

(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2011-511068

(P2011-511068A)

(43) 公表日 平成23年4月7日(2011.4.7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/44 (2006.01)	A 6 1 K 8/44	4 C 0 8 3
A 6 1 K 8/21 (2006.01)	A 6 1 K 8/21	
A 6 1 K 8/46 (2006.01)	A 6 1 K 8/46	
A 6 1 K 8/84 (2006.01)	A 6 1 K 8/84	
A 6 1 K 8/24 (2006.01)	A 6 1 K 8/24	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-545850 (P2010-545850)	(71) 出願人	590002611
(86) (22) 出願日	平成20年3月28日 (2008.3.28)		コルゲート・パーモリブ・カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成22年8月6日 (2010.8.6)		COLGATE-PALMOLIVE C
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/058715		OMPANY
(87) 国際公開番号	W02009/099455		アメリカ合衆国ニューヨーク州10022
(87) 国際公開日	平成21年8月13日 (2009.8.13)		, ニューヨーク, パーク・アベニュー 3
(31) 優先権主張番号	61/027, 432	(74) 代理人	100140109
(32) 優先日	平成20年2月8日 (2008.2.8)		弁理士 小野 新次郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100089705
(31) 優先権主張番号	61/027, 420		弁理士 社本 一夫
(32) 優先日	平成20年2月8日 (2008.2.8)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 泰
(31) 優先権主張番号	61/027, 431	(74) 代理人	100080137
(32) 優先日	平成20年2月8日 (2008.2.8)		弁理士 千葉 昭男
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔ケア製品ならびにその使用および製造の方法

(57) 【要約】

本発明は、有効量の遊離または塩の型の塩基性アミノ酸を、陰イオン性界面活性剤と一緒に含む口腔ケア組成物に、ならびにその組成物を使用する、および作る方法に関する。

【選択図】無し

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次のものを含む口腔ケア組成物：

- a . 有効量の、遊離または塩の型の塩基性アミノ酸；
- b . 陰イオン性界面活性剤；ならびに
- c . 有効量の抗細菌剤；有効量のフッ化物源；陰イオン性ポリマー；およびそれらの組み合わせから選択される追加の薬剤。

【請求項 2】

塩基性アミノ酸がアルギニンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

塩基性アミノ酸が塩の型であり、アルギニンリン酸、重炭酸アルギニン、およびアルギニン塩酸塩から選択される、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 4】

陰イオン性界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムおよびラウレス硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

陰イオン性界面活性剤が約 0 . 0 1 から約 1 0 重量 % までの量で存在する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

陰イオン性界面活性剤が約 0 . 3 から約 4 . 5 重量 % までの量で存在する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

フッ化ナトリウムおよびモノフルオロリン酸ナトリウムから選択されるフッ化物源を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

さらに抗細菌剤を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

抗細菌剤がトリクロサンである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

さらに陰イオン性ポリマーを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

陰イオン性ポリマーがメチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸のコポリマーである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

次のものを含む歯磨剤である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物：

- a . 有効量の、重炭酸アルギニン、アルギニンリン酸、およびアルギニン塩酸塩から選択される塩基性アミノ酸の塩；
- b . 有効量のトリクロサン；
- c . 有効量の、フッ化ナトリウムおよびモノフルオロリン酸ナトリウムから選択される可溶性フッ化物塩；
- d . ラウリル硫酸ナトリウムおよびラウレス硫酸ナトリウムから選択される陰イオン性界面活性剤。

【請求項 13】

さらにキシリトールを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

シリカおよび炭酸カルシウムから選択される微粒子材料を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

放射性象牙質研磨 (R D A) が約 1 5 0 未満である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

さらに水、研磨剤、界面活性剤、発泡剤、ビタミン類、ポリマー類、酵素類、湿潤剤、増粘剤、抗微生物剤、保存剤、着香剤、着色剤および/またはそれらの組み合わせの内の1種類以上を含む練り歯磨きの型である、請求項1～15のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 17】

次のことのために、それを必要とする対象の口腔に有効量の請求項1～16のいずれか1項に記載の口腔用組成物を適用することを含む方法：

- a . 齲食の形成を低減または抑制する、
- b . 早期のエナメル質の病変を低減、修復または抑制する、
- c . 歯の脱灰を低減または抑制し、再石灰化を促進する、
- d . 歯の過敏性を低減する、
- e . 歯肉炎を低減または抑制する、
- f . 口の中の潰瘍または切り傷の治癒を促進する、
- g . 酸を産生する細菌のレベルを低減する、
- h . アルギニン分解細菌の相対的なレベルを増大させる、
- i . 口腔中での細菌の付着または微生物のバイオフィルムの形成を抑制する、
- j . 糖負荷の後にプラークの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、
- k . プラークの蓄積を低減する、
- l . 口内乾燥を処置する、
- m . 歯を白くする、
- n . 例えば口の組織を経る全身感染の可能性を低減することにより、心血管の健康を含む全身の健康を増進する、
- o . 歯の酸食を低減する、
- p . 歯に齲食原性細菌に対する免疫性を与える、および/または
- q . 歯および口腔を清潔にする。

【請求項 18】

細菌の付着または微生物のバイオフィルムの形成を抑制するための、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

遊離または塩の型の塩基性アミノ酸、および対象の口腔中での細菌の歯の表面への接着を低減するための陰イオン性界面活性剤を含む口腔ケア組成物。

【請求項 20】

塩基性アミノ酸が組成物の総重量の0.1から20重量%までの量で存在する、請求項19に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 21】

塩基性アミノ酸が組成物の総重量の1から10重量%までの量で存在する、請求項19または請求項20に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 22】

塩基性アミノ酸がアルギニンを含む、請求項19～21のいずれか1項に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 23】

さらに抗細菌剤を組成物の総重量の0.01から5重量%までの量で含む、請求項19～22のいずれか1項に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 24】

抗細菌剤が組成物の総重量の0.01から1重量%までの量で存在する、請求項23に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 25】

抗細菌剤がトリクロサンである、請求項19～24のいずれか1項に記載の口腔ケア組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 26】

さらに可溶性フッ化物塩を組成物の総重量の 0.01 から 2 重量%までの量で含む、請求項 19 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 27】

さらにフッ化物イオン源を、組成物の総重量中のフッ化物イオンの重量により 50 ~ 250,000 ppm を提供する量で含む、請求項 19 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 28】

可溶性フッ化物塩またはフッ化物イオン源がフッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウムおよびそれらの混合物から選択される、請求項 26 または請求項 27 に記載の口腔ケア組成物。

10

【請求項 29】

陰イオン性界面活性剤が組成物の総重量の 0.01 から 10 重量%までの量で存在する、請求項 19 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 30】

陰イオン性界面活性剤が組成物の総重量の 0.3 から 4.5 重量%までの量で存在する、請求項 29 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 31】

陰イオン性界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物から選択される、請求項 29 または請求項 30 に記載の口腔ケア組成物。

20

【請求項 32】

請求項 19 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の口腔ケア組成物であって、さらに研磨性物質を含み、研磨性物質が組成物の総重量の少なくとも約 5 重量%を構成する小さい粒子の画分を含み、小さい粒子の画分の粒子が 5 μm 未満の d₅₀ を有する、前記口腔ケア組成物。

【請求項 33】

小さい粒子の画分が組成物の総重量の少なくとも約 20 重量%を構成する、請求項 32 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 34】

研磨性物質が炭酸カルシウム、シリカ、およびそれらの混合物から選択される、請求項 32 または請求項 33 に記載の口腔ケア組成物。

30

【請求項 35】

研磨性物質が組成物の総重量の 15 から 70 重量%までを構成する、請求項 32 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 36】

対象の口腔中での細菌の歯の表面への接着を低減するための陰イオン性界面活性剤を含む口腔ケア組成物中での、遊離または塩の型の塩基性アミノ酸の使用。

【請求項 37】

塩基性アミノ酸が組成物の総重量の 0.1 から 20 重量%までの量で存在する、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 38】

塩基性アミノ酸がアルギニンを含む、請求項 37 に記載の使用。

40

【請求項 39】

陰イオン性界面活性剤が組成物の総重量の 0.01 から 10 重量%までの量で存在する、請求項 36 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 40】

陰イオン性界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物から選択される、請求項 39 に記載の使用。

【請求項 41】

対象の口腔中での細菌の歯の表面への接着の低減における使用のための、陰イオン性界面活性剤を含む医薬の製造のための、遊離または塩の型の塩基性アミノ酸の使用。

50

【請求項 4 2】

対象の口腔中での細菌の歯の表面への接着を低減させる方法であって、口腔を遊離または塩の型の塩基性アミノ酸および陰イオン性界面活性剤を含む口腔ケア組成物で処置することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001] この出願は2008年2月8日に提出された米国No. 61/027,432、2008年2月8日に提出された米国No. 61/027,431および2008年2月8日に提出された米国No. 61/027,420の利益を主張し、その内容を本明細書に援用する。

10

【0002】

[0002] この発明は、遊離または塩の型の塩基性アミノ酸、陰イオン性界面活性剤、任意の追加の薬剤を含む口腔ケア組成物に、ならびにこれらの組成物を用いる、および作る方法に関する。

【背景技術】

【0003】

[0003] アルギニンおよび他の塩基性アミノ酸は口腔ケアにおける使用に関して提案されており、虫歯の形成および歯の過敏との戦いにおいて利益を有すると考えられている。しかし、これらの塩基性アミノ酸を、口腔ケアの利益を有する鉱質、例えばフッ化物およびカルシウムと組み合わせる許容できる長期安定性を有する口腔ケア製品を形成することは、困難であることが証明されている。特に、塩基性アミノ酸はpHを上げ、カルシウムイオンの分離を促進する可能性があり、それはフッ化物イオンと反応して不溶性の沈殿を形成し得る。さらに、より高いpHは刺激を引き起こす可能性を有する。しかし、中性のpHまたは酸性のpHにおいて、重炭酸アルギニン（当技術はそれが好ましいと教える）を利用するシステムは二酸化炭素を放出する可能性があり、それは入れ物が膨らむことおよび破裂することにつながる。さらに、アルギニンは歯の表面により乏しい親和性を有する不溶性のアルギニン-カルシウム錯体を形成する可能性があるため、pHを中性または酸性の状態まで下げることは、配合物の有効性を低減するであろうこと、さらに、pHを下げることは、口の中の齲食原性の乳酸の緩衝に関して配合物が有しているかもしれないあらゆる作用を低減するであろうことが予想されるかもしれない。部分的にはこれらの対処されていない配合の障害のため、および部分的にはアルギニンが当技術において一般にフッ化物にとって同時活性物質(c o - a c t i v e)というよりむしろ代替物である可能性のあるものとして見られてきたため、アルギニンおよびフッ化物の両方を含む口腔ケア製品を作る動機づけがほとんど無かった。抗微生物剤の添加により、さらなる障害が引き起こされる可能性がある。Proclude（登録商標）およびDenclude（登録商標）のような商業的に入手できるアルギニンに基づく練り歯磨きは、例えば、重炭酸アルギニンおよび炭酸カルシウムを含むが、フッ化物もあらゆる抗微生物剤も含まない。

20

30

【0004】

[0004] 同時に、練り歯磨き中における抗微生物剤、例えばトリクロサンの価値は、多くの歯科医に認められている。しかし、これらの薬剤は、有効量を歯および歯肉に送達するのが困難であり、それらの可溶性、送達および歯の上での保持は、配合に依存する。例えば、トリクロサン(5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール)は水にごくわずかしが溶けない。

40

【0005】

[0005] 従って、塩基性アミノ酸、有益な鉱質、例えばフッ化物およびカルシウム、細菌に対する向上した活性、ならびに抗微生物剤の向上した送達を提供する安定な口腔ケア製品の必要性が存在する。

【発明の概要】

【0006】

50

[0006] 驚いたことに、ここで、陰イオン性界面活性剤と組み合わせた塩基性アミノ酸、例えばアルギニンは、細菌の付着およびバイオフィルムの形成を低減すること、加えて、トリクロサンのような抗細菌剤の可溶性、送達、保持および抗細菌の有効性を劇的に増進させることができることを見出した。

【0007】

[0007] 従って、本発明は、プラークの蓄積の抑制または低減、酸を産生する（齲食原性）細菌のレベルの低減、歯の再石灰化、および歯肉炎の抑制または低減において有効である、口腔ケア組成物および同じものを用いる方法を含む。本発明は、口腔を清潔にする、および口の健康および/または心血管の健康を含む全身の健康を、例えば口の組織を経る全身感染の可能性を低減することにより促進する向上した方法を提供するための組成物および方法も含む。

10

【0008】

[0008] 従って、本発明は次のものを含む口腔ケア組成物（本発明の組成物）、例えば歯磨剤を含む：

i . 有効量の遊離または塩の型の塩基性アミノ酸、例えばアルギニン；
 i i . 有効量の陰イオン性界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム；ならびに次のものの内の1種類以上から選択される追加の薬剤：抗細菌剤、例えばハロゲン化ジフェニルエーテル、例えばトリクロサン；有効量のフッ化物源、例えば可溶性フッ化物塩；および/または陰イオン性ポリマー、例えば、メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸のコポリマー（PVM/MA）。従って、本発明は1態様において、アルギニン塩、例えばアルギニン塩酸塩、アルギニンリン酸または重炭酸アルギニン；トリクロサン；陰イオン性界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム；可溶性フッ化物塩、例えばモノフルオロリン酸ナトリウムまたはフッ化ナトリウムを含む練り歯磨きを含む。

20

【0009】

[0009] 1態様において、本発明は、さらに微粒子を含む本発明の組成物（組成物1.1）を含み、その組成物は約200より小さい、例えば約160より小さい、例えば約40~約140のRDAを有し、例えば約5マイクロメートルより小さいd50を有する少なくとも約5%、例えば少なくとも20%の微粒子、例えば約3~約4マイクロメートルのd50を有するシリカまたは約0.5~約3マイクロメートルのd50を有する沈降炭酸カルシウムを含む。

30

【0010】

[0010] 特定の態様において、本発明の組成物は、水、研磨剤、界面活性剤、発泡剤、ビタミン類、ポリマー類、酵素類、湿潤剤、増粘剤、抗微生物剤、保存剤、着香剤、着色剤および/またはそれらの組み合わせの内の1種類以上から選択される追加の成分を含む歯磨剤の型である。

【0011】

[0011] 特定の理論に縛られることを意図すること無く、アルギニンの有益な作用における重要な因子は、アルギニンおよび他の塩基性アミノ酸が、齲食原性ではなく歯の上の、および口腔中での位置に関して*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、例えば*S. サンゲイス* (*S. sanguis*) により代謝され得ることであると仮定されている。アルギニン分解 (*arginolytic*) 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。本発明の組成物の規則的な使用は、時間が経てば、アルギニン分解細菌の相対的な増加および齲食原性細菌の相対的な減少につながり、結果としてより高いプラークのpHをもたらし、事実上歯に齲食原性細菌およびそれらの有害な作用に対して免疫を与えるであろうと考えられる。このpHを上げる作用は、再石灰化の促進および歯のエナメル質の増強において、フッ化物の作用から機構的に独立し、それと相補的であることができると考えられる。

40

50

【 0 0 1 2 】

【0012】 しかし、正確な機構と関わり無く、驚いたことに、本発明の特定の態様に従う口腔ケア製品におけるフッ化物および塩基性アミノ酸、例えばアルギニンの組み合わせは、再石灰化の促進、前齲食 (pre-carious) 病変の修復、および口の健康の増進において、有効量のどちらかの化合物を別々に含む組成物を用いて観察することができるものを越える、およびそれと質的に異なる予期しない利益をもたらすことが分かった。さらに、この作用は小さい粒子の研磨剤の添加によりさらに増進することができることが分かっており、それは象牙質中の微細管を埋めるのを助ける働きをしている可能性がある。

【 0 0 1 3 】

【0013】 驚いたことに、陰イオン性界面活性剤と組み合わせた塩基性アミノ酸の存在は、歯の表面への細菌の接着を低減することも分かった。

【0014】 この発明に特に関連して、陰イオン性界面活性剤と一緒に塩基性アミノ酸は有効薬剤、例えば抗微生物剤、例えばトリクロサンの可溶化、放出、送達、沈着、および有効性を実質的に増進する。

【 0 0 1 4 】

【0015】 細菌の接着の低減ならびに抗細菌剤、例えばトリクロサンの向上した送達および保持は、陰イオン性ポリマー、例えばポリカルボキシレート、例えばPVM/MAの存在によりさらに増進される。従って、本発明はさらに、例え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) 例えば定量的光誘導蛍光法 (QLF) または電氣的齲食測定 (ECM) により検出される早期のエナメル質の病変を低減、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) アルギニン分解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) 糖負荷の後にプラークのpHを少なくともpH 5.5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) 口内乾燥を処置する；(xiii) 例えば口の組織を経る全身感染の可能性を低減することにより、心血管の健康を含む全身の健康を増進する、(xiv) 歯の酸食を低減する、および/または(xv) 歯を清潔にし、および/または白くし、口腔を清潔にするための方法を含む。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 5 】

【0016】 従って、本発明は次のものを含む口腔ケア組成物 (組成物 1.0) を含む：

- i. 有効量の、遊離または塩の型の塩基性アミノ酸、例えばアルギニン；
- ii. 陰イオン性界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム；ならびに
- iii. 次のものの内の1種類以上から選択される追加の薬剤：有効量の有効薬剤、例えば抗細菌剤、例えばトリクロサン；有効量のフッ化物源、例えば可溶性フッ化物塩；および/または陰イオン性ポリマー、例えば、メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸のコポリマー；

例えば下記の組成物のいずれか：

- 1.0.1. 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。

【 0 0 1 6 】

- 1.0.2. 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 1.0.1。
- 1.0.3. 塩基性アミノ酸を含むジまたはトリペプチドの塩の型で提供される、前

10

20

30

40

50

記の組成物のいずれか。

【0017】

- 1.0.4. 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。
- 1.0.5. 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。
- 1.0.6. 塩基性アミノ酸が部分的に、または完全に塩の型である、前記の組成物の

いずれか。

【0018】

- 1.0.7. 塩基性アミノ酸がアルギニンリン酸である、組成物1.0.6。
- 1.0.8. 塩基性アミノ酸がアルギニン塩酸塩の型である、組成物1.0.6。
- 1.0.9. 塩基性アミノ酸がアルギニン硫酸である、組成物1.0.6。

10

【0019】

- 1.0.10. 塩基性アミノ酸が重炭酸アルギニンである、組成物1.0.6。
- 1.0.11. 塩基性アミノ酸の塩が、配合物においてインサイチュで、塩基性アミノ酸と酸または酸の塩の中和による形成において形成される、前記の組成物のいずれか。

【0020】

- 1.0.12. フッ化物塩との組み合わせの前に、塩基性アミノ酸の塩が塩基性アミノ酸の中和により形成されてプレミックスを形成する、前記の組成物のいずれか。
- 1.0.13. 塩基性アミノ酸の重量を遊離塩基の型として計算して、塩基性アミノ酸が、組成物の総重量の約0.1~約20%、例えば約1重量%~約10重量%、例えば約3%~約10%に相当する量で存在する、前記の組成物のいずれか。

20

【0021】

- 1.0.14. 塩基性アミノ酸が組成物の総重量の約7.5重量%の量で存在する、組成物1.0.11。
- 1.0.15. 塩基性アミノ酸が組成物の総重量の約5重量%の量で存在する、組成物1.0.11。

【0022】

- 1.0.16. 塩基性アミノ酸が組成物の総重量の約3.75重量%の量で存在する、組成物1.0.11。
- 1.0.17. 塩基性アミノ酸が組成物の総重量の約1.5重量%の量で存在する、組成物1.0.11。

30

【0023】

- 1.0.18. フッ化物塩がフッ化スズ、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(例えば、N'-オクタデシルトリメチレンジアミン-N, N, N'-トリス(2-エタノール)-ジヒドロフルオリド)、フッ化アンモニウム、フッ化チタン、ヘキサフルオロサルフェート、およびそれらの組み合わせである、前記の組成物のいずれか。

【0024】

- 1.0.19. フッ化物塩がフルオロホスフェートである、前記の組成物のいずれか。
- 1.0.20. フッ化物塩がモノフルオロリン酸ナトリウムである、前記の組成物のいずれか。

40

【0025】

- 1.0.21. フッ化物塩がフッ化ナトリウムである、前記の組成物のいずれか。
- 1.0.22. フッ化物塩が組成物の総重量の約0.01重量%~約2重量%の量で存在する、前記の組成物のいずれか。

【0026】

- 1.0.23. フッ化物塩がフッ化物イオンを組成物の総重量の約0.1~約0.2重量%の量で提供する、前記の組成物のいずれか。
- 1.0.24. 可溶性のフッ化物塩がフッ化物イオンを約50から約25,000ppm

50

ppmまでの量で提供する、前記の組成物のいずれか。

【0027】

1.0.25. 100～約250ppmの利用可能なフッ化物イオンを有するマウスウォッシュ(mouthwash)である、前記の組成物のいずれか。

1.0.26. 約750～約2000ppmの利用可能なフッ化物イオンを有する歯磨剤である、前記の組成物のいずれか。

【0028】

1.0.27. 組成物が約750～約2000ppmのフッ化物イオンを含む、前記の組成物のいずれか。

1.0.28. 組成物が約1000～約1500ppmのフッ化物イオンを含む、前記の組成物のいずれか。

10

【0029】

1.0.29. 組成物が約1450ppmのフッ化物イオンを含む、前記の組成物のいずれか。

1.0.30. pHが約6～約9、例えば、約6.5～約7.4または約7.5～約9である、前記の組成物のいずれか。

【0030】

1.0.31. pHが約6.5～約7.4である、前記の組成物のいずれか。

1.0.32. pHが約6.8～約7.2である、前記の組成物のいずれか。

1.0.33. pHがおおよそ中性である、前記の組成物のいずれか。

20

【0031】

1.0.34. さらに研磨剤または微粒子を含む、前記の組成物のいずれか。

1.0.35. 研磨剤または微粒子が、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム(例えば、リン酸二カルシウム二水和物)、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム(例えば、沈降炭酸カルシウム)、シリカ(例えば、水和シリカ)、酸化鉄、ヒドロキシアパタイト、酸化アルミニウム、パーライト、プラスチック粒子、例えば、ポリエチレン、およびそれらの組み合わせから選択される、直前に記載した組成物。

【0032】

1.0.36. 研磨剤または微粒子が、リン酸カルシウム(例えば、リン酸二カルシウム二水和物)、硫酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、シリカ(例えば、水和シリカ)、およびそれらの組み合わせから選択される、直前に記載した組成物。

30

【0033】

1.0.37. 研磨剤を組成物の総重量の約15重量%～約70重量%の量で含む、前記の組成物のいずれか。

1.0.38. 約5マイクロメートル未満のd50を有する少なくとも約5%の小さい粒子の研磨剤の画分を含む、前記の組成物のいずれか。

【0034】

1.0.39. 150未満、例えば約40～約140のRDAを有する、前記の組成物のいずれか。

1.0.40. さらに抗歯石剤(anti-calculus agent)を含む、前記の組成物のいずれか。

40

【0035】

1.0.41. さらに抗歯石剤を含み、それが例えばナトリウム塩の型である、ポリホスフェート、例えばピロホスフェート、トリポリホスフェート、またはヘキサメタホスフェートである、前記の組成物のいずれか。

【0036】

1.0.42. 陰イオン性界面活性剤が次のものから選択される、前記の組成物のいずれか：

a. 高級脂肪酸モノグリセリドモノサルフェートの水溶性の塩類(例えば、水素化ヤシ油脂肪酸の一硫化(monosulfated)モノグリセリドのナトリウム塩、例え

50

ばナトリウム N - メチル N - ココイルタウレート (sodium N - methyl N - cocoyl taurate)、ナトリウム ココモ - グリセリドサルフェート (sodium cocomo - glyceride sulfate)、

b . 高級アルキルサルフェート、例えばラウリル硫酸ナトリウム、

c . 高級アルキル - エーテルサルフェート、例えば式 $\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_m \text{CH}_2 (\text{OCH}_2 \text{CH}_2)_n \text{OSO}_3 \text{X}$ のもの、ここで、m は 6 ~ 16、例えば 10 であり、n は 1 ~ 6、例えば 2、3 または 4 であり、X は Na または K である (例えばナトリウム ラウレス - 2 サルフェート $(\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_{10} \text{CH}_2 (\text{OCH}_2 \text{CH}_2)_2 \text{OSO}_3 \text{Na})$)、

d . 高級アルキルアリアルスルホネート (例えば、ナトリウム ドデシルベンゼンスルホネート (ナトリウム ラウリルベンゼンスルホネート))、

e . 高級アルキルスルホアセテート (例えば、ナトリウム ラウリルスルホアセテート (ドデシルナトリウム スルホアセテート)、1, 2 ジヒドロキシプロパンスルホネートの高級脂肪酸エステル、スルホコラウレート (sulfocolaurate) (N - 2 - エチルラウレート カリウム スルホアセトアミド) およびナトリウム ラウリルサルコシネート)、

f . ならびにそれらの混合物。

【0037】

“高級アルキル”により、例えば C_{6-30} アルキルを意味する。特定の態様において、陰イオン性界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムおよびナトリウム エーテルラウリルサルフェートから選択される。

【0038】

1.0.43 . 陰イオン性界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウム エーテルラウリルサルフェート、およびそれらの混合物から選択される、前記の組成物のいずれか。

【0039】

1.0.44 . 陰イオン性界面活性剤が約 0.3 重量% から約 4.5 重量% の量で存在する、前記の組成物のいずれか。

1.0.45 . 加えて陽イオン性、双性イオン性、および非イオン性界面活性剤、ならびにそれらの混合物から選択される界面活性剤を含む、前記の組成物のいずれか。

【0040】

1.0.46 . さらに少なくとも 1 種類の湿潤剤を含む、前記の組成物のいずれか。

1.0.47 . さらにグリセリン、ソルビトールおよびそれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 種類の湿潤剤を含む、前記の組成物のいずれか。

【0041】

1.0.48 . さらにキシリトールを含む、前記の組成物のいずれか。

1.0.49 . さらに少なくとも 1 種類のポリマーを含む、前記の組成物のいずれか。

【0042】

1.0.50 . さらにポリエチレングリコール類、ポリビニルメチルエーテルマレイン酸コポリマー類、多糖類 (例えば、セルロース誘導体、例えばカルボキシメチルセルロース、または多糖ゴム類、例えばキサンタンガムもしくはカラギーナンガム)、およびそれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 種類のポリマーを含む、前記の組成物のいずれか。

【0043】

1.0.51 . さらにゴムの細片または断片を含む、前記の組成物のいずれか。

1.0.52 . さらに着香剤、芳香剤および/または着色剤を含む、前記の組成物のいずれか。

【0044】

1.0.53 . さらに水を含む、前記の組成物のいずれか。

10

20

30

40

50

1.0.54. さらに次のものから選択される抗細菌剤を含む、前記の組成物のいずれか：ハロゲン化ジフェニルエーテル（例えばトリクロサン）、草の抽出物および精油（例えば、ローズマリーの抽出物、茶の抽出物、マグノリアの抽出物、チモール、メントール、ユーカリプトール（*eucalyptol*）、ゲラニオール、カルバクロール、シトラール、ヒノキトール（*hinokitol*）、カテコール、サリチル酸メチル、没食子酸エピガロカテキン、エピガロカテキン、没食子酸、ミスワク（*miswak*）の抽出物、シーバックソーン（*sea-buckthorn*）の抽出物）、ビスグアニド系防腐剤（*bisguanide antiseptics*）（例えば、クロールヘキシジン、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（CPC）、塩化ベンザルコニウム、塩化テトラデシルピリジニウム（TPC）、塩化N-テトラデシル-4-エチルピリジニウム（TDEPC））、フェノール系防腐剤、ヘキセチジン、オクテニジン、サンギナリン、ポビドンヨード、デルモピノール（*dellmopinol*）、サリフルオル（*sali fluor*）、金属イオン（例えば、亜鉛塩類、例えばクエン酸亜鉛、スズ塩類、銅塩類、鉄塩類）、サンギナリン（*sanguinarine*）、プロポリスおよび酸素化剤（例えば過酸化水素、緩衝したペルオキシホウ酸ナトリウムまたはペルオキシ炭酸ナトリウム）、フタル酸およびその塩類、モノパーサル酸（*monoperthalic acid*）ならびにその塩類およびエステル類、アスコルビルステアレート、オレオイルサルコシン（*oleoyl sarcosine*）、アルキル硫酸塩、スルホコハク酸ジオクチル、サリチルアニリド、臭化ドミフェン、デルモピノール、オクタピノール（*octapinol*）および他のペペリジノ誘導体、ナイシン製剤（*nicin preparations*）、亜塩素酸塩類；ならびに前記のものの中のいずれかの混合物。

10

20

30

40

50

【0045】

1.0.55. さらに抗炎症化合物、例えばマトリックスメタロプロテイナーゼ類（MMP's）、シクロオキシゲナーゼ類（COX）、PGE₂、インターロイキン1（IL-1）、IL-1変換酵素（ICE）、トランスフォーミング増殖因子1（TGF-1）、誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）、ヒアルロニダーゼ、カテプシン類、核内因子カッパB（NF-B）、およびIL-1受容体関連キナーゼ（IRAK）から選択される受容体の炎症性因子の中の少なくとも1種類の阻害剤、例えばアスピリン、ケトロラック（*ketorolac*）、フルルピプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、アスピリン、ケトプロフェン、ピロキシカム、メクロフェナム酸（*meclofenamic acid*）、ノルジヒドログアイアレチン酸（*nordihydroguaiaretic acid*）、およびそれらの混合物から選択されるものを含む、前記の組成物のいずれか。

【0046】

1.0.56. さらに、例えば補酵素Q10、PQQ、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンA、アネトール-ジチオチオン（*dithiothione*）、およびそれらの混合物からなるグループから選択される抗酸化剤を含む、前記の組成物のいずれか。

【0047】

1.0.57. 抗細菌物質が可溶性に乏しい、例えばトリクロサンよりも可溶性が大きい、前記の組成物のいずれか。

1.0.58. さらにトリクロサンを含む、前記の組成物のいずれか。

【0048】

1.0.59. さらにトリクロサンおよびキシリトールを含む、前記の組成物のいずれか。

1.0.60. さらにトリクロサン、キシリトールおよび沈降炭酸カルシウムを含む、前記の組成物のいずれか。

【0049】

1.0.61. さらにトリクロサンおよびZn²⁺イオン源（例えばクエン酸亜鉛）を含む、前記の組成物のいずれか。

1.0.62. さらに抗細菌剤を組成物の総重量の約0.01~約5重量%の量で含む、前記の組成物のいずれか。

【0050】

1.0.63. さらにトリクロサンを組成物の総重量の約0.01~約1重量%の量で含む、前記の組成物のいずれか。

1.0.64. さらにトリクロサンを組成物の総重量の約0.3%の量で含む、前記の組成物のいずれか。

【0051】

1.0.65. さらにトリクロサンおよび Zn^{2+} イオン源、例えばクエン酸亜鉛を含む、前記の組成物のいずれか。

10

1.0.66. さらに増白剤を含む、前記の組成物のいずれか。

【0052】

1.0.67. さらにペルオキシド類、金属亜塩素酸塩、ペルボレート類、ペルカーボネート類、過酸類、ヒポクロリット類、およびそれらの組み合わせからなるグループから選択される増白有効物質から選択される増白剤を含む、前記の組成物のいずれか。

【0053】

1.0.68. さらに過酸化水素または過酸化水素源、例えば過酸化尿素もしくはペルオキシド塩もしくは複合体（例えば、ペルオキシリン酸、ペルオキシ炭酸、過ホウ酸、ペルオキシケイ酸、または過硫酸塩類；例えばペルオキシリン酸カルシウム、過ホウ酸ナトリウム、ナトリウムカーボネートペルオキシド、ペルオキシリン酸ナトリウム、および過硫酸カリウム）、もしくは過酸化水素ポリマー複合体、例えば過酸化水素-ポリビニルピロリドンポリマー複合体を含む、前記の組成物のいずれか。

20

【0054】

1.0.69. さらに細菌の接着を妨げる、または防ぐ薬剤、例えばソルビトールまたはキトサンを含む、前記の組成物のいずれか。

1.0.70. さらに(i)カルシウム-ガラス複合体、例えばカルシウムナトリウムホスホシリケート類、および(ii)カルシウム-タンパク質複合体、例えばカゼインホスホペプチド-非晶質リン酸カルシウムから選択される、カルシウム源およびホスフェート源を含む、前記の組成物のいずれか。

【0055】

1.0.71. さらに例えば硫酸カルシウム、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、酢酸カルシウム、乳酸カルシウム、およびそれらの混合物から選択される可溶性カルシウム塩を含む、前記の組成物のいずれか。

30

【0056】

1.0.72. さらに生理的に許容できるカリウム塩、例えば硝酸カリウムまたは塩化カリウムを、象牙質の過敏を低減するのに有効な量で含む、前記の組成物のいずれか。

1.0.73. さらに約0.1%から約7.5%までの生理的に許容できるカリウム塩、例えば硝酸カリウムおよび/または塩化カリウムを含む、前記の組成物のいずれか。

【0057】

1.0.74. アルギニン塩、例えばアルギニン塩酸塩、アルギニンリン酸または重炭酸アルギニン；トリクロサン；陰イオン性界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム；および可溶性フッ化物塩、例えばモノフルオロリン酸ナトリウムまたはフッ化ナトリウムを含む練り歯磨きである、前記の組成物のいずれか。

40

【0058】

1.0.75. 例えばブラッシングでの口腔への適用の際に、(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)または電氣的齲食測定(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)アルギニン分解

50

細菌の相対的なレベルを増大させる、(i x) 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) 糖負荷の後にプラークの pH を少なくとも pH 5 . 5 のレベルに上げる、および/または維持する、(x i) プラークの蓄積を低減する、(x i i) 口内乾燥を処置、緩和または低減する；(x i i i) 歯および口腔を清潔にする、(x i v) 酸食を低減する、(x v) 歯を白くする、(x v i) 歯に齲食原性細菌に対する免疫性を与える；および/または(x v i i) 例えば口の組織を経る全身感染の可能性を低減することにより、心血管の健康を含む全身の健康を促進するのに有効な、前記の組成物のいずれか。

【 0 0 5 9 】

1 . 0 . 7 6 . 前記の組成物のいずれかにおいて述べた成分を組み合わせることにより得られた、または得ることができる組成物。

1 . 0 . 7 7 . マウスリンス (m o u t h r i n s e) 、練り歯磨き、歯磨きゲル (t o o t h g e l) 、歯磨き粉、非研磨性ゲル、ムース、泡状物質、マウスプレー、ロゼンジ、口腔用錠剤、歯科用具、およびペットケア製品から選択される型である、前記の組成物のいずれか。

【 0 0 6 0 】

1 . 0 . 7 8 . 組成物が練り歯磨きである、前記の組成物のいずれか。

1 . 0 . 7 9 . 組成物が場合によりさらに水、研磨剤、界面活性剤、発泡剤、ビタミン類、ポリマー類、酵素類、湿潤剤、増粘剤、抗微生物剤、保存剤、着香剤、着色剤および/またはそれらの組み合わせの内の 1 種類以上の内の 1 種類以上を含む練り歯磨きである、前記の組成物のいずれか。

【 0 0 6 1 】

1 . 0 . 8 0 . 組成物がマウスウォッシュである、前記の組成物 1 . 0 ~ 1 . 0 . 7 8 のいずれか。

1 . 0 . 8 1 . 組成物がさらにブレスフレッシュナー (b r e a t h f r e s h e n e r) 、芳香剤または着香剤を含む、前記の組成物のいずれか。

【 0 0 6 2 】

[0017] 別の態様において、本発明は、次のものを含む、例えば前記の組成物 1 . 0 ~ 1 . 0 . 8 1 のいずれかに従う本発明の組成物 (組成物 1 . 1) を含む：

i . 有効量の塩基性アミノ酸の塩；

i i . 有効量の可溶性フッ化物塩；

i i i . 陰イオン性界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム；

i v . 陰イオン性ポリマー、例えば、メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸のコポリマー；ならびに

v . 抗細菌剤、例えばトリクロサン。

【 0 0 6 3 】

[0018] 別の態様において、本発明は、次のものを含む、例えば前記の組成物 1 . 0 ~ 1 . 0 . 8 1 のいずれかに従う本発明の組成物 (組成物 1 . 2) を含む：

i . 有効量の塩基性アミノ酸の塩；

i i . 抗細菌剤、例えばトリクロサン；

i i i . 有効量の可溶性フッ化物塩；および

i v . 組成物が約 1 6 0 より小さい、例えば約 4 0 ~ 約 1 4 0 の R D A を有し、例えば約 5 マイクロメートルより小さい d 5 0 を有する少なくとも約 5 % 、例えば少なくとも約 2 0 % の研磨剤、例えば約 3 ~ 約 4 マイクロメートルの d 5 0 を有するシリカを含むような、小さい粒子の研磨剤。

【 0 0 6 4 】

[0019] 別の態様において、本発明は、それを必要とする対象の口腔に、有効量の、組成物 1 . 0 、 1 . 1 、または 1 . 2 の下の態様のいずれかの口腔用組成物を適用することを含む、口の健康を向上させるための方法 (方法 2) 、例えば次のことのための方法を含む：

10

20

30

40

50

- 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 (Q L F) または電気的齲食測定 (E C M) により検出される早期のエナメル質の病変を低減、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 . アルギニン分解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 . 糖負荷の後にプラークの pH を少なくとも約 pH 5 . 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 . 口内乾燥を処置する、
- xiii . 例えば口の組織を経る全身感染の可能性を低減することにより、心血管の健康を含む全身の健康を増進する、
- xiv . 歯を白くする、
- xv . 歯の酸食を低減する、
- xvi . 歯に齲食原性細菌に対する免疫性を与える、および / または
- xvii . 歯および口腔を清潔にする。

10

20

【 0 0 6 5 】

[0020] 本発明はさらに、例えば方法 2 において述べた適用のいずれかにおける使用のための本発明の組成物の製造におけるアルギニンの使用を含む。

[0021] 本発明はさらに、遊離または塩の型の塩基性アミノ酸、および対象の口腔中の細菌の歯の表面への接着を低減するための陰イオン性界面活性剤を含む口腔ケア組成物を提供する。

【 0 0 6 6 】

[0022] 本発明はさらに、対象の口腔中での細菌の歯の表面への接着を低減するための陰イオン性界面活性剤を含む口腔ケア組成物中での遊離または塩の型の塩基性アミノ酸の使用を提供する。

30

【 0 0 6 7 】

[0023] 本発明はさらに、遊離または塩の型の塩基性アミノ酸の、対象の口腔中での細菌の歯の表面への接着の低減における使用のための陰イオン性界面活性剤を含む医薬の製造のための使用を提供する。

【 0 0 6 8 】

[0024] 本発明はさらに、対象の口腔中での細菌の歯の表面への接着を低減する方法を提供し、その方法は口腔を遊離または塩の型の塩基性アミノ酸および陰イオン性界面活性剤を含む口腔ケア組成物で処置することを含む。

【 0 0 6 9 】

[0025] 従って、口腔ケア技術の当業者は、低減した細菌の歯への接着の驚くべき技術的効果および利点は、本発明の 1 個以上の観点に従う口腔ケア組成物、例えば歯磨剤の配合および使用の結果もたらされ得るものであることが分かることができ、それは有効な構成要素または成分の組み合わせ、および好ましくは組成物内のそれらのそれぞれの量の規定に向けられている。

40

【 0 0 7 0 】

[0026] 有効成分のレベルは、送達システムおよび個別の有効物質の性質に基づいて異なるであろう。例えば、塩基性アミノ酸は、例えば約 0 . 1 から約 2 0 重量 % まで (遊離塩基の重量として表した)、例えばマウスリンスに関して約 0 . 1 から約 3 重量 % まで、消費者用練り歯磨きに関して約 1 から約 1 0 重量 % まで、または専門用、もしくは処方薬の処置製品に関して約 7 から約 2 0 重量 % までのレベルで存在してよい。フッ化物は

50

、例えば約 25 ~ 約 25,000 ppm、例えばマウスリンスに関して約 25 ~ 約 250 ppm、消費者用練り歯磨きに関して約 750 ~ 約 2,000 ppm、または専門用、もしくは処方薬の処置製品に関して約 2,000 ~ 約 25,000 ppm のレベルで存在している。抗細菌物質のレベルは同様に異なり、練り歯磨きにおいて用いられるレベルは例えばマウスリンスにおいて用いられるレベルよりも約 5 ~ 約 15 倍高いであろう。例えば、トリクロサンマウスリンスは例えば約 0.03 重量%のトリクロサンを含んでいてよく、一方トリクロサン練り歯磨きは例えば約 0.3 重量%のトリクロサンを含んでいてよい。

【0071】

塩基性アミノ酸

[0027] 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。

【0072】

[0028] 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、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、およびオルニチンから選択される。

【0073】

[0029] 特定の態様において、塩基性アミノ酸はアルギニン、例えば L-アルギニン、またはその塩である。

[0030] 一部の態様において、塩基性アミノ酸はアルギニンデイミナーゼ系で生成する少なくとも 1 種類の間体を含む。アルギニンデイミナーゼ系で生成する中間体は、齧食の制御および/または予防のためにプラークの中和を提供するための口腔ケア組成物において有用である可能性がある。アルギニンは天然の塩基性アミノ酸であり、口腔中で見つけることができる。口の中のアルギニンは、特定の歯のプラークの細菌株、例えば *S. サンゲイス* (*S. sanguis*)、*S. ゴルドニ* (*S. gordonii*)、*S. パラサンゲイス* (*S. parasanguis*)、*S. ラッタス* (*S. rattus*)、*S. ミレリ* (*S. milleri*)、*S. アンギノサス* (*S. anginosus*)、*S. フェカリス* (*S. faecalis*)、*A. ネスランディ* (*A. naeslundii*)、*A. オドントリテिकास* (*A. odonolyticus*)、*L. セロピオサス* (*L. cellulosus*)、*L. ブレビス* (*L. brevis*)、*L. ファーメントム* (*L. fermentum*)、*P. ジンジバリス* (*P. gingivalis*)、および *T. デンティコラ* (*T. denticola*) により、それらの生存のために利用されている可能性がある。その生物は、酸産生および耐酸性齧食原性株が糖を使用して有機酸を産生することができる歯の表面付近の領域に存在する可能性のある酸性の環境では、死ぬ可能性がある。従って、これらのアルギニン分解性の株は、生き延びるためにアルギニンをアンモニアに分解してアルカリ性を提供することができ、加えて、プラークを緩衝して齧食原性システムにとって不利な環境を作ることができる。

【0074】

[0031] そのアルギニン分解性生物は、アルギニンを“アルギニンデイミナーゼ系”と呼ばれる内在性の細胞の酵素経路系により異化することができ、それにより経路における中間体が形成される。この経路において、L-アルギニンはアルギニンデイミナーゼにより分解されて L-シトルリンおよびアンモニアとなることができる。次いで L-シトルリンはオルニチントランスカルバミラーゼ (*ornithine transcarbamylase*) により無機ホスフェートの存在下で分解されて L-オルニチンおよびカルバミルリン酸となることができる。次いでカルバメートキナーゼはカルバミルリン酸を分解して別のアンモニア分子および二酸化炭素を形成することができ、そのプロセスで ATP (アデノシン 5'-三リン酸) も形成される。アルギニン分解細菌は ATP を増殖のための

10

20

30

40

50

エネルギー源として用いることができる。従って、利用される際に、アルギニンデイミナーゼ系は2分子のアンモニアを生じることができる。

【0075】

[0032] 一部の態様において、アンモニアは口のブランクのpHの中和を助けて齲食を制御および/または予防することができることが分かっている。

[0033] 本発明の一部の態様の口腔ケア組成物は、アルギニンデイミナーゼ系において生成される中間体を含んでいてよい。その中間体はシトルリン、オルニチン、およびカルバミルリン酸を含んでいてよい。一部の態様において、他のケア組成物はシトルリンを含む。一部の態様において、口腔ケア組成物はオルニチンを含む。一部の態様において、口腔ケア組成物はカルバミルリン酸を含む。他の態様において、口腔ケア組成物はシトルリン、オルニチン、カルバミルリン酸、および/またはアルギニンデイミナーゼ系により生成される他の中間体のいずれかの組み合わせを含む。

10

【0076】

[0034] 口腔ケア組成物は、上記の中間体を有効量で含んでいてよい。一部の態様において、口腔ケア組成物は約1mmol/L~約10mmol/Lの中間体を含む。他の態様において、口腔ケア組成物は約3mmol/L~約7mmol/Lの中間体を含む。他の態様において、口腔ケア組成物は約5mmol/Lの中間体を含む。

【0077】

[0035] 本発明の組成物は口の中での局所的使用を意図しており、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使用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。

20

30

【0078】

[0036] 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20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%、3.75重量%、5重量%、または7.5重量%の量で存在する。

【0079】

[0037] RDA: RDAは研磨性の相対的な尺度である放射性象牙質研磨(radioactive dentin abrasion)の略語である。通常、抜き取ったヒトまたは雌牛の歯を中性子束中で放射能に当て、メタクリル酸メチル(骨のり(bone glue))中に取り付け、エナメル質をはがし、ブラッシング機械の中に入れ、アメリカ歯科医師会(ADA)の標準(参考歯ブラシ、圧力150g、1500ストローク、4対1の水-練り歯磨きスラリー)によりブラッシングする。次いでゆすいだ水の放射活性を測定して記録する。実験の対照のため、試験をピロリン酸カルシウムで作られたADAの参考練り歯磨きを用いて繰り返し、この測定に100の値を与えて相対的な尺度を較正する。

40

【0080】

フッ化物イオン源

[0038] 口腔ケア組成物はさらに1種類以上のフッ化物イオン源、例えば可溶性フッ化物塩類を含んでいてよい。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; Parra

50

n, Jr. への米国特許第 4, 885, 155 号、および W i d d e r への米国特許第 3, 678, 154 号において見つけられる。

【0081】

[0039] 代表的なフッ化物イオン源には、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。

【0082】

[0040] 特定の態様において、本発明の口腔ケア組成物は、フッ化物イオン源またはフッ素を提供する成分を、約 25 ppm ~ 約 25,000 ppm のフッ化物イオン、一般には少なくとも約 500 ppm、例えば 500 ~ 2000 ppm、例えば 1000 ~ 1600 ppm、例えば約 1450 ppm を供給するのに十分な量で含んでいてもよい。フッ化物の適切なレベルは、個々の適用に依存するであろう。例えばマウスウォッシュは通常は 100 ~ 250 ppm のフッ化物を有するであろう。一般的な消費者使用のための練り歯磨きは、通常は 1000 ~ 1500 ppm を有し、小児用練り歯磨きはいくらか少なく有するであろう。専門用のための歯磨剤またはコーティングは、約 5,000 またはさらには約 25,000 ppm ものフッ化物を有することが可能であろう。

【0083】

[0041] フッ化物イオン源は、本発明の組成物に 1 態様において約 0.01 重量% ~ 約 10 重量%、または別の態様において約 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。

【0084】

研磨剤

[0042] 本発明の組成物は、リン酸カルシウム研磨剤、例えばリン酸三カルシウム ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、ヒドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)、リン酸二カルシウム二水和物 ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、本明細書では時々 DiCa1 と呼ばれる)、またはピロリン酸カルシウムを含んでいてよい。あるいは、炭酸カルシウム、および特に沈降炭酸カルシウムを研磨剤として用いてよい。

【0085】

[0043] 組成物は 1 種類以上の追加の研磨剤、例えばシリカ研磨剤、例えば約 20 ミクロンまでの平均粒径を有する沈降シリカ類、例えば J. M. Huber により市場に出されている Zeodent 115 (登録商標) を含んでいてよい。他の有用な研磨剤には、メタリン酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、ケイ酸アルミニウム、か焼アルミナ、ベントナイト (bentonite) または他のシリカを含む (siliceous) 材料、またはそれらの組み合わせも含まれる。

【0086】

[0044] 本明細書において有用であるシリカ研磨剤の研磨材料、および他の研磨剤は、一般に約 0.1 ~ 約 30 ミクロン、約 5 ~ 約 15 ミクロンの範囲の平均の粒径を有する。シリカ研磨剤は、沈降シリカまたはシリカゲル類、例えば共に本明細書に援用する Pader への米国特許第 3, 538, 230 号、および Digulio への米国特許第 3, 862, 307 号において記述されているシリカキセロゲル類からのものであることができる。特定のシリカキセロゲル類は、W. R. Grace & Co. の Davison 化学事業部により、Sylloid (登録商標) の商品名の下で市場に出されている。沈降シリカ材料には、J. M. Huber Corp. により、名称 Zeodent 115 および 119 を有するシリカを含め、Zeodent (登録商標) の商品名の下で市場に出されている沈降シリカ材料が含まれる。これらのシリカ研磨剤は、本明細書に援用する Wason への米国特許第 4, 340, 583 号において記述されている。

10

20

30

40

50

【0087】

[0045] 特定の態様において、本発明に従う口腔ケア組成物の実施において有用である研磨性物質には、約100cc/100gシリカ未満の、および約45cc/100gシリカ～約70cc/100gシリカの範囲の油吸収値(oil absorption value)を有するシリカゲル類および沈降非晶質シリカが含まれる。油吸収値は、ASTM Rub-Out Method D281を用いて測定される。特定の態様において、シリカ類は約3ミクロン～約12ミクロン、および約5～約10ミクロンの平均の粒径を有するコロイド粒子である。

【0088】

[0046] 特定の態様において、研磨性物質は、例えば約5ミクロン未満のd50を有する非常に小さい粒子を大きな割合で含む。例えば、小さい粒子のシリカ(SPS)は約3～約4ミクロンのd50を有し、例えばSorbosil AC43(登録商標)(Ineos)である。その小さい粒子は、過敏症を低減することを目標とした配合物において特に有用である。小さい粒子の構成要素は、第2のより大きな粒子の研磨剤との組み合わせで存在してよい。例えば、特定の態様において、配合物は約3～約8%の小さい粒子の研磨剤、例えば小さい粒子のシリカおよび約10～約45%の一般に用いられる研磨剤を含む。

10

【0089】

[0047] 本発明の実施において特に有用である低い油吸収のシリカ研磨剤は、W.R. Grace & Co.のDavison化学事業部、メリーランド州ボルティモア21203により商品名Sylodent XWA(登録商標)の下で市場に出されている。約29重量%の含水量を有し、直径が平均約7～約10ミクロンであり、油吸収が約70cc/100gシリカ未満であるコロイド状シリカの粒子からなるシリカヒドロゲルであるSylodent 650 XWA(登録商標)は、本発明の実施において有用である低い油吸収のシリカ研磨剤の例である。研磨剤は本発明の口腔ケア組成物中に約10～約60重量%、他の態様において約20～約45重量%、および別の態様において約30～約50重量%の濃度で存在する。

20

【0090】

[0048] 一部の態様において、塩基性アミノ酸は、炭酸カルシウム、特に沈降炭酸カルシウムを研磨剤として含む基礎配合物を有する歯磨組成物の中に組み込まれる。L-アルギニンおよびアルギニン塩類、例えば重炭酸アルギニンは、それ自体が明瞭に苦い味であり、水溶液中において魚のような味を与える可能性もある。従って、L-アルギニンまたはアルギニン塩類を抗齲食の効能および過敏の緩和を与えるのに有効な濃度で、通常は歯磨配合物の総重量に基づいて2から10重量%までの量で口腔ケア製品、例えば歯磨配合物の中に組み込む場合、歯磨配合物の味および口当たりは、L-アルギニンまたはアルギニン塩類を添加しない同じ配合物と比較して悪くなるであろうと予想されていた。

30

【0091】

[0049] しかし、驚いたことに、本発明のこの観点に従って、L-アルギニンまたはアルギニン塩類の炭酸カルシウムを含む基礎歯磨配合物への添加は、歯磨配合物に味および口当たりの特性の有意な増進をもたらす、製品の消費者への全体的な受け入れの増加をもたらすことができることが分かった。

40

【0092】

発泡の量を増大させるための薬剤

[0050] 本発明の口腔ケア組成物は、口腔がブラッシングされた際に生じる泡の量を増大させるための薬剤を含んでいてもよい。

【0093】

[0051] 泡の量を増大させる薬剤の説明的な例には、それに限定されるわけではないがポリオキシエチレン、およびそれに限定されるわけではないがアルギネートポリマー類を含む特定のポリマー類が含まれる。

【0094】

50

[0052] ポリオキシエチレンは、本発明の口腔ケアキャリアー構成要素により発生させられる泡の量および泡の厚さを増大させることができる。ポリオキシエチレンは、一般にポリエチレングリコール(“PEG”)またはポリエチレン酸化物としても知られている。この発明に適したポリオキシエチレン類は、約200,000~約7,000,000の分子量を有するであろう。1態様において、分子量は約600,000~約2,000,000であり、別の態様において、約800,000~約1,000,000であろう。Polyox(登録商標)は、Union Carbideにより生産される高分子量ポリオキシエチレンに関する商品名である。

【0095】

[0053] ポリオキシエチレンは、本発明の口腔ケア組成物の口腔ケアキャリアー構成要素の重量により、約1%~約90%、1態様において約5%~約50%、および別の態様において約10%~約20%の量で存在してよい。口腔ケア組成物中の発泡剤の用量(すなわち1回量)は、約0.01~約0.9重量%、約0.05~約0.5重量%、および別の態様において約0.1~約0.2重量%である。

10

【0096】

界面活性剤

[0054] 本発明は陰イオン性界面活性剤、例えば次のものを含む：

i. 高級脂肪酸モノグリセリドモノサルフェート類の水溶性塩類、例えば水素化ヤシ油脂肪酸類の一硫化モノグリセリドのナトリウム塩、例えばナトリウム N-メチル N-ココイルタウレート、ナトリウム ココモ-グリセリドサルフェート、

20

ii. 高級アルキルサルフェート類、例えばラウリル硫酸ナトリウム、

iii. 高級アルキル-エーテルサルフェート類、例えば式 $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})_n\text{OSO}_3\text{X}$ のもの、ここで、mは6~16、例えば10であり、nは1~6、例えば2、3または4であり、XはNaまたはKであり、例えばナトリウム ラウレス-2サルフェート ($\text{C}_{18}\text{H}_{37}(\text{C}_{12}\text{H}_{25})_2\text{OSO}_3\text{Na}$)。

【0097】

iv. 高級アルキルアールスルホネート類、例えば、ナトリウム ドデシルベンゼンスルホネート(ナトリウム ラウリルベンゼンスルホネート)

v. 高級アルキルスルホアセテート類、例えば、ナトリウム ラウリルスルホアセテート(ドデシルナトリウム スルホアセテート)、1,2-ジヒドロキシプロパンスルホネートの高級脂肪酸エステル類、スルホコラウレート(N-2-エチルラウレート カリウム スルホアセトアミド)およびナトリウム ラウリルサルコシネート。

30

【0098】

“高級アルキル”により、例えば C_{6-30} アルキルを意味する。特定の態様において、陰イオン性界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムおよびナトリウム エーテルラウリルサルフェートから選択される。

【0099】

[0055] 陰イオン性界面活性剤は、有効である、例えば配合物の重量により約0.01%より大きい量で、しかし口の組織を刺激しないであろう濃度、例えば約10%未満で存在し、最適な濃度は個々の配合物および個々の界面活性剤に依存する。例えば、マウスウォッシュのために用いられる濃度は通常は練り歯磨きに関して用いられる濃度のおよそ10分の1である。1態様において、陰イオン性界面活性剤は練り歯磨き中に約0.3重量%から約4.5重量%まで、例えば約1.5%で存在する。

40

【0100】

[0056] 本発明の組成物は場合により、陰イオン性界面活性剤および陰イオン性、陽イオン性、双性イオン性、または非イオン性であってよい他の界面活性剤を含む界面活性剤の混合物を含んでよい。一般に、界面活性剤は、広いpH範囲を通して相当に安定である界面活性剤である。界面活性剤は、例えば本明細書に援用するAgricolaへの米国特許第3,959,458号; Haefeleへの米国特許第3,937,807

50

号；および G i e s k e への米国特許第 4, 0 5 1, 2 3 4 号においてより完全に記述されている。

【 0 1 0 1 】

[0057] 特定の態様において、本明細書において有用な陰イオン性界面活性剤には、アルキル基中に約 1 0 ~ 約 1 8 個の炭素原子を有するアルキルサルフェート類の水溶性塩類および約 1 0 ~ 約 1 8 個の炭素原子を有する脂肪酸のスルホン化モノグリセリド類の水溶性塩類が含まれる。ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウム ラウロイルサルコシネートおよびナトリウム ココナッツ (c o c o n u t) モノグリセリド サルフェート類は、このタイプの陰イオン性界面活性剤の例である。陰イオン性界面活性剤の混合物を利用してもよい。

10

【 0 1 0 2 】

[0058] 別の態様において、本発明において有用な陽イオン性界面活性剤は、約 8 ~ 約 1 8 個の炭素原子を含む 1 本の長いアルキル鎖を有する脂肪族第四級アンモニウム化合物の誘導体として広く定義することができ、例えば塩化ラウリルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化ジイソブチルフェノキシエチルジメチルベンジルアンモニウム、ココナッツ アルキルトリメチルアンモニウム亜硝酸、フッ化セチルピリジニウム、およびそれらの混合物である。

【 0 1 0 3 】

[0059] 説明的な陽イオン性界面活性剤は、本明細書に援用する B r i n e r への米国特許第 3, 5 3 5, 4 2 1 号において記述されている第四級アンモニウムフッ化物である。特定の陽イオン性界面活性剤は、組成物中で殺菌剤としての役目も果たすことができる。

20

【 0 1 0 4 】

[0060] 本発明の組成物において用いることのできる説明的な非イオン性界面活性剤は、アルキレンオキシド基（本質的に親水性である）と本質的に脂肪族またはアルキル芳香族であってよい有機疎水性化合物の縮合により生成される化合物として広く定義することができる。適切な非イオン性界面活性剤の例には、P l u r o n i c s、アルキルフェノール類のポリエチレンオキシド縮合物、エチレンオキシドとプロピレンオキシドおよびエチレンジアミンの反応生成物との縮合に由来する生成物、脂肪族アルコール類のエチレンオキシド縮合物、長鎖第 3 級アミノオキシド類、長鎖第 3 級ホスフィンオキシド類、長鎖ジアルキルスルホキシド類およびそれらの物質の混合物が含まれるが、それらに限定されない。

30

【 0 1 0 5 】

[0061] 特定の態様において、本発明において有用な双性イオン性合成界面活性剤は、脂肪族基が直鎖または分岐鎖であり、脂肪族置換基の 1 個が約 8 ~ 約 1 8 個の炭素原子を含み、1 個が陰イオン性の水可溶化基 (w a t e r - s o l u b i l i z i n g g r o u p)、例えばカルボキシ、スルホネート、サルフェート、ホスフェートまたはホスホネートを含む、脂肪族第四級アンモニウム、ホスホニウム (p h o s p h o m i u m)、およびスルホニウム化合物の誘導体として広く記述することができる。組成物中に含めるのに適した界面活性剤の説明的な例には、アルキル硫酸ナトリウム、ナトリウム ラウロイルサルコシネート、ココアミドプロピルベタイン (c o c o a m i d o p r o p y l b e t a i n e) およびポリソルベート 2 0、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。

40

【 0 1 0 6 】

[0062] 特定の態様において、本発明の組成物はラウリル硫酸ナトリウムを含む。

[0063] 界面活性剤または共存できる界面活性剤の混合物は、本発明の組成物中に、組成物の総重量により約 0 . 1 % ~ 約 5 %、別の態様において約 0 . 3 % ~ 約 3 %、および別の態様において約 0 . 5 % ~ 約 2 % 存在することができる。

【 0 1 0 7 】

着香剤

50

[0064] 本発明の口腔ケア組成物は、着香剤を含んでいてもよい。本発明の実施において用いられる着香剤には、精油および様々な芳香性アルデヒド類、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fras、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。

【0108】

[0065] 着香剤は口腔用組成物中に、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。個々の口腔ケア組成物の用量中における着香剤の用量(すなわち1回量)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。

10

【0109】

キレート化剤

[0066] 本発明の口腔ケア組成物は、場合により、細菌の細胞壁中に見られるカルシウムと錯体を作ることができる1種類以上のキレート化剤を含んでいてもよい。これらのカルシウムの結合は細菌の細胞壁を弱め、細菌の溶菌を増加させる。

【0110】

[0067] 本発明におけるキレート化剤としての使用に適した別のグループの薬剤は、可溶性ピロホスフェート類である。本組成物において用いられるピロリン酸塩類は、アルカリ金属ピロリン酸塩類のいずれかであることができる。特定の態様において、塩類は四アルカリ金属ピロホスフェート、二アルカリ金属二酸ピロホスフェート、三アルカリ金属一酸ピロホスフェート、およびそれらの混合物を含み、ここでアルカリ金属はナトリウムまたはカリウムである。その塩類は、それらの水和および非水和形態の両方において有用である。本組成物において有用な有効量のピロリン酸塩は、一般に少なくとも約1重量%のピロリン酸イオン、約1.5重量%~約6重量%、約3.5重量%~約6重量%のそのイオンを提供するのに十分である。

20

【0111】

ポリマー

[0068] 本発明の口腔ケア組成物は、場合により1種類以上のポリマー、例えばポリエチレングリコール類、ポリビニルメチルエーテルマレイン酸コポリマー類、多糖類(例えば、セルロース誘導体、例えばカルボキシメチルセルロース、または多糖ゴム類、例えばキサンタンガムもしくはカラギーナンガム)を含んでいてもよい。酸性ポリマー類、例えばポリアクリレートゲル類は、それらの遊離酸または部分的にもしくは完全に中和された水溶性アルカリ金属(例えばカリウムおよびナトリウム)もしくはアンモニア塩類の形で提供されてよい。

30

【0112】

[0069] 特に、非陽イオン性抗細菌剤または抗細菌剤、例えばトリクロサンが歯磨組成物のいずれかに含まれる場合、その薬剤の口の表面への送達および保持、ならびにその口の表面上での保持を増進する約0.05から約5%までの薬剤も含まれるのが好ましい。本発明において有用なその薬剤は、米国特許第5,188,821号および5,192,531号において開示されており;合成陰イオン性ポリマー性ポリカルボキシレート類、例えば、無水マレイン酸またはマレイン酸と別の重合可能なエチレン的に(ethylenically)不飽和な単量体の約1:4~約4:1コポリマー類、好ましくは、約30,000~約1,000,000、最も好ましくは約30,000~約800,000の分子量(M.W.)を有するメチルビニルエーテル/無水マレイン酸を含む。これらのコポリマー類は、例えばISP Technologies, Inc.、ニュージャージー州バウンドブルック08805から入手できるGantrez.の例えばAN 139(分子量500,000)、AN 119(分子量250,000)および好ましく

40

50

は S - 97 医薬グレード (Pharmaceutical Grade) (分子量 700, 000) として入手できる。増進剤は、存在する場合、約 0.05 から約 3 重量%までの範囲の量で存在する。

【0113】

[0070] 他の有効なポリマー類には、例えば無水マレイン酸とアクリル酸エチル、ヒドロキシエチルメタクリレート、N - ビニル - 2 - ピロリドン、またはエチレンとの 1 : 1 コポリマー類 (後者は例えば Monsanto EMA No. 1103、分子量 10, 000 および EMA Grade 61 として入手できる)、およびアクリル酸とメチルもしくはヒドロキシエチルメタクリレート、アクリル酸メチルもしくはエチル、イソブチルビニルエーテルまたは N - ビニル - 2 - ピロリドンとの 1 : 1 コポリマー類が含まれる。

10

【0114】

[0071] 一般に、適切なものは、活性化された炭素 - 炭素オレフィン性二重結合および少なくとも 1 個のカルボキシル基を含む、重合したオレフィンの (olefinically) またはエチレン的に不飽和なカルボン酸類、すなわち、それがモノマー分子においてカルボキシル基に関してアルファ - ベータ位に、または末端のメチレン基 (methylene grouping) の一部としてどちらかで存在するため重合において容易に機能するオレフィン性二重結合を含む酸である。その酸の説明的なものは、アクリル、メタクリル、エタクリル (ethacrylic)、アルファ - クロロアクリル、クロトン、ベータ - アクリロキシプロピオン、ソルビン、アルファ - クロロソルビン (alpha-chlorosorbic)、ケイ皮、ベータ - スチリルアクリル、ムコン、イタコン、シトラコン、メサコン、グルタコン、アコニット、アルファ - フェニルアクリル、2 - ベンジルアクリル、2 - シクロヘキシルアクリル、アンゲリカ (angelic)、ウンベル (umbellidic)、フマル、マレイン酸および無水物である。そのカルボキシル性モノマー類と共重合できる他の異なるオレフィン性モノマー類には、酢酸ビニル、塩化ビニル、マレイン酸ジメチルおよび同様のものが含まれる。コポリマー類は、水溶性のために十分なカルボン酸塩基 (carboxylic salt groups) を含む。

20

【0115】

[0072] さらに種類別のポリマー性薬剤には、置換されたアクリルアミド類のホモポリマー類および/または不飽和スルホン酸類のホモポリマー類およびその塩類を含む組成物が含まれ、特にその場合、ポリマーは、本明細書に援用する 1989 年 6 月 27 日の Zahid への米国特許第 4, 842, 847 号において記述されている約 1, 000 ~ 約 2, 000, 000 の分子量を有する 2 - アクリルアミド 2 - メチルプロパンスルホン酸のようなアクリルアミドアルカンスルホン酸類から選択される不飽和スルホン酸類に基づく。

30

【0116】

[0073] 別の有用な種類のポリマー性薬剤には、ポリアミノ酸類、特に、本明細書に援用する Sikes への米国特許第 4, 866, 161 号において開示されているような、ある割合の陰イオン性界面活性アミノ酸、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸およびホスホセリンを含むポリアミノ酸類が含まれる。

40

【0117】

[0074] 口腔ケア組成物の製造において時々、望ましい粘稠度 (consistency) を与えるために、または配合物の性能を安定化する、もしくは増進するために、多少の増粘物質 (thickening material) を添加する必要がある。特定の態様において、増粘剤はカルボキシビニルポリマー類、カラギーナン、ヒドロキシエチルセルロースおよびセルロースエステル類の水溶性塩類、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびナトリウムカルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースである。天然ゴム類、例えばカラヤ (karaya)、アラビアゴム、およびトラガカントゴム (gum tragacanth) も組み込むことができる。組成物の質感をさらに向上

50

させるために、コロイド性ケイ酸アルミニウムマグネシウムまたは微細に分割したシリカを増粘組成物の構成要素として用いることができる。特定の態様において、組成物の総重量により約0.5%~約5.0%の量の増粘剤が用いられる。

【0118】

酵素類

[0075] 本発明の口腔ケア組成物は、場合により1種類以上の酵素を含んでもよい。有用な酵素には、入手可能なプロテアーゼ類、グルカノヒドロラーゼ類、エンドグリコシダーゼ類、アミラーゼ類、ムタナーゼ類、リパーゼ類およびムチナーゼ類またはそれらの共存できる混合物のいずれかが含まれる。特定の態様において、酵素はプロテアーゼ、デキストラナーゼ、エンドグリコシダーゼおよびムタナーゼである。別の態様において、酵素はパイン、エンドグリコシダーゼまたはデキストラナーゼおよびムタナーゼの混合物である。本発明における使用に適した追加の酵素がDringらへの米国特許第5,000,939号；米国特許第4,992,420号；米国特許第4,355,022号；米国特許第4,154,815号；米国特許第4,058,595号；米国特許第3,991,177号；および米国特許第3,696,191号において開示されており、それらを全て本明細書に援用する。本発明におけるいくつかの共存できる酵素の混合物の内の酵素は、1態様において約0.002%~約2%、または別の態様において約0.05%~約1.5%、またはさらに別の態様において約0.1%~約0.5%を構成する。

10

【0119】

水

[0076] 水が本発明の口腔用組成物中に存在していてもよい。市販用の口腔用組成物の製造において用いられる水は、脱イオンされており有機不純物を含まないものであるべきである。水は一般に組成物の残りを構成し、口腔用組成物の重量により約10%~約90%、約20%~約60%、または約10%~約30%を含む。水のこの量には、他の物質と共に、例えばソルビトールまたは本発明のいずれかの構成要素と共に導入される量に加えて添加される遊離水が含まれる。

20

【0120】

湿潤剤

[0077] 口腔用組成物の特定の態様の範囲中では、組成物が空気にさらされて堅くなるのを防ぐために湿潤剤を組み込むのも望ましい。特定の湿潤剤は、歯磨組成物に望ましい甘味または香味を与えることもできる。湿潤剤は、純粋な湿潤剤に基づいて、一般に歯磨組成物の重量により1態様において約15%~約70%、別の態様において約30%~約65%を含む。

30

【0121】

[0078] 適切な湿潤剤には、食用の多価アルコール類、例えばグリセリン、ソルビトール、キシリトール、プロピレングリコール、さらに他のポリオール類およびこれらの湿潤剤の混合物が含まれる。グリセリンおよびソルビトールの混合物は、特定の態様において、本明細書における練り歯磨き組成物の湿潤剤構成要素として用いられてよい。

【0122】

[0079] 上記の構成要素に加えて、この発明の態様は、様々な任意の歯磨剤成分を含むことができ、その一部を下記に記述する。任意の成分には、例えば接着剤、石鹼泡剤(sudsing agent)、着香剤、甘味剤、追加の抗プラーク剤、研磨剤、および着色剤が含まれるが、それらに限定されない。これらおよび他の任意の成分は、Majetiへの米国特許第5,004,597号；Agricolaへの米国特許第3,959,458号およびHaefeleへの米国特許第3,937,807号においてさらに記述されており、全て本明細書に援用する。

40

【0123】

製造の方法

[0080] 本発明の組成物は、口腔ケアの領域において一般的である方法を用いて作ることができる。

50

【0124】

[0081] 1個の説明的な態様において、口腔ケア組成物はアルギニンをゲル相中で酸、例えばリン酸、塩酸またはカルボン酸により中和し、または部分的に中和し、混合してプレミックス1を形成することにより作られる。

【0125】

[0082] 有効物質、例えばビタミン類、CPC、フッ化物、研磨剤、およびあらゆる他の望ましい有効成分をプレミックス1に添加し、混合してプレミックス2を形成する。

[0083] 最終的な製品が練り歯磨きである場合、練り歯磨きの基剤、例えばリン酸二カルシウムまたはシリカをプレミックス2に添加し、混合する。最終的なスラリーで口腔ケア製品を形成する。

10

【0126】

組成物の使用

[0084] 本発明は、その方法の観点において、口腔に安全かつ有効な量の本明細書で記述した組成物を適用することを含む。

【0127】

[0085] 本発明に従う組成物および方法は、修復および再石灰化を促進することにより歯を保護するための、特に、齲食の形成を低減または抑制する、歯の脱灰を低減または抑制して再石灰化を促進する、歯の過敏性を低減する、および例えば定量的光誘導蛍光法(QLF)または電気的齲食測定(ECM)により検出される早期のエナメル質の病変を低減、修復または抑制するための方法に有用である。

20

【0128】

[0086] 定量的光誘導蛍光法は可視光蛍光であり、それは早期の病変を検出し、長期に渡ってその進行または後退を監視することができる。正常な歯は可視光において蛍光を発する；脱灰された歯はそうしない、またはより低い程度でしかそうしない。脱灰の範囲は定量することができ、その進行を監視することができる。歯を自発蛍光させるために青色のレーザー光が用いられる。鉱質の喪失を有する領域はより低い蛍光を有し、健康な歯の表面と比較してより暗く見える。ソフトウェアを用いて、白斑からの蛍光または病変と関係する面積/体積を定量する。一般に、既存の白斑病変を有する対象を参加者として募集する。測定は、本物の歯を用いてインビボで実施される。病変の面積/体積を、臨床試験の開始時に測定する。病変の面積/体積の低減(改善)を、6ヶ月間の製品使用の終了時に測定する。データはしばしば基準線に対するパーセント改善で報告される。

30

【0129】

[0087] 電気的齲食測定は、電気抵抗に基づいて歯の鉱質含有量を測定するために用いられる技法である。電気伝導度測定は、エナメル質の脱灰および酸食の際に露出する流体で満たされた細管が電気を伝導するという事実を利用する。歯が鉱質を失うと、それは多孔度の増大により電流に対してより抵抗が低くなる。従って、患者の歯の伝導度の増大は脱灰を示す可能性がある。一般に、試験は既存の病変を有する歯根表面について実施される。測定は、本物の歯を用いてインビボで実施される。6ヶ月間の処置の前後での電気抵抗の変化を出す。加えて、触覚プローブ(tactile probe)を用いて歯根表面に関する古典的な齲食スコアを出す。硬度を3点尺度で分類する：硬い、革のよう(leathery)、または柔らかい。このタイプの試験において、通常は結果はECM測定に関する電気抵抗(より高い数値がより良い)および触覚プローブスコアに基づく病変の硬度の改善として報告される。

40

【0130】

[0088] 従って、本発明の組成物は、有効量のフッ化物および/またはアルギニンを欠く組成物と比較して、(QLFまたはECMにより測定される)エナメル質の早期の病変を低減するための方法において有用である。

【0131】

[0089] 加えて、本発明の組成物は、口腔中の有害な細菌を低減するための方法、例えば歯肉炎を低減または抑制する、酸を産生する細菌のレベルを低減するための、アルギニ

50

ン分解細菌の相対的なレベルを増大させる、口腔中での微生物のバイオフィルムの形成を抑制する、糖負荷の後のプラークのpHを少なくとも約pH 5.5のレベルに上げる、および/または維持する、プラークの蓄積を低減する、および/または歯および口腔を清潔にするための方法において有用である。

【0132】

[0090] 最後に、口の中のpHを上げること、および病原性細菌を妨害することにより、本発明の組成物は口の中の潰瘍または切り傷の治癒を促進するのに有用である。

[0091] 口の組織は全身感染の入り口であり得るため、口の健康を増進することは全身の健康においても利益を提供する。良好な口の健康は心血管の健康を含む全身の健康と関係している。塩基性アミノ酸、特にアルギニンは、NO合成経路を満たし、そして口の組織における微小循環を増進するための窒素源であり、本発明の組成物および方法は特別の利益を提供する。より酸性でない口の環境を提供することは、胃部不快感 (g a s t r i c d i s t r e s s) を低減する助けにもなり、胃潰瘍と関係するヘリコバクター (H e l i o b a c t e r) にとってより不都合な環境を作り出す。特にアルギニンは特定の免疫細胞の受容体、例えばT細胞受容体の高発現に必要であり、そのためアルギニンは効果的な免疫反応を増進することができる。従って、本発明の組成物および方法は、心血管の健康を含む全身の健康を増進するのに有用である。

10

【0133】

[0092] 本発明に従う組成物および方法は、口および歯のケアのための口腔用組成物、例えば練り歯磨き、透明なペースト、ゲル、マウスリンス、スプレーおよびチューインガムの中に組み込むことができる。

20

【0134】

[0093] 全体において用いられるように、範囲はその範囲内にあるそれぞれおよび全ての値を記述するための略記として用いられる。範囲内のあらゆる値は、範囲の末端として選択することができる。加えて、本明細書において引用される全ての参考文献をそのまま本明細書に援用する。本開示における定義および引用された参考文献の定義において不一致がある場合には、本開示が統制する。配合が記述された場合、実際の配合においてそれが作られ、保管され、使用された際にこれらの成分が互いと反応する可能性があるにも関わらず、当技術で一般的であるようにそれらはそれらの成分に基づいて記述されてよく、その生成物は記述された配合に含まれることを意図していることが理解される。

30

【0135】

[0094] 下記の実施例は、本発明の範囲内の説明的な態様をさらに記述し、実証する。本発明の精神および範囲から逸脱すること無く多くの変形が可能であるため、実施例は説明のためにのみ与えられ、この発明を限定するものとして解釈されるべきでない。本明細書において示し、記述したそれらに加えて、本発明の様々な修正は当業者には明らかであるはずであり、それは添付した特許請求の範囲内に収まることを意図する。

【実施例】

【0136】

実施例 1 - アルギニン配合物における抗細菌物質の利用率および送達

[0095] 市販の練り歯磨き、すなわち (i . a .) : 0.3重量%のトリクロサン、0.243重量%のフッ化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにメチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸のコポリマー (P V M / M A) を含むものを用い、それに0.1%、3%、および5%のL-アルギニン塩酸塩を添加して配合物を調製する (p H 7.0)。

40

【0137】

[0096] 市販の配合物中のL-アルギニンの組み込みは、配合物から利用できる可溶性のトリクロサンの量を、約70% (0%アルギニン) から約80% (1%アルギニン)、85% (3%アルギニン)、および95% (5%アルギニン) へと高める。

【0138】

[0097] 配合物を、インビトロで、概してGaffar, A. et al. American Journal of De

50

ntistry, vol. 3, September 1990に記述されている、練り歯磨きで処理したヒドロキシ
アパタイト (H A P) のディスクへの細菌の24時間の期間を経た付着を測定するために
設計された人工の口のモデルの中で、唾液でコートしたヒドロキシアパタイトのディスク
を歯磨剤のスラリーで処理した後細菌にさらす修正を加えて試験する。30分の時点での
取り込みは対照に関するディスクあたりおおよそ40マイクログラムのトリクロサンから
5%アルギニン配合物に関する約60マイクログラムのトリクロサンに増加し、市販の配
合物中へのL-アルギニンの組み込みはトリクロサンのディスクへの送達を約50%増進
することが示された。24時間後、対照のディスクは、有意に増進していた5%アルギニ
ン配合物に関する約20マイクログラムと比較して、ディスクあたり約10マイクログラ
ムを保持していた。アルギニンの代わりにヒスチジンまたはリシンを用いて類似の結果が
得られた。

10

【0139】

[0098] この増進した送達は配合物の抗細菌作用の増進に直接つながり、対照に対比し
て5%アルギニン配合物を用いるとA. ビスコサス (A . v i s c o s u s) の増殖
の阻害において約15%の統計的に有意な低減がある。

【0140】

実施例2 - アルギニンを含むシリカを基にした配合物における抗細菌物質の送達

[0099] シリカ基剤中に5%アルギニンを含む練り歯磨き配合物を次のように調製する

:

【0141】

20

【表 1】

成分	処方 I	処方 II	処方 III	処方 IV	処方 V	処方 VI	処方 VII	
	Wt%	Wt%	Wt%	Wt%	Wt%	Wt%	Wt%	
L-アルギニン	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	
塩酸	-	-	2.00	2.00	2.00	-	-	
シリカ	21.50	21.50	21.50	23.50	23.50	23.50	23.50	
フッ化ナトリウム	0.243	0.243	0.243	-	-	-	.0243	
グリセリン	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	
ソルビトール	20.85	20.85	20.85	20.85	20.85	20.85	20.85	
プロピレングリコール	0.50	0.50	0.50	-	-	-	2.00	
ピロリン酸四ナトリウム	-	-	-	2.00	2.00	-	2.00	10
乳酸亜鉛二水和物	-	-	-	1.4	-	-	-	
トリポリリン酸ナトリウム	-	-	-	-	3.00	-	-	
ラウリル硫酸ナトリウム	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	-	1.50	
ポロキシマー (Poloxomer) 407 (Pluronic F-127)	-	-	-	-	-	1.01	-	
コカミドプロピルベタイン (30% 溶液)	-	-	-	1.01	1.01	-	1.01	20
ヒドロキシエチルセルロース	-	-	-	1.50	1.50	1.50	-	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.10	1.10	1.10	-	-	-	1.10	
カラギーナン	0.4	0.4	0.4	-	-	-	0.40	
PVM/MA コポリマー	2.00	2.00	2.00	-	-	-	-	
モノフルオロリン酸 (Monofluorophosphate) ナトリウム	-	-	-	0.76	0.76	0.76	-	
香味	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
サッカリンナトリウム	0.30	0.30	0.30	0.50	0.50	0.50	0.50	30
陽イオン性の共存可能なシリカ	-	-	-	-	-	15.00	-	
研磨剤								
TiO2	-	-	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	
スクラコース	-	-	-	0.15	0.15	0.15	-	
50%水酸化ナトリウム溶液	-	1.20	-	0.10	-	-	-	
トリクロサン	-	0.30	-	-	-	-	-	
親油性薬剤								
ポリフェノール類 (Polyphenols)	-	-	-	-	-	-	1.00	40
水(釣り合わせるため)	QS	QS	Qs	QS	QS	QS	QS	

【 0 1 4 2 】

【00100】 トリクロサンの取り込みを、歯磨剤スラリーの、唾液でコートしたヒドロキシアパタイトのディスクへの、37度Cでの一定時間の間の適用により試験する。ディスクをすすいで表面上の過剰な歯磨剤を除去する。次いでディスク上に取り込まれた有効物質を可溶化し、HPLCにより分析する。上記の処方IIに類似の配合を有する市販の練り歯磨き、すなわち(i.a.)、0.3重量%のトリクロサン、0.243重量%のフッ化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにメチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸のコポリマーを含むがアルギニンを含まないものは、陽性対照である。処方IIでの取り込みが58.8であるに対し、この陽性対照はディスクあたり32.7マイクロ

グラムのトリクロサンの取り込みを有する。従って、アルギニンを含む製品は市販の配合物よりも79.8%高い取り込みを有する。

【0143】

[00101] 抗付着試験において、処方II(0.1845の低減)は陽性対照(トリクロサンを含みアルギニンを含まない、0.1809の低減)をわずかな、有意でない差で、および処方1(アルギニンを含みトリクロサンを含まない、0.1556の低減)をより広い差で、共に上回る性能を示す。抗細菌試験において、処方II(0.1980の低減)は陽性対照(0.1789の低減)および処方I(0.1891の低減)を上回る性能を示す。

【0144】

実施例3 - 沈降炭酸カルシウムを含む配合物中の抗細菌物質の送達

[00102] 2%重炭酸アルギニンを含む配合物を、次のように調製する：

処方A

【0145】

【表2】

原料	重量%	
脱イオン水	32.420	
70% ソルビトール	23.000	
カルボキシメチルセルロース	0.940	20
キサントガム	0.210	
サッカリンナトリウム	0.450	
ケイ酸ナトリウム	0.800	
重炭酸ナトリウム	0.500	
重炭酸アルギニン	2.000	
沈降炭酸カルシウム	36.000	
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.760	
香味	1.000	30
トリクロサン	0.300	
ラウリル硫酸ナトリウム	1.620	
合計	100.000	

【0146】

処方B

【0147】

【表 3】

原料	重量 %	
脱イオン水	23.200	
70% ソルビトール	23.000	
キシリトール	2.500	
カルボキシメチルセルロース	0.940	
キサントガム	0.210	
サッカリンナトリウム	0.450	
ケイ酸ナトリウム	0.800	10
重炭酸ナトリウム	0.500	
重炭酸アルギニン	2.000	
沈降炭酸カルシウム	42.000	
モノフルオロリン酸ナトリウム	1.100	
香味	1.000	
トリクロサン	0.300	
ラウリル硫酸ナトリウム	2.000	
合計	100.000	20

【 0 1 4 8 】

処方 C

【 0 1 4 9 】

【表 4】

原料	重量 %	
脱イオン水	34.420	
70% ソルビトール	23.000	
カルボキシメチルセルロース	0.940	30
キサントガム	0.210	
サッカリンナトリウム	0.450	
ケイ酸ナトリウム	0.800	
重炭酸ナトリウム	0.500	
重炭酸アルギニン	0.000	
沈降炭酸カルシウム	36.000	
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.760	
香味	1.000	
トリクロサン	0.300	40
ラウリル硫酸ナトリウム	1.620	
合計	100.000	

【 0 1 5 0 】

前記の実施例において記述した取り込みアッセイにおいて、処方 C（アルギニンを含まない対照）に関して 22.88 マイクログラムであるのに対し、処方 A はディスク上に 57.86 マイクログラムのトリクロサンを示す。

【 0 1 5 1 】

実施例 4 - ラウリル硫酸ナトリウムに加えたアルギニンの、細菌の付着に対する作用

50

[00103] 練り歯磨き配合物を次のように調製する：

表 1：練り歯磨きの組成

【 0 1 5 2 】

【表 5】

成分	Arg + SLS 処方 1	Arg w/o SLS 処方 2	SLS w/o Arg 対照	
グリセリン	22	22	22	
ナトリウム CMC-7MF	1	0.85	1	
ピロリン酸四ナトリウム	0.25	0.25	0.25	
水	18.14	15.3	24.94	10
L-アルギニン	5	5	0	
リン酸	1.8	1.8	0	
ナトリウム MFP	0.76	0.76	0.76	
サッカリンナトリウム	0.2	0.2	0.2	
リン酸二カルシウム				
二水和物	48.76	48.76	48.76	
香味	0.89	0.89	0.89	
ラウリル硫酸ナトリウム	1.2	0	1.2	
ココミドプロピルベタイン	0	1.34	0	20
ポリソルベート 20	0	1.68	0	
Pluronic F127	0	1.17	0	
合計(%)	100	100	100	

【 0 1 5 3 】

アルギニンおよび S L S を両方含む処方 1 は、インビトロで試験した際に有意な抗付着作用を示している。処方 1 をインビトロで、上記の人工の口のモデルの中で、どれだけ多くの細菌が練り歯磨きで処理した H A P ディスクに 2 4 時間の期間を経て付着することができるかを測定するために試験する。結果を、アルギニンを含まない対照の練り歯磨きと比較する。インビトロの試験は、対照の試料と対比して、処方 1 で処理した H P A ディスクに関して接着した細菌の 2 7 % の減少を示す。アルギニンを含み S L S を含まない処方 2 は対照と対比して 1 0 % の減少しか示さず、これは S L S にアルギニンを加える組み合わせが細菌の抗付着の阻害において予期しない利点をもたらすことを示している。処方 1 は、確立された抗付着剤を含む陽性対照の練り歯磨きに類似した結果を示す。

【 0 1 5 4 】

実施例 5 - ラウリル硫酸ナトリウムに加えたアルギニンに加えた P V M / M A の、細菌の付着に対する作用

[00104] アルギニン、ラウリル硫酸ナトリウムならびにメチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸の陰イオン性コポリマー (P V M / M A - G a n t r e z S - 9 7) を含む配合物を調製する：

【 0 1 5 5 】

【表 6】

成分	重量パーセント
脱塩水	q.s.
サッカリンナトリウム	0.300
フッ化ナトリウム	0.243
ソルビトール	20.000
グリセリン	15.000
ナトリウム CMC	1.100
カラギーナン	0.400
シリカ(Zeodent 115)	10.000
シリカ(Zeodent 165)	3.000
Gantrez S-97	15.000
L-アルギニン	5.000
ハッカの香味	1.000
ラウリル硫酸ナトリウム	1.500
プロピレングリコール	0.500

10

【0156】

この配合は優れた抗付着特性を示し、付着が対照と対比して40%を超えて減少する。

実施例 5 - マウスリンス配合物

20

[00105] 本発明のマウスウォッシュ配合物を、次の成分を用いて調製する：

【0157】

【表 7】

フッ化物、SLS、PMV/MA およびトリクロサンを含む
アルギニンリンス

原料	重量%
脱イオン水	q.s.
グリセリン	15.000
ナトリウム メチルココイルタウレート	0.250
95% エタノール	6.000
ラウリル硫酸ナトリウム	0.200
アラントイン	0.110
安息香酸ナトリウム	0.100
サリチル酸ナトリウム	0.100
フッ化ナトリウム	0.050
サッカリンナトリウム	0.005
トリクロサン	0.030
リン酸 85%	0.120
L-アルギニン	0.300
香味	0.100
着色剤	0.001
PVM/MA	0.250
合計	100.000
pH	7.0

30

40

【0158】

この配合物は細菌の付着を抑制するのに有効である。

実施例 6 - 沈降炭酸カルシウム (P C C) を含む歯磨配合物

[00106] 歯磨配合物の知覚的特性を試験する訓練を受けた一団の消費者の試験者を、

50

異なる歯磨配合物を受けさせ、それは歯磨配合物の消費者使用を模した二重盲検式消費者試験の条件の下で用いられた。

【0159】

[00107] 一団に、歯磨配合物を一般に行われているように使用すること、次いで様々な知覚的特徴を評価することを頼んだ。沈降炭酸カルシウム (P C C) を含む基礎歯磨配合物に関して、既知の配合物がプラセボ対照の役割を果たし、および加えて1、2、3または5重量%重炭酸アルギニンを含む対応する配合物も試験した。驚いたことに、重炭酸アルギニンを含む P C C 配合物は消費者の香味の強度、清涼感および泡立ち易さの特性に関する受容における増大を示し、さらに、加えて2重量%重炭酸アルギニンを含む配合物は、全体的な好み、味の全体的な好み、ブラッシングの間の味およびブラッシングの後の味における増大を示した。さらに、加えて重炭酸アルギニンを含む配合物は、知覚される有効性、口/歯の清潔感、製品の適切さ、味および全体的な製品の質を含む全ての印象の特性においてプラセボ対照より有意に優れているものとして知覚された。

10

【0160】

[00108] 対照的に、沈降炭酸カルシウム (P C C) ではなくリン酸二カルシウムを基剤として有する配合物を試験した場合、重炭酸アルギニンの添加は、重炭酸アルギニンの添加無しと同じ配合物と比較して有意に向上した知覚的特徴を示さなかった。

【0161】

[00109] 実施例は、塩基性アミノ酸、例えばアルギニンの、特に重炭酸塩としての添加は、歯磨配合物、最も詳細には沈降炭酸カルシウム (P C C) の基礎配合物を有するものの知覚的特徴を、本発明の口腔ケア組成物中で用いた場合に、驚くほど増進させることができることを示している。

20

【0162】

実施例7 - アルギニン以外の塩基性アミノ酸

[00110] S . サングイスの一夜培養物を、トリブチケースソイブロス (t r y p t i c a s e s o y b r o t h) (B e c t o n D i c k i n s o n , メリーランド州スパークス) 中で37 で増殖させた。培養物を、おおよそ5ミリグラムの湿ペレット重量を集めるために、5,000rpmで5分間、1ミリリットルで、一度に、予め重量を量ったチューブの中に遠心分離した。次いでペレットを、生存のためにアンモニアが産生されるであろう細菌細胞にとってストレスのかかる環境を模するために、20ミリモラーリン酸カリウム緩衝液 (J T B a k e r , ニュージャージー州フィリップスバーグ) 、 p H 4 . 0 の中に再懸濁した。終濃度はミリリットルあたり5ミリグラムであった。この終濃度に、終濃度5ミリモラーのL - アルギニン、L - シトルリン、またはL - オルニチンを、終濃度0 . 1 % のスクロース (V W R , ペンシルバニア州ウェストチェスター) と共に添加した。次いでこの混合物を37 で、振とう水槽中で30分間保温した後、アンモニア濃度を測定した。

30

【0163】

[00111] アンモニアに関して分析するため、D i a g n o s t i c C h e m i c a l s L i m i t e d (コネチカット州オックスフォード) からのアンモニアアッセイキットを用いた。この特異的なキットの意図された用途は血漿中のアンモニアのインピット口定量のためのものであるが、ブランクおよび/または細菌中のアンモニア生成を測定および定量するために手順を修正した。

40

【0164】

[00112] 下記の表は、S . サングイスを用いるpH4 . 0での上記の6通りの別々の試験からのアンモニア生成の値を示す。結果は、アルギニンデイミナーゼ系により生成される中間体が細胞の生存のためのアンモニアを生成するために用いられ得ることを確認している。

【0165】

【表 8】

試験番号	L-アルギニン	L-シトルリン	L-オルニチン
	アンモニア(ppm)	アンモニア(ppm)	アンモニア(ppm)
1	0.509	0.185	0.185
2	0.866	0.346	0.260
3	2.20	0.332	0.047
4	1.62	0.194	0.0
5	0.5	0.226	0.181
6	0.679	0.951	0.135
平均	1.06	0.951	0.134

10

【0166】

[00113] 実施例は、アルギニン以外の塩基性アミノ酸が口腔内でアンモニアを生成するのに、従って本発明の口腔ケア組成物中で用いた際にプラークのpHを増大させるのに有効であることを示している。

【0167】

[00114] 全体において用いられるように、範囲はその範囲内にあるそれぞれおよび全ての値を記述するための略記として用いられる。範囲内のあらゆる値は、範囲の末端として選択することができる。加えて、本明細書において引用される全ての参考文献をそのまま本明細書に援用する。本開示における定義および引用された参考文献の定義において不一致がある場合には、本開示が統制する。配合が記述された場合、実際の配合においてそれが作られ、保管され、使用された際にこれらの成分が互いと反応する可能性があるにも関わらず、当技術で一般的であるようにそれらはそれらの成分に基づいて記述されてよく、その生成物は記述された配合に含まれることを意図していることが理解される。

20

【手続補正書】

【提出日】平成22年10月7日(2010.10.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次のものを含む口腔ケア組成物：

- a. 有効量の、遊離または塩の型の塩基性アミノ酸；
- b. 陰イオン性界面活性剤；ならびに
- c. 有効量の抗細菌剤；有効量のフッ化物イオン源；陰イオン性ポリマー；およびそれらの組み合わせから選択される追加の薬剤。

【請求項2】

塩基性アミノ酸がアルギニンである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

塩基性アミノ酸が塩の型であり、アルギニンリン酸、重炭酸アルギニン、およびアルギニン塩酸塩から選択される、請求項1～2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項4】

陰イオン性界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムおよびラウレス硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物から選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項5】

陰イオン性界面活性剤が約0.01から約10重量%までの量で存在する、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

陰イオン性界面活性剤が約 0.3 から約 4.5 重量%までの量で存在する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

フッ化物イオン源が、フッ化スズ、フッ化カリウム、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、フッ化ナトリウム、およびモノフルオロリン酸ナトリウム、ならびにその混合物から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

さらに抗細菌剤を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

抗細菌剤がトリクロサンである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

さらに陰イオン性ポリマーを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

陰イオン性ポリマーがメチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸のコポリマーである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

次のものを含む歯磨剤である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物：

a. 有効量の、重炭酸アルギニン、アルギニンリン酸、およびアルギニン塩酸塩から選択される塩基性アミノ酸の塩；

b. 有効量のトリクロサン；

c. 有効量の、フッ化ナトリウムおよびモノフルオロリン酸ナトリウムから選択されるフッ化物イオン源；

d. ラウリル硫酸ナトリウムおよびラウレス硫酸ナトリウムから選択される陰イオン性界面活性剤。

【請求項 13】

さらにキシリトールを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

シリカおよび炭酸カルシウムから選択される微粒子材料を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

放射性象牙質研磨 (RDA) が約 150 未満である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 16】

さらに水、研磨剤、界面活性剤、発泡剤、ビタミン類、ポリマー類、酵素類、湿潤剤、増粘剤、抗微生物剤、保存剤、着香剤、着色剤および/またはそれらの組み合わせの内の 1 種類以上を含む練り歯磨きの型である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

次のことのために、それを必要とする対象の口腔に適用される、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の口腔用組成物：

a. 齲食の形成を低減または抑制する、

b. 早期のエナメル質の病変を低減、修復または抑制する、

c. 歯の脱灰を低減または抑制し、再石灰化を促進する、

d. 歯の過敏性を低減する、

e. 歯肉炎を低減または抑制する、

f. 口の中の潰瘍または切り傷の治癒を促進する、

g. 酸を産生する細菌のレベルを低減する、

h. アルギニン分解細菌の相対的なレベルを増大させる、

i. 口腔中での細菌の付着または微生物のバイオフィルムの形成を抑制する、

- j . 糖負荷の後にプラークの pH を少なくとも pH 5 . 5 のレベルに上げる、および / または維持する、
- k . プラークの蓄積を低減する、
- l . 口内乾燥を処置する、
- m . 歯を白くする、
- n . 例えば口の組織を経る全身感染の可能性を低減することにより、心血管の健康を含む全身の健康を促進する、
- o . 歯の酸食を低減する、
- p . 歯に齲食原性細菌に対する免疫性を与える、および / または
- q . 歯および口腔を清潔にする。

【請求項 18】

細菌の付着または微生物のバイオフィルムの形成を抑制するための、請求項 17 に記載の口腔用組成物。

【請求項 19】

遊離または塩の型の塩基性アミノ酸、および対象の口腔中での細菌の歯の表面への接着を低減するための陰イオン性界面活性剤を含む口腔ケア組成物。

【請求項 20】

塩基性アミノ酸が組成物の総重量の 0 . 1 から 20 重量 % までの量で存在する、請求項 19 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 21】

塩基性アミノ酸が組成物の総重量の 1 から 10 重量 % までの量で存在する、請求項 19 または請求項 20 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 22】

塩基性アミノ酸がアルギニンを含む、請求項 19 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 23】

さらに抗細菌剤を組成物の総重量の 0 . 01 から 5 重量 % までの量で含む、請求項 19 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 24】

抗細菌剤が組成物の総重量の 0 . 01 から 1 重量 % までの量で存在する、請求項 23 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 25】

抗細菌剤がトリクロサンである、請求項 19 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 26】

さらにフッ化物イオン源を含む、請求項 19 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 27】

さらにフッ化物イオン源を、組成物の総重量中のフッ化物イオンの重量により 50 ~ 25,000 ppm を提供する量で含む、請求項 19 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 28】

フッ化物イオン源が、フッ化スズ、フッ化カリウム、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、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から選択される、請求項 26 または請求項 27 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 29】

陰イオン性界面活性剤が組成物の総重量の 0 . 01 から 10 重量 % までの量で存在する、請求項 19 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 30】

陰イオン性界面活性剤が組成物の総重量の 0.3 から 4.5 重量%までの量で存在する、請求項 29 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 31】

陰イオン性界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物から選択される、請求項 29 または請求項 30 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 32】

請求項 19 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の口腔ケア組成物であって、さらに研磨性物質を含み、研磨性物質が組成物の総重量の少なくとも約 5 重量%を構成する小さい粒子の画分を含み、小さい粒子の画分の粒子が 5 μ m 未満の d50 を有する、前記口腔ケア組成物。

【請求項 33】

小さい粒子の画分が組成物の総重量の少なくとも約 20 重量%を構成する、請求項 32 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 34】

研磨性物質が炭酸カルシウム、シリカ、およびそれらの混合物から選択される、請求項 32 または請求項 33 に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 35】

研磨性物質が組成物の総重量の 15 から 70 重量%までを構成する、請求項 32 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の口腔ケア組成物。

【請求項 36】

カリウムイオン源をさらに含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 37】

前記カリウムイオン源が、硝酸カリウムおよび塩化カリウムから選択される、請求項 36 に記載の組成物。

【請求項 38】

カリウムイオン源をさらに含む、請求項 19 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 39】

前記カリウムイオン源が、硝酸カリウムおよび塩化カリウムから選択される、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

全身の健康を促進するために、それを必要とする対象の口腔に適用される、請求項 19 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 41】

全身の健康を促進するために、それを必要とする対象の口腔に適用される、請求項 36 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 42】

フッ化物イオン源が、組成物の総重量の 0.01 から 2 重量%までの量で存在する、請求項 26 に記載の組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/058715

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K8/44	A61K8/46	A61Q11/00 A61K31/198 A61P1/02
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61Q		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 569 666 A2 (KAO CORPORATION) 18 November 1993 (1993-11-18) examples 1-11 page 2, line 5 - page 3, line 21	1-9, 12, 14, 16-31, 35-42
Y	page 4, line 1 - line 56	10, 11, 15, 32-34
X	DATABASE WPI Week 200514 Thomson Scientific, London, GB; AN 2005-127329 XP002506831 & JP 2005 029484 A (KAO CORP.) 3 February 2005 (2005-02-03) abstract -/-	1-8, 13, 16-24, 26-31, 36-42
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *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 *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 *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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 December 2008		Date of mailing of the international search report 19/01/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Alvarez Alvarez, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/058715

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ANONYMOUS: "DenClude - Desensitizing Dental Cream" INTERNET ARTICLE, [Online] XP002508369 Retrieved from the Internet: URL: http://www.colgateprofessional.com/LeadershipUS/Products/Docs/DenClude_DataSheet.pdf [retrieved on 2007-10] the whole document</p>	1-4, 8, 16, 17, 19, 22, 31, 36, 38, 40-42
X	<p>----- DATABASE WPI Week 198527 Thomson Scientific, London, GB; AN 1985-162122 XP002505867 & JP 60 092208 A (KAO CORP) 23 May 1985 (1985-05-23) abstract</p>	1, 2, 4-6, 16-22, 29-31, 36-42
Y	<p>----- WO 2007/011552 A2 (COLGATE-PALMOLIVE COMPANY) 25 January 2007 (2007-01-25) paragraphs [0001], [0065]; example 2</p>	10, 11
Y	<p>----- WO 2007/068916 A1 (INEOS LIMITED ET AL.) 21 June 2007 (2007-06-21) page 1, line 5 - line 6 page 2, line 16 - line 20 page 3, line 18 - page 4, line 2 page 9, line 6 - page 10, line 2 page 13, line 14 - page 14, line 13 page 19, line 4 - line 18 page 20, line 14 - line 17 page 25, line 1 - line 7 page 42, line 9 - line 10; tables 5, 7 claims 1, 12-17</p>	15, 32-34
A	<p>----- EP 1 358 872 A1 (COGNIS IBERIA SL) 5 November 2003 (2003-11-05) paragraph [0052] - paragraph [0055]</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/058715

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0569666	A2	18-11-1993	DE 69319276 D1	30-07-1998
			DE 69319276 T2	03-12-1998
			US 5370865 A	06-12-1994
JP 2005029484	A	03-02-2005	NONE	
JP 60092208	A	23-05-1985	JP 1387826 C	14-07-1987
			JP 61056214 B	01-12-1986
WO 2007011552	A2	25-01-2007	AR 054839 A1	18-07-2007
			AU 2006270338 A1	25-01-2007
			CA 2615338 A1	25-01-2007
			CN 101262907 A	10-09-2008
			EP 1904185 A2	02-04-2008
			US 2007014740 A1	18-01-2007
WO 2007068916	A1	21-06-2007	AU 2006325386 A1	21-06-2007
			EP 1976482 A1	08-10-2008
			KR 20080081932 A	10-09-2008
EP 1358872	A1	05-11-2003	AT 388689 T	15-03-2008
			AU 2003227655 A1	17-11-2003
			WO 03092655 A2	13-11-2003
			ES 2300399 T3	16-06-2008

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	8/34	(2006.01)	A 6 1 K	8/34		
A 6 1 K	8/25	(2006.01)	A 6 1 K	8/25		
A 6 1 Q	11/00	(2006.01)	A 6 1 Q	11/00		

(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, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, 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, 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 100107386
弁理士 泉谷 玲子
- (72) 発明者 プレンシブ, 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 カミンズ, ダイアン
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 0 3 9, リヴィングストン, ピンガンプトン・レイン 5 0 1
- (72) 発明者 スブラマニヤン, ラヴィ
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, ドイル・レイン 1 8
- (72) 発明者 サリヴァン, リチャード・ジェイ
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
- (72) 発明者 サンターピア, ラルフ・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 メロ, サリータ・ヴィ
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 7 3, サマーセット, ホランド・ドライブ 3 0 4
- (72) 発明者 ザイデル, リネット
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 0 1 6, クランフォード, クランフォード・アベニュー 5 1 0
- (72) 発明者 チョブラ, スマン・ケイ
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 3 1, モンロー, トロッター・コート 6
- (72) 発明者 ウォン, シン
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 5 2, モンマウス・ジャンクション, モニカ・ウェイ 5 0
- (72) 発明者 タム, ゲイリー・エドワード
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, ビヴァリー・ドライブ 4 1
- (72) 発明者 バーンズ, ヴァージニア・モンズル
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 5 1, リンゴーズ, バック・ブルック・ロード 1 1 5
- (72) 発明者 ウー, ドンファイ
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7, ブリッジウォーター, ヒューズ・ロード 3
- (72) 発明者 モーガン, アンドレ・エム
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 6 9 1, ロビンズヴィル, アピントン・レイン 1 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 ロビンソン , リチャード・スコット
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 レイテ , セルジオ
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 2 4 , ケンドール・パーク , スタンフォード・ドライブ
1 7
(72)発明者 サイモン , エリック・エイ
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 7 3 , サマーセット , マイケル・ジェイ・スミス・コー
ト 2 8 0
- F ターム(参考) 4C083 AB032 AB101 AB102 AB171 AB172 AB281 AB282 AB312 AC122 AC131
AC132 AC442 AC472 AC581 AC582 AC642 AC781 AC782 AC811 AC812
AC862 AD072 AD272 AD352 BB05 BB55 CC41