(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-503360
(P2024-503360A)
(43)公表日　令和6年1月25日(2024.1.25)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*8/55 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/55	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*31/663 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/663	４Ｃ０８３
Ａ６１Ｑ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｑ	11/00	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*1/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/02	
Ａ６１Ｋ	*9/48 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全69頁）　最終頁に続く

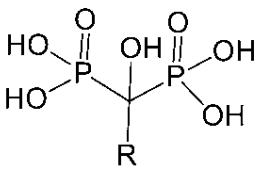
(21)出願番号　特願2023-540811(P2023-540811)
(86)(22)出願日　令和4年1月3日(2022.1.3)
(85)翻訳文提出日　令和5年8月17日(2023.8.17)
(86)国際出願番号　PCT/IL2022/050009
(87)国際公開番号　WO2022/149126
(87)国際公開日　令和4年7月14日(2022.7.14)
(31)優先権主張番号　279966
(32)優先日　令和3年1月5日(2021.1.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
イスラエル(IL)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523250371
オー．ワイ．エム．イノベーション リミテッド
イスラエル国，４０２９１００ ベイト ヘルト，ハオレン ストリート １３２
(71)出願人　593003710
バル・イラン・ユニバーシティ
ＢＡＲ ＩＬＡＮ ＵＮＩＶＥＲＳＩＴＹ
イスラエル国 ５２９００ ラマト・ガン （番地なし）
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡 亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田 直
(74)代理人　100202751
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　歯石除去のためのホスホネートおよびＮ－ハラミン組成物

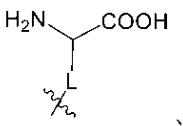
(57)【要約】
デンタルケアのため、特定的には、成熟歯石を含む歯石（カルキュラス）除去するためのホスホネート、Ｎ－ハラミンまたはそれらの組合わせを含む組成物および方法が本明細書で提供される。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
被験体の歯表面から成熟歯石を除去する際に使用するためのデンタルケア組成物であって、前記組成物の０．０５重量％－３０重量％の量の少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩；および薬学的に許容される担体を含む組成物。
【請求項２】
前記ポリホスホネートはビスホスホネート化合物またはその塩、テトラホスホネート化合物またはその塩、重合ホスホネートまたはその塩、重合ビスホスホネートまたはその塩、または重合テトラホスホネートまたはその塩を含む、請求項１に記載の使用のためのデンタルケア組成物。
【請求項３】
前記ポリホスホネートまたはその塩はナノ粒子またはマイクロ粒子である、請求項１または２に記載の使用のためのデンタルケア組成物。
【請求項４】
前記ポリホスホネート化合物は式Ｉの構造またはその塩により表され：
【化１】

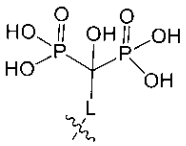


Ｉ；

式中、
Ｒは水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、
【化２】

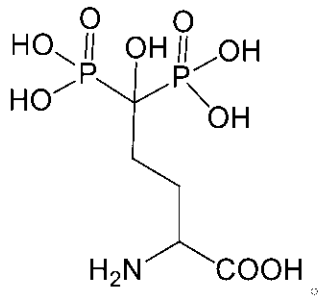


、
または
【化３】



であり；
Ｌはアルキル、アリール、アルキルアリール、アルキニル、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖であり；
前記アミノ酸の前記側鎖は前記炭素に結合され；ならびに
前記アルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖は各々置換され、または非置換である、請求項１－３のいずれか一項に記載の使用のためのデンタルケア組成物。
【請求項５】
前記ポリホスホネート化合物は下記構造（γ－Ｇｌｕ－ＢＰ）またはその塩により表されるビスホスホネート化合物である、請求項１－４のいずれか一項に記載の使用のためのデンタルケア組成物：

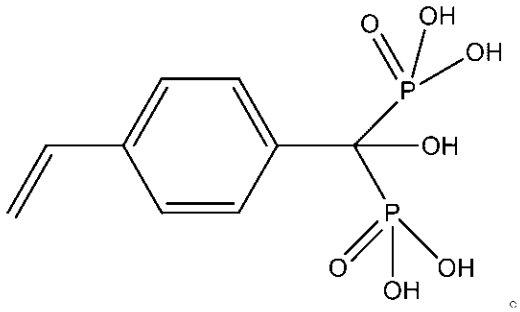
【化４】



【請求項６】

前記ポリホスホネートは、下記構造またはそのアルカリ塩により表されるビスホスホネートモノマーに基づく重合ビスホスホネートである、請求項１－４のいずれか一項に記載の使用のためのデンタルケア組成物

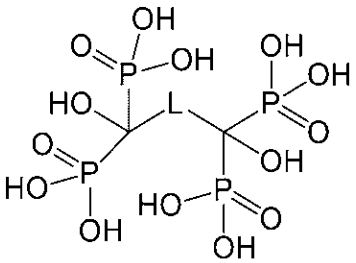
【化５】



【請求項７】

前記ポリホスホネートは、下記構造またはその塩により表されるテトラホスホネート化合物であり

【化６】



式中、

Ｌはアルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖であり；

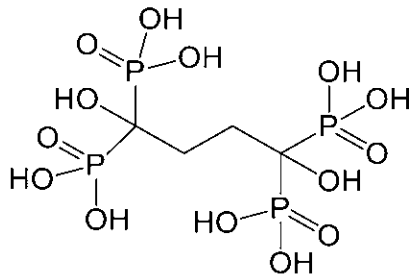
前記アミノ酸の前記側鎖は前記炭素に結合され；ならびに

前記アルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖は各々置換され、または非置換である、請求項１－４のいずれか一項に記載の使用のためのデンタルケア組成物。

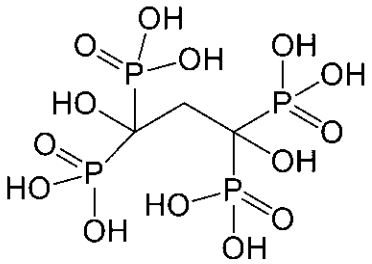
【請求項８】

前記テトラホスホネート化合物は、下記構造（スクシニルテトラホスホネート（－ＳＵ

ＴＰ）またはそのアルカリ塩；またはマロン酸テトラホスホネートまたはそのアルカリ塩により表される、請求項７に記載の使用のためのデンタルケア組成物：
【化７】

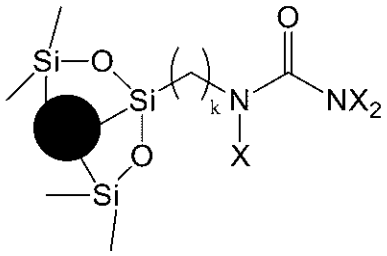


または
【化８】



。

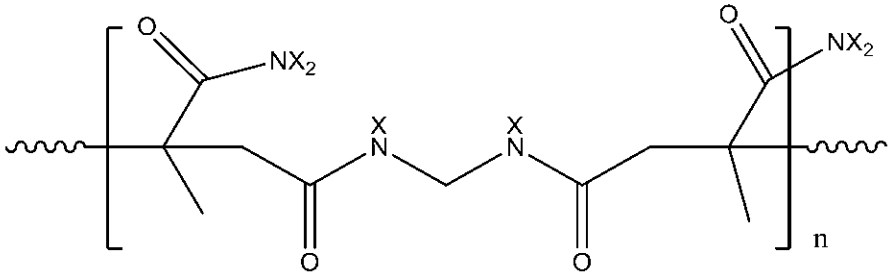
【請求項９】
前記組成物は、少なくとも１つのＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を前記組成物の０．１重量％－１０重量％の量でさらに含む、請求項１－８のいずれか一項に記載の使用のためのデンタルケア組成物。
【請求項１０】
前記Ｎ－ハラミン化合物は、ハロゲン化一級アミン、ハロゲン化二級アミン、ハロゲン化アミドまたはハロゲン化尿素を含む、請求項９に記載の使用のためのデンタルケア組成物。
【請求項１１】
前記Ｎ－ハラミン系粒子は、ナノ粒子またはマイクロ粒子である、請求項９に記載の使用のためのデンタルケア組成物。
【請求項１２】
前記Ｎ－ハラミン系粒子は、下記構造により表されるコア／シェルシリカハラミン－尿素粒子の形態であり：
【化９】



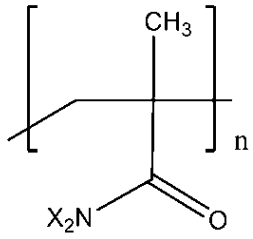
式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｋは１－１０である、請求項９または１１に記載の使用のためのデンタルケア組成物。
【請求項１３】

前記Ｎ－ハラミンポリマーは、下記構造により表され：

【化１０】

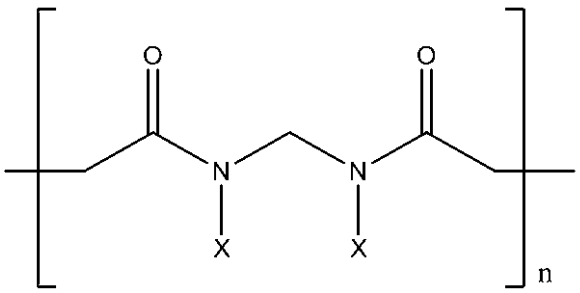


【化１１】



または

【化１２】



式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｎは２－１００である、請求項９に記載の使用のためのデンタルケア組成物。

【請求項１４】

前記Ｎ－ハラミン系ポリマーは、ナノ粒子またはマイクロ粒子である、請求項９または１３に記載の使用のためのデンタルケア組成物。

【請求項１５】

前記ハロゲン化物は塩化物である、請求項１２または１３に記載のデンタルケア組成物。

【請求項１６】

前記ポリホスホネートはカプセル化されている、請求項１－１５のいずれか一項に記載のデンタルケア組成物。

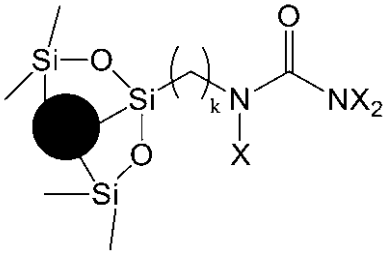
【請求項１７】

前記Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子はカプセル化されている、請求項９－１６のいずれか一項に記載のデンタルケア組成物。

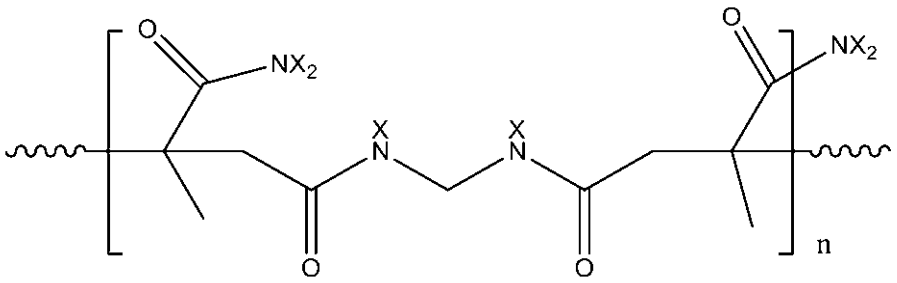
【請求項１８】

被験体の歯表面から歯石を除去する際に使用するためのデンタルケア組成物であって、前記組成物の０．１重量％－１０重量％の量の少なくとも１つのＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子；および薬学的に許容される担体を含む、組成物。

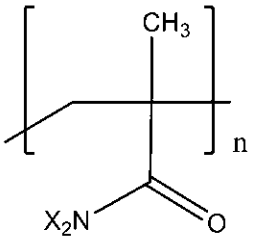
【請求項１９】
前記歯石は成熟歯石である、請求項１８に記載の使用のためのデンタルケア組成物。
【請求項２０】
前記Ｎ－ハラミン化合物は、ハロゲン化一級アミン、ハロゲン化二級アミン、ハロゲン化アミドまたはハロゲン化尿素を含む、請求項１８または１９に記載の使用のためのデンタルケア組成物。
【請求項２１】
前記Ｎ－ハラミン系粒子は、下記構造により表されるコア／シェルシリカハラミン－尿素粒子の形態であり：
【化１３】



式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｋは１－１０である、請求項１８または１９に記載の使用のためのデンタルケア組成物。
【請求項２２】
前記Ｎ－ハラミンポリマーは、下記構造により表され：
【化１４】

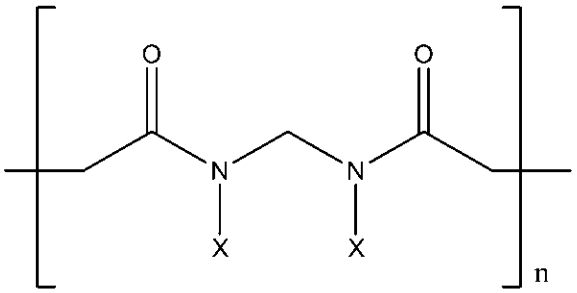


【化１５】



または

【化１６】

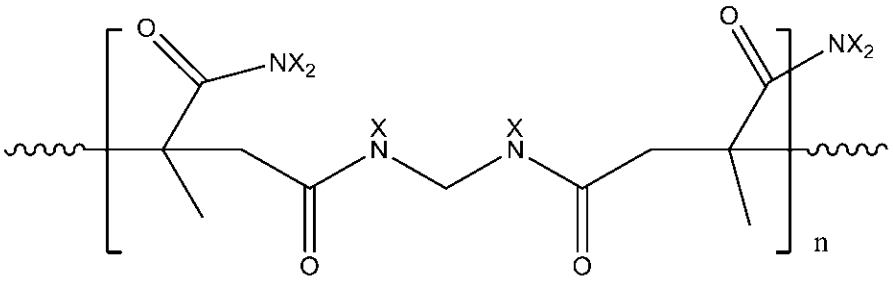


式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｎは２－１００である、請求項１８または１９に記載の使用のためのデンタルケア組成物。

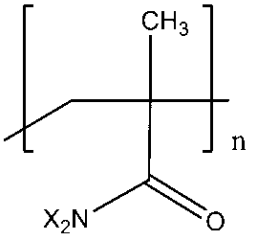
【請求項２３】

う蝕を治療または予防する際に、および／または、インプラント周囲炎または歯周病を治療または予防するために使用するためのデンタルケア組成物であって、前記組成物の０．１－１０重量％の量のＮ－ハラミン系ポリマーまたはＮ－ハラミン系粒子、および薬学的に許容される担体を含み、前記Ｎ－ハラミン系重合物は下記構造により表され：

【化１７】

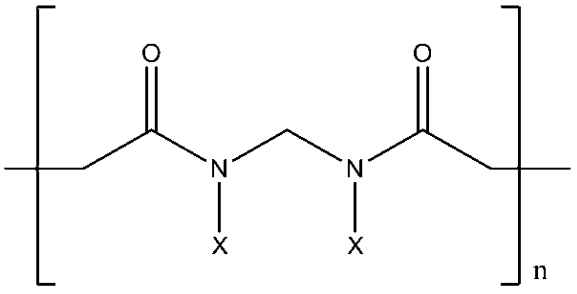


【化１８】



または

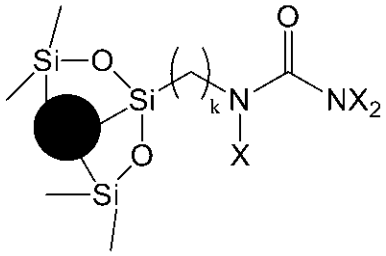
【化１９】



;

Ｎ－ハラミン系粒子は下記構造により表されるコア／シェルシリカハラミン－尿素粒子の形態であり：

【化２０】



式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｋは１－１０である、組成物。

【請求項２４】

前記Ｎ－ハラミン系粒子はナノ粒子またはマイクロ粒子である、請求項１８、１９、２１および２３のいずれか一項に記載の使用のためのデンタルケア組成物。

【請求項２５】

前記Ｎ－ハラミン系ポリマーはナノ粒子またはマイクロ粒子である、請求項１８、１９、２２および２３のいずれか一項に記載の使用のためのデンタルケア組成物。

【請求項２６】

前記ハロゲン化物は塩化物である、請求項２１－２３のいずれか一項に記載のデンタルケア組成物。

【請求項２７】

前記組成物は、前記組成物の０．０５重量％－３０重量％の量の少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩をさらに含む、請求項１８－２６のいずれか一項に記載の使用のためのデンタルケア組成物。

【請求項２８】

前記ポリホスホネートは、ビスホスホネート化合物、テトラホスホネート化合物、重合ホスホネート、重合ビスホスホネート、または重合テトラホスホネートを含む、請求項２７に記載の使用のためのデンタルケア組成物。

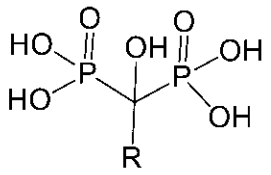
【請求項２９】

前記ポリホスホネートまたはその塩はナノ粒子またはマイクロ粒子である、請求項２７－２８に記載の使用のためのデンタルケア組成物。

【請求項３０】

前記ポリホスホネートは式Ｉの構造またはその塩により表され：

【化２１】

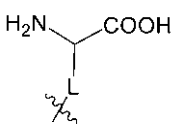


Ｉ；

式中、

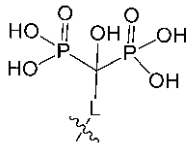
Ｒは水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール；

【化２２】



または

【化２３】



であり；

Ｌはアルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖であり；

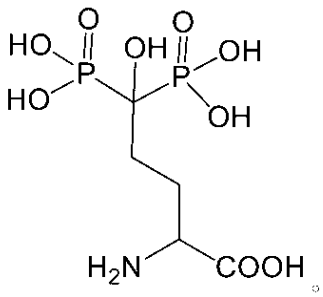
前記アミノ酸の前記側鎖は前記炭素に結合され；ならびに

前記アルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖は各々置換され、または非置換である、請求項２７－２９のいずれか一項に記載の使用のためのデンタルケア組成物。

【請求項３１】

前記ポリホスホネートは、下記構造（γ－Ｇｌｕ－ＢＰ）またはその塩により表されるビスホスホネート化合物である、請求項３０に記載の使用のためのデンタルケア組成物：

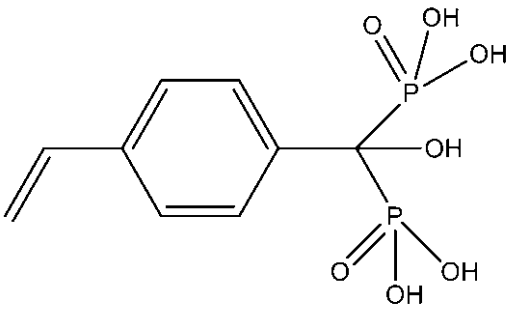
【化２４】



【請求項３２】

前記ポリホスホネートは、下記構造またはそのアルカリ塩により表されるビスホスホネートモノマーに基づく、重合ビスホスホネートである、請求項２７－２９のいずれか一項に記載の使用のためのデンタルケア組成物

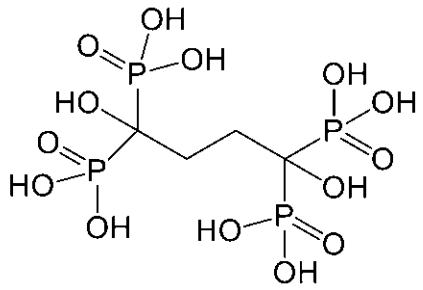
【化２５】



【請求項３３】

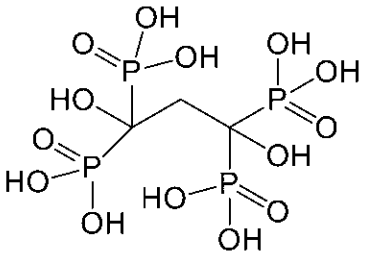
前記ポリホスホネートは下記構造（スクシニルテトラホスホネート（－ＳＵＴＰ）またはそのアルカリ塩またはマロン酸テトラホスホネートまたはそのアルカリ塩により表されるテトラホスホネート化合物である、請求項２７－３０のいずれか一項に記載の使用のためのデンタルケア組成物：

【化２６】



または

【化２７】



。

【請求項３４】

前記ポリホスホネートまたはその塩はカプセル化されている、請求項２７－３３のいずれか一項に記載のデンタルケア組成物。

【請求項３５】

前記Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子はカプセル化されている、請求項１８－３４のいずれか一項に記載のデンタルケア組成物。

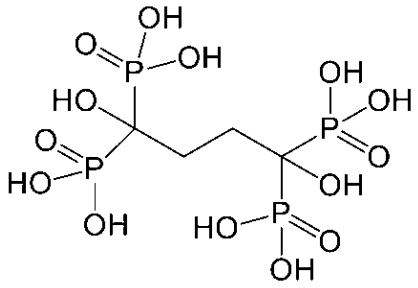
【請求項３６】

前記組成物は、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、フォーム、練り歯磨き、口腔洗浄薬、歯科用トレー、歯フィラー、歯磨剤、溶解性もしくは非溶解性薄膜、溶解性もしくは非溶解性歯科用ストリップとして、可食塗膜形成剤、ドロップ、チューインガムとして、または歯科インプラント上のコーティングとして製剤化される、請求項１－３５のいずれか一項に記載の使用のためのデンタルケア組成物。

【請求項３７】

下記構造またはそのアルカリ塩により表されるスクシニルテトラホスホネート化合物：

【化２８】

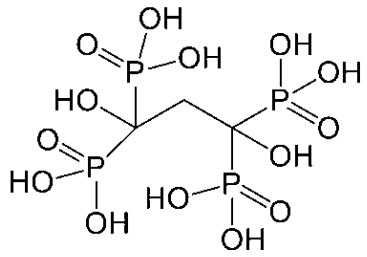


。

【請求項３８】

下記構造またはそのアルカリ塩により表されるマロニルテトラホスホネート化合物

【化２９】



。

【請求項３９】
請求項３７または３８に記載のスクシニルまたはマロニルテトラホスホネート化合物またはそのアルカリ塩および薬学的に許容される担体を含む組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
デンタルケアのため、特定的には、歯石（カルキュラス）を除去するためのホスホネート、Ｎ－ハラミンまたはそれらの組合わせを含む組成物および方法が本明細書で提供される。
【背景技術】
【０００２】
デンタルカルキュラス（歯石）は、プラーク蓄積のために歯の上で固まった（石灰化）固体材料である。
【０００３】
歯垢は歯表面上で自然に成長し、コロニー形成バリアとして機能することにより、外因性微生物の宿主防御口の一部を形成する。このバリア効果は、コロニー形成抵抗性として知られている。プラークはおよそ８０％の水と２０％の固体を含む。プラークの乾燥重量の約半分が細菌および唾液タンパク質である。およそ、２５％のプラーク乾燥重量は、その高いタンパク質濃度、炭水化物、および脂質に加えて、プラークマトリクス中にある。
【０００４】
デンタルカルキュラス（歯石）は硬化表面であり、プラークが付着するためのより多くの表面積を提供する。より多くのプラークはより多くの歯周病、口臭およびう蝕を意味する可能性がある。そのため、カルキュラスを除去することは長期口腔保健に対する重要なステップである。歯石の別の欠点は、その多孔性品質のため、容易に汚れを吸収しやすい能力である。
【０００５】
歯垢のコントロール不良の細菌は、歯および歯肉縁下表面上に位置する口腔バイオフィルムの形成を起こす。それは、局所炎症（歯肉炎）を、さらに歯周病の発症を誘発する可能性がある。ストレプトコッカス・ミュータンスおよびポルフィロモナス・ジンジバリスなどの様々な口腔細菌がう蝕および歯周炎の発症に関与する。非常に高頻度の細菌感染はカンジダ症（カンジダ・アルビカンス）と関連する。
【０００６】
２つのタイプのデンタルカルキュラス（歯石）が存在する：（ｉ）歯肉縁上歯石は歯肉線上方に生じる。それは黄色または黄褐色であり、歯の表面上で視認可能であり；ならびに（ｉｉ）歯肉縁下歯石は歯肉線下方に、歯と歯肉線の間の溝（間隙）において生じる。それは、歯肉後退がすでに起こっていなければ、典型的には裸眼では視認できない。
【０００７】
さらに、２つのステージのデンタルカルキュラス（歯石）が存在する：（ｉ）初期（未熟）カルキュラス（初期歯石）；および（ｉｉ）成熟カルキュラス（成熟歯石）。初期カルキュラス（初期歯石）はカルキュラスを形成する初期段階を示し、これは、大部分は無

機ブルーサイトＣａＨＰＯ４．２Ｈ２Ｏである。初期カルキュラスはその本質においてより柔らかく、そのため、白色歯磨剤および歯ブラシによりこすり落とすことができる。成熟カルキュラス（成熟歯石）はカルキュラスを形成する後期段階の歯石を示し、これは、中間相にあるリン酸オクタカルシウムＣａ４Ｈ（ＰＯ４）３．２Ｈ２Ｏの少なくとも１つを含み、それはさらに、ヒドロキシアパタイトＣａ１０（ＯＨ）２（ＰＯ４）６および／またはウイトロカイトＣａ９（ＰＯ４）６ＸＰＯ４に変化する。成熟歯石はハード歯石としても知られている。初期カルキュラスは歯表面に付着する石灰化プラークのようにチョークのようなスポンジ状である。その初期段階では、歯石は比較的柔らかく、歯表面に対しより弱い接着強度を有する。さらに、初期歯石は、歯ブラシストロークにより、および、化学物質－例えば、歯石制御練り歯磨きにおける材料成分に妨害される傾向がより大きい。初期歯石は未処置のまま、それは蓄積し、より石灰化した層となり、固い結晶となり、歯表面に固く接着し、成熟歯石と考えられる。

【０００８】

一旦、成熟カルキュラスが歯上で形成されると、それは歯科専門家によってしか除去できず、定期的なブラッシングおよびフロッシングはそれを除去するには有効ではなく、一方、初期段階の歯石は歯石制御歯磨剤の影響をより受けやすい。成熟歯石はデブリードマンとして知られているプロセスを介して、ハンドヘルド機器により、または、歯石を除去するための超音波装置を使用して除去される。デンタルカルキュラスは健康な歯を維持するために周期的に除去されるべきである。

【０００９】

今日では、「歯石制御」または「歯石防御」とラベル付きの歯石を除去するための広範な製品が売り出されている（マウスリンス、練り歯磨き、チューインガム、など）が、しかしながら、成熟カルキュラス（成熟歯石）を除去するための商品はない。

【００１０】

多くの研究が、ピロホスフェートが歯石を除去するための製品において一般的に使用されることを示しているが、しかしながら、この発明の発明者らは（図６－９）、ピロホスホネートは成熟歯石を除去しないことを示す。

【００１１】

ビスホスホネートは、それらの、カルシウムイオンと二座および／または三座キレートを生成する能力のために、カルシウムイオンに対して高親和性である非加水分解性ピロホスフェート類似体である。その結果として、ビスホスホネートは象牙質、エナメル質および骨との強い相互作用を引き起こす。今日に至るまで、認可されたビスホスホネートの広い臨床用途は、骨悪性腫瘍、骨粗鬆症、パジェット病、などの骨断片化に関連する骨疾患の治療のためである。それらの骨塩中のカルシウムイオンへの強い親和性に加えて、ビスホスホネート（とりわけ、ＯＨを有するもの）は骨芽細胞作用を促進し、一方、破骨細胞を強く阻害し、よって骨形成の増強に寄与する。

【００１２】

Ｎ－ハラミンは、１つ以上の窒素－ハロゲン共有結合を含む化合物のクラスであり、それらの抗菌活性で知られている。Ｎ－ハラミンは、水溶液中での長期安定性、特異性、低い毒性、比較的安価なこと、およびハロゲンを運搬するための効率的な再生能力を含むいくつかの利点を有する。後者は、Ｎ－ハラミンを他の抗菌薬から識別する特有の特性である。

【００１３】

インプラント周囲炎疾患はインプラントの周りの軟および硬組織に影響する炎症プロセスであり、これは、支持骨の損失という結果になる。天然の歯と同様に、細菌はインプラントのベース上、歯肉線下方に蓄積する可能性がある。時間と共に、細菌は歯肉組織を刺激し、炎症を生じさせ、組織にダメージを与え、早期に見つけられないと、インプラントの下の骨構造を悪化させる。

【００１４】

歯肉疾患としても知られている歯周病は歯の周りの組織に影響する１組の炎症状態であ

る。一般に、歯の周りの組織に感染する口内の細菌による。

【００１５】

歯科専門家の必要なくカルキュラス（歯石）を除去する、とりわけ成熟カルキュラス（成熟歯石）を除去するための、ポリホスホネート（ビスホスホネート、テトラホスホネート、重合ホスホネート）および／またはＮ－ハラミンの効率的な使用が本明細書で提供される。さらに、この発明の組成物はまた、う蝕を治療し、予防し、または、インプラント周囲炎もしくは歯周病を治療する。

【発明の概要】

【００１６】

いくつかの実施形態では、この発明は被験体の歯表面から成熟歯石を除去する際に使用するためのデンタルケア組成物であって、前記組成物の０．０５重量％－３０重量％の量の少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩；および、薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。別の実施形態では、デンタルケア組成物はＮ－ハラミンをさらに含む。

【００１７】

１つの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物はポリホスホネートまたはその塩を含み、ポリホスホネートはビスホスホネート化合物、テトラホスホネート化合物、重合ホスホネート、重合ビスホスホネート、または重合テトラホスホネートを含む。

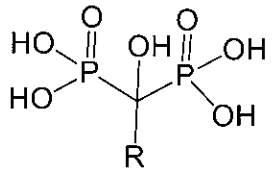
【００１８】

１つの実施形態では、ポリホスホネートはナノ粒子またはマイクロ粒子の形態である。

【００１９】

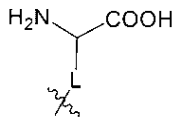
１つの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物は、下記構造またはその塩により表されるポリホスホネートを含み：

【化１】



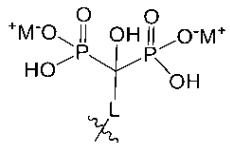
式中、Ｒは水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール；

【化２】



または

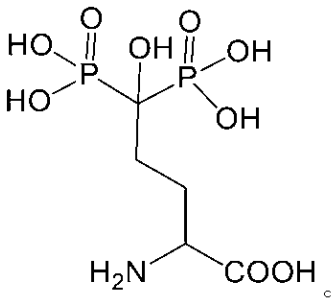
【化３】



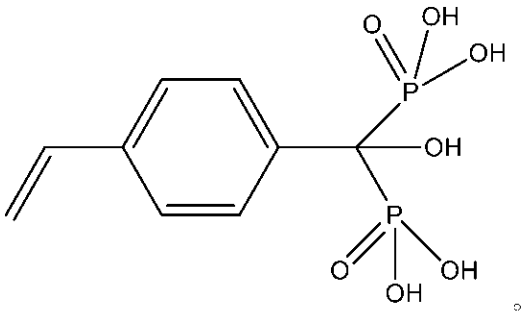
であり；ならびに

Ｌはアルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖であり；アミノ酸の側鎖は炭素に結合され；前記アルキル、アリール、アルキルアリール、アルキニル、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖は各々置換され、または非置換である。

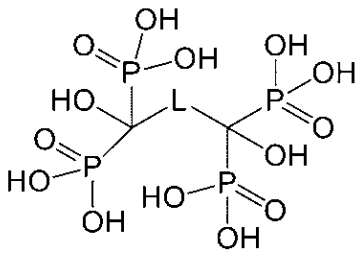
【００２０】
別の実施形態では、ポリホスホネートは下記構造（γ－Ｇｌｕ－ＢＰ）またはその塩により表されるビスホスホネート化合物である：
【化４】



【００２１】
別の実施形態では、ポリホスホネートは、下記構造またはその塩により表されるビスホスホネートにモノマーを含む重合ビスホスホネートである：
【化５】

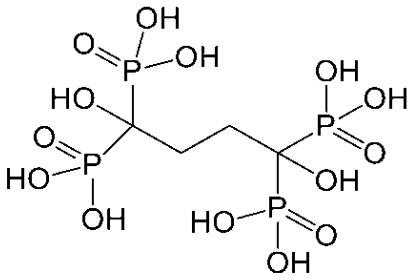


【００２２】
別の実施形態では、ポリホスホネートは下記構造またはその塩により表されるテトラホスホネート化合物であり：
【化６】



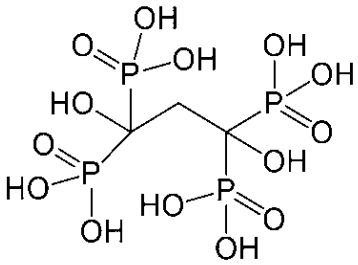
式中、
Ｌはアルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖であり；アミノ酸の側鎖は炭素に結合され；ならびに、前記アルキル、アリール、アルキルアリール、アルキニル、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖は置換され、または非置換である。
【００２３】
別の実施形態では、テトラホスホネート化合物は下記構造により表される：（スクシニルテトラホスホネート（ＳＵＴＰ）またはそのアルカリ塩：；またはマロン酸テトラホスホネートまたはそのアルカリ塩）：

【化７】



または

【化８】



。

【００２４】

別の実施形態では、デンタルケア組成物はＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を前記組成物の０．１重量％－１０重量％の量でさらに含む。

【００２５】

いくつかの実施形態では、被験体の歯表面から歯石を除去する際に使用するためのデンタルケア組成物であって、前記組成物の０．１重量％－１０重量％の量の、少なくとも１つのＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子；および薬学的に許容される担体を含む組成物が本明細書で提供される。別の実施形態では、歯石は成熟歯石である。

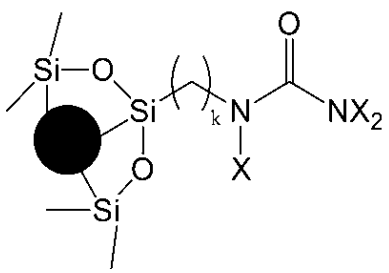
【００２６】

別の実施形態では、Ｎ－ハラミン化合物は、ハロゲン化一級アミン、ハロゲン化二級アミン、ハロゲン化アミドまたはハロゲン化尿素を含む。

【００２７】

別の実施形態では、Ｎ－ハラミン系粒子は下記構造により表される、コア／シェルシリカハラミン－尿素粒子の形態であり：

【化９】

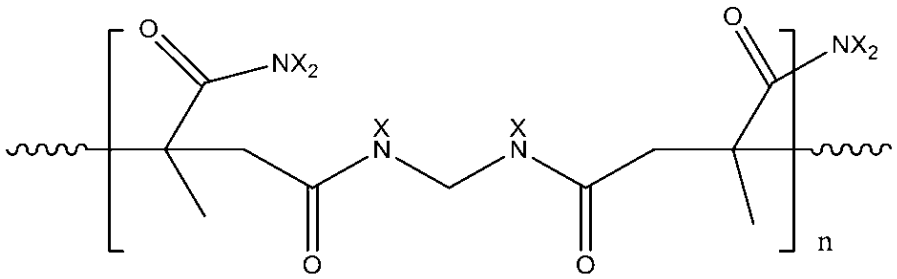


式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｋは１－１０である。

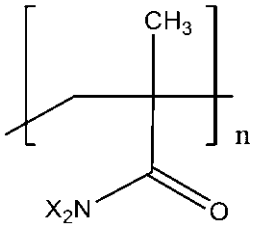
【００２８】

別の実施形態では、Ｎ－ハラミンポリマーは下記構造により表され：

【化１０】

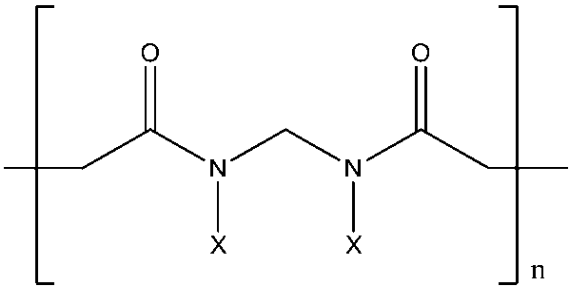


【化１１】



または

【化１２】

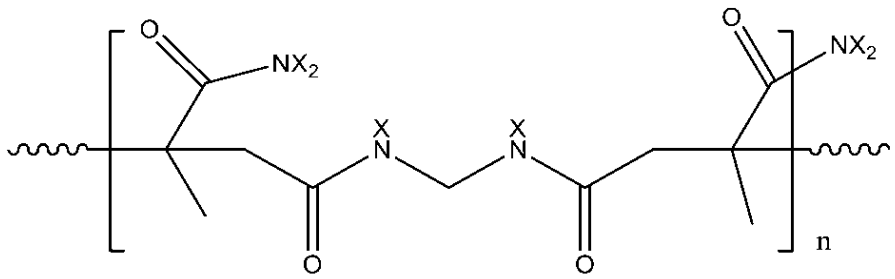


式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｎは２－１００である。

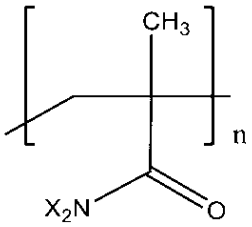
【００２９】

いくつかの実施形態では、う蝕を治療または予防する際に、および／または、インプラント周囲炎または歯周病を治療または予防するために使用するためのデンタルケア組成物であって、前記組成物の０．１－１０重量％の量の、少なくとも１つのＮ－ハラミン系ポリマーまたはＮ－ハラミン系粒子、および薬学的に許容される担体を含む組成物が本明細書で提供され、Ｎ－ハラミン系ポリマーは下記構造により表され：

【化１３】

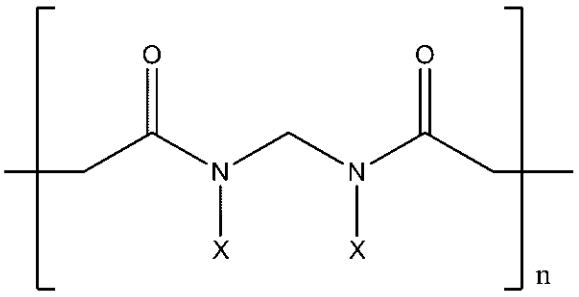


【化１４】



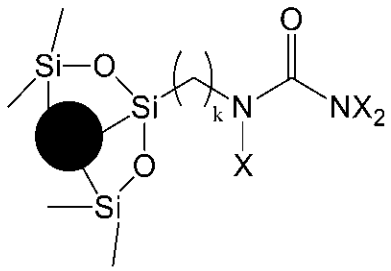
または

【化１５】



Ｎ－ハラミン系粒子は下記構造により表されるコア／シェルシリカハラミン－尿素粒子の形態であり：

【化１６】



式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｋは１－１０である。

【００３０】

別の実施形態では、デンタルケア組成物は、本明細書で提供されるＮ－ハラミン、および、本明細書で提供されるポリホスホネートまたはその塩を含む。

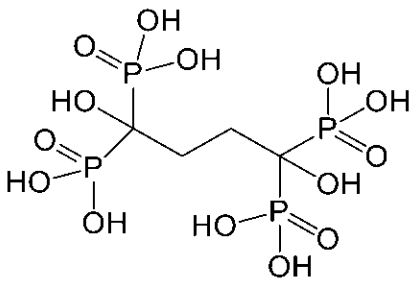
【００３１】

１つの実施形態では、本明細書で提供されるデンタルケア組成物は、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、フォーム、練り歯磨き、口腔洗浄薬、歯科用トレー、歯フィラー、歯磨剤、溶解性もしくは非溶解性薄膜、溶解性もしくは非溶解性歯科用ストリップとして、可食塗膜形成剤、ドロップ、チューインガムとして、または歯科インプラント上のコーティングとして製剤化される。

【００３２】

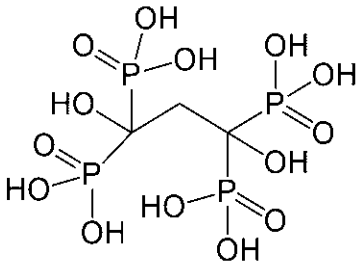
１つの実施形態では、この発明は、下記構造またはそのアルカリ塩により表されるスクシニルテトラホスホネート化合物：

【化１７】



または下記構造またはそのアルカリ塩により表されるマロニルテトラホスホネート化合物を提供する：

【化１８】



【００３３】

いくつかの実施形態では、この発明は、この発明のスクシニルまたはマロニルテトラホスホネート化合物またはそのアルカリ塩および薬学的に許容される担体を含むデンタルケア組成物を提供する。

【００３４】

発明と見なされる対象物が明細書の最終部分において特定的に指摘されており、明確に特許請求される。しかしながら、発明は、組織および動作方法の両方について、その目的、特徴、および利点と共に、添付の図面と共に読む場合、下記詳細な説明を参照することにより最もよく理解され得る。

【図面の簡単な説明】

【００３５】

【図１】１０ｍｇ／ｍＬのスクシニルテトラホスホネート、ＳＵＴＰ（図１Ａ：治療前；図１Ｂ：治療後）；および１ｍｇ／ｍＬのＳＵＴＰ（図１Ｃ：治療前；図１Ｄ治療後）を用いた治療前後の成熟歯石を有する歯の写真を示す。

【図２】ポリ（スチリルビスホスホネート）　ＮＰ（ポリ（ＳｔＢＰ）　ＮＰ）治療（１ｍｇ／ｍｌ）前（図２Ａ）および後（図２Ｂ）の成熟歯石を有するヒトの歯の写真を示す。

【図３】γ－Ｇｌｕ－ＢＰ治療（１ｍｇ／ｍｌ）前（図３Ａ）および後（図３Ｂ）の成熟歯石を有するヒトの歯の写真を示す。

【図４】７．５ｍＭ　Ｓｉ－尿素－Ｃｌ　ＮＰ（図４Ａ：治療前および図４Ｂ：治療後）および２ｍＭのＳｉ－尿素－Ｃｌ　ＮＰ（図４Ｃ：治療前および図４Ｄ：治療後）を用いた治療前後の成熟歯石を有する歯の写真を示す。

【図５】２０ｍＭのＰＭＡＡ－Ｃｌ（図５Ａ：治療前；図５Ｂ：治療後）；および２ｍＭのＰＭＡＡ－Ｃｌ（図５Ｃ：治療前；図５Ｄ治療後）を用いた治療前後の成熟歯石を有する歯の写真を示す。

【図６】１ｍｇ／ｍｌの濃度のスクシニルテトラホスホネート（ＳＵＴＰ）を用いた治療前後の成熟歯石を有する歯の写真を示す。

【図７】１ｍｇ／ｍｌの濃度を有するピロリン酸ナトリウム四塩基性治療前および後の成

熟歯石を有する歯の写真を示す。
【図８】１ｍｇ／ｍｌの濃度を有するピロリン酸ナトリウム二塩基性治療前および後の成熟歯石を有する歯の写真を示す。
【図９】歯磨き後の、（１ｍｇ／ｍｌ）の濃度の３つの溶液：ＳＵＴＰ溶液（図９Ａ）、ピロリン酸ナトリウム二塩基性溶液（図９Ｂ）およびピロリン酸ナトリウム四塩基性溶液（図９Ｃ）の写真を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３６】
図の簡略化および明確化のために、図において示された要素は必ずしも縮尺通りに描かれていないことが認識されるであろう。例えば、要素のいくつかの寸法は、明確にするために、他の要素に対して誇張され得る。さらに、適切と考えられる場合、参照番号は、対応または類似する要素を示すために、図の中で繰り返すことができる。
【００３７】
下記詳細な説明において、発明の完璧な理解を提供するために、多くの具体的詳細が明記される。しかしながら、当業者であれば、本発明はこれらの具体的詳細なしで実施可能であることが理解されるであろう。他の例では、よく知られた方法、手順、および成分は、本発明を不明瞭にしないように、詳細に記載されていない。
【００３８】
組成物
いくつかの実施形態では、この発明は、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩、Ｎ－ハラミンまたはそれらの組合わせ；または、ホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマー；および薬学的に許容される担体。
【００３９】
いくつかの実施形態では、この発明は、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩、Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、Ｎ－ハラミン系粒子またはそれらの任意の組み合わせ；または、ホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマー；および薬学的に許容される担体。
【００４０】
いくつかの実施形態では、この発明は、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩、および薬学的に許容される担体。別の実施形態では、ポリホスホネートはビスホスホネート化合物、テトラホスホネート化合物、重合ホスホネート、重合ビスホスホネート、または重合テトラホスホネートを含む。
【００４１】
いくつかの実施形態では、この発明は、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：テトラホスフェート化合物またはそのアルカリ塩およびビスホスホネート化合物またはその塩。
【００４２】
いくつかの実施形態では、この発明は、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：テトラホスフェート化合物またはそのアルカリ塩および重合ビスホスホネートまたはその塩。
【００４３】
いくつかの実施形態では、この発明は、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩および薬学的に許容される担体。
【００４４】
いくつかの実施形態では、この発明は、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：少なくとも１つのＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、Ｎ－ハラミン系粒子、またはそれらの組合わせ、および薬学的に許容される担体。
【００４５】
いくつかの実施形態では、この発明は、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：少

なくとも１つのポリホスホネートおよびＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、Ｎ－ハラミン系粒子の少なくとも１つ；および薬学的に許容される担体。

【００４６】

この発明は、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：ホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマー、および薬学的に許容される担体。

【００４７】

いくつかの実施形態では、この発明は、被験体の歯表面から歯石を除去する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：少なくとも１つのポリホスホネート、Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、Ｎ－ハラミン系粒子、またはそれらの組合わせ；または、ホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマー；および薬学的に許容される担体。別の実施形態では、歯石は初期および成熟歯石である。別の実施形態では、歯石は成熟歯石である。

【００４８】

いくつかの実施形態では、この発明は、被験体の歯表面から成熟歯石を除去する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供し：少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩、Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、Ｎ－ハラミン系粒子；または、ホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマー；および薬学的に許容される担体；ポリホスホネートはビスホスホネート化合物、テトラホスホネート化合物、重合ホスホネート、重合ビスホスホネート、または重合テトラホスホネートを含む。

【００４９】

いくつかの実施形態では、この発明は、被験体の歯表面から成熟歯石を除去する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：前記組成物の０．０５重量％－３０重量％の量の、少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩；および薬学的に許容される担体。１つの実施形態では、ポリホスホネートはビスホスホネート化合物、テトラホスホネート化合物、重合ホスホネート、重合ビスホスホネート、または重合テトラホスホネートを含む。

【００５０】

いくつかの実施形態では、この発明は、被験体の歯表面から成熟歯石を除去する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：前記組成物の０．０５重量％－１０重量％の量の、少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩；および薬学的に許容される担体。１つの実施形態では、ポリホスホネートはビスホスホネート化合物、テトラホスホネート化合物、重合ホスホネート、重合ビスホスホネート、または重合テトラホスホネートを含む。

【００５１】

別の実施形態では、本明細書で提供されるポリホスホネートまたはその塩はナノ粒子またはマイクロ粒子の形態である。

【００５２】

いくつかの実施形態では、この発明は、被験体の歯表面から歯石を除去する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：前記組成物の０．１重量％－１０重量％の量の、少なくとも１つのＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子；および薬学的に許容される担体。

【００５３】

いくつかの実施形態では、この発明は、被験体の歯表面から歯石を除去する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：少なくとも１つのＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子またはそれらの組合わせ；または少なくとも１つのポリホスホネートおよびＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子の組合わせ；または、ホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマー；および薬学的に許容される担体。別の実施形態では、歯石は成熟歯石である。

【００５４】

この発明は、う蝕を治療または予防する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：少なくとも１つのＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子またはそれらの組合わせ；または、少なくとも１つのポリホスホネート化合物およびＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子の組合わせ；または、ホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマー；および薬学的に許容される担体。この発明は、インプラント周囲炎を治療または予防する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：少なくとも１つのＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子またはそれらの組合わせ；または、少なくとも１つのポリホスホネート化合物およびＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子の組合わせ；または、ホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマー；および薬学的に許容される担体。

【００５５】

いくつかの実施形態では、この発明は、歯周病を治療または予防する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：少なくとも１つのＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子またはそれらの組合わせ；または、少なくとも１つのポリホスホネート化合物およびＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子Ｎ－ハラミン系ポリマー、Ｎ－ハラミン系粒子の組合わせ、または、ホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマー；および薬学的に許容される担体。

【００５６】

いくつかの実施形態では、この発明は、（ｉ）被験体の歯表面から歯石（カルキュラス）を除去する；または（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩、および薬学的に許容される担体。

【００５７】

別の実施形態では、被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する際に使用するための、少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩、および薬学的に許容される担体を含むデンタルケア組成物。

【００５８】

別の実施形態では、被験体の歯表面から、リン酸オクタカルシウム$Ca_4H(PO_4)_3 \cdot 2H_2O$、ヒドロキシアパタイト$Ca_{10}(OH)_2(PO4)_6$、ウイトロカイト$Ca_9(PO_4)_6XPO_4$またはそれらの任意の組み合わせを除去する際に使用するための、少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩、および薬学的に許容される担体を含むデンタルケア組成物。別の実施形態では、歯科用組成物はＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、Ｎ－ハラミン系粒子、またはそれらの組合わせをさらに含む。

【００５９】

いくつかの実施形態では、この発明は、被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：テトラホスフェート化合物またはそのアルカリ塩およびビスホスホネート化合物またはその塩、および薬学的に許容される担体。

【００６０】

いくつかの実施形態では、この発明は、被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：テトラホスフェート化合物またはそのアルカリ塩および重合ビスホスホネートまたはその塩、および薬学的に許容される担体。

【００６１】

いくつかの実施形態では、この発明は、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖ）歯周を治療または予防する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供す

る：Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、Ｎ－ハラミン系粒子、またはそれらの組合わせ、および薬学的に許容される担体。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。別の実施形態では、歯科用組成物はポリホスホネートをさらに含む。

【００６２】

いくつかの実施形態では、この発明は、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｖ）う蝕を治療または予防する；（ｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または、（ｖｉ）歯周を治療または予防する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：Ｎ－ハラミン、およびポリホスホネートまたはその塩；および薬学的に許容される担体。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。

【００６３】

いくつかの実施形態では、この発明は、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖ）歯周を治療または予防する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：ホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマー；および薬学的に許容される担体。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。

【００６４】

いくつかの実施形態では、この発明は、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖ）歯周を治療または予防する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩、Ｎ－ハラミン、またはそれらの組合わせまたはそれらの組合わせ；または、ホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマー；および薬学的に許容される担体。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。

【００６５】

いくつかの実施形態では、この発明は、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖ）歯周を治療または予防する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、Ｎ－ハラミン系粒子、またはそれらの組合わせ、および薬学的に許容される担体。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。別の実施形態では、歯科用組成物はポリホスホネートをさらに含む。

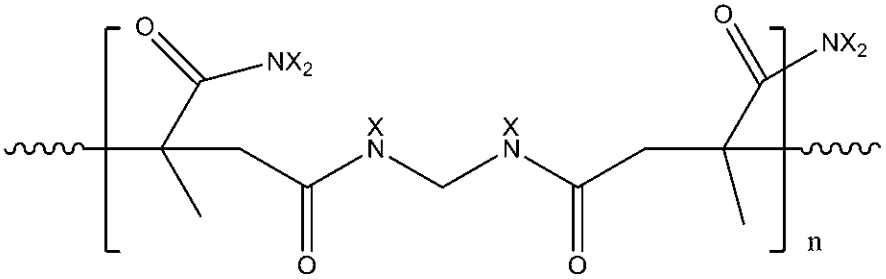
【００６６】

いくつかの実施形態では、この発明は、インプラント周囲炎を治療または予防する、または、歯周を治療または予防する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供する：Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、Ｎ－ハラミン系粒子、またはそれらの組合わせ、および薬学的に許容される担体。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。別の実施形態では、歯科用組成物はポリホスホネートまたはその塩をさらに含む。

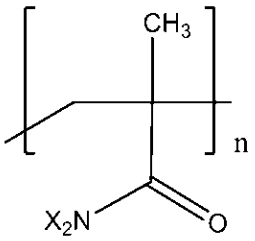
【００６７】

いくつかの実施形態では、この発明は、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖ）歯周を治療または予防する際に使用するための、下記を含むデンタルケア組成物を提供し：Ｎ－ハラミン系ポリマー、Ｎ－ハラミン系粒子、またはそれらの組合わせ、および薬学的に許容される担体、Ｎ－ハラミン系ポリマーは下記構造により表され：

【化１９】

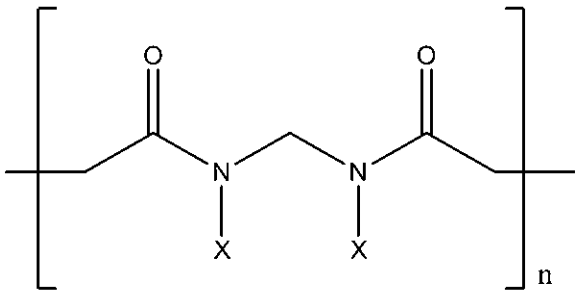


【化２０】



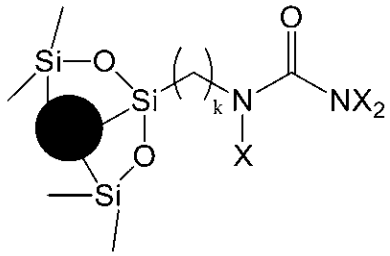
または

【化２１】


;

Ｎ－ハラミン系粒子は下記構造により表されるコア／シェルシリカハラミン－尿素粒子の形態であり：

【化２２】



式中、Ｘはハロゲン化物であり、ｋは１－１０である。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。別の実施形態では、歯科用組成物はポリホスホネートまたはその塩をさらに含む。

【００６８】

いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物は歯表面から成熟歯石を除去する際に使用するためのものである。いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物は歯表面からリン酸オクタカルシウム$Ca_4H(PO_4)_3 \cdot 2H_2O$を除去または分解する際に使用するためのものである。いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物はヒドロキシアパタイト$Ca_{10}(OH)_2(PO4)_6$および／またはウ

イトロカイトCa$_9$(PO$_4$)$_6$XPO$_4$を除去または分解する際に使用するためのものである。

【００６９】

いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物を用いた歯石の除去は歯肉縁上歯石の除去を示す。いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物を用いた歯石の除去は歯肉縁下歯石の除去を示す。

【００７０】

いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物を用いた成熟歯石の除去は歯肉縁上成熟歯石の除去を示す。いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物を用いた成熟歯石の除去は歯肉縁下成熟歯石の除去を示す。

【００７１】

「歯周病」という用語は、本明細書では、歯肉疾患としても知られており、歯の周りの組織に影響する１組の炎症状態である。一般に、歯の周りの組織に感染する口内の細菌による。歯周病はまた、歯肉炎または歯周炎を含む。

【００７２】

１つの実施形態では、インプラント周囲炎疾患は歯科インプラントの周りの軟および硬歯肉組織に影響する炎症状態である。天然の歯と同様に、細菌はインプラントのベース上、歯肉線下方に蓄積する可能性がある。時間と共に、細菌は歯肉組織を刺激し、炎症を生じさせ、組織にダメージを与え、早期に見つけられないと、インプラントの下の骨構造を悪化させる。

【００７３】

別の実施形態では、本明細書で提供される組成物およびその使用方法は０．０１重量％－１０重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．０５重量％－３０重量％のポリホスホネートを含む。別の実施形態では、組成物は０．０５重量％－６０重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．０５重量％－２重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．０５重量％－０．５重量％のポリホスホネートを含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－０．５重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－１重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－０．２重量％のポリホスホネートを含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－０．３重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－０．４重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－０．６重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－０．７重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－０．８重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－０．９重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．０５重量％－０．２重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．０５重量％－０．３重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．０５重量％－０．４重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．０５重量％－０．６重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．０５重量％－０．７重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．０５重量％－０．８重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．０５重量％－０．９重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は１重量％－３重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は１重量％－５重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は、０．０５重量％－１．５重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は、０．１重量％－１．５重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は３重量％－１０重量％のポリホスホネートま

たはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は、１重量％－７．５重量％ポリホスホネートを含む。別の実施形態では、組成物は２重量％－５重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は１重量％－５重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は４重量％－８重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は３重量％－１０重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は５重量％－１０重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は、０．５－１０重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は、０．０５重量％－７．５重量％のポリホスホネートを含む。別の実施形態では、組成物は、０．０５重量％－１０重量％のポリホスホネートを含む。別の実施形態では、組成物は、０．０５重量％－２０重量％のポリホスホネートを含む。別の実施形態では、組成物は、０．０５重量％－２５重量％のポリホスホネートを含む。別の実施形態では、組成物は、１重量％－２０重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は、２重量％－１０重量％ポリホスホネートを含む。別の実施形態では、組成物は、２重量％－２０重量％ポリホスホネートを含む。別の実施形態では、組成物は５重量％－３０重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は１０重量％－１２重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は、１５－２０重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は、１２－２０重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は、２０－３０重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は３０重量％－４０重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は４０重量％－５０重量％のポリホスホネートまたはその塩を含む。別の実施形態では、組成物は０．０１重量％、０．０２重量％、０．０３重量％、０．０．４重量％、０．０５重量％、０．０６重量％、０．０７重量％、０．０８重量％、０．０９重量％、０．１重量％、０．２重量％、０．３重量％、０．４重量％、０．５重量％、０．６重量％、０．７重量％、０．８重量％、０．９重量％、１．０重量％、１．１重量％、１．２重量％、１．３重量％、１．４重量％、１．５重量％、１．６重量％、１．７重量％、１．８重量％、１．９重量％、２重量％、２．１重量％、２．２重量％、２．３重量％、２．４重量％、２．５重量％、２．６重量％、２．７重量％、２．８重量％、２．９重量％、３．０重量％、３．１重量％、３．２重量％、３．３重量％、３．４重量％、３．５重量％、３．６重量％、３．７重量％、３．８重量％、３．９重量％、４．０重量％、４．１重量％、４．２重量％、４．３重量％、４．４重量％、４．５重量％、４．６重量％、４．７重量％、４．８重量％、４．９重量％、５．０重量％、５．１重量％、５．２重量％、５．３重量％、５．４重量％、５．５重量％、５．６重量％、５．７重量％、５．８重量％、５．９重量％、６．０重量％、６．１重量％、６．２重量％、６．３重量％、６．４重量％、６．５重量％、６．６重量％、６．７重量％、６．８重量％、６．９重量％、７．０重量％、７．１重量％、７．２重量％、７．３重量％、７．４重量％、７．５重量％、７．６重量％、７．７重量％、７．８重量％、７．９重量％、８．０重量％、８．１重量％、８．２重量％、８．３重量％、８．４重量％、８．５重量％、８．６重量％、８．７重量％、８．８重量％、８．９重量％、９．０重量％、９．１重量％、９．２重量％、９．３重量％、９．４重量％、９．５重量％、９．６重量％、９．７重量％、９．８重量％、９．９重量％、１０．０重量％、１１重量％、１１．５重量％、１２重量％、１２．５重量％１３重量％、１３．５重量％１４重量％、１４．５重量％１５重量％、１５．５重量％１６重量％、１６．５重量％、１７重量％、１７．５重量％、１８重量％、１８．５重量％、１９重量％、１９．５重量％、２０重量％、２１重量％、２２重量％、２３重量％、２４重量％、２５重量％、２６重量％、２７重量％、２８重量％、２９重量％、３０重量％、３５重量％、４０重量％、４５重量％、５０重量％、５５重量％、６０重量％のポリホスホネートまたはその塩またはその任意の範囲を含む。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。

【００７４】

別の実施形態では、組成物は０．１重量％－１０重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－２重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。別の実施形態では、組成物は０．５重量％－１０重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。別の実施形態では、組成物は０．５重量％－２重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－０．５重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－１重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。別の実施形態では、組成物は１重量％－３重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。別の実施形態では、組成物は１重量％－５重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－１．５重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％－１．５重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。

【００７５】

別の実施形態では、組成物は２重量％－５重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。別の実施形態では、組成物は４重量％－８重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。別の実施形態では、組成物は３重量％－１０重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。別の実施形態では、組成物は５重量％－１０重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。別の実施形態では、組成物は０．１重量％、０．２重量％、０．３重量％、０．４重量％、０．５重量％、０．６重量％、０．７重量％、０．８重量％、０．９重量％、１．０重量％、１．１重量％、１．２重量％、１．３重量％、１．４重量％、１．５重量％、１．６重量％、１．７重量％、１．８重量％、１．９重量％、２重量％、２．１重量％、２．２重量％、２．３重量％、２．４重量％、２．５重量％、２．６重量％、２．７重量％、２．８重量％、２．９重量％、３．０重量％、３．１重量％、３．２重量％、３．３重量％、３．４重量％、３．５重量％、３．６重量％、３．７重量％、３．８重量％、３．９重量％、４．０重量％、４．１重量％、４．２重量％、４．３重量％、４．４重量％、４．５重量％、４．６重量％、４．７重量％、４．８重量％、４．９重量％、５．０重量％、５．１重量％、５．２重量％、５．３重量％、５．４重量％、５．５重量％、５．６重量％、５．７重量％、５．８重量％、５．９重量％、６．０重量％、６．１重量％、６．２重量％、６．３重量％、６．４重量％、６．５重量％、６．６重量％、６．７重量％、６．８重量％、６．９重量％、７．０重量％、７．１重量％、７．２重量％、７．３重量％、７．４重量％、７．５重量％、７．６重量％、７．７重量％、７．８重量％、７．９重量％、８．０重量％、８．１重量％、８．２重量％、８．３重量％、８．４重量％、８．５重量％、８．６重量％、８．７重量％、８．８重量％、８．９重量％、９．０重量％、９．１重量％、９．２重量％、９．３重量％、９．４重量％、９．５重量％、９．６重量％、９．７重量％、９．８重量％、９．９重量％、１０．０重量％のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。

【００７６】

別の実施形態では、この発明の組成物は０．０５％－３０％ｗ／ｗのポリホスホネートまたはその塩および０．０１％－１０％ｗ／ｗＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含む。

【００７７】

いくつかの実施形態では、デンタルケア組成物はポリホスホネート、およびＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を含み、Ｎ－ハラミン化

合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子の量は前記組成物の０．１重量％－１０重量％である。

【００７８】

「歯石」または「カルキュラス」または「デンタルカルキュラス」という用語は、プラークの成熟により形成された歯表面上の部分的にミネラル化した堆積物を意味する。歯石は、細菌食べ物のかすおよび落屑上皮細胞と混合された、主に炭酸およびリン酸カルシウムからなる無機塩の堆積物である。

【００７９】

「成熟カルキュラス」、「成熟歯石」という用語は、カルキュラスを形成する後期段階を意味し、これは、リン酸オクタカルシウム$Ca_4H(PO_4)_3 \cdot 2H_2O$、ヒドロキシアパタイト$Ca_{10}(OH)_2(PO_4)_6$および／またはウイトロカイト$Ca_9(PO_4)_6XPO_4$の少なくとも１つを含む。別の実施形態では、成熟歯石はハード歯石としても知られている。別の実施形態では、成熟歯石は、デブリードマンとして知られているプロセスを介してハンドヘルド機器により、または、歯石を除去するための超音波装置を使用して除去する必要がある歯石を示す。

【００８０】

この発明の組成物は、カルキュラスまたは歯石を除去または分解するために使用される。１つの実施形態では、この発明の組成物は、成熟カルキュラス（成熟歯石）を除去するために使用される。組成物は任意の公知の方法により歯に適用することができる。本明細書で提供される組成物は、歯磨剤（練り歯磨きを含む）、ゲル、口腔洗浄薬、溶解性もしくは非溶解性薄膜、溶解性もしくは非溶解性歯科用ストリップとしての、可食塗膜形成剤としての、ドロップおよびチューインガム、スプレー、歯ファイラー、歯科用トレー、溶液、ペースト、フォーム、練り歯磨き、または歯フィラーとしての製剤である。

【００８１】

別の実施形態では、組成物は、糖衣錠、ロゼンジ、溶解性ロゼンジ、ドロップまたはチューインガムとして製剤化される。別の実施形態では、この発明の組成物は歯科インプラントのためのコーティングとして使用される。

【００８２】

別の実施形態では、この発明の組成物は、練り歯磨き、経口ゲル、パップ（例えば、歯科用ドレッシング材）ペースト、口腔洗浄薬、スプレー、歯磨剤、歯磨き粉、マウスリンス、チューインガム、ロゼンジ、または含浸フロスもしくはブラシ、歯硬化剤で製剤化される。本組成物はまた、溶解性および非溶解性フィルムで提供され得る。他の実施形態では、この発明の組成物は溶液、ペースト、ゲル、口腔洗浄薬またはクリームである。

【００８３】

いくつかの実施形態では、ポリホスホネートまたはその塩、Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、Ｎ－ハラミン粒子またはホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマーは本明細書で、カルキュラス除去剤と呼ばれる。他の実施形態では、この発明のカルキュラス除去剤は粒子である。他の実施形態では、この発明のカルキュラス除去剤はカプセル化されている。他の実施形態では、この発明のカルキュラス除去剤は重合されている。

【００８４】

ポリホスホネート

「ポリホスホネート」という用語は、本明細書では、ビスホスホネートまたはその塩、トリホスホネートまたはその塩、テトラホスホネートまたはその塩、重合ビスホスホネートまたはその塩、重合トリホスホネートまたはその塩、重合テトラホスホネートまたはその塩あるいはそれ以上を示す。

【００８５】

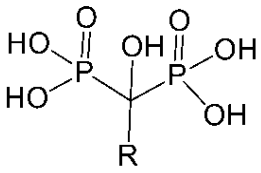
別の実施形態では、この発明のデンタルケア組成物はポリホスホネートを含み、ポリホスホネートはビスホスホネート化合物、テトラホスホネート化合物、重合ホスホネート、または重合ビスホスホネート、または重合テトラホスホネートを含む。いくつかの実施形

態では、本明細書で提供されるポリホスホネート化合物はナノ粒子またはマイクロ粒子である。

【００８６】

いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物内のポリホスホネートは式Ｉの構造またはその塩により表され：

【化２３】

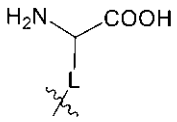


（Ｉ）

式中、

Ｒは水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、

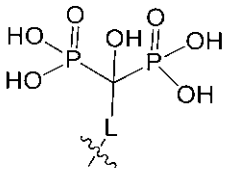
【化２４】



、

または

【化２５】



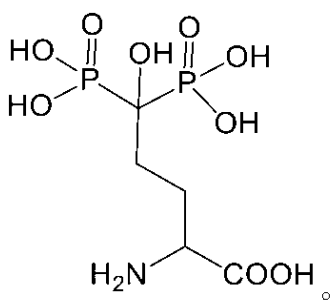
であり；

Ｌはアルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖であり；アミノ酸の側鎖は炭素（Ｃ－ＯＨ）に結合され；ならびに、前記アルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖は各々置換され、または非置換である。

【００８７】

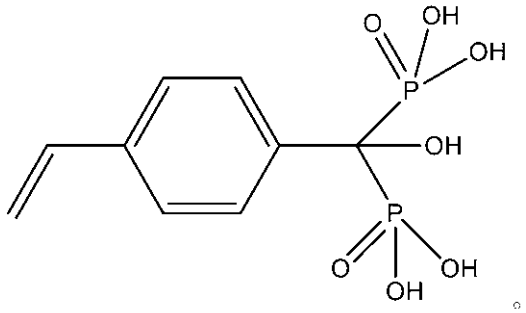
他の実施形態では、ポリホスホネートはこの発明の組成物内のビスホスホネート化合物であり、下記構造（γ－Ｇｌｕ－ＢＰ）またはその塩により表される：

【化２６】



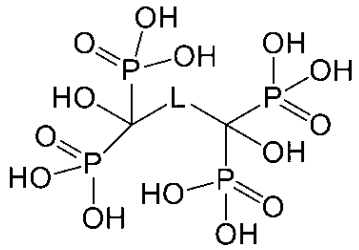
。

【００８８】
いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物内のポリホスホネートは重合ビスホスホネートを含む。
【００８９】
いくつかの実施形態では、ポリホスホネートは、下記構造またはそのアルカリ塩により表されるビスホスホネートモノマーに基づく重合ビスホスホネートである
【化２７】



。

【００９０】
いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物内のポリホスホネートはテトラホスホネート化合物またはそのアルカリ塩を含む。
【００９１】
他の実施形態では、テトラホスホネート化合物は下記構造：
【化２８】



;

またはその塩により表され
式中、
Ｌはアルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖であり；アミノ酸の側鎖は炭素に結合され；ならびに、前記アルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖は置換され、または非置換である。
【００９２】
いくつかの実施形態では、この発明のポリホスホネートのＬはアルキル、アリール、アルキルアリール、アルキニル、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖であり；アミノ酸の側鎖は炭素に結合される。別の実施形態では、Ｌは置換もしくは非置換アルキルである。別の実施形態では、Ｌは非置換アルキルである。別の実施形態では、Ｌは置換アルキルである。別の実施形態では、Ｌは置換もしくは非置換Ｃ２－Ｃ５アルキルである。別の実施形態では、Ｌは非置換Ｃ２－Ｃ５アルキルである。別の実施形態では、Ｌは置換Ｃ２－Ｃ５アルキルである。別の実施形態では、Ｌは置換もしくは非置換アルキルアリールである。別の実施形態では、Ｌは置換もしくは非置換アルキニルである。別の実施形態では、Ｌは置換もしくは非置換アリールである。別の実施形態では、Ｌは置換もしくは非置換アルキルエーテルである。別の実施形態では、Ｌは置換もしくは非置換アルキルチオエーテルである。別の実施形態では、

Ｌは置換もしくは非置換アルキルアミドである。別の実施形態では、Ｌは置換もしくは非置換アルキルアミンである。

【００９３】

別の実施形態では、本明細書で提供される式Ｉまたはビスホスホネートまたはテトラホスホネート化合物のＬは置換もしくは非置換Ｃ１－Ｃ５アルキルである。別の実施形態では、Ｌは置換もしくは非置換Ｃ２－Ｃ５アルキルである。別の実施形態では、Ｌは置換もしくは非置換Ｃ２－Ｃ８アルキルである。別の実施形態では、Ｌは非置換Ｃ２－Ｃ３アルキルである。別の実施形態では、Ｌは置換Ｃ２－Ｃ３アルキルである。

【００９４】

いくつかの実施形態では、この発明のポリホスホネートのＬはアルキル、アリール、アルキルアリール、アルキニル、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖であり、アルキル、アリール、アルキルアリール、アルキニル、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミドまたはアルキルアミンは置換され、または非置換である。置換基はハロ、ＣＮ、NO_2、アルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、アミン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、オキソ、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ナフチル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルキルヘテロアリールアミノ、アリールヘテロアリールアミノ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、カルバモイル、カルボキサミド、シアノ、スルホニル、スルホニルアミノ、スルフィニル、スルフィニルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、またはアルキルスルホニル基から選択される。いずれの置換基も非置換とすることができ、または、これらの前記置換基のいずれか一つでさらに置換させることができる。

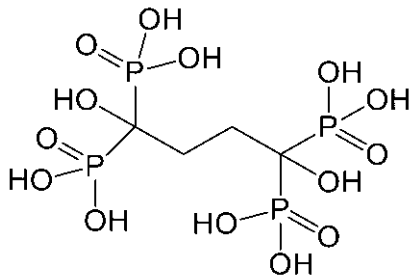
【００９５】

いくつかの実施形態では、この発明のポリホスホネートはカプセル化されている。

【００９６】

別の実施形態では、テトラホスホネート化合物は下記構造（スクシニルテトラホスホネート－ＳＵＴＰ）またはそのアルカリ塩により表される：

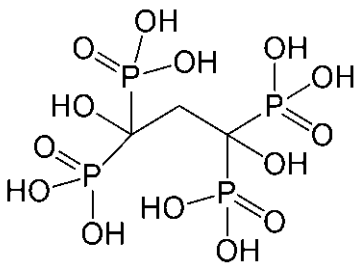
【化２９】



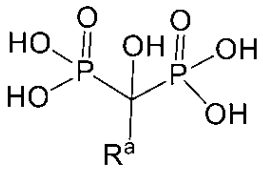
【００９７】

別の実施形態では、テトラホスホネート化合物は下記構造（マロニルテトラホスホネート）またはそのアルカリ塩により表される：

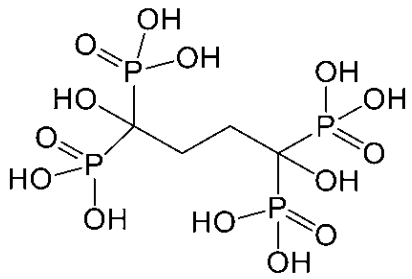
【化３０】



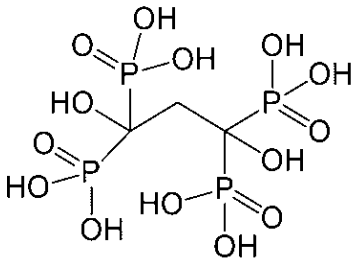
【００９８】
いくつかの実施形態では、被験体の歯表面から歯石を除去する際に使用するための、デンタルケア組成物が本明細書で提供され、これは、前記組成物の０．０５重量％－３０重量％の量の少なくとも１つのポリホスホネート；および、薬学的に許容される担体を含み；ポリホスホネートはビスホスホネート化合物またはテトラホスホネート化合物を含み；ビスホスホネートは下記構造またはその塩により表され：
【化３１】



式中、Ｒ^{a}はアミノ酸であり、アミノ酸の側鎖は炭素に結合され；ならびに、テトラホスホネート化合物は下記構造（スクシニルテトラホスホネート（－ＳＵＴＰ）またはそのアルカリ塩；またはマロン酸テトラホスホネートまたはそのアルカリ塩により表される：
【化３２】



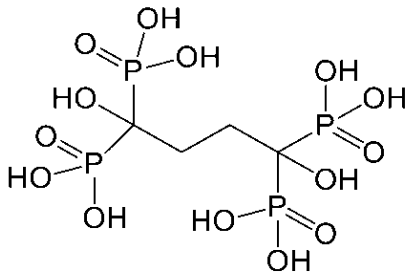
または
【化３３】



。

別の実施形態では、歯石は成熟歯石である。
【００９９】
１つの実施形態では、ポリホスフェートのヒドロキシ基は、ｐＨ環境によってイオン化することができる。別の実施形態では、ポリホスフェートのヒドロキシ基のイオン化はそのアルカリ塩を含む。
【０１００】
別の実施形態では、テトラホスホネート化合物、ビスホスホネート化合物、ポリホスホネートまたは式Ｉの構造のアルカリ塩はＬｉ＋、Ｎａ＋、Ｋ＋、Ｒｂ＋、またはＣｓ＋である。別の実施形態では、アルカリ塩はＮａ＋である。
【０１０１】
１つの実施形態では、この発明は、下記構造またはそのアルカリ塩により表されるスクシニルテトラホスホネート化合物を提供する：

【化３４】

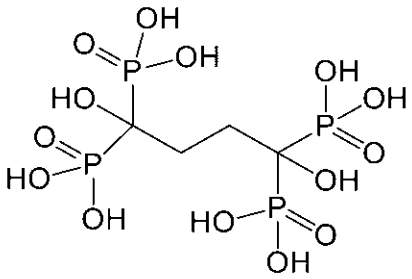


。

【０１０２】

１つの実施形態では、この発明は、下記構造またはそのアルカリ塩により表されるスクシニルテトラホスホネート化合物：

【化３５】



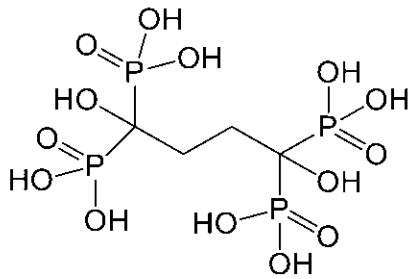
、

および薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。別の実施形態では、組成物は、デンタルケア組成物である。

【０１０３】

１つの実施形態では、この発明は、カルキュラス除去剤として使用するための、下記構造またはそのアルカリ塩により表されるスクシニルテトラホスホネート化合物：

【化３６】



、

および薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。別の実施形態では、組成物は成熟カルキュラス除去剤として使用するためのものである。

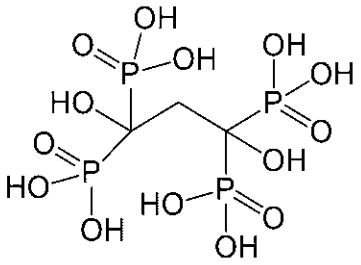
【０１０４】

１つの実施形態では、この発明は、被験体の歯表面から成熟歯石を除去するために歯を治療する際に使用するための、スクシニルテトラホスホネート化合物を含むデンタルケア組成物を提供する。

【０１０５】

１つの実施形態では、この発明は、下記構造またはそのアルカリ塩により表されるマロン酸テトラホスホネート化合物を提供する：

【化３７】

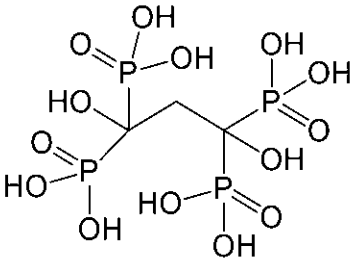


。

【０１０６】

１つの実施形態では、この発明は、下記構造またはそのアルカリ塩により表されるマロン酸テトラホスホネート化合物：

【化３８】



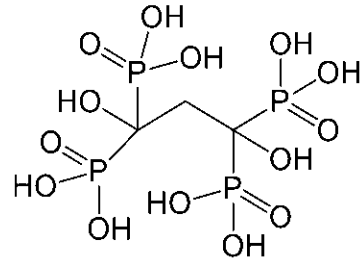
、

および薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。別の実施形態では、組成物は、デンタルケア組成物である。

【０１０７】

１つの実施形態では、この発明は、カルキュラス除去剤として、抗う蝕剤として、またはそれらの組合わせとして使用するための、下記構造またはそのアルカリ塩により表されるスクシニルテトラホスホネート化合物：

【化３９】



、

および薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。

【０１０８】

１つの実施形態では、この発明は、被験体の歯表面から歯石を除去するために歯を治療する際に使用するための、マロン酸テトラホスホネート化合物を含むデンタルケア組成物を提供する。別の実施形態では、歯石は成熟歯石である。

【０１０９】

Ｎ－ハラミン

「Ｎ－ハラミン」という用語は、本明細書では、特定的に、Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマーおよび／またはＮ－ハラミン粒子に言及されない場合、Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマーおよび／またはＮ－ハラミン粒子を示す。

【０１１０】

別の実施形態では、「Ｎ－ハラミン」はＮ－ハラミン化合物を示す。別の実施形態では、「Ｎ－ハラミン」はＮ－ハラミン系ポリマーを示す。別の実施形態では、「Ｎ－ハラミン」はＮ－ハラミン系粒子を示す。

【０１１１】

別の実施形態では、Ｎ－ハラミン化合物は、ハロゲン化一級アミン、ハロゲン化二級アミン、ハロゲン化アミドまたはハロゲン化尿素を含む。

【０１１２】

別の実施形態では、Ｎ－ハラミン系粒子はナノ粒子またはマイクロ粒子である。

【０１１３】

別の実施形態では、Ｎ－ハラミン系ポリマーはナノ粒子またはマイクロ粒子である。

【０１１４】

別の実施形態では、Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子はカプセル化されている。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物はＮ－ハラミン化合物を含む。他の実施形態では、Ｎ－ハラミン化合物はハロゲン化一級アミン、二級アミン、三級アミン、一級もしくは二級アミド、イミン、または尿素を含む。他の実施形態では、Ｎ－ハラミンはＮ－クロロアミンである。他の実施形態では、Ｎ－ハラミンはＮ－ブロモアミンである。他の実施形態では、Ｎ－ハラミンはＮ－ヨードアミンである。他の実施形態では、Ｎ－ハラミンはＮ－フルオロアミンである。

【０１１６】

Ｎ－ハラミン化合物の例としては、下記が挙げられる：Ｎ－クロログリシン、Ｎ－ブロモグリシン、Ｎ－ヨードグリシン、Ｎ－クロロサルコシン、Ｎ－ブロモサルコシン、Ｎ－ヨードサルコシン、Ｎ－クロロαアミノイソ酪酸、Ｎ－クロロタウリン、Ｎ－ブロモタウリン、Ｎ－ヨードタウリン、Ｎ－クロロアミノメタンスルホン酸Ｎ－クロロエタノールアミン、Ｎ－クロロ－Ｎ－アセチルグリシン、Ｎ－ブロモエタノールアミン、Ｎ－ヨードエタノールアミン、Ｎ－ヨード－Ｎ－アセチルグリシン、Ｎ－ブロモＮ－アセチルグリシン、Ｎ－クロロアラニン、Ｎ－クロロβアラニン、Ｎ－ブロモβアラニン、Ｎ－クロロセリン、Ｎ－ブロモセリン、Ｎ－ヨードセリン、Ｎ－クロロ－Ｎ－フェニルアラニン、Ｎ－クロロイソロイシン、Ｎ－クロロ－ノルバリン、Ｎ－クロロロイシン、Ｎ－ブロモロイシン、Ｎ－ヨードロイシン、Ｎ－クロロプロリン、Ｎ－ブロモプロリン、Ｎ－ヨードプロリン、Ｎ－クロロヒドロキシプロリン、Ｎ－クロロωアミノウンデカン酸、Ｎ－クロロアスパラギン酸、Ｎ－ブロモアスパラギン酸、Ｎ－クロログルタミン酸、Ｎ－ヨードグルタミン酸、Ｎ－クロロバリン、Ｎ－クロロチロシン、Ｎ－ブロモ－チロシン、Ｎ－ヨードチロシン、Ｎ－クロロスレオニン、Ｎ－クロロシステイン、Ｎ－クロロシスチン、Ｎ－クロロメチオニン、Ｎ－クロロヒスチジン、Ｎ－クロロアルギニン、Ｎ－クロログルタミン、Ｎ－ブロモグルタミン、Ｎ－クロロリジン、Ｎ－クロロγアミノ酪酸、Ｎ－クロロα、εジアミノピメリン酸、Ｎ－クロロ－オルニチン、Ｎ－クロロヒドロキシリジン、Ｎ－クロロアントラニル酸、Ｎ－クロロｐ－アミノ安息香酸、Ｎ－クロロスルファニル酸、Ｎ－クロロフェニルスルファミン酸、Ｎ－クロロアミノプロパンスルホン酸、Ｎ－クロロ－プロパノールアミン、Ｎ－クロロ－ジエタノールアミン、Ｎ－クロロエチレンジアミン四酢酸。

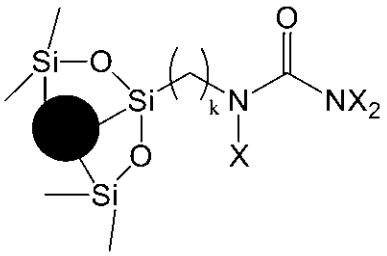
【０１１７】

いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物はＮ－ハラミン系ポリマーを含む。他の実施形態では、Ｎ－ハラミンポリマーはナノ粒子またはマイクロ粒子を形成する。

【０１１８】

別の実施形態では、Ｎ－ハラミン系粒子は下記構造により表されるコア／シェルシリカハラミン－尿素粒子の形態であり：

【化４０】

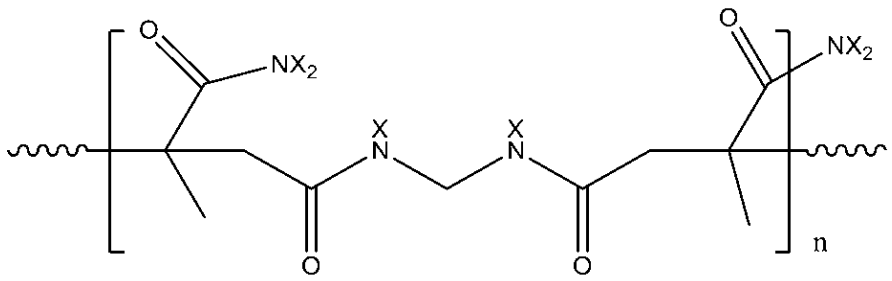


式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｋは１－１０の整数である。別の実施形態では、ハロゲン化物は塩化物である。

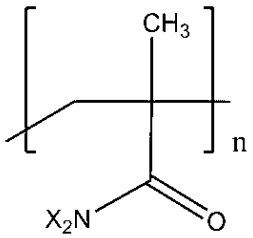
【０１１９】

別の実施形態では、Ｎ－ハラミンポリマーは下記構造により表され：

【化４１】

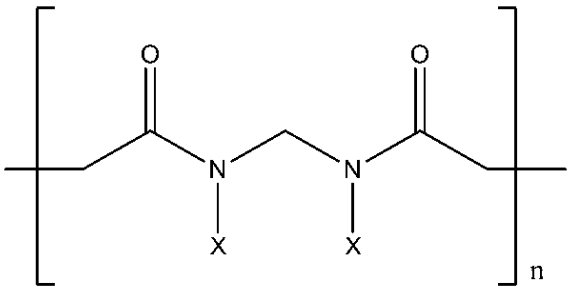


【化４２】



または

【化４３】



式中、

Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｎは２－１００である。別の実施形態では、ハロゲン化物は塩化物である。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、Ｎ－ハラミン系粒子のｋは１－１０の整数である。別の実施形態では、ｋは１－５の整数である。別の実施形態では、ｋは２－５の整数である。別の実施形態では、ｋは１－８の整数である。別の実施形態では、ｋは２－８の整数である。

別の実施形態では、ｋは３－５の整数である。別の実施形態では、ｋは２－１０の整数である。別の実施形態では、ｋは１である。別の実施形態では、ｋは２である。別の実施形態では、ｋは３である。別の実施形態では、ｋは４である。別の実施形態では、ｋは５である。別の実施形態では、ｋは６である。別の実施形態では、ｋは７である。別の実施形態では、ｋは８である。別の実施形態では、ｋは９である。別の実施形態では、ｋは１０である。

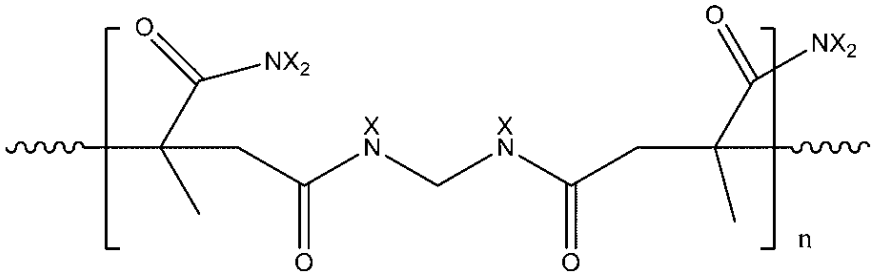
【０１２１】

いくつかの実施形態では、Ｎ－ハラミン系ポリマーのｎは２－１００の整数である。別の実施形態では、ｎは１０－２０の整数である。別の実施形態では、ｎは２０－３０である。別の実施形態では、ｎは３０－４０の整数である。別の実施形態では、ｎは４０－５０である。別の実施形態では、ｎは５０－６０の整数である。別の実施形態では、ｎは６０－７０の整数である。別の実施形態では、ｎは７０－８０である。別の実施形態では、ｎは８０－９０の整数である。別の実施形態では、ｎは９０－１００の整数である。別の実施形態では、ｎは２－２０の整数である。別の実施形態では、ｎは２－３０の整数である。別の実施形態では、ｎは２－４０の整数である。別の実施形態では、ｎは２－５０の整数である。別の実施形態では、ｎは２－６０の整数である。別の実施形態では、ｎは２－７０の整数である。別の実施形態では、ｎは２－８０の整数である。別の実施形態では、ｎは２－９０の整数である。別の実施形態では、ｎは２－８０の整数である。別の実施形態では、ｎは５－２５の整数である。別の実施形態では、ｎは２－８０の整数である。別の実施形態では、ｎは２５－５０の整数である。別の実施形態では、ｎは２－８０の整数である。別の実施形態では、ｎは５０－７５の整数である。別の実施形態では、ｎは２－８０の整数である。別の実施形態では、ｎは７５－１００の整数である。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、デンタルケア組成物は、Ｎ－ハラミン系ポリマー（ハロゲン化は両方共、一級および二級アミド上である）を含み、下記構造により表される：

【化４４】

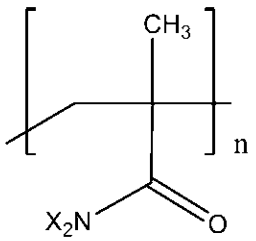


式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｎは２－１００である。別の実施形態では、ＸはＣｌである。

【０１２３】

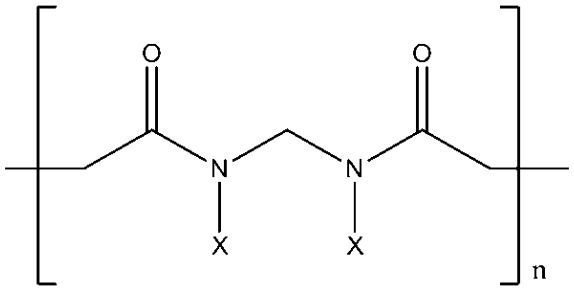
いくつかの実施形態では、デンタルケア組成物は、重合Ｎ－ハラミンを含み、下記構造により表され：

【化４５】



または

【化４６】



式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｎは２－１００の整数である。別の実施形態では、ＸはＣｌである。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、被験体の歯表面から歯石を除去する際に使用するためのデンタルケア組成物が本明細書で提供され、これは、前記組成物の０．１重量％－１０重量％の量のＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子；および薬学的に許容される担体を含む。別の実施形態では、歯石は成熟歯石である。

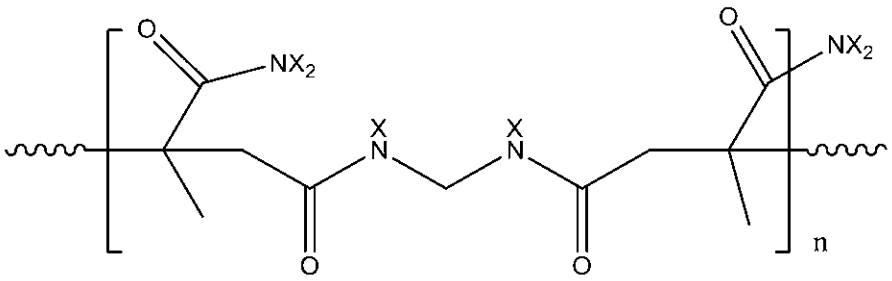
【０１２５】

別の実施形態では、Ｎ－ハラミン化合物は、ハロゲン化一級アミン、ハロゲン化二級アミン、ハロゲン化アミドまたはハロゲン化尿素を含む。

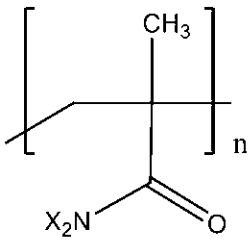
【０１２６】

いくつかの実施形態では、う蝕を治療または予防する際に、および／または、インプラント周囲炎または歯周病を治療または予防するために使用するためのデンタルケア組成物が本明細書で提供され、これは、前記組成物の０．１－１０重量％の量のＮ－ハラミン系ポリマーまたはＮ－ハラミン系粒子および薬学的に許容される担体を含み、Ｎ－ハラミン系重合物は下記構造により表され：

【化４７】

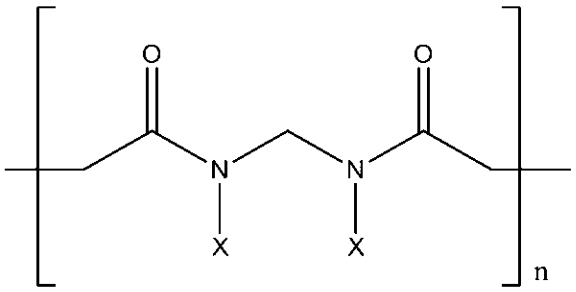


【化４８】



または

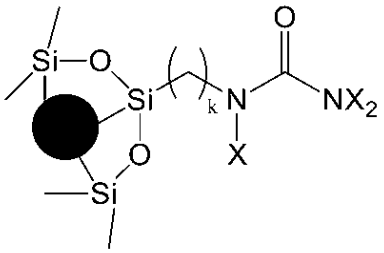
【化４９】



;

Ｎ－ハラミン系粒子は下記構造により表されるコア／シェルシリカハラミン－尿素粒子の形態であり：

【化５０】



式中、Ｘはハロゲン化物であり、ｋは１－１０である。

【０１２７】

本明細書では、「アルキル」という用語は、１つの実施形態では、「Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキル」を示し、直鎖および分枝、飽和もしくは不飽和（例えば、アルケニル、アルキニル）基を表し、後者はアルキル鎖中の炭素原子の数が２以上である場合のみであり、混合構造を含むことができる。非限定的な例は、１～６の炭素原子を含むアルキル基（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、または１～４の炭素原子を含むアルキル基（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）である。飽和アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、アミル、ｔｅｒｔ－アミルおよびヘキシルが挙げられるが、それらに限定されない。アルケニル基の例としては、ビニル、アリル、ブテニルなどが挙げられるが、それらに限定されない。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニルなどが挙げられるが、それらに限定されない。同様に、「Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキレン」という用語は１～１２の炭素の二価ラジカルを示す。

【０１２８】

アルキル基は非置換とすることができ、またはハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、オキソ、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ナフチル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルキルヘテロアリールアミノ、アリールヘテロアリールアミノ、アシル、アシルオキシ、ニトロ、カルボキシ、カルバモイル、カルボキサミド、シアノ、スルホニル、スルホニルアミノ、スルフィニル、スルフィニルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、またはアルキルスルホニル基からなる群より選択される１つ以上の置換基で置換させることができる。いずれの置換基も非置換とすることができ、または、これらの前記置換基のいずれか一つでさらに置換させることができる。

【０１２９】

本明細書で単独で、または、別の基の一部として使用される「アリール」という用語は、６－１４の環炭素原子を含む芳香環系を示す。アリール環は単環式、二環式、三環式などとすることができる。アリール基の非限定的な例はフェニル、ナフチル、例えば、１－ナフチルおよび２－ナフチル、などである。アリール基は非置換とすることができ、また

は、利用できる炭素原子を介して、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、オキソ、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ナフチル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルキルヘテロアリールアミノ、アリールヘテロアリールアミノ、アシル、アシルオキシ、ニトロ、カルボキシ、カルバモイル、カルボキサミド、シアノ、スルホニル、スルホニルアミノ、スルフィニル、スルフィニルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、またはアルキルスルホニル基などの１つ以上の基で置換させることができる。いずれの置換基も非置換とすることができ、または、これらの前記置換基のいずれか一つでさらに置換させることができる。

【０１３０】

「塩」という用語は任意の公知の無機または有機塩を示す。一定の化合物の「塩」という用語はその一定の化合物の生物学的効果および特性を保持する塩を示し、それらは、生物学的に、または別様に、望ましくなくはない。薬学的に許容される酸付加塩は、無機および有機酸から調製され得る。無機酸から誘導される塩は塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、などを含む。有機酸から誘導される塩は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエン－スルホン酸、などを含む。別の実施形態では、「塩」という用語は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウム、亜鉛およびアンモニウムからなる群より選択される、薬学的に許容される有機または無機塩基もしくは塩基の残基を示す。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基から調製され得る。無機塩基から誘導される塩は、ＮａＯＨ、ＫＯＨ、などを含む。有機塩基から誘導される塩は、NH_4OH、NH_3、などを含む。

【０１３１】

別の実施形態では、薬学的に許容される塩はリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛およびアンモニウムからなる群より選択される無機カチオンを含む。各可能性が、本発明の別個の実施形態を示す。

【０１３２】

別の実施形態では、塩はアルカリ塩である。

【０１３３】

「アルカリ塩」という用語はアルカリカチオンを示す。本明細書で提供されるポリホスホネートのアルカリ塩は、ホスホン酸基上のＯＨ基の少なくとも１つがＯ－Ｍ＋であり、Ｍ＋がアルカリカチオンであるものを示す。

【０１３４】

「アルカリカチオン」は、本明細書では、Li^+、Na^+、K^+、Rb^+、またはCs^+を示す。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物は重合ホスホネートを含む。他の実施形態では、重合ホスホネートはナノ粒子またはマイクロ粒子を形成する。ナノ粒子は高い表面積を有し、そのため、それらの表面上の活性基の効果が増加し得ることがよく知られている。

【０１３６】

「ハロゲン化物」は、本明細書では、Ｃｌ、Ｆ、ＢｒまたはＩを示す。１つの実施形態では、ハロゲン化物は塩化物である。他の実施形態では、ハロゲン化物はフッ化物である。他の実施形態では、ハロゲン化物は臭化物である。他の実施形態では、ハロゲン化物はヨウ化物である。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、この発明のデンタルケア組成物はコポリマーを含み、コポリマーは、ポリホスホネート骨格およびポリＮ－ハラミン骨格を含む。他の実施形態では、ポリホスホネート骨格はポリビスホスホネート骨格を含む。他の実施形態ではポリホスホ

ネート骨格の非限定的な例はポリ（スチリルビスホスホネート）またはポリエチレングリコールビスホスホネートを含む。他の実施形態では、コポリマーはナノ粒子またはマイクロ粒子の形態である。

【０１３８】

「骨格」という用語は、各々、コポリマーのＮ－ハラミンまたはホスホン酸基を含むモノマー単位を示す。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、この発明は、下記を含むデンタルケア組成物を提供し：少なくとも１つのポリホスホネート、Ｎ－ハラミンまたはそれらの組合わせ；またはポリホスホネート骨格およびポリＮ－ハラミン骨格を含むコポリマー；および薬学的に許容される担体、ポリホスホネート、Ｎ－ハラミンおよび／またはコポリマーはカプセル化されている。別の実施形態では、ポリホスホネートはカプセル化されている。別の実施形態では、Ｎ－ハラミンはカプセル化されている。別の実施形態では、コポリマーはカプセル化されている。別の実施形態では、コアシェルシリカ尿素粒子の形態でカプセル化された組成物が本明細書で提供される。

【０１４０】

この発明のカルキュラス除去剤をカプセル化するための非限定的な例はＵＳ１０５０８１２６号において見出すことができる。

【０１４１】

この発明の「成熟歯石を除去する」という用語は、被験体の歯表面からのリン酸オクタカルシウム$Ca_4H(PO_4)_3 \cdot 2H_2O$、ヒドロキシアパタイト$Ca_{10}(OH)_2(PO_4)_6$および／またはウイトロカイト$Ca_9(PO_4)_6XPO_4$の除去または分解を示す。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、「除去する」という用語は被験体の歯表面からの歯石または成熟歯石の完全除去を示す。

【０１４３】

別の実施形態では、歯石～成熟歯石の除去は歯表面から少なくとも５０％を示す。別の実施形態では、歯石～成熟歯石の除去は歯表面から少なくとも６０％を示す。別の実施形態では、歯石～成熟歯石の除去は歯表面から少なくとも７０％を示す。別の実施形態では、歯石～成熟歯石の除去は歯表面から少なくとも７５％を示す。別の実施形態では、歯石～成熟歯石の除去は歯表面から少なくとも８０％を示す。別の実施形態では、歯石～成熟歯石の除去は歯表面から少なくとも８５％を示す。別の実施形態では、歯石～成熟歯石の除去は歯表面から少なくとも９０％を示す。別の実施形態では、歯石～成熟歯石の除去は歯表面から少なくとも９５％を示す。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、歯石または成熟歯石の完全除去はこの発明の組成物の反復投与または適用後である。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、歯石または成熟歯石の完全除去はこの発明の組成物の反復投与または適用、続いて、歯磨き後である。

【０１４６】

この発明のデンタルケア組成物のための薬学的に許容される担体は、本組成物を口腔粘膜に適用するために使用することができる好適な担体、好適なビヒクルを示す。

【０１４７】

適切に、本発明の組成物においては、経口的に許容されるビヒクルは、香味料、着色剤、甘味料、保水剤、増粘剤、バインダおよび界面活性剤などの他の成分を含んでもよい。

【０１４８】

バインダおよび増粘剤は、ペースト、ゲル、フィルムおよび液体ペーストにおける物理的一体性を確保するために添加することができる。好ましい増粘および結合剤としては、

例えば天然および合成ゴム、例えばキサンタンおよびアカシアゴム、カラゲナン、アルギナート、セルロースエーテルおよびエステル、例えばカルボキシメチルセルロース、ポリオキシアルキルポリマー、例えばプルロニックポリマー、ＰＶＰ材料、カルボキシビニルポリマーにより例示されるある一定のポリマー、およびシリカが挙げられる。

【０１４９】

加えて、経口的に許容されるビヒクルは任意で、界面活性剤、甘味剤、香味剤、抗う蝕剤（ホスファターゼ酵素阻害薬として提供されるフッ化物イオン源に加えて）、抗プラーク剤、抗菌薬、例えばセチルピリジニウム塩化物、歯脱感作剤、着色剤および顔料を含み得る。

【０１５０】

この発明の組成物は、その上、口腔洗浄薬またはマウスリンスとして製剤化することができる。口腔洗浄薬またはリンスは９５％までの水、３０％までのアルコール、香味、多価アルコール、抗う蝕剤、プラーク除去剤、甘味料、染料およびレーキを含むであろう。

【０１５１】

活性材料はまた、現在のところ既存の製剤中に組み入れることができ、非限定的な例、例えばＣｅｐａｃｏｌ（Ｌａｋｅｓｉｄｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、Ｐｌａｘ（Ｐｆｉｚｅｒ）、Ｓｃｏｐｅ（Ｐｒｏｃｔｅｒ＆Ｇａｍｂｌｅ）、などが挙げられる。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、この発明の組成物は溶液である。別の実施形態では、溶液は３．０－９．５のｐＨである。別の実施形態では、溶液は酸性である。別の実施形態では、溶液は塩基性である。

【０１５３】

方法

この発明は、本明細書で提供される組成物を投与することにより、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；（ｖ）歯周を治療または予防するための方法を提供する。各々がこの発明の別個の実施形態を表す。

【０１５４】

この発明は、この発明の組成物を必要とする歯表面に投与／適用することにより、歯表面から歯石を除去するための方法を提供する。

【０１５５】

この発明は、この発明の組成物を必要とする歯表面に投与／適用することにより、被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去するための方法を提供する。この発明は、この発明の組成物の、必要とする歯表面への反復投与または適用により、被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去するための方法を提供する。

【０１５６】

この発明は、この発明の組成物を必要とする歯表面に投与／適用することにより、う蝕を治療または予防するための方法を提供する。

【０１５７】

この発明は、この発明の組成物を必要とする歯表面に投与／適用することにより、インプラント周囲炎を治療または予防するための方法を提供する。

【０１５８】

この発明は、この発明の組成物を必要とする歯表面に投与／適用することにより、歯周を治療または予防するための方法を提供する。

【０１５９】

他の態様では、この発明は、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖ）歯周を治療

または予防するために、この発明の組成物を必要とする歯に適用し、その一方、歯の残りは影響を受けないままとして、歯を治療する方法を提供する。（例えば、象牙質またはエナメル質は完全に影響を受けない）。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。

【０１６０】

他の態様では、この発明は、被験体の歯表面から歯石を除去または低減させ、よって、プラークおよび／または歯石の蓄積を予防するために、この発明の組成物を必要とする歯に適用し、その一方、歯の残りは影響を受けないままとすることにより、歯を治療する方法を提供する。（例えば、象牙質またはエナメル質は、完全に影響を受けない）。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。

【０１６１】

他の態様では、この発明は、この発明の組成物を必要とする歯に適用することにより、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；または（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防するために歯を治療する方法を提供し、よって、ドリル、バーおよび手工具による機械的除去の必要性が最小限に低減され、または、完全に排除される。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。

【０１６２】

他の態様では、この発明は、この発明の組成物を必要とする歯に適用することにより、被験体の歯表面から歯石を除去するために歯を治療し、よって、プラークおよび／または歯石の蓄積を予防する方法を提供し、よって、ドリル、バーおよび手工具による機械的除去の必要性が最小限に低減され、または、完全に排除される。別の実施形態では、歯石は成熟歯石である。

【０１６３】

この発明は、本明細書で提供されるポリホスホネートまたはその塩を含む組成物を必要とする歯に投与することにより、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）被験体の歯表面上での歯石形成の蓄積を予防する；（ｉｖ）う蝕を治療または予防する；（ｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖｉ）歯周を治療または予防するための方法を提供する。

【０１６４】

この発明は、本明細書で提供されるＮ－ハラミンを含む組成物を必要とする歯に投与することにより、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）被験体の歯表面上での歯石形成の蓄積を予防する；（ｉｖ）う蝕を治療または予防する；（ｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖｉ）歯周を治療または予防するための方法を提供する。

【０１６５】

この発明は、Ｎ－ハラミンおよびポリホスホネートの組合わせを投与することにより、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）被験体の歯表面上での歯石形成の蓄積を予防する；（ｉｖ）う蝕を治療または予防する；（ｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖｉ）歯周を治療または予防するための方法を提供し、Ｎ－ハラミンおよびポリホスホネートは、どちらかの順序で、順次または付随して投与される。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。

【０１６６】

この発明は、Ｎ－ハラミンならびにホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマーの組合わせを投与することにより、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖ）歯周を治療または予防するための方法を提供し、Ｎ－ハラミンおよびコポリマーは、どちらかの順序で、順次または付随して投与される。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。

【０１６７】
この発明は、ポリホスホネート（ｐｏｌｙ－ｐｈｏｓｐｈａｎｔｅ）ならびにホスホネート骨格およびＮ－ハラミン骨格を含むコポリマーの組合わせを投与することにより、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖ）歯周を治療または予防するための方法を提供し、ポリホスホネート（ｐｏｌｙ－ｐｈｏｓｐｈａｎｔｅ）およびコポリマーは、どちらかの順序で、順次または付随して投与される。各々が、この発明の別個の実施形態を表す。

【０１６８】
レジメン
いくつかの実施形態では、この発明は、被験体の歯から歯石を除去するためのレジメンを提供し、レジメンはこの発明のデンタルケア組成物を歯に適用することを含む。いくつかの実施形態では、この発明は、被験体の歯から歯石を除去するためのレジメンを提供し、レジメンはこの発明のデンタルケア組成物を歯に適用すること、続いて、歯磨きを含む。いくつかの実施形態では、この発明は、被験体の歯から歯石を除去するためのレジメンを提供し、レジメンはこの発明のデンタルケア組成物の歯への反復適用を含む。いくつかの実施形態では、この発明は、被験体の歯から歯石を除去するためのレジメンを提供し、レジメンはこの発明のデンタルケア組成物の歯への反復適用、続いて、歯磨きを含む。

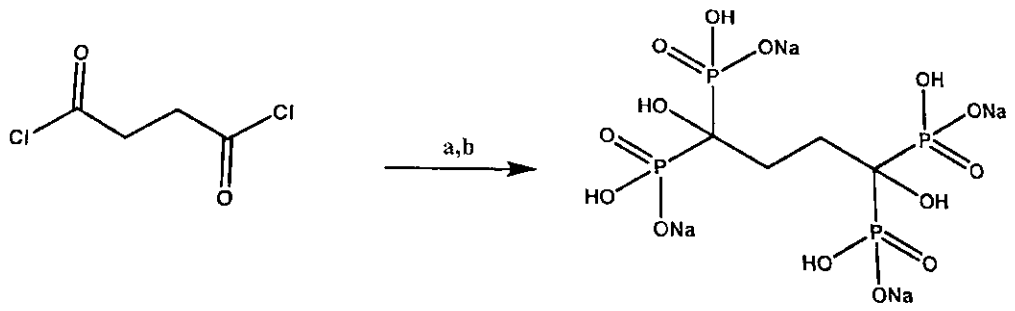
【０１６９】
この発明は、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖ）歯周を治療または予防するためのレジメンを提供し、レジメンはこの発明のデンタルケア組成物を歯に適用すること、任意で、続いて歯磨きを含む。

【０１７０】
この発明は、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖ）歯周を治療または予防するためのレジメンを提供し、レジメンはこの発明のデンタルケア組成物を歯科インプラント上で適用することを含む。

【０１７１】
１つの実施形態では、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去する；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去する；（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖ）歯周を治療または予防するレジメンは、提供されるデンタルケア組成物を歯に２分、５分、１０分、２０分、３０分、４０分、５０分間、または１時間適用することを含む。別の実施形態では、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去または低減させる；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去または低減させる；（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖ）歯周を治療または予防するためのレジメンは、この発明のデンタルケア組成物を歯に１日１回、１日２回、週に１回、週に２回適用すること、任意で、続いて、歯磨きを含む。

【０１７２】
別の実施形態では、（ｉ）被験体の歯表面から歯石を除去または低減させる；（ｉｉ）被験体の歯表面から成熟歯石（成熟カルキュラス）を除去または低減させる；（ｉｉｉ）う蝕を治療または予防する；（ｉｖ）インプラント周囲炎を治療または予防する；または（ｖ）歯周を治療または予防するためのレジメンは、この発明のデンタルケア組成物を歯に１日１回、１日２回、週に１回、週に２回適用することを含み、組成物は口腔洗浄薬をかける、または、練り歯磨きを適用する、または、歯科用トレーを適用することにより適用される。

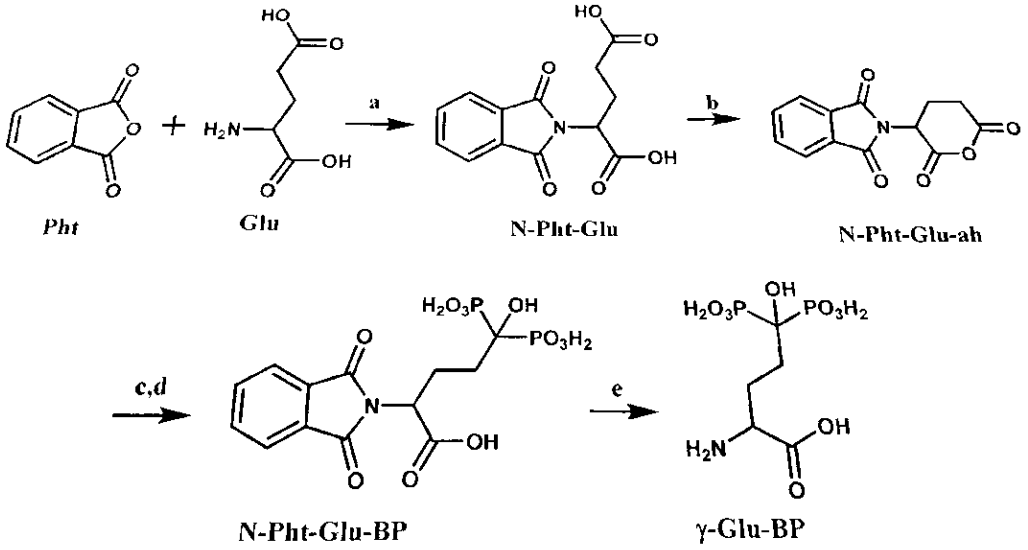
【０１７３】
発明のある一定の実施形態をより詳しく説明するために下記非限定的な例が提示される。しかしながら、それらは決して、発明の広い範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。当業者であれば、発明の範囲から逸脱せずに本明細書で開示される原理の多くの変更および改変を容易に考案することができる。
【０１７４】
実施例
実施例１
スクシニルテトラホスホネートの合成（ＳＵＴＰ、スキーム１）
【化５１】



スクシニルジクロリド　　SUTP

スキーム１：ＳＵＴＰの合成：ａ）Ｐ（ＯＳｉＭｅ$_3$）$_3$、ＴＨＦ、０℃～Ｒ．Ｔ．ｂ）ＭｅＯＨ、ＮａＯＨ、Ｒ．Ｔ．
スクシニルジクロリド（３．５ｍｌ、５ｇ、０．０３ｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍｌ）に窒素環境で溶解し、氷浴に入れた。亜リン酸トリス（トリメチルシリル）（４６．８ｍｌ、４１．８ｇ、０．１４ｍｏｌ）を添加し、次いで、得られた黄色混合物をＲＴに到達させ、次いで２４時間撹拌した。次いで、混合物を蒸発乾固させ、次いで、メタノール（２００ｍｌ）を添加し、オレンジ溶液を得、次いで、これを２４時間、ＲＴで撹拌し、白色沈殿を得た。白色固体をＢｕｃｋｎｅｒ濾過により収集し、メタノール（１００ｍｌ）で洗浄し、黄色濾液を得た。これを真空乾燥させ、所望の化合物、スクシニルテトラホスホネート（ＳＵＴＰ、図１Ａ－１Ｄ）を得た。
【０１７５】
実施例２
γ－Ｇｌｕ－ＢＰの合成（スキーム２）

【化５２】



スキーム２：γ－Ｇｌｕ－ＢＰの合成：ａ）ＡｃＯＨ、１４５℃、１．５ｈ、４４．４％。ｂ）Ac_2O、１００℃、２ｈ、９１．６％。ｃ）Ｐ（ＯＳｉMe_3）、ＴＨＦ、Ｒ．Ｔ．、ｏ．ｎ．ｄ）ＭｅＯＨ、Ｒ．Ｔ．２ｈ、８３．３％（２ステップについて）。Ｅ）ＨＣｌ　６Ｍ、還流、ｏ．ｎ．、９８．７％。

γ－Ｎ－フタロイルグルタミン酸の合成－ステップａ

Ｎ－フタロイルグルタミン酸を下記の通り合成した（スキーム２－ステップａ）：酢酸（３４ｍｌ）を無水フタル酸（１２．８８ｇ、０．０８７ｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸（１７ｇ、０．１１ｍｏｌ）を含む５００ｍｌ丸底フラスコに添加し、混濁溶液を得た。溶液を１４５℃で１．５時間加熱し、透明無色溶液を得た。溶液を室温まで冷却させ、次いで、蒸発させ、無色油を得た。次いで、再蒸留水（ＤＤＷ）（３３４ｍｌ）を油に添加し、１００℃まで加熱し、透明無色溶液を得た。次いで、溶液を室温まで冷却させ、３２％ＨＣＩ（６ｍｌ）を添加し、混合物を一晩冷蔵した。得られた固体を濾過し、乾燥させ、所望の生成物を得た（１０．７ｇ、４４．４％収率）。

【０１７６】

Ｎ－フタロイルグルタミン酸無水物の合成－ステップｂ

Ｎ－フタロイルグルタミン酸無水物を下記の通り合成した：Ｎ－フタロイルグルタミン酸（１０ｇ、０．０３６ｍｏｌ）を含む無水酢酸（４０ｍｌ）の懸濁液を１００℃で２時間加熱し、透明無色溶液を得、次いで、室温まで冷却し、蒸発させ、所望の化合物、白色のピンクがかった固体を得た（８．６ｇ、９１．６％収率）。

【０１７７】

Ｎ－Ｐｈｔ－Ｇｌｕ－ＢＰの合成－ステップｃ，ｄ

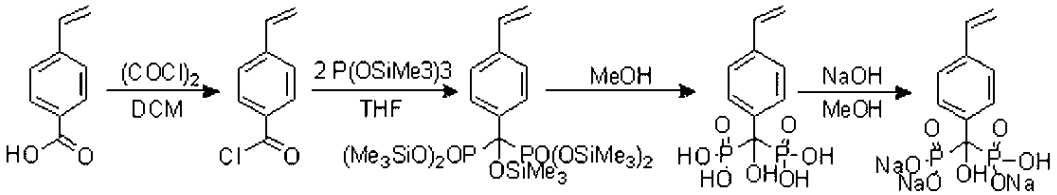
Ｎ－フタロイルグルタミン酸無水物（８ｇ、０．０３１ｍｏｌ）を２００ｍｌの乾燥テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）に窒素雰囲気下で溶解し、透明オフホワイト溶液を得た。次いで、亜リン酸トリス（トリメチルシリル）（２０ｇ、０．０７ｍｏｌ）を溶液に添加し、一晩撹拌した。得られた透明無色溶液を蒸発させ、透明なピンクがかった油を得、次いで、これをメタノール（１５０ｍｌ）に溶解し、２時間撹拌し、透明無色溶液を得た。メタノール溶液を蒸発させ、得られたオレンジ油をジエチルエーテル（７００ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ、所望の化合物を得た（１０．８ｇ、８３．３％収率）。

【０１７８】

γ－Ｇｌｕ－ＢＰの合成－ステップｅ

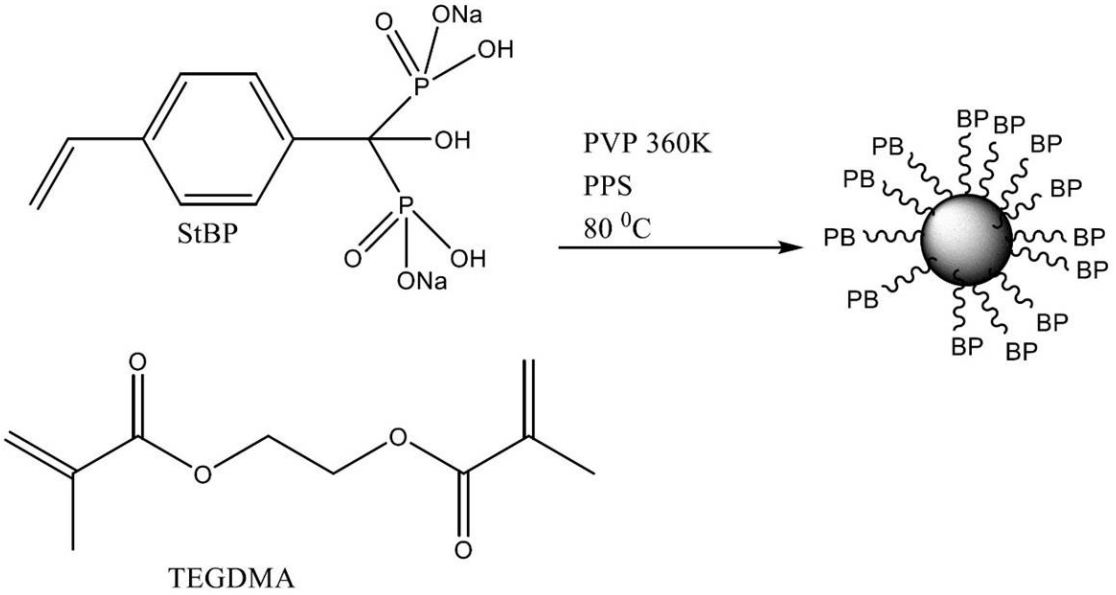
Ｎ－Ｐｈｔ－Ｇｌｕ－ＢＰ（１０．８ｇ、０．０３６ｍｏｌ）をＨＣｌ溶液（６Ｍ、１９０ｍｌ）に溶解し、透明無色溶液を一晩還流させた。溶液を室温まで冷却し、次いで４時間冷蔵した。得られたフタル酸の白色結晶を濾過し、透明無色濾液を蒸発させ、所望の

化合物を得た（５．９ｇ、９８．７％収率）。
【０１７９】
実施例３
モノマースチリルビスホスホネートの合成（ＳｔＢＰ、スキーム３）
【化５３】



スキーム３：ＳｔＢＰモノマーの合成スキーム
ＳｔＢＰモノマーを下記に記載されるように調製した（スキーム３）：塩化オキサリル（３５ｍｌ、２Ｍ）およびＮ，Ｎジメチルホルムアミド（１滴）を４－ビニル安息香酸（２７ｍｍｏｌ）に添加し、これを無水ＤＣＭ（１００ｍｌ）に溶解し、一晩室温（ＲＴ）で撹拌し、塩化４－ビニルベンゾイルを生成させた。溶液を蒸発させ、黄色油を生成させ、次いで無水ＴＨＦ（１００ｍｌ）に溶解した。亜リン酸トリス（トリメチルシリル）（７７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を一晩ＲＴで撹拌した。溶液を蒸発さ、所望の化合物を得た。無水メタノール（１００ｍｌ）を添加し、続いてＮａＯＨ（３．２４ｇ）を含むメタノールの溶液６０ｍｌを添加し、２時間ＲＴで撹拌した。生成物を濾過し、過剰の試薬をメタノールで洗浄し、真空で乾燥させた（２ｍｍＨｇ）。得られた固体残渣（ＳｔＢＰモノマー）を、核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法、^{1}Ｈ、^{13}Ｃおよび^{31}Ｐ ＮＭＲ（Ｂｒｕｋｅｒ ＤＭＸ－６００分光計、それぞれ、６００．１、１５０．９および２４２．９ＭＨｚ）、フーリエ変換赤外（ＦＴＩＲ－ＩＲ）分析（Ｂｒｕｋｅｒ ＡＬＰＨＡ－ＦＴＩＲ、ＱｕｉｃｋＳｎａｐ（商標）、ドイツ）、および元素分析（Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ２４００シリーズＩＩ分析計、Ｍｉｃｒｏａｎａｌｙｓｉｓ Ｌａｂ．， Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｔｈｅ Ｈｅｂｒｅｗ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｊｅｒｕｓａｌｅｍ， Ｊｅｒｕｓａｌｅｍ、イスラエル）により分析した。
【０１８０】
実施例４
架橋ポリ（スチリルビスホスホネート）ナノ粒子の合成（ポリ（ＳｔＢＰ） ＮＰ、スキーム４）

【化５４】



スキーム４：ポリ（ＳｔＢＰ）　ＮＰの合成。

６５±７ｎｍの乾燥直径（１４９±１５ｎｍの流体力学直径）を有するポリ（ＳｔＢＰ）　ＮＰを、分散共重合プロセスにより、１－プロパノール（４０％（ｖ／ｖ））を含む０．３Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２．５ｍｌ）中、５％（ｗ／ｖ）の総モノマー濃度：５７．２５ｍｇの実施例３で記載されるＳｔＢＰモノマー、および６２．５ｍｇのＴＥＧＤＭＡ［トリエチレングリコールジメタクリレート］を用いて合成した。加えて、開始剤として６．２５ｍｇのＰＰＳ（５％（ｗ／ｗ））［過硫酸カリウム］および安定剤として２５ｍｇの３６０Ｋ分子量のＰＶＰ［ポリビニルピロリドン］（１％ｗ／ｖ）をモノマー溶液に添加した。

【０１８１】

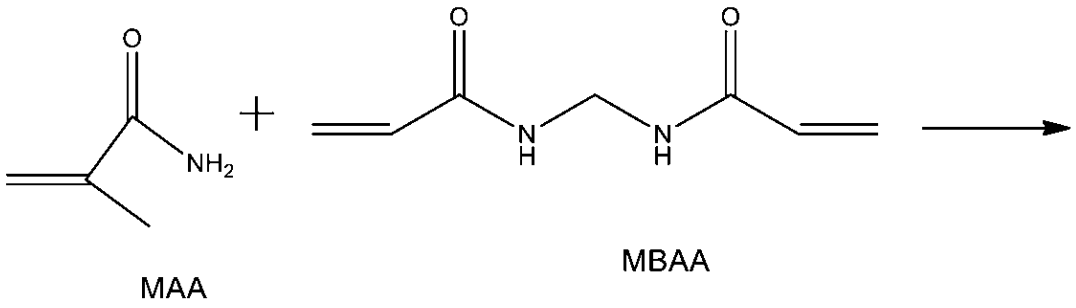
重合前に、混合物を含むバイアルをN_2でパージして空気を排除し、８０℃で一晩振盪させた。得られた粒子は、ＤＤＷを用いた広範な透析サイクル（１，０００ｋＤのカットオフ）により過剰な試薬を洗浄した。粒子分散物を中空糸ダイアフィルトレーション（７５０ｋＤポリスルホン膜、Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　Ｌａｂｓ　ＭｉｎｉＫｒｏｓ（登録商標）Ｓａｍｐｌｅｒ　Ｐｌｕｓ　Ｐ／Ｎ　Ｍ４ＡＢ－２６０－０１Ｐ）を使用して濃縮した。

【０１８２】

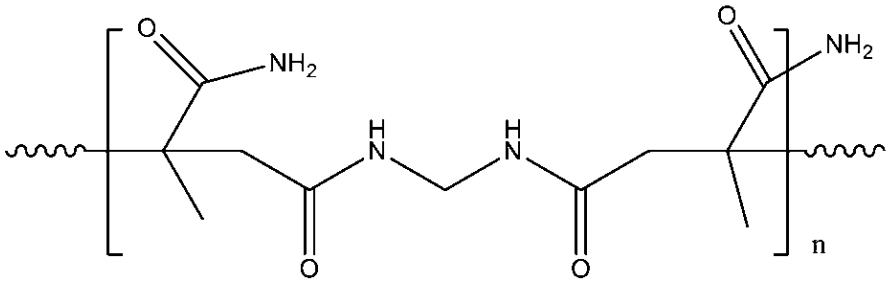
実施例５

クロラミンナノ／マイクロ粒子

【化５５】



MAA　　MBAA



P(MAA-MBAA)

スキーム６：架橋Ｐ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）　ＮＰの合成

架橋Ｐ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）ナノ粒子の調製（スキーム６）：

１８±２～４６０±６０ｎｍの範囲の流体力学サイズの架橋Ｐ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）ナノ粒子（スキーム６）Ｐ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）ナノ粒子の調製を、連続相としての水中でのモノマーＭＡＡおよびＭＢＡＡの界面活性剤フリー分散共重合により形成させた。手短に述べると、２７±３ｎｍ流体力学直径のＰ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）ナノ粒子を４．４ｇのＭＡＡ、３．６ｇのＭＢＡＡ（２％ｗ／ｖ総モノマー）、および２４０ｍｇのＰＰＳの４００ｍＬの蒸留水での溶解により形成させた。

【０１８３】

この溶液を含む１Ｌ丸底フラスコを、メカニカルスターラー（２００ｒｐｍ）を用いて１００℃で１時間撹拌した。ＭＡＡおよびＭＢＡＡ残渣をその後、ナノ粒子水性分散物から、水に対する広範な透析により除去した。乾燥Ｐ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）ナノ粒子を凍結乾燥により得た。

【０１８４】

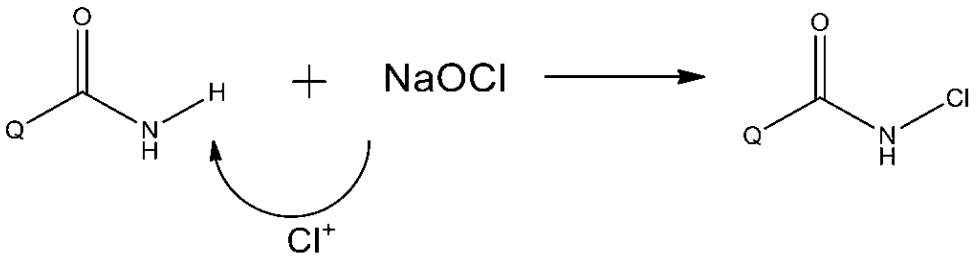
モノマーのＰ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）ナノ粒子へのパーセント変換（重合収率）を、下記式を使用して計算し：

【数１】

$$\text{重合収率（重量％）} = \frac{W_{P(MAA-MBAA)}}{W_{(MAA+MBAA)}} \times 100$$

式において、$W_{P(MMA-MBAA)}$は得られた乾燥Ｐ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）ナノ粒子の重量であり、$W_{(MAA+MBAA)}$はモノマーＭＡＡおよびＭＢＡＡの初期重量である。異なるサイズのＰ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）ナノ粒子を、様々な重合パラメータ、例えば、モノマー濃度、開始剤型、および濃度を変化させることにより形成させた。

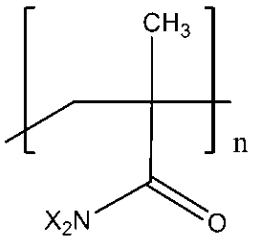
【０１８５】
Ｐ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）ナノ粒子の塩素化（スキーム７）
【化５６】



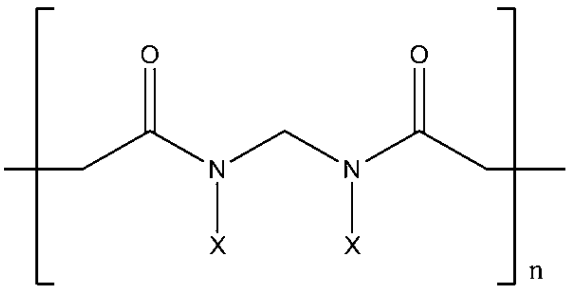
スキーム７：架橋Ｐ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）　ＮＰの塩素化
次亜塩素酸ナトリウム水溶液（５ｍＬ、４％ｗ／ｖ）をＰ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）ナノ粒子（５ｍＬ、１５ｍｇ／ｍＬ）の水性分散物に添加し、これを室温で１時間振盪させた。過剰な次亜塩素酸ナトリウムをＰ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）－Ｃｌナノ粒子分散物から、水に対する広範な透析により除去した。
【０１８６】
Ｐ（ＭＡＡ－ＭＢＡＡ）－Ｃｌナノ粒子の結合－Ｃｌ量をヨード滴定／チオ硫酸滴定により、文献［３２］に従い下記式を用いて決定し：
【数２】

$$Cl^{+}(mM)=\frac{N\times V\times 1000}{2}$$

式において、Ｎは規定度（ｅｑｕｉｖ／Ｌ）であり、Ｖは滴定したチオ硫酸ナトリウム溶液の体積（Ｌ）である。
重合ハラミンの他の例はハロゲン化ポリＭＡＡ（メタクリルアミド）またはハロゲン化ポリＭＢＡＡ（Ｎ，Ｎメチレンビスアクリルアミド）のＮＰ／ＭＰを含み：
【化５７】

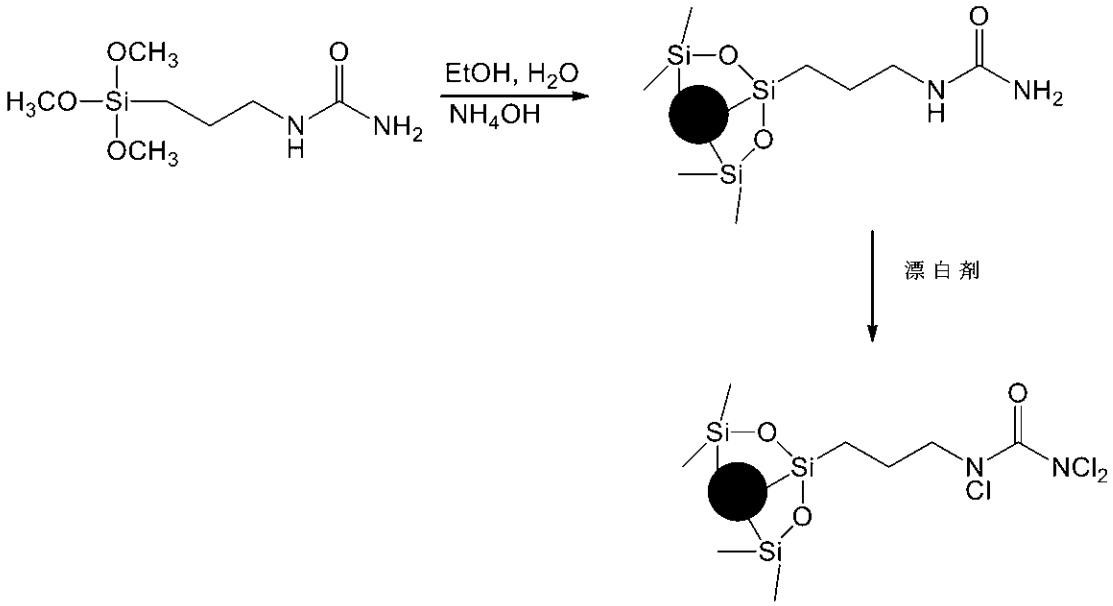


または
【化５８】



式中、Ｘはハロゲン化物であり、ｎは２～２００の整数である。
【０１８７】

実施例６
コアおよびコアシェルシリカハラミン－尿素粒子の調製（スキーム８）
コアおよびコアシェルシリカ尿素粒子の調製
【化５９】



スキーム８：ＳｉＯ$_2$－尿素Ｎ／ＭＰの合成
ＳｉＯ$_2$－尿素Ｎ／ＭＰを、テトラエチルオルトシリケート（ＴＥＯＳ）および１－［３－（トリメトキシシリル）プロピル］尿素（ＴＭＳＰＵ）の改良Ｓｔｏｂｅｒ重合プロセスを使用して調製した。典型的な実験では、コア粒子を、異なる量の無水エタノール、脱イオン水、水酸化アンモニウム、ＴＥＯＳおよびＴＭＳＰＵを管に添加し、室温で４時間振盪させて調製した。次いで、形成したＳｉＯ$_2$－尿素Ｎ／ＭＰを水にエタノール蒸発により移した。
【０１８８】
コア／シェルＳｉＯ$_2$尿素　ＮＰ／ＭＰを２段階で調製した。最初に、コアＳｉＯ$_2$　ＮＰ／ＭＰを、テトラエチルオルトシリケート（ＴＥＯＳ）の改良Ｓｔｏｂｅｒ重合を用いて調製した。その後、１－［３－（トリメトキシシリル）プロピル］尿素（ＴＭＳＰＵ）を管に添加し、前に生成させたＳｉＯ$_2$Ｎ／ＭＰ上に重合させた。次いで、形成したＳｉＯ$_2$－尿素コア／シェルＮ／ＭＰを水にエタノール蒸発により移した。コアまたはコア／シェルＳｉＯ２－尿素粒子の塩素化を、前に記載されるように、漂白剤を用いて達成した。
【０１８９】
実施例７
ＳＵＴＰ、ポリ（ＳｔＢＰ）　ＮＰ、およびγ－Ｇｌｕ－ＢＰのヒトの歯に対する効果
ＳＵＴＰ（実施例１）、ポリ（ＳｔＢＰ）　ＮＰ（実施例４）、およびγ－Ｇｌｕ－ＢＰ（実施例２）のヒトの歯に対する効果を下記の通り評価した：
【０１９０】
歯を下記の３つの別個の水溶液中：ＳＵＴＰ、ポリ（ＳｔＢＰ）　ＮＰ、およびγ－Ｇｌｕ－ＢＰ（１ｍｇ／ｍｌ、４ｍｌ、ｐＨ＝４）、ＲＴで１時間インキュベートした。１５分のインキュベーション後、歯石の新しい沈殿物が自然に観察された。次いで、歯を歯ブラシによりブラッシングして歯上の残った歯石層を除去し、ＳＵＴＰ、ポリ（ＳｔＢＰ）　ＮＰ、およびγ－Ｇｌｕ－ＢＰの新しい溶液中で一晩インキュベートした。次いで、歯をＤＤＷにより洗浄し、写真撮影した。図１－３はＳＵＴＰ（図１Ａ－１Ｄ）、ポリ（ＳｔＢＰ）　ＮＰ（図２Ａ－２Ｂ）、およびγ－Ｇｌｕ－ＢＰ（図３Ａ－３Ｂ）溶液を使用した歯石で汚れた歯のクリーニングを示す。

【０１９１】
実施例８
ハラミン　ＮＰのヒトの歯に対する効果
　ヒトの歯上での成熟歯石除去に対するハラミンナノ粒子（表１で提示）およびＳＵＴＰ化合物の効果を研究した。５ｍＬの各水性懸濁液を２０ｍＬバイアルに添加し、歯石を有する歯を各バイアルに添加した。次いで、溶液を１０分間室温で撹拌した。１０分後、柔らかい歯ブラシを使用して歯をブラッシングした、歯の写真を撮った。
【表１】
表１：歯石に対する効果を研究するために使用した懸濁液の内容、濃度およびｐＨ

試料名	濃度	pH	歯番号
DDW	対照	7	3
PMAA-Cl NP（PBS中）- 20 mM	20 mM（9 mg/mL）	6-7	4 図 5B
PMAA-Cl NP（PBS中）- 2 mM	2 mM（0.9 mg/mL）	6-7	2 図 5D
Si-尿素-Cl NP - 7.5 mM（実施例 6において例示）	7.5 mM	6-7	16 図 4B
Si-尿素-Cl NP - 2 mM（実施例 6において例示）	2 mM	6-7	15 図 4D
SUTP - 10 mg/mL（実施例 1において例示）	10 mg/mL	3-4	1 図 1B
SUTP - 1 mg/mL（実施例 1において例示）	1 mg/mL	3-4	10 図 1D

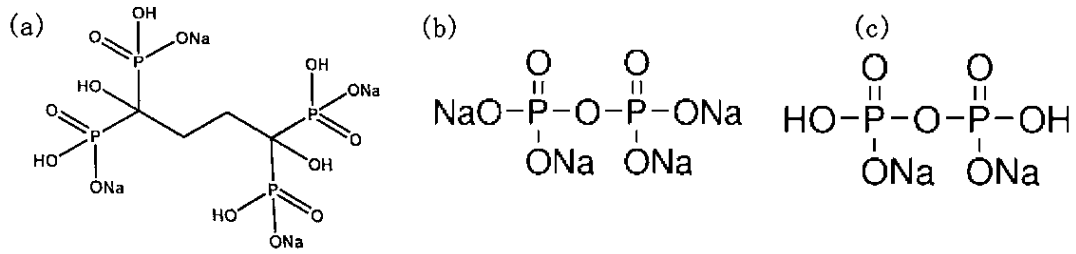
【０１９２】
　歯から歯石を除去するためのＰＭＡＡ－Ｃｌ　ＮＰの活性が図５Ａ－５Ｄに提示される。ＰＭＡＡ－Ｃｌ　ＮＰを用いて２０ｍＭの濃度で処置した歯は、１０分の撹拌およびブラッシング後、完全に清浄であった（図５Ａおよび５Ｂにおいて示される）。ＰＭＡＡ－Ｃｌ　ＮＰを用いて２ｍＭのより低い濃度で処置した歯（図５Ｃおよび５Ｄ）は部分的に清浄であり、歯石を除去する可能性を示した。しかしながら、１ｍＭの濃度のＰＭＡＡ－Ｃｌ　ＮＰは歯石に対して何の効果も示さなかった。
【０１９３】
　歯から歯石を除去することに対するＳｉ－尿素－Ｃｌ　ＮＰの活性を図４Ａ－４Ｄに提示した。図４Ａおよび４ＣはＳｉ－尿素　ＮＰによる治療前の歯を提示する。Ｓｉ－尿素－Ｃｌ　ＮＰを用いて７．５ｍＭの濃度で処置した歯は１０分の撹拌およびブラッシング後完全に清浄であった（図４Ｂ）。２ｍＭのより低い濃度は、歯石に対して有意の効果を示さず、歯はその初期状態のようであった（図４Ｄ）。撹拌時間をより長くすると、より低い濃度をより有効にすることは可能である。
【０１９４】
　歯から歯石を除去するためのＳＵＴＰの活性が図１Ａ－１Ｄにおいて示される。図１Ａ、および１ＣはＳＵＴＰを用いた治療前の歯を提示する。ＳＵＴＰを用いて１０ｍｇ／ｍＬの濃度（ｐＨ３－４）で処置した歯は、１０分の撹拌およびブラッシング後完全に清浄であった（図１Ｂ）。ＳＵＴＰを用いて１ｍｇ／ｍＬのより低い濃度で（ｐＨ３－４およびｐＨ６－７（図１Ｄ、それぞれ）処置した歯は部分的に清浄であり、歯石を除去する有望な可能性を示した。ＤＤＷを使用した場合歯石に対する効果はなかった（陰性対照）。
【０１９５】
実施例９
スクシニルテトラホスホネートおよび２つのタイプの工業用ピロホスフェートのヒトの歯への活性の比較

スクシニルテトラホスホネートおよび２つのタイプの工業用ピロホスフェートの成熟歯石を有するヒトの歯への効果を下記の通り比較した：

【０１９６】

ヒトの歯をＳＵＴＰ（（ａ）下記構造を参照されたい）、ピロリン酸ナトリウム四塩基性（（ｂ）下記構造を参照されたい）およびピロリン酸ナトリウム二塩基性（（ｃ）下記構造を参照されたい）（１ｍｇ／ｍｌ、ｐＨ＝７）を有するＰＢＳの溶液５ｍｌ中で１０分間インキュベートし、振盪させた。次いで、歯を歯ブラシにより２分間ブラッシングした。画像を治療前後に獲得した、図６（ＳＵＴＰを用いて）、図７（ピロリン酸ナトリウム四塩基性を用いて）、および図８（ピロリン酸ナトリウム二塩基性を用いて）。

【化６０】



【０１９７】

図６において示されるように、かなりの成熟歯石がＳＵＴＰにおいて除去された。ピロリン酸ナトリウム四塩基性は成熟歯石を除去しなかった（図７）。ピロリン酸ナトリウム二塩基性もまた、成熟歯石を除去しなかった（図８）。

【０１９８】

加えて、濃度１ｍｇ／ｍｌを有する溶液（図９）を歯磨き後に獲得し、濁った溶液が示されたが、ＳＵＴＰ溶液は、両方の濃度において他のものよりも著しく濁っており、歯から除去された歯石が著しくより多いことが示された。

【０１９９】

発明のある一定の特徴について、本明細書で図示し、記載さしてきたが、多くの改変、置換、変更、および等価物が今や、当業者であれば思い付くであろう。そのため、添付の特許請求の範囲は、発明の真の精神の範囲内に入るそのような改変および変更を全て包含することを意図すると理解されるべきである。

【図面】

【図１Ａ】

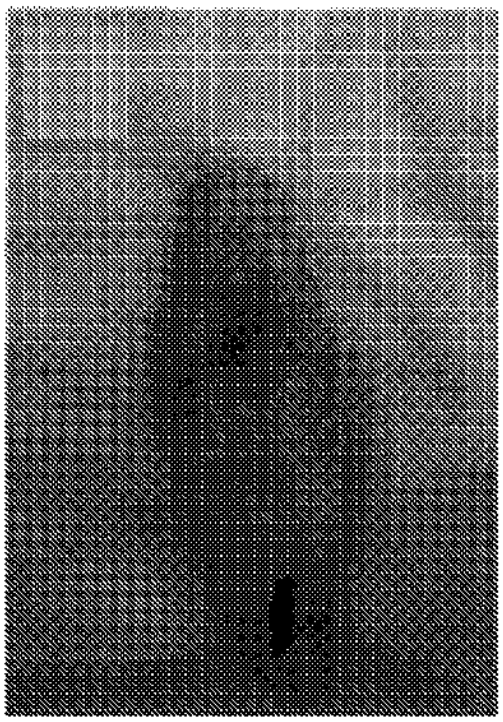


FIGURE 1A

【図１Ｂ】

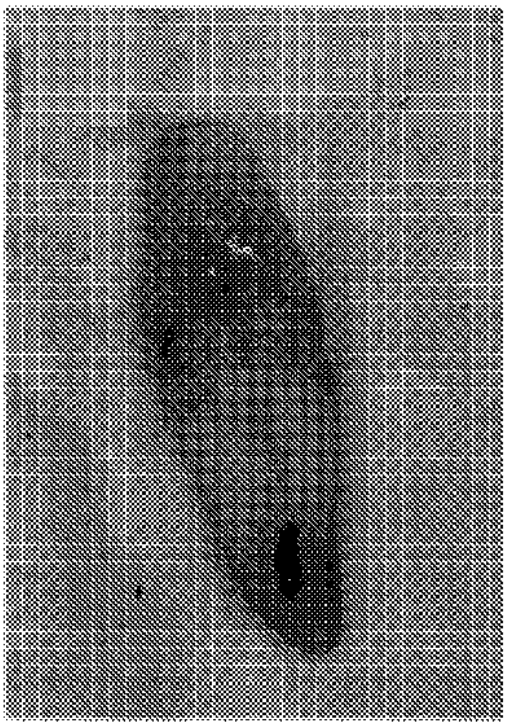


FIGURE 1B

【図１Ｃ】

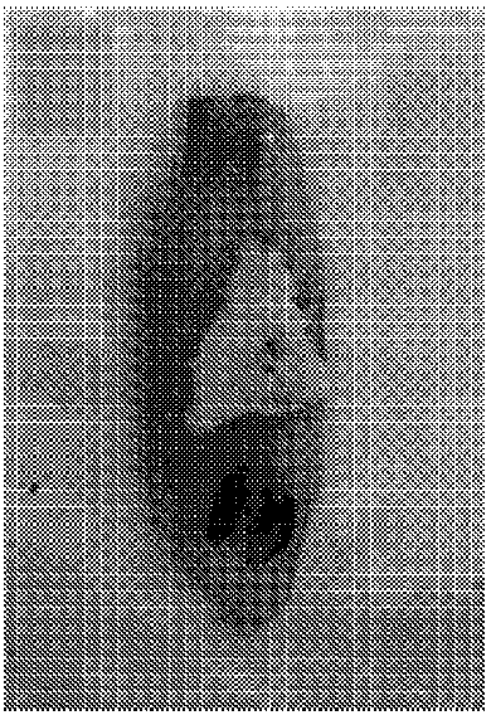


FIGURE 1C

【図１Ｄ】

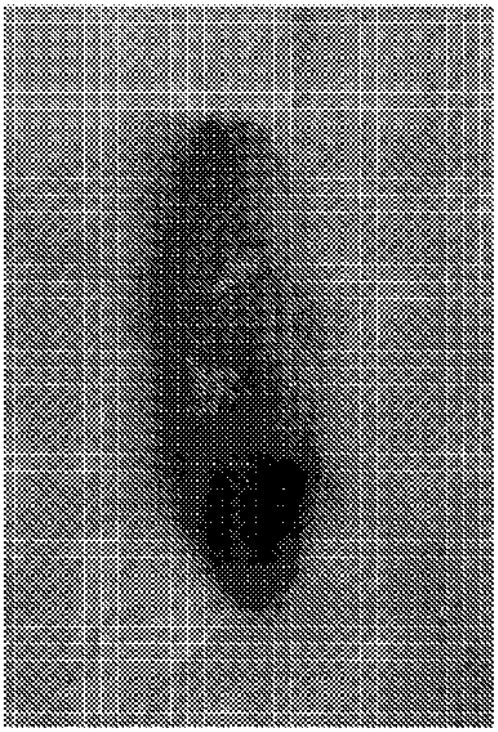


FIGURE 1D

【図２Ａ】

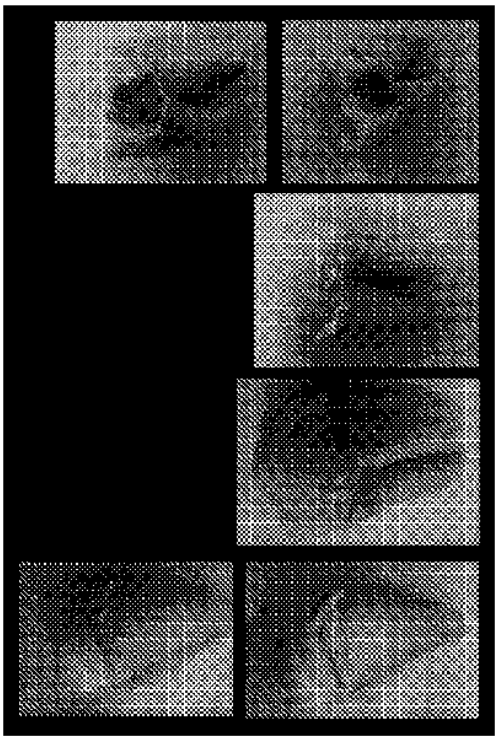


FIGURE 2A

【図２Ｂ】

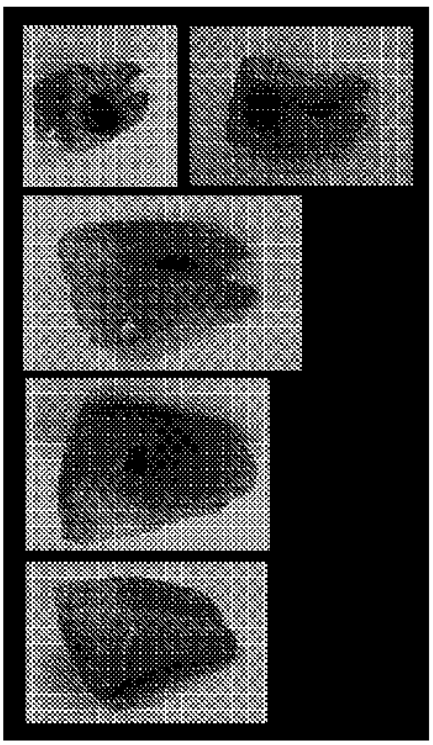


FIGURE 2B

【図３Ａ】

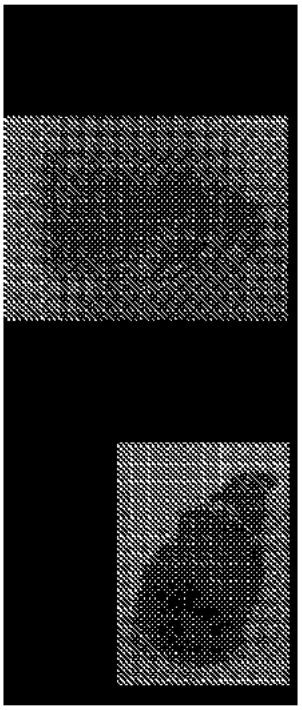


FIGURE 3A

【図３Ｂ】

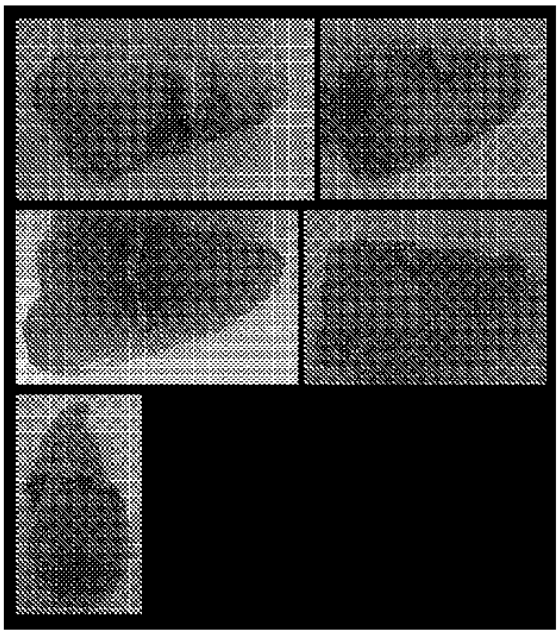


FIGURE 3B

【図４Ａ】

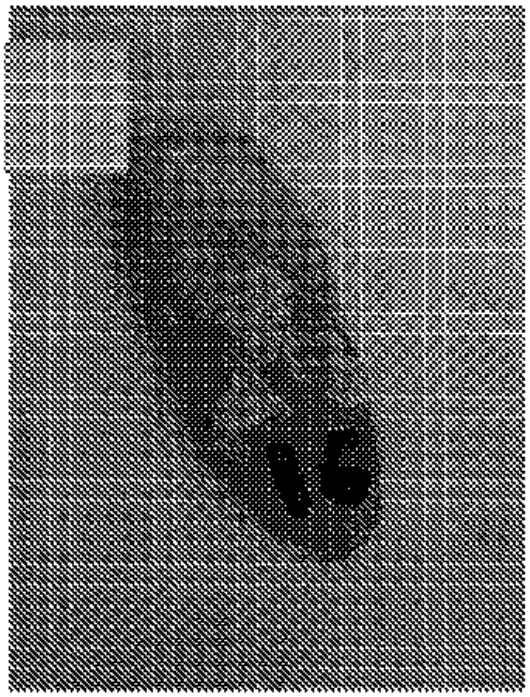


FIGURE 4A

【図４Ｂ】

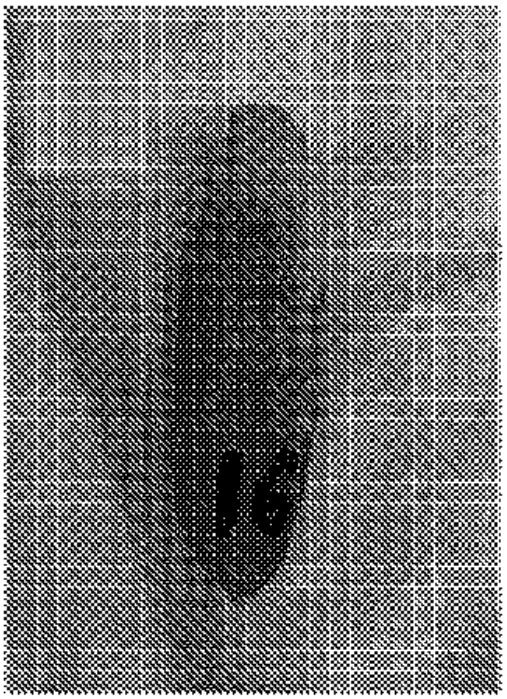


FIGURE 4B

【図４Ｃ】

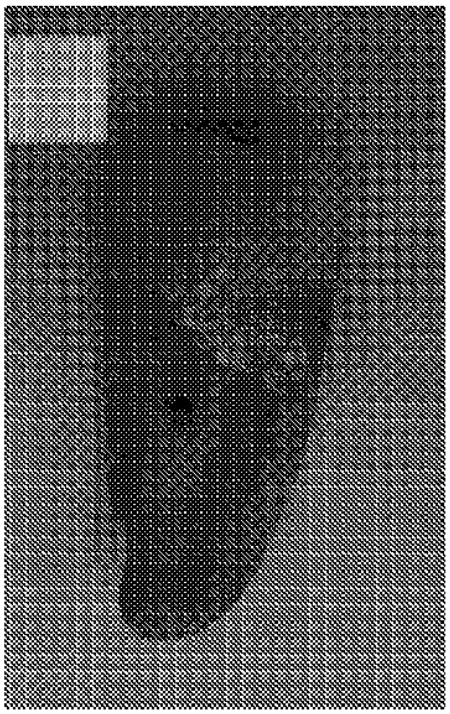


FIGURE 4C

【図４Ｄ】

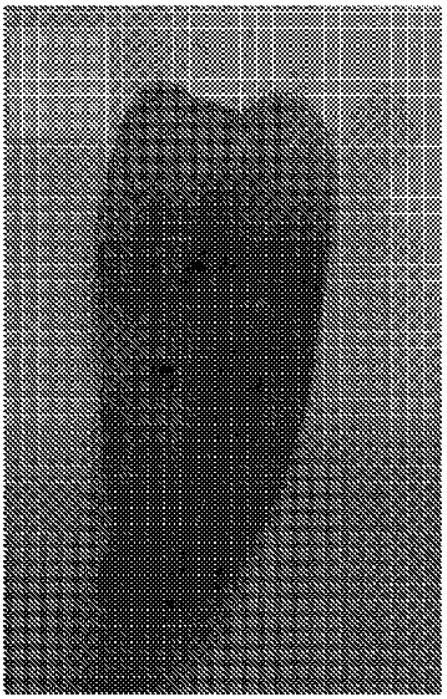


FIGURE 4D

【図５Ａ】

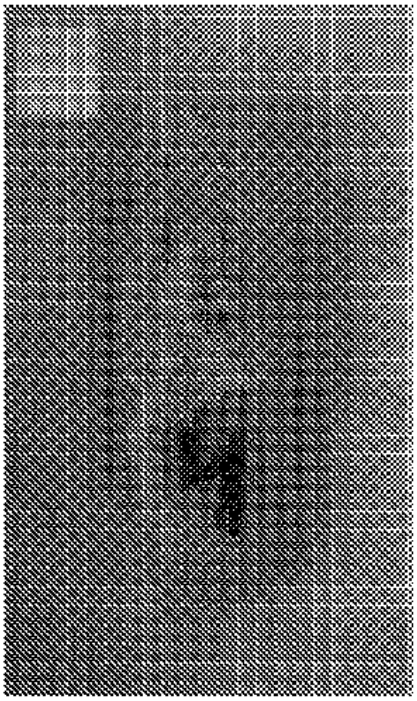


FIGURE 5A

【図５Ｂ】

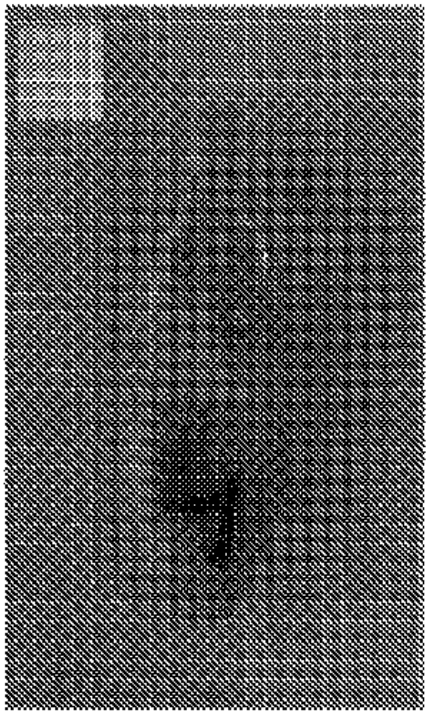


FIGURE 5B

【図５Ｃ】

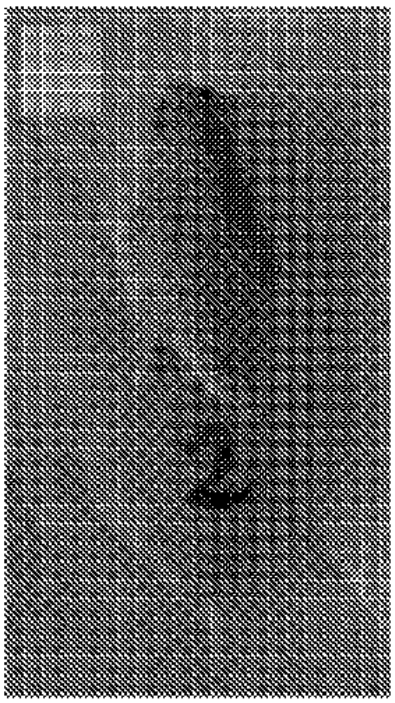


FIGURE 5C

【図５Ｄ】

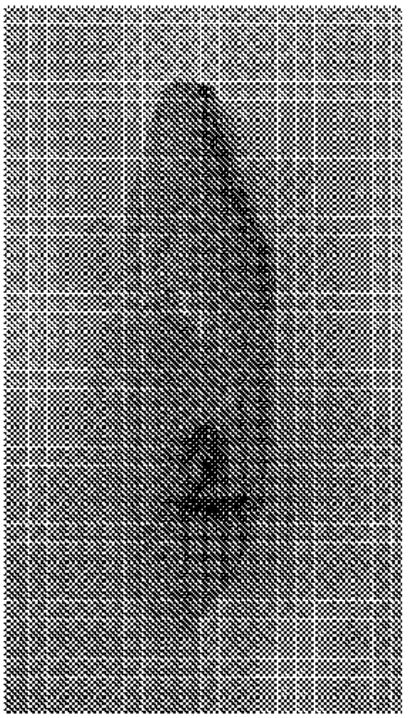
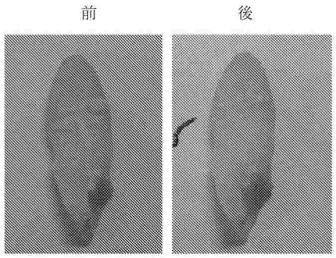
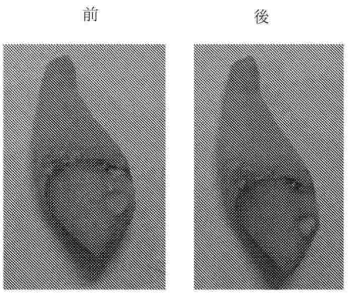


FIGURE 5D

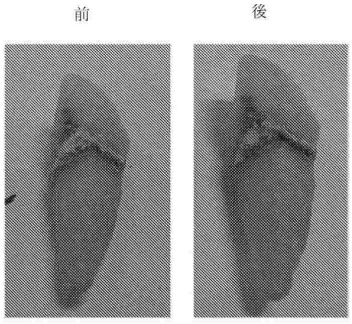
【図６】



【図７】



【図８】



【図９Ａ－９Ｃ】

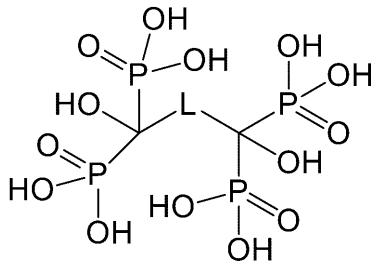


FIGURE 9C

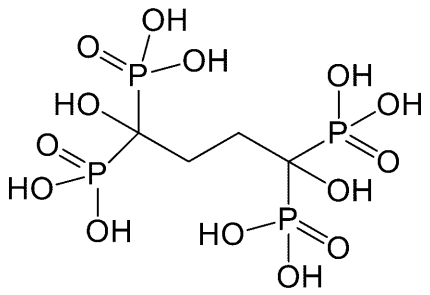
FIGURE 9B

FIGURE 9A

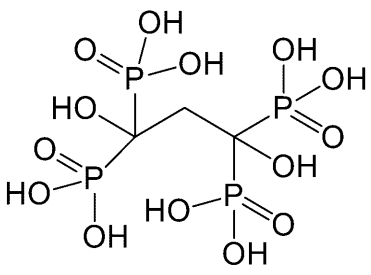
【手続補正書】
【提出日】令和5年10月10日(2023.10.10)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記構造またはその塩により表されるテトラホスホネート化合物であって、
【化１】



式中、
Ｌはアルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖であり；
前記アミノ酸の前記側鎖は炭素に結合され；ならびに
前記アルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖は各々置換され、または非置換である、テトラホスホネート化合物。
【請求項２】
下記構造：（スクシニルテトラホスホネート（ＳＵＴＰ）またはそのアルカリ塩；またはマロン酸テトラホスホネートまたはそのアルカリ塩）により表される、請求項１に記載のテトラホスホネート化合物：
【化２】

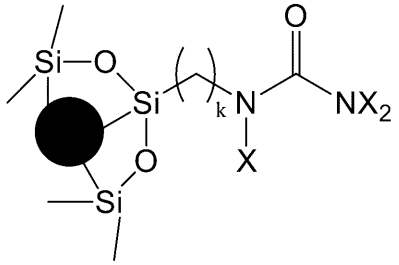


または
【化３】

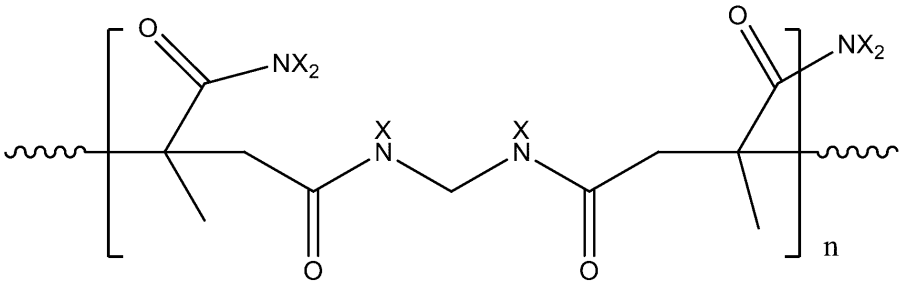


。

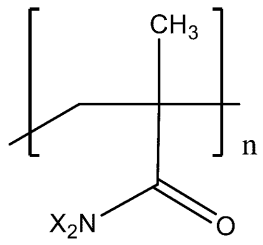
【請求項３】
デンタルケア組成物であって、前記組成物の０．０５重量％－３０重量％の量の請求項１または２に記載の少なくとも１つのテトラホスホネートまたはその塩；および薬学的に許容される担体を含む、デンタルケア組成物。
【請求項４】
前記テトラホスホネートはカプセル化されている、請求項３に記載のデンタルケア組成物。
【請求項５】
前記組成物は、少なくとも１つのＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を前記組成物の０．１重量％－１０重量％の量でさらに含む、請求項３または４に記載のデンタルケア組成物。
【請求項６】
前記Ｎ－ハラミン化合物は、ハロゲン化一級アミン、ハロゲン化二級アミン、ハロゲン化アミドまたはハロゲン化尿素を含む、請求項５に記載のデンタルケア組成物。
【請求項７】
前記Ｎ－ハラミン系粒子は、ナノ粒子またはマイクロ粒子である、請求項５に記載のデンタルケア組成物。
【請求項８】
前記Ｎ－ハラミン系粒子は、下記構造により表されるコア／シェルシリカハラミン－尿素粒子の形態であり：
【化４】



式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｋは１－１０である、請求項５または７に記載のデンタルケア組成物。
【請求項９】
前記Ｎ－ハラミンポリマーは、下記構造により表され：
【化５】

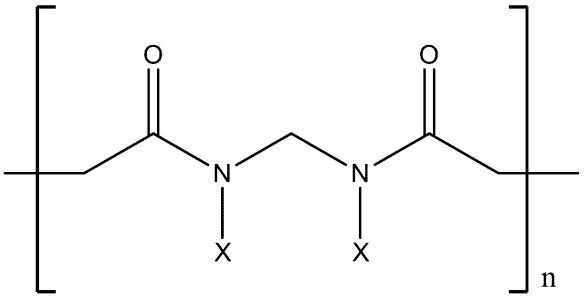


【化６】



または

【化７】



式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｎは２－１００である、請求項５に記載のデンタルケア組成物。

【請求項１０】

前記ハロゲン化物は塩化物である、請求項８または９に記載のデンタルケア組成物。

【請求項１１】

前記Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子はカプセル化されている、請求項５－１０のいずれか一項に記載のデンタルケア組成物。

【請求項１２】

請求項３－１１のいずれか一項に記載の組成物を投与／適用することにより、被験体の歯表面から歯石を除去するための方法。

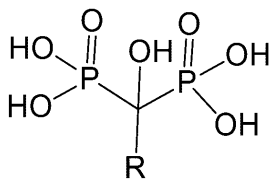
【請求項１３】

前記歯石は成熟歯石である、請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】

組成物の０．０５重量％－３０重量％の量の少なくとも１つのポリホスホネートまたはその塩；および薬学的に許容される担体を含むデンタルケア組成物を投与／適用することにより、被験体の歯表面から成熟歯石を除去するための方法であって、前記ポリホスホネート化合物は式Ｉの構造またはその塩により表され：

【化８】

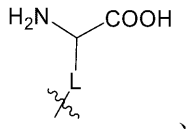


Ｉ；

式中、

Ｒは水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、

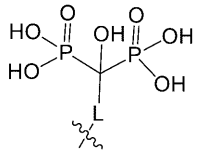
【化９】



、

または

【化１０】



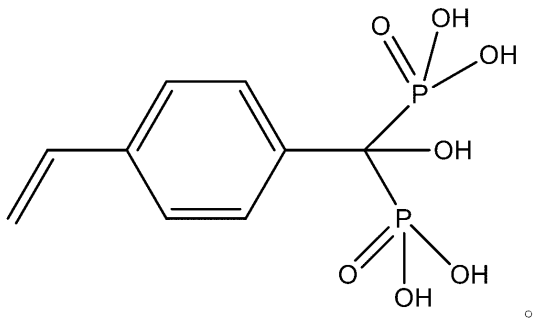
であり；

Ｌはアルキル、アリール、アルキルアリール、アルキニル、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖であり；

前記アミノ酸の前記側鎖は炭素に結合され；ならびに

前記アルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖は各々置換され、または非置換であり、あるいは前記ポリホスホネートは、下記の重合形態である、方法

【化１１】

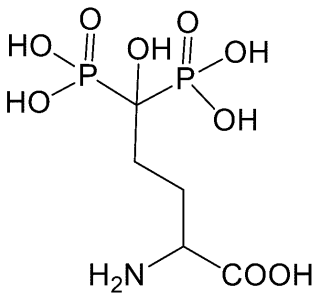


。

【請求項１５】

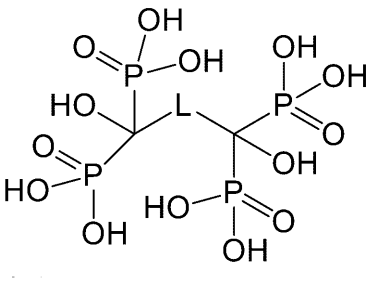
前記ポリホスホネート化合物は下記構造（γ－Ｇｌｕ－ＢＰ）またはその塩により表されるビスホスホネート化合物であり：

【化１２】



あるいは、前記ポリホスホネートは下記構造またはその塩により表されるテトラホスホネート化合物であり

【化１３】



式中、
Ｌはアルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖であり；
前記アミノ酸の前記側鎖は炭素に結合され；ならびに
前記アルキル、アルキルアリール、アルキニル、アリール、アルキルエーテル、アルキルチオエーテル、アルキルアミド、アルキルアミン、またはアミノ側鎖は各々置換され、または非置換である、請求項１４に記載の方法。

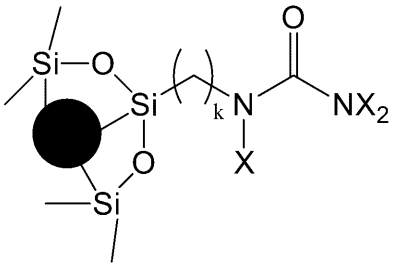
【請求項１６】
前記組成物は、少なくとも１つのＮ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子を前記組成物の０．１重量％－１０重量％の量でさらに含む、請求項１４または１５に記載の方法。

【請求項１７】
前記Ｎ－ハラミン化合物は、ハロゲン化一級アミン、ハロゲン化二級アミン、ハロゲン化アミドまたはハロゲン化尿素を含む、請求項１６に記載の方法。

【請求項１８】
前記Ｎ－ハラミン系粒子は、ナノ粒子またはマイクロ粒子である、請求項１６に記載の方法。

【請求項１９】
前記Ｎ－ハラミン系粒子は、下記構造により表されるコア／シェルシリカハラミン－尿素粒子の形態であり：

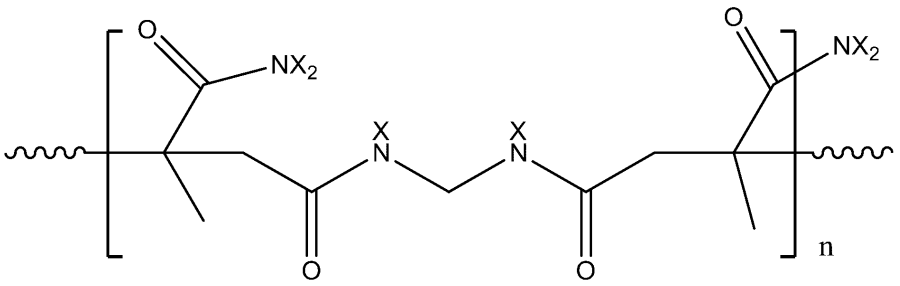
【化１４】



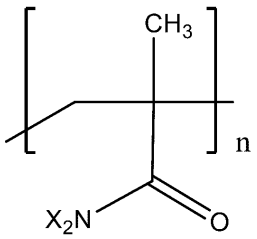
式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｋは１－１０である、請求項１６または１８に記載の方法。

【請求項２０】
前記Ｎ－ハラミンポリマーは、下記構造により表され：

【化１５】

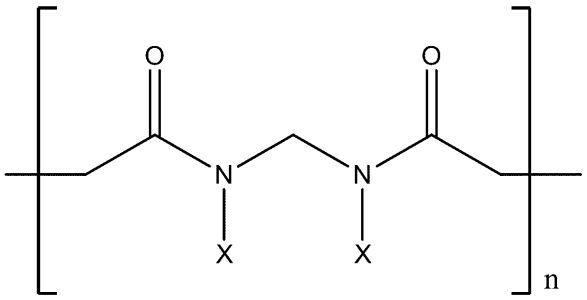


【化１６】



または

【化１７】



式中、Ｘは独立してハロゲン化物であり、ｎは２－１００である、請求項１６に記載の方法。

【請求項２１】

前記ハロゲン化物は塩化物である、請求項１９または２０に記載の方法。

【請求項２２】

前記Ｎ－ハラミン系ポリマーは、ナノ粒子またはマイクロ粒子である、請求項１６または２０に記載の方法。

【請求項２３】

前記ポリホスホネートはカプセル化されている、請求項１４－２２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２４】

前記Ｎ－ハラミン化合物、Ｎ－ハラミン系ポリマー、またはＮ－ハラミン系粒子はカプセル化されている、請求項１６－２３のいずれか一項に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2022/050009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K8/25 A61K8/41 A61K8/55 A61Q11/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, EMBL, FSTA, INSPEC, IBM-TDB, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 341 662 A2 (GOODRICH CO B F [US]) 15 November 1989 (1989-11-15)	1,2,4,36
Y	page 2, line 4 - line 12	1-4,
	page 2, line 41 - line 48	9-11,
	page 3, line 43 - line 55	13-17,
	page 10, line 21 - line 31	27-30,34
A	examples	5-8,12,
	claim 7	37-39

X	WO 95/08979 A1 (PROCTER & GAMBLE [US]) 6 April 1995 (1995-04-06)	1,2,4,36
Y	page 1, line 5 - page 2, line 25	1-4,
	page 3, line 5 - line 11	9-11,
	page 5 - page 6	13-17,
	page 8, line 5 - line 8	27-30,34
A	page 9, line 16 - line 31	5-8,
	page 13, line 1 - line 19	37-39
	claims	

	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] 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	Date of mailing of the international search report
29 July 2022	08/08/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Irwin, Lucy

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2022/050009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	US 3 678 154 A (WIDDER JAMES S ET AL) 18 July 1972 (1972-07-18) column 1, line 60 - line 68 column 2, line 15 - line 61 examples claims	1,2,4,36 1-4, 9-11, 13-17, 27-30,34 5-8, 37-39

X Y A	WO 94/00102 A1 (PROCTER & GAMBLE [US]) 6 January 1994 (1994-01-06) page 1, line 10 - line 32 page 3, line 10 - line 21 page 4 - page 6 claim 1	1,2,4,36 1-4, 9-11, 13-17, 27-30,34 5-8,12, 37-39

X Y A	FR 2 187 276 A1 (NAT PATENT DEVELOP CORP [US]) 18 January 1974 (1974-01-18) Claim 1 and the examples as well as the table at the end of page 11	18-20, 22,26,36 9,10, 13-15, 24-28, 35,36 12,21, 23,31-33

X Y A	FR 2 204 594 A1 (NAT PATENT DEV CORP [US]) 24 May 1974 (1974-05-24) page 1, line 3 - line 13 claim 1	18-20, 22,26,36 9,10, 13-15, 24-28, 35,36 12,21, 23,31-33

X Y A	GB 1 468 144 A (HALSTEAD J) 23 March 1977 (1977-03-23) page 1, line 29 - line 47 page 1, line 89 - page 2, line 50 claims	18-20, 22,26,36 9,10, 13-15, 24-28, 35,36 12,21, 23,31-33

Y   <

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IL2022/050009

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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:

see additional sheet

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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/IL2022/050009

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-8, 37-39(completely); 9-17(partially)

A dental care composition comprising at least one poly-phosphonate or salt thereof, in an amount of 0.05%-30% by weight of said composition; and a pharmaceutically acceptable carrier, for use in removing mature tartar from a tooth surface of a subject.

---

2. claims: 18-36(completely); 9-17(partially)

A dental care composition comprising at least one N-halamine compound, N-halamine based polymer, or N-halamine based particle is in an amount of 0.1%-10% by weight of said composition; and a pharmaceutically acceptable carrier for use in removing tartar from the tooth surface of a subject.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IL2022/050009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0341662 A2	15-11-1989	AU 628817 B2	24-09-1992
		CN 1038933 A	24-01-1990
		EP 0341662 A2	15-11-1989
		JP H0256414 A	26-02-1990
		US 4892724 A	09-01-1990
WO 9508979 A1	06-04-1995	CA 2170490 A1	06-04-1995
		EP 0721323 A1	17-07-1996
		US 5451401 A	19-09-1995
		WO 9508979 A1	06-04-1995
US 3678154 A	18-07-1972	GB 1263934 A	16-02-1972
		US 3678154 A	18-07-1972
WO 9400102 A1	06-01-1994	NONE	
FR 2187276 A1	18-01-1974	AU 5665173 A	12-12-1974
		CA 1025705 A	07-02-1978
		DE 2329728 A1	10-01-1974
		FR 2187276 A1	18-01-1974
		JP S4948846 A	11-05-1974
		JP S5710743 B2	27-02-1982
FR 2204594 A1	24-05-1974	AU 5781573 A	09-01-1975
		CA 1008079 A	05-04-1977
		DE 2342853 A1	09-05-1974
		FR 2204594 A1	24-05-1974
		GB 1423801 A	04-02-1976
		IT 996590 B	10-12-1975
		JP S4975503 A	20-07-1974
GB 1468144 A	23-03-1977	GB 1468144 A	23-03-1977
		JP S5589218 A	05-07-1980
		JP S6019889 B2	18-05-1985
WO 2008090527 A1	31-07-2008	US 2008181857 A1	31-07-2008
		WO 2008090527 A1	31-07-2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*8/81 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/81		
Ａ６１Ｋ	*47/69 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/69		
Ａ６１Ｋ	*31/785 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/785		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．プルロニック

弁理士　岩堀 明代

(74)代理人　100208580

弁理士　三好 玲奈

(74)代理人　100191086

弁理士　高橋 香元

(72)発明者　マルゲル，シュロモ

イスラエル国，７６２１１０８ レホボト，８ ハツァンハニム ストリート

(72)発明者　シュタインメッツ，ハンナ

イスラエル国，４９３１９３８ ペタク チクヴァ，ハダー ガニム，ハラヴ イシャヤフ メショラー １４／１３

(72)発明者　ゲルバー，チェン

イスラエル国，４２５０３６５ ネタニア，４ ベニー ダブリュー．ライヒ ストリート，アパートメント ３１

(72)発明者　ゴールドシュタイン，ヤルデン

イスラエル国，４６５８１１０ ヘルツリア，１４ アーベル ストリート

Ｆターム（参考）　4C076　AA30 AA53 BB22 CC16 CC41 DD29 EE59 FF01

4C083　AB331 AB332 AC891 AC892 AD071 AD072 BB55 CC41 DD14 EE33 EE37

4C086　AA01 AA02 DA34 FA03 FA06 MA01 MA02 MA04 MA37 MA57 NA05 NA14 ZA67 ZC75