

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5735653号
(P5735653)

(45) 発行日 平成27年6月17日 (2015. 6. 17)

(24) 登録日 平成27年4月24日 (2015. 4. 24)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	8/04	(2006. 01)	A 6 1 K	8/04
A 6 1 K	8/27	(2006. 01)	A 6 1 K	8/27
A 6 1 K	8/73	(2006. 01)	A 6 1 K	8/73
A 6 1 K	8/39	(2006. 01)	A 6 1 K	8/39
A 6 1 K	8/86	(2006. 01)	A 6 1 K	8/86

請求項の数 16 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-534888 (P2013-534888)
 (86) (22) 出願日 平成22年11月8日 (2010. 11. 8)
 (65) 公表番号 特表2013-540151 (P2013-540151A)
 (43) 公表日 平成25年10月31日 (2013. 10. 31)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/055764
 (87) 国際公開番号 WO2012/064319
 (87) 国際公開日 平成24年5月18日 (2012. 5. 18)
 審査請求日 平成25年4月19日 (2013. 4. 19)

(73) 特許権者 590002611
 コルゲート・パーモリブ・カンパニー
 COLGATE-PALMOLIVE C
 OMPANY
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10022
 , ニューヨーク, パーク・アベニュー 3
 00
 (74) 代理人 110001874
 特許業務法人 I P y S 特許事務所
 (72) 発明者 スティーブン・ミラー
 アメリカ合衆国08558ニュージャージ
 ー州スキルマン、シカモア・レイン66番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 微小凝集塊を含有する口腔用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物の、ポリマー被覆した非イオン性界面活性剤安定化粒子の微小凝集塊を含むオーラルケア用コンボジットであって、該ポリマーは水溶性ポリマーまたは水溶性ポリマーのブレンドであり；

ここで、該微小凝集塊が平均 5 ミクロン ~ 50 ミクロンの大径であり；および水性溶媒または担体中に実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物、該ポリマーおよび該非イオン性界面活性剤を含有する混合液から得られたものである、オーラルケア用コンボジット。

【請求項 2】

ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 1 記載のコンボジット。

【請求項 3】

非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレン - ソルビタン - 脂肪アシルエステル、ポリオキシエチレン - ソルビタン - 脂肪エーテル、ポリヒドロキシエチレン - 脂肪モノアシルエステル、ポリヒドロキシエチレン - 脂肪ジアシルエステル、またはポリヒドロキシエチレン - 脂肪エーテルよりなる群から選択される、請求項 1 または 2 記載のコンボジット。

【請求項 4】

非イオン性界面活性剤がポリソルベート 80 を含む、請求項 3 記載のコンボジット。

【請求項 5】

微小凝集塊を、酸化亜鉛粒子、界面活性剤および水溶性ポリマーを含む混合物を噴霧乾燥することによって形成する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のコンポジット。

【請求項 6】

微小凝集塊が、セルロースエーテルポリマーで被覆された酸化亜鉛粒子を含み；略球形であり；および平均 20 ミクロンの大径である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のコンポジット。

【請求項 7】

実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物が、酸化亜鉛、二酸化スズ、フッ化カルシウム、二酸化チタンまたはそれらの混合物から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のコンポジット。

10

【請求項 8】

実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物が、酸化亜鉛である、請求項 7 記載のコンポジット。

【請求項 9】

微小凝集塊が平均 10 ~ 25 ミクロンの大径である、請求項 1 ~ 5、7 および 8 のいずれか 1 項に記載のコンポジット。

【請求項 10】

微小凝集塊が、酸化亜鉛粒子と、ポリソルベートおよびセルロースエーテルとの凝集塊である、請求項 1 ~ 5 および 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のコンポジット。

20

【請求項 11】

実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物の粒子が、0.2 ~ 2 ミクロンの平均径を有し、かつ 0.5 ~ 5 m² / g の平均表面積を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のコンポジット。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の複数のコンポジットを含む、オーラルケア組成物。

【請求項 13】

組成物が練歯磨剤である請求項 12 記載の組成物。

【請求項 14】

被覆ポリマー、実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物および非イオン性界面活性剤を、非ポリマー担体および / または消泡剤の存在下または不存在下、水性溶媒または担体中で混合すること；

30

その混合物を噴霧乾燥すること；および

かくして得られたコンポジットを回収することを含み、

ここで、該ポリマーが水溶性ポリマーまたは水溶性ポリマーのブレンドである請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のコンポジットの製造方法。

【請求項 15】

歯垢および / または歯石の蓄積を遅らせることに使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のコンポジット。

40

【請求項 16】

歯垢および / または歯石の蓄積を遅らせることに使用するための、請求項 12 または 13 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、口内に使用して歯垢および / または歯石の蓄積を遅らせるためのオーラルケア組成物に関する。本発明は、比較的不溶性の金属、金属塩または金属酸化物、例えば、酸化亜鉛の、ポリマー被覆し、界面活性剤で安定化した粒子の微小凝集塊を含有するコンポジット、ならびに歯垢および / または歯石の蓄積を遅らせる方法におけるかかる粒子の

50

使用を提供する。

【背景技術】

【0002】

歯垢は歯牙上のフィルムとして形成される。それは微生物増殖の産物であり、稠密な微生物の層は歯牙表面に蓄積するマトリクスに包埋された微生物の塊からなる。その微生物は、特に初期の歯垢においては主に球菌生物であり、少なくとも人の口によっては糸状生物に数日後に変化する。

【0003】

歯科的予防処置によっても細菌が影響を受けずに棲息する歯牙のエナメルにおける欠陥部分での増殖により、歯科的予防処置の後に歯垢が形成されることが観察される。歯垢は、歯牙表面のいずれの部分においても形成され、特に歯肉縁、エナメルの欠陥、および歯石の表面に形成され得る。歯牙に対する歯垢の作用を考慮する重要性は、歯垢が歯肉炎および他の型の歯周病を生じる傾向ならびに齲蝕および歯石にある。歯垢は歯石の前駆体である。後者は、硬質の石灰化沈着物の形態で蓄積する歯垢から形成される。それは特に、歯肉縁、すなわち、歯牙と歯肉との接合部に形成されがちである。細菌的および非 - 細菌的な両方の歯垢の成分が石灰化して歯石を形成し、それには、石灰化した細菌に加えて、上皮細胞、生細菌、唾液タンパク質、白血球のような有機構成物ならびに分子的に結合したカルシウムおよびリンを有する物質の結晶、例えば、ヒドロキシアパタイト、リン酸ハカルシウム、ブルシャイトおよびウイトロカイトが含まれる。歯垢のような歯石は、歯周病における第1の原因因子であると考えられる。

【0004】

ポリマー粒子内に酸化亜鉛を包含する金属酸化物を含有する治療組成物が記載されている。例えば、米国特許第6,368,586号には、粘膜表面への治療ポリマーの付着を高めるために酸化亜鉛を包含する金属酸化物が、治療成分を含むポリマー微小凝集塊に取り込まれている方法および組成物が開示されている。ポリマー / 金属酸化物粒子を製造するための噴霧乾燥およびいくつかの他の経路が開示されている。米国特許第7,691,413号には、ホットメルト微小カプセル化または噴霧冷却によって得られる、80%以下の結晶度を有するポリオレフィン系樹脂および酸化亜鉛を含むコンポジット粒子、そのコンポジット粒子を製造する方法およびコンポジット粒子を含む化粧品が開示されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

酸化亜鉛および亜鉛塩はオーラルケア製品に有用な成分として知られている。例えば、米国特許第5,486,350号には、練歯磨剤に有用な抗 - 歯石または抗 - 歯石化合物のリストの中に酸化亜鉛を包含する亜鉛化合物が記載されている。酸化亜鉛は、オーラルケア組成物に取り込ませるために、ポリマーマトリクス内に分散され、フィルムにキャストされ、ストリップに分けられている。オーラルケア製品に酸化亜鉛を処方化することが試みられているが、粒子が凝集し、処方から析出し（酸化亜鉛は水にほぼ不溶性である）および / または他の成分と反応しがちである。

【0006】

（発明の簡単な概要）

本発明は、1の実施形態において、金属、金属塩または金属酸化物、例えば、酸化亜鉛の比較的不溶性の小さな粒子と、歯石および歯垢のコントロールを高める界面活性剤およびポリマー被覆剤とを含む微小凝集塊を含むオーラルケア組成物を提供する。

【0007】

1の実施形態において、実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物、例えば、酸化亜鉛の粒子は、界面活性剤およびポリマーと一緒に微小凝集塊に凝集した、例えば、 $0.1 - 10 \mu\text{m}^2 / \text{g}$ 、例えば、 $0.5 - 5 \mu\text{m}^2 / \text{g}$ 、例えば、およそ $0.7 \mu\text{m}^2 / \text{g}$ の平均表面積を有する $0.1 - 10$ ミクロン、例えば、 $0.2 - 2$ ミクロン、例えば、およそ 1.4 ミクロンの平均径である。したがって、微小凝集塊は、 5 ミクロン、例えば、 20 ミクロンを超えて 50 ミクロン未満の凝

10

20

30

40

50

集塊である。それは、例えば、溶媒の存在下で金属または金属酸化物の粒子と界面活性剤およびポリマーとを混合し、乾燥、例えば、噴霧乾燥することによって形成される。界面活性剤は、好ましくは粒子の凝集を防ぎ、個々の粒径を維持する非イオン性界面活性剤、例えば、ポリ - オキシエチレンモノオレイン酸ソルビタン（例えば、Tweenシリーズのうちの1、例えば、Tween80、またはポリエトキシ化トコフェロール、例えば、D - アルファ - トコフェロール PEG1000 サクシネート）である。ポリマーは、主に化学組成および分子量の関数である溶解特性に基づいて選択される、好ましくは水溶性ポリマーまたはポリマーのブレンドである。ポリマーは、好ましくは唾液に溶解して金属または金属酸化物の粒子を放出するが、練歯磨剤のようなオーラルケア処方中に見出される化合物、例えば、グリセリン、ソルビトールおよび少量の水と安定している。使用時には、被覆された塊が分裂し、歯牙および歯肉の表面に金属、金属塩または金属酸化物の粒子を放出する。

10

【0008】

さらなる実施形態において、本発明の処方を用いて歯垢および/または歯石の蓄積を遅らせる方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

（発明の詳細な説明）

第1の実施形態において、本発明は、実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物の、ポリマー被覆し、界面活性剤で安定化した粒子を含む微小凝集塊、例えば下記の組成物における使用について記載する微小凝集塊を提供する。ここに、ポリマーは水溶性ポリマーまたは水溶性ポリマーのブレンドである。

20

【0010】

1の実施形態において、コンポジットは、好適な担体（carrier）と処方に配合された微小凝集塊を含み、例えば、オーラルケアコンポジット（コンポジット1.0）は実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物および担体のポリマー被覆され、界面活性剤で安定化された粒子の微小凝集塊を含むコンポジットを提供する：

1.0.1. 微小凝集塊が、溶媒、例えば、水性溶媒、例えば、水および水性エタノールから選択される溶媒中の粒子、界面活性剤およびポリマーの混合物を噴霧乾燥することによって形成されるコンポジット1.0。

1.0.2. 実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物が、酸化亜鉛、二酸化スズ、フッ化カルシウムおよび二酸化チタンならびにそれらの混合物から選択されるいずれかの前記コンポジット。

30

1.0.3. 実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物が酸化亜鉛であるいずれかの前記コンポジット。

1.0.4. 実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物が、30 において1mg / 100mL未満の水への溶解度を有するいずれかの前記コンポジット。

1.0.5. 界面活性剤が非イオン性界面活性剤であるいずれかの前記コンポジット。

1.0.6. 界面活性剤がポリオキシエチレン - ソルビタン - 脂肪アシルエステル、ポリオキシエチレン - ソルビタン - 脂肪エーテル、ポリヒドロキシエチレン - 脂肪モノアシルエステル、ポリヒドロキシエチレン - 脂肪ジアシルエステル、またはポリヒドロキシエチレン - 脂肪エーテルおよびそれらの混合物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65もしくはポリソルベート80、例えば、ポリソルベート80、例えば、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレート、例えば、Tween80）、またはトコフェロールポリエチレングリコールサクシネート（TPGS、例えば、D - アルファ - トコフェロール PEG 1000サクシネート）、またはそれらの混合物から選択されるいずれかの前記コンポジット。

40

1.0.7. ポリマーが水溶性ポリマーであるいずれかの前記コンポジット。

1.0.8. ポリマーが粘膜付着性のポリマーであるいずれかの前記コンポジット。

1.0.9. ポリマーがセルロースエーテルであるいずれかの前記コンポジット。

50

- 1.0.10. ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースであるいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.11. 微小凝集塊が平均すると1 - 50ミクロンの大径であるいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.12. 微小凝集塊が平均すると5ミクロンの大径であるいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.13. 微小凝集塊が平均すると20ミクロンの大径であるいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.14. 微小凝集塊が平均すると5 - 30ミクロンの大径であるいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.15. 微小凝集塊が平均すると10 - 25ミクロンの大径であるいずれかの前記コンボジット。 10
- 1.0.16. 微小凝集塊が一般的に球形であり、平均すると20ミクロンの大径であるいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.17. 微小凝集塊が酸化亜鉛粒子と、ポリソルベートおよびセルロースエーテルとの凝集塊であるいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.18. 実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物、例えば、酸化亜鉛の粒子が平均径において0.1 - 10ミクロン、例えば、0.2 - 2ミクロン、例えば、およそ1ミクロンであるいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.19. 実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物の粒子が、 $0.1 - 10\text{m}^2/\text{g}$ 、例えば、 $0.5 - 5\text{m}^2/\text{g}$ 、例えば、およそ $1.4\text{m}^2/\text{g}$ の平均表面積を有するいずれかの前記コンボジット。 20
- 1.0.20. 実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物の粒子が、 $1.4\text{m}^2/\text{g}$ の平均表面積を有し、平均すると1ミクロンの大径であるいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.21. ポリマーが使用する際に唾液に溶解するが、練歯磨剤のようなオーラルケア処方中に見出される化合物、例えば、グリセリン、ソルビトールおよび少量の水と安定であるいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.22. ポリマーが25 - 50%の乾燥重量パーセントで微小凝集塊に存在するいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.23. 実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物の粒子が、40 - 60%の乾燥重量パーセントでコンボジットに存在するいずれかの前記コンボジット。 30
- 1.0.24. さらに、非 - ポリマー担体を含むいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.25. 微小凝集塊が、5 - 15%の乾燥重量パーセントで微小凝集塊中に存在するプロピレングリコールである非ポリマー担体を含むいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.26. 微小凝集塊が、
- a. 水溶性ポリマー、例えば、セルロースエーテル、例えば、HPMC、例えば、低分子量および高分子量HPMCのブレンド、30 - 45%
 - b. 実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物の粒子、例えば、酸化亜鉛の粒子、例えば、40 - 60%
 - c. 任意の非ポリマー担体、例えば、プロピレングリコール、例えば、5 - 15%
 - d. 非極性の界面活性剤、例えば、ポリソルベート、例えば、ポリソルベート80、例えば、0.5 - 1% ; 40
 - e. 任意に、消泡剤、例えば、シリコーンエマルジョン、例えば、.01 - .02%を含むいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.27. 亜鉛材料が通常の使用で歯垢形成を遅らせる、阻害するまたは制御するのに有効な量で存在するいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.28. 微小凝集塊が組成物全体の重量の0.1 - 10重量%、組成物全体の重量の1 - 7.5重量%、例えば、1または1.5重量%、3.75重量%、5重量%、または7.5重量%の量で存在するいずれかの前記コンボジット。
- 1.0.29. いずれかの前記コンボジットに記載の成分を合することによって得られるまたは得ることができるコンボジット。 50

本発明はオーラルケア組成物、例えば、以下のものも提供する。

- 1.1.1.1. いずれかの前記コンポジットに記載のコンポジットを含むオーラルケア組成物。
- 1.1.1.2. さらに、研磨剤材料を含むいずれかの前記組成物。
- 1.1.1.3. 研磨剤材料が重炭酸ナトリウム、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、沈降炭酸カルシウム、シリカ（例えば、ケイ酸）、酸化鉄、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、およびこれらの組合せから選択される直前に記載の組成物。
- 1.1.1.4. さらに、有効量の抗細菌剤を含むいずれかの前記組成物。
- 1.1.1.5. 抗細菌剤が、ハロゲン化ジフェニルエーテル（例えば、トリクロサン）、ハーブ抽出物および精油（例えば、ローズマリー抽出物、茶エキス、マグノリア抽出物、チモール、メントール、ユーカリプトール、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、ミスワク抽出物、シーバックソーン抽出物）、ビスグアニド防腐剤（例えば、クロルヘキシジン、アレキシジンまたはオクテニジン）、第4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））、フェノール性防腐剤、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、サリフルオル（salifluor）、亜鉛以外の金属イオン（例えば、スズ塩、銅塩、鉄塩）、サンギナリン、プロボリスおよび酸化剤（例えば、過酸化水素、緩衝化過ホウ酸ナトリウムまたは緩衝化過炭酸ナトリウム）、フタル酸およびその塩、モノパーサルリック・アシッド（monoperthalic acid）およびその塩およびエステル、ステアリン酸アスコルビル、オレオイルサルコシン、アルキル硫酸、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、オクタピノールおよび他のピペリジノ誘導体、ナイシン調製物、亜塩素酸塩；およびいずれかの前記の混合物から選択される直前に記載の組成物。
- 1.1.1.6. 抗細菌剤がトリクロサンである直前に記載の組成物。
- 1.1.1.7. 遊離または経口的に許容し得る塩の形態でアルギニンを含む、例えば、塩酸アルギニンまたは重炭酸アルギニンを含むいずれかの前記組成物。
- 1.1.1.8. さらに、可溶性フッ化物塩を含むいずれかの前記組成物。
- 1.1.1.9. 可溶性フッ化物塩が、フッ化第一スズ、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、アミンフッ化物（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、ヘキサフルオロ硫酸、およびそれらの組合せから選択される直前に記載の組成物。
- 1.1.1.10. フッ化物塩が組成物全体の重量の0.1 - 2重量%の量、例えば、組成物の1.1重量%の量で存在するいずれかの2の直前に記載の組成物。
- 1.1.1.11. さらに、非-亜鉛抗-歯石剤、例えば、ポリリン酸、例えば、ピロリン酸、トリポリリン酸、またはヘキサメタリン酸、例えば、ナトリウム塩形態のものを含むいずれかの前記組成物。
- 1.1.1.12. 少なくとも1の界面活性剤を含むいずれかの前記組成物。
- 1.1.1.13. ラウリル硫酸ナトリウム、ココミドプロピルベタイン、およびそれらの組合せから選択される少なくとも1の界面活性剤を含むいずれかの前記組成物。
- 1.1.1.14. アニオン性界面活性剤、例えば、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ものを含むいずれかの前記組成物。
- 1.1.1.15. 組成物の0.5 - 3重量%の量でラウリル硫酸ナトリウムを含むいずれかの前記組成物。
- 1.1.1.16. 少なくとも1の湿潤剤を含むいずれかの前記組成物。
- 1.1.1.17. グリセリン、ソルビトールおよびそれらの組合せから選択される少なくとも1の湿潤剤を含むいずれかの前記組成物。
- 1.1.1.18. 例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルメチルエーテルマレイン酸コポリマー、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

10

20

30

40

50

たは多糖類ガム類、例えば、キサンタンガムまたはカラギーナンガム)、およびそれらの組合せから選択される少なくとも1の液体担体ポリマーを含むいずれかの前記組成物。

1.1.19. ガムのストリップまたはフラグメントを含むいずれかの前記組成物。

1.1.20. 香味剤、フレグランスおよび/または着色料を含むいずれかの前記組成物。

1.1.21. 水を含むいずれかの前記組成物。

1.1.22. 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(MMP's)、シクロオキシゲナーゼ(COX)、PGE2、インターロイキン1(IL-1)、IL-1変換酵素(ICE)、形質転換成長因子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S、核内因子B(NF-B)およびIL-1受容体関連キナーゼ(IRAK)、例えばアスピリン、ケトロラク、フルルビプロフェン、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、ノルジヒドログアヤレチン酸、およびそれらの混合物から選択される少なくとも1の宿主の前-炎症因子の阻害剤、を含むいずれかの前記した組成物。

1.1.23. 例えば、コエンザイム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、およびそれらの混合物よりなる群から選択される抗酸化剤を含むいずれかの前記組成物。

1.1.24. トリクロサンを含むいずれかの前記組成物。

1.1.25. 組成物全体の重量の0.01-1重量%の量でトリクロサンを含むいずれかの前記組成物。

1.1.26. 組成物全体の重量の0.3%の量でトリクロサンを含むいずれかの前記組成物。

1.1.27. 美白剤を含むいずれかの前記組成物。

1.1.28. 過酸化物、金属亜塩素酸塩、過ホウ酸塩、過炭酸塩、過酸塩、次亜塩素酸塩、およびそれらの組合せよりなる群から選択される美白有効剤から選択される美白剤を含むいずれかの前記組成物。

1.1.29. さらに、過酸化水素または過酸化水素源、例えば、過酸化尿素または過酸化物の塩または錯体(例えば、過酸化リン酸、過酸化炭酸、過ホウ酸、ペルオキシケイ酸、または過硫酸塩;例えば、過酸化リン酸カルシウム、過ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム過酸化水素化物、過酸化リン酸ナトリウムおよび過硫酸カリウム)、または過酸化水素-ポリビニルピロリドンポリマー複合体のような過酸化水素ポリマー複合体を含むいずれかの前記組成物。

1.1.30. さらに、(i)カルシウム-ガラス錯体、例えば、リンケイ酸ナトリウムカルシウム、および(ii)カルシウム-タンパク質錯体、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およびリン酸の源を含むいずれかの前記組成物。

1.1.31. さらに、可溶性カルシウム塩、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、およびそれらの組合せから選択されるものを含むいずれかの前記組成物。

1.1.32. さらに、細菌の付着を防ぐかまたは予防する剤、例えば、ソルブロールまたはキトサンを含むいずれかの前記組成物。

1.1.33. さらに、象牙質知覚過敏症を減少するのに有効な量で、生理学上許容し得るカリウム塩、例えば、硝酸カリウム、クエン酸カリウム、または塩化カリウムを含むいずれかの前記組成物。

1.1.34. 例えば、ブラッシングとともに、(i)う歯の形成を減少するまたは阻害する、(ii)例えば、定量蛍光法(QLF)または電気う蝕測定(ECM)によって検出して、エナメルの前う蝕病斑を減少する、修復するまたは阻害する、(iii)脱灰を減少するまたは阻害し、歯牙の再石灰化を促進する、(iv)歯牙の知覚過敏を減少する、(v)歯肉炎を減少するまたは阻害する、(vi)口内の痛みまたは切り傷の治癒を促進する、(vii)酸産生細菌のレベルを減少する、(viii)アルギニン分解細菌の相対レベルを増加する、(ix)口腔中の微生物バイオフィルムの形成を阻害する、(x)砂糖負荷試験後の歯垢のpHを少なくともpH5.5のレベルに上昇および/または維持する、(xi)歯垢の蓄積を減少する

10

20

30

40

50

、(xii) 口腔乾燥を減少する、(xiii) 歯牙および口腔を清掃する、(xiv) 侵食を減少する、(xv) 歯を白くする、および/または(xvi) う蝕原性細菌に対して歯牙を免疫化する、のに口腔に適用する際に有効ないずれかの前記組成物。

1.1.35. さらに、消泡剤を含むいずれかの前記組成物。

1.1.36. 組成物が練歯磨剤であるいずれかの前記した組成物。

1.1.37. 所望によりさらに1またはそれを超える水、研磨剤、界面活性剤、発泡剤、ビタミン、ポリマー、酵素、湿潤剤、粘結剤、抗微生物剤、保存料、香味剤、着色剤および/またはそれらの組合せを含んでいてもよい練歯磨剤であるいずれかの前記したコンポジット。

1.38. 酸化亜鉛粒子を含む微小凝集塊を含む練歯磨剤であるいずれかの前記コンポジットであって、凝集塊が平均すると5 - 50 μm の大径であり、個々の粒子が1.4 m^2/g の平均表面積を有する、平均すると1ミクロンの大径であり、微小凝集塊を被覆するポリマーが噴霧乾燥によって適用され、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むいずれかの前記コンポジット。

10

1.1.39. いずれかの前記組成物に記載の成分を含することによって得られるまたは得ることができる組成物。

本発明は例えば下記の方法も提供する。

1.2.1. 口腔の表面と、例えば、凝集塊を含む組成物で歯牙および歯肉をブラッシングすることによって、例えば、1.0以降のいずれかの前記組成物を用いて、実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物のポリマー被覆し、界面活性剤で安定化した粒子の微小凝集塊を含むコンポジットとを接触させることを含む、歯垢および/または歯石の蓄積を遅らせる方法。

20

1.2.2. 口腔表面と、例えば、1.0以降のいずれかの前記組成物を用いて、実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物のポリマー被覆し、界面活性剤で安定化した粒子の微小凝集塊を含むコンポジットとを接触させることを含む、(i) う歯の形成を減少するまたは阻害する、(ii) 例えば、定量蛍光法(QLF)または電気う蝕測定(ECM)によって検出して、エナメルの前う蝕病斑を減少する、修復するまたは阻害する、(iii) 脱灰を減少するまたは阻害し、歯牙の再石灰化を促進する、(iv) 歯牙の知覚過敏を減少する、(v) 歯肉炎を減少するまたは阻害する、(vi) 口内の痛みまたは切り傷の治癒を促進する、(vii) 酸産生細菌のレベルを減少する、(viii) アルギニン分解細菌の相対レベルを増加する、(ix) 口腔中の微生物バイオフィルムの形成を阻害する、(x) 砂糖負荷試験後の歯垢のpHを少なくともpH5.5のレベルに上昇および/または維持する、(xi) 歯垢の蓄積を減少する、(xii) 口腔乾燥を減少する、(xiii) 歯および口腔を清掃する、(xiv) 侵食を減少する、(xv) 歯を白くする、および/または(xvi) う蝕原性細菌に対して歯を免疫化する、方法。

30

1.2.3. 上記した成分を混合する、例えば好適な溶媒または担体、例えば、水および/またはエタノールのようなものと、以下の成分を混合し、その混合物を噴霧乾燥し; ついで、かく得られた微小凝集塊を回収することを含む、実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物のポリマー被覆し、界面活性剤で安定化した粒子を含む微小凝集塊を製造する方法、

40

a. 水溶性ポリマー、例えば、セルロースエーテル、例えば、HPMC、例えば、低分子量および高分子量HPMCの混合物、30 - 45%;

b. 実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物の粒子、例えば、酸化亜鉛粒子、例えば、40 - 60%;

c. 非極性界面活性剤、例えば、ポリソルベート、例えば、ポリソルベート80、例えば、0.5 - 1%;

d. 任意の非ポリマー担体、例えば、プロピレングリコール、例えば、5 - 15%;

e. 任意の消泡剤、例えば、シリコーンエマルジョン、例えば、.01 - .02%。

【0011】

また、歯垢および/または歯石の蓄積を遅らせることに使用するための、請求項1ない

50

し 6 のいずれか 1 項に記載のコンポジットまたは請求項 7 または 8 記載の組成物も提供する。

1 の実施形態において、実質的に不溶性の金属、金属塩または金属酸化物の粒子、例えば、酸化亜鉛の粉体を、連続攪拌を用いて種々の被覆剤溶液と混合してポンプ送輸および噴霧に好適な均一な懸濁液を形成する。被覆剤溶液は、ポリマー、共溶剤、界面活性剤、展着剤、塩、または性能を調節する他の添加剤を含み得る。

【 0 0 1 2 】

ポリマー：亜鉛粒子凝集塊を被覆するのに有用なポリマーには、一般的に、以下に論じるようなオーラルケア組成物に典型的に有用ないずれのポリマーも含まれる。1 の形態において、粘膜付着性のポリマーは粒子と口腔組織との間の有効接触時間を延長し得るため好ましい。例えば、微小凝集塊は親水性のポリマーまたはヒドロゲルを利用し得る。最良の粘膜付着特性を示すカルボキシル基を含む大きなクラスの親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン (PVP)、メチルセルロース (MC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム (SCMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) およびヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) のような他のセルロース誘導体である。ヒドロゲルは、吸水することによって膨潤し、上皮を覆う粘膜と付着することによって相互作用する一群のポリマー性生体材料、すなわち、アニオン性基 - Carbopol、ポリアクリル酸およびその架橋修飾物；カチオン性基 - キトサンおよびその誘導体；または中性基 - Eudragit - NE30D ほか、である。

【 0 0 1 3 】

したがって、本発明のオーラルケア組成物は、ポリエチレングリコール、ポリビニルメチルエーテルマレイン酸コポリマー、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、または多糖類ガム、例えば、キサンタンガムまたはカラギーナンガム）のような 1 またはそれを超えるポリマーを含み得る。酸性ポリマー、例えば、ポリアクリル酸ゲルは、その遊離酸の形態または部分的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）またはアンモニウム塩の形態で提供し得る。ある種の形態には、無水マレイン酸またはマレイン酸ともう 1 の重合性エチレン性不飽和モノマー、例えば、30,000 - 1,000,000 の分子量 (M.W.) を有するメチルビニルエーテル (メトキシエチレン) との 1:4 - 4:1 のコポリマーが含まれる。これらのコポリマーは、例えば、GAF Chemicals Corporation の Gantrez AN 139 (M.W.500,000)、AN 119 (M.W.250,000) および S - 97 Pharmaceutical Grade (M.W.70,000) として入手可能である。

【 0 0 1 4 】

他の作用し得るポリマーには、無水マレイン酸とアクリル酸エチル、メタクリル酸ヒドロキシエチル、N - ビニル - 2 - ピロリドン、またはエチレンとの 1:1 コポリマーのようなものが含まれ、後者は例えば Monsanto EMA No.1103、分子量 10,000 および EMA Grade 61、およびアクリル酸とメタクリル酸メチルまたはヒドロキシエチル、アクリル酸メチルまたはエチル、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 コポリマーとして入手可能である。

【 0 0 1 5 】

一般的に好適なものは、活性炭素 - 炭素オレフィン二重結合および少なくとも 1 のカルボキシル基を含む重合オレフィン性またはエチレン性不飽和カルボン酸、すなわち、カルボキシル基に対してアルファ - ベータ位にあるかまたは末端メチレン基の一部のいずれかのモノマー分子が存在するために重合に容易に機能するオレフィン二重結合を含む酸である。かかる酸の例は、アクリル酸、メタクリル酸、エタクリル酸、アルファ - クロロアクリル酸、クロトン酸、ベータ - アクリルオキシプロピオン酸、ソルビン酸、アルファ - クロロソルビン酸、ケイヒ酸、ベータ - スチリルアクリル酸、ムコン酸、イタコン酸、シトラコン酸、メサコン酸、グルタコン酸、アコニット酸、アルファ - フェニルアクリル酸、2 - ベンジルアクリル酸、2 - シクロヘキシルアクリル酸、アンゲリカ酸、ウンベル酸、フマル酸、マレイン酸および無水マレイン酸である。かかるカルボン酸モノマーと共重合し得る他の異なるオレフィンモノマーには、酢酸ビニル、塩化ビニル、マレイン酸ジメ

チルなどが含まれる。共重合体は、水溶性に十分なカルボン酸塩基を含む。

【 0 0 1 6 】

さらなるクラスのポリマー剤には、置換型アクリルアミドのホモポリマーおよび/または不飽和スルホン酸およびその塩のホモポリマーを含む組成物が含まれ、特にその場合のポリマーは、出典明示して本明細書の一部とみなすZahidに対する1989年6月27日、米国特許第4,842,847号に記載されている、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リカン(acrylamidoalkane)スルホン酸から選択される不飽和スルホン酸に基づく。

【 0 0 1 7 】

もう1の有用なクラスのポリマー剤には、ポリアミノ酸、詳細には出典明示して本明細書の一部とみなす、Sikesら、米国特許第4,866,161号に開示されているような、アスパラギン酸、グルタミン酸およびホスホセリンのようなアニオン性表面 - 活性アミノ酸の比率を含むものが包含される。

【 0 0 1 8 】

有用なポリマーには、親水性および疎水性のポリマーが含まれる。幾つかの実施形態において、ポリマーは、水のような溶媒に溶解し得る。水に曝している間および使用の間に物理的な力をかけている間(ブラシまたはパッドを用いた歯磨きまたは擦っている間のよう)に溶解する水溶性ポリマーが望ましい。幾つかの形態において、ポリマーは不溶性であるが、分散性であることによって水中で分解性である、すなわち、機械的な力または剪断力を加えた結果としてポリマーが小さい断片に分解する。ポリマーが使用の間に完全に分解しない場合は、それはある種の型のセルロース、例えば紙のような撥水性ポリマーまたは水安定性の親水性ポリマーとし得る。有用なものの例は、Schiraldiらに対する米国特許第4,713,243号、すべてXuに対する第6,419,903号、第6,419,906号、第6,514,483号、およびBoydらに対する米国特許第6,669,929号; すべてBoydらに対する米国特許出願公開2004/0126332、2004/0136924、および2004/0042976、およびMoroらに対する2004/0062724に記載されている。

【 0 0 1 9 】

好ましくは、ポリマーは、少なくとも1の以下のものを提供するように選択される:(1)担体(carrier)中の微粒子の望ましい安定性、(2)組成物を使用する間のポリマーの望ましい崩壊速度、または(3)組成物を使用する間の粒子の望ましい曝露比率。

【 0 0 2 0 】

好ましい形態において、ポリマー被覆材は、例えば任意の水溶性充填材を有する、水溶性ポリマー、水分散性ポリマーまたは水不溶性のポリマーを含む水溶性である。水不溶性ポリマー、水溶性ポリマーまたは任意の水溶性充填材の相対的な量は、例えば、水性組成物の使用の間のブラッシング、擦るまたは他の機械的作用によってどの程度勢いよくまたはどの程度長く組成物を使用するかに比例した量の有効成分を放出するように選択し得る。

【 0 0 2 1 】

特別な実施形態において、水溶性ポリマーは、例えばMETHOCEL(登録商標)E5、METHOCEL(登録商標)E5 LV、METHOCEL(登録商標)E50、METHOCEL(登録商標)E15、およびMETHOCEL(登録商標)K100を包含するMETHOCEL(登録商標)製品として米国ミシガン州、ミッドランドのDow Chemical Companyから市販されているヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を含むヒドロキシアルキルアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、メチルセルロース(MC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)およびそれらの混合物のようなセルロースエーテルポリマーである。他の有用なポリマーには、100,000以上、1,500,000までの重量平均分子量を有することができるポリビニルピロリドン(PVP)、酢酸ビニル、KOLLIDON(登録商標)VA64(BASFから入手可能、重量で60:40 ビニルピロリドン)およびPLASDONE(登録商標)S630 PVP(International Specialty Products, Wayne, N.J., 米国から入手可能、重量で60:40 ビニルピロリドン:酢酸ビニル)のようなポリビニルピロリドン - 酢酸ビニル

コポリマー、KOLLICOAT（登録商標）IR（BASFから入手可能、75重量% PVA、25重量% ポリエチレングリコールグラフト）のようなPVAのエチレンオキサイド・グラフトコポリマー、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリアクリル酸ポリマー、架橋型ポリアクリル酸ポリマー、架橋型ポリアクリル酸（例えば、CARBOPOL（登録商標））を含むアクリル酸およびポリアクリル酸、ビニルカプロラクタム／アクリル酸ナトリウムポリマー、メタクリル酸、マレイン酸ポリビニルアルキルエーテル - マレイン酸コポリマー（例えば、GANTREZ（登録商標））、酢酸ビニルおよびクロトン酸コポリマー、ポリアクリルアミド、ポリ（2 - アクリルアミド - 2 - メチルプロパングリコール）、アクリロメチルプロピルスルホン酸／アクリル酸メチル／スチレンモノマーのターポリマー、ホスホン酸 スチレンポリマー、ポリエチレンホスホン酸、ポリブテンホスホン酸、ポリスチレン、ポリビニルホスホン酸、ポリアルキレン、ポリエチレンオキサイドを含むポリアルキレンオキサイド、例えばポリエチレングリコール、およびカルボキシビニルポリマーが含まれる。当業者に理解されるように、フィルムにはかかるポリマーの誘導体、コポリマーおよびさらに混合物も同様に含まれる。

【0022】

ポリマーは水可溶性および水不溶性ポリマーの混合物を含み得るが、但し、粒子は適用時に放出される。有用な水 - 不溶性ポリマーには、少なくとも1の有機溶媒；例えば、アクリル酸コポリマー（カルボン酸官能基は中和されていない）、架橋型ポリ（ビニルピリドン）、例えば、BASFから入手可能であるKOLLIDON（登録商標）CLまたはCL - M、ポリ（酢酸ビニル）（PVAc）、酢酸セルロース、硝酸セルロースのようなある種のセルロース誘導体、エチルセルロース、ブチルセルロースおよびイソプロピルセルロースのようなアルキルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、エチレン - 酢酸ビニルコポリマー、酢酸ビニルホモポリマー、シリコーンポリマー（例えば、ジメチルシリコーン）、ポリメチルメタクリル酸（PMMA）、セルロース、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリウレタンおよびナイロンのような有機溶媒に不溶性のポリマー、天然または合成のゴム、ならびにそれらの混合物が含まれる。好適なフィルム形成アクリル酸コポリマーの例は、BASF（米国ニュージャージー州、フローラム・パーク）から市販されているLUVIMER（登録商標）30E、エタノール中のアクリル酸tert - ブチル／アクリル酸エチル／アクリル酸メチルのコポリマーの30重量%溶液である。水 - 不溶性のポリマーは、分散液（例えば、乳化重合によって）として調製することができ、好適な乳化剤で安定化し得る。1の有機なPVAc乳化物は、例えば、KOLLICOAT（登録商標）SR 30D、2.7重量%のPVPおよび0.3%のラウリル硫酸ナトリウムで安定化した水中のPVAcの30重量%分散液である。アクリル酸コポリマー分散液の例は、KOLLICOAT（登録商標）EMM 30D、BASFから入手可能な800,000の報告された平均分子量を有する酢酸エチル：メタクリル酸メチルコポリマー（重量比 アクリル酸エチル：メタクリル酸メチル ほぼ2：1）の30重量%水性分散液である。

【0023】

他の有用なポリマーまたは水溶性充填材には、限定されるものではないが、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、キサンタンガム、アカシアゴム、アラビアゴム、グアガム、プルラン、寒天、キチン、キトサン、ペクチン、カラヤガム、ゼイン、ホルディン、オリアジン（oliadin）、ローカストビーンガム、トラガカントおよび他の多糖類のような天然のガム；マルトデキストリン、アミロース、高アミロースデンプン、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、イネデンプン、タピオカデンプン、エンドウデンプン、サツマイモデンプン、オオムギデンプン、コムギデンプン、ワックス状コーンスターチ、化工デンプン（例えば、ヒドロキシプロピル化高アミロースデンプン）、デキストリン、レバン、エルシナンおよびグルテンのようなデンプン；およびコラーゲン、ホエータンパク質単離物、カゼイン、ミルクタンパク質、ダイズタンパク質、ケラチン、およびゼラチンのようなタンパク質が含まれる。被覆するポリマーには、さらに、化工デンプン、アルギン酸エステル、アルギン酸の二価または多価のイオン塩のような分散性または膨潤性の充填材が含まれる。

10

20

30

40

50

【0024】

さらに、水不溶性ポリマーの例には、限定されるものではないが、酢酸セルロース、硝酸セルロース、エチレン - 酢酸ビニルコポリマー、酢酸ビニルホモポリマー、エチルセルロース、ブチルセルロース、イソプロピルセルロース、シェラック、疎水性シリコーンポリマー（例えば、ジメチルシリコーン）、PMMA（ポリメタクリル酸メチル）、酢酸フタル酸セルロースおよび天然または合成ゴム；セルロース、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリウレタンおよびナイロンのような有機溶媒に不溶性のポリマーが含まれる。

【0025】

水性の組成物において、ポリマー被覆中の水溶性ポリマーおよび水 - 不溶性および／または部分水溶性ポリマーの相対量は、好ましくは、被覆が水性組成物中で保存安定であるが、組成物の使用の間に崩壊するようなものである。種々の実施形態において、被覆には、被覆の0.1% - 90%、1% - 80%、5% - 70%、9% - 50%または10% - 40重量%である水溶性ポリマーの量が含まれる。水溶性ポリマー（またはその複数）に加えてまたはそれに代えて、被覆には、被覆の0.1% - 50重量%、好ましくは1% - 10重量%の量で部分水 - 不溶性または水 - 膨潤性のポリマーが含まれ得る。種々の実施形態において、水性の担体環境下で親水性の被覆を安定化させる方法は、製品担体中で保存間に安定であるが使用時に崩壊してその中に含まれる有効成分を放出するために、バランスのとれた被覆中の水溶性および水 - 不溶性材料を用いる。

【0026】

被覆溶液の調製においては、当該技術分野における一般知識に従って選んだポリマー（またはその複数）に適当な溶媒および補助溶媒を選択して、作業する温度で流動性のフィルム被覆溶液を生成しなければならない。

【0027】

微小凝集塊中の粒子を安定化するために用いる界面活性剤は、好ましくは非極性の界面活性剤、または微小凝集塊を形成する前または適用後に粒子の凝集を阻害することができるいずれかの界面活性剤である。したがって、好適なポリマーには、例えば、ポリオキシエチレン - ソルピタン - 脂肪アシルエステル、ポリオキシエチレン - ソルピタン - 脂肪エーテル、ポリヒドロキシエチレン - 脂肪モノアシルエステル、ポリヒドロキシエチレン - 脂肪ジアシルエステル、またはポリヒドロキシエチレン - 脂肪エーテルおよびそれらの混合物が含まれ、例えば、ポリオキシエチレンソルピタンモノオレエート（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、またはポリソルベート80、例えば、ポリソルベート80、例えば、ポリオキシエチレン（20）ソルピタンモノオレエート、例えば、Tween80）、ならびにトコフェロール・ポリエチレングリコール・スクシネート（TPGS、例えば、D - アルファ - トコフェロール PEG1000 スクシネート）、およびいずれかの前記したものの混合物が含まれる。

【0028】

オーラルケア処方：本発明の微小凝集塊は、公知の方法に従ってオーラルケア組成物に処方化し得る。微小凝集塊を含有する練歯磨剤は特に好ましい。

【0029】

フッ化物イオン源：オーラルケア組成物は、さらに、1またはそれを超えるフッ化物イオン源、例えば、可溶性フッ化物塩を含むことができる。広範な種々のフッ化物イオンを与える材料を、本発明の組成物中の可溶性フッ化物の源として用いることができる。好適なフッ化物イオンを与える材料の例は、出典明示して本明細書の一部とみなす、Brinerらに対する米国特許第3,535,421号；Parran, Jr.らに対する米国特許第4,885,155号、およびWidderらに対する米国特許第3,678,154号に見出すことができる。

【0030】

代表的なフッ化物イオン源には、限定されるものではないが、フッ化第一スズ、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、アミンフッ化物、フッ化アンモニウム、およびそれら

の組合せが含まれる。特定の実施形態において、フッ化物イオン源には、フッ化第一スズ、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウムならびにそれらの混合物が含まれる。

【0031】

特定の実施形態において、本発明のオーラルケア組成物は、25 - 25,000ppmのフッ化物イオン、一般的に少なくとも500ppm、例えば、500 - 2000ppm、例えば、1000 - 1600ppm、例えば、1450ppmを供給するのに十分な量のフッ化物イオンまたはフッ素 - 提供成分の源も含み得る。適当なレベルのフッ化物は、特定の適用に依存する。一般消費者が使用する練歯磨剤は、典型的に1000 - 1500ppmを有するが、小児用の練歯磨剤は幾分低い濃度を有する。専門医が適用する歯磨剤または被覆は、5,000または25,000ppmものフッ化物を有し得る。

10

【0032】

フッ化物イオン源は1の実施形態において組成物の0.01 - 10重量%のレベルで本発明の組成物に添加することができ、または0.03 - 5重量%、およびもう1の実施形態において0.1 - 1重量%のレベルで本発明の組成物に添加することができる。適当なレベルのフッ化物イオンを提供するフッ化物塩の重量は、塩中の対イオンの重量に基づいて明らかに変化する。

【0033】

組成物が重炭酸カルシウムを含む場合、モノフルオロリン酸ナトリウムが安定性の理由のためフッ化物ナトリウム塩に好ましい。

20

【0034】

研磨剤：本発明の微小凝集塊は、研磨剤材料、例えば天然の炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、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 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) またはリン酸二カルシウム二水和物 ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、本明細書中ではDiCalという場合もある) またはJ. M. Huberによって販売されているZeodent 115 (登録商標) のような20 μm までの平均粒径を有する沈降シリカ、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、焼成アルミナ、ベントナイトまたは他のケイ質材料、またはそれらの組合せのようなピロリン酸カルシウムおよび/またはシリカ研磨剤と一緒に歯磨剤に配合し得る。

【0035】

発泡剤：本発明のオーラルケア組成物は、口腔をブラッシングした場合に生成する泡の量を増加する剤も含み得る。泡の量を増加する剤の説明目的の例には、限定されるものではないが、ポリオキシエチレンおよびアルギン酸ポリマーを含むある種のポリマーが含まれる。ポリオキシエチレンは泡の量を増加し得、本発明のオーラルケア担体によって生成される泡の濃さを増大し得る。ポリオキシエチレンは、ポリエチレングリコール ("PEG") またはポリエチレンオキサイドとしても一般的に知られている。本発明に好適なポリオキシエチレンは、200,000 - 7,000,000の分子量を有する。1の実施形態において、分子量は600,000 - 2,000,000となり、もう1の実施形態においては800,000 - 1,000,000となる。Polyoxy (登録商標) は、Union Carbideによって製造される高分子量ポリオキシエチレンの商用名である。ポリオキシエチレンは、本発明のオーラルケア組成物のオーラルケア担体の1% - 90%の量、1の実施形態において5% - 50重量%の量、もう1の実施形態において10% - 20重量%の量で存在し得る。オーラルケア組成物中の発泡剤の用量 (すなわち、単一用量) は、0.01 - 0.9重量%、0.05 - 0.5重量%であり、もう1の実施形態において0.1 - 0.2重量%である。

30

40

【0036】

界面活性剤：本発明のオーラルケア組成物に任意に含まれるもう1の剤は、界面活性剤または互換性のある界面活性剤の混合物である。好適な界面活性剤は、広範なpHで適度に安定なもの、例えば、アニオン性、カチオン性、非イオン性または双性イオン性の界面活性剤である。好適な界面活性剤は、例えば、出典明示して本明細書の一部とみなす、Agricolaらに対する米国特許第3,959,458号; Haefeleに対する米国特許第3,937,807号; および

50

、Gieskeらに対する米国特許第4,051,234号により十分に記載されている。

【0037】

特定の実施形態において、本明細書において有用なアニオン性界面活性剤には、アルキル基中に10 - 18個の炭素原子を有するアルキル硫酸の水溶性塩および10 - 18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の水溶性塩が含まれる。ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシナトリウムおよびヤシ油モノグリセリドスルホン酸ナトリウムは、このタイプのアニオン性界面活性剤の一例である。アニオン性界面活性剤の混合物も利用し得る。

【0038】

もう1の実施形態において、本発明において有用なカチオン性界面活性剤は、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、ヤシ油アルキルトリメチルアンモニウム亜硝酸塩、フッ化セチルピリジニウムおよびそれらの混合物のような8 - 18個の炭素原子を含む1の長鎖アルキル鎖を有する脂肪族第4級アンモニウム化合物の誘導体として広く定義し得る。

【0039】

説明目的のカチオン性界面活性剤は、出典明示して本明細書の一部とみなす、Brinerらに対する米国特許第3,535,421号に記載されている第4級アンモニウムフッ化物である。ある種のカチオン性界面活性剤は、組成物中において殺菌剤としても作用することができる。

【0040】

本発明の組成物に使用することができる説明目的の非イオン性界面活性剤は、アルキレンオキサイド（本質的に親水性）と本質的に脂肪族またはアルキル芳香族であり得る疎水性有機化合物との縮合によって生成する化合物として広く定義し得る。好適な非イオン性界面活性剤の例には、限定されるものではないが、Pluronic、アルキルフェノールのポリエチレンオキサイド縮合物、エチレンオキサイドとプロピレンオキサイドおよびエチレンジアミンの反応産物との縮合から誘導された生成物、および脂肪族アルコール、長鎖第3級アミンオキサイド、長鎖第3級ホスフィンオキサイド、長鎖ジアルキルスルフォキシドおよびかかる材料の混合物のエチレンオキサイド縮合物。

【0041】

特定の実施形態において、本発明に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枝鎖であり得、脂肪族置換基の1が8 - 18個の炭素原子、もう1がアニオン性の水溶性化基、例えば、カルボキシ、スルホン酸、硫酸、リン酸またはホスホン酸基である、脂肪族第4級アンモニウム、ホスホニウムおよびスルホニウム化合物の誘導体として広く記載することができる。組成物に含めるのに適した界面活性剤の説明目的の例には、限定されるものではないが、アルキル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシナトリウム、ココアミドプロピルベタインおよびポリソルベート20、およびそれらの組合せが含まれる。特定の実施形態において、本発明の組成物には、アニオン性界面活性剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。

【0042】

界面活性剤または互換性のある界面活性剤の混合物は、組成物全体の0.1 - 5.0重量%で本発明の組成物に存在し得、もう1の実施形態において0.3 - 3.0重量%、もう1の実施形態において0.5 - 2.0重量%で存在し得る。

【0043】

香味剤：本発明のオーラルケア組成物は、香味剤も含み得る。本発明の実施に使用する香味剤には、限定されるものではないが、精油ならびに種々の香味剤アルデヒド、エステル、アルコールおよび同様の材料が含まれる。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、チョウジノキ、セージ、ユーカリ、マヨラマ、シナモン、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、およびアネトールのような化学物質も有用である。ある種の実施形態では、

ペパーミントおよびスペアミントの油を用いる。

【0044】

香味剤は、0.1 - 5重量%および0.5 - 1.5重量%の濃度で口腔用組成物に配合し得る。個々のオーラルケア組成物用量中の香味剤の用量（すなわち、単一用量）は0.001 - 0.05重量%であり、もう1の実施形態において0.005 - 0.015重量%である。

【0045】

キレート剤：本発明のオーラルケア組成物は、細菌の細胞壁に見出されるカルシウムを錯化することができる1またはそれを超えるキレート剤を任意に含むことができる。このカルシウムの結合は、細菌の細胞壁を弱め、溶菌を増大する。

【0046】

本発明におけるキレート剤として使用するのに好適なもう1の群の剤は、可溶性ピロリン酸である。本発明の組成物に使用するピロリン酸塩は、いずれのアルカリ金属ピロリン酸塩とすることもできる。特定の実施形態において、塩には四アルカリ金属ピロリン酸塩、二アルカリ金属二酸ピロリン酸塩、三アルカリ金属一酸ピロリン酸塩およびそれらの混合物が含まれ、ここにアルカリ金属はナトリウムまたはカリウムである。塩はその水和および非水和形態の両方で有用である。本発明の組成物において有用な有効量のピロリン酸塩は、一般的に、少なくとも1.0重量%のピロリン酸イオン、1.5 - 6重量%、3.5 - 6重量%のかかるイオンを提供するのに十分である。

【0047】

粘結剤：オーラルケア組成物の調製においては、望ましい稠度を提供し、または処方を安定化もしくは処方の性能を高めるために、幾つかの粘結剤を添加することが必要な場合がある。特定の実施形態において、粘結剤は、カルボキシビニルポリマー、カラギーナン、ヒドロキシエチルセルロースならびにカルボキシメチルセルロースナトリウムおよびカルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウムのようなセルロースエーテルの水可溶性塩である。カラヤガム、アラビアガムおよびトラガカントガムのような天然のガムも配合することができる。コロイド状ケイ酸アルミニウムマグネシウムまたは超微粒子シリカは、さらに、組成物のテクスチャーをさらに改善するために組成物の粘度を上げる成分として使用し得る。特定の実施形態において、組成物全体の0.5 - 5.0重量%の量の粘結剤を用いる。

【0048】

酵素：本発明のオーラルケア組成物は、1またはそれを超える酵素を任意に含むこともできる。有用な酵素には、いずれの入手可能なプロテアーゼ、グルカノヒドロラーゼ、エンドグリコシダーゼ、アミラーゼ、ムタナーゼ、リパーゼおよびムチナーゼまたは互換性のあるそれらの混合物が含まれる。ある種の実施形態において、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。もう1の実施形態において、酵素はパパイン、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。本発明において使用するのに好適なさらなる酵素は、すべて出典明示して本明細書の一部とみなす、Dringらに対する米国特許第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号に開示されている。本発明における幾つかの互換性のある酵素の混合物の酵素は、1の実施形態において0.002 - 2.0%、もう1の実施形態において0.05 - 1.5%、またはなおもう1の実施形態において0.1 - 0.5%を構成する。

【0049】

水：水も本発明の口腔用組成物に存在させ得る。市販の口腔用組成物の調製に用いる水は脱イオン化し、有機的不純物を含まない。通常、水は組成物の残余を構成し、口腔用組成物の10 - 90重量%、20 - 60重量%または10 - 30重量%含まれる。この水の量には、添加する自由水と、ソルビトールまたは本発明のいずれかの成分に含まれるような他の材料と一緒に導入される量が含まれる。

【0050】

湿潤剤：口腔用組成物の特定の実施形態の範囲内においては、組成物が空気に曝された場合に硬化することを防ぐために湿潤剤を配合することも望ましい。ある種の湿潤剤は、歯磨剤組成物に望ましい甘さまたは香味も付与し得る。湿潤剤は、一般的に純粋な湿潤剤に基づいて、1の実施形態において歯磨剤組成物の15 - 70重量%、またはもう1の実施形態において30 - 65重量%含まれる。好適な湿潤剤には、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のような食用の多価アルコールならびに他のポリオールおよびこれらの湿潤剤の混合物が含まれる。特定の実施形態において、グリセリンおよびソルビトールの混合物を、本明細書に記載する練歯磨剤組成物の湿潤剤成分として使用することができる。

【0051】

10

前記した成分に加えて、本発明の実施形態は、種々の任意の歯磨剤成分を含むことができ、そのうちの幾つかを以下に記載する。任意の成分には、限定されるものではないが、例えば、粘着剤、発泡剤、香味剤、甘味剤、さらなる抗 - 歯垢剤、研磨剤、および着色剤が含まれる。これらのおよび他の任意の成分は、さらに、すべて出典明示して本明細書の一部とみなす、Majetiに対する米国特許第5,004,597号；Agricolaらに対する米国特許第3,959,458号；およびHaefeleに対する米国特許第3,937,807号に記載されている。

【0052】

噴霧乾燥：比較的不溶性の金属、金属塩または金属酸化物の粒子、例えば、酸化亜鉛粉体、界面活性剤および被覆ポリマーの懸濁液は、噴霧乾燥機を通して乾燥した、ポリマー被覆した微小凝集塊を生成する。噴霧乾燥は、湿潤出発材料から自由に流動する乾燥粒状生成物を製造するのに有用である産業においてよく確立された技術である。噴霧乾燥を用いる方法は、当該技術分野においてよく知られている。一般的に、生成する粒径は、湿った供給物（wet feed）の存在する粒子の大径によって影響され、典型的には長軸に沿って測定して1 - 50ミクロン、通常5 - 30ミクロンの大径；好ましくは10 - 25ミクロンの大径の範囲である。特に好ましい実施形態には、一般的に球形で20ミクロンの大径の噴霧乾燥したポリマー被覆した酸化亜鉛粒子が含まれる。

20

【0053】

また、大部分の材料にあるように、得られる粒径は粒径分布にわたって変化する。得られる粒径分布は、単峰形である場合があるが、得られる材料内に1を超える代表的な粒子等級が存在する二峰形または多峰型も生じる。典型的には、集合を代表する大きな粒子は長軸または長径に沿って5 μ mよりも大きい。好ましくは、微小凝集塊は約5 - 50 μ mの大きさの範囲である。

30

【0054】

当業者であれば技術に精通し、有用な方法の記載は、例えば上記した米国特許第6,368,586号で容易に入手可能であり、それは、金属酸化物およびポリマーを含む仕上がった自由に流動する粒子を製造する別の経路の情報記載も提供する。

【実施例】

【0055】

処方以下の表1に示した比率で混合工程に従って調製した。

【表 1】

表1

試料 #	1		2		3		4		5	
パッチ サイズ	120		120		150		120		120	
	% (乾燥%)	グラム	% (乾燥%)	グラム	% (乾燥%)	グラム	% (乾燥%)	グラム	% (乾燥%)	グラム
HPMC E5	6.33 (17.39)	7.59	9.03 (28.89)	10.84	3.01 (8.28)	4.52	9.03 (24.83)	10.84	3.01 (9.63)	3.61
HPMC E50	5.71 (15.69)	6.85	3.01 (9.63)	3.61	9.03 (24.83)	13.55	3.01 (8.28)	3.61	9.03 (28.89)	10.84
ZnO	18.89 (51.96)	22.67	18.89 (60.46)	22.67	18.89 (51.95)	28.34	18.89 (51.95)	22.67	18.89 (60.46)	22.67
PG	5.12 (14.08)	6.14	0(0)	0	5.12 (14.08)	7.68	5.12 (14.08)	6.14	0(0)	0
Tween80	0.31 (0.85)	0.37	0.31 (0.99)	0.37	0.31 (0.85)	0.46	0.31 (0.85)	0.37	0.31 (0.99)	0.37
FG-10	0.01 (0.02)	0.01	0.01 (0.03)	0.01	0.01 (0.02)	0.01	0.01 (0.02)	0.01	0.01 (0.03)	0.01
EtOH	5.63	6.75	5.63	6.76	5.63	8.45	5.63	6.76	5.63	6.76
水	58.01	69.61	58.01	75.74	58.01	87	58.01	69.6	58.01	75.74
合計	100		100		100		100		100	

10

表 2 に記載する成分を用いてさらなる処方を作成した：

【表 2】

表 2

試料 #	8		9	
パッチ サイズ	120		120	
	% (乾燥%)	グラム	% (乾燥%)	グラム
HPMC E5	12.03 (33.09)	14.44	15.46 (42.52)	18.55
HPMC E50	0 (0)	0	0 (0)	0
ZnO	18.89 (51.96)	22.67	15.46 (42.52)	18.56
PG	5.12 (14.08)	6.14	5.12 (14.08)	6.14
Tween80	0.31 (0.85)	0.37	0.31 (0.85)	0.371
FG-10	0.01 (0.02)	0.01	0.01 (0.02)	0.0099
EtOH	5.63	6.75	5.63	6.75
水	58.01	69.61	58.01	69.61
合計	100	120	100	120
EtOH/H ₂ O(5.63/58)		60		60
粘度		430		600
収率		43%		50%

30

【 0 0 5 6 】

前記した表に現れる短縮した成分名は、ここに同定する具体的な成分をいう：HPMC E5 = ヒドロキシプロピルメチルセルロースE5、HPMC E50 = ヒドロキシプロピルメチルセル
 ロースE50、ZnO = 酸化亜鉛粉体、平均粒径1ミクロン、PG = プロピレングリコール、Tween
 80 = ポリソルベート界面活性剤 (ICI Americas Inc. から入手可能)、FG-10 = 消泡剤エ
 マルジョン (Dow Corning から入手可能)、EtOH = エタノール。

40

混合手順：

【 0 0 5 7 】

HPMC E5、HPMC E50、PGおよびTween80を水に溶解する。ついで、ZnO粉体を湿った成分に添加し、つづいてエタノールを加える。材料は、均一な混合物が観察されるまで混ぜた。

噴霧乾燥手順

【 0 0 5 8 】

50

得られた湿潤処方、Buchi B - 290噴霧乾燥機に送給し、入口温度 = 170 、出口温度 = 99 - 100 、吸引 = 100%、エアフロー = 40、送給率 = 30% (7.2mL / 分) に設定した。

【 0 0 5 9 】

得られた噴霧乾燥材料は走査型電子顕微鏡を用いて観察し、 $\sim 20 \mu\text{m}$ の径の大きな球形のポリマー被覆されたZnO粒子および $\sim 5 \mu\text{m}$ の大径の乾燥ポリマーの不規則な形状の粒子からなる二峰形の粒子分布を含んでいた。

【 0 0 6 0 】

少量の試料1 - 6の噴霧乾燥材料をスライドガラスに置いた。 $50 \mu\text{L}$ のグリセリン / 水 (1 : 4) を各スライドガラスに加えた。グリセリン / 水の粘度は $1.76 \text{cp} / \text{mPa} \cdot \text{s}$ であった。粒子を顕微鏡下 (4x拡大) で観察した。試料が最も早く崩壊した時間を記録し、崩壊が50%、75%、90%および99%完了した時間も記録した。時間は表3に記録した。

【表 3】

表3

試料 ID	E5/E50 比	最高溶解 速度	50%溶解し た	75%溶解し た	90%溶解し た	99%溶解し た
時間						
#1	1.11	1.5		3	5	11
#2	1.11	1.83	3	4.5	6.5	11
#3	0.33	1.58	2.83	5	12	30
#4	3	1	1.33	2.5	5	6.33
#5	3	1.25	2	3.25	5	6
#6	0.33	1.67	3.33	6.5	15	24

取込み方法

【 0 0 6 1 】

VITRO - SKIN (登録商標) はヒトの皮膚の表面特性を有効に模倣した試験基体である。それには、最適化されたタンパク質および脂質成分の両方が含まれ、ヒトの皮膚と同様の微細構成、pH、臨界表面張力およびイオン強度を有するように設計されている。Vitro - SkinはHAPディスク ($12.4 \times 12.4 \text{mm} = 1/2 \times 1/2$ インチ) のサイズに合致するように平面に切断する。試料はヘキサンで3回濯ぎ、その後37 の唾液1mL中で一晩インキュベートする (3回の各測定)。各々、噴霧乾燥ZnOの1%懸濁液およびZnO粉体の0.5%懸濁液を含有する2の懸濁液を脱イオン水中に調製する。Vitro - Skinを用いて試験管から唾液を吸引した。2mLアリコートのZnO懸濁液を各試験管に加える。スラリーは試験管から吸引し、5mLの水で濯ぐ (ボルテックス攪拌 1x10秒)。試験管を再度5mLの水で濯ぐ (ボルテックス攪拌 1x10秒)。Vitro Skin試料を新しい試験管に移し、1mLのHCl (1モル) 中で30秒間、ボルテックス攪拌で濯いだ。4mLのDI水を加え、時々ボルテックス攪拌しながら2時間静置した。ついで、溶液を原子吸光によって分析して、亜鉛の濃度を測定する。試料上のZnO取込み量をマイクログラム / シートに基づいて測定し、その結果を表4に示す。

【表 4】

表4

試料 ID	シート当たりの ZnO(μ g)	平均	標準偏差
ZnO粉体1	122.4795	107.7	13.8
ZnO粉体2	95.15808		
ZnO粉体3	105.4269		
ZnO噴霧乾燥1	183.5947	181.4	18.6
ZnO噴霧乾燥2	161.8123		
ZnO噴霧乾燥3	198.8424		

10

【0062】

Vitro Skinに対するZnOの取込みは単純化した液体歯磨剤モデルである。噴霧乾燥ZnO粉体は、驚くべきことに、Vitro Skin上のZnO取込みに関してより有効であった。

イン・ビトロ効力試験

【0063】

試料の効力を試験し、微生物ゾーン阻害に対して等級付けする。噴霧乾燥ZnOは非処理ZnO粉体よりも良好に働く。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 Q 11/00 (2006.01) A 6 1 Q 11/00

- (72)発明者 シュイ・グオフォン
アメリカ合衆国 0 8 5 3 6 ニュージャージー州ブレインズボロ、シルバース・レイン 4 0 番
- (72)発明者 リン・フェイ
アメリカ合衆国 0 8 8 2 4 ニュージャージー州ケンドール・パーク、スティルウェル・ロード 9 1 番
- (72)発明者 ヤン・イン
アメリカ合衆国 0 8 8 5 2 ニュージャージー州モンマス・ジャンクション、チェサピーク・ロード 4 9 番
- (72)発明者 スタニスラフ・ヤラツ
アメリカ合衆国 0 8 8 7 3 ニュージャージー州サマーセット、ヘザー・ドライブ 2 2 番

審査官 橋本 憲一郎

- (56)参考文献 特開平 0 6 - 1 3 6 2 9 0 (J P , A)
特開平 0 3 - 0 1 4 5 1 3 (J P , A)
特開平 0 9 - 0 0 2 9 2 6 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 2 8 1 0 2 9 (U S , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 6 5 9 6 9 (U S , A 1)
特公昭 4 0 - 0 1 5 5 2 0 (J P , B 1)
特表 2 0 0 0 - 5 1 6 9 9 4 (J P , A)
米国特許第 0 5 3 3 0 7 4 8 (U S , A)
国際公開第 9 4 / 0 2 6 2 4 5 (W O , A 1)
特開平 0 3 - 0 4 7 0 4 1 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9
A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0