

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6093231号
(P6093231)

(45) 発行日 平成29年3月8日 (2017.3.8)

(24) 登録日 平成29年2月17日 (2017.2.17)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	8/41	(2006.01)	A 6 1 K	8/41
A 6 1 K	8/98	(2006.01)	A 6 1 K	8/98
A 6 1 K	8/49	(2006.01)	A 6 1 K	8/49
A 6 1 Q	11/00	(2006.01)	A 6 1 Q	11/00

請求項の数 2 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2013-88628 (P2013-88628)
 (22) 出願日 平成25年4月19日 (2013.4.19)
 (65) 公開番号 特開2014-210743 (P2014-210743A)
 (43) 公開日 平成26年11月13日 (2014.11.13)
 審査請求日 平成28年2月26日 (2016.2.26)

(73) 特許権者 000100539
 アース製薬株式会社
 東京都千代田区神田司町2丁目12番地1
 (74) 代理人 110002000
 特許業務法人栄光特許事務所
 (74) 代理人 100090343
 弁理士 濱田 百合子
 (74) 代理人 100105474
 弁理士 本多 弘徳
 (72) 発明者 定光 慧
 兵庫県赤穂市坂越3218-12 アース
 製薬株式会社研究所内
 (72) 発明者 土居 史人
 兵庫県赤穂市坂越3218-12 アース
 製薬株式会社研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 液体口腔用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

カチオン性殺菌剤とセラックを含有した液体口腔用組成物において、イミダゾリン型両性界面活性剤を配合したことを特徴とする液体口腔用組成物。

【請求項2】

さらにポリオキシエチレンアルキルエーテルを配合したことを特徴とする請求項1記載の液体口腔用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、液体口腔用組成物に関し、詳しくは、カチオン性殺菌剤とセラックによる凝集・沈殿の発生を抑制し、安定性に優れた、高い殺菌効果を発揮する液体口腔用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

従来から、歯を清潔に保ったり、口腔内を健全に保つために、歯磨き剤や洗口剤などが用いられている。さらに最近では、歯磨き剤や洗口剤において、このような健康、衛生面に限らず、より多くの機能をもつことが期待されており、そのための手段が種々検討されている。

その中の1つにセラックを利用したものが挙げられ、例えば、歯に光沢を与えることを

目的として、セラックを含有させた歯磨き剤（例えば、特許文献 1 参照。）や、カチオン系殺菌剤と共にセラックを配合することで、殺菌剤の歯表面への吸着を高めた液体口腔用組成物（例えば、特許文献 2 参照。）などが知られている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】特開平 8 - 3 1 0 9 2 9 号公報

【特許文献 2】特開平 1 1 - 1 1 6 4 5 2 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0004】

上記のようにセラックは、歯に光沢を与えたり、殺菌剤の歯表面への吸着を高めるなど、口腔用途において期待される成分であるが、水溶液中での安定性に乏しく、またカチオン性殺菌剤と共に用いると凝集・沈殿が発生しやすくなるという問題があった。

このような問題を解消するには、溶解剤や可溶化剤を増やすことが考えられるが、カチオン性殺菌剤の活性や歯への吸着性を低下させる恐れがあり、また香味に悪影響を与えるなどの問題があり有効な手段とは言えない。

そのためカチオン系殺菌剤と共にセラックを配合した液体口腔用組成物においては、さらなる効果を期待して、各成分を増量させることが難しく、上記問題を解消するための有効な手段が求められている。

20

【0005】

そこで本発明の目的は、カチオン性殺菌剤とセラックによる凝集・沈殿の発生を抑制し、安定性に優れた、口腔内細菌に対して高い殺菌効果を発揮することができる、液体口腔用組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、イミダゾリン型両性界面活性剤を液体口腔用組成物に配合することにより、上記課題を解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

30

すなわち本発明は、以下の（１）～（２）によって達成されるものである。

（１）カチオン性殺菌剤とセラックを含有した液体口腔用組成物において、イミダゾリン型両性界面活性剤を配合したことを特徴とする液体口腔用組成物。

（２）さらにポリオキシエチレンアルキルエーテルを配合したことを特徴とする前記（１）に記載の液体口腔用組成物。

【発明の効果】

【0008】

本発明の液体口腔用組成物は、イミダゾリン型両性界面活性剤の存在により、組成物中のカチオン性殺菌剤とセラックによる凝集・沈殿の発生を抑制し、保存時の安定性に優れたものである。そのため各成分の配合量を増やすことが可能となり、さらに口腔内細菌に対して高い殺菌効果を発揮することができる。また香味へ悪影響をおよぼすこともない。

40

【発明を実施するための形態】

【0009】

以下、本発明をさらに詳細に説明する。

本発明の液体口腔用組成物は、カチオン性殺菌剤とセラックを含有し、イミダゾリン型両性界面活性剤を配合したものである。イミダゾリン型両性界面活性剤は、低濃度の存在で、組成物中のカチオン性殺菌剤とセラックによる凝集・沈殿の発生を抑制し、保存時に優れた安定性をもたらすことができるので、各成分の配合量を増やすことが可能となり、またカチオン性殺菌剤の活性や歯面への吸着性を低下させることがなく、口腔内細菌に対して高い殺菌効果を発揮することができるものである。

50

【 0 0 1 0 】

< カチオン性殺菌剤 >

本発明で使用するカチオン性殺菌剤としては、例えば、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジンなどが挙げられ、1種または2種以上を用いることができる。これらの中でも、口腔内細菌に対する殺菌効果に優れ、セラックによる歯表面への吸着性が高いことから、塩化セチルピリジニウムが好ましい。

【 0 0 1 1 】

上記カチオン性殺菌剤は、液体口腔用組成物の全量に対して、例えば、0.005～0.1質量/容量%（以下「w/v%」とも言う）となるように含有させればよい。この範囲とすれば、口腔内細菌に対して十分な殺菌効果が発揮されるとともに、使用時における苦味や渋味を抑えることができる。

10

【 0 0 1 2 】

< セラック >

本発明で使用するセラックは、日本薬局方などに記載されているラックカイガラムシの体を覆っている分泌物を精製して得られる樹脂状の物質であって、精製セラックや漂白をおこなった白セラックを用いることができる。

【 0 0 1 3 】

セラックは、液体口腔用組成物の全量に対して、例えば、0.1～0.5w/v%となるように含有させればよい。この範囲とすれば、カチオン性殺菌剤の歯表面への吸着を高め、さらにコーティング作用により歯面を酸から保護することができる。また使用時における苦味を抑えることができる。

20

【 0 0 1 4 】

< イミダゾリン型両性界面活性剤 >

本発明で使用するイミダゾリン型両性界面活性剤としては、例えば、2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、N-ラウロイル-N'-カルボキシメチル-N'-ヒドロキシエチルエチレンジアミンナトリウム、N-ヤシ油脂脂肪酸アシル-N'-カルボキシエチル-N'-ヒドロキシエチルエチレンジアミンナトリウム等が挙げられ、1種または2種以上を用いることができる。これらの中でも、カチオン性殺菌剤とセラックによる凝集・沈殿の発生を抑制し、保存時の安定性に優れることから、2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタインが好ましい。イミダゾリン型両性界面活性剤は商業的に入手可能であり、例えば、2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタインとしてニッサンアノンGLM-R-LV（日油株式会社製）やNICKOLAM-101（日光ケミカルズ株式会社製）等が挙げられる。

30

【 0 0 1 5 】

イミダゾリン型両性界面活性剤は、液体口腔用組成物の全量に対して、例えば、0.05～1.0w/v%となるように配合すればよく、0.05～0.5w/v%となるように配合するのが好ましい。この範囲とすれば、カチオン性殺菌剤とセラックによる凝集・沈殿の発生を抑制し、保存時の安定性に優れる。また、さらに高い殺菌効果を発揮することができ、使用時における苦味を抑えることができる。

40

【 0 0 1 6 】

< 液体口腔用組成物の調製方法 >

本発明の液体口腔用組成物は、所望の成分を選択して調製することができるが、セラックが水に対して難溶性であることから、以下の方法により調製することが好ましい。例えば、セラックをエタノールなどのアルコールに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液などを加え強アルカリとする。ただしこのままでは口腔内に適用するには刺激が強いことから、リン酸ナトリウムなどで中性から弱アルカリ、例えばpHが7.0～9.0程度に戻すことが適当である。また、アルコールを用いず、直接強アルカリ水溶液にセラックを加えてもよいが、この場合、溶解に時間がかかるが同様のものを得ることができる。

50

【0017】

本発明の液体口腔用組成物は、水を主体とした溶媒とすることが口腔内に適用する上から好ましく、水よりも少ない量においてはアルコールなどの他の溶媒を含んでもよい。例えば、溶媒中に含まれるアルコールの量としては、0～30容量%が挙げられる。また、溶媒中に含まれる水の量としては、例えば、50～90容量%が挙げられる。

【0018】

<その他の成分>

本発明の液体口腔用組成物には、発明の効果を損なわない限り、口腔内に適用できる各種成分を配合することができる。

例えば、精製水、イオン水などの水；エタノールなどのアルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ソルビットなどの湿潤剤；ラウリル硫酸ナトリウムなどの発泡剤；ステビアサイド、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、サッカリンナトリウムなどの甘味料；トリクロサン、イソプロピルメチルフェノールなどの殺菌剤；プロテアーゼなどの酵素；フッ化ナトリウム、フルオロリン酸塩、フルオロホウ酸塩などのフッ素イオン源；リン酸カルシウム、ハイドロキシアパタイトなどのリン酸イオン源；パラヒドロキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウムなどの防腐剤；ペパーミント油、ハッカ油、メントール、カルバクロール、ユーカリオイル、オイゲノール、アネトール、シネオール、ヒノキチオールなどの精油成分；オウバクエキス、トウキエキスなどの生薬；青色1号、黄色4号、赤色102号、緑色201号などの色素、各種香料などが挙げられる。

その他に、塩化リゾチーム、デキストラナーゼ、ムタナーゼ、グリチルリチン酸塩およびその誘導体、グリチルレチン酸塩およびその誘導体、アズレン、アズレンスルホン酸、ジヒドロコレステロール、エビジヒドロコレステリン、アラントイン、アラントインクロルヒドロキシアリミニウム、塩化ナトリウム、酢酸d1- α -トコフェロール、ニコチン酸d1- α -トコフェロール、イブシロンアミノカプロン酸、トラネキサム酸、ポリリン酸塩、チモール、銅クロロフィリンナトリウム、ビタミン、アミノ酸などが挙げられる。

【0019】

また本発明の液体口腔用組成物は、発明の効果を損なわない限り、イミダゾリン型両性界面活性剤以外の界面活性剤を用いることができる。

例えば、ポリオキシエチレン(POE)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン(POE・POP)ブロックポリマー、POE・POPアルキルエーテル、POEアルキルエーテル、POEアルキルフェニルエーテル、POE脂肪酸エステル、POE高級アルコールエーテル、POE・POP脂肪酸エステル、POEソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤；ラウリル硫酸ナトリウム、ミリスチル硫酸ナトリウム、POEアルキルエーテル硫酸塩、ラウロイルサルコシンナトリウム、ミリスチルサルコシンナトリウム、アルキルエーテルカルボン酸塩、アルキルリン酸塩、POEアルキルエーテルリン酸塩、N-アシルタウリン塩、POEアルキルエーテルリン酸又はリン酸塩、スルホン酸塩等のアニオン性界面活性剤；塩化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化ジアルキルジメチルアンモニウム、ポリオキシエチレンアルキルアミン・脂肪酸アミド等のカチオン性界面活性剤等が挙げられる。

【0020】

これらの中でも、POEアルキルエーテルは、本発明の効果を損なうことなく、凝集・沈殿の発生を抑制し、優れた安定性を得ることができ、しかも高い殺菌効果を発揮することができる。POEアルキルエーテルの中でも、POEセチルエーテルが好ましい。

POEアルキルエーテルを用いる場合には、液体口腔用組成物の全量に対して、例えば0.1～0.2w/v%となるように含有するのが好ましく、イミダゾリン型両性界面活性剤1に対して0.8～3.3の配合比となるように用いるのが好ましい。

【0021】

本発明の液体口腔用組成物は、洗口剤や口中清涼剤などとして口腔内に適量を含み洗口することで使用できる。またリン酸水素カルシウム、水酸化アルミニウム、無水ケイ酸、

炭酸カルシウムなどの研磨剤を必要に応じて配合したものを含めて液体歯磨き剤として使用することもできる。

【実施例】

【0022】

以下、本発明を実施例および比較例によりさらに説明するが、本発明は下記例に制限されるものではない。

【0023】

<試験例1：カチオン性殺菌剤存在下におけるセラックの安定性試験1>

下記表1および表2の配合処方に従い、各種成分を混合し、各種液体口腔用組成物1～20を調製した。まず、エタノール中にセラックと香料、界面活性剤を溶解し、水酸化ナトリウム水溶液を加えて混合液1とする。同様に精製水中にその他の成分を溶解し、混合液2とする。pHが急激に低下しないように混合液1に混合液2を徐々に混合し、組成物を調製した。得られた各種液体口腔用組成物の調製直後と恒温槽で50、7日間保存後の外観とを目視にて確認した。結果を表2に併せて示す。なお、表2において、凝集物（濁り）が発生しなかったものを「○」と評価し、凝集物（濁り）が発生したものを「×」と評価した。

【0024】

【表1】

表1

成分名	配合量
塩化セチルピリジニウム（CPC）	0.05g
グリチルリチン酸ジカリウム	0.02g
濃グリセリン	10.0g
表2に記載の界面活性剤	表2に記載の量
水酸化ナトリウム	適量
炭酸水素ナトリウム	0.5g
セラック	0.2g
キシリトール	1.0g
香料	0.1g
エタノール	10.0mL
精製水	残量
合計	100ml

【0025】

【表 2】

表 2

No.	界面活性剤の種類	界面活性剤	配合量 (g)	外観評価	
				調製直後	50℃ 7日後
1	両性界面活性剤 (イミダゾリン型)	2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシ エチルイミダゾリニウムベタイン	0.2	○	○
2			1	○	○
3	陰イオン性界面活性剤	ラウロイルメチルタウリンナトリウム	0.2	○	○
4			1	○	○
5		ステアロイルメチルタウリンナトリウム	0.2	×	×
6			1	×	×
7		オレイン酸ナトリウム	0.2	×	×
8			1	×	×
9		ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸 トリエタノールアミン	0.2	×	×
10			1	○	×
11	非イオン性界面活性剤	ポリオキシエチレンポリオキシ プロピレングリコール	0.2	×	×
12			1	○	×
13		ショ糖ステアリン酸エステル	0.2	×	×
14			1	×	×
15		ラウリン酸ポリグリセリル	0.2	×	×
16			1	×	×
17		ポリエチレングリコール 400	0.2	×	×
18			1	×	×
19	両性界面活性剤 (アミドプロピルベタイン型)	ヤシ油脂肪酸アミドプロピルベタイン	0.2	×	×
20			1	×	×

10

20

【0026】

表 2 の結果から、2 - アルキル - N - カルボキシメチル - N - ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタインを含有した組成物 1、2、ラウロイルメチルタウリンナトリウムを含有した組成物 3、4 が凝集、沈殿の発生がなく、安定性に優れることが確認された。

【0027】

< 試験例 2 : カチオン性殺菌剤の歯面吸着性評価試験 >

試験例 1 において安定性に優れていた 2 - アルキル - N - カルボキシメチル - N - ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、およびラウロイルメチルタウリンナトリウムを用い、塩化セチルピリジニウム（以下、「CPC」ともいう）の歯面吸着性を評価した。

30

下記表 3 の配合処方に従い、試験例 1 と同様に各種成分を混合し、液体口腔用組成物（実施例 1、比較例 1）を調製した。得られた実施例 1 および比較例 1 を下記試験に供し、塩化セチルピリジニウム（CPC）吸着率を求めた。

【0028】

〔CPC 吸着率の測定〕

歯のエナメル質の構成成分であるハイドロキシアパタイトの粉末を、CPC の歯面吸着モデルとして用いた。ハイドロキシアパタイト粉末 200mg を、50ml の遠心管に秤取りし、各種液体口腔用組成物 10ml を加え、30 秒間攪拌した。その後、遠心分離（3000rpm × 10 分間）を行い、上清と沈殿に分け、上清の CPC 濃度を HPLC にて測定した。

40

また、別に処理前の各種液体口腔用組成物中の CPC 濃度を測定し、それらの結果から、下記式により、ハイドロキシアパタイトへの CPC 吸着率を求めた。結果を表 3 に併せて示す。

【0029】

$$\text{CPC 吸着率}(\%) = \{ (\text{液体口腔用組成物中の CPC 含量} - \text{遠心分離後の上清中の CPC 含量}) / (\text{液体口腔用組成物中の CPC 含量}) \} \times 100$$

【0030】

【表 3】

表 3

成分名	配合量	
	実施例 1	比較例 1
塩化セチルピリジニウム	0.05g	0.05g
グリチルリチン酸ジカリウム	0.02g	0.02g
濃グリセリン	10.0g	10.0g
2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシ エチルイミダゾリニウムベタイン	0.2g	—
ラウロイルメチルタウリンナトリウム	—	0.2g
水酸化ナトリウム	適量	適量
炭酸水素ナトリウム	0.5g	0.5g
セラック	0.2g	0.2g
キシリトール	1.0g	1.0g
香料	0.1g	0.1g
エタノール	10.0mL	10.0mL
精製水	残量	残量
合計	100ml	100ml
CPC吸着率 (%)	21.8	15.3

10

20

【0031】

< 試験例 3：カチオン性殺菌剤の殺菌力評価試験 1 >

試験例 2 で調製した実施例 1 および比較例 1 を用い、下記の試験方法に従い、試験菌液の死滅率を測定することで殺菌力を評価した。

【0032】

〔殺菌力の評価〕

30

S. Mutans MT8148R 株を SCDLP 液体培地（日本製薬株式会社製）中で飽和状態（OD600 = 0.9 ~ 1.0）となるまで培養（37℃、好気条件）を行い、試験菌液とした。各種液体口腔用組成物と試験菌液を等量ずつ混合、静置した後、0.1 mL を分取して SCDLP 液体培地 10 mL と混合し、30 秒間攪拌後、10 分間静置した。SCDLP 液体培地にて適宜希釈（1 ~ 10⁴ 倍）を行い、直ちに 0.1 mL を SCDLP 寒天培地（寒天 1.5%、日本製薬株式会社製）に接種培養した。培養条件としては、37℃ 48 時間（好気条件下）とした。培養後、増殖の認められたコロニーをカウントし、菌液 1 mL あたりの生残菌数（CFU）を算出した。生理食塩水と混和した際の生残菌数をコントロールとし、それぞれの組成物での死滅率を算出した。

【0033】

40

死滅率は以下の式で算出した。

死滅率 (%) = 100 - (組成物での生残菌数 / 生理食塩水での生残菌数 × 100)

結果を表 4 に示す。

【0034】

【表 4】

表 4

	実施例 1	比較例 1
死滅率 (%)	97	71

【 0 0 3 5 】

表 3 および表 4 の結果から、イミダゾリン型両性界面活性剤を含有してなる実施例 1 は、ハイドロキシアパタイトへの C P C 吸着率および口腔内細菌に対する死滅率のいずれも比較例 1 に比べて高かった。このことから、イミダゾリン型界面活性剤は、カチオン性殺菌剤の歯面への吸着性を低下させることなく、口腔内細菌に対して高い殺菌効果を有することがわかった。

10

【 0 0 3 6 】

< 試験例 4 : カチオン性殺菌剤存在下におけるセラックの安定性試験 2 >

2 - アルキル - N - カルボキシメチル - N - ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタインと他の界面活性剤とを併用することによる組成物の安定性試験を行った。

下記表 5 の配合処方に従い、試験例 1 と同様に各種成分を混合し、液体口腔用組成物（実施例 2 ~ 7）を調製した。得られた実施例 2 ~ 7 について、試験例 1 と同様の方法により、経時安定性試験を行った。結果を表 5 に併せて示す。

20

【 0 0 3 7 】

【表 5】

表 5

成分名	配合量					
	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7
塩化セチルピリジニウム	0.05g					
グリチルリチン酸ジカリウム	0.02g					
濃グリセリン	10.0g					
2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン	0.06g	0.09g	0.09g	0.12g	0.12g	0.12g
ポリオキシエチレンセチルエーテル	0.2g	0.15g	0.2g	0.1g	0.15g	0.2g
水酸化ナトリウム	適量					
炭酸水素ナトリウム	0.5g					
セラック	0.2g					
キシリトール	1.0g					
香料	0.1g					
エタノール	10.0mL					
精製水	残量					
合計	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
外観評価	調製直後	○	○	○	○	○
	50℃、7日後	○	○	○	○	○

30

40

【 0 0 3 8 】

< 試験例 5 : カチオン性殺菌剤の殺菌力評価試験 2 >

試験例 4 で調製した実施例 2、3 を用い、試験例 3 と同様の方法により、塩化セチルピリジニウム（C P C）の殺菌力を評価した。結果を表 6 に示す。

【 0 0 3 9 】

【表 6】

表 6

	実施例 2	実施例 3
死滅率 (%)	99.9以上	99.9以上

【 0 0 4 0 】

表 5 および表 6 の結果から、イミダゾリン型両性界面活性剤と P O E セチルエーテルのような P O E アルキルエーテルとを併用した場合には、カチオン性殺菌剤とセラックによる凝集、沈殿を抑制し、優れた安定性と口腔内細菌に対する高い殺菌効果を維持できることがわかった。

フロントページの続き

審査官 松元 麻紀子

- (56)参考文献 特開 2 0 0 2 - 3 7 0 9 5 6 (J P , A)
特開 2 0 0 7 - 3 2 6 8 3 1 (J P , A)
特開 2 0 1 1 - 1 4 0 4 5 4 (J P , A)
特開 2 0 0 1 - 2 3 3 7 5 0 (J P , A)
特開 2 0 1 0 - 0 4 7 4 9 4 (J P , A)
特開 2 0 1 2 - 0 5 6 8 6 8 (J P , A)
特開 2 0 1 3 - 0 6 7 5 6 8 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 7 / 0 6 6 4 9 7 (WO , A 1)
特開 2 0 0 7 - 1 4 5 7 4 0 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
- | | |
|---------|-----------|
| A 6 1 K | 8 / 4 1 |
| A 6 1 K | 8 / 4 9 |
| A 6 1 K | 8 / 9 8 |
| A 6 1 Q | 1 1 / 0 0 |