

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3946644号  
(P3946644)

(45) 発行日 平成19年7月18日(2007.7.18)

(24) 登録日 平成19年4月20日(2007.4.20)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 8/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 8/55 (2006.01)  
 A 6 1 Q 11/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/6615 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 K 8/14  
 A 6 1 K 8/55  
 A 6 1 Q 11/00  
 A 6 1 K 31/6615  
 A 6 1 P 1/02

請求項の数 14 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2002-586832 (P2002-586832)  
 (86) (22) 出願日 平成14年5月3日(2002.5.3)  
 (65) 公表番号 特表2004-525190 (P2004-525190A)  
 (43) 公表日 平成16年8月19日(2004.8.19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/013978  
 (87) 国際公開番号 W02002/089690  
 (87) 国際公開日 平成14年11月14日(2002.11.14)  
 審査請求日 平成17年4月6日(2005.4.6)  
 (31) 優先権主張番号 09/848,138  
 (32) 優先日 平成13年5月3日(2001.5.3)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 300017382  
 ブロック ドラッグ カンパニー インコ  
 ーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O  
 7 3 0 2 - 3 1 9 8 ジャージー シティ  
 ー コーネリソン アベニュー 2 5 7  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子  
 (74) 代理人 100116311  
 弁理士 元山 忠行  
 (74) 代理人 100122301  
 弁理士 富田 憲史

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 過敏性の歯を治療するための歯の組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

適当な担体および有効量のアニオン性ジオレオイルホスファチジン酸(DOPA)リボソームを含む象牙質の過敏症を治療するための歯用組成物であって、該アニオン性ジオレオイルホスファチジン酸(DOPA)リボソームが象牙質小管中の鉱物質形成を誘導し、そのことにより小管を閉塞しうる点でユニークなものであり、該リボソームが象牙質小管よりも大きくない直径を有する結果、該小管中に浸透し、保持されるものである組成物。

【請求項 2】

該リボソームが2ミクロンよりも大きくない直径を有するものである請求項1記載の歯用組成物。

【請求項 3】

該リボソームがジオレオイルホスファチジン酸(DOPA)のカリウム塩を含むものである請求項1記載の歯用組成物。

【請求項 4】

該リボソームが0.1ないし20重量パーセントで存在している請求項1記載の歯用組成物。

【請求項 5】

該リボソームがさらに少なくとも1種の他の象牙質過敏症治療用薬剤を提供するものである請求項1記載の歯用組成物。

【請求項 6】

該他の薬剤が神経脱感作剤である請求項 5 記載の歯用組成物。

【請求項 7】

該神経脱感作剤が、少なくとも 1 種のカリウム塩、カプサイシン、オイゲノールおよびそれらの混合物からなる群より選択されるものである請求項 6 記載の歯用組成物。

【請求項 8】

該少なくとも 1 種のカリウム塩が、重炭酸カリウム、クエン酸カリウム、塩化カリウムおよび硝酸カリウムからなる群より選択されるものである請求項 7 記載の歯用組成物。

【請求項 9】

該神経脱感作剤のほかに口腔ケア処方において有用な少なくとも 1 種のさらなる治療薬剤を含む請求項 6 記載の歯用組成物。

10

【請求項 10】

生理学的に許容されるフッ化物イオン源をさらに含む請求項 1 記載の歯用組成物。

【請求項 11】

該生理学的に許容されるフッ化物イオン源が、フッ化第 1 スズ、フッ化ナトリウム、フッ化カリウムおよびそれらの混合物からなる群より選択されるものである請求項 10 記載の歯用組成物。

【請求項 12】

さらに神経脱感作剤を含む請求項 10 記載の歯用組成物。

【請求項 13】

該神経脱感作剤が、少なくとも 1 種のカリウム塩、カプサイシン、オイゲノールおよびそれらの混合物からなる群より選択されるものである請求項 12 記載の歯用組成物。

20

【請求項 14】

該神経脱感作剤のほかに口腔ケア処方において有用な少なくとも 1 種のさらなる治療薬剤を含む請求項 12 記載の歯用組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、歯の過敏症を治療するための組成物および方法に関する。

【0002】

発明の背景

30

象牙質の過敏症は、過敏性の歯が温度および/または圧力の変化あるいは化学的な作用にさらされた時に生じる一時的に誘発される痛みの感覚である。歯の象牙質が摩擦や剥離にさらされた場合はいつでも、あるいは歯の細かい根の表面が歯周病により露出した場合に、過敏症が起こる。象牙質は歯にある骨様の物質で、通常は、ゴム質の上にあるエナメル質およびゴム質の下にあるセメント質により覆われている。エナメル質またはセメント質はう蝕、傷、疾病または他の原因により失われ、そのことにより象牙質が口中の外的環境にさらされる。一般的には、象牙質は、小管と呼ばれる導管を有し、それは象牙質外部と神経が存在する歯の内部との間の物質およびエネルギーの輸送を可能にしている。象牙質の過敏症に関する 1 の理論は、流体力学理論と呼ばれるものであり、これらの小管の外部刺激への曝露が神経の刺激を引き起こし、過敏性の不快感を生じさせうることを示している。流体力学理論は、過敏症は歯中の神経を刺激に対して敏感でなくすことにより、あるいは小管を遮断または閉塞させて神経が外部刺激にさらされるのを防止または制限することにより治療できることを示唆している。

40

【0003】

象牙質の過敏症を制御するために多くの試みがなされている。1 のアプローチは、過敏性の歯の中の神経の興奮性を減じることである。この方法は、薬剤を用いて感受性を減じることにより神経の化学的環境を変化させて、通常の神経のトリガリングプロセスを妨害する。これらの薬剤は、一般に、「神経薬剤」または「神経脱感作剤」といわれている。この目的の最もよく知られた薬剤は硝酸カリウムであり、過敏性の歯のための市販の歯磨きに使用されており、米国特許第 3 8 6 3 0 0 6 号において述べられている。神経脱感作

50

剤として知られている他の薬剤の例は、重炭酸カリウムおよび塩化カリウム等のごときカリウム塩類である。流体力学理論に関して上で述べたような、象牙質の過敏症を制御するためのもう1つのアプローチは、小管を完全または不完全に閉塞させる薬剤の使用である。かかる「小管遮断剤」の例は以下のものを包含する：荷電ポリスチレンビーズ、米国特許第5211939号；アパタイト、米国特許第4634589号；約450000ないし約400000の典型的な分子量を有するポリアクリル酸ポリマー、米国特許第5270031号；ならびにある種の粘土、米国特許第5589159号。象牙質の過敏症を治療するために、象牙質の小管内部に鉱物質を成長させることによるさらなる他のアプローチが試みられている。Litowskiの米国特許第5735942号およびSalonenらの米国特許第5891233号に記載されたさらなるアプローチは、生物活性ガラスを用いて歯の過敏症を治療するものである。一般的には、これらの発明は、フッ化物の適合性ならびにこれらの無機固体が研磨剤であるという問題を有する。

10

#### 【0004】

象牙質の過敏症に関して相当数の研究がなされていることは明らかである。しかしながら、これらの努力にもかかわらず、象牙質の過敏症を治療するための有効な、改良された象牙質用処方に対する必要性があり続けている。本発明によれば、ある種のリボソームを含む組成物が過敏症の治療に有効であることが見出された。本発明の組成物は、象牙質における鉱物質形成を誘導することができ、そのことにより小管が閉塞するという点で、ユニークである。さらに本発明の組成物は、小管遮断を提供すること以外に、リボソーム自体が神経脱感作剤をデリバリーすることができ、そのことにより外的刺激に対する神経の興奮性を減じるように作用するという点で、ユニークである。

20

#### 【0005】

##### 発明の概要

本発明は、象牙質小管中における鉱物質の形成を誘導することができ、さらに、外的刺激に対する神経の過敏性を減じるための脱感作剤のごとき治療薬剤を輸送することができるリボソームを含む、象牙質の過敏症を治療するための経口的に許容される処方に関する。また本発明は、ある種のリボソームを含む組成物を用いる、象牙質の過敏症の治療方法も包含する。

#### 【0006】

##### 発明の詳細な説明

30

本発明は、口腔の健康用途に適した担体ならびに象牙質の小管における鉱物質形成を誘導することができ、そのことにより小管の閉塞を達成する有効量のある種のリボソームを含む、過敏性の歯を治療するための組成物を提供する。リボソームはよく知られた物質であり、それらの調製は種々の両親媒性分子から行われる。リボソームは健康分野の種々の用途に、主に、種々の活性物質のビヒクルとして用いられているが、それらは歯用調合物には広く用いられていない。

#### 【0007】

リボソームの歯用調合物における使用が提案されている例において、「標的分子」を用いてそれらをエナメル質および象牙質のごとき歯の硬い組織に付着させることが必要であった。標的は、象牙質およびエナメル質にリボソームを固定する機能を果たす触手として機能する。例えば、米国特許第4767615号においては、リボソームがクロム金属イオンを介して、ヒドロキシアパタイトに対するアフィニティを有する別の分子に結合されなければならない。

40

#### 【0008】

すべてのリボソームが鉱物質形成に有効というわけではない。それゆえ、リボソーム表面は重要であり、リボソーム表面がアニオン性でなくてはならないことが本発明により見出された。これらの物質のアニオン性表面は、象牙質小管液および唾液中にもともと存在する可溶性鉱物質イオンを引き寄せる鉱物質鋳型として作用することにより鉱物質形成を誘導する。これらのリボソーム表面により誘引された可溶性鉱物質イオンは、象牙質小管液からリボソーム表面上に沈殿し、ついで、液中の鉱物質の成長の核となる。象牙質小管

50

中に形成された鉱物質は大きな不溶性の栓を提供し、そのことにより小管を健全なものに回復させ、本質的に不透過性の状態とし、小管液の移動および象牙質の神経の損傷をブロックする。栓形成作用は、象牙質を通しての以後の物質エネルギーの伝達および圧力勾配を妨げ、口内細菌または細菌代謝副産物の通過を阻害し、利益をもたらす。

【0009】

ナトリウムまたはカリウムのごとき1価金属イオン、好ましくはカリウムで中和されたホスフェート基を有するリポソーム表面が必須のアニオン性表面を有し、本発明において有効であるが、コリン表面またはイノシトール表面を有するリポソームは鉱物質を誘導しないといういくつかの検討結果が示されている。好ましくは、本発明組成物のリポソームはジオールホスファチジン酸 (diolylphosphatidic acid) (DOPA, Avanti(登録商標) Polar Lipids, Inc.) の塩から調製される。象牙質小管中に浸透し、保持されるためには、リポソーム直径は約2ミクロンよりも大きくなく、好ましくは約0.1ないし1.5ミクロン、最も好ましくは約0.5ミクロンである。それゆえ、好ましい具体例において、本発明は、有効量の鉱物質誘導性リポソームを含み、該リポソームがDOPAのカリウム塩であり、0.5ミクロンよりも大きくない直径を有するものである、過敏性の歯を治療するための歯磨き組成物を提供する。

【0010】

上で説明した小管遮断剤として機能する能力に加えて、本発明のリポソームはさらなる薬剤、詳細には、神経脱感作剤を象牙質小管中にデリバリーし、それより該薬剤を制御された様式で放出する手段を提供する。このことは、本発明の調合物の全体的な効果が、2つの認識された機構により象牙質の過敏症を治療する機能を果たす2つの薬剤の作用により改善されるという点で大きな利点となる。かかる神経脱感作剤は、例えば、硝酸カリウム、重炭酸カリウム、塩化カリウム、クエン酸カリウムおよびシュウ酸カリウムのごときカリウム塩、ならびにカプサイシンおよびオイゲノールのごとき他の歯内神経薬剤、ならびに例えば塩化ストロンチウムのごときストロンチウム塩、塩化カルシウム等のごときある種の他の脱感作剤を包含する。

【0011】

本発明によるリポソームの使用は、米国特許第5735942号および第5891233号に開示されたような当該分野で認識されている生体鉱物質化のための無機治療に優る大きな利点を有する。本発明の組成物はフッ化物に適合し、経済的に有利なことに単層歯磨きチューブ中に調製され、研磨性を有しない。

【0012】

典型的には、本発明の口腔組成物は、歯にブラッシングされる練り歯磨きまたはゲル歯磨きの形態、あるいは洗口剤の形態に処方される。しかしながら、他のデリバリーシステムを用いてもよい。非限定的な例として、本発明の脱感作剤を歯用粉末、歯磨き、洗口剤、ロゼンジ、頬側接着パッチ、口腔スプレー、口腔に付着するコーティング、チューインガム等の中に処方することができる。これらのデリバリー形態は予言的なものなので、より多量または少量のこれらの薬剤を組み合わせることで所望効果を達成してもよい。

【0013】

本発明の歯磨き組成物は、約0.1ないし20重量%、好ましくは約3ないし10重量%の上記リポソームを含有する。5重量%のDOPAリポソームを含有するパスタまたはゲルの形態の歯磨き組成物が本発明では特に好ましい。リポソームは他のリポソーム膜適合性物質中に含まれていてもよく、そのことを用いてリポソームが担持する物質の放出特性を変化させることができる。小管中でのリポソーム生分解速度をコントロールし、リポソーム安定性の他の様相をコントロールするためにリポソームを用いてもよい。

【0014】

本発明の処方、歯のヘルスケア組成物中に典型的に含まれる付加的成分を含んでもよい。適当な成分は、研磨剤、発泡剤、香料、湿潤剤、結合剤、甘味剤および水を包含するが、これらに限らない。本発明の組成物中に用いてもよい研磨剤は、アルミナおよびその水和物、例えば、アルファアルミナ三水和物、マグネシウムトリシリケート、炭酸マ

10

20

30

40

50

グネシウム、アルミノシリケート、例えばカルシンドアルミニウムシリケートおよびアルミニウムシリケート、炭酸カルシウム、ジルコニウムシリケート、ポリメチルメタクリレート、粉末ポリエチレン、シリカキセロゲル、ヒドロゲルならびにアエロゲル等を包含する。また適当な研磨剤は、ピロリン酸カルシウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、オリトリン酸ジカルシウム、粒子状ヒドロキシアパタイト等である。口腔組成物の形態にもよるが、特に組成物が練り歯磨きに処方される場合には、研磨剤は70重量%までの量、好ましくは1ないし70重量%、より好ましくは10ないし70重量%の量である。

#### 【0015】

本発明の組成物における使用が企図される湿潤剤は、グリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコールプロピレングリコール、水素添加され部分的に加水分解された多糖類等を包含する。一般的には、湿潤剤は練り歯磨き処方の80重量%まで、好ましくは5ないし70重量%である。本発明における使用に適した増粘剤は典型的にはシリカであり、約0.1ないし20重量%のレベルで存在してもよい。

#### 【0016】

本発明の組成物中における使用に適した結合剤は、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロース、ならびにキサンタンガム、アイリスモス(Iris moss)およびトラガカントガムを包含する。結合剤は0.01ないし10%の量で存在してもよい。使用に適した甘味剤、例えばサッカリンは約0.1%ないし5%のレベルで存在してもよい。

#### 【0017】

抗う蝕能をデリバリーする上記のフッ化物源は、フッ化ナトリウム、フッ化第1スズ、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化アンモニウム亜鉛、フッ化アンモニウムスズ、フッ化カルシウムおよびフッ化アンモニウムコバルト等のごとき口腔ヘルスケア組成物中に通常使用されるものを包含する。本発明の好ましい組成物はフッ化物源を含む。典型的には、フッ化物イオンは1500ppmまで、好ましくは50ないし1500ppmのレベルであるが、約3000ppmまでのより高いレベルを用いてもよい。

#### 【0018】

セッケン、アニオン性、非イオン性、カチオン性、両親媒性および/または双極イオン性界面活性剤のごとき界面活性剤は15重量%まで、好ましくは0.1ないし15重量%、より好ましくは0.25ないし10重量%の量で存在してもよい。アニオン性および/または非イオン性界面活性剤が最も好ましく、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシン酸ナトリウムおよびドデシルベンゼン硫酸ナトリウムである。適当な香料は、通常には、少量含有され、例えば、0.01ないし約5重量%、特に、0.1%ないし5%含有される。

#### 【0019】

本発明の組成物は抗細菌剤を含んでいてもよく、好ましくははそれを含み、抗細菌剤は、例えば、フェノール性物質およびサリチルアミド類、ならびに亜鉛、銅、銀およびスズイオンのごときある種の金属イオンの源、例えば、塩化亜鉛、塩化銅および塩化スズ、および硝酸銀を包含する。かかる薬剤は、治療薬剤および栄養薬剤を包含する他の機能的薬剤に加えて、本発明のリポソーム自体中に含まれていてもよい。

#### 【0020】

口腔ヘルスケア組成物に適した色素/着色料、すなわち、FD&C Blue #1、FD&C Yellow #10、FD&C Red #40等を本発明の処方に用いてもよい。他の種々の添加してもよい成分を本発明の組成物に含めてもよく、例えば、保存料、ビタミンCおよびEのごときビタミン類、スズ塩、銅塩、ストロンチウム塩およびマグネシウム塩のごとき他の抗プラーク剤を含めてもよい。pH調節剤；グリセロリン酸カルシウム、トリメタリン酸ナトリウムのごとき抗う蝕剤；シリコンポリマー、植物抽出物およびそれらの混合物のごとき抗着色剤を含めてもよい。さらに、ポリマー、特にポリカルボキシレートまたはポリスルホネートのごときアニオン性ポリマー、あるいはカルボキシレ-

10

20

30

40

50

トおよびスルホネートの両部分を含むポリマー、ホスフェートポリマーあるいはポリホスフェートを含めてもよい。

【0021】

上記の種々の物質は口腔ケア組成物、例えば、練り歯磨き、ゲル、洗口剤、ガム、粉末等に適する慣用的成分である。特記しない限り、練り歯磨きという場合にはゲルを包含するものとする。洗口剤の形態、例えば、洗口剤、口腔リンスおよび類似の調合物も同様に処方される。典型的には、かかる調合物は、香料成分、湿潤剤、甘味剤、発泡剤および着色料を含む水/アルコール溶液を含む。洗口剤は0ないし60重量%、好ましくは5ないし30重量%のエタノールを含んでいてもよい。

【0022】

本発明は、有効量の本明細書記載の組成物で歯を処理することを特徴とする象牙質の過敏症の治療方法を提供する。該方法は、約2ミクロンよりも大きくない直径を有するアニオン性リボソームで象牙質小管を遮断、閉塞、あるいは密封することからなる。さらに、本発明の方法は、本発明のリボソームを介して1種またはそれ以上のさらなる治療薬、好ましくは、神経脱感作剤を提供し、神経を脱感作することにより過敏症の治療を行うものである。他の具体例において、少なくとも1の処方およびリボソームは他の機能的薬剤、例えば、栄養剤、抗う蝕剤、抗細菌剤等を含んでいてもよい。

【0023】

長時間にわたり溶解に耐えるように、そして溶解するにもかかわらず一定時間にわたり含有する物質を放出するようにリボソームを処方できることが当該分野において知られている。当該分野で認識されているこれらの処方のいずれもが本発明の範囲内である。かなりの時間にわたり溶解に耐性のあるリボソームは、小管の持続的閉塞を提供することにおいて有益である。同じ理由により、長時間にわたり他の治療薬剤、特に、神経脱感作剤を放出するリボソームは、上記の組み合わせ治療アプローチにおいて有益である。これらの溶解および放出特性を有するリボソームの調製方法は当該分野において知られており、詳述する必要はない。しかしながら、当業者は、リボソームと1種またはそれ以上の治療薬剤のセットを提供する慣用的方法を用いて溶解および/または放出プロファイルが確立されうることを理解するであろう。

【0024】

いずれかの慣用的方法で、例えば、水とゲル化剤を用いてゲルを作成し、ついで、水溶性成分を添加することにより成分を混合することにより本発明の歯磨き組成物を製造してもよい。最後に界面活性剤を添加し、ついで、リボソームを含む疎水性成分を混和しながら添加する。その後、チューブのごとき慣用的な容器に混合物を入れて、慣用的なブラッシング、コーティング、ペインティングあるいは他の直接または間接的な適用方法により歯の表面に適用する。

【0025】

さらに下記の限定的でない実施例を参照して本発明を説明する。

【0026】

実施例1 - 透過係数の評価

脱感作剤としてのリボソームの脱感作特性を試験するために、米国特許第5589159号に記載された方法を用いてこれらの物質を含むいくつかの経口組成物を試験した。この方法において、冶金されたノコギリを用いて、う蝕および修復のないインタクトなヒト臼歯を歯の長軸に対して垂直に切片化して、厚さ約0.4ないし0.6mmの薄い切片または円板を得る。象牙質を有し、エナメル質のない切片を試験用を選択し、ついで、エチレンジアミン四酢酸溶液でエッチングして汚れた層を除去する。各円板をJ. Dent. Res. 57:187 (1978)に記載されたスプリット-チャンバードデバイス(split-chambered device)中に固定する。該デバイスは、組織培養液の入った加圧液体リザーバーに接続される特別に気密性が高いチャンバーである。加圧窒素および二酸化炭素ガスを用いることにより、液を生理学的pHにすることができる。さらに正確さを期すために、円板をヒト唾液で湿らせて、口腔内条件とほぼ同じにする。該装置は、定規または他の測定装置上に

10

20

30

40

50

固定されたガス毛細管を有している。気泡をガラス毛細管中に注入する。時間の関数としての気泡の置換を測定することにより、象牙質を通しての液体の流れを測定することができる。

#### 【0027】

象牙質円板におけるベースラインの液体流れを測定した後、ナイロンブラシを用いて試験歯磨きを外表面に適用する。一定時間ブラッシングした後、試験材料をすすぎ、適用後の透過係数を測定する。この方法で、種々の試験材料単独あるいは歯磨き系の成分としての能力を、象牙質小管中の液体の流れを妨害することについて試験した。実験材料を用いてブラッシングすることにより誘導された流れの減少%を計算することができる。

#### 【0028】

リポソーム処理直後の流れの減少は、リポソームが小管に浸透し、小管壁に付着し、流れの測定中に洗い出されないことを示す。流れの測定に1 p s iの圧力を用いて象牙質円板を通しての流れを誘導する。1 p s iの圧力は生理学的圧力0.22 p s iの4.55倍である。実験材料が円板外表面に毎日2回適用され、滅菌ヒト唾液と接触させながら37でインキュベーションされる長時間モデルにおける流れの減少は、小管中でリポソームが鉱物質形成を誘導したことを示唆するものであり、そのことは実施例2に示すカルシウム枯渇実験により確認される。説明する試験において0.15% D O P Aリポソームを円板に適用することにより示される流れの減少は約28%であった。上で説明したように曝露を40時間継続した長時間モデルにおいて、減少は62%であった。

#### 【0029】

#### 実施例2 - カルシウム枯渇の評価

本発明のリポソーム組成物のリポソームの鉱物質誘導能を評価するもう1つの方法は、リポソームの誘導による、刺激された細胞外液体(S B F, 生理学的に血漿を代表するイオン組成を有する溶液)からのカルシウム枯渇をモニターすることである。S B F溶液は室温においていくつかの固体無機相に転移可能である。実験を行っている間に、添加リポソームを含むS B F試料は沈殿を形成させるが、リポソーム不含の対照試料は全く透明である。2つの40 m LのS B F試料に0.5 m Lのアニオン性リポソーム0.15%溶液を添加した。処理から48時間後に、リポソームを添加した試料は沈殿を生じ、沈殿は上清と分離した。未処理S B F溶液および上清をカルシウムに関して分析した。最初のS B F溶液および上清は、それぞれ65 p p mおよび44 p p mのカルシウムを含んでいた。0.50 x 10<sup>-8</sup>モルのD O P Aが溶液中に存在した場合、[2 D O P A : 1 カルシウム]複合体が形成されたならば、S B Fの遊離カルシウムは約2.5 x 10<sup>-3</sup> p p mだけ枯渇したであろう。実際のカルシウム枯渇は21 p p mであった。このレベルは、有意な鉱物質形成が起こったことを示す。なぜなら表面だけを想定した場合よりも減価償却が有意に高いからである。

#### 【0030】

実験は、鉱物質がメタ-安定(meta-stable) S B F溶液から誘導され、カルシウムのみから形成されるよりもずっと多くの沈殿が形成されたことを示す。それゆえ、リポソームが有意な鉱物質形成を誘導したこと、40時間の長時間モデルにおいて0.15%リポソームで処理された象牙質円板を通しての流れの減少は象牙質小管における鉱物質形成による可能性があることが示される。長時間モデルにおいて、実験処方を円板に毎日2回適用し、処理と処理の間は37において円板の外表面を滅菌ヒト唾液に曝露する。

#### 【0031】

#### 実施例3 - 脱感作歯磨き

許容された調剤法に従って下記成分を混合することにより本発明の脱感作歯磨きを製造してもよい：

成分：	重量パーセント
水	30.0
硝酸カリウム	5.0

10

20

30

40

50

ケイ酸	12.0
ヒュームドシリカ	1.0
フッ化ナトリウム	0.2
ソルビトール溶液 (70%)	25.8
カルボキシメチルセルロース	2.0
グリセリン	18.0
DOPAリポソーム	5.0
香料、保存料および着色料	1.0
【0032】	

#### 実施例4 - 脱感作洗口剤

10

下記成分を混合することにより本発明の脱感作洗口剤を製造してもよい：

成分：	重量パーセント
水	69.0
硝酸カリウム	5.0
アルコール109プルーフ（グレインアルコール）	10.0
グリセリン	10.0
DOPAリポソーム	1.0
香料、保存料および着色料	1.0
水	添加して100とする

20



---

フロントページの続き

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 ベンジャミン・ディ・フィッツ

アメリカ合衆国 1 1 2 2 5 ニューヨーク州ブルックリン、ラットランド・ロード 1 8 1 番

(72)発明者 ケネス・ジェイ・マーコウィッツ

アメリカ合衆国 0 7 0 2 3 ニュージャージー州ファンウッド、グレンウッド・ロード 5 4 番

審査官 川口 裕美子

(56)参考文献 特開平 0 4 - 2 7 3 8 1 5 ( J P , A )

特開平 1 0 - 0 1 7 4 4 9 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 8/00

A61Q 11/00

BIOSIS/MEDLINE/CAPLUS/EMBASE(STN)