

(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2017-529932

(P2017-529932A)

(43) 公表日 平成29年10月12日 (2017. 10. 12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 C 15/00 (2006.01)	A 6 1 C 15/00	
A 6 1 C 17/02 (2006.01)	A 6 1 C 17/02	B

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願2017-516667 (P2017-516667)	(71) 出願人	590000248
(86) (22) 出願日	平成27年9月23日 (2015. 9. 23)		コーニンクレッカ フィリップス エヌ
(85) 翻訳文提出日	平成29年3月27日 (2017. 3. 27)		ヴェ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/071810		KONINKLIJKE PHILIPS
(87) 国際公開番号	W02016/050573		N. V.
(87) 国際公開日	平成28年4月7日 (2016. 4. 7)		オランダ国 5656 アーエー アイン
(31) 優先権主張番号	14187155.8		ドーフエン ハイテック キャンパス 5
(32) 優先日	平成26年9月30日 (2014. 9. 30)		High Tech Campus 5,
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		NL-5656 AE Eindhoven
		(74) 代理人	100107766
			弁理士 伊東 忠重
		(74) 代理人	100070150
			弁理士 伊東 忠彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔ケア粒子の投与のための方法及びシステム

(57) 【要約】

開示されているのは、特に隣接歯間空間内への給送を可能にするような、口腔への少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粒子の給送のための、新しい方法及びシステムである。方法は、粒子を含む液体を提供すること、及び液体を流体噴流の形態において口腔内に導入することを含み、噴流は、 $1\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の速度を有する。適切に構成される硬膏洗浄器によって流体噴流を生成し得るが、他のデバイスも用い得る。本発明は、1つ又はそれよりも多くの口腔ケア剤を含む接着性のゲル粒子、特に、そのような口腔ケア剤の制御された放出及び／又は持続放出のための粒子の給送に特に適する。

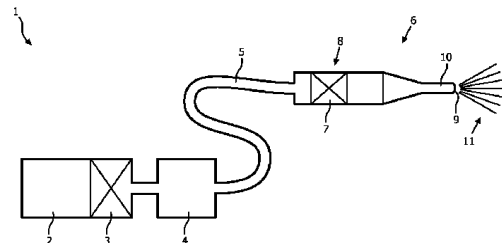


FIG. 8

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験者の歯の隣接歯間空間への少なくとも 1 つの口腔ケア剤を含む粒子の投与のためのシステムであって、

前記粒子を収容するように構成される容器ユニットと、流体噴流生成ユニットを含む口腔洗浄器とを含み、前記容器ユニットは、流体源と流体連通し、

当該システムは、前記流体噴流生成ユニットが、前記隣接歯間空間への、前記粒子を含む流体噴流の単一のショットを、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の噴流速度で、1 つずつ生成するのを可能にするよう構成される、

システム。

10

【請求項 2】

前記容器ユニットは、液体中に分散させられる前記粒子を収容する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

液体源を含む第 2 の容器が存在する、請求項 1 又は 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記流体噴流生成ユニットは、外部液体源と流体連通する、請求項 1 乃至 3 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 5】

前記粒子は、粘膜接着性である、請求項 1 乃至 4 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

20

【請求項 6】

前記粒子は、ゲルを含み、好ましくは、ゲル化キトサンを含む、請求項 1 乃至 5 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 7】

前記口腔ケア剤は、歯磨剤、抗歯垢組成物、抗歯石組成物、抗歯肉炎組成物、抗カリエス組成物、抗菌組成物、歯周治療のための組成物、及びそれらの組み合わせで構成される群から選択される、請求項 1 乃至 6 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 8】

電気歯ブラシ、電気フロッシングデバイス、口腔洗浄器、及びそれらの組み合わせで構成される群から選択される、歯を洗浄するためのデンタル器具を更に含む、請求項 1 乃至 7 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

30

【請求項 9】

口腔内への少なくとも 1 つの口腔ケア剤を含む粒子の投与のための方法であって、一度に単一の流体噴流を生成する口腔洗浄器を用いて前記粒子を口腔内に導入することを含み、

前記流体噴流は、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の速度を有する、方法。

【請求項 10】

前記噴流速度は、 $1\text{ m/s} \sim 3\text{ m/s}$ であり、好ましくは、 $1\text{ m/s} \sim 2\text{ m/s}$ である、請求項 9 に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記流体噴流は、前記所定の噴流速度を生成するように構成される口腔洗浄器によって提供される、請求項 9 又は 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記粒子は、粘膜接着性であり、好ましくは、ゲル化キトサンを含む、請求項 9 乃至 11 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

口腔ケア剤を含む粒子の投与のための口腔洗浄器の使用であって、

前記投与は、前記口腔洗浄器が一度に単一の流体噴流を生成するのを可能にすることを

50

含み、

前記流体噴流は、前記粒子を含み、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の速度を有する、使用。

【請求項 14】

前記噴流速度は、 $1\text{ m/s} \sim 3\text{ m/s}$ であり、好ましくは、 $1\text{ m/s} \sim 2\text{ m/s}$ である、請求項 13 に記載の使用。

【請求項 15】

前記粒子は、粘膜接着性であり、好ましくは、ゲル化キトサンを含む、請求項 13 又は 14 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、口腔ケア（オーラルケア）の分野にあり、粒子の形態における口腔ケア剤(oral care agents)の投与のためのシステム及び方法に関する。注目すべきことに、本発明は、粘着性ゲル粒子(adhesive gel particles)の隣接歯間給送に関する。

【背景技術】

【0002】

人の口腔(oral cavity)、特に、歯及び歯肉は、概して口腔ケア剤を必要としている。抗歯垢剤、抗歯石剤、抗歯肉炎剤、抗菌剤、及び他の薬剤(agents)を考えに入れてみよう。

20

【0003】

そのような薬剤は、一般的に、練り歯磨き粉及び／又は口腔リンス液から投与される。口腔の典型的な環境、例えば、唾液の存在の故に、当該技術分野における標準的な困難は、練り歯磨き粉及び口腔リンス剤からの活性剤(active agents)の濃度が、それらの適用（塗布）後に素早く減少することである。従って、それらは長い時間に亘って口を保護し得ず、従って、それらは毎日数回適用される必要がある。

【0004】

国際公開第 2008/135957 号は、歯から歯垢生物膜を洗浄する方法を開示しており、液体ゲル化可能組成物(liquid gelable composition)が歯に適用される。組成からゲル層が生成され、ゲル層は、歯垢生物膜が歯に粘着するよりも強く、歯垢生物膜に粘着する。最終的に、ゲル層は歯から取り除かれ、歯垢生物膜もゲル層と共に取り除かれる。何故ならば、歯垢生物膜はゲル層に粘着しているからである。

30

【0005】

先ず、（例えば、キトサンに基づく）ゲル化可能液体を投与し、次に、第 2 の液体（例えば、水酸化ナトリウム溶液）を投与して、ゲル化を引き起こすことによって、ゲルの原位置情報を実現し得る。他の方法も国際公開第 2008/135957 号に開示されており、全てゲルの原位置情報を含む。全ての使用者がゲル形成を正しく行い得るとは限らない点において、これは特定の欠点を有する。従って、使用の準備が出来ているゲル組成物を提供することが望ましい。しかしながら、これは他の挑戦をもたらす。

【0006】

40

粒子の形態において口腔ケア剤を提供するのが興味深い。これらは、例えば、固体粒子、ゲル粒子、小胞(vesicles)であり得るが、他の三次元構造も想定される。注目すべきことに、そのような粒子は、それらの粒子からの口腔ケア活性剤の制御された放出(controlled release)、例えば、徐放(sustained release)をもたらす働きをする。これはより長い時間に亘って口腔ケア剤の濃度を維持する或いは口腔ケア剤の濃度の減少を遅くする魅力的な解決策である。粒子、顕著には、ゲル粒子は、概して、低容量の固体（典型的には 1～2%）を有し、従って、大容量の調合物(formulation)を含み得る。

【0007】

しかしながら、口腔内に投与される粒子からの活性剤の実際の給送は、そのような粒子が口内に留まる短い時間期間の故に並びに短い適用時間（例えば、2 分の歯磨き、1 分の

50

AirFloss、30秒の rins) の故に、極めて挑戦的である。これは、隣接歯間空間 (歯の間隙) に関して、より一層強く問題である。

【0008】

隣接歯間空間は、口腔疾患に最もなりやすい口内の領域である。何故ならば、細菌がこれらの空間内で容易に蓄積して疾患を引き起こし得るからである。歯肉炎及びカリエスのような普通の疾患が隣接歯間領域において最も一般的である。隣接歯間領域内の持続放出 (slow release) 歯垢防止剤の給送は、そのような疾患を予防し或いは減少させ得る。

【0009】

この領域は隔離されているので、制御された放出システムが最初に適切に給送されるならば、そこにおいて制御された放出システムを維持することは、比較的容易である。(例えば、頬側の及び舌側の) 代替的な歯表面で、そのような給送を達成するのが望ましい。何故ならば、投与される粒子は、例えば、食べることによって、容易に取り除かれがちだからである。他の利点は、使用者が、一般的には、隣接歯間空間内に配置される粒子を感じないことである。

【0010】

口腔ケア粒子は、(徐放のような) 制御された放出についても、一般的な抗菌性マウスリンスを用いるときの現在の慣行のように、20~30ml の調合物で30秒リンスする(すすぐ) ことによって簡単に適用される懸濁液から従来の給送される。しかしながら、隣接歯間空間における給送について、これは最適からほど遠い。具体的には、リンスするとき、殆どの調合物は吐き出され、殆どの粒子は隣接歯間領域の外側の他の口腔表面に付着する。より隙間のない隣接歯間領域は全く処置されないことさえある。唯一の利用可能な、そして、僅かばかりの改良は、過剰な量の持続放出粒子を適用することにより得る。しかしながら、その結果は、ほんの僅かではないにしても、依然として最適でない。その上、過剰な量の持続放出粒子を適用することは、経済的な理由から望ましくない。何故ならば、持続放出システムは、一般的に、一般的なマウスリンス成分よりも高価だからである。

【0011】

国際公開第2013/093798号は、デバイスから吹き付けられるときに加圧流体を利用して歯科治療剤(dental care agent)を含む粒子を運ぶ、カプセル化漂白剤のような粒子の給送のためのデバイス及び方法を記載している。しかしながら、噴流デバイスを全く用い得ない。何故ならば、それを用いるならば、隣接歯間領域内の粒子の堆積は限定的であるからである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

口腔ケア剤が吐き出される或いは飲み込まれる傾向がより少ない、具体的には、好ましくは隣接歯間空間内に堆積させられ且つ維持されることによって、より良好な持続性、即ち、自然に与えられるよりも長い口腔内の滞留時間を備えるような方法において、粒子の形態における口腔ケア剤を投与する方法を提供することが望ましい。隣接歯間空間内での保持のような直接性(substantivity)が口腔ケア剤の投与の非侵襲的な特性の観点から特別な役割を演じることが注目される。これは、薬品を循環系内に取り込ませて局所的というよりもむしろ全身的に作用させるために、薬品を体内に注入することと異なる。

【課題を解決するための手段】

【0013】

前述の願望により良好に対処するために、本発明は、1つの特徴において、被験者の歯の隣接歯間空間への少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粒子の投与のためのシステムであって、粒子を収容するように構成される容器ユニットと、流体噴流生成ユニットを含む口腔洗浄器とを含み、容器ユニットは、流体源と流体連通し、システムは、流体噴流生成ユニットが、0.5m/s~5m/sの噴流速度で、粒子を含む単一の流体噴流を生成するのを可能にするよう構成される、システムに関する。

【0014】

他の特徴において、本発明は、被験者の歯の隣接歯間空間への、少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粒子の投与のための方法であって、単一の流体噴流を用いて粒子を口腔内に導入することを含み、流体噴流は、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の速度を有する、方法を提示する。

【0015】

更なる特徴において、本発明は、口腔ケア剤を含む粒子の投与のための口腔洗浄器の使用であって、投与は、口腔洗浄器が粒子を含む流体噴流を生成するのを可能にすることを含み、流体噴流は、粒子を含み、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の速度を有する、使用を提供する。

10

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図2】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図3】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図4】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図5】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図6】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図7】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図8】被験者の歯の隣接歯間空間への粒子の投与のためのシステムの実施態様を図式的に示している。

20

【発明を実施するための形態】

【0017】

一般的な意味において、本発明は、口腔洗浄器(oral irrigators)の形態において利用可能であるような噴流技術を、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の範囲内の噴流スピード(噴流速度)に基づき、隣接歯間空間への粒子状の口腔ケア組成物の輸送のために用い得るという、思慮深い着想に基づく。

【0018】

口腔洗浄器のような噴流生成デバイスが、歯間洗浄(フロッシング)のような目的のために従来技術において適用されている。この目的のために、歯間クリーナ(interdental cleaners)としても知られるこれらのデバイスは、大いに効果的であることが判明している。歯科隣接歯間空間の効果的な洗浄は、通常、前記空間に物質を給送することと対立する。むしろ、歯間洗浄は、隣接歯間空間内に含まれる物質(顕著には、歯垢)を取り除く目的を果たす。前述に従い、国際公開第2013/093798号は、 $10\text{ m/s} \sim 300\text{ m/s}$ 、例えば、 50 m/s で動く吹付け速度を記載している。

30

【0019】

驚くべきことに、隣接歯間空間内に保持されるべき物質を給送するという全く反対の目的のために、噴流生成デバイスを用い得ることが今や分かった。上記で説明したように、これは、口腔ケア剤の保持を達成するのに最適である口腔内の場所への、口腔ケア剤の非即時放出(non-immediate release)、例えば、持続放出(slow release)を可能にする。それにより、本発明によれば、噴流速度は、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の範囲内にあるように適合させられる。好ましくは、噴流速度は、 $1\text{ m/s} \sim 3\text{ m/s}$ よりも下であり、より好ましくは、 $1.5\text{ m/s} \sim 2.5\text{ m/s}$ の範囲内にある。最も好適な噴流速度は、約 2 m/s である。

40

【0020】

よって、本発明は、少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粒子の投与のための、歯間クリーナのような口腔洗浄器の新規な使用に関する。それにより、粒子は液体に含まれ、或いは、その他の方法において噴流を介して輸送され得る。本発明は、口腔内への如何なる液体の導入にも適用可能であり得るが、その利益は、持続放出若しくは徐放(sustained release)型の口腔ケア剤又は制御された放出型の口腔ケア剤のような他の形態の非即時放出

50

の場合に最も露わである。これは持続放出又は徐放を含むが、それは外部トリガ、例えば、pH降下又は温度上昇によって制御される放出のような、トリガ放出(triggered release)、並びにピーク放出(peaked release)とも呼ばれ得る。

【0021】

口腔ケア剤は、それ自体が粒子の形態にあり得るし、或いは、口腔ケア剤は、（例えば、ポリマゲルマトリックスを有する粒子、マイクロカプセル又はナノカプセル、リポソーム又は他の小胞(vesicles)、及び同等物の場合には）粒子内に含められ得る。粒子内の又は粒子としての口腔ケア剤のこの提示は、制御された放出の口腔ケア剤の場合において最も好適である。口腔に給送されるべき粒子物質の場合には、粒子物質が、唾液によって、食べることによって、或いはリンスする（すすぐ）ことによって、最も強く取り除かれがちである、他の口腔内表面への給送に比べて、隣接歯間空間内の保持の利益は最適であることが理解されるであろう。制御された放出の口腔ケア剤のために、保持の利益が最も露わにされることも、理解されるであろう。

10

【0022】

本発明は、粒子が歯間に給送されること、好ましくは、隣接歯間空間内に保持されることを今や可能にする。粒子状の口腔ケア剤が流体噴流として投与されるために、それは（口腔洗浄器内に原位置で或いは前もって）懸濁液として提供されるのが好ましい。一般的に、これは水中の懸濁液であるが、エタノールのような他の歯科的に受け入れ可能な液体は排除されない。

20

【0023】

本発明の新規な使用に加えて、投与の新規な方法も提供される。従って、本発明は、前述のような速度を有する流体噴流を用いて粒子を口腔内に導入することによって、少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粒子の投与のための方法を提示する。

【0024】

流体噴流のような口腔ケア剤を含む粒子の導入は、流体噴流を生成し得るあらゆるデバイス又はユニットを用いて行われ得る。例えば、1つの実施態様において、これは所望の噴流スピードを生成するのに十分な圧力の下にある液体を供給されるノズルであり得る。本発明の方法において、ノズルは、流体噴流を口腔内に導入するように、口に向けられる。好ましくは、デバイスは、隣接歯間空間に直接的に到達するのを可能にするよう構成される。この目的を達成するために、ノズルは、先端を有するフレキシブルな又は剛的なチューブの形態を取ることができ、先端の寸法は、好ましくは隣接歯間空間内に直接的に局所化することが可能であるよう、先端から吐出される流体噴流を口腔内の所望の場所に向けるときに十分な程度の精度を可能にする。代替的に、注射器(syringe)を適用し得る。口腔洗浄器は、典型的に、単一のノズルを有する。何故ならば、デバイスは、口腔内の隣接歯間空間のような個々の場所の別個の精密な洗浄を意図するからである。

30

【0025】

興味深い実施態様では、約0.1mlのパルス化噴流給送が、例えば、予荷重バネによって駆動させられる、プランジャポンプによって提供される。Philips AirFlossのような既存のデバイスと比較するとき、口の内側のその届く距離(reach)を最適化するよう、ノズルへのより長い供給チューブが好ましい。各ショットの後に、バネを荷重しながら、（容器ユニットのような）より大きな懸濁液貯槽から注射器を充填し得る。

40

【0026】

当業者は、前述の目的に適するデバイス及びノズルを知っている。特に適切な種類のデバイスは、歯間クリーナ及び液体支援フロッシングデバイスを含む、上述の口腔洗浄器である。

【0027】

歯間クリーナのような口腔洗浄器は、典型的に、液体源と、選択的な量の液体を液体の源から液体経路に動かすためのシステムと、ポンプ若しくは加圧ガス源又はそれらの組み合わせのような駆動ユニットと、選択的な量のガスを放出して液体と接触させて、クリーナのノズル部分から外に推進させられる液体をもたらし、制御構成とを含む。適切なデバ

50

イスは、とりわけ、国際公開第2010/055433号、国際公開第2010/055434号、国際公開第2008/012707号、及び国際公開第2014/068431号に記載されている。

【0028】

本発明が当て嵌まる口腔洗浄器は、具体的には、一度に用いられる単一のノズルに基づき機能する。これらのデバイスは、液体噴流を各個別の隣接歯間空間に別個に適用するために用いられるように構成される。その上、口腔洗浄器は、使用後、口の外側に維持される間に手で保持される或いは少なくとも歯に触れないで保持されるデバイスであることが理解されるべきである。これは、本質的に歯の上に配置される並びにそれらの使用中に口内に維持される、マウスピースのようなデバイスと反対である。そのようなデバイスとの間の根本的な相違は、従来技術において知られている。例えば、米国特許出願公開第2013/236851号の背景技術セクションを参照のこと。

10

【0029】

本発明における使用に適した流体噴流生成デバイスは、連続的な噴流、又は噴流の別個のショット、又はそれらの両方をもたらすよう、構成され得る。本発明の使用及び方法のために、単一のショットが提供され得るならば好ましい。これは口腔ケア剤を1つずつ様々な隣接歯間空間に投与するときにより大きな精度を可能にする。そのような好適なデバイスは、当該技術分野において周知である。

【0030】

本発明によれば、デバイスは、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の範囲内の速度を有する流体噴流を生成し得なければならない。これは、 10 m/s （例えば、国際公開第2013/093798号において議論されるような最大 300 m/s 、又は国際公開第2010/055435におけるような $10\text{ m/s} \sim 100\text{ m/s}$ 、例えば、 50 m/s ）を優に上回る、口腔洗浄器、歯間クリーナ、及び同等物によって提供される噴流速度よりも概ね下である。噴流速度は、適切により低い圧力を用いることによって、容易に調節され得る。

20

【0031】

興味深い実施態様では、本発明における使用のための口腔洗浄器が、調節可能な噴流速度を備えて提供される。これはデバイスの多目的な使用、即ち、歯間洗浄のための並びに口腔ケア剤の供給のためのデバイスの使用を可能にする。本明細書の実施態様において、システムは、粒子の給送、より具体的には、粒子のパルス化給送に適合させられる。この目的を達成するために、粒子給送設定が口腔洗浄デバイスに付加され、それは上記で議論したような従来の口腔洗浄器におけるよりも一層低いスピード（速さ）、即ち、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の噴流速度をもたらす。

30

【0032】

パルス化給送のために、その設定は、単一のパルスの粒子懸濁液を付与することをもたらし、然る後、それは、使用者が同じ隣接歯間空間を再び標的とすること、又は、例えば、隣の隣接歯間空間への給送のためにシステムを動かすことを選択するのを可能にするよう、停止する。興味深い実施態様では、これは自動化され得るし、具体的には、口腔洗浄と組み合わせられ得る。例えば、システムは、デバイスが適切に位置付けられるときに、使用者がボタンを押すのを可能にするよう調節され、然る後、デバイスは、先ず、洗浄目的のために高速ショット（例えば、 $20 \sim 30\text{ m/s}$ ）を生成し（或いは、望ましければ、多数のパルス化ショットを生成し）、次に、粒子が堆積する低速ショット（例えば、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ 、好ましくは、 $1\text{ m/s} \sim 2\text{ m/s}$ ）を生成する。1つの実施態様において、本発明のシステムは、単一のノズルを有する。他の実施態様において、本発明のシステムは、二重ノズルデバイスを含み、両方のノズルは、同じ隣接歯間空間を標的に定めるように用いられ得る。それにより、各個別のノズルは、好ましくは、洗浄すること又は粒子を堆積させることのいずれかの単一のタスクを有し、それにより、ノズルは順次的に作動させられる。

40

【0033】

当業者が気付くように、加圧されるガス噴流デバイスにおいて、スピードは噴流を生成

50

するために適用される圧力の平方根に関係し、よって、必要とされる10倍より低いスピードは、100倍より低い圧力を意味する。よって、例えば、洗浄ショット(20m/s)が4バールのパルスが必要とするならば、2m/sの堆積ショットは、40バールのパルスが必要とする。(注射器のような)ピストンポンプの場合には、生成されるスピードは、体積流量(volume flow rate)と線形であるピストンの移動スピードに関係し、よって、そこでは、前述の実施例におけるピストンは、標準的な洗浄ショットためよりも10倍遅く粒子堆積ショットのために動かされなければならない。もちろん、これは駆動モータでプログラム可能であり、或いは、代替的な実施態様では、2つの異なる種類のショットのために2つの駆動モータを提供し得るし、或いは、2つの異なる流体給送システムを単一のデバイス内に構築し得る。

10

【0034】

上述のように、口腔洗浄器は、通常、1つ又はそれよりも多くの液体源にリンクされる。これは単一の液体源又は液体を含む単一の容器を指し得るし、或いは、多数の液体源又は容器を指し得る。例えば、洗浄のために(例えば、ただの水)並びに給送のために(即ち、1つ又はそれよりも多くの口腔ケア剤を含む液体、或いは、原位置で噴流水と組み合わせられ得る口腔ケア粒子源)、別個の液体源又は容器を設け得る。

【0035】

この関係において、本発明は、少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粒子の投与のためのシステムにも関する。本発明のシステムは、前記粒子を収容するように構成される容器ユニットを含み、容器ユニットは、流体噴流生成ユニット及び液体源と流体連通する。システムは、流体噴流生成ユニットが、0.5m/s~5m/s、好ましくは、1m/s~3m/s、より好ましくは、1.5m/s~2.5m/s、最も好ましくは、1m/s~2m/sの噴流速度で、粒子を含む流体噴流を生成するのを可能にするように構成される。

20

【0036】

流体噴流生成器は、歯間クリーナのような口腔洗浄器に関して、上記で議論したようである。容器ユニットは、流体噴流生成デバイスの部分であり得るが、容器ユニットは、別個のユニットであってもよく、それにより、流体連通が容器の出口と噴流生成器の入口との間に設けられる。そのような流体連通は、一方の他方に対する適切な取付けで、適切なチューブ(tubes)又は流線(flow lines)によって提供され得る。その上、噴流生成ユニットは、カートリッジのためのホルダを備えてよく、それにより、カートリッジは、液体のための容器としての機能を果たす。容器ユニットが流体連通する液体源は、容器自体内に、即ち、粒子を含む懸濁液として存在し得る。液体源は1つの容器から提供され得るし、粒子は他の容器から提供され得る。液体源は、粒子のための容器ユニットと液体源との間の所要の流体連通をもたらすよう、本発明のシステムを取り付け得る或いは本発明のシステムを接続し得る、外部源でもあり得る。

30

【0037】

本発明のシステムは、好ましくは、電気歯ブラシ、電気フロッシングデバイス、及びそれらの組み合わせから構成される群から選択される、歯を洗浄するための歯科器具(デンタル器具)を更に含む。そのような歯科器具は、様々な機能のために提供され得る。これは、典型的に、歯ブラシを指し、好ましくは、電気歯ブラシを指し、より好ましくは、振動するブラシヘッドを備えるソニックパワー(sonic power)歯ブラシを指す。

40

【0038】

本発明自体の噴流システムによって既に提供されていないならば、場合によっては本発明のシステムに含められるような、電気フロッシングデバイスは、一般的に、空気を吹き付けることによって、液体を吹き付けることによって、或いはそれらの組み合わせによって、歯間空間を洗浄する働きをするようなデバイスを指す。

【0039】

本発明のシステムにおける使用のための典型的な口腔ケア組成物は、ゲル粒子、キャリアのようなカプセル又はビード、1つ若しくはそれよりも多くの口腔ケア剤を含む。組成物は、専用の抗菌性組成物、専用の抗炎症剤のような、特殊な用途に向けられ得るし、或

50

いは、組成物は、例えば、練り歯磨き粉又はマウスウォッシュ中に存在する、活性剤(active agents)の組み合わせを含み得る。具体的には、本発明のシステムにおける使用のための組成物は、標準的なマウスウォッシュ内に懸濁させられるマウスウォッシュ粒子を含み得る。

【0040】

システムが、様々な部品を、一緒に梱包されない或いは提供されない別個のコンポーネントとして含み得ることが、理解されるべきである。

【0041】

具体的には、少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粒子を保持する容器は、例えば、(マウスウォッシュのボトル又は練り歯磨きのチューブに想到する)組成物を保持するボトル又はチューブの形態における、別個の実体として設けられ得る。容器は、具体的には、例えば、(別個の流体給送システムと共に設計される)電気歯ブラシ、給送ポンプを備える Philips Sonicare AirFloss 又は Philips Sonicare Toothpaste のような、フロッシングデバイス又は口腔洗浄器へのそのような取付けのために構成されるカートリッジとして、給送デバイスに取り付けられてもよい。

【0042】

興味深い更なる実施態様において、本発明に従ったシステムは、動力モジュールと、動力モジュールに取り外し可能に取り付け得る1つ又はそれよりも多くの歯科器具ヘッドとを含む。これは、典型的には、電気歯ブラシ及び／又は電気フロッシングデバイスを有することを指し、電気歯ブラシ及び電気フロッシングデバイスの両方は、好ましくは、歯科器具ヘッドの形態において機能モジュールとして提供される。

【0043】

少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粒子は、好ましくは、固体粒子、ゲル粒子、又はカプセルを形成し得る、ポリマ組成物(高分子組成物)を含む。適切なポリマは、ポリメタクリル酸メチルビード又はメタクリル酸メチルコポリマビードを含む。これらは、例えば、特に臀部感染の治療において用いられるような、抗生物質の分野から知られている。好適なポリマ組成物は、多糖類、特にキトサンから成るゲルである。キトサンは、粘膜接着性(mucoadhesive)として知られている。これは本発明の利点である。何故ならば、それは口腔ケア剤の保持力(retention)を増大させるからである。

【0044】

適切な粘接着性ゲルは、例えば、Fini et al., Pharmaceuticals 2011, 3, 665-679 に記載されている。他の接着性組成物も用い得る。例えば、歯へのより十分な接着のために高い粘着性が付与される歯科組成物(デンタル組成物)が記載される、米国特許出願公開 2007/258916 が参照される。その上、歯科表面上の保持力を更に向上させる働きをするリン酸ゲルキャリアが記載される。当業者は活性剤を歯に局所的に給送するよう設計される様々な異なる口腔ケア組成物を十分に知っており、それはそれを隣接歯間空間に給送する本発明の可能性から利益を享受する。

【0045】

1つ又はそれよりも多くの口腔ケア剤が粒子中に存在し得るが、1つ又はそれよりも多くの追加的な口腔ケア剤も別個に存在し得る。そのような追加的な口腔ケア剤は、粒子の形態において存在し或いは粒子中に含められ、液体中に分散させられ得るが、追加的な口腔ケア剤は、本発明において適用される液体の溶解成分でもあり得る。

【0046】

本発明と共に適用される口腔ケア剤は、好ましくは、抗炎症剤、抗菌垢剤、抗菌石剤、抗菌肉炎剤、抗菌剤、抗カリエス剤、及びそれらの組み合わせで構成される群から選択される。

【0047】

好適な抗カリエス剤は、フッ化物である。適切なフッ化物源は、フッ化ナトリウム、フッ化第一錫、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化亜鉛アンモニウム、フッ化錫アンモニウム、フッ化カルシウム、フッ化コバルトアンモニウム、フッ化カリウム、フッ化リチ

ウム、フッ化アンモニウム、フッ化亜鉛アンモニウム、フッ化カルシウム、フッ化コバルトアンモニウム、水溶性アミンフッ化水素、又はそれらの混合物を含む。フッ化物は、好ましくは、口腔内に適用される液体全体の重量で、少なくとも0.001%、より好ましくは、0.01~12%、最も好ましくは、0.1~5%の量において存在する。

【0048】

粒子及び液体の一方又は両方において含められ得る他の可能な口腔ヘルスケア活性剤は、例えば、抗菌剤である。これらは、例えば、フェノール及びサリチルアミド、並びに、例えば、塩化亜鉛、塩化銅、及び塩化第一錫のような塩形態、硝酸銀のような、亜鉛イオン、銅イオン、銀イオン、第一錫イオンのような、特定の金属イオン源を含む。これらが用いられるとき、これらは当該技術分野において既知の少量において存在する。一般的な使用における典型的な口腔ケア剤は、ジグルコン酸クロルヘキシジン、塩化セチルピリジニウム、フッ化第一錫、フッ化ナトリウム、過酸化水素、クエン酸亜鉛、塩化ベンゼトニウム、乳酸亜鉛、フェノール化合物（例えば、チモール、メントール、オイカリプトール、トリクロサン、薬草抽出液（例えば、サンギナリン）である。

【0049】

粒子は、例えば、固体粒子、ゲル粒子、小胞であり得るが、他の三次元構造も想定される。そのような粒子をどのように作るかは当業者に概ね知られている。好適な粒子は、制御された放出粒子である。これらは、しばしば、ポリマで作られる。特に、生物分解性の（自然の又は合成の）及び生物非分解性のポリマが、制御された放出用途において広く用いられる。最も一般的なポリマの種類は、以下の通りである。

【0050】

・ アクリル及びビニル重合体：架橋アクリル酸ベースのポリマは、イオン化可能な官能基の存在の故に、水溶液中で膨潤性の挙動を提示する。特定のpHの下で、それらは電荷を取得し、これらの基の間の静電反発は水の取込み及び口腔ケア剤の放出に促進する。この構成はそれらを特定の部位でpH誘発された制御された放出のための適切な候補にする。これらのポリマの一部はCarbopol（登録商標）という名称の下で商品化されている。

【0051】

・ 乳酸及びグリコール酸ベースのポリマは、優れた生体適合性及び親水性を示し、それはそれらを制御された放出及び薬品給送のための良好な候補にする。

【0052】

・ キトサン及びその派生物のような多糖類は、水溶性であり、無毒性であり、生体適合性であり且つ生物分解性である。それらは、並びに、ポリ（アクリル酸）又はポリ（メタクリル酸メチル）との組み合わせは、主として、タンパク質、ワクチン、医薬品、及び殺虫剤の制御された放出のために、架橋マイクロ粒子及びナノ粒子を生成するために用いられる。

【0053】

・ 異なる親水性、膨張、及び分解挙動を提示する、セルロースに由来するポリマは、制御された放出のための、柔軟で調整可能な代替ももたらす。これらの材料の商業的な実施例は、ETHOCEL（TM）、METHOCEL（TM）、及びPOLYOX（TM）である。

【0054】

・ ポリ（βアミノエステル）ポリマを用いてpH応答マイクロスフェアを設計してもよい。そのようなシステムはpH7.4でゆっくり分解するが、酸条件において（最大でカプセル化された口腔ケア剤の90%までの）素早い定量的な放出を可能にし、それは特定部位の生理学的pH内で特定の異なる放出速度を達成する生物医学的用途において興味深い。

【0055】

・ 混合させられた無機-有機ポリマ：シリコーン。

【0056】

本発明を図面及び前述の記述中に例示し且つ詳細に記載したが、そのような例示及び記述は例示的又は例証的であると考えられるべきであり、限定的であると考えられてならな

10

20

30

40

50

い。本発明は開示の実施態様に限定されない。

【0057】

例えば、複数の異なる口腔ケア剤が単一の懸濁液を介して投与される実施態様において本発明を実行することが可能である。

【0058】

請求する発明を実施する当業者は、図面、本開示、及び付属の請求項の研究から、開示の実施態様に対する他の変更を理解し且つ実施し得る。請求項において、「含む」という用語は、他の要素又はステップを除外せず、単数形の表現は、複数を除外しない。本発明の特定の構成が相互に異なる従属項において引用されているという単なる事実は、これらの構成の組み合わせを有利に用い得ないことを示さない。請求項中の如何なる参照符号も、範囲を限定するものとして解釈されてならない。

10

【0059】

要約すれば、我々は、これによって、隣接歯間空間内への給送を特に可能にするために、口腔への口腔ケア剤を含む粒子の給送のための新しい方法及びシステムを開示する。方法は、粒子を含む液体を提供すること、及び液体を流体噴流の形態において口腔内に導入することを含み、流体噴流は、 0.5 m/s から 5 m/s の速度を有する。流体噴流は、適切に適合させられる口腔洗浄器によって生成され得るが、他のデバイスも用いられ得る。本発明は、1つ又はそれよりも多くの口腔ケア剤を含む接着性ゲル粒子、好ましくは、1つ又はそれよりも多くの口腔ケア剤の制御された放出及び／又は持続放出のための粒子の給送に特に適する。

20

【0060】

実施例及び図面を参照して本発明を以下に更に説明する。これらは本発明を例示するが、本発明を限定しない。

【0061】

[実施例1]

口腔ケア剤として、正電荷を持つキトサンゲル粒子を用いた。薄膜被覆された歯及び粘液の両方は負の表面電荷を有するので、正電荷を持つキトサンゲル粒子は静電相互作用によって全ての口腔表面に強く結び付く。脱塩水で2m%の極めて粘着力のあるキトサン粉末を50mMのHClに加えることによって、キトサンゲル粒子を製造した。加えて、着色剤として、5m%の二酸化チタンを追加して、粒子を白色にした。キトサンを少なくとも24時間に亘って溶解された。次に、最大で40v%のキトサン溶液（即ち、40v%の2%キトサン溶液及び60v%の50mMのNaOH溶液）まで、2%のキトサン溶液を脱塩水中の50mMのNaOH溶液中にドリップした。少なくとも30分に亘って滴をゲル化させた。次に、1分に亘って25,000rpmでUltraTurraxブレンダーを用いて、キトサンゲルボールを混ぜて小さな粒子にした。得られたゲル粒子は20～200マイクロメートルに亘り、懸濁液は12のpHを有した。40v%のキトサン粒子懸濁液を6.5pHの4mMのリン酸塩緩衝液内で10倍に希釈して、pH7.5の4v%の粒子懸濁液にした。

30

【0062】

[実施例2]

ブラックナイロンで作られた隣接歯間空間の解剖学的モデルにおいて粒子の隣接歯間給送を試験した。

40

【0063】

2つの綺麗であるが湿った隣接面を有する、モデル隣接歯間空間に対する出口ノズルを備える、1.12mmの直径のオリフィスを備える0.25mlのガラス注射器（Gastight #1725、Hamilton, USA）を位置付けた。注射器を隣接面(proximal surfaces)と平行に整列させた（0度の衝突角度）。注射器を0.15mlの粒子懸濁液で充填し、線形アクチュエータで注射器プランジャを押して、0.1mlの総投与容量(total dispensed volume)を有する噴流を創った。線形アクチュエータを空圧式に駆動させ、入力ガス圧力によってスピード（速さ）を決定した。表1は、試験した異なる噴流スピードを示

50

している。手作業で極めて遅い速度も試験した（約 5 cm/s ）。高速カメラを用いて噴流タイミングを測定した。給送ショットの後に、サンプルをモデルから取り出し、脱塩水の大きなビーカー内に浸すことによってリンスした。撮像後、サンプルを洗瓶(wash bottle)からの高速噴流（ $5 \sim 10 \text{ m/s}$ ）でリンスし、再び撮像して保持を見た。

【0064】

表1。異なる噴流速度を試験した。噴流時間、容量、及びノズル直径から計算した。

【表1】

総噴流時間(ms)	平均噴流速度(m/s)
166	0.59
61	1.63
52	1.91

10

【0065】

極めて遅い手動速度（ 5 cm/s ）は、如何なる粒子をも隣接歯間空間の内側に給送しなかった。代わりに、流体は歯の外側を流れ落ちた。図1a及び1b乃至3a及び3bは、異なるアクチュエータ被駆動スピードでの粒子給送後の隣接面の、例示的な画像を示している。最低の速度は、主として隣接歯間空間の底で、より少数の大きな粒子を給送する。最大の速度は、歯表面全体に亘って多数の小さな粒子を堆積させる。洗瓶を用いたリンス後に、幾つかの粒子が最低のスピードで給送されたものから失われるのに対し、高速給送された表面の上の殆どは残る。

【0066】

20

図1は、 0.59 m/s に関し、図2は 1.63 m/s に関し、図3は 1.91 m/s に関する。各図について、(a)は左表面を示し、(b)は右表面を示している。

【0067】

約 2 m/s のより高速の噴流スピードが、より小さな粒子（ $20 \sim 50$ マイクロメートル直径）の隣接歯間給送に最適である。十分に使用可能な速度範囲は、 $1 \sim 5 \text{ m/s}$ である。より大きな粒子（ $50 \sim 200$ マイクロメートル）を堆積させるために、より最適な範囲は、 $0.5 \sim 1 \text{ m/s}$ である。

【0068】

〔実施例3〕（比較例）

従来の口腔洗浄器、即ち、Philips AirFlossを用いて、実施例2と類似する4v%のキットサンゲル粒子懸濁液を給送した。AirFloss（容積 ml /ショット）の現在の生産モデルを用い、両側（頬側）から給送を行った。噴流速度は、 15 m/s より上であった。

30

【0069】

結果は図4に示されており、再び、(a)はブラックナイロンで作られた隣接歯間空間の解剖学的モデルの左表面を示し、(b)は右表面を示している。図示するように、白点の欠如によって、極めて少ない粒子が隣接歯間領域の内側に堆積した。

【0070】

〔実施例4〕（比較例）

他の従来の口腔洗浄器、即ち、Waterpik（登録商標）100を用いて、 200 マイクロ-L/ショットの4%のキットサン粒子（4%キットサン-TiO₂ビード（pH7.4の4mMのPO₄緩衝液中の2%のHVキットサン+5%のTiO₂）を給送した。 6 m/s から 15 m/s を越える、噴流速度についての様々なデバイス設定を適用し、 1.5 m/s の手動噴流速度での給送と比較した。図5乃至7は、粒子給送の結果のそれぞれの写真である。各図において、写真(a)はブラックナイロンで作られた隣接歯間空間の解剖学的モデルの左表面を示し、写真(b)は右表面を示している。図5は 15.1 m/s の噴流速度を指し、図6は 6 m/s （Waterpik（登録商標）100の最低設定）の噴流速度を指し、図7は 1.5 m/s での本発明に従った給送を指している。図示のWaterpik（登録商標）の設定の両方で、隣接歯間空間への粒子の給送は見えや殆ど見えない。同じことが幾つかの中間設定（図示せず）について当て嵌まる。本発明に従った 1.5 噴流速度での給送は、（写真中に白点として見える）粒子の広範囲の給送をもたらす。

40

50

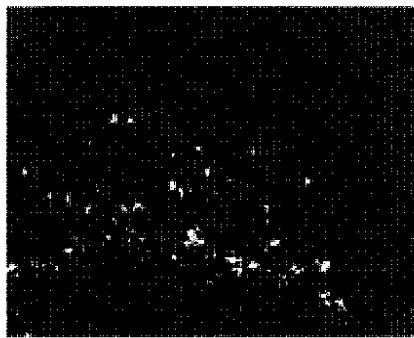
【 0 0 7 1 】

図 8 は、被験者の歯の隣接歯間空間への口腔ケア剤を含む粒子の投与のためのシステム 1 の実施態様を図式的に示している。システム 1 は、粒子を含むように構成される容器ユニット 2 を含み、容器ユニットは、液体源を含む第 2 の容器 4 と流体連通している。システムは、口腔洗浄器 6 を更に含み、口腔洗浄器 6 は、フレキシブルチューブ 5 を介して第 2 の容器 4 に接続される。容器ユニットは、好ましくは、少なくとも口腔ケア剤を含む粒子を第 2 の容器に給送する給送システム 3 を含む。液体への粒子の給送は、当業者に既知の数多くの方法において行われ得る。例えば、配管系(piping system)における狭窄(constriction)を活用し、いわゆるベンチュリ効果を介して粒子を吸い込み得る。代替的に、ピストン及びシリンダ及びシリンダ出口に設けられる弁を用いる。幾つかの実施態様において、容器ユニット及び第 2 の容器は、1 つの容器内で統合され、粒子は液体中に分散させられる。そのような統合的な容器は、粒子及び流体を口腔洗浄器に給送する給送機構も含む。他の実施態様において、容器ユニット及び第 2 の容器は、口腔洗浄器 6 内で統合されてよい。口腔洗浄器 6 は、流体噴流生成ユニット 8 を含み、流体噴流生成ユニット 8 は、好ましくは、プランジャポンプのようなポンプ 7 を含む。噴流生成ユニット 8 は、容器ユニット 2 及び第 2 の容器 4 からの液体及び粒子の給送に基づき、粒子を含む流体噴流 11 の単一のショットを生成するように構成される。口腔洗浄器 6 は、更に、好ましくは、比較的狭い流出開口を有するよう円錐形状の先端 9 を備える、ノズル 10 を含む。好適な実施態様において、ノズルは、湾曲部分を有する。フレキシブルチューブ 5 は、好ましくは、口腔洗浄器 6 又はその少なくともノズル 10 で被験者の口腔の内側に容易に到達するよう、十分に長い。

10

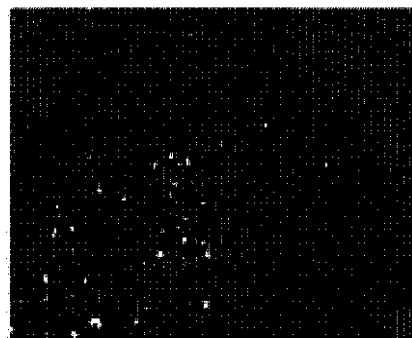
20

【図 1 (a)】



(a)

【図 1 (b)】



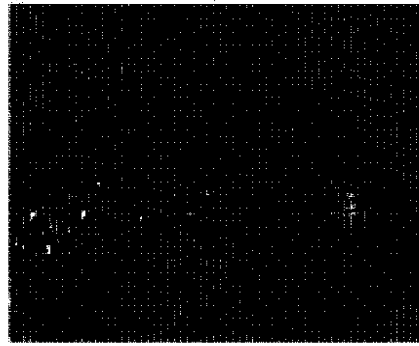
(b)

【図 2 (a)】



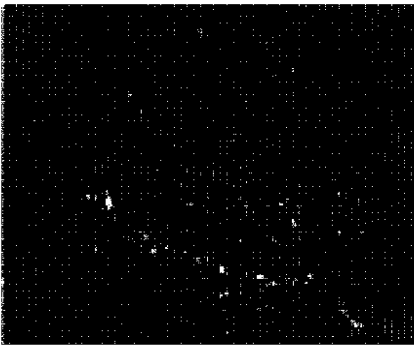
(a)

【図 2 (b)】



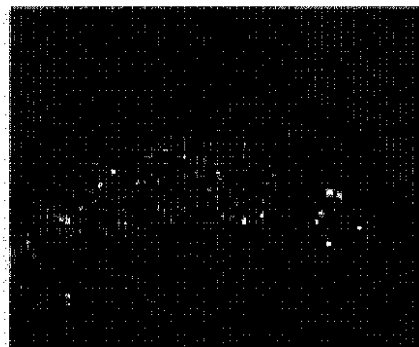
(b)

【図 3 (a)】



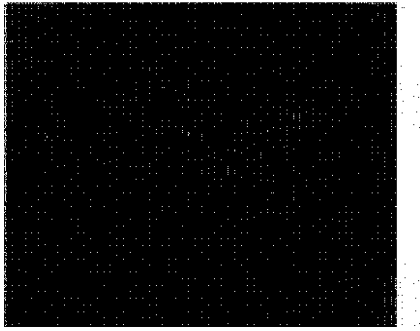
(a)

【図 3 (b)】



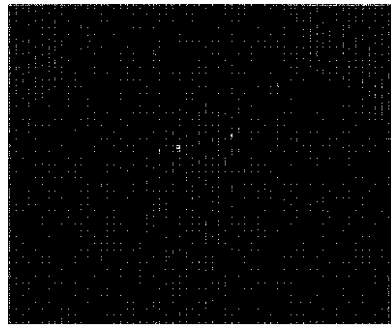
(b)

【図 4 (a)】



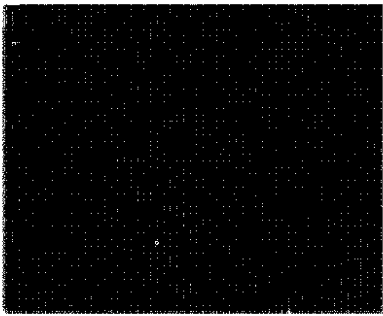
(a)

【図 4 (b)】



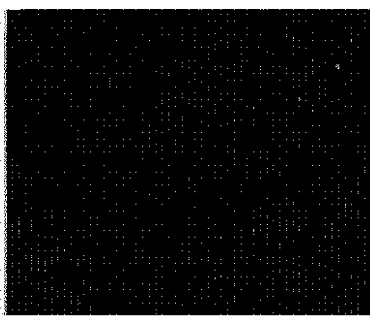
(b)

【図 5 (a)】



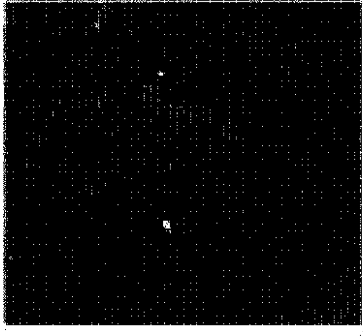
(a)

【図 5 (b)】



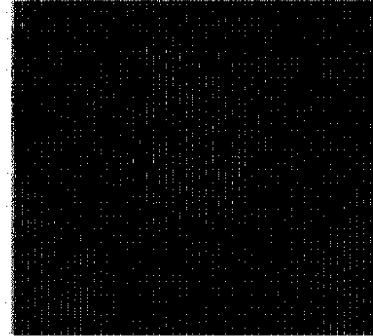
(b)

【図 6 (a)】



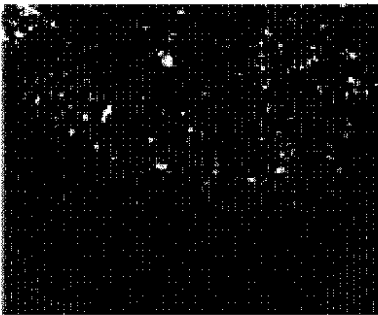
(a)

【図 6 (b)】



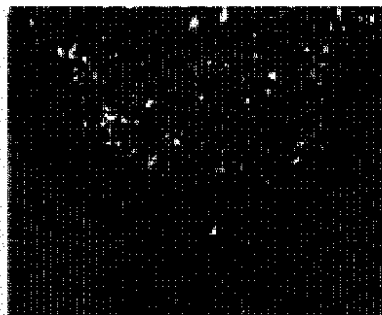
(b)

【図 7 (a)】



(a)

【図 7 (b)】



(b)

【図 8】

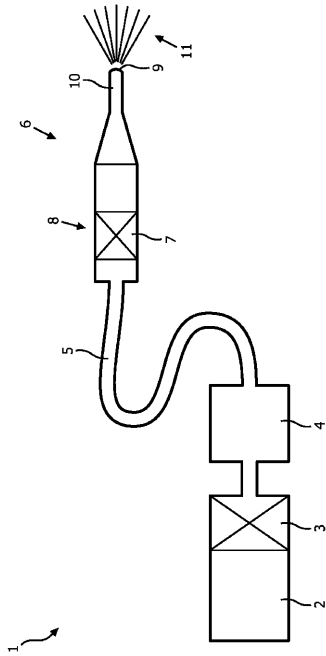


FIG. 8

【手続補正書】

【提出日】平成29年4月4日(2017.4.4)

【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】

被験者の歯の隣接歯間空間への少なくとも 1 つの口腔ケア剤を含む粘膜接着性粒子の投与のためのシステムであって、

前記粒子を収容する容器ユニットと、流体噴流生成ユニットを含む口腔洗浄器とを含み、前記容器ユニットは、流体源と流体連通し、

当該システムは、前記流体噴流生成ユニットが、前記隣接歯間空間への、前記粒子を含む流体噴流の単一のショットを、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の噴流速度で、1 つずつ生成するのを可能にするよう構成される、

システム。

【請求項 2】

前記容器ユニットは、液体中に分散させられる前記粒子を収容する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

液体源を含む第 2 の容器が存在する、請求項 1 又は 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記流体噴流生成ユニットは、外部液体源と流体連通する、請求項 1 乃至 3 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 5】

前記粒子を投与するように構成される単一のノズルを有し、前記噴流速度は、 $1\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ 、好ましくは、 $1\text{ m/s} \sim 3\text{ m/s}$ の範囲内にある、請求項 1 乃至 4 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 6】

前記粒子は、ゲルを含み、好ましくは、ゲル化キトサンを含む、請求項 1 乃至 5 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 7】

前記口腔ケア剤は、歯磨剤、抗歯垢組成物、抗歯石組成物、抗歯肉炎組成物、抗カリエス組成物、抗菌組成物、歯周治療のための組成物、及びそれらの組み合わせで構成される群から選択される、請求項 1 乃至 6 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 8】

電気歯ブラシ、電気フロッシングデバイス、口腔洗浄器、及びそれらの組み合わせで構成される群から選択される、歯を洗浄するためのデンタル器具を更に含む、請求項 1 乃至 7 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 9】

口腔内への少なくとも 1 つの口腔ケア剤を含む粘膜接着性粒子の投与のための方法であって、

一度に単一の流体噴流を生成する口腔洗浄器を用いて前記粒子を口腔内に導入することを含み、

前記流体噴流は、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の速度を有する、
方法。

【請求項 10】

前記噴流速度は、 $1\text{ m/s} \sim 3\text{ m/s}$ であり、好ましくは、 $1\text{ m/s} \sim 2\text{ m/s}$ である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記流体噴流は、前記所定の噴流速度を生成するように構成される口腔洗浄器によって提供される、請求項 9 又は 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記粒子は、ゲル化キトサンを含む、請求項 9 乃至 11 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

口腔内への口腔ケア剤を含む粘膜接着性粒子の投与のための口腔洗浄器の使用であって、

前記投与は、前記口腔洗浄器が一度に単一の流体噴流を生成するのを可能にすることを含み、

前記流体噴流は、前記粒子を含み、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の速度を有する、
使用。

【請求項 14】

前記噴流速度は、 $1\text{ m/s} \sim 3\text{ m/s}$ であり、好ましくは、 $1\text{ m/s} \sim 2\text{ m/s}$ である、請求項 13 に記載の使用。

【請求項 15】

前記粒子は、粘膜接着性であり、好ましくは、ゲル化キトサンを含む、請求項 13 又は 14 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、口腔ケア（オーラルケア）の分野にあり、粒子の形態における口腔ケア剤(oral care agents)の投与のためのシステム及び方法に関する。注目すべきことに、本発明は、粘着性ゲル粒子(adhesive gel particles)の隣接歯間給送に関する。

【背景技術】

【0002】

人の口腔(oral cavity)、特に、歯及び歯肉は、概して口腔ケア剤を必要としている。抗歯垢剤、抗歯石剤、抗歯肉炎剤、抗菌剤、及び他の薬剤(agents)を考えに入れてみよう。

【0003】

そのような薬剤は、一般的に、練り歯磨き粉及び／又は口腔リンス液から投与される。口腔の典型的な環境、例えば、唾液の存在の故に、当該技術分野における標準的な困難は、練り歯磨き粉及び口腔リンス剤からの活性剤(active agents)の濃度が、それらの適用（塗布）後に素早く減少することである。従って、それらは長い時間に亘って口を保護し得ず、従って、それらは毎日数回適用される必要がある。

【0004】

国際公開第2008／135957号は、歯から歯垢生物膜を洗浄する方法を開示しており、液体ゲル化可能組成物(liquid gelable composition)が歯に適用される。組成からゲル層が生成され、ゲル層は、歯垢生物膜が歯に粘着するよりも強く、歯垢生物膜に粘着する。最終的に、ゲル層は歯から取り除かれ、歯垢生物膜もゲル層と共に取り除かれる。何故ならば、歯垢生物膜はゲル層に粘着しているからである。

【0005】

先ず、（例えば、キトサンに基づく）ゲル化可能液体を投与し、次に、第2の液体（例えば、水酸化ナトリウム溶液）を投与して、ゲル化を引き起こすことによって、ゲルの原位置情報を実現し得る。他の方法も国際公開第2008／135957号に開示されており、全てゲルの原位置情報を含む。全ての使用者がゲル形成を正しく行い得るとは限らない点において、これは特定の欠点を有する。従って、使用の準備が出来ているゲル組成物を提供することが望ましい。しかしながら、これは他の挑戦をもたらす。

【0006】

粒子の形態において口腔ケア剤を提供するのが興味深い。これらは、例えば、固体粒子、ゲル粒子、小胞(vesicles)であり得るが、他の三次元構造も想定される。注目すべきことに、そのような粒子は、それらの粒子からの口腔ケア活性剤の制御された放出(controlled release)、例えば、徐放(sustained release)をもたらす働きをする。これはより長い時間に亘って口腔ケア剤の濃度を維持する或いは口腔ケア剤の濃度の減少を遅くする魅力的な解決策である。粒子、顕著には、ゲル粒子は、概して、低容量の固体（典型的には1～2%）を有し、従って、大容量の調合物(formulation)を含み得る。

【0007】

しかしながら、口腔内に投与される粒子からの活性剤の実際の給送は、そのような粒子が口内に留まる短い時間期間の故に並びに短い適用時間（例えば、2分の歯磨き、1分のAirFloss、30秒のリンス）の故に、極めて挑戦的である。これは、隣接歯間空間（歯の間隙）に関して、より一層強く問題である。

【0008】

隣接歯間空間は、口腔疾患に最もなりやすい口内の領域である。何故ならば、細菌がこれらの空間内で容易に蓄積して疾患を引き起こし得るからである。歯肉炎及びカリエスのような普通の疾患が隣接歯間領域において最も一般的である。隣接歯間領域内の持続放出(slow release)歯垢防止剤の給送は、そのような疾患を予防し或いは減少させ得る。

【0009】

この領域は隔離されているので、制御された放出システムが最初に適切に給送されるならば、そこにおいて制御された放出システムを維持することは、比較的容易である。（例

えば、頬側の及び舌側の) 代替的な歯表面で、そのような給送を達成するのが望ましい。何故ならば、投与される粒子は、例えば、食べることによって、容易に取り除かれがちだからである。他の利点は、使用者が、一般的には、隣接歯間空間内に配置される粒子を感じないことである。

【0010】

口腔ケア粒子は、(徐放のような) 制御された放出についても、一般的な抗菌性マウスリンスを用いるときの現在の慣行のように、20～30mlの調合物で30秒リンスする(すすぐ) ことによって簡単に適用される懸濁液から従来の給送される。しかしながら、隣接歯間空間における給送について、これは最適からほど遠い。具体的には、リンスするとき、殆どの調合物は吐き出され、殆どの粒子は隣接歯間領域の外側の他の口腔表面に付着する。より隙間のない隣接歯間領域は全く処置されないことさえある。唯一の利用可能な、そして、僅かばかりの改良は、過剰な量の持続放出粒子を適用することにより得る。しかしながら、その結果は、ほんの僅かではないにしても、依然として最適でない。その上、過剰な量の持続放出粒子を適用することは、経済的な理由から望ましくない。何故ならば、持続放出システムは、一般的に、一般的なマウスリンス成分よりも高価だからである。

【0011】

国際公開第2013/093798号は、デバイスから吹き付けられるときに加圧流体を利用して歯科治療剤(dental care agent)を含む粒子を運ぶ、カプセル化漂白剤のような粒子の給送のためのデバイス及び方法を記載している。しかしながら、噴流デバイスを全く用い得ない。何故ならば、それを用いるならば、隣接歯間領域内の粒子の堆積は限定的であるからである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

口腔ケア剤が吐き出される或いは飲み込まれる傾向がより少ない、具体的には、好ましくは隣接歯間空間内に堆積させられ且つ維持されることによって、より良好な持続性、即ち、自然に与えられるよりも長い口腔内の滞留時間を備えるような方法において、粒子の形態における口腔ケア剤を投与する方法を提供することが望ましい。隣接歯間空間内での保持のような直接性(substantivity)が口腔ケア剤の投与の非侵襲的な特性の観点から特別な役割を演じることが注目される。これは、薬品を循環系内に取り込ませて局所的というよりもむしろ全身的に作用させるために、薬品を体内に注入することと異なる。

【課題を解決するための手段】

【0013】

前述の願望により良好に対処するために、本発明は、1つの特徴において、被験者の歯の隣接歯間空間への少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粘膜接着性粒子の投与のためのシステムであって、粒子を収容する容器ユニットと、流体噴流生成ユニットを含む口腔洗浄器とを含み、容器ユニットは、流体源と流体連通し、システムは、流体噴流生成ユニットが、0.5m/s～5m/sの噴流速度で、粒子を含む単一の流体噴流を生成するのを可能にするよう構成される、システムに関する。

【0014】

他の特徴において、本発明は、被験者の歯の隣接歯間空間への、少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粒子の投与のための方法であって、単一の流体噴流を用いて粒子を口腔内に導入することを含み、流体噴流は、0.5m/s～5m/sの速度を有する、方法を提示する。

【0015】

更なる特徴において、本発明は、口腔ケア剤を含む粒子の投与のための口腔洗浄器の使用であって、投与は、口腔洗浄器が粒子を含む流体噴流を生成するのを可能にすることを含み、流体噴流は、粒子を含み、0.5m/s～5m/sの速度を有する、使用を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図2】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図3】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図4】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図5】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図6】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図7】隣接歯間空間内の粒子堆積についての試験に由来する顕微鏡写真である。

【図8】被験者の歯の隣接歯間空間への粒子の投与のためのシステムの実施態様を図式的に示している。

【発明を実施するための形態】

【0017】

一般的な意味において、本発明は、口腔洗浄器(oral irrigators)の形態において利用可能であるような噴流技術を、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の範囲内の噴流スピード（噴流速度）に基づき、隣接歯間空間への粒子状の口腔ケア組成物の輸送のために用い得るという、思慮深い着想に基づく。

【0018】

口腔洗浄器のような噴流生成デバイスが、歯間洗浄（フロッシング）のような目的のために従来技術において適用されている。この目的のために、歯間クリーナ(interdental cleaners)としても知られるこれらのデバイスは、大いに効果的であることが判明している。歯科隣接歯間空間の効果的な洗浄は、通常、前記空間に物質を給送することと対立する。むしろ、歯間洗浄は、隣接歯間空間内に含まれる物質（顕著には、歯垢）を取り除く目的を果たす。前述に従い、国際公開第2013/093798号は、 $10\text{ m/s} \sim 300\text{ m/s}$ 、例えば、 50 m/s で動く吹付け速度を記載している。

【0019】

驚くべきことに、隣接歯間空間内に保持されるべき物質を給送するという全く反対の目的のために、噴流生成デバイスを用い得ることが今や分かった。上記で説明したように、これは、口腔ケア剤の保持を達成するのに最適である口腔内の場所への、口腔ケア剤の非即時放出(non-immediate release)、例えば、持続放出(slow release)を可能にする。それにより、本発明によれば、噴流速度は、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の範囲内にあるように適合させられる。好ましくは、噴流速度は、 $1\text{ m/s} \sim 3\text{ m/s}$ よりも下であり、より好ましくは、 $1.5\text{ m/s} \sim 2.5\text{ m/s}$ の範囲内にある。最も好適な噴流速度は、約 2 m/s である。

【0020】

よって、本発明は、少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粒子の投与のための、歯間クリーナのような口腔洗浄器の新規な使用に関する。それにより、粒子は液体に含まれ、或いは、その他の方法において噴流を介して輸送され得る。本発明は、口腔内への如何なる液体の導入にも適用可能であり得るが、その利益は、持続放出若しくは徐放(sustained release)型の口腔ケア剤又は制御された放出型の口腔ケア剤のような他の形態の非即時放出の場合に最も露わである。これは持続放出又は徐放を含むが、それは外部トリガ、例えば、pH降下又は温度上昇によって制御される放出のような、トリガ放出(triggered release)、並びにピーク放出(peaked release)とも呼ばれ得る。

【0021】

口腔ケア剤は、それ自体が粒子の形態にあり得るし、或いは、口腔ケア剤は、粒子（例えば、ポリマゲルマトリックスを有する粒子、マイクロカプセル又はナノカプセル、リポソーム又は他の小胞(vesicles)、及び同物）内に含められ得る。粒子内の又は粒子としての口腔ケア剤のこの提示は、制御された放出の口腔ケア剤の場合において最も好適である。口腔に給送されるべき粒子物質の場合には、粒子物質が、唾液によって、食べることによって、或いはリンスする（すすぐ）ことによって、最も強く取り除かれがちである、

他の口腔内表面への給送に比べて、隣接歯間空間内の保持の利益は最適であることが理解されるであろう。制御された放出の口腔ケア剤のために、保持の利益が最も露わにされることも、理解されるであろう。

【0022】

本発明は、粒子が歯間に給送されること、好ましくは、隣接歯間空間内に保持されることを今や可能にする。粒子状の口腔ケア剤が流体噴流として投与されるために、それは（口腔洗浄器内に原位置で或いは前もって）懸濁液として提供されるのが好ましい。一般的に、これは水中の懸濁液であるが、エタノールのような他の歯科に受け入れ可能な液体は排除されない。

【0023】

本発明の新規な使用に加えて、投与の新規な方法も提供される。従って、本発明は、前述のような速度を有する流体噴流を用いて粒子を口腔内に導入することによって、少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粒子の投与のための方法を提示する。

【0024】

流体噴流のような口腔ケア剤を含む粒子の導入は、流体噴流を生成し得るあらゆるデバイス又はユニットを用いて行われ得る。例えば、1つの実施態様において、これは所望の噴流スピードを生成するのに十分な圧力の下にある液体を供給されるノズルであり得る。本発明の方法において、ノズルは、流体噴流を口腔内に導入するように、口に向けられる。好ましくは、デバイスは、隣接歯間空間に直接的に到達するのを可能にするよう構成される。この目的を達成するために、ノズルは、先端を有するフレキシブルな又は剛的なチューブの形態を取ることができ、先端の寸法は、好ましくは隣接歯間空間内に直接的に局所化することが可能であるよう、先端から吐出される流体噴流を口腔内の所望の場所に向けるときに十分な程度の精度を可能にする。代替的に、注射器(syringe)を適用し得る。口腔洗浄器は、典型的に、単一のノズルを有する。何故ならば、デバイスは、口腔内の隣接歯間空間のような個々の場所の別個の精密な洗浄を意図するからである。

【0025】

興味深い実施態様では、約0.1mlのパルス化噴流給送が、例えば、予荷重バネによって駆動させられる、プランジャポンプによって提供される。Philips AirFlossのような既存のデバイスと比較するとき、口の内側のその届く距離(reach)を最適化するよう、ノズルへのより長い供給チューブが好ましい。各ショットの後に、バネを荷重しながら、（容器ユニットのような）より大きな懸濁液貯槽から注射器を充填し得る。

【0026】

当業者は、前述の目的に適するデバイス及びノズルを知っている。特に適切な種類のデバイスは、歯間クリーナ及び液体支援フロッシングデバイスを含む、上述の口腔洗浄器である。

【0027】

歯間クリーナのような口腔洗浄器は、典型的に、液体源と、選択的な量の液体を液体の源から液体経路に動かすためのシステムと、ポンプ若しくは加圧ガス源又はそれらの組み合わせのような駆動ユニットと、選択的な量のガスを放出して液体と接触させて、クリーナのノズル部分から外に推進させられる液体をもたらす、制御構成とを含む。適切なデバイスは、とりわけ、国際公開第2010/055433号、国際公開第2010/055434号、国際公開第2008/012707号、及び国際公開第2014/068431号に記載されている。

【0028】

本発明が当て嵌まる口腔洗浄器は、具体的には、一度に用いられる単一のノズルに基づき機能する。これらのデバイスは、流体噴流を各個別の隣接歯間空間に別個に適用するために用いられるように構成される。その上、口腔洗浄器は、使用後、口の外側に維持される間に手で保持される或いは少なくとも歯に触れないで保持されるデバイスであることが理解されるべきである。これは、本質的に歯の上に配置される並びにそれらの使用中に口内に維持される、マウスピースのようなデバイスと反対である。そのようなデバイスとの

間の根本的な相違は、従来技術において知られている。例えば、米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 2 3 6 8 5 1 号の背景技術セクションを参照のこと。

【0029】

本発明における使用に適した流体噴流生成デバイスは、噴流の別個のショットをもたらし、構成され得る。単一のショットが提供することは、口腔ケア剤を1つずつ様々な隣接歯間空間に投与するときにより大きな精度を可能にする。そのようなデバイスは、当該技術分野において周知である。

【0030】

本発明によれば、デバイスは、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の範囲内の速度を有する流体噴流を生成し得なければならない。これは、 10 m/s （例えば、国際公開第 2 0 1 3 / 0 9 3 7 9 8 号において議論されるような最大 300 m/s 、又は国際公開第 2 0 1 0 / 0 5 5 4 3 5 におけるような $10\text{ m/s} \sim 100\text{ m/s}$ 、例えば、 50 m/s ）を優に上回る、口腔洗浄器、歯間クリーナ、及び同等物によって提供される噴流速度よりも概ね下である。噴流速度は、適切により低い圧力を用いることによって、容易に調節され得る。

【0031】

興味深い実施態様では、本発明における使用のための口腔洗浄器が、調節可能な噴流速度を備えて提供される。これはデバイスの多目的な使用、即ち、歯間洗浄のための並びに口腔ケア剤の供給のためのデバイスの使用を可能にする。本明細書の実施態様において、システムは、粒子の給送、より具体的には、粒子のパルス化給送に適合させられる。この目的を達成するために、粒子給送設定が口腔洗浄デバイスに付加され、それは上記で議論したような従来の口腔洗浄器におけるよりも一層低いスピード（速さ）、即ち、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ の噴流速度をもたらす。

【0032】

パルス化給送のために、その設定は、単一のパルスの粒子懸濁液を付与することをもたらし、然る後、それは、使用者が同じ隣接歯間空間を再び標的とすること、又は、例えば、隣の隣接歯間空間への給送のためにシステムを動かすことを選択するのを可能にするよう、停止する。興味深い実施態様では、これは自動化され得るし、具体的には、口腔洗浄と組み合わせられ得る。例えば、システムは、デバイスが適切に位置付けられるときに、使用者がボタンを押すのを可能にするよう調節され、然る後、デバイスは、先ず、洗浄目的のために高速ショット（例えば、 $20 \sim 30\text{ m/s}$ ）を生成し（或いは、望ましければ、多数のパルス化ショットを生成し）、次に、粒子が堆積する低速ショット（例えば、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ 、好ましくは、 $1\text{ m/s} \sim 2\text{ m/s}$ ）を生成する。1つの実施態様において、本発明のシステムは、単一のノズルを有する。他の実施態様において、本発明のシステムは、二重ノズルデバイスを含み、両方のノズルは、同じ隣接歯間空間を標的に定めるように用いられ得る。それにより、各個別のノズルは、好ましくは、洗浄すること又は粒子を堆積させることのいずれかの単一のタスクを有し、それにより、ノズルは順次的に作動させられる。

【0033】

当業者が気付くように、加圧されるガス噴流デバイスにおいて、スピードは噴流を生成するために適用される圧力の平方根に関係し、よって、必要とされる10倍より低いスピードは、100倍より低い圧力を意味する。よって、例えば、洗浄ショット（ 20 m/s ）が4バールのパルスを必要とするならば、 2 m/s の堆積ショットは、40バールのパルスを必要とする。（注射器のような）ピストンポンプの場合には、生成されるスピードは、体積流量(volume flow rate)と線形であるピストンの移動スピードに関係し、よって、そこでは、前述の実施例におけるピストンは、標準的な洗浄ショットためよりも10倍遅く粒子堆積ショットのために動かされなければならない。もちろん、これは駆動モータでプログラム可能であり、或いは、代替的な実施態様では、2つの異なる種類のショットのために2つの駆動モータを提供し得るし、或いは、2つの異なる流体給送システムを単一のデバイス内に構築し得る。

【0034】

上述のように、口腔洗浄器は、通常、1つ又はそれよりも多くの液体源にリンクされる。これは単一の液体源又は液体を含む単一の容器を指し得るし、或いは、多数の液体源又は容器を指し得る。例えば、洗浄のために（例えば、ただの水）並びに給送のために（即ち、1つ又はそれよりも多くの口腔ケア剤を含む液体、或いは、原位置で噴流水と組み合わせられ得る口腔ケア粒子源）、別個の液体源又は容器を設け得る。

【0035】

この関係において、本発明は、少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粘膜接着性粒子の投与のためのシステムにも関する。本発明のシステムは、前記粒子を収容する容器ユニットを含み、容器ユニットは、流体噴流生成ユニット及び液体源と流体連通する。システムは、流体噴流生成ユニットが、 $0.5\text{ m/s} \sim 5\text{ m/s}$ 、好ましくは、 $1\text{ m/s} \sim 3\text{ m/s}$ 、より好ましくは、 $1.5\text{ m/s} \sim 2.5\text{ m/s}$ 、最も好ましくは、 $1\text{ m/s} \sim 2\text{ m/s}$ の噴流速度で、粒子を含む流体噴流を生成するのを可能にするように構成される。

【0036】

流体噴流生成器は、歯間クリーナのような口腔洗浄器に関して、上記で議論したようである。容器ユニットは、流体噴流生成デバイスの部分であり得るが、容器ユニットは、別個のユニットであってもよく、それにより、流体連通が容器の出口と噴流生成器の入口との間に設けられる。そのような流体連通は、一方の他方に対する適切な取付けで、適切なチューブ(tubes)又は流線(flow lines)によって提供され得る。その上、噴流生成ユニットは、カートリッジのためのホルダを備えてよく、それにより、カートリッジは、液体のための容器としての機能を果たす。容器ユニットが流体連通する液体源は、容器自体内に、即ち、粒子を含む懸濁液として存在し得る。液体源は1つの容器から提供され得るし、粒子は他の容器から提供され得る。液体源は、粒子のための容器ユニットと液体源との間の所要の流体連通をもたらすよう、本発明のシステムを取り付け得る或いは本発明のシステムを接続し得る、外部源でもあり得る。

【0037】

本発明のシステムは、好ましくは、電気歯ブラシ、電気フロッシングデバイス、及びそれらの組み合わせから構成される群から選択される、歯を洗浄するための歯科器具（デンタル器具）を更に含む。そのような歯科器具は、様々な機能のために提供され得る。これは、典型的に、歯ブラシを指し、好ましくは、電気歯ブラシを指し、より好ましくは、振動するブラシヘッドを備えるソニックパワー(sonic power)歯ブラシを指す。

【0038】

本発明自体の噴流システムによって既に提供されていないならば、場合によっては本発明のシステムに含められるような、電気フロッシングデバイスは、一般的に、空気を吹き付けることによって、液体を吹き付けることによって、或いはそれらの組み合わせによって、歯間空間を洗浄する働きをするようなデバイスを指す。

【0039】

本発明のシステムにおける使用のための典型的な口腔ケア組成物は、ゲル粒子、キャリアのようなカプセル又はビード、1つ若しくはそれよりも多くの口腔ケア剤を含む。組成物は、専用の抗菌性組成物、専用の抗炎症剤のような、特殊な用途に向けられ得るし、或いは、組成物は、例えば、練り歯磨き粉又はマウスウォッシュ中に存在する、活性剤(active agents)の組み合わせを含み得る。具体的には、本発明のシステムにおける使用のための組成物は、標準的なマウスウォッシュ内に懸濁させられるマウスウォッシュ粒子を含み得る。

【0040】

システムが、様々な部品を、一緒に梱包されない或いは提供されない別個のコンポーネントとして含み得ることが、理解されるべきである。

【0041】

具体的には、少なくとも1つの口腔ケア剤を含む粒子を保持する容器は、例えば、（マウスウォッシュのボトル又は練り歯磨きのチューブに想到する）組成物を保持するボトル又はチューブの形態における、別個の実体として設けられ得る。容器は、具体的には、例

えば、（別個の流体給送システムと共に設計される）電気歯ブラシ、給送ポンプを備える Philips Sonicare AirFloss又は Philips Sonicare Toothpasteのような、フロッシングデバイス又は口腔洗浄器へのそのような取付けのために構成されるカートリッジとして、給送デバイスに取り付けられてもよい。

【0042】

興味深い更なる実施態様において、本発明に従ったシステムは、動力モジュールと、動力モジュールに取り外し可能に取り付け得る1つ又はそれよりも多くの歯科器具ヘッドとを含む。これは、典型的には、電気歯ブラシ及び／又は電気フロッシングデバイスを有することを指し、電気歯ブラシ及び電気フロッシングデバイスの両方は、好ましくは、歯科器具ヘッドの形態において機能モジュールとして提供される。

【0043】

粒子は、粘膜接着性(mucoadhesive)であり、それは口腔ケア剤(agent)の保持力を増大させる。好適なポリマ組成物は、多糖類、特にキトサンから成るゲルである。

【0044】

適切な粘接着性ゲルは、例えば、Fini et al., Pharmaceuticals 2011, 3, 665-679に記載されている。他の接着性組成物も用い得る。例えば、歯へのより十分な接着のために高い粘着性が付与される歯科組成物（デンタル組成物）が記載される、米国特許出願公開2007/258916が参照される。その上、歯科表面上の保持力を更に向上させる働きをするリン酸ゲルキャリアが記載される。当業者は活性剤を歯に局所的に給送するよう設計される様々な異なる口腔ケア組成物を十分に知っており、それはそれを隣接歯間空間に給送する本発明の可能性から利益を享受する。

【0045】

1つ又はそれよりも多くの口腔ケア剤が粒子中に存在し得るが、1つ又はそれよりも多くの追加的な口腔ケア剤も別個に存在し得る。そのような追加的な口腔ケア剤は、粒子の形態において存在し或いは粒子中に含められ、液体中に分散させられ得るが、追加的な口腔ケア剤は、本発明において適用される液体の溶解成分でもあり得る。

【0046】

本発明と共に適用される口腔ケア剤は、好ましくは、抗炎症剤、抗歯垢剤、抗歯石剤、抗歯肉炎剤、抗菌剤、抗カリエス剤、及びそれらの組み合わせで構成される群から選択される。

【0047】

好適な抗カリエス剤は、フッ化物である。適切なフッ化物源は、フッ化ナトリウム、フッ化第一錫、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化亜鉛アンモニウム、フッ化錫アンモニウム、フッ化カルシウム、フッ化コバルトアンモニウム、フッ化カリウム、フッ化リチウム、フッ化アンモニウム、フッ化亜鉛アンモニウム、フッ化カルシウム、フッ化コバルトアンモニウム、水溶性アミンフッ化水素、又はそれらの混合物を含む。フッ化物は、好ましくは、口腔内に適用される液体全体の重量で、少なくとも0.001%、より好ましくは、0.01~12%、最も好ましくは、0.1~5%の量において存在する。

【0048】

粒子及び液体の一方又は両方において含められ得る他の可能な口腔ヘルスケア活性剤は、例えば、抗菌剤である。これらは、例えば、フェノール及びサリチルアミド、並びに、例えば、塩化亜鉛、塩化銅、及び塩化第一錫のような塩形態、硝酸銀のような、亜鉛イオン、銅イオン、銀イオン、第一錫イオンのような、特定の金属イオン源を含む。これらが用いられるとき、これらは当該技術分野において既知の少量において存在する。一般的な使用における典型的な口腔ケア剤は、ジグルコン酸クロルヘキシジン、塩化セチルピリジニウム、フッ化第一錫、フッ化ナトリウム、過酸化水素、クエン酸亜鉛、塩化ベンゼトニウム、乳酸亜鉛、フェノール化合物（例えば、チモール、メントール、オイカリプトール、トリクロサン、薬草抽出液（例えば、サンギナリン）である。

【0049】

粒子は、例えば、固体粒子、ゲル粒子、小胞であり得るが、他の三次元構造も想定され

る。そのような粒子をどのように作るかは当業者に概ね知られている。好適な粒子は、制御された放出粒子である。これらは、しばしば、ポリマで作られる。特に、生物分解性の（自然の又は合成の）及び生物非分解性のポリマが、制御された放出用途において広く用いられる。最も一般的なポリマの種類は、以下の通りである。

【0050】

・ アクリル及びビニル重合体：架橋アクリル酸ベースのポリマは、イオン化可能な官能基の存在の故に、水溶液中で膨潤性の挙動を提示する。特定のpHの下で、それらは電荷を取得し、これらの基の間の静電反発は水の取込み及び口腔ケア剤の放出に促進する。この構成はそれらを特定の部位でpH誘発された制御された放出のための適切な候補にする。これらのポリマの一部はCarbopol（登録商標）という名称の下で商品化されている。

【0051】

・ 乳酸及びグリコール酸ベースのポリマは、優れた生体適合性及び親水性を示し、それはそれらを制御された放出及び薬品給送のための良好な候補にする。

【0052】

・ キトサン及びその派生物のような多糖類は、水溶性であり、無毒性であり、生体適合性であり且つ生物分解性である。それらは、並びに、ポリ（アクリル酸）又はポリ（メタクリル酸メチル）との組み合わせは、主として、タンパク質、ワクチン、医薬品、及び殺虫剤の制御された放出のために、架橋マイクロ粒子及びナノ粒子を生成するために用いられる。

【0053】

・ 異なる親水性、膨張、及び分解挙動を提示する、セルロースに由来するポリマは、制御された放出のための、柔軟で調整可能な代替ももたらす。これらの材料の商業的な実施例は、ETHOCEL（TM）、METHOCEL（TM）、及びPOLYOX（TM）である。

【0054】

・ ポリ（βアミノエステル）ポリマを用いてpH応答マイクロスフェアを設計してもよい。そのようなシステムはpH7.4でゆっくり分解するが、酸条件において（最大でカプセル化された口腔ケア剤の90%までの）素早い定量的な放出を可能にし、それは特定部位の生理学的pH内で特定の異なる放出速度を達成する生物医学的用途において興味深い。

【0055】

・ 混合させられた無機－有機ポリマ：シリコーン。

【0056】

本発明を図面及び前述の記述中に例示し且つ詳細に記載したが、そのような例示及び記述は例示的又は例証的であると考えられるべきであり、限定的であると考えられてならない。本発明は開示の実施態様に限定されない。

【0057】

例えば、複数の異なる口腔ケア剤が単一の懸濁液を介して投与される実施態様において本発明を実行することが可能である。

【0058】

請求する発明を実施する当業者は、図面、本開示、及び付属の請求項の研究から、開示の実施態様に対する他の変更を理解し且つ実施し得る。請求項において、「含む」という用語は、他の要素又はステップを除外せず、単数形の表現は、複数を除外しない。本発明の特定の構成が相互に異なる従属項において引用されているという単なる事実は、これらの構成の組み合わせを有利に用い得ないことを示さない。請求項中の如何なる参照符号も、範囲を限定するものとして解釈されてならない。

【0059】

要約すれば、我々は、これによって、隣接歯間空間内への給送を特に可能にするために、口腔への口腔ケア剤を含む粒子の給送のための新しい方法及びシステムを開示する。方法は、粒子を含む液体を提供すること、及び液体を流体噴流の形態において口腔内に導入することを含み、流体噴流は、0.5 m/s から 5 m/s の速度を有する。流体噴流は、

適切に適合させられる口腔洗浄器によって生成され得るが、他のデバイスも用いられ得る。本発明は、1つ又はそれよりも多くの口腔ケア剤を含む接着性ゲル粒子、好ましくは、1つ又はそれよりも多くの口腔ケア剤の制御された放出及び／又は持続放出のための粒子の給送に特に適する。

【0060】

実施例及び図面を参照して本発明を以下に更に説明する。これらは本発明を例示するが、本発明を限定しない。

【0061】

[実施例1]

口腔ケア剤として、正電荷を持つキトサングル粒子を用いた。薄膜被覆された歯及び粘液の両方は負の表面電荷を有するので、正電荷を持つキトサングル粒子は静電相互作用によって全ての口腔表面に強く結び付く。脱塩水で2m%の極めて粘着力のあるキトサン粉末を50mMのHClに加えることによって、キトサングル粒子を製造した。加えて、着色剤として、5m%の二酸化チタンを追加して、粒子を白色にした。キトサンを少なくとも24時間に亘って溶解された。次に、最大で40v%のキトサン溶液（即ち、40v%の2%キトサン溶液及び60v%の50mMのNaOH溶液）まで、2%のキトサン溶液を脱塩水中の50mMのNaOH溶液中にドリップした。少なくとも30分に亘って滴をゲル化させた。次に、1分に亘って25,000rpmでUltraTurraxブレンダーを用いて、キトサングルボールを混ぜて小さな粒子にした。得られたゲル粒子は20～200マイクロメートルに亘り、懸濁液は12のpHを有した。40v%のキトサン粒子懸濁液を6.5pHの4mMのリン酸塩緩衝液内で10倍に希釈して、pH7.5の4v%の粒子懸濁液にした。

【0062】

[実施例2]

ブラックナイロンで作られた隣接歯間空間の解剖学的モデルにおいて粒子の隣接歯間給送を試験した。

【0063】

2つの綺麗であるが湿った隣接面を有する、モデル隣接歯間空間に対する出口ノズルを備える、1.12mmの直径のオリフィスを備える0.25mlのガラス注射器（Gastight #1725, Hamilton, USA）を位置付けた。注射器を隣接面(proximal surfaces)と平行に整列させた（0度の衝突角度）。注射器を0.15mlの粒子懸濁液で充填し、線形アクチュエータで注射器プランジャを押して、0.1mlの総投与容量(total dispensed volume)を有する噴流を創った。線形アクチュエータを空圧式に駆動させ、入力ガス圧力によってスピード（速さ）を決定した。表1は、試験した異なる噴流スピードを示している。手作業で極めて遅い速度も試験した（約5cm/s）。高速カメラを用いて噴流タイミングを測定した。給送ショットの後に、サンプルをモデルから取り出し、脱塩水の大きなピーカ内に浸すことによってリンスした。撮像後、サンプルを洗瓶(wash bottle)からの高速噴流（5～10m/s）でリンスし、再び撮像して保持を見た。

【0064】

表1。異なる噴流速度を試験した。噴流時間、容量、及びノズル直径から計算した。

【表1】

総噴流時間(ms)	平均噴流速度(m/s)
166	0.59
61	1.63
52	1.91

【0065】

極めて遅い手動速度（5cm/s）は、如何なる粒子をも隣接歯間空間の内側に給送しなかった。代わりに、流体は歯の外側を流れ落ちた。図1a及び1b乃至3a及び3bは、異なるアクチュエータ被駆動スピードでの粒子給送後の隣接面の、例示的な画像を示している。最低の速度は、主として隣接歯間空間の底で、より少数の大きな粒子を給送する

。最大の速度は、歯表面全体に亘って多数の小さな粒子を堆積させる。洗瓶を用いたリンス後に、幾つかの粒子が最低のスピードで給送されたものから失われるのに対し、高速給送された表面の上の殆どは残る。

【0066】

図1は、 0.59 m/s に関し、図2は 1.63 m/s に関し、図3は 1.91 m/s に関する。各図について、(a)は左表面を示し、(b)は右表面を示している。

【0067】

約 2 m/s のより高速の噴流スピードが、より小さな粒子(20~50マイクロメートル直径)の隣接歯間給送に最適である。十分に使用可能な速度範囲は、 $1\sim 5\text{ m/s}$ である。より大きな粒子(50~200マイクロメートル)を堆積させるために、より最適な範囲は、 $0.5\sim 1\text{ m/s}$ である。

【0068】

[実施例3] (比較例)

従来の口腔洗浄器、即ち、Philips AirFlossを用いて、実施例2と類似する4v%のキットサンゲル粒子懸濁液を給送した。AirFloss(容積 ml /ショット)の現在の生産モデルを用い、両側(頬側)から給送を行った。噴流速度は、 15 m/s より上であった。

【0069】

結果は図4に示されており、再び、(a)はブラックナイロンで作られた隣接歯間空間の解剖学的モデルの左表面を示し、(b)は右表面を示している。図示するように、白点の欠如によって、極めて少ない粒子が隣接歯間領域の内側に堆積した。

【0070】

[実施例4] (比較例)

他の従来の口腔洗浄器、即ち、Waterpik(登録商標)100を用いて、200マイクロL/ショットの4%のキットサン粒子(4%キットサン-TiO₂ビード(pH7.4の4mMのPO₄緩衝液中の2%のHVキットサン+5%のTiO₂)を給送した。 6 m/s から 15 m/s を越える、噴流速度についての様々なデバイス設定を適用し、 1.5 m/s の手動噴流速度での給送と比較した。図5乃至7は、粒子給送の結果のそれぞれの写真である。各図において、写真(a)はブラックナイロンで作られた隣接歯間空間の解剖学的モデルの左表面を示し、写真(b)は右表面を示している。図5は 15.1 m/s の噴流速度を指し、図6は 6 m/s (Waterpik(登録商標)100の最低設定)の噴流速度を指し、図7は 1.5 m/s での本発明に従った給送を指している。図示のWaterpik(登録商標)の設定の両方で、隣接歯間空間への粒子の給送は見えず或いは殆ど見えない。同じことが幾つかの中間設定(図示せず)について当て嵌まる。本発明に従った 1.5 噴流速度での給送は、(写真中に白点として見える)粒子の広範囲の給送をもたらす。

【0071】

図8は、被験者の歯の隣接歯間空間への口腔ケア剤を含む粒子の投与のためのシステム1の実施態様を図式的に示している。システム1は、粒子を含むように構成される容器ユニット2を含み、容器ユニットは、液体源を含む第2の容器4と流体連通している。システムは、口腔洗浄器6を更に含み、口腔洗浄器6は、フレキシブルチューブ5を介して第2の容器4に接続される。容器ユニットは、好ましくは、少なくとも口腔ケア剤を含む粒子を第2の容器に給送する給送システム3を含む。液体への粒子の給送は、当業者に既知の数多くの方法において行われ得る。例えば、配管系(piping system)における狭窄(constriction)を活用し、いわゆるベンチュリ効果を介して粒子を吸い込み得る。代替的に、ピストン及びシリンダ及びシリンダ出口に設けられる弁を用いる。幾つかの実施態様において、容器ユニット及び第2の容器は、1つの容器内で統合され、粒子は液体中に分散せられる。そのような統合的な容器は、粒子及び流体を口腔洗浄器に給送する給送機構も含む。他の実施態様において、容器ユニット及び第2の容器は、口腔洗浄器6内で統合されてよい。口腔洗浄器6は、流体噴流生成ユニット8を含み、流体噴流生成ユニット8は、好ましくは、プランジャポンプのようなポンプ7を含む。噴流生成ユニット8は、容器ユニット2及び第2の容器4からの液体及び粒子の給送に基づき、粒子を含む流体噴流1

1の単一のショットを生成するように構成される。口腔洗浄器6は、更に、好ましくは、比較的狭い流出開口を有するよう円錐形状の先端9を備える、ノズル10を含む。好適な実施態様において、ノズルは、湾曲部分を有する。フレキシブルチューブ5は、好ましくは、口腔洗浄器6又はその少なくともノズル10で被験者の口腔の内側に容易に到達するよう、十分に長い。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/071810

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61C17/02 A61C19/06
 ADD. A61C15/04 A61C17/36

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)
 A61C

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, COMPENDEX, INSPEC, 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	US 2008/255498 A1 (HOULE PHILIP R [US]) 16 October 2008 (2008-10-16) abstract; figures 21-27 paragraph [0234] - paragraph [0236] paragraphs [0238], [0239], [0243], [0247], [0250], [0251] paragraph [0313] - paragraph [0321] paragraph [0511] - paragraph [0516] paragraph [0520] - paragraph [0522] -----	1-8
X	US 2013/236851 A1 (MCDONOUGH JUSTIN E [US] ET AL) 12 September 2013 (2013-09-12) figure 1 paragraph [0007] paragraph [0030] - paragraph [0046] paragraph [0065] - paragraph [0077] paragraph [0097] - paragraph [0099] ----- -/-	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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 application or patent 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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2015

Date of mailing of the international search report

19/11/2015

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

Saldamli, Belma

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/071810

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/143310 A1 (HUNTER IAN W [US]) 16 June 2011 (2011-06-16) abstract; figures 1, 5A-5D claims 1-6, 15 paragraph [0007] - paragraph [0009] paragraph [0050] paragraph [0097] - paragraph [0098] -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2015/071810**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2015/ 071810

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 9-15

Claims 9 through 15 define methods for treatment of the human or animal body by therapy in the sense of Rule 39.1(iv) PCT, as they relate to the administration of therapeutic agents into the oral cavity (crf. description page 10, lines 1-3). Hence, the subject-matter of said claims is excluded from patentability.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/071810

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 2008255498	A1	16-10-2008	CA	2632183 A1		01-03-2007
			EP	1933941 A2		25-06-2008
			US	2008255498 A1		16-10-2008
			WO	2007025244 A2		01-03-2007

US 2013236851	A1	12-09-2013	AU	2013230129 A1		04-09-2014
			CA	2865022 A1		12-09-2013
			CN	104159539 A		19-11-2014
			CO	7061056 A2		19-09-2014
			EP	2822501 A1		14-01-2015
			JP	2015509430 A		30-03-2015
			US	2013236851 A1		12-09-2013
			WO	2013134229 A1		12-09-2013

US 2011143310	A1	16-06-2011	US	2011143310 A1		16-06-2011
			US	2011311939 A1		22-12-2011
			US	2012003601 A1		05-01-2012
			WO	2011075535 A1		23-06-2011
			WO	2011075545 A1		23-06-2011
			WO	2011084511 A1		14-07-2011

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100091214

弁理士 大貫 進介

(72)発明者 ホッテンボス, バルト

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイテック キャンパス 5

(72)発明者 ルマイレ, アミール フセイン

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイテック キャンパス 5

(72)発明者 デ ヤーヘル, マリニユス カレル ヨハンネス

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイテック キャンパス 5

(72)発明者 グラッセ, カール

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイテック キャンパス 5