

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6574785号
(P6574785)

(45) 発行日 令和1年9月11日 (2019.9.11)

(24) 登録日 令和1年8月23日 (2019.8.23)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08
B 0 1 F 3/04 (2006.01)	B 0 1 F 3/04
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04

請求項の数 5 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2016-561881 (P2016-561881)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月24日 (2015.11.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2015/082879
 (87) 国際公開番号 W02016/084780
 (87) 国際公開日 平成28年6月2日 (2016.6.2)
 審査請求日 平成29年12月28日 (2017.12.28)
 (31) 優先権主張番号 特願2014-237241 (P2014-237241)
 (32) 優先日 平成26年11月24日 (2014.11.24)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

(73) 特許権者 397010446
 有限会社中島工業
 岐阜県岐阜市日野東6丁目2番8号
 (73) 特許権者 510108858
 国立研究開発法人国立長寿医療研究センタ
 ー
 愛知県大府市森岡町七丁目4番30番地
 (74) 代理人 100078190
 弁理士 中島 三千雄
 (74) 代理人 100115174
 弁理士 中島 正博
 (72) 発明者 中島 洋司
 岐阜県岐阜市日野東6丁目2番8号 有
 限会社中島工業内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 患部浸透亢進性薬剤組成物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患部に浸透せしめられる薬剤、又は該薬剤を含有する液状若しくはゲル状の予備組成物を準備する工程と、

筒状の外周面に設けた気体透過面に、高分子樹脂フィルムにクレーズを生成してなる通気性フィルムを配して、該通気性フィルムによる気体透過量の制御下において、所定の加圧気体が放出せしめられるようにした筒状の気体透過部材と、該筒状の気体透過部材の筒内に加圧状態の気体を供給する送気手段と、該筒状の気体透過部材の外周径より大きな内周径を有する、端部を開放状態にして、流出口を構成してなる筒状ケーシングと、該筒状ケーシング内に該筒状の気体透過部材を収容、配置することによって形成される間隙にて与えられる流体流路に、所定の流体を流通せしめる流通手段とを含んで構成され、該流体流路を流通せしめられる流体によって、前記気体透過部材の気体透過面から放出される気体にて形成される気泡が、その形成初期段階において剪断されて、微細化されることにより、10 nm ~ 800 nm となるナノサイズの気泡径を有する超微細気泡が生成せしめられて、前記流体中に導入され、ナノバブル含有流体が形成されるようにした超微細気泡発生装置を用いて、前記筒状ケーシングの流出口から流出せしめられるナノバブル含有流体を、再度、該超微細気泡発生装置内に導入して、前記気体透過部材を通じて生成せしめられるナノバブルを含有させる操作を繰り返し行うことによって、前記ナノバブル含有流体におけるナノバブル含有量を高めることにより、目的とするナノバブル濃度を有するナノバブル含有流体を準備する工程と、

10

20

かかる準備された、ナノバブル含有流体と、前記薬剤、又は前記薬剤を含む液状若しくはゲル状の予備組成物とを混合して、前記超微細気泡が $1 \times 10^6 \sim 2 \times 10^8$ 個 / ml の割合において分散、含有せしめられてなる薬剤組成物を得る工程と、
を含むことを特徴とする患部浸透亢進性薬剤組成物の製造方法。

【請求項 2】

前記超微細気泡が、ナノサイズの気泡径とすることによって、表面張力による高い内圧が付与され且つマイナスに帯電せしめられていることを特徴とする請求項 1 に記載の患部浸透亢進性薬剤組成物の製造方法。

【請求項 3】

前記超微細気泡が、 $10 \text{ nm} \sim 500 \text{ nm}$ の範囲の気泡径を有している請求項 1 又は請求項 2 に記載の患部浸透亢進性薬剤組成物の製造方法。

10

【請求項 4】

前記超微細気泡が、前記薬剤組成物中に、 $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ 個 / ml の割合において分散、含有せしめられている請求項 1 乃至請求項 3 の何れか 1 項に記載の患部浸透亢進性薬剤組成物の製造方法。

【請求項 5】

前記薬剤組成物が、前記超微細気泡による浸透亢進作用を利用して、前記薬剤が虫歯等の患部における標的深層部に至るまで浸透せしめられる医療用薬剤組成物である請求項 1 乃至請求項 4 の何れか 1 項に記載の患部浸透亢進性薬剤組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、患部浸透亢進性薬剤組成物に係り、特に、ナノサイズの超微細な気泡の優れた浸透亢進作用を利用して、標的となる患部に薬剤を有利に浸透させ得る薬剤組成物と、それを用いた施薬技術に関するものである。

ここで、本発明に係る「患部浸透亢進性薬剤組成物」の形態としては、カプセル剤、液剤、シロップ剤、塗布薬、点眼薬、座薬、吸入薬、注射薬、輸薬等、公知の各種の薬剤態様が対象とされるものであって、例えば、そのような形態の薬剤組成物を、従来からの医療用器具により標的となる患部に導入することで、目的とする薬剤を患部の狭隙間に至るまで有利に浸透させ得るようにした、医療用薬剤の施薬技術と、その利用を明らかにするものである。

30

また、本発明は、医療全般に適用されるものであり、例えば、歯科治療にあつては、薬剤組成物を、歯科治療用シリンジ、歯科治療用プレート等の歯科治療用器具を用いて、標的となる根尖病巣、う蝕部等に導入することで、目的とする薬剤を患部の狭隙間に至るまで効果的に浸透させ得る歯科治療用薬剤組成物を提供するものである。

【背景技術】

【0002】

本発明者等は、本発明の対象とする、微細気泡を用いた患部浸透亢進性薬剤組成物に係る先行技術を得るべく、医療分野の各種の技術文献を探索したが、本発明に直接に関連する先行技術は何等見出せず、従来の薬剤の患部浸透亢進対策は、例えば、超音波を用いた医療技術が見出されるに過ぎないものであるところから、以下においては、本発明に係る背景技術を、歯科治療の実情に即して述べることとする。

40

【0003】

まず、歯科治療において、う蝕は、歯周病と並び、歯科の二大疾患の一つであり、歯を失う原因の半分はう蝕である。そして、このう蝕は、風邪と並び、どの世代でも抱える一般的な病気であるが、特に歯の萌出後の数年は石灰化度が低いため、う蝕になりやすく、未成年に多く見られるものである。いわゆる歯の神経といわれる歯髄は、歯（象牙質）形成能による外来刺激の遮断、知覚によるう蝕の進行予防及び歯破折予防の役割を有すると共に、代謝及び免疫機能により歯の生存に重要な機能を有する。

【0004】

50

現在の抜髄法では、完璧な抜髄・根管充填は不可能に近く、後に根尖部に異常をきたし（根尖性歯周炎）、感染根管治療が必要となる場合も多い。この際、う蝕の治療と比べて一回のchair timeが長くなり、しばしば長期にわたる治療が必要となる。根尖孔からの排膿又は痛み等の症状が改善せず、抜歯することになり、歯を喪失する可能性もある。歯の痛みは日常生活に多大な支障をきたし、社会的生産性も低下させる。う蝕が、歯髄、更に根尖部の骨に到達し、ついには抜歯となるにつれ、患者の精神的、経済的負担も増し、口腔の機能、咬合機能が衰えることにより、運動機能障害、自律神経失調、発音・審美性の問題も生じてくる。

【0005】

従来のう蝕治療法では、象牙質細管内に深く侵入した細菌を完全に死滅させるために、う蝕（軟化象牙質）部位を物理的に完全に除去する必要がある。このことは、象牙質を過剰に喪失し、歯髄を露出させる危険性を増加させる。

【0006】

そして、従来から、う蝕の部分除去し、根管内の洗浄・消毒等を行う治療として、根管治療がある。この根管治療は、まず、う蝕部分を削り取り、根管治療を行い易いように、必要に応じてエナメル質や象牙質を削り取っておく。次いで、手指感覚、X線写真、電氣的根管長測定等を用いて根管の深さを正確に測定し、リーマーやファイル等の器具を用いて、歯髄や細菌感染した象牙質を取り除く。更に、歯髄が取り除かれた根管に所定の薬剤を入れ、ブローチ等の器具を用いて根管の洗浄・清掃・消毒を行う。最後に、根管にガッタパーチャを詰めて、根管治療が完了することとなる。

【0007】

かかる根管治療は、抜髄処置と感染根管治療とに分けられる。う蝕が深くて歯髄にまで達している場合、一般に抜髄処置が行われる。この抜髄処置は、歯牙の内部に存在する歯髄を除去する行為である。抜髄処置により、感染又は感染の恐れのある歯髄を全部除去するので、歯周組織への炎症の波及を防ぐことが出来、患歯を歯周組織に対し無害なものとし、再び咀嚼機能を回復させることが可能となる。

【0008】

さらに、う蝕が歯髄まで進行して、歯髄が感染壊死した場合とか、根管充填が不十分で根管が感染している状態を、感染根管といい、そのような場合の処置を、感染根管治療という。この感染根管で、ひどい場合には、歯根嚢胞が出来たり、瘻孔（fistula: 歯の周囲に溜まった膿が出て行く穴）が出来たりする。感染根管の場合は、根管を清掃消毒して、根管充填をする必要があり、また過去に不十分な根管充填がされている場合には、一旦根管充填材を除去して、再度根管を清掃消毒してから、根尖まで根管充填をすることとなる。

【0009】

しかし、根管内の構造は直接的に見ることが困難で、また根管の形状も複雑であって、根管が湾曲・閉塞していたり、副根管や側枝等が多々存在するところから、完全に根管内の細菌を取り除くことは、非常に困難である。更に、根管内に細菌を取り残した状態で詰め物を詰めたり、クラウンを被せると、後に根管内で細菌が増殖して、再度の根管治療が必要となる場合がある。後に根管治療を必要とする場合には、先に治療した詰め物やクラウンを作り直さなければならず、更には抜歯の可能性もあり得る。また、根管内の細菌の取残しを意識し過ぎると、過剰な象牙質切削による破折、更には抜歯に至ることになり、患者のクオリティ・オブ・ライフ（QOL）を低下させる。このように、根管の形状は複雑であるために、根管治療（歯の神経・根の治療）は、相当に難しいものとなっているのである。

【0010】

ところで、特開2009-45455号公報（特許文献1）には、超音波エネルギーを使用する歯牙根管洗浄装置が開示されており、この歯牙根管洗浄装置は、根管に差し込める可撓性の先端部分を有する噴射チューブを有している。そして、この噴射チューブを根管に挿入して、超音波エネルギーが載せられた流体を管内へ押し出すことにより、

10

20

30

40

50

洗浄を行うようになっている。

【 0 0 1 1 】

しかしながら、かかる特許文献 1 記載の歯牙根管洗浄用装置では、超音波エネルギーが載せられた流体が根管の根尖部側に放出されるだけであり、複雑形状の根管内の細部まで洗浄することは困難である。

【 0 0 1 2 】

また、特開 2 0 0 7 - 2 2 9 1 1 0 号公報（特許文献 2）には、根管切削工具を回転駆動するモータを有し、根管切削工具を根管切削の為に回転方向とは逆方向に回転させながら根管に挿入する際、該根管切削工具の先端が予め設定された基準位置に到達したことを電氣的根管長測定手段が検出するまでは、根管切削工具の上記逆回転を維持し、該根管切削工具の先端が上記基準位置に到達したことを上記電氣的根管長測定手段が検出したときには、該根管切削工具の逆回転を停止するよう、上記モータの駆動を制御する歯科用根管治療装置が、明らかにされている。

10

【 0 0 1 3 】

このような特許文献 2 に記載の歯科用根管治療装置では、根管切削工具を根管切削の為に回転方向とは逆方向に回転させることが出来る。根管切削工具を正回転させて根管切削・拡大した後、根管内に薬液を注入した上で、根管切削工具を逆回転させて根管内に挿入し、根管切削工具の正回転によって切削屑を根管切削工具の基部側（上流側）に排出するように機能するものであるところから、この逆回転を維持した挿入によって、薬液は、根管切削工具の先端側に押込まれることとなる。

20

【 0 0 1 4 】

しかしながら、上記特許文献 2 記載の歯科用根管治療装置では、根管切削工具により根管を必要以上に切削拡大する虞があり、更に、根管切削工具の先端側に薬液は十分に注入されるとしても、根管の側枝、副根管側についての配慮は不十分であるため、複雑形状の根管内の細部まで洗浄（清浄化乃至は殺菌）することは困難である。

【 0 0 1 5 】

さらに、特開 2 0 0 4 - 3 1 3 6 5 9 号公報（特許文献 3）には、薬液（処置液）等の給液ノズル及び吸引ノズルを根管内に挿入し、その先端部の位置を異なるように配置し、薬液を流すことによって、根管内に薬液を十分に浸透させるようにした歯科用治療装置が開示されている。それら給液ノズル部及び吸引ノズル部のうち、一方が他方より腔所内の奥部に位置するような位置関係に設定されていると、処置液は少なくとも腔所内の奥部にまで至るから、被治療部の洗浄が効率的になされる。

30

【 0 0 1 6 】

しかしながら、かかる特許文献 3 の歯科用治療装置では、薬液の給液ノズル及び吸引ノズルの先端開口部は根管の根尖部側に向いているため、根尖部側への洗浄は可能であったとしても、それ以外の部分への洗浄は不十分である。

【 0 0 1 7 】

ところで、歯周疾患（歯周病）は、歯を支えている歯周組織の炎症であり、また歯周組織とはセメント質、歯肉、歯槽骨及び歯根膜の総称である。歯周疾患は、歯と歯肉の間、所謂歯肉溝（歯周ポケットという）からの歯周病菌の感染によって引き起こされる病気である。歯周病は、歯槽骨の吸収を伴わない歯肉炎と歯槽骨の吸収を伴う歯周炎とに大別されるものであるが、何れにしても、炎症が惹起されると、歯周ポケットが増大する傾向にある。

40

【 0 0 1 8 】

従来、歯周疾患の治療薬としては、口腔リンス剤、歯磨剤、及び抗生物質等が知られており、また治療方法としては、歯ブラシを用いたブラッシングと歯科医院での除石及び洗浄が知られている。しかし、歯磨剤は、ブラッシングのやり方が不十分であると、歯周ポケットの清掃が不十分となる。また、口腔リンス剤は、口の中全体には広がるが、歯周ポケット等の局所的な部分には、薬液の効果を発揮させることが困難である。抗生物質は、それを服用し、その薬効成分が歯肉等の炎症患部に到達するまでに、時間がかかり過ぎる

50

上、どの歯周病菌にも効き目があるわけではない。特開平 1 1 - 2 4 0 8 1 6 号公報（特許文献 4）には、歯牙被覆用組成物として、シェラックを基材にした歯周病用の塗布液が明らかにされているが、それは、歯周ポケットの中に入れて使用することが出来ないという問題点がある。

【 0 0 1 9 】

また、知覚過敏症は、歯周病が悪化することにより、露出した象牙質の表面に、冷氣や冷水又は擦過性の刺激等が作用したときに、一過性の疼痛が発生するという疾患である。象牙質の露出は、エナメル質の消失や歯肉の退縮等により惹起され、その露出した象牙質が、機械的な摩耗や酸等の作用による石灰分の溶出によって、象牙質細管を開口し、その象牙質細管を通して、物理化学的刺激が歯髄に伝達されて、知覚神経を刺激して痛みを感じさせるのである。

10

【 0 0 2 0 】

そして、そのような知覚過敏症の治療としては、開口した象牙質細管を閉塞する手法があり、例えば、特開平 5 - 1 5 5 7 4 5 号公報（特許文献 5）には、水溶性アルミニウム化合物及びフッ化物で歯を処理する方法が、明らかにされており、また特開平 5 - 1 5 5 7 4 6 号公報（特許文献 6）には、水溶性アルミニウム化合物、フッ化物及び水溶性カルシウム化合物で歯を処理する方法が、明らかにされている。しかし、それらの方法では、薬剤が象牙質細管内に浸透し難く、象牙質細管の封鎖性が不充分であるという問題点がある。

【 0 0 2 1 】

20

このように、根管内の形状は複雑であり、そのため、根管治療は非常に難しいものとなっているのであるが、適切な根管治療がなされていないと、後に根尖性歯周炎になり、根の先端が化膿することとなる。また、歯周ポケットや象牙質細管への薬剤の浸透は困難であって、このため歯周病及び知覚過敏症の的確な治療が、求められているのである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 2 2 】

【特許文献 1】特開 2 0 0 9 - 0 4 5 4 5 5 号公報

【特許文献 2】特開 2 0 0 7 - 2 2 9 1 1 0 号公報

【特許文献 3】特開 2 0 0 4 - 3 1 3 6 5 9 号公報

30

【特許文献 4】特開平 1 1 - 2 4 0 8 1 6 号公報

【特許文献 5】特開平 5 - 1 5 5 7 4 5 号公報

【特許文献 6】特開平 5 - 1 5 5 7 4 6 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 2 3 】

ここにおいて、本発明は、かかる事情を背景にして為されたものであって、その課題とするところは、患部浸透亢進性に優れた薬剤組成物を提供することであり、また他の課題とするところは、ナノサイズの超微細な気泡の優れた浸透亢進作用を利用して、標的となる患部に所定の薬剤を効果的に浸透せしめ、かかる薬剤の薬理作用を有利に発揮させ得る医療用薬剤組成物を提供することであり、更に別の課題とするところは、歯科治療において、複雑形状の根管内部を的確に清浄化することが出来る共に、象牙質細管内に薬剤を効果的に浸透させて、開口した象牙質細管を封鎖したり、象牙質細管内に侵入した細菌を死滅させたりすることが容易に出来る医療用患部浸透亢進性薬剤組成物を提供することにある。

40

【課題を解決するための手段】

【 0 0 2 4 】

そして、本発明は、上記した課題を解決するために、以下に列挙せる如き各種の態様において好適に実施され得るものであるが、また、以下に記載の各態様は、任意の組合せにて採用可能である。なお、本発明の態様乃至は技術的特徴は、以下に記載のものに何等限

50

定されることなく、明細書全体の記載及び図面に明らかにされた発明思想に基づいて認識され得るものであることが理解されるべきである。

【 0 0 2 5 】

- (1) 所定の薬剤を含有すると共に、微細気泡が分散、含有せしめられてなる、液状若しくはゲル状の薬剤組成物であって、該微細気泡が、ナノサイズの気泡径とすることによって、表面張力による高い内圧が付与され且つマイナスに帯電せしめられてなる、超微細な気泡であることを特徴とする患部浸透亢進性薬剤組成物。
- (2) 前記超微細気泡が、 $10\text{ nm} \sim 1000\text{ nm}$ の範囲の気泡径を有している前記態様(1)に記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。 10
- (3) 前記超微細気泡が、前記薬剤組成物中に、 $1 \times 10^6 \sim 2 \times 10^8$ 個 / ml の割合において分散、含有せしめられている前記態様(1)又は前記態様(2)に記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。
- (4) 前記薬剤組成物が、前記超微細気泡を含有する溶液と、前記薬剤又はそれを含有する液状若しくはゲル状の予備組成物とを混合して、得られる混合物である前記態様(1)乃至前記態様(3)の何れか1つに記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。
- (5) 筒状の外周面に設けた気体透過面に、高分子樹脂フィルムにクレーズを生成してなる通気性フィルムを配して、該通気性フィルムによる気体透過量の制御下において、所定の加圧気体が放出せしめられるようにした筒状の気体透過部と、該筒状の気体透過部の筒内に加圧状態の気体を供給する送気手段と、該筒状の気体透過部の外周径より大きな内周径を有する、両端が開放状態にある筒状ケーシングと、該筒状ケーシング内に該筒状の気体透過部を収容、配置することによって形成される間隙にて与えられる流体流路に、所定の流体を流通せしめる流通手段とを含んで構成される超微細気泡生成装置を用い、該流体流路を流通せしめられる流体によって、前記気体透過部の気体透過面から放出される気体にて形成される気泡が、その形成初期段階においてせん断されて、微細化されることにより、前記ナノサイズの気泡径を有する超微細気泡が生成せしめられる前記態様(1)乃至前記態様(4)の何れか1つに記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。 20 30
- (6) 前記薬剤組成物が、溶解性外殻中に内包されてなるカプセル状の投与剤として構成されて、患部に適用せしめられる前記態様(1)乃至前記態様(5)の何れか1つに記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。
- (7) 前記薬剤組成物が、噴霧によってミスト化されて、不織布、織布、編地、和紙等の繊維状吸着材に吸収せしめられ、患部に適用される前記態様(1)乃至前記態様(6)の何れか1つに記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。
- (8) 前記薬剤組成物が噴霧によってミスト化されて、患部に対して直接に適用される前記態様(1)乃至前記態様(6)の何れか1つに記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。 40
- (9) 前記超微細気泡による浸透亢進作用を利用して、前記薬剤が、虫歯等の患部における標的深層部に至るまで浸透せしめられる医療用薬剤組成物である前記態様(1)乃至前記態様(8)の何れか1つに記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。
- (10) 前記薬剤組成物は、歯髄の損傷又は部分喪失時に投与されて、その投与部位において、歯髄細胞から象牙芽細胞を分化させることにより歯髄及び／又は象牙質を形成する、歯髄の損傷又は部分喪失時に用いられる歯科医療用薬剤組成物であって、前記薬剤として、MMP類、BMP類、bFGF、G-CSF、CXCL14、MCP1、SD 50

F - 1、PDGF、GM-CSF、HGF、BDNF、及びNPYのうちの少なくとも何れか一つを有効成分として含有する前記態様(1)乃至前記態様(9)の何れか1つに記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。

- (11) 前記薬剤組成物は、歯科治療において、無菌化、消炎鎮痛、或いは象牙質、歯髄若しくは歯周組織の再生を促進させる歯科医療用薬剤組成物であって、前記薬剤として、次亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素、ホルマリンクレゾール、ホルマリングアヤコール、フェノール、フェノールカンフル、パラクロロフェノールカンフル、クレサチン、グアヤコール、クレゾール、ヨードチンキ、EDTA製剤、水酸化カルシウム、テトラサイクリン塩酸塩、アンピシリン、イミペネム、パニペネム、バンコマイシン、クロラムフェニコール、PBSS、PBSC、オフロキサシン、レボフロキサシン、メトロニダゾール、セファクロル、シプロフロキサシン、ミノサイクリン、イミダゾール、カテプシンK阻害薬、BMP類、bFGF、G-CSF、CXCL14、MCP1、SDF-1、PDGF、GM-CSF、HGF、BDNF、及びNPYのうちの少なくとも何れか一つを含む前記態様(1)乃至前記態様(9)の何れか1つに記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。 10
- (12) 前記薬剤組成物は、歯科治療において、無菌化、消炎鎮痛、或いは歯周再生を促進させる歯周疾患用薬剤組成物であって、前記薬剤として、ヨードチンキ、EDTA製剤、テトラサイクリン塩酸塩、アンピシリン、イミペネム、パニペネム、バンコマイシン、クロラムフェニコール、PBSS、PBSC、オフロキサシン、レボフロキサシン、メトロニダゾール、セファクロル、シプロフロキサシン、ミノサイクリン、イミダゾール、カテプシンK阻害薬、BMP類、bFGF、G-CSF、CXCL14、MCP1、SDF-1、PDGF、GM-CSF、HGF、BDNF、NPY、及びエムドゲインのうちの少なくとも何れか一つを含む前記態様(1)乃至前記態様(9)の何れか1つに記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。 20
- (13) 前記薬剤組成物は、歯科治療において、知覚過敏を消褪させる歯科医療用薬剤組成物であって、前記薬剤として、硝酸カリウム、シュウ酸、フッ化ジアミン銀製剤、コーパル樹脂、フッ化ナトリウム、塩化亜鉛、水溶性アルミニウム化合物、水溶性カルシウム化合物、BMP類、及びbFGFのうちの少なくとも何れかを一つ含む前記態様(1)乃至前記態様(9)の何れか1つに記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。 30
- (14) 前記薬剤組成物は、歯科治療において、無菌化、炎症鎮痛、歯再石灰化、或いは歯周組織再生を促進させる口腔ケア用及びインプラントケア用薬剤組成物であって、前記薬剤として、ベンザルコニウム、グルクロン酸ヘキシジン、ラクロイルサルコシンNa、イソプロピルメチルフェノール、ε-アミノカプロン酸、次亜塩素酸ナトリウム、テトラサイクリン塩酸塩、アンピシリン、イミペネム、パニペネム、バンコマイシン、クロラムフェニコール、PBSS、PBSC、オフロキサシン、レボフロキサシン、メトロニダゾール、セファクロル、シプロフロキサシン、ミノサイクリン、イミダゾール、カテプシンK阻害薬、BMP類、bFGF、G-CSF、CXCL14、MCP1、SDF-1、PDGF、GM-CSF、HGF、BDNF、及びNPYのうちの少なくとも何れか一つを含む前記態様(1)乃至前記態様(9)の何れか1つに記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。 40
- (15) 前記薬剤組成物は、歯科或いは内科治療において、無菌化、消毒 50

、炎症鎮痛、粘膜若しくは皮膚保護、又はその他の目的をもって、経皮的若しくは経粘膜的に用いられる前記態様（１）乃至前記態様（９）の何れか１つに記載の患部浸透亢進性薬剤組成物。

【発明の効果】

【００２６】

このように、本発明に従う医療用の薬剤組成物にあっては、ゲル状若しくは液状の薬剤組成物中に含有、存在せしめられたナノサイズの超微細な気泡（以下、「ナノバブル」と略称する）が、その表面特性に加えて、ブラウン運動の如き有効な運動特性を有するところから、薬剤も、そのような気泡に誘引されて、かかる気泡と共に、標的となる患部、例えば根管の複雑構造内部分に効果的に侵入乃至は浸透せしめられ、以て的確に根管内部が清掃、殺菌、消毒等の作用乃至は処理を受けるようになるのである。また、歯科医療において、歯周ポケット内においても、薬剤の浸透が狭小部に至り、ポケット内部及びセメント質、象牙質の清掃、殺菌、消毒等の処理が的確に為され得ることとなるのであり、更には、象牙質細管内に薬剤が浸透せしめられて、知覚過敏をもち的確に治療することが出来るようになる。

10

【００２７】

しかも、本発明に従う薬剤組成物を用いることによって、特に、歯科医療において、根管及び象牙質細管内の細菌を短時間で的確に殺菌出来るところから、過剰な歯の切削、破折、抜歯を有利に防止することが出来、以て患者の来院回数や治療時間を効果的に短縮せしめ得て、質の高い、効率的な歯科医療が実現され得ることとなるのである。

20

【図面の簡単な説明】

【００２８】

【図１】流体中に目的とするナノバブルを有利に生成せしめることの出来る気泡生成装置の一例を示す概略断面説明図である。

【図２】試験例１における、抜去イヌ前歯を用いた *in vitro* における根管無菌化試験の結果を表す画像であって、（Ａ）は、処置Ａ）において、根管壁全体において蛍光を発した画像（コントロール）であり、（Ｂ）は、処置Ｂ）において、根管壁より $600 \sim 700 \mu\text{m}$ 以上の深部において蛍光を発した画像であり、（Ｃ）は、処置Ｃ）において、根管壁より $900 \sim 1000 \mu\text{m}$ 以上の深部において蛍光を発した画像であり、（Ｄ）は、処置Ｄ）において、根管壁より $1000 \sim 1300 \mu\text{m}$ 以上の深部において蛍光を発した画像であり、（Ｅ）は、処置Ｅ）において、根管壁より $1000 \sim 1500 \mu\text{m}$ 以上の深部において蛍光を発した画像である。

30

【図３】試験例２における、ナノバブル及び抗菌薬を用いた *in vivo* での感染根管歯の無菌化試験の結果を示す図表である。

【図４】試験例３における、ナノバブル及び抗菌薬を用いた *in vivo* での感染根管歯の歯髄及び根尖歯周組織再生の検証結果を表す画像であって、（Ａ）は、ナノバブル適用後の細胞移植を表し、（Ｂ）は、ナノバブル適用なしの場合の細胞移植を表している

【図５】試験例５における、ナノバブル及び殺菌消毒薬をプレートに塗布した *in vivo* での歯周ポケット内細菌数の減少効果を示す図表である。

【図６】試験例６における、ナノバブルの *in vivo* における安全性を検証した結果を示す画像である。

40

【発明を実施するための形態】

【００２９】

以下、本発明に係る患部浸透亢進性薬剤組成物の構成を更に具体的に明らかにするために、本発明の実施の形態について、図面を参照しつつ、詳細に説明することとする。

【００３０】

ところで、本発明に従う患部浸透亢進性薬剤組成物は、超微細な気泡を含有する液状若しくはゲル状の形態を呈するものであって、かかる超微細な気泡が、ナノサイズの気泡径において導入されていることによって、表面張力による高い内圧が付与され、且つマイナスに帯電せしめられている気泡、換言すれば高い内圧と帯電荷を有するナノバブルである

50

ところから、そのようなナノバブルの有する表面特性やブラウン運動の如き運動特性等に基づくところの有効な浸透亢進作用によって、超音波機器等を用いて気泡を誘導することなく、目的とする薬剤を患部の深層部に至るまで効果的に誘引することの出来る特徴を有しているものである。なお、ここで、本発明に従う液状若しくはゲル状の薬剤組成物において、薬剤は、そのような組成物中に溶解されてなる形態において存在せしめられる他、微粒子状において、例えば、 $0.001\mu\text{m} \sim 10\mu\text{m}$ 程度の粒径を有する薬剤粒子が、かかる組成物中に浮遊或いは懸濁させられてなる分散形態において、存在せしめられている場合をも含むものである。

【0031】

そして、そのような薬剤組成物中に含有せしめられるナノバブルのサイズとしては、根管の如き患部の複雑構造や深部組織への到達性、更にはバブルの安定性等を考慮して、一般に、 $10 \sim 1000\text{nm}$ の範囲内、中でも $10 \sim 800\text{nm}$ の範囲内であることが望ましく、好適には $10 \sim 500\text{nm}$ 、より好適には $100 \sim 400\text{nm}$ の範囲内のものである。ナノバブルの直径（気泡径）を上記の範囲に設定することにより、根尖部、側枝、象牙質細管等の患部に到達させることが容易となる。なお、ナノバブルのサイズが大きくなり過ぎると、患部への薬剤の浸透性が低下するようになる。

【0032】

しかも、かかる薬剤組成物中のナノバブルは、ナノサイズの微細な気泡径とされることによって、その表面張力による高い内圧の付与されたものとなり、またマイナスに帯電されたものとなるのである。ここで、ナノバブルの内圧は、一般にナノバブルの径に対応して、Young-Laplaceの式により求められ、本発明に従うナノバブルは、約3気圧～約300気圧程度の内圧を有しているものと考えられている。また、ナノバブルの水中でのゼータ電位は、一般に $-30 \sim -40\text{mV}$ であるとされており、このことからナノバブルがマイナスに帯電していることが理解され、そしてこの帯電特性に基づいて薬剤成分を捕捉して患部の深部にまで導くようになるものと推察されている。

【0033】

また、そのような薬剤組成物中のナノバブルの存在量としては、一般に、規定容積中におけるバブルの個数として示され、本発明にあっては、有利には $1 \times 10^6 \sim 2 \times 10^8$ 個/ ml の割合において分散、含有せしめられることとなるが、好ましくは $5 \times 10^6 \sim 1.5 \times 10^8$ 個/ ml の割合において、より好ましくは $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ 個/ ml の割合において分散、含有せしめられることとなる。ここで、かかるナノバブルの存在量が少なくなり過ぎると、マイナスに帯電した、高い内圧を有するナノバブルによる有効な浸透亢進作用を有利に発揮させ難くなるからである。また、ナノバブルを大量に存在せしめても、その浸透亢進作用が飽和する傾向があり、経済的な見地よりしても、利点に乏しいものとなる。

【0034】

なお、上記の如きナノバブルのサイズやその存在量（個数）は、市販のナノ粒子測定装置を用いて測定することが出来、例えば、（株）島津製作所製のナノ粒子分布測定装置（SALD-7100）や、日本カンタム・デザイン（株）から入手することの出来るナノ粒子解析装置（ナノサイトLM-20）等を挙げることが出来る。

【0035】

そして、かくの如き本発明に従う、ナノバブルを含有せしめてなる薬剤組成物は、目的とするナノバブルを、所定の薬剤組成物（薬剤そのもの又は薬剤を含む予備組成物）中に直接に導入して、形成することも可能であるが、特に有利には、ナノバブルを含有する水等の液体と、所定の薬剤又はそれを含有する液状若しくはゲル状の予備組成物とを混合して、その得られる混合物の形態において、形成され、これによって、目的とするナノバブルを、薬剤組成物中に容易に且つ有利に導入することが出来る。即ち、目的とするナノバブルを含有する液体を予め調製しておき、それを、所定の薬剤又はその予備組成物に均一に混合せしめることにより、目的とする薬剤組成物の各種のものを容易に得ることが出来るのである。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 6 】

ところで、本発明において、薬剤組成物中に導入せしめられる、ナノサイズの気泡径を有するナノバブルは、公知の各種のナノバブル発生装置を用いて形成され得るものであるが、特に、高分子樹脂フィルムにクレーズを生成してなる通気性フィルムを通じて、それによる気体透過量の制御下において、所定の気体を放出せしめることによって、ナノバブルが形成されるようにした装置、例えば、特許第 3 8 0 6 0 0 8 号公報や特許第 5 3 9 0 2 1 2 号公報等に明らかにされている如き装置が、有利に用いられることとなる。

【 0 0 3 7 】

中でも、本発明にあつては、筒状の外周面に設けた気体透過面に、高分子樹脂フィルムにクレーズを生成してなる通気性フィルムを配して、かかる通気性フィルムによる気体透過量の制御下において、所定の加圧気体が放出せしめられるようにした筒状の気体透過部と、該筒状の気体透過部の筒内に加圧状態の該気体を供給する送気手段と、該筒状の気体透過部の外周径より大きな内周径を有する両端が開放状態にある筒状ケーシングと、該筒状ケーシング内に前記筒状の気体透過部を収容配置することによって形成される間隙にて与えられる流体流路に、所定の流体を流通せしめる流通手段とを含んで構成される超微細気泡生成装置が、好適に用いられることとなる。そして、そこでは、かかる流体流路を流通せしめられる流体によって、前記気体透過部の気体透過面から放出される気体にて形成される気泡が、その形成初期段階において剪断されて、微細化されることにより、高い内圧と負の帯電荷の付与された、ナノサイズの気泡径を有する超微細気泡（ナノバブル）が、効果的に形成せしめられ得るのである。

【 0 0 3 8 】

そして、図 1 には、上記の超微細気泡生成装置の一例が、断面概略図の形態において示されている。そこにおいて、ナノバブル生成装置 1 0 は、ベース（基台）1 2 と、このベース 1 2 に対して同心的に取り付けられた円筒状の気体透過部材 1 4 と、円筒状のケーシング 1 6 と、空気等の所定の気体が加圧されて、供給される気体導入管 1 8 と、水等の流体（液体）が供給される流体導入管 2 0 とを含んで、構成されている。

【 0 0 3 9 】

かかるナノバブル生成装置 1 0 において、ベース 1 2 の内部には、気体導入路 2 2 と流体導入路 2 4 とが、互いに独立して設けられており、ベース 1 2 における気体導入路 2 2 の一方の開口部に対して、気体導入管 1 8 が取り付けられている一方、かかる気体導入路 2 2 の他方の開口部に対して、気体透過部材 1 4 の基部が気密に取り付けられている。また、ベース 1 2 における流体導入路 2 4 の一方の開口部には、流体導入管 2 0 が取り付けられている一方、流体導入路 2 4 の他方の開口部がケーシング 1 6 の筒内に開口する形態において、ケーシング 1 6 が、気体透過部材 1 4 に対して同心的に位置するようにして、ベース 1 2 に対して取り付けられているのである。

【 0 0 4 0 】

ここで、ケーシング 1 6 は、円筒状の気体透過部材 1 4 の外周径より大きな内周径を有し、両端が開放状態にある円筒状とされているところから、かかるケーシング 1 6 の一端をベース 1 2 に形成された所定の取付け部に対して固定せしめることにより、円筒状の気体透過部材 1 4 の外周径と円筒状のケーシング 1 6 の内周径との差異により、気体透過部材 1 4 の外周面（気体透過面）とケーシング 1 6 の内周面との間に、所定の間隙が形成され、この間隙によって、流体流路 2 6 が構成されるようになっている。

【 0 0 4 1 】

また、気体透過部材 1 4 は、図 1 における部分拡大断面図に示される如く、筒壁を貫通して外周面に開口する複数の通気孔 2 8 a を備えた円筒部材 2 8 の外周面に、高分子樹脂フィルムにクレーズを生成せしめてなる円筒状の通気性フィルム（クレーズフィルム）3 0 が外挿され、そしてこのクレーズフィルム 3 0 の外周面上に拘束系 3 2 が巻き付けられていることによって、クレーズフィルム 3 0 は、円筒部材 2 8 の外周面に対して位置固定に保持され得るようになっている。なお、この円筒部材 2 8 は、その基部側が開口し、先端側が閉塞された構造とされている。そして、かかる円筒部材 2 8 の基部側の開口に、気

体導入路 22 の前記他方の開口部が連通せしめられるように、取り付けられているのである。

【0042】

さらに、かかる気体透過部材 14 を構成するクレーズフィルム 30 は、特許第 3156058 号公報や特許第 5390212 号公報等において明らかにされているように、高分子樹脂フィルムに対して、従来と同様にしてクレーズを生成せしめて、気体透過性を発現せしめてなる通気性フィルムであって、一般に、撥水性を呈し、気体は透過させるものの、水等の液体やゲル状の溶液は透過させない微細な連通孔を多数具備する公知の構造を有するものである。

【0043】

なお、このようなクレーズフィルム 30 を構成する高分子樹脂としては、例えば、ポリオレフィン、ポリエステル、ポリアミド、スチレン系樹脂、ポリカーボネート、ハロゲン含有熱可塑性樹脂、ニトリル樹脂等を挙げることが出来る。また、それら例示の樹脂のそれぞれの具体例としては、特許第 3806008 号公報に例示されたものと同様なものを挙げることが出来る。そして、それらの樹脂材料は、それぞれが単独で或いは 2 種以上のものが組み合わされて、クレーズフィルム 30 の形成材料として用いられることとなる。更に、クレーズフィルム 30 は、単層のものでもよく、或いは複数の層が積層されてなるものであっても、何等差し支えない。

【0044】

また、ここで用いられるクレーズフィルム 30 の厚さも、特に限定されるものではないものの、一般には、 $0.5 \sim 1000 \mu\text{m}$ 、好ましくは $1 \sim 800 \mu\text{m}$ 、更に好ましくは $2 \sim 500 \mu\text{m}$ の範囲内とされる。このクレーズフィルム 30 におけるクレーズは、基本的に高分子樹脂フィルムの分子配向の方向と略平行に延びる縞状を呈し、その幅が、一般には $0.5 \sim 100 \mu\text{m}$ とされており、好ましくは $1 \sim 50 \mu\text{m}$ とされている。そして、この縞状クレーズは、フィルムの厚さ方向に貫通しているクレーズ数の割合が、全クレーズ数に対して 10% 以上であることが好ましく、より好ましくは 20% 以上、更に好ましくは 40% 以上である。何故なら、貫通しているクレーズ数の割合が上記の範囲よりも少ないと、通気性を十分に確保することが困難となるからである。なお、このようなクレーズフィルム 30 のその他の特性や、クレーズの構造及びその生成方法等は、上記した特許第 3806008 号公報に記載されたものと同様である。

【0045】

そして、このようなナノバブル生成装置 10 を用いて、目的とするナノバブルを生成せしめるに際しては、給送ポンプ等の給送機器により加圧調節して給送された加圧状態の水等の流体が、流体導入管 20、流体導入路 24 を経て、気体透過部材 14 の外周面（気体透過面）と筒状ケーシング 16 の内周面との間に形成される流体流路 26 に導かれることとなる。一方、コンプレッサ（図示せず）で加圧調節された圧縮空気等の気体、又は耐圧ポンプ（図示せず）等より加圧調節して送出された加圧状態の空気等の気体は、気体導入管 18、気体導入路 22 を経て気体透過部材 14 の一端開口部から、それを構成する円筒部材 28 の筒内に導き入れられることとなる。そして、気体透過部材 14 における円筒部材 28 に設けられた複数の通気孔 28a を通じて、加圧気体は、気体透過部材 14 の外周面に配置された気体透過量を制限し得るクレーズフィルム 30 の気孔（クレーズ）を透過して、徐々に流体流路 26 中に放出されて、気泡が形成せしめられる一方、そのような気泡の形成初期段階において、流体流路 26 を流通せしめられる流体の流れによって、その形成初期段階の気泡が剪断されて、微細化せしめられ、以て超微細気泡が生成されるようになるのである。なお、ここで、気体導入管 18 を通じて導入される気体としては、空気が、一般的であるが、また、流体導入管 20 を通じて導入される流体に溶解したり、反応したりするものではない限り、窒素やアルゴン、ヘリウム等の公知の各種のガス体を用いることが可能である。

【0046】

ところで、このようなナノバブル生成装置 10 にあっては、気体を空気とした場合に、

流体流路26を流通せしめられる水等の流体中に、一般に、10nm~5μm程度、中でも1000nm以下、更には500nm以下の大きさの超微細気泡が容易に導入され得ることとなるのである。なお、そのような生成せしめられた微細気泡において、目視され得るサイズの大きなものは、流体中において浮上して消滅する一方、1000nm以下の視認の困難な超微細な気泡にあっては、浮力が小さく、流体中をブラウン運動の如き運動形態を呈しつつ漂い、滞留するようになることから、かかるナノサイズの超微細気泡を豊富に含有する流体を有利に得ることが出来るのである。また、そのようにして得られたナノバブルには、表面張力によって高い内圧が付与されていると共に、マイナスに帯電した状態となっているのである。

【0047】

そして、ここで、ナノバブル生成装置10において、流体導入管20から導入される流体として、水や溶媒、各種溶液等の液体を用いることにより、所定のナノバブルを含有する流体を有利に得ることが出来、そしてそのようなナノバブル含有液体を、所定の薬剤又はそれを含有する液状若しくはゲル状の予備組成物と混合せしめることにより、本発明に従う患部浸透亢進性薬剤組成物が、容易に得られることとなる。また、そのような流体導入管20を通じて導入される流体として、所定の薬剤を溶解乃至は分散せしめてなる液体を用いた場合にあっては、そのような薬剤含有液体中に直接にナノバブルを生成せしめ得て、目的とする患部浸透亢進性薬剤組成物を、直接に得ることが出来るのである。更に、かかる流体導入管20を通じて導入される流体が、所定の薬剤又はそれを含有するゲル状の予備組成物であっても、同様に、目的とするナノバブル含有薬剤組成物を得ることが可能である。

【0048】

なお、このようにして得られるナノバブル含有液体やゲル状の組成物において、そこに含有せしめられるナノバブルの含有量を高めるには、ナノバブル生成装置10におけるナノバブル含有流体の流出部、具体的にはケーシング16の開口部である流出口34から流出せしめられるナノバブル含有液体やゲル状の組成物を、再度、流体導入管20からナノバブル生成装置10内に導入し、気体透過部材14を通じてナノバブルを生成せしめて、含有させる操作を繰り返し行うことによって、目的とするナノバブル濃度の液体やゲル状の組成物を得ることが出来、以て、所定サイズのナノバブルを望ましい濃度範囲において含有する薬剤組成物を有利に得ることが出来るのである。

【0049】

また、本発明において用いられる薬剤は、目的に応じて公知のものの中から適宜に選択され、液状若しくはゲル状の形態において用いられることとなる。特に、本発明に従う薬剤組成物は、歯科医療に好適に用いられ、薬剤組成物中に含有せしめられたナノバブルにて発揮される有効な浸透亢進作用を活用して、薬剤を誘引することにより、虫歯等の患部の標的浸透部に至るまで、目的とする薬剤を有利に浸透させ得るものである。

【0050】

具体的には、歯髄の損傷又は部分喪失時に投与されて、その投与部位において、歯髄細胞から象牙芽細胞を分化させることにより歯髄及び/又は象牙質を形成する、歯髄の損傷又は部分喪失時に用いられる歯科医療用薬剤組成物の場合にあっては、薬剤として、例えばMMP(マトリックスメタロプロテアーゼ)類、BMP(Bone Morphogenetic Protein)類、bFGF、G-CSF、CXCL14、MCP1、SDF-1、PDGF、GM-CSF、HGF、BDNF、及びNPYのうちの少なくとも何れか一つを有効成分として含有するものを挙げることが出来る。

【0051】

また、虫歯を対象とした歯科治療において、無菌化、消炎鎮痛、象牙質再生、歯髄再生、或いは歯周組織再生を促進させる歯科医療用薬剤組成物である場合にあっては、薬剤として、次亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素、ホルマリンクレゾール、ホルマリングアヤコール、フェノール、フェノールカンフル、パラクロロフェノールカンフル、クレサチン、グアヤコール、クレゾール、ヨードチンキ、EDTA製剤、水酸化カルシウム、テトラサ

10

20

30

40

50

イクリン塩酸塩、アンピシリン、イミペネム、パニペネム、バンコマイシン、クロラムフェニコール、P B S S、P B S C、オフロキサシン、レボフロキサシン、メトロニダゾール、セファクロル、シプロフロキサシン、ミノサイクリン、イミダゾール、カテプシンK阻害薬、BMP類、b F G F、G - C S F、C X C L 1 4、M C P 1、S D F - 1、P D G F、G M - C S F、H G F、B D N F、及びN P Yのうちの少なくとも何れか一つが用いられることとなる。なお、根管治療又はう蝕治療に使用される薬剤としては、上記例示の薬剤の他、フッ化ナトリウム、フッ化リン酸ナトリウム、フッ化第一スズ、リン酸酸性フッ素溶液(A P F)、キシリトール、P O s - C a (リン酸化オリゴ糖カルシウム)、ハイドロキシアパタイト等も用いられることとなる。

【0052】

10

さらに、歯科治療において、無菌化、消炎鎮痛、或いは歯周再生を促進させる歯周疾患用薬剤組成物である場合においては、薬剤として、ヨードチンキ、EDTA製剤、テトラサイクリン塩酸塩、アンピシリン、イミペネム、パニペネム、バンコマイシン、クロラムフェニコール、P B S S、P B S C、オフロキサシン、レボフロキサシン、メトロニダゾール、セファクロル、シプロフロキサシン、ミノサイクリン、イミダゾール、カテプシンK阻害薬、BMP類、b F G F、G - C S F、C X C L 1 4、M C P 1、S D F - 1、P D G F、G M - C S F、H G F、B D N F、N P Y、及びエムドゲインのうちの少なくとも何れか一つが用いられることとなる。

【0053】

20

更にまた、歯槽膿漏を対象とした歯科治療において、知覚過敏を消褪させる歯科医療用薬剤組成物である場合においては、薬剤として、硝酸カリウム、シュウ酸、フッ化ジアミン銀製剤、コーパル樹脂、フッ化ナトリウム、塩化亜鉛、水溶性アルミニウム化合物、水溶性カルシウム化合物、BMP類、及びb F G Fのうちの少なくとも何れか一つが用いられることとなる。

【0054】

加えて、歯科治療において、無菌化、炎症鎮痛、歯再石灰化、又は歯周組織再生を促進させる口腔ケア用およびインプラントケア用薬剤組成物である場合においては、薬剤として、例えばベンザルコニウム、グルクロン酸ヘキシジン、ラクロイルサルコシンNa、イソプロピルメチルフェノール、ε - アミノカプロン酸、次亜塩素酸ナトリウム、テトラサイクリン塩酸塩、アンピシリン、イミペネム、パニペネム、バンコマイシン、クロラムフェニコール、P B S S、P B S C、オフロキサシン、レボフロキサシン、メトロニダゾール、セファクロル、シプロフロキサシン、ミノサイクリン、イミダゾール、カテプシンK阻害薬、BMP類、b F G F、G - C S F、C X C L 1 4、M C P 1、S D F - 1、P D G F、G M - C S F、H G F、B D N F、及びN P Yのうちの少なくとも何れか一つが用いられることとなる。

30

【0055】

その他、歯周疾患治療に使用される薬剤としては、例えば、イソプロピルメチルフェノール、チモール、チョウジ油、グリチルリチン酸二カリウム、アラントイン、ヒノキシオール、塩化セチルピリジニウム、パンテノール、酢酸トコフェロール、ラウロイルサルコシンNa、トラネキサム酸、ε - アミノカプロン酸、ビスホスホネート、テトラサイクリン、プレステロン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、オフロキサシン、レボフロキサシン、メトロニダゾール、アモキシシリン、カテプシンK阻害薬、クロルヘキシジン、次亜塩素酸、BMP類、b F G F及び生薬のうちの少なくとも何れか一つが用いられることとなる。

40

【0056】

そして、本発明に従うナノバブルが含有せしめられてなる薬剤組成物は、ヒトを対象とするのみならず、動物に対しても、同様に適用することが可能であり、中でも、歯科或いは内科治療において、無菌化、消毒、炎症鎮痛、粘膜若しくは皮膚保護、又はその他の目的をもって、経皮的に若しくは経粘膜的に、有利に用いられることとなる。また、そのような薬剤組成物の具体的な適用方法としては、例えば、歯科治療にあつては、歯科治療用

50

シリンジ、歯科治療用プレート、噴霧器等の器具を用いて、標的部に、目的とする薬剤が導入せしめられることにより、歯病の予防、う蝕、歯周疾患、知覚過敏等の治療、更には歯組織の再生を図るようにした手法が採用される。

【0057】

具体的には、上記した適用方法における歯科治療用シリンジとしては、根管内に挿入して根管内に薬剤を導入する根管薬剤導入用シリンジ、う蝕部に薬剤を導入するう蝕治療用シリンジ、歯周疾患部に薬剤を導入する歯周疾患治療用シリンジ、知覚過敏部に薬剤を導入する知覚過敏治療用シリンジ等の何れかが選択的に用いられ、また歯科治療用プレートとしては、口腔内の歯、歯周組織全体に薬剤を導入する口腔ケア用プレート、知覚過敏部若しくはインプラント歯周炎部に部分的に薬剤を導入する患歯治療用プレート等の何れかが選択的に用いられるのである。

10

【0058】

また、噴霧器を用いる標的部への薬剤の導入は、ミスト状のナノバブル含有薬剤組成物を、不織布、織布、編地、和紙等の繊維状吸着材に吸収させて、患部に適用することにより、かかる患部への薬剤浸透を効果的に実現するものであるが、そのような吸着材の患部装着方法にあっては、従来の如くである。勿論、それら不織布、織布、編地、和紙等の繊維状吸着材を使用することなく、ミスト状のナノバブル含有薬剤組成物を、直接に患部に噴霧することも可能であり、これにより、薬剤浸透の即効性が認められる。

【0059】

より詳細には、前記根管薬剤導入用シリンジを用いて、根管の根尖部側及び側枝側等に、ナノサイズの超微細な気泡を含有するゲル状もしくは液状の薬剤組成物が導入され、また前記歯周疾患治療用シリンジを用いて、歯周ポケットに、前記薬剤組成物が導入されることとなる。更に、前記知覚過敏治療用シリンジを用いて、歯のエナメル質の欠損部に、前記薬剤組成物が導入されることとなるのである。

20

【0060】

また、前記歯科治療用シリンジを用いてなされる薬剤導入の標的部は、例えば、根尖部の根尖病巣、根管（閉塞や湾曲根管を含む）、副根管、側枝、象牙質細管、歯周ポケット、及びエナメル質の欠損部のうちの少なくとも何れか一つを含むものである。

【0061】

そして、本発明に従うナノバブル含有薬剤組成物の患部への適用に際しては、かかる薬剤組成物を、公知の如く、溶解性外殻中に内包してなるカプセル状の投与剤として用いる他、そのような薬剤組成物を噴霧して、ミスト状の形態において不織布、織布、編地、和紙等の繊維状吸着剤に吸収させて、患部に適用することも可能であり、更には、そのような薬剤組成物を、直接に患部に噴霧して、適用することも可能である。このように、本発明に従う薬剤組成物を、噴霧により、ミスト状の形態において適用することにより、広く感染症の予防にも繋がることとなる。

30

【0062】

特に、本発明に従うナノバブル含有薬剤組成物は、標的部を無菌化する処置において、優位性を示すものである。そのような標的部は、特に限定されるものではないが、有利には、歯又は歯周組織が対象とされ、特に、根尖部の根尖病巣、根管（閉塞や湾曲根管を含む）、象牙質細管、副根管、側枝、歯周ポケット、或いはエナメル質の欠損部における治療に有用である。

40

【0063】

なお、そこで用いられる薬剤としては、標的部の消毒・無菌化可能なもの、若しくは根管拡大清掃可能なものであれば、特に限定されるものではないが、例えば、次亜塩素酸ナトリウム溶液、過酸化水素水溶液、ホルマリン製剤（ホルマリクレゾール、ホルマリングアヤコール等）、フェノール製剤（フェノール、フェノールカンフル、パラクロロフェノールカンフル、クレサチン、グアヤコール、クレゾール等）、ヨウ素製剤（ヨードチンキ）、水酸化カルシウム溶液、及びEDTA製剤（スメアクリーン、モルホニン等）を挙げることが出来る。

50

【0064】

また、薬剤として、抗菌剤、抗生物質、或いは細胞増殖・分化因子を選択することも可能であり、例えば、テトラサイクリン塩酸塩、アンピシリン、イミペネム、パニペネム、バンコマイシン、クロラムフェニコールP B S S、P B S C（グラム陽性菌を標的とするペニシリン、ペニシリン耐性株用のバシトラシン、グラム陰性菌用のストレプトマイシン、酵母を標的とするカプリル酸ナトリウム）、オフロキサシン、レボフロキサシン、メトロニダゾール、セファクロル、シプロフロキサシン、イミダゾール、カテプシンK阻害薬、BMP類及びbFGF等を用いることが可能である。

【実施例】

【0065】

10

以下に、本発明の代表的な実施例を示し、本発明を更に具体的に明らかにすることとするが、本発明が、そのような実施例の記載によって、何等の制約をも受けるものではないことは、言うまでもないところである。また、本発明には、以下の実施例の他にも、更には上記した具体的記述以外にも、本発明の趣旨を逸脱しない限りにおいて、当業者の知識に基づいて、種々なる変更、修正、改良等を加え得るものであることが理解されるべきである。

【0066】

[試験例1]

- 抜去イヌ前歯を用いた *in vitro* の根管無菌化試験 -

抜去イヌ前歯の根管を、リーマ 60 を用いた根管壁の削除により、拡大した後、EDTA 製剤（スメアクリン：日本歯科薬品株式会社）にて、スミアー層を除去した。次いで、綿栓を用いて、根管内を乾燥した後、根尖孔を、即時重合レジンにて封鎖した。その後、Brain Heart Infusion（BHI）液体培地内で培養した Green Fluorescence Protein（GFP）でラベルしたカナマイシン耐性 *E. faecalis* を、根管内に注入した。更にその後、印象材とフィルムを用いて仮封した後、湿潤下にて、37℃、7日間の好気培養を行って、根管内の深部まで感染させた。

20

【0067】

一方、図1に示されるナノバブル発生装置（10）を用いて、その流体導入管（20）から、流体としての2Lの蒸留水を所定の水圧の下に導入して、流体流路（26）を流通せしめると共に、気体導入管（18）を通じて、気体としての圧縮空気を導入し、そして気体透過部材（14）の外周面に配置されたクレーズフィルム（30）を通じて放出することにより、微細な気泡を含有する蒸留水を形成させた。さらに、ナノバブル発生装置（10）の流出口（34）から流出する微細気泡含有蒸留水を、再び、流体導入管（20）からナノバブル発生装置（10）に導いて、微細気泡含有蒸留水をナノバブル発生装置（10）に循環せしめることを繰り返し実施することにより、蒸留水中の微細気泡（ナノバブル）の濃度を高めた。そして、かかる蒸留水の流通を5分間行い、気泡径：40nm～400nm（平均気泡径：114nm、 D_{50} ：91nm）、濃度： 6.8×10^7 個/mLの微細気泡（ナノバブル）を含有するナノバブル水を得た。なお、このナノバブル水中のナノバブルの気泡径や濃度は、日本カンタム・デザイン（株）のナノ粒子解析装置（ナノサイトLM-20）を用いて、測定された。

30

40

【0068】

次いで、前記感染させた根管の仮封材を除去し、生理食塩水の5mLにて根管を洗浄した後、滅菌ペーパーポイントを用いて根管内を乾燥して、以下のA)～E)の条件下の処置をそれぞれ施した。なお、ナノバブル水は、フィルターで濾過、滅菌した後、以下の処置に用いられた。

A) コントロール（根管内無注入）

B) 上記ナノバブル水の50容量部とアンピシリン液の50容量部とを混合して得られる、アンピシリン濃度が10mg/mLの薬剤組成物の20μLを、上記根管内に注入して、5分間放置した。

50

- C) 上記ナノバブル水の50容量部とアンピシリン液の50容量部とを混合して得られる、アンピシリン濃度が10mg/mLの薬剤組成物の20μLを、上記根管内に注入して、10分間放置した。
- D) 上記ナノバブル水の99容量部とアンピシリン液の1容量部とを混合して得られる、アンピシリン濃度が10mg/mLの薬剤組成物の20μLを、上記根管内に注入して、5分間放置した。
- E) 上記ナノバブル水の99容量部とアンピシリン液の1容量部とを混合して得られる、アンピシリン濃度が10mg/mLの薬剤組成物の20μLを、上記根管内に注入して、10分間放置した。

【0069】

10

その後、上記処置の施された根管について、それぞれ、根管内生存菌の確認のために、それぞれの根管内を滅菌生理食塩水で洗浄した後、滅菌ペーパーポイントを用いて乾燥した。次いで、生理食塩水を根管内に注入して、湿潤下にて2日間好気培養した後、約300μmの厚みに薄切して、共焦点レーザー顕微鏡にて観察し、GFPでラベルした蛍光を発する*E. faecalis*が観察される範囲を測定し、ナノバブル水の混合効果を評価した。図2の(A)~(E)には、上記の処置A)~E)にそれぞれ対応した上記共焦点レーザー顕微鏡による観察画像が示されている。

【0070】

かかる図2に示される観察画像から明らかな如く、処置A)に係るコントロールにおいては、根管壁全体において蛍光を発していることが認められる(図2(A)参照)。これに対して、ナノバブル水とアンピシリン液とを等量配合した薬剤組成物を注入して、5分間放置した処置B)においては、根管壁より600~700μm以上の深部において蛍光を発することが認められ(図2(B)参照)、またそのような薬剤組成物の注入後、10分間放置した処置C)の場合にあっては、図2(C)に示される如く、根管壁より900~1000μm以上の深部において蛍光を発していることを認めた。更に、アンピシリン液に対してナノバブル水を多量に混合せしめてなる薬剤組成物が注入された処置D)の場合にあっては、図2(D)に示される如く、根管壁より1000~1300μm以上の深部において蛍光を発することが認められ、また、処置D)よりも放置時間の長い処置E)の場合にあっては、図2(E)に示される如く、根管壁より1000~1500μm以上の深部において蛍光を発していることを認めた。以上の結果より、薬剤組成物中におけるナノバブル水の混合割合が大きく、従ってナノバブルの混入量が多く、また薬剤組成物の注入後の放置時間が長い程、根管の無菌化される範囲が広くなることが確認され、これにより、ナノバブルによってアンピシリンが根管壁のより深い部分まで浸透して作用していることを確認することが出来た。

【0071】

[試験例2]

- ナノバブル及び抗菌薬を用いた*in vivo*での感染根管菌の無菌化試験 -

全身麻酔下のイヌの前歯を対象とし、この前歯を常法に従って髓腔開拓した後、リーマ60を用いて根管の拡大を行った。次いで、根管口部に綿球をおき、解放状態で14日間放置することにより、人為的に感染根管を作製した。そして、術前の細菌数を確認するために、1回目の釣菌を行った後、3~5%次亜塩素酸ナトリウム水溶液の2mLと3%過酸化水素水の2mLを用いて交互に洗浄を繰返し行い、更に生理食塩水にて根管を洗浄した。続いて、滅菌ペーパーポイントを用いて根管内を乾燥させた後、先の試験例1において調製したナノバブル水にビブラマイシンを35μg/mLの濃度となるように含有せしめたビブラマイシン溶液を、その乾燥された根管内に注入して、5分間放置した。その後、生理食塩水で洗浄し、上記した35μg/mL濃度のビブラマイシン溶液をペーパーポイントにて貼薬し、詰め物(ストップング)とコンポジットレジンを用いて仮封した。そして、かかる貼薬から1週間後に、仮封を除去して、2回目の釣菌を行った後、上記と同様にして、次亜塩素酸ナトリウム水溶液と過酸化水素水を用いた交互洗浄、上記ビブラマイシン溶液の注入及び5分間の放置、ペーパーポイントによるビブラマイシン溶液の貼

50

薬、及び仮封からなる処置を施した。次いで、かかる処置の1週間後に、上記と同様に
して、3回目の釣菌を行い、その後、再度の上記処置を施した。更にその後、上記と同様に
して、4回目の釣菌を行った後、上記処置を施した。そして、更にその1週間後に、歯髄
幹細胞移植を前提とした5回目の釣菌を行った。

【0072】

一方、コントロールとして、上記のビブラマイシン溶液に代えて、生理食塩水にてビブ
ラマイシンの濃度が $35\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように調整された抗菌薬液（ナノバブルは混入
されていない）を用いて、上記と同様にして、1回目～5回目の釣菌を実施した。

【0073】

かかる釣菌した各サンプルは、それぞれ、倍数希釈法にて血液寒天培地に播種し、5日
間の嫌気培養の後、細菌数をカウントして、その結果を、抗菌薬のみの場合（コントロ
ール）と対比して、図3に示した。なお、統計学的処理には、ノンパラメトリック検定を用
いた。

10

【0074】

図3の結果より明らかな如く、本発明に従ってナノバブルの導入されたビブラマイシン
溶液を適用した根管では、3回目の釣菌にて、細菌数は検出限界以下となり、ナノバブル
による薬剤の有効な患部浸透亢進効果を認めることが出来た。

【0075】

[試験例3]

- ナノバブル及び抗菌薬を用いた *in vivo* での感染根管歯の歯髄及び根尖歯周組織
の再生 -

20

試験例2と同様の方法にて処置した感染根管歯の根管内を、3～5%次亜塩素酸ナトリ
ウム水溶液の2mLと3%過酸化水素水の2mLにて、それぞれ交互に洗浄を行い、次い
で生理食塩水の5mLにて根管を洗浄した後、EDTA製剤（スメアクリン）に60秒
間接触処理し、更に生理食塩水にて洗浄し、その後、滅菌ペーパーポイントを用いて乾燥
させた。

【0076】

一方、膜分取法にて採取し、そして6代目まで継代して凍結した自家の歯髄幹細胞 5×10^5
個を、アテロコラーゲンインプラント（株式会社高研）の $20\mu\text{L}$ にサスペンドせ
しめ、更にGranulocyte-Colony Stimulating Factor（G-CSF）の $100\mu\text{g}/\text{mL}$ の溶液の $1.5\mu\text{L}$ をサスペンドさせて、根管内
に注入した。そして、その上に、止血用ゼラチン（スポンゼル：アステラス製薬株式会
社）をおき、ガラスアイオノマーセメント（フジIX：株式会社ジーシー）及びコンポジット
レジン（クリアフィルマジエスティLV：クラレノリタケデンタル株式会社）にて、窩洞
を封鎖した。

30

【0077】

移植14日後に根尖部歯周組織を含めて歯を抜去し、常法に従って、縦断面の約 $5\mu\text{m}$
パラフィン切片を作製し、HE染色後に、歯髄の形成の有無について形態観察を行った。
血管新生はlectin、神経突起伸長はPGP9.5にて免疫染色を行った。また、D
entin Sialoprophosphoprotein(DSPP)及びEnamelys
inの*in situ* hybridizationにより、側壁に付着した象牙芽細胞
様細胞の分化を検討した。

40

【0078】

その結果、図4の(A)に示される如く、14日後には歯髄組織及び根尖部歯周組織の
再生が認められ、炎症性細胞浸潤や内部吸収は殆ど認められなかった。また、象牙質壁に
は、象牙細管に突起を伸長させた象牙芽細胞が認められ、象牙芽細胞のマーカーであるD
entin Sialoprophosphoprotein(DSPP)及びEnamelys
inのmRNAの発現が認められた。更に、再生歯髄組織内には、血管新生及び神経突
起伸長が観察された。

【0079】

50

一方、貼薬のみで同様に移植した場合には、図4の(B)に示される如く、歯槽骨の吸収や炎症性細胞浸潤が認められ、歯髄組織の再生はほとんど認められなかった。

【0080】

以上の結果よりして、薬剤組成物中にナノバブルを混入せしめることにより、感染根管歯における歯髄、象牙質若しくは歯周組織の再生に及ぼす劇的な効果が発揮され得ることが確認された。

【0081】

[試験例4]

- ナノバブルと殺菌消毒薬併用による *in vivo* での歯周ポケット内細菌数の減少 -
被験者の患歯(上顎)のブラークを綿球にて除去した後、頬側の歯周ポケット5か所にそれぞれ#25ペーパーポイントを挿入して釣菌し、専用カップ(DU-AC-02NP-H: パナソニック株式会社)に入れて、細菌カウンター(DU-AC-01NP-H: パナソニック株式会社)にて細菌数を測定した。

【0082】

次いで、滅菌蒸留水の25mLに、コンクール(グルコン酸クロルヘキシジン0.05%含有溶液: Weltec社)を5滴添加すると共に、滅菌済みゲル(Ultrasonic transmission gel、Aquasonic 100: Parker Lab. Inc.)を1/25の割合で含むように添加して、コンクール希釈液を作製し、患歯の頬側の歯周ポケットに、かかる希釈液を注入した。1分後、うがいして、患歯をエアで乾燥させた後、前記と同様にして、頬側の歯周ポケットの5か所から釣菌し、細菌数をカウントした。

【0083】

さらに、試験例1と同様にして作製したナノバブル水を用いて、このナノバブル水を50容量%の割合で含む、上記と同様な濃度のコンクール希釈液(1/25ゲル濃度)を作製して、患歯の頬側の歯周ポケットにチップで注入した。その1分後、うがいして、患歯をエアで乾燥させた後、前記と同様にして、頬側の歯周ポケットの5か所から釣菌し、細菌数をカウントした。

【0084】

以上の結果、術前に 1.0×10^7 CFU/mLであった細菌数は、コンクールのみの希釈液で、約1/3の 3×10^6 CFU/mLに減少し、更にナノバブル水を混入せしめてなるコンクール希釈液を用いることにより、細菌数は検出限界以下に劇的に減少したことがわかった。このことから、歯周病における歯周ポケットの細菌数の減少に及ぼすナノバブルの有効な効果が認められた。

【0085】

[試験例5]

- ナノバブル及び殺菌消毒薬をプレートで塗布した *in vivo* での歯周ポケット内細菌数の減少 -

先ず、イヌの上顎小白歯部全体を覆うプレート(型)を、パテタイプのシリコーン印象材にて作製した。イヌの上顎小白歯2番と3番のブラークを綿球にて除去した後、頬側の歯周ポケットの2か所から#25ペーパーポイントを用いて釣菌し、輸送液としてのブラディア液(昭和薬品加工株式会社)に、無菌的且つ嫌気状態にて保存した。

【0086】

次いで、滅菌蒸留水25mLにコンクール(グルコン酸クロルヘキシジン0.05%含有溶液: Weltec社)を5滴添加し、更に滅菌済みゲル(Ultrasonic transmission gel、Aquasonic 100: Parker Lab. Inc.)を1/10含むコンクール希釈液(ゲル液)を作製し、このゲル液を、前記プレートの上顎小白歯2番相当部に適用した後、かかるプレートを上顎小白歯部全体に被せ、その上顎小白歯2番に対してゲル液を5分間作用させた。その後、上顎小白歯2番を滅菌生理食塩水にて洗浄した後、その患歯をエアで乾燥させ、頬側の歯周ポケット2か所からの釣菌を行い、ブラディア液に保存した。

【0087】

また、試験例1において調製されたナノバブル水を、フィルターでろ過滅菌した後、それを50容量%の割合で含む、上記と同様の濃度のコンクール希釈液(1/10ゲル濃度)を作製し、このゲル液を、上記プレートの上顎小白歯3番相当部位に適用した後、かかるプレートを上顎小白歯部全体に被せることにより、上顎小白歯3番に対してゲル液を5分間作用させた。その後、上記と同様にして、上顎小白歯3番を滅菌生理食塩水にて洗浄し、エアで乾燥させた後、頬側の歯周ポケット2か所から釣菌して、ブラディア液に保存した。

【0088】

上記で釣菌・保存された3種のサンプルについて、それぞれ、倍数希釈法にて血液寒天培地に播種し、5日間嫌気培養した後、コロニー数をカウントした。統計学的処理は、ノンパラメトリック検定を用いた。その結果を図5に示す。

10

【0089】

かかる図5の結果から明らかな如く、術前 3.7×10^5 CFU/mLであった細菌数は、コンクール希釈液のみの使用で、約 2.7×10^5 CFU/mLに減少し、更にコンクール希釈液にナノバブル水を混入せしめてなる場合にあっては、検出限界以下に、劇的に減少することを認めた。この結果より、歯周病における歯周ポケットの細菌数の減少が、ナノバブル水の混入によって、著しく高められ得ることが認められた。

【0090】

[試験例6]

20

- *in vivo*におけるナノバブルの安全性確認 -

全身麻酔下のイヌの前歯を用いて、常法に従って、髄腔開拓を行い、次いでリーマ45にて根管拡大を実施した後、3~5%次亜塩素酸ナトリウム水溶液と3%過酸化水素水とを用いて、交互に洗浄を行い、更に生理食塩水にて根管を洗浄した。次いで、滅菌パーポイントにて根管内を乾燥した後、ナノバブル水を、かかる根管内に注入し、5分間放置した。その後、生理食塩水で洗浄した後、グラスアイオノマーセメント(フジIX:株式会社ジーシー)及びコンポジットレジン(クリアフィルマジエスティLV:クラレノリタケデンタル株式会社)にて仮封した。そして、1週間後及び2週間後に、かかる仮封を除いた後、上記と同様にして、次亜塩素酸ナトリウム水溶液と過酸化水素水による交互洗浄を行い、更にナノバブル水を一回目と同様に適用した。

30

【0091】

そして、最初にナノバブル水を適用してから3週間後に、根尖部歯周組織を含めて歯を抜去し、通法に従って縦断面の約5 μ mパラフィン切片を製作し、HE染色後に形態観察を行った。また、ナノバブル水を適用してから1週間経過毎に血液を採取して、ナノバブル水の毒性の評価を行った。その結果、図6に示されるように、根尖周囲に炎症性細胞浸潤や内部吸収は観察されず、その安全性が確認された。更に、血液検査においても、ナノバブル水による全身への毒性などの影響は認められず、その安全性が確認された。

【0092】

[試験例7]

- ナノバブルによる*in vivo*での皮膚、粘膜、歯肉への薬剤浸透促進効果の確認 -

40

全身麻酔下のイヌを用いて、そのよく乾燥させた皮膚、粘膜、及び歯肉に対して、それぞれ、テトラサイクリン(088K0680:Sigma, USA)を、4.5 μ g/mLの割合で含有せしめてなるナノバブル水からなる薬液を、滴下した。なお、ナノバブル水は、試験例1と同様にして調製されたものである。次いで、そのような薬液の添加5分後に、その添加薬液を取り除いて、それぞれの部位を摘出し、縦断面の凍結標本を作製した。コントロールとしては、テトラサイクリンを水で希釈したものを扱い、同様に滴下して、その5分後に、上記と同様にして凍結標本を作製した。

【0093】

そして、それら得られた凍結標本について、テトラサイクリンが紫外線照射により蛍光を発することを利用した、蛍光顕微鏡下での観察を行ったところ、ナノバブル水を用いた

50

薬液が滴下されてなる凍結標本においては、水を希釈媒体として得られた凍結標本に比べて、薬剤浸透性が優位に高められ得ることが明らかとなった。

【産業上の利用可能性】

【0094】

本発明に従う患部浸透亢進性薬剤組成物は、優れた浸透亢進作用を発揮するナノサイズの超微細気泡を、薬液組成物中に含有せしめてなるものであるところから、人体の患部、例えば虫歯等の標的深層部に至るまで、所定の薬剤を誘引して、効果的に浸透させ得る特徴を有するものであり、またその特徴は、ヒトのみならず、動物に対する薬剤の浸透にも有利に寄与し得るものである。更に、本発明に従って、ナノサイズの超微細な気泡を各種液体（ゲル状液体を含む）に含有させて、その浸透亢進作用を発揮させることが出来、例えば、農業・園芸における散液や各種産業における材料の表面改質等に、優れた有意性を発揮するものである。

10

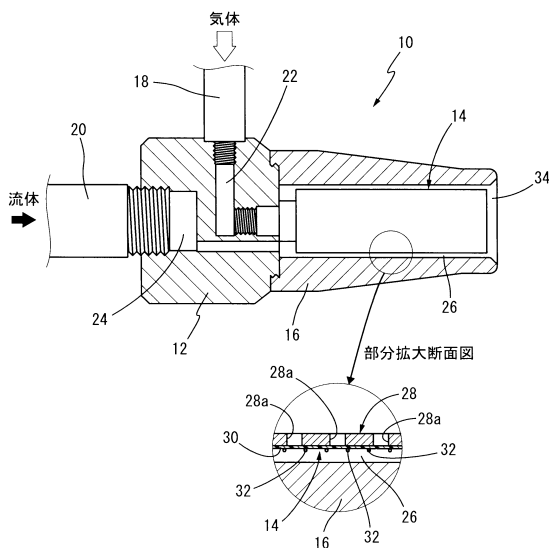
【符号の説明】

【0095】

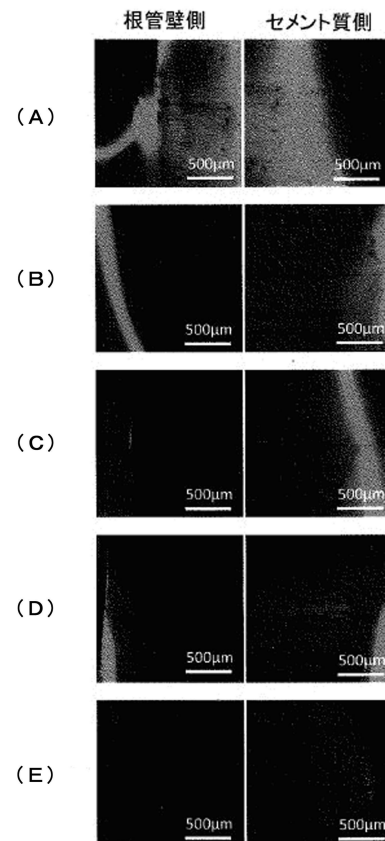
- | | | | |
|-----|-----------|----|----------|
| 10 | ナノバブル生成装置 | 12 | ベース（基台） |
| 14 | 気体透過部材 | 16 | ケーシング |
| 18 | 気体導入管 | 20 | 流体導入管 |
| 22 | 気体導入路 | 24 | 流体導入路 |
| 26 | 流体流路 | 28 | 円筒部材 |
| 28a | 通気孔 | 30 | クレーズフィルム |
| 32 | 拘束系 | | |

20

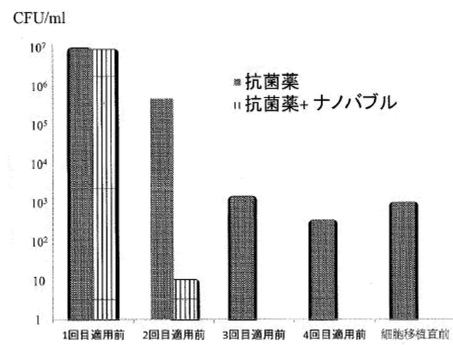
【図1】



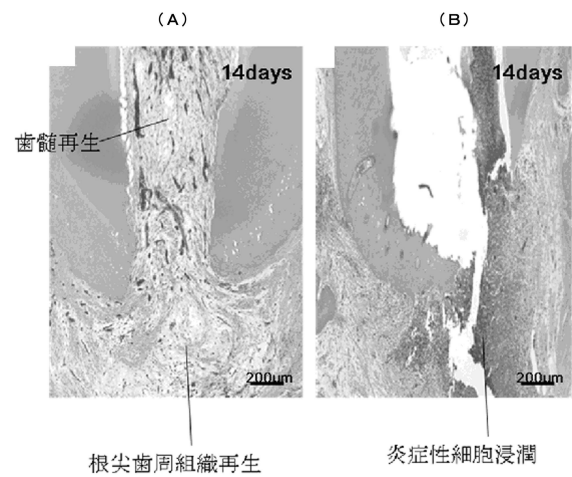
【図2】



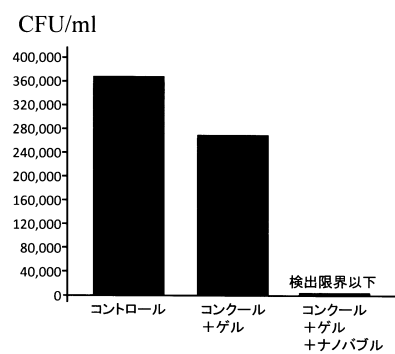
【図 3】



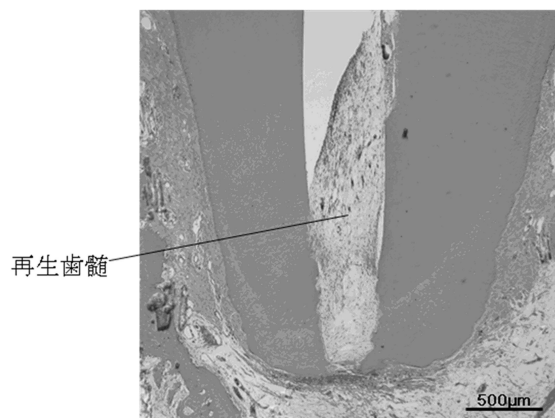
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

- (72)発明者 中島 美砂子
愛知県大府市森岡町七丁目４３０番地 独立行政法人国立長寿医療研究センター内
- (72)発明者 庵原 耕一郎
愛知県大府市森岡町七丁目４３０番地 独立行政法人国立長寿医療研究センター内
- (72)発明者 山田 和正
愛知県大府市森岡町七丁目４３０番地 独立行政法人国立長寿医療研究センター内

審査官 大西 隆史

- (56)参考文献 特開２０１１－１４３２４２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５２４９３７（ＪＰ，Ａ）
特開２０１０－１８９３１８（ＪＰ，Ａ）
特開２０１２－１２６６４９（ＪＰ，Ａ）
特開２０１４－０２８８３２（ＪＰ，Ａ）
特開２０１２－１６６１７３（ＪＰ，Ａ）
特開２０１０－１８８２４７（ＪＰ，Ａ）
特開２０１４－２００７６２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００８／０７２３７１（ＷＯ，Ａ１）
特開２０１４－１３９２２５（ＪＰ，Ａ）
特開２０１３－０１０７５８（ＪＰ，Ａ）
特開２０１１－０２５２０２（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 3 5 / 0 0 - 3 5 / 7 6 8
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 L 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
B 0 1 F 1 / 0 0 - 5 / 2 6
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)