一水素ナトリウム	塩化カルシウム二水和物	27.4	44.0	溶解せず	5.96
8	リン酸一ナトリウム	塩化カルシウム二水和物	17.5	44.0	溶解(30秒)	5.78
9	塩化カルシウム二水和物	塩化ナトリウム	44.1	404.6	溶解(わずかに不透明)	NA
10	塩化カルシウム二水和物	重炭酸ナトリウム	44.6	44.5	溶解(30秒)	NA
11	塩化カルシウム二水和物	シリカ	44.5	3.1	溶解(30秒)	NA
12	市販のサンプル	NA	543.8	NA	溶解せず	6.34
13	塩化ナトリウム試薬	NA	404.9	NA	溶解(30秒)	NA
14	無水リン酸一水素ナトリウム	リン酸一ナトリウム	29.4	19.7	溶解(1分)	NA
15	無水リン酸一水素ナトリウム	塩化ナトリウム	25.8	408.3	溶解(わずかに不透明)	NA
16	無水リン酸一水素ナトリウム	重炭酸ナトリウム	27.0	46.5	溶解(1分)	NA
17	無水リン酸一水素ナトリウム	シリカ	29.8	2.0	溶解(1分)	NA
18	リン酸一ナトリウム	塩化ナトリウム	16.3	407.2	溶解(わずかに不透明)	NA
19	リン酸一ナトリウム	重炭酸ナトリウム	19.7	47.1	溶解(30秒)	NA
20	リン酸一ナトリウム	シリカ	17.1	1.9	溶解(30秒)	NA

これらの観察は、これらの成分のほとんどの組合せは、室温の水道水 30mL 中に、30秒または1分以内で溶けるが、特定の濃度での成分の特定の組合せは適切に溶けないことを示す。

【0040】

実施例 2

無水リン酸一水素ナトリウムおよび塩化カルシウム二水和物の組合せにより生じる目に見える粒子または沈殿物の形成または存在を避けるために、潜在的な代用品として他の成分を評価した。3つの異なるカルシウム源を使用して、視覚的溶解度試験を二重に行った。各異なる塩からの一貫したカルシウム含有量を維持するために、材料の量を調節した。表2は、製造した固体組成物、それらの組成物を室温で30mLの水道水と混合したときの目視観測、および得られた液体組成物について測定したpHを示す。2つの異なる供給源からの塩化カルシウム二水和物を試験した。全ての分散体について、pHも評価した。両方の供給源からの塩化カルシウム、グリセロリン酸カルシウムおよびグルコン酸乳酸カルシウム塩が全て、十分に可溶性であり、得られたpHが7.6と8.1の間であることが分かった。グルコン酸乳酸カルシウム塩が、評価した他の塩に対して、より低いカルシウム含有量を有し、それゆえ、いくつかの実施の形態については、それは好ましくないであろう。

【0041】

【表2】

表2

10

20

試験	成分	質量 (mg)		観測	pH	
		試行 1	試行 2		試行 1	試行 2
1	水道水	NA	NA	NA	7.55	7.44
2	塩化カルシウム 二水和物	44.0	44.1	溶解 (1分)*	7.65	7.67
3	グリセロリン酸 カルシウム	63.1	63.3	溶解 (1分)*	8.08	8.07
4	グルコン酸乳酸 カルシウム	133.4	133.3	溶解 (1分)*	7.73	7.74

*両方の試行について同じ観測

30

【0042】

実施例 3

表3から5には、異なるカルシウム源の組合せについて行った試験の明細が与えられており、各表には、カルシウム塩およびリン酸ナトリウム塩の異なる混合物が記載されている。それらの濃度では、両方のカルシウム塩はリン酸一水素ナトリウムに不適合であることが分かった。グリセロリン酸塩が、液体組成物に関してより高いpHをもらたすことも分かった。

40

【0043】

【表3】

表3

項目	成分名	mg / 単位	質量	30 ml の水中の溶解度	pH
a	リン酸一水素ナトリウム	27	27.1	溶解せず (わずかに不透明)	5.81
b	リン酸一ナトリウム	17	18.3		
c	塩化カルシウム二水和物	44	44.1		

10

【0044】

【表4】

表4

項目	成分名	mg / 単位	質量	30 ml の水中の溶解度	pH
a	リン酸一水素ナトリウム	27	27.5	溶解せず (わずかに不透明)	5.91
b	リン酸一ナトリウム	17	18.5		
c	塩化カルシウム二水和物	44	44.4		

20

【0045】

【表5】

表5

項目	成分名	mg / 単位	質量	30 ml の水中の溶解度	pH
a	リン酸一水素ナトリウム	27	27.1	溶解せず (わずかに不透明)	6.76
b	リン酸一ナトリウム	17	17.9		
c	塩化カルシウム二水和物	67	67.9		

30

【0046】

実施例4

様々な製剤の視覚的溶解度およびpHレベルを評価するために、以下の試行を行った。シリカは、表6～8に示されたような見込みのある製剤においてその量で含まれているが、実施例4a、4bおよび4cにおいて実際には含まれなかった。何故ならば、シリカは他の成分の溶解度またはpHに影響しないからである。実施例4dおよび4eは、In vadoからの新規の成分を含有せず、シリカ（コロイド二酸化ケイ素）はそのブレンドの一部であった。全てのロットは、スパチュラを使用して成分を手作業で乾式混合することによって調製した。実験の製剤の詳細、視覚的溶解度およびpHが、下記、並びに表6から10に見られる。

40

【0047】

実施例4aは、表6に示された成分および百分率を有する基準ブレンドとして調製した。予想通りに、この製剤は、室温で30mlの水と混合したときに、沈殿を生じた。

【0048】

【表6】

表6

項目	成分名	%	mg / 単位	30 ml の水道水中の溶解度	pH
a	無水リン酸一水素ナトリウム	4.98%	26.78	不透明懸濁液 (粒子、沈殿)	10 6.88
b	無水リン酸二水素ナトリウム	3.17	17.04		
c	塩化カルシウム二水和物	8.14%	43.82		
d	塩化ナトリウム結晶	75.11%	404.11		
e	重炭酸ナトリウム	8.14%	43.82		
f	シリカ	0.45%	2.43		
合計		100.00%	538.00		

【0049】

実施例4bは、100mgだけ塩化ナトリウムの元の量を減少させる(404.11mgから304.11mg)ことによって調製し、538.0mgの代わりに、438.0mgの粉末の最終ブレンドを生じた。成分とその量が表7に示されている。この製剤も、室温で30mlの水と混合したときに、沈殿を生じた。

【0050】

【表7】

表7

項目	成分名	%	mg / 単位	30 ml の水道水中の溶解度	pH
a	無水リン酸一水素ナトリウム	6.11%	26.78	不透明懸濁液 (粒子、沈殿)	30 6.93
b	無水リン酸二水素ナトリウム	3.89%	17.04		
c	塩化カルシウム二水和物	10.00%	43.82		
d	塩化ナトリウム結晶	69.43%	304.11		
e	重炭酸ナトリウム	10.00%	43.82		
f	シリカ	0.55%	2.43		
合計		100.00%	438.00		

【0051】

実施例4cは、リン酸一水素ナトリウムを含まずに、グリセロリン酸カルシウム塩によって、元の製剤に使用した塩化カルシウム二水和物塩を置換することによって、調製した(表8)。リン酸一水素ナトリウムがないと、生成された分散体は濁っていたが、懸濁液中の粒子および目に見える沈殿物は観察されなかった。

【0052】

【表8】

表8

項目	成分名	%	mg / 単位	30 ml の水道水中の溶解度	pH
a	無水リン酸一水素ナトリウム	0.00%	0	濁った外観	7.02
b	無水リン酸二水素ナトリウム	3.21%	17.04		
c	グリセロリン酸カルシウム	11.87%	62.93		
d	塩化ナトリウム結晶	76.20%	404.11		
e	重炭酸ナトリウム	8.26%	43.82		
f	シリカ	0.46%	2.43		
合計		100.00%	530.33		

【0053】

実施例4dは、実施例4cに使用した成分に、無水リン酸一水素ナトリウムを加えることによって調製した（表9）。生成された分散体は濁っていたが、懸濁液中の粒子および目に見える沈殿物は観察されなかったので、この実験は、塩化カルシウムと比べて改善された、グリセロリン酸カルシウムのリン酸一水素ナトリウムとの適合性を示した。

【0054】

【表9】

表9

項目	成分名	%	mg / 単位	30 ml の水道水中の溶解度	pH
a	無水リン酸一水素ナトリウム	2.57%	13.78	わずかに濁った懸濁液の外観	7.23
b	無水リン酸二水素ナトリウム	1.64%	8.77		
c	グリセロリン酸カルシウム	11.74%	62.93		
d	塩化ナトリウム	75.42%	404.11		
e	重炭酸ナトリウム	8.18%	43.82		
f	コロイドニ酸化ケイ素	0.45%	2.43		
合計		100.00%	535.83		

【0055】

実施例4eは表10示されており、重炭酸ナトリウムの比率を減少させ、リン酸一水素ナトリウムおよびリン酸二水素ナトリウムの比率を増加させる（実施例4aのような元の比率に対して）ことによって、調製した。得られたpHは7.0に近かった。そのリン酸塩およびカルシウム含有量は、元のNeutralizer製剤と同等であり、生成された分散体は濁っていたが、懸濁液中の粒子および目に見える沈殿物は観察されなかったので、この製剤は見込みがあると考えられた。

【0056】

10

20

30

40

【表10】

表10

項目	成分名	%	mg / 単位	30 ml の水道水中の溶解度	pH
a	無水リン酸一水素ナトリウム 粉末	4.98%	26.78	わずかに濁った 懸濁液の外観	10 6.95
b	無水リン酸二水素ナトリウム	3.17%	17.04		
c	グリセロリン酸カルシウム	11.64%	62.65		
d	塩化ナトリウム	75.11%	404.11		
e	重炭酸ナトリウム	4.65%	25.0		
f	コロイドニ酸化ケイ素	0.45%	2.43		
合計		100.00%	538.00		

【0057】

実施例4 eからのICP結果に基づいて、実施例4 fは、実施例4 eと比べて、2つのリン酸ナトリウム塩の量を減少させ、グリセロリン酸カルシウムの比率を増加させることによって調整した（表11）。その目的は、パッケージ当たり、22,000から25,000 ppmのカルシウムイオンおよび65.000 ppmから70,000 ppmのリン酸イオン（リン酸塩として）の比率を得ることであった。

20

【0058】

得られたpHは、7.23で、実施例4 eよりもわずかに高かったが、それでも、6.5～7.5の前記許容範囲内であった。生成された分散体は、わずかに濁っていたが、実施例4 eほどではなかった。

【0059】

【表11】

表11

30

項目	成分名	%	mg / 単位	30 ml の水道水中の溶解度	pH
a	無水リン酸一水素ナトリウム	1.31%	7.05	極わずかに濁った 懸濁液の外観	7.23
b	無水リン酸二水素ナトリウム	0.83%	4.49		
c	グリセロリン酸カルシウム	13.37%	71.92		
d	塩化ナトリウム	79.12%	425.65		
e	重炭酸ナトリウム	4.89%	26.33		
f	コロイドニ酸化ケイ素	0.48%	2.56		
合計		100.00%	538.00		

40

【0060】

纏めると、リン酸一水素ナトリウムと塩化カルシウムの組合せの比較的高い不溶性により、目に見える粒子および沈殿物が生じることが分かった。意外なことに、グリセロリン酸カルシウムを使用すると、リン酸一水素ナトリウムとの組合せで改善された溶解度を示し、水を加えてもどされた濁った分散体を生じるが、目に見える粒子または目に見える沈殿物は観察されなかった。

【0061】

50

グリセロリン酸カルシウムを使用した先の実施例により見つかった他の利点は、(1) 製剤中の重炭酸ナトリウムを減少させられる増加したpH、および(2) 塩化カルシウムに対して減少したロット間のばらつきおよび取扱問題である。実際に、塩化カルシウム二水和物は極めて吸湿性である。含水量は、貯蔵条件に依存するが、環境条件および製造期間にも依存する。湿度は、カルシウムおよびリン酸塩分子を反応させ、不溶性の $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (リン酸三カルシウム)を形成し、それによって、粉末を水と混合したときに、沈殿物を生じ得る。

【0062】

実施例4fは、約22,000 ppmと約25,000 ppmの間のカルシウムイオン含有量、約65,000 ppmと約70,000 ppmのリン酸イオン含有量、および約6.5と約7.5の間のpHの目的に特に相応しい。より特別に、それは、22,923 ppmの計算カルシウムイオン含有量および69,944 ppmの計算リン酸イオン含有量(リン酸塩として)を有する。両方とも、粉末中の固体成分の質量百分率に基づいて計算されている。

10

【0063】

先の実施の形態および説明において、粉末または液体中に実質的に同じカルシウム含有量を得るために、グルコン酸乳酸カルシウムの量をグリセロリン酸カルシウムの量の約2.1倍に増加させなければならないことを除いて、グリセロリン酸カルシウムの代わりに、グルコン酸乳酸カルシウムを使用しても差し支えない。

【0064】

20

本明細書に記載された組成物に関して、本明細書は、記載された方法にそれらの組成物のいずれも使用する方法の記載も提供することが意図されている。本明細書に記載された製造方法に関して、本明細書は、ここに記載された組成物のいずれの製造の記載も提供することが意図されている。

【0065】

特許、特許出願、および公報を含む、ここに挙げられた文献の全ては、ここに全て引用により含まれる。

【0066】

一般に、用語法は、少なくとも一部は、文脈における使用法から理解されるであろう。例えば、「および」、「または」、または「および/または」などの用語は、文脈がそうではないと示していない限り、交換可能に使用される。その上、ここに用いた「1つ以上」という用語は、少なくとも一部は文脈に応じて、いずれの構成要素も単数の意味で記載するために使用しても、特性、構造または特徴の組合せを複数の意味で記載するために使用してもよい。同様に、名詞は、文脈がそうではないと示していない限り、単数の使用法を伝えるため、または複数の意味を伝えるためと理解してよい。ここに用いた「1つの実施の形態において」という句は、必ずしも、同じ実施の形態を称するものではなく、ここに用いた「別の実施の形態において」という句は、必ずしも、異なる実施の形態を称するものではない。例えば、請求項に記載された主題は、例示の実施の形態の組合せを全体で、または一部で含むことが意図されている。

30

【0067】

40

範囲が、「約」1つの特定値から、および/または「約」別の特定の値まで、と表すことができる。そのような範囲が表現された場合、別の態様は、その1つの特定の値、および/または厳密に他方の特定の値を含む。同様に、値が、「約」という先行詞を使用して、近似として表現されている場合、その特定の値は、別の態様を形成し、本出願の発明者等により開示されることが理解されよう。ここに開示された値が数多くあり、各値は、その値自体に加え、「約」その特定の値としてもここに開示されていることも理解されよう。例えば、値「10」が開示されている場合、「約10」も開示されている。

【0068】

本発明の特定の要素、実施の形態および用途が示され記載されてきたが、特に先の教示を考慮して、本開示の範囲から逸脱せずに、当業者により改変が行えるので、もちろん、

50

本発明はそれらに限定されないことが理解されよう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/19	(2006.01)
A 6 1 P	29/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/10	(2006.01)
A 6 1 K	33/16	(2006.01)
A 6 1 K	31/573	(2006.01)
A 6 1 Q	11/00	(2006.01)
A 6 1 K	8/20	(2006.01)
A 6 1 K	8/24	(2006.01)
A 6 1 K	8/365	(2006.01)
A 6 1 K	8/55	(2006.01)
		A 6 1 K 9/08
		A 6 1 K 45/00
		A 6 1 K 31/19
		A 6 1 P 29/02
		A 6 1 P 43/00 1 2 1
		A 6 1 P 43/00 1 1 3
		A 6 1 P 31/04
		A 6 1 P 31/10
		A 6 1 K 33/16
		A 6 1 K 31/573
		A 6 1 Q 11/00
		A 6 1 K 8/20
		A 6 1 K 8/24
		A 6 1 K 8/365
		A 6 1 K 8/55

(72)発明者 ウェルドン , バーソロミュー

アメリカ合衆国 イリノイ州 6 0 6 1 3 シカゴ エヌ ハーミテッジ アヴェニュー 4 2 1
6 ケアオブ インヴァード ファーマスティカルズ エルエルシー

(72)発明者 コバス , エドワード

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 4 1 7 フランクリン レイクス テラス ロード
2 3 5

(72)発明者 デュムラン , サンドリーヌ

カナダ国 エイチ7ヴィー 4エ-6 ケベック州 ラヴァル アルマン フラッピエ ブルヴァ
ード 2 0 0 ケアオブ コリアリス ファーマ インコーポレイテッド

(72)発明者 ベタンコート , エイメスター

カナダ国 エイチ7ヴィー 4エ-6 ケベック州 ラヴァル アルマン フラッピエ ブルヴァ
ード 2 0 0 ケアオブ コリアリス ファーマ インコーポレイテッド

(72)発明者 ゴセリン , パトリック

カナダ国 エイチ7ヴィー 4エ-6 ケベック州 ラヴァル アルマン フラッピエ ブルヴァ
ード 2 0 0 ケアオブ コリアリス ファーマ インコーポレイテッド

審査官 深草 亜子

(56)参考文献 特開2 0 0 6 - 1 9 9 7 0 2 (JP , A)

特開2 0 0 9 - 0 0 1 5 1 1 (JP , A)

特開2 0 1 1 - 1 2 6 8 0 2 (JP , A)

特開2 0 0 9 - 2 3 5 0 1 2 (JP , A)

国際公開第2 0 1 0 / 0 5 4 4 9 4 (WO , A 1)

LEVIN E.Z. , The Beneficial Effects of a Supersaturated Calcium Phosphate Rinse on the
Oral Cavity in Xerostomia Patients , PennWell Publications , 2 0 1 4 年 5 月 , Retrieved
from the Internet:URL:https://pdfs.semanticscholar.org/65fc/57372cb57d10f5f4d7877ee4f41791496738.pdf?_ga=2.97607641.735868267.1568793325-1474225709.1568793325 [retrieved
on 2019.09.18]

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

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

(19)

JP 6781701 B2 2020.11.4

C A / M E D L I N E / E M B A S E (S T N)