

(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2016-503790

(P2016-503790A)

(43) 公表日 平成28年2月8日(2016.2.8)

(51) Int.Cl.

A61K 8/27 (2006.01)  
A61Q 11/00 (2006.01)

F 1

A 61 K 8/27  
A 61 Q 11/00

テーマコード(参考)

4 C 0 8 3

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2015-549325 (P2015-549325)  
 (86) (22) 出願日 平成24年12月19日 (2012.12.19)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年6月15日 (2015.6.15)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2012/070497  
 (87) 國際公開番号 WO2014/098817  
 (87) 國際公開日 平成26年6月26日 (2014.6.26)

(71) 出願人 590002611  
 コルゲート・パーモリブ・カンパニー  
 C O L G A T E - P A L M O L I V E C  
 O M P A N Y  
 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 チーガーン・ハオ  
 アメリカ合衆国08807ニュージャージ  
 一州ブリッジウォーター、テン・ブロック  
 ・コート24番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】オーラル・ケア組成物

## (57) 【要約】

口腔的に許容可能な水性ビヒクルおよび抗菌性構成成分を含有し、抗菌性構成成分はリン酸アスコルビル亜鉛を含有するオーラル・ケア組成物、およびここで開示されるオーラル・ケア組成物を用いて、口腔の病気または疾患を治療または防止する方法を、ここでは提供する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

口腔的に許容可能な水性ビヒクルおよび抗菌性構成成分を含有し、抗菌性構成成分は少なくとも 1 つのリン酸アスコルビル亜鉛を含有するオーラル・ケア組成物。

**【請求項 2】**

少なくとも 1 つのリン酸アスコルビル亜鉛は、アスコルビルホスファト亜鉛 (II) を含有する請求項 1 の組成物。

**【請求項 3】**

少なくとも 1 つのリン酸アスコルビル亜鉛は、アスコルビルホスファトクロリド亜鉛 (II) を含有する請求項 1 または 2 の組成物。

10

**【請求項 4】**

少なくとも 1 つのリン酸アスコルビル亜鉛は、アスコルビルホスファトイドロキソ亜鉛 (II) を含有する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つの組成物。

**【請求項 5】**

少なくとも 1 つのリン酸アスコルビル亜鉛は、アスコルビルホスファト亜鉛 (II) 、アスコルビルホスファトクロリド亜鉛 (II) およびアスコルビルホスファトイドロキソ亜鉛 (II) の混合物を含有する請求項 1 の組成物。

**【請求項 6】**

少なくとも 1 つのリン酸アスコルビル亜鉛は組成物中に少なくとも 3 . 0 mM の濃度である前述の請求項のいずれかの組成物。

20

**【請求項 7】**

組成物の pH は 6 ~ 8 の範囲である前述の請求項のいずれかの組成物。

**【請求項 8】**

さらに、界面活性剤、脱感作剤、ホワイトニング剤、歯石除去剤、研磨剤、バインダー、増粘剤、洗浄剤、粘着剤、発泡調節剤、pH 調節剤、口当たり剤、甘味剤、香味剤、着色剤、防腐剤、湿潤剤、フッ化物イオン源およびその組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つの成分を含有する前述の請求項のいずれかの組成物。

**【請求項 9】**

歯磨き剤の形態の前述の請求項のいずれかの組成物。

**【請求項 10】**

マウスリンスの形態の請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つの組成物。

30

**【請求項 11】**

人または動物対象の口腔の病気または疾患を治療または防止する方法において使用するためのものであって、方法は組成物を対象の口腔に塗布することを包含する前述の請求項のいずれかの組成物。

**【請求項 12】**

リン酸アスコルビル亜鉛の、オーラル・ケア組成物における抗菌性構成成分としての使用。

**【請求項 13】**

人または動物対象の口腔の病気または疾患を治療または防止する方法であって、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つの組成物を対象の口腔に塗布することを包含する方法。

40

**【請求項 14】**

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 つの組成物を含有するオーラル・ケアキット。

**【請求項 15】**

酸化亜鉛の懸濁液を調製し、

リン酸アスコルビルの溶液を調製し、

酸化亜鉛の懸濁液とリン酸アスコルビルの溶液を混合し、かつ

酸化亜鉛とリン酸アスコルビルを反応させて錯体を形成するようにする

工程を包含するオーラル・ケア組成物製造方法。

**【発明の詳細な説明】**

50

**【背景技術】****【0001】**

口腔細菌は、虫歯、歯周病、たとえば、歯肉炎および歯周炎、歯垢、口臭および臭い息を含む、口腔の様々な病気または疾患を引き起こすことで知られる。口腔細菌、およびそれらが引き起こす口腔組織の慢性炎症はまた、多くの全身の病気、たとえば、心臓血管疾患に関与する。

**【0002】**

したがって、抗菌剤を含有するオーラル・ケア組成物を提供することが望ましい。従来、多くの抗菌剤が、効果の程度に違いはあるが、用いられてきた。亜鉛化合物、特に酸化亜鉛は顕著な兆候を示している。その抗菌効果に加え、亜鉛化合物は歯垢と戦い、歯石の形成を防ぎ、口臭を減らすことができる。亜鉛化合物はまた、他の口腔状態、たとえば、膿漏および歯の過敏性の治療および防止に使用されている。

10

**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

これらの特性が期待できるにもかかわらず、オーラル・ケア組成物内で亜鉛を使用することはなお制限されている。多くの抗菌性亜鉛化合物、特に酸化亜鉛は、水溶性が劣悪である。これによって、先行技術の亜鉛化合物が導入されうる製剤の範囲が制限される。劣悪な溶解性は、オーラル・ケア製剤の製造時に均一な製品に達することを困難にする場合がある。したがって、溶解性が改良された亜鉛化合物について、業界で需要がある。

20

**【0004】**

一般的に、高い効能を有する抗菌性構成成分を提供することが望ましい。効能は、最小阻止濃度（MIC）測定によって定量されうる。MICは殺菌または静菌効果を生じるのに必要な最小濃度である。亜鉛は不所望の感覚刺激性を有し、口に炎症を生じさせると報告されているので、亜鉛の有効な機能を維持しながら、使用される亜鉛の投与量を低くすることができる、改良された効能を備えた亜鉛化合物について、業界で需要がある。

**【課題を解決するための手段】****【0005】**

本発明のさらなる適用領域は以下に与えられる詳細な説明から明らかである。詳細な説明および特定の実施例は発明の好ましい実施の形態を示すものであるが、単に例示目的を意図しており、発明の範囲を限定することを意図するものではないと理解されるべきである。

30

**【0006】**

本発明の目的は、水性媒体への溶解性が改良され、かつ抗菌効能が向上された亜鉛化合物を含有するオーラル・ケア組成物を提供することである。

**【0007】**

第1の態様では、本発明は、口腔的に許容可能な水性ビヒクルおよび抗菌性構成成分を含有し、抗菌性構成成分はリン酸アスコルビル亜鉛を含有するオーラル・ケア組成物を提供する。

40

**【0008】**

任意に、リン酸アスコルビル亜鉛は、アスコルビルホスファト亜鉛（II）、亜鉛アスコルビルホスファトクロリド亜鉛（II）、アスコルビルホスファトヒドロキソ亜鉛（I）、およびその混合物からなる群から選択される。

**【0009】**

任意に、リン酸アスコルビル亜鉛は組成物中に少なくとも3.0 mMの濃度である。

**【0010】**

任意に、組成物のpHは5.5～10、好ましくは6～8の範囲である。

**【0011】**

任意に、組成物はさらに、界面活性剤、脱感作剤、ホワイトニング剤、歯石除去剤、研磨剤、バインダー、増粘剤、洗浄剤、粘着剤、発泡調節剤、pH調節剤、口当たり剤、甘

50

味剤、香味剤、着色剤、防腐剤、湿潤剤、フッ化物イオン源およびその組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの成分を含有する。

【0012】

任意に、組成物は歯磨き剤の形態である。

【0013】

任意に、組成物は、マウスリンスの形態である。

【0014】

任意に、組成物は、人または動物対象の口腔の病気または疾患を治療または防止する方法において使用するためのものであって、方法は組成物を対象の口腔に塗布することを包含する。

10

【0015】

第2の態様では、発明は、リン酸アスコルビル亜鉛の、オーラル・ケア組成物における抗菌性構成成分としての使用を提供する。

【0016】

第3の態様では、発明は、人または動物対象の口腔の病気または疾患を治療または防止する方法を提供するものであって、方法は発明の組成物を対象の口腔に塗布することを包含する。

【0017】

第4の態様では、発明はリン酸アスコルビル亜鉛を含有するオーラル・ケア組成物を含むオーラル・ケアキットを提供する。

20

【0018】

第5の態様では、発明は酸化亜鉛の懸濁液を調製し、リン酸アスコルビルの溶液を調製し、酸化亜鉛の懸濁液とリン酸アスコルビルの溶液を混合し、酸化亜鉛とリン酸アスコルビルを反応させて錯体を形成するようにするオーラル・ケア組成物製造方法を提供する。

【0019】

驚くべきことに、リン酸アスコルビル亜鉛は、先行技術の抗菌性構成成分に比べて、著しく高い溶解性と抗菌効能を有することを見出した。

【発明を実施するための形態】

【0020】

好ましい実施の形態の以下の記載は本来単なる例示であって、発明、その適用、または使用を制限することを意図するものでは全くない。

30

【0021】

発明のオーラル・ケア組成物は、抗菌性構成成分として機能するリン酸アスコルビル亜鉛および口腔的に許容可能な水性ビヒクルを含有する。リン酸アスコルビル亜鉛は驚くべきことに、常套的にオーラル・ケア組成物に使用される亜鉛化合物より、水性媒体により溶解性であることを見出した。配合物は適応性がより高く、さらに製造の困難性を低くすることができるよう、一般的に溶解性の改良が望ましい。リン酸アスコルビル亜鉛はまた、非常に良好な抗菌性と口腔の健康を促進する酸化防止性とを有することを見出した。これによって、オーラル・ケア組成物内の亜鉛量を低減することができ、これによってその所望の機能を届けながらも、亜鉛の負の感覚刺激を消費者が知覚するのを減らす。また、オーラル・ケア組成物内の活性構成成分の量、したがってコストを減らすことは、商業的観点からも望ましい。

40

【0022】

「リン酸アスコルビル亜鉛」という用語は、一般的に亜鉛の中心と少なくとも1つのリン酸アスコルビルリガンドを含む何らかの錯体を言う。

【0023】

リン酸アスコルビル亜鉛は任意に、1以上のさらなるリガンドを含有してもよい。さらなるリガンドの性質は、得られた錯体がオーラル・ケア組成物での使用に好適なら、特に制限されない。好ましいさらなるリガンドの例には、ヒドロキソおよびクロリドリガンド、ハライド(たとえば、フルオロ、プロモ、ヨード)および有機陰イオン(たとえば、ア

50

セテート、ホルメートおよびニトレート)がある。

【0024】

好ましくは、リン酸アスコルビル亜鉛は、  
 a. 酸化亜鉛の水性懸濁液を調製し、  
 b. リン酸アスコルビルの水溶液を調製し、  
 c. 酸化亜鉛懸濁液とリン酸アスコルビル溶液を混合し、  
 d. 任意に、混合物のpHを調節し、好ましくは、溶液のpHはpH7に調節されおよび/または好ましくは、溶液のpHは塩酸のような酸を用いて調節され、かつ  
 e. 好ましくは、透明な溶液が得られるまで、得られた溶液を静置させる  
 方法から得られた、またはこの方法から得られうるリン酸アスコルビル亜鉛である。

10

【0025】

特定の理論と結び付けるつもりはないが、上記方法は亜鉛錯体の混合物を生成すると考えられる。LC-MS-MSによって分析したところ、主にアスコルビルホスファト亜鉛(II)、アスコルビルホスファトクロリド亜鉛(II)およびアスコルビルホスファトイドロキソ亜鉛(II)を含有する錯体混合物が見られる。

【0026】

好ましくは、リン酸アスコルビル亜鉛は、アスコルビルホスファト亜鉛(II)、アスコルビルホスファトクロリド亜鉛(II)、アスコルビルホスファトイドロキソ亜鉛(II)およびその混合物からなる群から選択されるリン酸アスコルビル亜鉛である。

20

【0027】

より好ましくは、リン酸アスコルビル亜鉛は、アスコルビルホスファト亜鉛(II)、アスコルビルホスファトクロリド亜鉛(II)およびアスコルビルホスファトイドロキソ亜鉛(II)の混合物である。3つの構成成分の2つの、もう1つに対する比は、1:6~6:1である。好ましくは、アスコルビルホスファト亜鉛(II):アスコルビルホスファトクロリド亜鉛(II):アスコルビルホスファトイドロキソ亜鉛(II)の比は3:5:1である。

【0028】

口腔的に許容可能な水性ビヒクルは、水とオーラル・ケア成分を含むいづれかの混合物である。オーラル・ケア成分の性質は特に制限されない。オーラル・ケア成分はたとえば、界面活性剤、脱感作剤、ホワイトニング剤、歯石除去剤、研磨剤、バインダー、増粘剤、洗浄剤、粘着剤、発泡調節剤、pH調節剤、口当たり剤、甘味剤、香味剤、着色剤、防腐剤、湿潤剤、フッ化物イオン源およびその組み合わせからなる群から選択されてもよい。好ましくは、口腔的に許容可能な水性ビヒクルはフッ化物イオン源および/または湿潤剤を含有する。好ましくは、リン酸アスコルビル亜鉛は口腔的に許容可能な水性ビヒクルに可溶性である。口腔的に許容可能な水性ビヒクルは任意に、1以上の溶剤を含有してもよい。溶剤はたとえば、エタノールであってもよい。さらに溶剤は、グリセリンまたはプロピレングリコールであってもよい。

30

【0029】

ここで記載されるオーラル・ケア組成物は業界で公知のいづれかの輸送形態に配合される。たとえば、組成物はマウスリンス、ペースト、ジェル、トローチ(可溶性またはチュアブル)、スプレー、ガムまたはフィルム(全体的または部分的に可溶性または不溶性)に配合されてもよい。組成物はいづれの常套の賦形剤またはキャリアを含有してもよい。賦形剤はもちろん投与形態または選択される投与手段に依存して変わる。

40

【0030】

好ましくは、オーラル・ケア組成物は歯磨き剤として配合されうる。歯磨き剤の例には、歯磨きペーストおよびジェルがある。好ましくは、歯磨き剤は歯のブラッシング時に使用されるように配合される。歯磨き剤として配合される場合には、組成物は好ましくは、フッ素またはフッ化物化合物を含有する。

【0031】

場合によっては、本発明の組成物はマウスリンスとして配合されてもよい。マウスリン

50

スは典型的に、1以上の大ラル・ケア構成成分の水性またはアルコール溶液を含有する。

【0032】

典型的に、オーラル・ケア組成物は、少なくとも効果的な量のリン酸アスコルビル亜鉛を含有する。効果的な量とは少なくとも1つの微生物の成長を抑制する、または殺菌効果を提供する量のことである。微生物は典型的に、細菌である。好ましくは、微生物は口腔に見られる微生物である。より好ましくは、微生物は口腔に見られる病気を引き起こす微生物である。

【0033】

好ましくは、オーラル・ケア組成物は、リン酸アスコルビル亜鉛を、少なくとも3.0 mM、または少なくとも3.5 mM、または少なくとも4.0 mM、または少なくとも4.5 mM、または少なくとも5.0 mM、または少なくとも6.0 mMの濃度で含有する。

【0034】

典型的に、オーラル・ケア組成物は、最大安全濃度以下のリン酸アスコルビル亜鉛を含有する。最大安全濃度とは、オーラル・ケア組成物が対象に投与される場合に、対象に永久的な危害を与えることなくオーラル・ケア組成物に導入しうる最高濃度のことである。好ましくは、オーラル・ケア組成物は、典型的な消費者が気づきうるリン酸アスコルビル亜鉛の濃度以下の濃度を含有する。好ましくは、リン酸アスコルビル亜鉛の濃度は組成物中のリン酸アスコルビル亜鉛の熱力学的溶解度を超えない。

【0035】

オーラル・ケア組成物は、リン酸アスコルビル亜鉛を、50 mM以下、または10 mM、または5 mM、または3 mMの濃度で含有しうる。

【0036】

好ましくは、リン酸アスコルビル亜鉛は組成物中に3 mM～5 mMの範囲の濃度であってもよい。より好ましくは、リン酸アスコルビル亜鉛は組成物中に3 mM～4 mMの範囲の濃度で存在する。任意に、リン酸アスコルビル亜鉛は組成物中に3 mM、または3.5 mM、または4.0 mM、または4.5 mM、または5.0 mM、または5.5 mM、または6.0 mMの濃度であってもよい。

【0037】

組成物中のリン酸アスコルビル亜鉛の濃度は組成物の性質に依存して変化することは理解される。典型的に、組成物のpHはpH 2～pH 10の範囲である。任意に、組成物のpHは、pH 2～pH 8、またはpH 3～pH 8、またはpH 4～pH 8、またはpH 5～pH 7、またはpH 6～pH 10またはpH 7～pH 9の範囲である。歯磨き剤中のリン酸アスコルビル亜鉛の好ましい濃度範囲は組成物の0.05～4重量%である。マウスリンス組成物中のリン酸アスコルビル亜鉛の好ましい濃度範囲は組成物の0.05～2重量%である。

【0038】

組成物は、オーラル・ケア組成物での使用に許容可能ないずれのpHを有してもよい。好ましくは、組成物のpHはpH 5.5～pH 10の範囲である。より好ましくは、組成物のpHはpH 6～pH 8の範囲である。またより好ましくは、pHはpH 6.5～pH 7.4の範囲である。より好ましくは、組成物のpHはpH 7である。

【0039】

本発明の組成物は1以上のさらなるオーラル・ケア構成成分を含有してもよい。1以上のさらなるオーラル・ケア構成成分は任意に、界面活性剤、脱感作剤、ホワイトニング剤、歯石除去剤、研磨剤、バインダー、増粘剤、洗浄剤、粘着剤、発泡調節剤、pH調節剤、口当たり剤、甘味剤、香味剤、着色剤、防腐剤、潤滑剤、フッ化物イオン源およびその組み合わせからなる群から選択されてもよい。

【0040】

界面活性剤は、組成物に泡立ち、味、香味、テクスチャーおよび口当たり感を提供する

10

20

30

40

50

ために、特に組成物により美容的許容性を与えるために、本発明のオーラル・ケア組成物に使用されてもよい。好適な界面活性剤には、これに限定されないが、C<sub>8</sub> - C<sub>20</sub>アルキルスルフェートの水溶性塩、C<sub>8</sub> - C<sub>20</sub>脂肪酸のスルホン化モノグリセリド、サルコシネート、タウレート、ナトリウムラウリルスルフェート、ナトリウムココイルモノグリセリドスルホネート、ナトリウムラウリルサルコシネート、ナトリウムラウリルイソエチオネート、ナトリウムラウレスカルボキシレートおよびナトリウムドデシルベンゼンスルホネート、およびココアミドプロピルベタインがある。好ましくは、界面活性剤はナトリウムラウリルスルフェート(SLS)を含有する。

## 【0041】

本発明の組成物は任意に、1以上の脱感作剤、たとえば、カリウム塩、たとえば、硝酸カリウム、重炭酸カリウム、塩化カリウム、クエン酸カリウムおよびシウ酸カリウム、カブサイシン、オイゲノール、ストロンチウム塩、亜鉛塩、塩化物塩およびその組み合わせを導入してもよい。このような薬剤は効果的な量、たとえば、選択される薬剤に依存して、組成物の全重量に基づいて、1重量% ~ 20重量%の範囲の量で添加されうる。本発明の組成物はまた、歯に塗布した時に象牙質細管をブロックすることによって過敏性を治療するために、使用されてもよい。

## 【0042】

本発明の組成物は任意に、歯のホワイトニング剤または歯の漂白剤を含有してもよい。好適なホワイトニング剤および漂白剤には、過酸化物、金属亜塩素酸塩、過硫酸塩がある。過酸化物には、ヒドロペルオキシド、過酸化水素、アルカリおよびアルカリ土類金属の過酸化物、有機ペルオキシ化合物、ペルオキシ酸、およびその混合物がある。アルカリおよびアルカリ土類金属の過酸化物には、過酸化リチウム、過酸化カリウム、過酸化ナトリウム、過酸化マグネシウム、過酸化カルシウム、過酸化バリウム、およびその混合物がある。他の過酸化物には、過ホウ酸、過酸化尿素、およびその混合物がある。好適な金属亜塩素酸塩には、亜塩素酸カルシウム、亜塩素酸バリウム、亜塩素酸マグネシウム、亜塩素酸リチウム、亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸カリウムがありうる。このような薬剤は効果的な量、たとえば、選択される薬剤に依存して、組成物の全重量に基づいて、1重量% ~ 20重量%の範囲の量で添加されうる。

## 【0043】

本発明のオーラル・ケア組成物は任意に、歯石除去剤、たとえば、ピロリン酸塩、たとえば、ジアルカリまたはテトラアルカリ金属ピロリン酸塩、たとえば、Na<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>、K<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>、Na<sub>2</sub>K<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>、Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>およびK<sub>2</sub>H<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>トリポリリン酸ナトリウム、長鎖ポリリン酸塩、たとえば、ヘキサメタリン酸ナトリウムおよび環状リン酸塩たとえば、トリメタリン酸ナトリウムを含有してもよい。

## 【0044】

本発明の組成物はまた、研磨剤を含有してもよい。研磨剤はシリカ研磨剤、たとえば、約20ミクロン以下の平均粒子サイズを有する沈降または水和シリカ、たとえば、ゼオデント(Zeodent)105およびゼオデント114(J.M.ハーバー・ケミカルズ・ディビジョン(Huber Chemicals Division)、ハーバー・デ・グレース(Havre de Grace)、Md. 21078によって販売)、またはシロデント(Syloident)783(ダビジョン・ケミカル・ディビジョン・オブ・W.R.・グレース&カンパニー(Davison Chemical Division of W.R. Grace & Company)によって販売)であってもよい。他の有効な歯磨き剤の研磨剤には、メタリン酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カルシウム二水和物、ケイ酸アルミニウム、か焼アルミナ、ベントナイトまたは他のケイ酸含有材料、またはその組み合わせがある。

## 【0045】

他の可能な研磨剤材料には、100cc / 100gシリカ以下の、および任意に、45cc / 100gシリカ ~ 70cc / 100gシリカ以下の範囲の油吸収値を有するシリカゲルおよび沈降アモルファスシリカがある。これらのシリカは、5重量%スラリーとして

10

20

30

40

50

測定した場合に、3ミクロン～12ミクロン、任意に5～10ミクロンの範囲の平均粒子サイズ、および4～10、任意に6～9のpH範囲を有するコロイド状粒子である。

【0046】

研磨剤は任意に、組成物の重量に基づいて、15%～35重量%、任意に組成物の重量に基づいて、20～30重量%の範囲の量で存在する。

【0047】

発明の組成物はバインダーを含有してもよい。いずれの常套のバインダーを用いてもよい。好適な薬剤には、海洋性コロイド、カルボキシビニルポリマー、カラギーナン、デンプン、セルロースポリマー、たとえば、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（カルメロース）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびその塩（たとえば、カルメロースナトリウム）、天然ガムたとえば、カラヤ、キサンタン、アラビアおよびトラガカントガム、キトサン、コロイド状マグネシウムアルミニウムシリケートおよびコロイド状シリカ含まれてもよい。好ましくは、組成物が歯磨き剤の場合には、バインダーは組成物の重量に基づいて、0.5重量%～5重量%の範囲の量で組成物中に存在する。

10

【0048】

本発明の組成物での使用に好適な増粘剤には天然および合成のガムおよびコロイドが含まれる。好適な増粘剤には、自然発生ポリマー、たとえば、カラギーナン、キサンタンガム、商品名ポリオックス（Polyox）で販売される様々な分子量のポリグリコール、およびポリビニルピロリドンがある。適合性のある無機増粘剤には、増粘剤として機能し、商品名Cab-o-sil（カボット（Cabot）社によって製造され、レナペ・ケミカル（Lenape Chemical）、バウンド・ブルック、N.J.によって販売される）、ゼオデント（Zeodent）165（J.M.ハーバー・ケミカルズ・ディビジョン（Huber Chemicals Division）、ハーバー・デ・グレース（Havre de Grace）、Md. 21078から）、およびシロデント（Sylodent）15（ダビジョン・ケミカル・ディビジョン・オブ・W.R.・グレース&カンパニー（Davison Chemical Division of W.R. Grace & Company）バルチモア、Md. 21203から入手可能）で入手可能なコロイド状シリカ化合物を含むアモルファスシリカ化合物がある。他の無機増粘剤には、天然および合成クレイたとえば、ヘクトライトクレイ、ケイ酸マグネシウムリチウム（ラボナイト）およびケイ酸アルミニウムマグネシウム（ビーガム（Veegum））がある。

20

【0049】

本発明のオーラル・ケア組成物は任意に、1以上の粘着剤を含有してもよい。粘着剤はポリマー状粘着材料であってもよい。ポリマー状粘着材料は、哺乳類の歯の表面および/または歯の表面に存在する場合もある不均一なバイオフィルムに付着するなら、いずれの公知の、または業界で開発されたものでもよい。付着はいずれの手段、たとえば、イオン相互作用、ファン・デア・ワールス力、疎水・親水相互作用等によって生じてもよい。粘着材料はたとえば、歯の表面に粘着すればいずれのホモポリマーまたはコポリマー（以後合わせて「ポリマー」と言う）でもよい。このようなポリマーには、セルロースポリマー、たとえば、1以上のヒドロキシアルキルセルロースポリマー、たとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシエチルプロピルセルロース（HEPC）、ヒドロキシブチルメチルセルロース（HBM））、カルボキシメチルセルロース（CMC）がある。

30

【0050】

好ましくは、ポリマー状粘着材料は少なくとも1つのセルロース材料、たとえば、ナトリウムカルボキシメチルセルロースを含有する。

40

【0051】

ポリマー状粘着材料は場合によって、またはさらにポリ（エチレンオキサイド）ポリマー（たとえば、ポリオックス（Dow Chemical）から））、

50

線形 PVP および架橋 PVP 、 PEG / PPG コポリマー ( たとえば、 BASF プルラケア ( Pluracare ) L1220 ) 、酸化エチレン ( EO ) 酸化プロピレン ( PO ) ブロックコポリマー ( たとえば、 BASF 社から入手可能な商品名ブルロニック ( Pluronic ) で販売されるポリマー ) 、エステルガム、セラック、感圧シリコン粘着剤 ( たとえば、 BioPSA ( ダウ コーニング ( Dow - Corning ) から ) 、メタクリレート、またはその混合物を含有してもよい。ある実施の形態では、コポリマーは ( PVM / MA ) を含有する。任意に、コポリマーは、ポリ ( メチルビニルエーテル / マレイン酸無水物 ) またはポリ ( メチルビニルエーテル / マレイン酸 ) 、またはポリ ( メチルビニルエーテル / マレイン酸 ) ハーフエステル、またはポリ ( メチルビニルエーテル / マレイン酸 ) 混合塩からなる群から選択されてもよい。

10

## 【 0052 】

いずれの分子量のポリマーを用いてもよく、たとえば、 ( 数平均または重量平均のいずれかで計算して ) 50,000 ~ 500,000 、 500,000 ~ 2,500,000 または 2,500,000 ~ 10,000,000 の分子量がある。

## 【 0053 】

発明のオーラル・ケア組成物はまた、発泡調節剤を含有してもよい。発泡調節剤は典型的に、たとえば、本発明の組成物を用いて口腔をブラッシングする際に、発生する泡の量を増加させる。

## 【 0054 】

泡の量を増加させる発泡調節剤の代表的例には、これに限定されないが、ポリオキシエチレンおよびある種のポリマー、たとえば、これに限定されないが、アルギネットポリマーがある。

20

## 【 0055 】

ポリオキシエチレンは、本発明のオーラル・ケアキャリア成分によって生じる泡の量および泡の密度を増加させることができる。ポリオキシエチレンはまた、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一般的に公知である。本発明に好適なポリオキシエチレンは 200,000 ~ 7,000,000 、および好ましくは 600,000 ~ 2,000,000 およびより好ましくは、 800,000 ~ 1,000,000 の分子量を有する。

30

## 【 0056 】

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・ケアキャリア成分の 1 重量 % ~ 90 重量 % 、ある実施の形態では、 5 重量 % ~ 50 重量 % および別の実施の形態では、 10 重量 % ~ 20 重量 % の量で存在する。オーラル・ケア組成物中の発泡剤の投与量 ( 即ち 1 回分 ) は 0.01 ~ 0.9 重量 % 、 0.05 ~ 0.5 重量 % 、および別の実施の形態では、 0.1 ~ 0.2 重量 % である。

## 【 0057 】

任意に、本発明の組成物は少なくとも 1 つの pH 調節剤を含有する。このような薬剤には、 pH を低くするための酸性化剤、 pH を上げるための塩基性化剤、所望の範囲内に pH を調節するための緩衝剤がある。たとえば、酸性化剤、塩基性化剤および緩衝剤から選択される 1 以上の化合物を含有させて、 2 ~ 10 、様々な代表的実施の形態では、 2 ~ 8 、 3 ~ 9 、 4 ~ 8 、 5 ~ 7 、 6 ~ 10 、 7 ~ 9 等の pH を提供することができる。いずれの口腔的に許容可能な pH 調節剤を用いてもよく、たとえば、これに限定されないが、カルボン酸、リン酸、およびスルホン酸、酸の塩 ( たとえば、クエン酸一ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、リンゴ酸一ナトリウム ) 、アルカリ金属水酸化物たとえば、水酸化ナトリウム、炭酸塩、たとえば、炭酸ナトリウム、重炭酸塩、セスキ炭酸塩、ホウ酸塩、ケイ酸塩、リン酸塩 ( たとえば、リン酸一ナトリウム、リン酸三ナトリウム、ピロリン酸塩等 ) 、イミダゾール等がある。 1 以上の pH 調節剤は任意に、口腔的に許容可能な pH 範囲に組成物を維持するのに効果的な全量で存在する。

40

## 【 0058 】

ここで使用されてもよい口当たり剤は、組成物の使用時に所望のテクスチャーまたは他

50

の感覚を与える材料を含む。このような薬剤には重炭酸塩があり、これは泡立ちと二酸化炭素の放出のために、歯や歯茎に「汚れを落とした感覚」を与えることができる。いずれの口腔的に許容可能な重炭酸塩を用いてもよく、これに限定されないが、アルカリ金属重炭酸塩たとえば、ナトリウムおよびカリウムの重炭酸塩、重炭酸アンモニウム、およびその混合物がある。1以上の重炭酸塩は任意に、0.1重量%～50重量%、たとえば、5重量%～20重量%の範囲の全量で存在する。

#### 【0059】

本発明の組成物は任意に甘味剤を含有してもよい。本発明の組成物に使用してもよい甘味剤には、人口甘味剤、たとえば、サッカリン、アセサルフェーム、ネオテーム、シクラメートまたはスクラロース、天然高強度甘味剤、たとえば、ソーマチン、ステビアまたはグリシリジン、または糖アルコールたとえば、ソルビトール、キシリトール、マルチトールまたはマンニトールがある。これらは組成物の重量に基づいて0重量%～0.2重量%、任意に0.005重量%～0.1重量%の範囲の量で存在する。

10

#### 【0060】

本発明の組成物は任意に、香味剤を含有してもよい。本発明の組成物に使用してもよい香味剤には、エッセンシャルオイルさらには各種芳香性アルデヒド、エステル、アルコールおよび同様の材料がある。エッセンシャルオイルの例には、スペアミント、ペパーミント、アニスの実、ウィンターグリーン、サッサフラス、クローブ、セージ、ユーカリ、マジョラム、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がある。化学物質、たとえば、メントール、カルボンおよびアネトールも有用である。これらの中でペパーミントおよびスペアミントのオイルが最も一般的に使用される。香味剤はオーラル・ケア組成物中に0.1～5重量%および典型的には、0.5～1.5重量%の範囲の濃度で導入されうる。

20

#### 【0061】

オーラル・ケア組成物がマウスリンスとして配合される場合には、香味剤は好ましくは、組成物の重量に基づいて0重量%～0.5重量%、任意に0.03重量%～0.3重量%の範囲の量で使用される。

30

#### 【0062】

オーラル・ケア組成物が歯磨き剤または歯磨きジェルとして配合される場合には、香味剤は好ましくは、組成物の重量に基づいて0.1～5重量%、任意に0.5～1.5重量%の範囲の量で存在する。

#### 【0063】

発明の組成物は少なくとも1つの着色剤を含有してもよい。ここで着色剤には、顔料、染料、レーキおよび特定の光沢または反射を与える薬剤、たとえば、パーリング剤がある。いずれの口腔的に許容可能な着色剤を用いてもよく、これに限定されないが、タルク、マイカ、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、シリカ、二酸化チタン、酸化亜鉛、赤、黄、茶および黒色酸化鉄、フェロシアン化第二アンモニウム、マンガンバイオレット、ウルトラマリン、チタン化マイカ、オキシ塩化ビスマス等がある。1以上の着色剤は任意に、組成物の全重量の0.001重量%～20重量%、たとえば、0.01重量%～10重量%または0.1重量%～5重量%の範囲の全量で存在する。

40

#### 【0064】

防腐剤、たとえば、クロロヘキシジン、トリクロサン、第四級アンモニウム化合物（たとえば、塩化ベンザルコニウム）またはパラベン（たとえば、メチルまたはプロピルパラベン）が組成物中に使用されてもよい。防腐剤の量は典型的に、組成物の重量に基づいて0～0.5重量%、任意に0.05～0.1重量%の範囲である。

#### 【0065】

本発明の組成物は任意に湿潤剤を含有してもよい。いずれの口腔的に許容可能な湿潤剤を用いてもよく、これに限定されないが、多価アルコールたとえば、グリセリン、ソルビトール、キシリトールまたは低分子量PEGがある。大部分の湿潤剤は甘味剤としても機

50

能する。1以上の湿潤剤は任意に、組成物の全重量の1重量%～70重量%、たとえば、1重量%～50重量%、2重量%～25重量%、または5重量%～15重量%の範囲の全量で存在する。

【0066】

好ましくは、組成物はフッ化物イオン源を含有する。フッ化物イオン源はこれに限定されないが、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カリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、モノフルオロリン酸アンモニウム、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、フッ化アミンたとえば、オラフル(  $N'$  - 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、およびその組み合わせがある。任意に、フッ化物イオン源はフッ化スズ、フッ化ナトリウム、フッ化アミン、モノフルオロリン酸ナトリウム、さらにはその混合物を含む。好ましくは、発明のオーラル・ケア組成物はまた、フッ化物イオン源またはフッ素を提供する構成成分を、50～5000 ppmのフッ化物イオン、たとえば、100～1000、200～500、または250 ppmのフッ化物イオンを供給するのに十分な量で含有してもよい。フッ化物イオン源を発明の組成物に、0.01重量%～10重量%、たとえば、0.003重量%～5重量%、0.01重量%～1重量%、または0.05重量%の範囲のレベルで添加してもよい。しかし、適当なレベルのフッ化物イオンを提供するためのフッ化物塩の重量は塩中のカウンターイオンの重量に基づいて明らかに変わり、当業者はこのような量を容易に決定することができる理解される。好ましいフッ化物塩はフッ化ナトリウムであってもよい。

10

20

30

【0067】

また、人または動物対象の口腔の病気または疾患を治療または防止する方法を提供し、方法は、対象の口腔にリン酸アスコルビル亜鉛を含有するオーラル・ケア組成物を塗布することを包含する。

【0068】

好ましくは、対象は人または愛玩動物、たとえば、猫、犬または馬である。最も好ましくは、対象は人である。組成物は業界で公知のいずれの好適な方法で塗布されてもよい。組成物は対象の口腔に業界で公知のいずれの好適な技術を用いて塗布されてもよい。技術は組成物の性質に依存して変わりうる。たとえば、組成物が歯磨き剤の場合には、ブラッシングによって、より好ましくは、約2分間のブラッシングによって塗布される。

30

【0069】

いずれの適当な投与形態を本発明の方法と組み合わせて用いてもよい。たとえば、組成物は対象の口腔に、1日1回、1日2回またはより頻繁に塗布されてもよい。好ましくは、組成物は対象の口腔に1日2回塗布される。対象は少なくとも1日、少なくとも1か月、少なくとも6か月、少なくとも1年または一生涯組成物で治療されてもよい。

40

【0070】

口腔の様々な病気および疾患は、本発明の方法および組成物を用いて治療または防止されてもよい。任意に、本発明の方法および組成物は、慢性的な病気または疾患を治療または防止するのに使用されてもよい。病気または疾患は虫歯であってもよい。病気または疾患は歯周疾患、または歯周の炎症であってもよい。歯周疾患は歯肉炎であってもよい。病気または疾患は口臭であってもよい。

【0071】

病気または疾患は歯の過敏性であってもよい。病気または疾患が歯の過敏性である場合には、組成物は好ましくは、脱感作剤である追加のオーラル・ケア構成成分を含有する。病気または疾患は歯石の蓄積および/または歯石の形成であってもよい。病気または疾患が歯石の蓄積および/または歯石の形成である場合には、組成物は好ましくは、歯石除去剤、および/または研磨剤である追加のオーラル・ケア構成成分を含有する。

【0072】

任意に、病気または疾患は歯の変色であってもよい。病気または疾患が歯の変色である場合には、組成物は好ましくは、歯のホワイトニング剤である追加のオーラル・ケア構成

50

成分を含有する。

【0073】

さらなる態様では、本発明はオーラル・ケア組成物を含むオーラル・ケアキットを提供し、組成物はリン酸アスコルビル亜鉛を含有する。本発明のキットは好ましくは、発明の組成物が適当なパッケージに分配されてなる。発明のキットは任意に、好適なアプリケータ、たとえば、歯ブラシ等を含有してもよい。発明のキットは任意に、組成物の適当な投与量を測定するための手段を含有してもよい。組成物がマウスリンスである場合には、組成物の適当な投与量測定手段は好ましくは、目盛り付測定容器を含有する。

【0074】

さらなる態様では、発明はオーラル・ケア組成物を製造する方法を提供する。方法はリン酸アスコルビル亜鉛を製造することを包含する。リン酸アスコルビル亜鉛は次に、業界で公知のいずれの好適な方法を用いてオーラル・ケア組成物に導入されてもよい。

【0075】

好ましくは、リン酸アスコルビル亜鉛を製造する工程は、  
 a. 酸化亜鉛の懸濁液、好ましくは水性懸濁液を調製し、  
 b. リン酸アスコルビルの溶液、好ましくは水溶液を調製し、  
 c. 酸化亜鉛懸濁液とリン酸アスコルビル溶液を混合し、  
 d. 任意に、混合物のpHを、好ましくは、溶液のpHをpH7に調節し、および/または好ましくは、溶液のpHは塩酸を用いて調節され、かつ  
 e. 好ましくは、透明な溶液が得られるまで、混合物を静置することによって、酸化亜鉛とリン酸アスコルビルを反応させることを包含する。

【0076】

任意に、液体クロマトグラフィーを用いて、リン酸アスコルビル亜鉛の製造過程を観察してもよい。

【0077】

好ましくは、酸化亜鉛懸濁液は10~20mg/mLの酸化亜鉛を含有する。リン酸アスコルビル亜鉛溶液は好ましくは、50~70mg/mLのリン酸アスコルビルを含有する。

【0078】

酸化亜鉛とリン酸アスコルビルの混合物のpHは、オーラル・ケア製剤と適合性のあるいずれの酸または塩基を用いて調節されてもよい。好ましくは、pHは酸を用いて調節される。酸は好ましくは、塩酸である。溶液のpHおよび/またはpHを調節するのに使用される試薬を変更することは、得られるリン酸アスコルビル亜鉛の組成物を変更することになると考えられる。

【0079】

さらなるリガンドを、業界で公知のいずれか適当な方法を用いてリン酸アスコルビル亜鉛に導入してもよい。

【実施例】

【0080】

(実施例1：リン酸アスコルビル亜鉛錯体の合成および特性評価)

リン酸アスコルビル亜鉛錯体を、酸化亜鉛水性懸濁液とリン酸アスコルビル水溶液を混合し、得られた混合物のpHを約7.0に調節することによって合成した。得られた溶液の組成を液体クロマトグラフィーと質量分析によって調べた。3つのリン酸アスコルビル亜鉛錯体の混合物が形成された。混合物は0.08mMの濃度で水溶性であった。

【0081】

材料および方法：酸化亜鉛(162mg)の懸濁液を脱イオン水(10mL)中で調製した。脱イオン水(10mL)におけるリン酸アスコルビル(646mg)の溶液を調製した。酸化亜鉛懸濁液(1mL)のアリコートをリン酸アスコルビル溶液(1mL)のアリコートと混合物した。得られた混合物のpHを1Nの塩酸を用いて約7.0に調節した

10

20

30

40

50

。次に、透明な溶液が得られるまで、この溶液を室温で約3時間静置した。透明な溶液の試料を液体クロマトグラフィーエレクトロスプレイイオン化タンデム質量分析（L C - E S I - M S M S）を用いて分析した。

【0082】

L C 分析は、E S I インターフェースとアギレント（A g i l e n t ）1100キャピラリーL C システム（モデル・アギレント1100、アギレント・テクノロジーズ、パロ・アルト、カリフォルニア、U S A ）を備えたT S Q 少量タンデム質量分析器（サーモエレクトロン（T h e r m o - E l e c t r o n ）社、サンノゼ、カリフォルニア、U S A ）を用いて行った。

【0083】

キャピラリーL C システムは、キャピラリー・バイナリ・ポンプ（モデルG 1 3 7 6 A ）、ダイオード・アレイ検出器（モデル1 3 1 5 B ）、マイクロ真空脱ガス装置およびサー・モ・スタット・カラム・コンパートメント（モデル1 3 1 6 A ）を備えていた。キャピラリーポンプはマイクロ フロー モードに設定されていた。L C 分離を、2 . 1 mm の直径および5 0 mm の長さで、5  $\mu$  m の大きさの粒子（ウォーターズ（W a t e r s ）社、ミルフォード、マサチューセッツ、U S A 、特許第1 8 6 0 0 2 0 1 2 号）を含有するアトランティス（A t l a n t i s ）H I L I C カラムを用いて達成した。移動相は1 5 % の水および8 5 % のメタノールを含有していた。流速は1 0 0  $\mu$  L / 分であり、注入量は1  $\mu$  L であった。

【0084】

T S Q 少量タンデム質量分析器を、以下の条件下で陰イオンモードで操作した：窒素（> 9 9 . 9 9 % 純度）をシースガスとして、および補助ガスとしてそれぞれ3 5 p s i の圧力および5 ユニット使用した。E S I スプレイ電圧は4 . 5 k V であった。加熱されるキャピラリーの温度を3 5 0 に保持した。M S スクリーン範囲は8 0 ~ 1 2 0 0 m / z であった。データをエックスカリバー（X c a l i b u r ）ソフトウェア・システム（サーモ・エレクトロン社、サンノゼ、カリフォルニア、U S A ）を用いて入手した。

【0085】

（結果および議論）

質量分析に基づいて、3 つの亜鉛錯体が製造されたと考えられる。錯体1はアスコルビルホスファト亜鉛（I I ）である。錯体2はアスコルビルホスファトクロリド亜鉛（I I ）である。錯体3はアスコルビルホスファトヒドロキソ亜鉛（I I ）である。

【0086】

（実施例2：リン酸アスコルビル亜鉛錯体の生体活性）

実施例1で得られた錯体混合物の最小阻止濃度を決定した。リン酸アスコルビル亜鉛錯体の混合物は、酸化亜鉛単独、リン酸アスコルビル単独、およびオーラル・ケア組成物に使用される常套の抗菌性構成成分の亜鉛 リジン錯体より低い最小阻止濃度を有することを見出した。

【0087】

（材料および方法）

実施例1のリン酸アスコルビル亜鉛、リン酸アスコルビル、酸化亜鉛および亜鉛 リジン錯体のストック溶液を、それぞれ水において調製した。それぞれの溶液内の活性構成成分の濃度は0 . 1 M であった。それぞれの試験溶液のアリコート（2 0 0  $\mu$  l ）を9 6 ウエルプレートの第1列目に配置した。ストック溶液とトリプチック・ソイ・プロスとを1 : 1 の原則で混合することによって、ストック溶液の連続希釈物をプレート上に調製した。この原則に基づいて調製された活性構成成分の濃度は5 0 m M ~ 0 . 0 0 4 8 8 m M に渡った。

【0088】

6 1 0 n m で0 . 2 の光学密度を有するA . ビスコーサス（A . v i s c u o s u s ）溶液を調製した。A . ビスコーサスのアリコート（1 0 0  $\mu$  L ）を次に、各試験ウェルに添加した。T S B 緩衝剤およびA . ビスコーサス溶液を含有する4 つのコントロールウェ

10

20

30

40

50

ルを調製した。T S B 緩衝剤のみを含有する4つのプランクウェルも調製した。

【0089】

次にプレートを37℃で18時間培養した。次に、それぞれのウェルの610nmでの光学密度を、プレートリーダーを用いて記録した。

(結果および議論)

【0090】

表1は調べた各化合物について得られた光学密度の測定値を示す。光学密度測定値が低いほど、細菌の濃度が低いこと、したがって抗菌性が改良されたことに関係する。

【表1】

表1

	パルミチ ン酸アス コルビル	酸化亜鉛	亜鉛一リ ジン錯体	リン酸ア スコルビ ル亜鉛	媒体コン トロール	細菌コン トロール
活性構成成 分の濃度 /mM						
50	0.64	1.55	0.56	0.32	0.04	0.73
25	0.68	0.65	0.35	0.14	0.04	0.71
12.5	0.72	0.40	0.20	0.11	0.04	0.71
6.25	0.69	0.29	0.15	0.11	0.04	0.71
3.125	0.68	0.33	0.34	0.32		
1.563	0.70	0.45	0.44	0.57		
0.781	0.70	0.60	0.58	0.53		
0.391	0.69	0.66	0.65	0.62		
0.195	0.71	0.67	0.69	0.67		
0.00977	0.71	0.68	0.71	0.68		
0.005	0.70	0.68	0.68	0.69		

【0091】

データは、リン酸アスコルビル亜鉛が0.195mM以上の量で存在する場合に、細菌の成長を抑制することを示す。リン酸アスコルビル亜鉛はリン酸アスコルビルまたは亜鉛リジン錯体のいずれかよりも、調べた全ての濃度で抗菌活性についてより大きい効果を生み出した。0.391mM～12.5mMの濃度ではリン酸アスコルビル亜鉛は酸化亜鉛よりも大きい抑制効果を生み出す。0.195mMの投与量では、リン酸アスコルビル亜鉛は酸化亜鉛とほぼ同程度の抑制効果を生み出した。

【0092】

酸化亜鉛は水性条件下での溶解性が劣悪である。液体における固体粒子の懸濁液は、固体粒子による光散乱のために、見かけ上高い吸光度値を有する傾向にある。異常に高い光学密度測定値が25mM以上の濃度の溶液で観察されたが、これはしたがって固体沈殿物の存在と一致する。

【0093】

リン酸アスコルビル亜鉛は正の投与量応答性を示し、即ち、濃度と共に抗菌性が増加する。酸化亜鉛については、酸化亜鉛の濃度が溶解度の限度を超えると、抗菌性の増加は観察されないと考えられる。したがって、リン酸アスコルビル亜鉛は、酸化亜鉛より高濃度でより大きい細菌の成長抑制効果を示すものと考えられる。

【0094】

10

20

30

40

50

オーラル・ケア組成物中の不溶性成分の存在は、特にマウスリンス製剤では望ましくない。たとえば、組成物が対象を治療するための方法に使用される場合、不溶性成分が処置を難しくし、届けられる活性構成成分の投与量にばらつきをもたらしうる。したがってリン酸アスコルビル亜鉛は、その溶解性が改良されたために、酸化亜鉛よりも有効投与量範囲が大きい。

## 【0095】

純粋な化合物または混合物としてリン酸アスコルビル亜鉛を含有する本発明の例示的歯磨き剤を表2に記載する。

## 【表2】

表2

10

20

30

構成成分	重量%
PEG 600	3
CMC-7	0.65
キサンタン	0.2
ソルビトール	27
グリセリン	20
サッカリン	0.3
ピロリン酸四ナトリウム	0.5
ピロリン酸カルシウム	0.25
二塩基性リン酸ナトリウム	3.5
フッ化ナトリウム	0.32
二酸化チタン	0.5
研磨剤シリカ	8
増粘剤シリカ	8
ナトリウムラウリルスルフェート	1.5
香味剤	1.2
リン酸アスコルビル亜鉛	2
水	QS

## 【0096】

純粋な化合物または混合物としてリン酸アスコルビル亜鉛を含有する本発明の例示的マウスリンス製剤を表3に記載する。

## 【表3】

表3

構成成分	重量%
ソルビトール	5.5
グリセリン	7.5
プロピレングリコール	7
ナトリウムサッカリൻ	0.02
クエン酸（無水物）	0.05
リン酸アスコルビル亜鉛	0.1
香味剤／染料	0.12
ソルビン酸カリウム	0.05
コカミドプロピルベタイン	1
水	QS
全量	100

10

20

## 【0097】

全体に使用されるように、範囲は、その範囲内のそれをおよび全ての値を記載するために簡略化して使用される。範囲内のいずれの値も範囲の終点として選択することができる。さらに、ここで引用される全ての文献はその全体を参照してよって挿入される。本開示での定義と引用文献の定義に対立がある場合には、本開示が支配する。

## 【0098】

特定しない限り、ここでおよび明細書内のどこかで表される全てのパーセンテージおよび量は重量パーセンテージを言うものと理解されるべきである。与えられた量は材料の活性重量に基づく。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2012/070497												
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K8/27 A61Q11/00 A61K33/30 ADD.														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data														
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 02/058662 A2 (ORACEUTICAL LLC [US]) 1 August 2002 (2002-08-01) claim 1 page 15; examples 1,2 -----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 2010/074025 A1 (LION CORP [JP]; TERABAYASIHI TSUGUNO [JP]; CHIKAZAWA TAKASHI [JP]; AMA) 1 July 2010 (2010-07-01) the whole document -----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 2012/086342 A1 (LION CORP [JP]; AMANO AYUMI [JP]; YAMAGUCHI TSUGUNO [JP]; CHIKAZAWA TA) 28 June 2012 (2012-06-28) the whole document ----- -/-</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-14</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 02/058662 A2 (ORACEUTICAL LLC [US]) 1 August 2002 (2002-08-01) claim 1 page 15; examples 1,2 -----	1-14	Y	WO 2010/074025 A1 (LION CORP [JP]; TERABAYASIHI TSUGUNO [JP]; CHIKAZAWA TAKASHI [JP]; AMA) 1 July 2010 (2010-07-01) the whole document -----	1-14	Y	WO 2012/086342 A1 (LION CORP [JP]; AMANO AYUMI [JP]; YAMAGUCHI TSUGUNO [JP]; CHIKAZAWA TA) 28 June 2012 (2012-06-28) the whole document ----- -/-	1-14
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	WO 02/058662 A2 (ORACEUTICAL LLC [US]) 1 August 2002 (2002-08-01) claim 1 page 15; examples 1,2 -----	1-14												
Y	WO 2010/074025 A1 (LION CORP [JP]; TERABAYASIHI TSUGUNO [JP]; CHIKAZAWA TAKASHI [JP]; AMA) 1 July 2010 (2010-07-01) the whole document -----	1-14												
Y	WO 2012/086342 A1 (LION CORP [JP]; AMANO AYUMI [JP]; YAMAGUCHI TSUGUNO [JP]; CHIKAZAWA TA) 28 June 2012 (2012-06-28) the whole document ----- -/-	1-14												
<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 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 "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search  17 September 2013		Date of mailing of the international search report  27/09/2013												
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Bader, Karl Günther												

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/070497

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 884 321 A1 (SHOWA DENKO KK [JP]) 16 December 1998 (1998-12-16) Y page 6; example 3 A page 2, line 50 - line 54 -----	1,2,6, 8-10 1-14 15
Y	WO 2004/110164 A1 (DSM IP ASSETS BV [NL]; KRAMMER STEPHANIE [DE]; PHEIFFER JOACHIM [DE]) 23 December 2004 (2004-12-23) claims 1,10 -----	1-14
Y	WO 2006/052762 A1 (PROCTER & GAMBLE [US]; DAY TREVOR NEIL [GB]; REGNER MEINRAD [DE]) 18 May 2006 (2006-05-18) page 2 - page 3 claim 1 -----	1-14
4		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2012/070497

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 02058662	A2 01-08-2002	EP 1370226 A2		17-12-2003
		JP 3957195 B2		15-08-2007
		JP 2005503322 A		03-02-2005
		JP 2007131636 A		31-05-2007
		US 2002137728 A1		26-09-2002
		US 2008112903 A1		15-05-2008
		WO 02058662 A2		01-08-2002
WO 2010074025	A1 01-07-2010	CN 102264342 A		30-11-2011
		KR 20110107327 A		30-09-2011
		TW 201034697 A		01-10-2010
		WO 2010074025 A1		01-07-2010
WO 2012086342	A1 28-06-2012	JP 2012131751 A		12-07-2012
		WO 2012086342 A1		28-06-2012
EP 0884321	A1 16-12-1998	AT 232877 T		15-03-2003
		DE 69811427 D1		27-03-2003
		DE 69811427 T2		15-01-2004
		EP 0884321 A1		16-12-1998
		ES 2189038 T3		01-07-2003
		JP H111487 A		06-01-1999
		JP 3772468 B2		10-05-2006
WO 2004110164	A1 23-12-2004	AT 526830 T		15-10-2011
		AU 2004246758 A1		23-12-2004
		BR PI0411521 A		01-08-2006
		CN 1805692 A		19-07-2006
		EP 1633201 A1		15-03-2006
		ES 2374815 T3		22-02-2012
		JP 2006527585 A		07-12-2006
		KR 20060024418 A		16-03-2006
		US 2006257522 A1		16-11-2006
		US 2010063003 A1		11-03-2010
		US 2013230470 A1		05-09-2013
		WO 2004110164 A1		23-12-2004
WO 2006052762	A1 18-05-2006	AU 2005304909 A1		18-05-2006
		BR PI0517971 A		21-10-2008
		CA 2585975 A1		18-05-2006
		CN 101052372 A		10-10-2007
		EP 1698324 A1		06-09-2006
		JP 2008519043 A		05-06-2008
		KR 20070064661 A		21-06-2007
		RU 2355382 C2		20-05-2009
		US 2006099152 A1		11-05-2006
		WO 2006052762 A1		18-05-2006

---

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,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,R,S,SE,SI,SK,SM,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,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,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,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(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  
49番

(72)発明者 チーチャン・リウ

アメリカ合衆国 0 8 8 0 7 ニュージャージー州ブリッジウォーター、カーテレット・ロード 104  
0番

(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プレインズボロ、シルバーズ・レイン 40番

(72)発明者 ポール・ジョセフ・ビンセンティ

アメリカ合衆国 0 7 8 4 9 ニュージャージー州ジェファーソン、ミニシンク・ロード 95番

F ターム(参考) 4C083 AB172 AB211 AB212 AB242 AB282 AB471 AB472 AC122 AC132 AC252

AC302 AC712 AC782 AC862 AC931 AC932 AD042 AD272 AD352 BB01

BB21 BB44 BB48 CC41 FF05