

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 2 月 20 日 (20.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/013614 A1

(51) 国際特許分類⁷: **A61K 47/42**, 7/16, 7/40, 7/42, 7/50,
31/255, 31/4196, 31/43, 31/546, A61P 1/02, 17/00, 35/00

SHIKOKU CO., LTD. [JP/JP]; 〒760-0033 香川県 高
松市 丸の内2番5号 Kagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07929

(72) 発明者; および

(22) 国際出願日: 2002 年 8 月 2 日 (02.08.2002)

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山下 菊治 (YA-
MASHITA, Kikuji) [JP/JP]; 〒779-3215 徳島県 名西郡
石井町 藍畑字 竜王 51-69 Tokushima (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(74) 代理人: 山内 康伸 (YAMAUCHI, Yasunobu); 〒760-
0023 香川県 高松市 寿町1丁目1番8号 日本生命高松
駅前ビル3階 Kagawa (JP).

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-237954 2001 年 8 月 6 日 (06.08.2001) JP
特願2002-134223 2002 年 5 月 9 日 (09.05.2002) JP

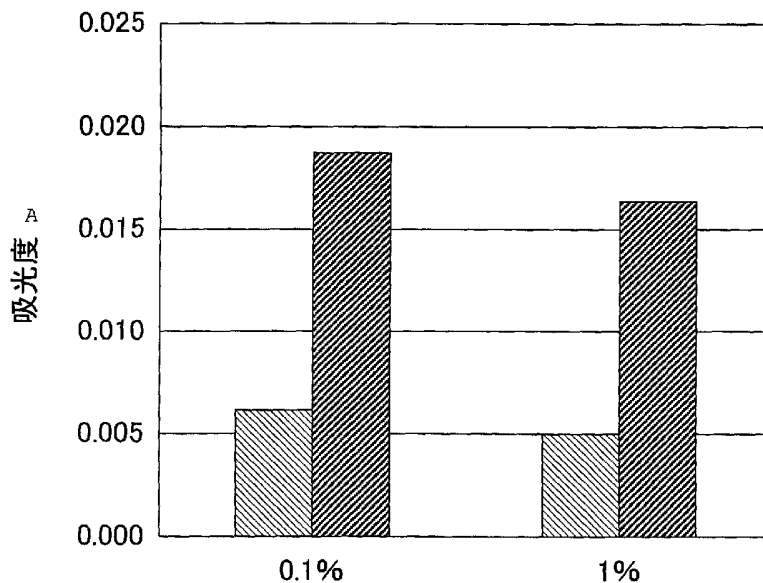
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会
社テクノネットワーク四国 (TECHNO NETWORK

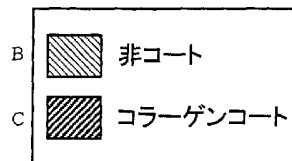
[続葉有]

(54) Title: COLLAGEN-CONTAINING ORAL PREPARATIONS, DRUGS AND QUASI DRUGS

(54) 発明の名称: コラーゲンを含有する口腔用剤、医薬品及び医薬部外品



A... ABSORBANCE
B... UNCOATED
C... COLLAGEN-COATED



(57) Abstract: Oral preparations, drugs and quasi drugs which contain atelocollagen, fibrous collagen, crosslinked collagen, calcified crosslinked collagen, enzymatically processed collagen having a molecular weight of 300,000 or less, gelatins made up of the respective collagens or enzymatically digested or hydrolyzed gelatin as an adsorbent for the active ingredient.

[続葉有]



WO 03/013614 A1



OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

添付公開書類:
— 国際調査報告書

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

口腔用剤、医薬品並びに医薬部外品であって、アテロコラーゲン、繊維性コラーゲン、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン、酵素処理をした分子量300,000以下のコラーゲン、または前記各コラーゲンからなるゼラチン、酵素分解あるいは加水分解したゼラチンを有効成分の吸着剤として含有する。

明細書

コラーゲンを含有する口腔用剤、医薬品及び医薬部外品

5 技術分野

本発明は、コラーゲンを含有する新規な口腔用剤に関する。また、本発明は、有効成分の吸着剤として特異なコラーゲンを含有する新規な医薬品および医薬部外品に関する。

10 背景技術

コラーゲンは皮膚の成分であるため、保湿性および皮膚との親和性を高める効果が得られている。また、飲食品としてゼラチンの形態で摂取されている。

コラーゲンは生体適合性が高いと考えられており、医薬品や医薬部外品への応用が期待されている。また、コラーゲンの高い生体適合性を利用して、新たな用途の開発も進められている。

15 口腔や皮膚等に適用される医薬品や医薬部外品では、有効成分が洗い流されたりこすり落とされたりして短期間で消失してしまい、十分効果が得られない場合が多い。また、口腔では患部に高濃度の薬効成分を適応することが難しい。体内においても、医薬品の有効成分が早期に代謝されて、長時間作用できず十分な効果を挙げるできない場合がある。

20 本発明はかかる事情に鑑み、コラーゲンの新たな用途としての口腔用剤を提供するものであり、同時に有効成分を患部に長く的確に作用させるために有効成分の吸着剤としてコラーゲンをを用いた、医薬品、医薬部外品およびそれらの製造方法を提供することを目的とする。

25

発明の開示

本発明は、以下のようなコラーゲンの薬理効果と関係する特性、すなわち皮膚や骨組織中のコラーゲンと親和性が高く容易に結合する、細胞との親和性が高く、細胞のインテグリンセレプターと容易に結合する、架橋処理で容易にヒドロキシ

アパタイトを形成し、薬剤分子を結合しやすい、成形が容易で小顆粒状や微粒子状のコラーゲン粒を調製できることを見出しなされたものである。

すなわち、上記目的を達成するために、本発明は、コラーゲンまたはゼラチンを含有することを特徴とする口腔用剤を提供する。特に前記コラーゲンが繊維性コラーゲン、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン、酵素処理をした分子量300,000以下のコラーゲンであることが好ましい。

また、本発明は、アテロコラーゲン、繊維性コラーゲン、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン、酵素処理をした分子量300,000以下のコラーゲン、または前記各コラーゲンからなるゼラチン、酵素分解あるいは加水分解したゼラチンを有効成分の吸着剤として含有することを特徴とする医薬品並びに医薬部外品を提供する。

さらに、本発明は、アテロコラーゲン、繊維性コラーゲン、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン、酵素処理をした分子量300,000以下のコラーゲン、または前記各コラーゲンからなるゼラチン、酵素分解あるいは加水分解したゼラチンと、口腔用剤、医薬品または医薬部外品の各有効成分とを混合することを特徴とする口腔用剤、医薬品または医薬部外品の製造方法を提供する。

図面の簡単な説明

図1は、試験-1において、青インクに対するコラーゲンの吸着性能を吸光度から評価した結果を示すグラフである。

図2は、試験-1において、墨汁に対するコラーゲンの吸着性能を吸光度から評価した結果を示すグラフである。

図3は、試験-1において、ヘマトキシリンに対するコラーゲンの吸着性能を吸光度から評価した結果を示すグラフである。

図4は、試験-1において、ファーストグリーンに対するコラーゲンの吸着性能を吸光度から評価した結果を示すグラフである。

図5は、試験-2において、コラーゲンの違いによる青インクに対する吸着性能を吸光度から評価した結果を示すグラフである。

図6は、試験-2において、コラーゲンの違いによるファーストグリーンに対する吸着性能を吸光度から評価した結果を示すグラフである。

図7は、試験－2において、コラーゲンの違いによるアリザリンレッドSに対する吸着性能を吸光度から評価した結果を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

5 以下、本発明に関して詳細に説明する。

（口腔用剤）

本発明の口腔用剤には従来の口腔用剤が全て対象となり、その成分としてコラーゲンもしくはゼラチンが配合される。コラーゲンの型は制限されるものではなく、吸着させる有効成分に応じて適宜選択される。また、I型～V型あるいはそれ以外
10 の何れのコラーゲンを配合してもよい。口腔用剤は、例えば、洗口剤、液体歯磨き、練り歯磨き、入れ歯安定剤、ガム等に応用できる。従来の口腔用剤が、口内を洗浄化する機能などしか持たないのに対し、本発明の口腔用剤は、清浄化に加えてコラーゲンによる頬粘膜や歯肉、歯根膜の保護、修復、再生を誘発する機能を付加することができる。さらに、口腔用剤中の有効成分がコラーゲンやゼラチンに吸着さ
15 れ、口腔に適用した際に、有効成分が吸着したコラーゲンやゼラチンが口腔内の粘膜に結合し、有効成分が長期間、効果的に作用する。

コラーゲンの中でも、繊維性コラーゲン、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン、酵素処理をした分子量300,000以下等の吸着力が強いコラーゲンを用いることが好ましい。これらの処理を施したコラーゲンを用いることにより上記した各機能が
20 より高まる。

架橋処理は、例えば、コラーゲンの抽出液をエアブラシ（霧吹き）等を用いて高濃度の塩溶液中に噴霧することで、再繊維化した微粒子を形成し、0.2%グルタルアルデヒド溶液中にて2週間程度攪拌することにより実施できる。また、グルタルアルデヒド溶液に代えて、ヘキサメチレンジイソシアネート溶液やカルボン
25 ジイミド溶液も使用できる。

また、石灰化処理は架橋処理したコラーゲンを培養液、擬似体液あるいは海水に2～3週間浸漬することにより、コラーゲン表層にリン酸カルシウムよりなるアパタイトを形成させることにより実施できる。

また、酵素処理はコラゲナーゼやゼラチナーゼ、ストロメライシン等のコラーゲ

ンを分解可能な酵素を用いて行う。例えば、コラーゲナーゼ処理は、繊維性コラーゲンやアテロコラーゲン等を間質コラーゲナーゼ（マトリックスメタロプロテイナーゼー１）で処理することにより得られ、限外ろ過等の膜を用いた還流装置を用いることにより、コラーゲンの分子量は好ましい範囲である300,000以下に調製することができる。

さらに、本発明では、ゼラチンの酵素分解により得られる水溶性コラーゲンを使用することもできる。

上記の各コラーゲンまたはゼラチンの口腔用剤中の含有量は0.01～30重量%、特に0.1～10重量%が好ましい。コラーゲンまたはゼラチンの含有量が前記下限値を下回る場合には本発明の効果が十分に発揮されず、一方前記上限値を上回る場合には粘度が高く取り扱いにくくなり、それぞれ好ましくない。

本発明の口腔用剤においては、コラーゲン以外の成分は特に制限されるものではなく、使用感の低下を招いたり、発明の効果を損なわない限り、従来より口腔用剤に配合されている各種成分を適宜選択して配合することができる。下記に他の成分を例示する。

口腔用剤には、従来より、殺菌剤、抗炎症剤、香料、洗浄剤等が一般的に配合されており、本発明においてもこれらを配合することができる。具体例を示すと下記のとおりである。

殺菌剤としては、塩化デカリニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、トリクロサン、イソプロピルメチルフェノール等が挙げられる。

抗炎症剤としては、アミノカプロン酸、アラントインおよびその誘導体、グリチル酸およびその誘導体、グリチルレチン酸およびその誘導体、アスコルビン酸およびその塩、ビタミンE（トコフェロール）、塩化リゾチーム等の消炎酵素等が挙げられる。

香料としては、ペパーミントオイル、ハッカ油、メントール、カルバクロール、ユーカリオイル、オイゲノール等が挙げられる。

洗浄剤は界面活性剤が一般的であり、具体的には、ポリオキシエチレン硬化ヒ

マシ油、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン・アルキルエーテル、ポリオキシエチレン・アルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、グリセリン脂肪酸エステル、ポリ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系界面活性剤；ラウリル硫酸ナトリウム、ミリスチル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、ラウロイルサルコシナトリウム、ミリストイ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、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸塩、N-アシルタウリン塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸・リン酸塩、スルホン酸塩等のアニオン系界面活性剤；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、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、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系界面活性剤を挙げることができる。

また、フッ化ナトリウム、フルオロリン酸塩、フルオロホウ酸塩等のフッ素イオン源、リン酸カルシウム、ハイドロキシアパタイト等の歯面強化作用のある物質；グリセリン、プロピレングリコール、ソルビット等の湿潤剤；ラウリル硫酸ナトリウム等の発泡剤；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等の甘味料；パラヒドロキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム等の防腐剤を配合してもよい。

さらに、色素を含有していてもよい。色素としては、ニトロ系色素、アゾ染料、ニトロソ染料、トリフェニルメタン染料、キノリン染料、アントラキノン染料、インジゴ染料等の法定色素が挙げられる。これらの中でも水溶性のものが好ましく、具体的には、青色1号、黄色4号、赤色201号等が挙げられる。

残部は水であり、通常50～95重量%とされる。

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

ウム等の研磨剤を配合することもでき、その場合、練歯磨き剤として使用することができる。本発明は、この練歯磨き剤をも含有する。また、洗口剤、液体歯磨とすることもでき、本発明はこれらをも包含する。

(医薬品)

- 5 本発明の医薬品は、従来の医薬品が全て対象となり、予め薬効成分を吸着させたコラーゲンを含有することにより調製される。コラーゲンの型は制限されるものではなく、I型～V型あるいはそれ以外の何れのコラーゲンを配合してもよい。医薬品は、例えば抗菌剤、抗生物質、止血剤、絆創膏、口腔粘膜治療薬、副腎ホルモン製剤、ホルモン製剤、フッ素添加用製剤、にきび治療薬、水虫治療薬、
10 歯周病治療の軟膏や注射薬、局所麻酔剤、抗悪性腫瘍用薬、抗ガン剤、化学療法剤、筋肉内や皮下注射薬、経口薬全般等に応用できる。また、軟膏基剤、注射薬の基剤あるいは錠剤の基剤も含まれる。生体はコラーゲンを分解する特殊な数種類のマトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）という酵素を持っており、このMMPが存在しない部位では、コラーゲンは約1週間～1ヶ月かけてゆっくり
15 と分解する。また、MMPは転移性のガンや歯周組織に特に多く存在している。したがって、本発明に従い、コラーゲンをを用いたDDS（ドラッグデリバリーシステム）を抗ガン剤や抗生物質で作り、投与すると、ガン組織や歯周組織以外の部位では薬剤がほとんど溶出させず、ガン組織や歯周組織に至るとMMPの作用により急速に薬剤が放出される。このように、本発明は、医薬品の中でも抗ガン
20 剤や抗生物質に特に適したものといえる。

- その際、コラーゲンとして、アテロコラーゲン、繊維性コラーゲン、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン、酵素処理をした分子量300,000以下のコラーゲン、または前記各コラーゲンからなるゼラチン、酵素分解あるいは加水分解したゼラチンに代替する。なお、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン、酵素処理コラーゲ
25 ンについては口腔用剤で使したものと同様である。

本発明が特に対象とする医薬品の調合例を以下に示すが、コラーゲンおよびゼラチンの含有量は医薬品の種類に応じて適宜選択される。

すなわち、ヨウ素、ヨードホルム、オキシドール、イソプロパノール、塩化ベンザルコニウム、尿素等の外皮用殺菌消毒薬、スルファメソキサゾール等の化膿性疾患用薬、サリチル酸メチル、ジフェンヒドラミン、硫酸亜鉛、次硝酸ビスミス、吉草酸ベタメタゾン、フルオシノロンアセトニド等の外皮用鎮痛、鎮痒、収斂、消炎薬、サリチル酸、クロトリマゾール、イオウサリチル酸タントール等の抗真菌薬、グアヤコールスルホン酸カリウム、三酸化ヒ素、パラホルムアルデヒド等の歯科用薬、トラネキサム酸、硫酸プロタミン等の止血薬、シクロホスファミド、チオテパ、ブスルファン、フルオロウラシル、メトトレキサート、メルカプトプリン等の抗悪性腫瘍用薬、スルファメトキサゾール、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン等の化学療法剤、アミノ安息香酸エチル、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、塩酸メピバカイン、リドカイン等の局所麻酔薬、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾロン等の副腎ホルモン製剤、成長ホルモン、卵胞刺激ホルモン、バソプレッシン（抗利尿ホルモン）、サイロキシシン、カルシトニン、パラソルモン、アルドステロン（男性ホルモン）、アドレナリン、インシュリン、エストロゲン、コレシストキニン等のホルモン製剤、アセトアミノフェン、アスピリン、エテンザミド、アンチピリン、スルピリン、インドメタシン、メフェナム酸等の解熱鎮痛抗炎症剤、アモキシシリン、アンピシリン、ジクロキサシリンナトリウム、フェネチシリンカリウム、ベンジルペニシリンカリウム等のペニシリン系抗生物質、セファゾリンナトリウム、セファロリジン、セファレキシン等のセフェム系抗生物質、セフォキシチンナトリウム等のセファマイシン系抗生物質、硫酸カナマイシン、硫酸ジベカシン、硫酸ストレプトマイシン等のアミノグリコシド系抗生物質、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸プロメタジン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬等に、それぞれ適当量のコラーゲンまたはゼラチンを含有させる。

25 （医薬部外品）

本発明の医薬部外品は、従来の医薬部外品が全て対象となり、予め有効成分を吸着させたコラーゲンを含有することにより調製される。コラーゲンの型は制限されるものではなく、I型～V型あるいはそれ以外の何れのコラーゲンを配合してもよい。例えば、洗口剤、歯磨き粉、虫除けスプレーや軟膏、日焼け止めクリ

ーム、美白剤、皮膚軟化剤、入浴剤、皮膚洗浄剤、消毒石鹸、皮膚用塗料、洗顔剤、洗眼剤、シェービングローション、ハイドロキシアパタイト等のリン酸カルシウム製剤、パヒューム軟膏等に应用できる。

5 その際、コラーゲンとして、アテロコラーゲン、繊維性コラーゲン、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン、酵素処理をした分子量300,000以下のコラーゲン、または前記各コラーゲンからなるゼラチン、酵素分解あるいは加水分解したゼラチンに代替する。なお、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン、酵素処理コラーゲンについては口腔用剤で使用したものと同等である。

10 本発明が特に対象とする医薬品の調合例を以下に示すが、コラーゲンおよびゼラチンの含有量は医薬品の種類に応じて適宜選択される。

すなわち、DEET（N，N－ジエチル－m－トルアミド）等の害虫忌避成分、オリーブオイル、コメ胚芽油等の日焼け止め成分、甘草エキス、ビタミンC、ソーハクヒ、クロレラエキス、プラセンタエキス、ヒアルロン酸、エラスチン、スクワラン、アロエ等の美白成分、イオウ等の皮膚軟化剤、炭酸塩や硫酸塩等の無機塩類、生薬等を含む入浴剤成分、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム等の界面活性剤、ヨウ素、ヨードホルム、オキシドール、イソプロパノール、塩化ベンザルコニウム、尿素等の外皮用殺菌剤、アルファ－TCP、ベターTCP、ハイドロキシアパタイト等のリン酸カルシウム製剤、香料や香水の原料等に、それぞれ適当量のコラーゲンまたはゼラチンを含有させる。

25 上記したコラーゲンまたはゼラチン含有口腔用剤、医薬品、医薬部外品は、それぞれ通常の形態で使用することができる。その際、コラーゲンまたはゼラチンが存在することにより、患部における含有成分の持続性が高くなる。

以下、実施例によって本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

〔実施例1；洗口剤〕

（1）豚皮膚を脱毛し、上皮組織および皮下の結合組織を除去して、真皮の部分だ

けを集め、冷水にて洗浄後1 cm角に細切し、1 mMのN-エチルマレイミドとフェニルメチルスルフォニルフルオライド等のプロテアーゼ阻害剤を含む0.5 M酢酸で数日間、-40℃にて保存する。

5 (2) その後、真皮を融解して、鉢でミンチして8000×g、30分間遠心分離を行い、数回冷水にて洗浄する。

(3) 真皮50 gに対して1リットルの割合で0.5 M NaCl、0.05M EDTA、0.2 Mβ-メルカプトエタノールを含む、0.1 Mトリス塩酸(pH7.8)溶液中にて4℃、3日間コラーゲンを抽出する。

10 (4) 抽出液は53000×g、2時間遠心分離を行い、上清を透析後10000×g、30分間遠心分離を行い、沈殿を凍結乾燥して繊維性コラーゲンを得る。

(5) 繊維性コラーゲンを0.5 M NaCl、0.05M EDTA、0.2 Mβ-メルカプトエタノールを含む、0.1 Mトリス塩酸(pH7.8)溶液に再溶解し、間質コラーゲナーゼ(マトリックスメタロプロテインースー1)を結合させたカラムを通すことにより調製されたコラーゲン溶液から、限外ろ過装置を用いて分子量300,000
15 以下の低分子コラーゲンを得る。あるいは、ゼラチンを同様の方法で酵素処理することにより処理することにより分子量100,000以下の低分子ゼラチンを得る。

(6) この低分子コラーゲンあるいはゼラチンに、適応濃度の100倍の殺菌剤である塩化ベンゼトニウムと抗炎症剤であるアミノカプロン酸を加えて攪拌することにより、有効成分を吸着させる。

20 (7) 有効成分を吸着させた低分子コラーゲンあるいはゼラチン溶液に、その他の界面活性剤や香料、色素等を添加した溶液を加えて洗口剤とする。

[実施例2；液体歯磨き剤]

(1) 実施例1の(1)～(4)までの方法に従って繊維性コラーゲンを得る。

25 (2) 繊維性コラーゲンは0.5 M NaCl、0.05M EDTA、0.2 Mβ-メルカプトエタノールを含む、0.1 Mトリス塩酸(pH7.8)溶液に再溶解し、エアーブラシ(霧吹き)等を用いて高濃度の塩溶液中に噴霧することで、再繊維化した微粒子を形成し、0.2%グルタルアルデヒド溶液中にて2週間攪拌することにより微粒子状の架橋コラーゲンを得る。

(3) この微粒子状の架橋コラーゲンに、殺菌剤である塩化セチルピリジニウムと

抗炎症剤であるグリチルリチン酸の適応濃度の100 倍量を加えて、攪拌後凍結乾燥する。あるいは、乾燥せず、そのまま（４）の溶液を加える。

（４）乾燥後、ハイドロキシアパタイトとポリオキシエチレン等の界面活性剤を添加した溶液に懸濁し、液体歯磨き剤とする。

5 〔実施例 3 ; 練り歯磨き剤〕

（１）実施例 1 の（１）～（４）までの方法に従って繊維性コラーゲンを得る。

（２）繊維性コラーゲンをそのまま、0.2 %グルタルアルデヒド溶液にて 4℃、2 週間攪拌し、洗浄後凍結乾燥する。

（３）架橋コラーゲンは、 α -MEM 溶液中にて 4℃、3 週間攪拌後、よく洗浄することにより石灰化架橋コラーゲンを得る。

（４）石灰化架橋コラーゲンに、殺菌剤である塩化セチルピリジニウムと抗炎症剤であるグリチルリチン酸の適応濃度の100 倍量を加えて、攪拌後凍結乾燥する。

（５）乾燥後、粉碎しポリオキシエチレン等の界面活性剤を含んだ練り歯磨きの原料と混合し練り歯磨き剤とする。

15 〔実施例 4 ; 医薬品－水虫治療薬〕

（１）実施例 1 の（１）～（５）までの方法に従って低分子コラーゲンあるいはゼラチンを得る。

（２）低分子コラーゲンあるいはゼラチンに抗真菌薬であるクロトリマゾールを適応濃度の100 倍量を加えて、攪拌後凍結乾燥する。

20 （３）乾燥後、1, 3-ブチレングリコール（分散剤）とともにエチルアルコール（溶媒）に溶解して耐圧性容器に入れ、さらに L P G（噴射剤）を添加して噴霧式の水虫治療薬として用いる。

 〔実施例 5 ; 医薬品－抗ガン剤〕

25 （１）実施例 2 の（１）と（２）の方法に従って微粒子状の架橋コラーゲンを得る。

（２）この微粒子状の架橋コラーゲンに、抗ガン剤であるブスルファンの適応濃度の100 倍量を加えて、攪拌後凍結乾燥する。あるいは、乾燥せず、そのまま（３）の操作を行う。

（３）乾燥後、希釈し懸濁液として、幹部に直接注射することにより抗ガン剤の

注射剤として用いる。

〔実施例6；医薬品－抗生物質軟膏〕

(1) 実施例3の(1)～(3)までの方法に従って石灰化架橋コラーゲンを得る。

- 5 (2) 石灰化架橋コラーゲンに、抗生物質であるアンピシリンかあるいはセファロリジンを適応量の100 倍量を加えて、攪拌後凍結乾燥する。

(3) 乾燥後、粉砕し、軟膏基剤を加えて錬和することにより、抗生物質軟膏とする。

- 10 (4) 先端がやわらかい注射器で、直接抗生物質軟膏を歯周ポケットに注入することにより、歯科における歯周病治療薬として用いる。

〔実施例7；医薬部外品－虫除けスプレー〕

(1) 実施例1の(1)～(5)までの方法に従って低分子コラーゲンあるいはゼラチンを得る。

- 15 (2) 低分子コラーゲンあるいはゼラチンに、害虫忌避成分であるDEETを適応濃度の100 倍量を加えて、攪拌後凍結乾燥する。

(3) 乾燥後、1, 3-ブチレングリコール(分散剤)とともにエチルアルコール(溶媒)に溶解して耐圧性容器に入れ、さらにLPG(噴射剤)を添加して噴霧式の虫除けスプレーとして用いる。

〔実施例8；医薬部外品－入浴剤〕

- 20 (1) 豚の真皮部分あるいは魚の皮や骨等のコラーゲン含有量の多い組織を集め、水で煮込みゼラチン成分を抽出する。

(2) 抽出液をろ過し、プロテアーゼを結合させたカラムを通すことにより、調製されたゼラチン溶液から限外ろ過装置を用いて、分子量100, 000以下の低分子コラーゲンを得る。

- 25 (3) 低分子コラーゲンに、硫酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、サリチリ酸、色素および香料を含有する入浴主剤を添加して、入浴剤として用いる。

〔実施例9；医薬部外品－日焼け止めクリーム〕

(1) 実施例2の(1)と(2)までの方法に従って微粒子状の架橋コラーゲンを得る。

(2) この微粒子状の架橋コラーゲンに、ヒアルロン酸、エラスチン、スクワランの適応濃度の100 倍量を加えて、攪拌後凍結乾燥する。あるいは、乾燥せずそのまま(3)の操作を行う。

5 (3) 乾燥後、クリーム用剤に懸濁して希釈し、日焼け止めクリームとして用いる。

〔実施例10；医薬部外品－パヒューム軟膏〕

(1) 実施例3の(1)～(3)までの方法に従って石灰化架橋コラーゲンを得る。

10 (2) 石灰化架橋コラーゲンに、メントールや香水成分等の香料を適応量の100倍となるように加えて、攪拌後凍結乾燥する。

(3) 乾燥後、粉碎し、軟膏基材を加えて錬和することにより、パヒューム軟膏とする。

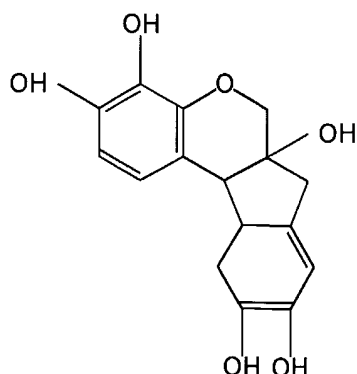
〔吸着性の検証〕

以下に述べる試験により、コラーゲンの吸着性をさらに検証した。

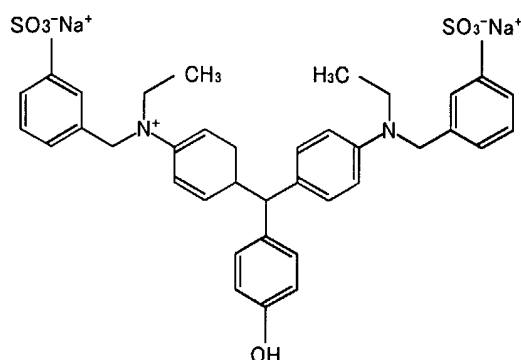
15 (試験－1)

I・III型コラーゲンを結合させた96穴プレート(コラーゲン結合プレート)と、コラーゲンを結合させない96穴プレート(コラーゲン非結合プレート)とを用意した。また、青インク、墨汁、ヘマトキシリン、ファーストグリーン(それぞれ化学式は下記に示すとおり)を0.1%、1%に希釈した試験液を用意した。

20 【化1】



ヘマトキシリン



ファーストグリーン

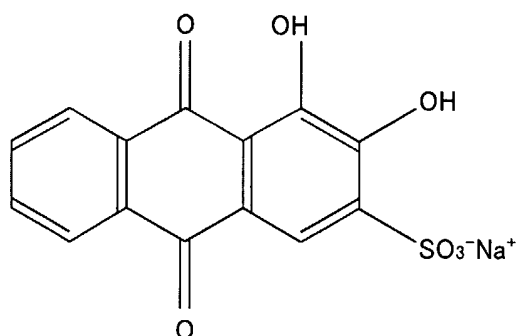
そして、コラーゲン結合プレートおよびコラーゲン非結合プレートに試験液を $50 \mu\text{l}$ ずつ分注し、約5分後あるいは12時間後にそれぞれの試験液を回収し、PBS緩衝液にて2回洗浄後、自然乾燥した。乾燥後、プレートリーダーを用いて波長405 nmまたは620 nmの吸光度を測定した。

- 5 結果を図1～図4に示すが、コラーゲン非結合プレートに対して、コラーゲン結合プレートでは、青インクについては0.1 %溶液で約3.2 倍、1 %溶液で約3.4 倍に吸光度が増加した（図1）。同じく墨汁については0.1 %溶液で約1.9 倍、1 %溶液で約1.2 倍に増加した（図2）。同じくヘマトキシリンについては0.1 %溶液で約3.8 倍、1 %溶液で約4.2 倍に増加した（図3）。同じくファーストグリーンについては0.1 %溶液で約6 倍、1 %溶液で約33.4倍にまで増加した（図4）。なお、試験液との接触時間の差（5分と12時間）は認められなかった。
- 10 このことから、コラーゲンが優れた吸着性能を有することが確認された。

（試験－2）

- I・III 型コラーゲンおよびII型コラーゲンの3 %溶液を96穴プレートに $50 \mu\text{l}$ ずつ加えて、乾燥後冷蔵庫にて保管し、コラーゲン結合プレートを作製した。対照として、何もコートしない96穴プレート（コラーゲン非結合プレート）を用意した。また、青インクの原液および10倍希釈液、ファーストグリーンの1 %、0.1 %溶液、アリザリンレッドR（化学式を下記に示す）の1 %、0.1 %溶液を試験液として用意した。
- 15

【化2】



アリザリンレッドS

そして、コラーゲン結合プレートおよびコラーゲン非結合プレートに各試験液を $50 \mu\text{l}$ ずつ分注し、12時間後に各試験液を回収してPBS緩衝液にて2回
5 洗浄後、自然乾燥した。乾燥後、プレートリーダーを用いて波長405 nmまたは620 nmの吸光度を測定した。

結果を図5～図7に示すが、青インクについては、II型コラーゲンで特に強く、I、III型コラーゲンで強い吸光度を示し、ともに高濃度の溶液で強い吸光度を示した(図5)。また、ファーストグリーンについては、II型コラーゲンおよ
10 びI、III型コラーゲンが、1%試験液に対して強い吸光度の上昇が認められた(図6)。また、アリザリンレッドSについては、II型コラーゲンは0.1%試験液と1%試験液の両方、I、III型コラーゲンは1%試験液に対して強い吸光度の上昇がみられた(図7)。

化学式で示したように、ファーストグリーンはかなり大きな分子であり、高濃
15 度液に対してI、III型コラーゲンおよびII型コラーゲンは共に高い吸着性を示している。また、アリザリンレッドSは比較的小さい分子であるが、II型コラーゲンは濃度に関わらず高い吸着性を示しているのに対し、I、III型コラーゲンは高濃度液では高い吸着性を示す。このように、コラーゲンの種類による若干の吸着性の違いがあり、本発明においては吸着させる対象物(有効成分)に応じて

コラーゲンを選択することが望ましいといえる。

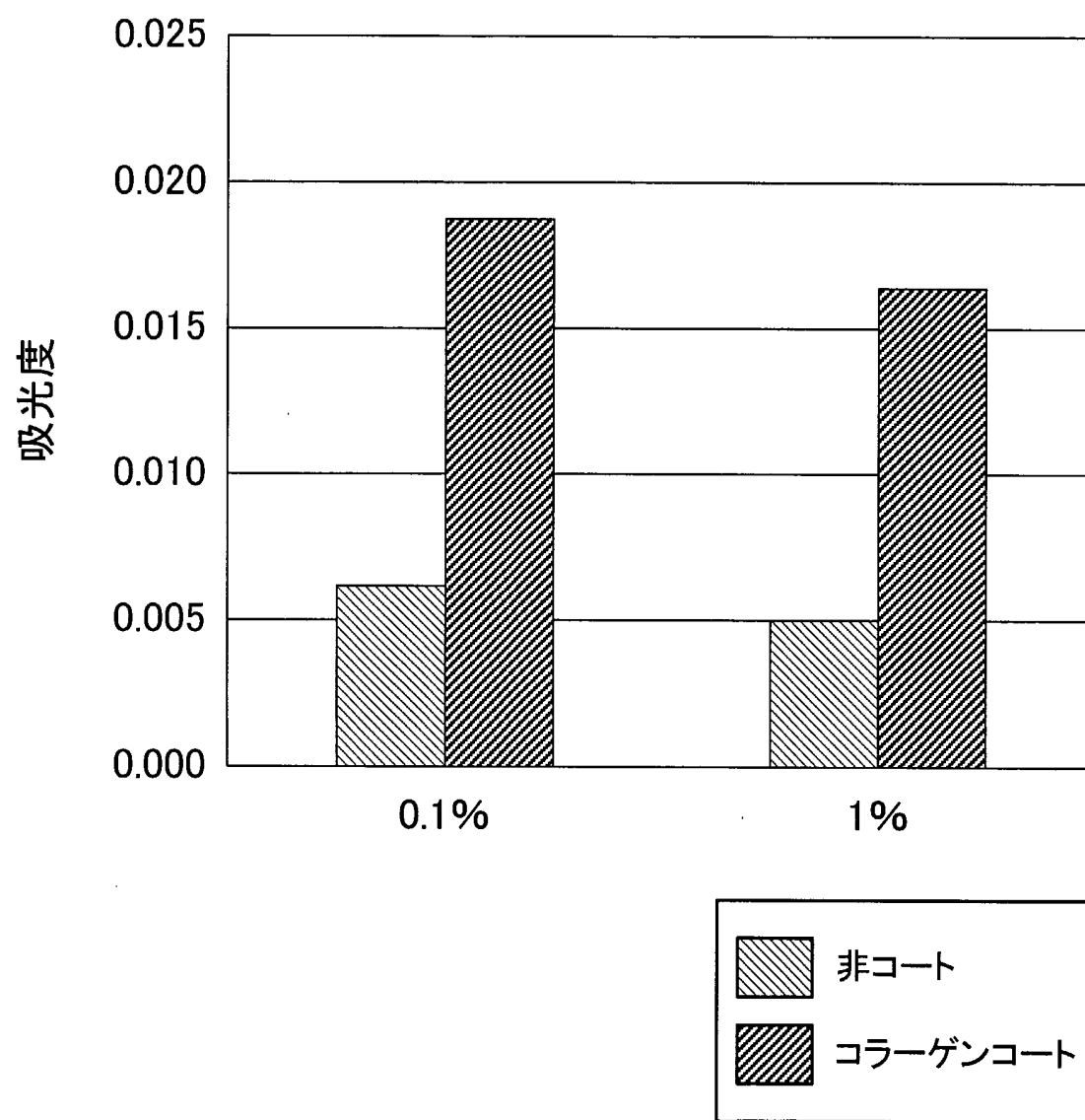
産業上の利用可能性

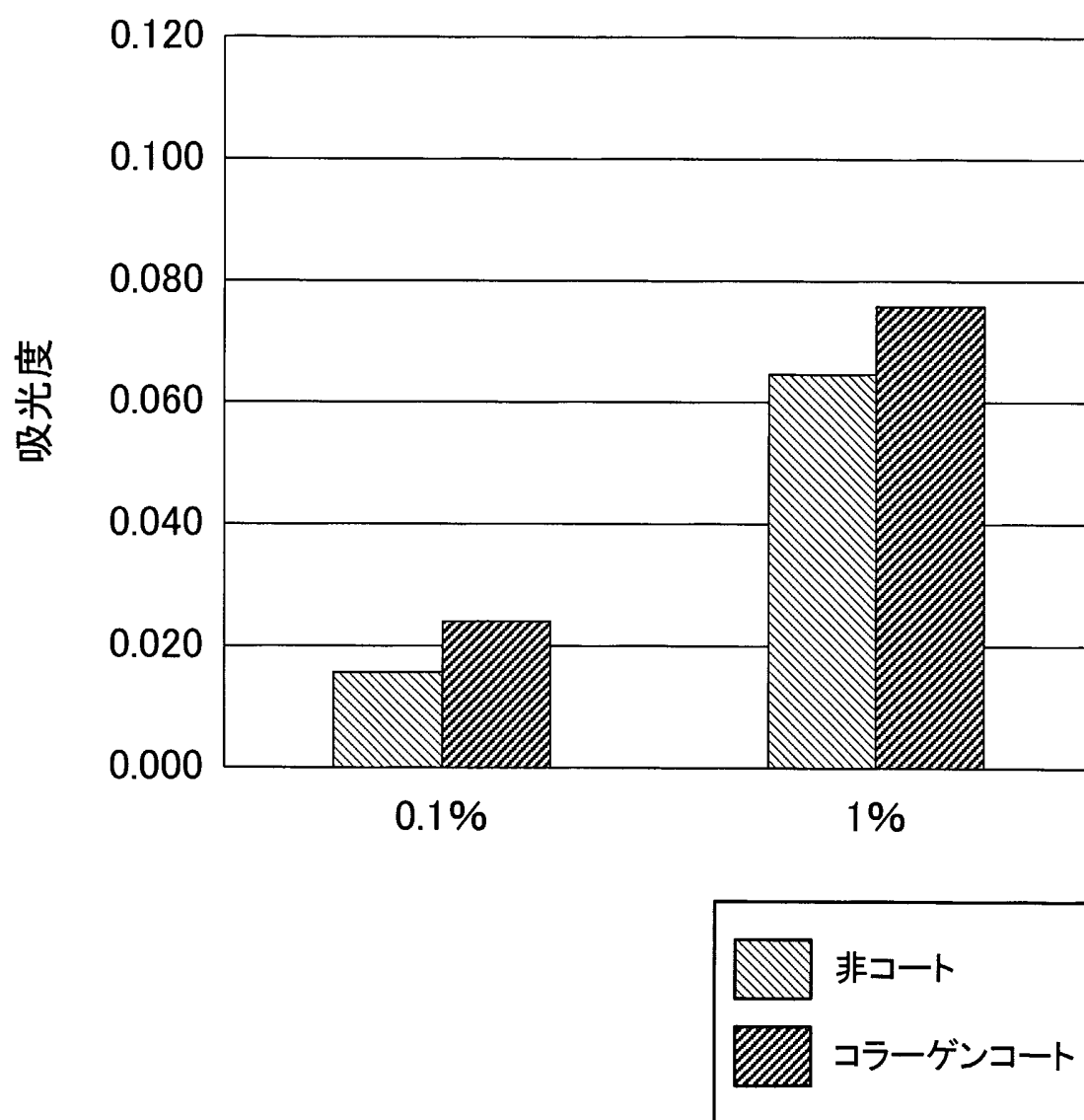
- 以上説明したように、本発明によれば、コラーゲンを含有する新規な口腔用剤が
- 5 提供される。また、特異なコラーゲンを用いることにより、従来よりも効能が向上した、口腔用剤、医薬品および医薬部外品が提供される。

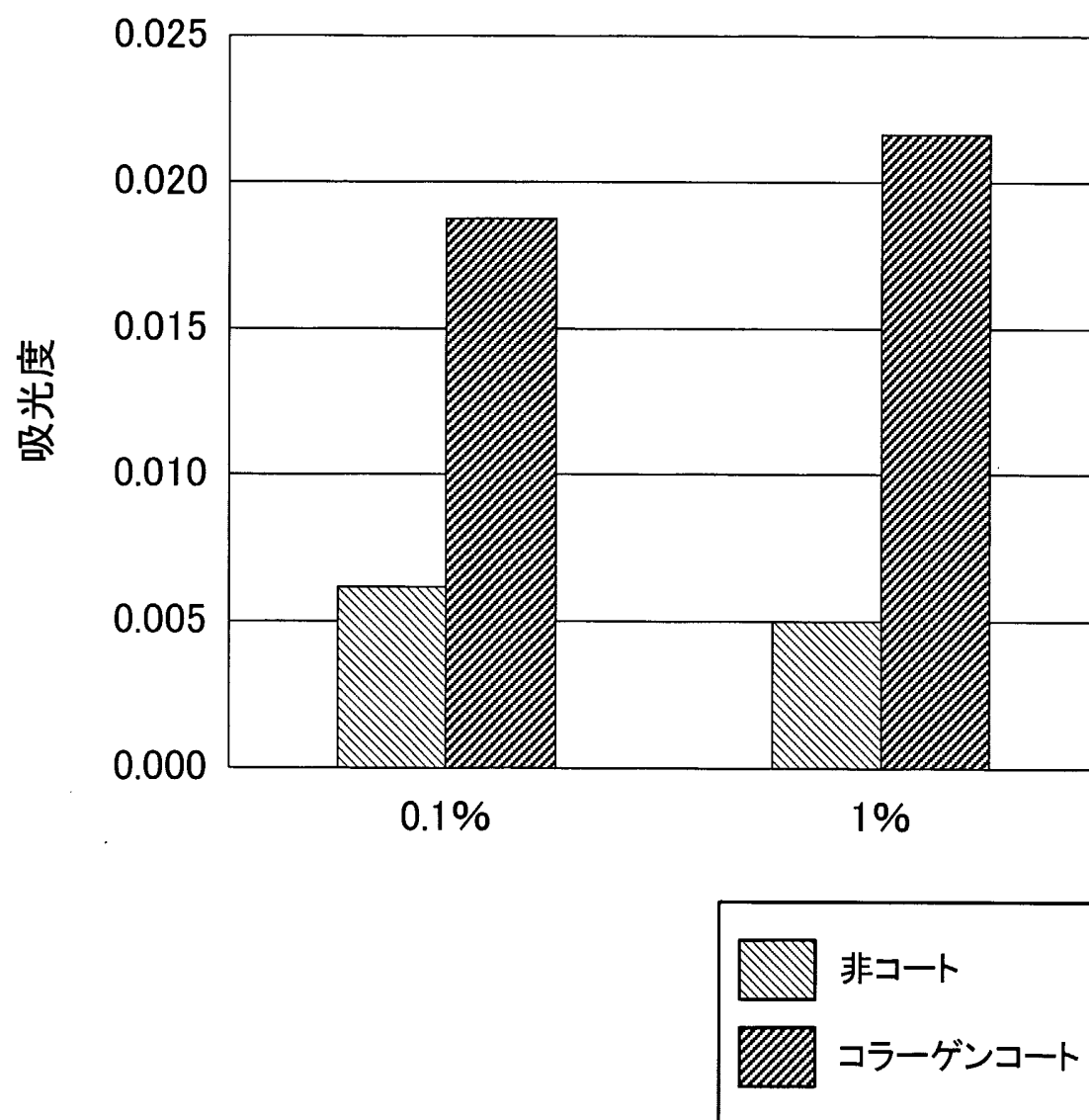
請求の範囲

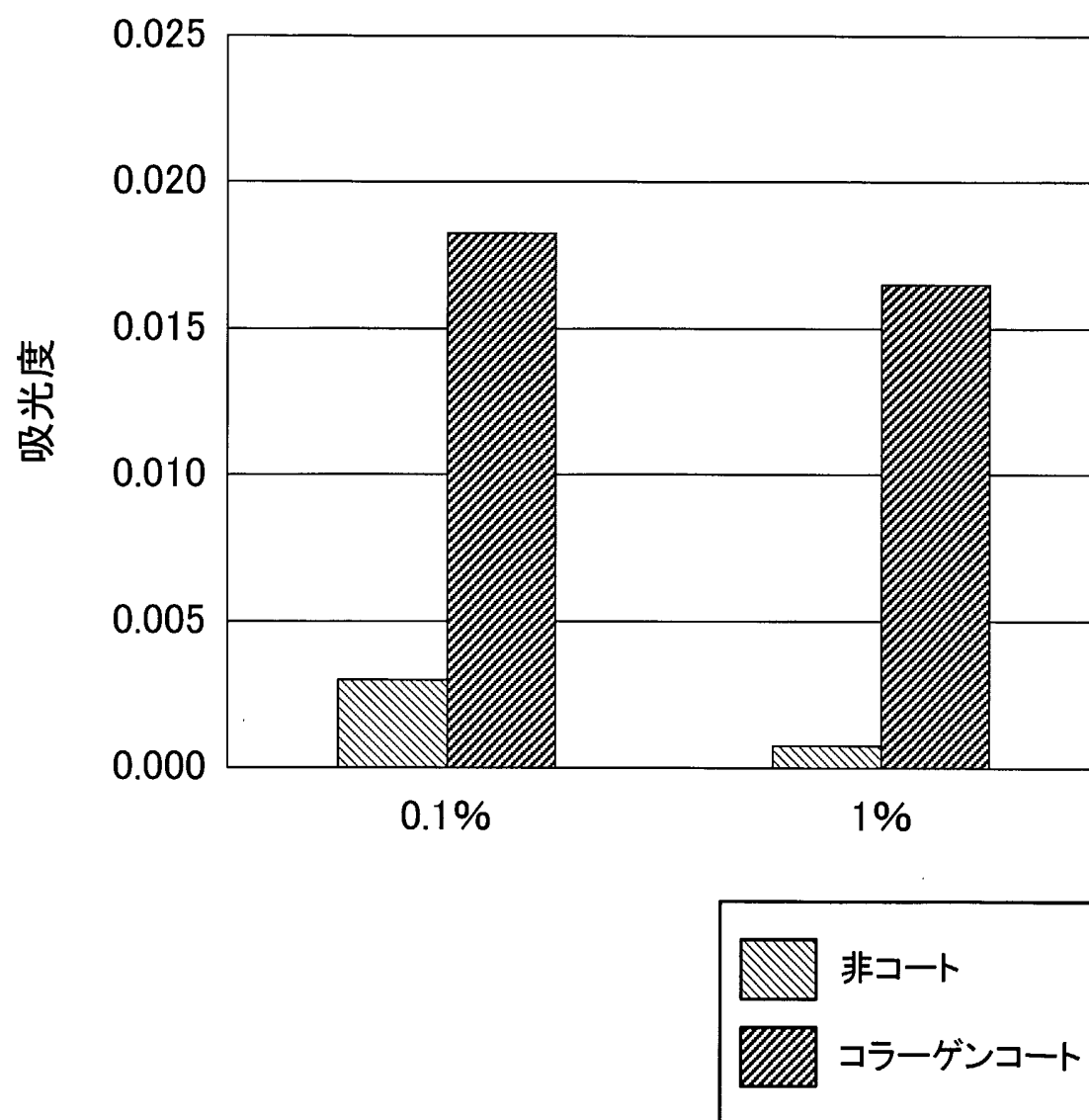
- 1 コラーゲンまたはゼラチンを含有することを特徴とする口腔用剤。
- 2 前記コラーゲンがアテロコラーゲン、繊維性コラーゲン、架橋コラーゲン、石灰
- 5 化架橋コラーゲンまたは酵素処理をした分子量300,000以下のコラーゲンであることを特徴とする請求項1記載の口腔用剤。
- 3 前記ゼラチンが、請求項2に記載の各コラーゲンからなるゼラチン、または酵素分解あるいは加水分解したゼラチンであることを特徴とする請求項1記載の口腔用剤。
- 10 4 有効成分の吸着剤として、アテロコラーゲン、繊維性コラーゲン、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン、酵素処理をした分子量300,000以下のコラーゲン、または前記各コラーゲンからなるゼラチン、酵素分解あるいは加水分解したゼラチンを含有することを特徴とする医薬品。
- 5 抗ガン剤または抗生物質であることを特徴とする請求項4記載の医薬品。
- 15 6 有効成分の吸着剤として、アテロコラーゲン、繊維性コラーゲン、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン、酵素処理をした分子量300,000以下のコラーゲン、または前記各コラーゲンからなるゼラチン、酵素分解あるいは加水分解したゼラチンを含有することを特徴とする医薬部外品。
- 7 アテロコラーゲン、繊維性コラーゲン、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン
- 20 、酵素処理をした分子量300,000以下のコラーゲン、または前記各コラーゲンからなるゼラチン、酵素分解あるいは加水分解したゼラチンと、口腔用剤の有効成分とを混合することを特徴とする口腔用剤の製造方法。
- 8 アテロコラーゲン、繊維性コラーゲン、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン、酵素処理をした分子量300,000以下のコラーゲン、または前記各コラーゲンから
- 25 なるゼラチン、酵素分解あるいは加水分解したゼラチンと、医薬品の有効成分とを混合することを特徴とする医薬品の製造方法。
- 9 アテロコラーゲン、繊維性コラーゲン、架橋コラーゲン、石灰化架橋コラーゲン、酵素処理をした分子量300,000以下のコラーゲン、または前記各コラーゲンからなるゼラチン、酵素分解あるいは加水分解したゼラチンと、医薬部外品の有効成分と

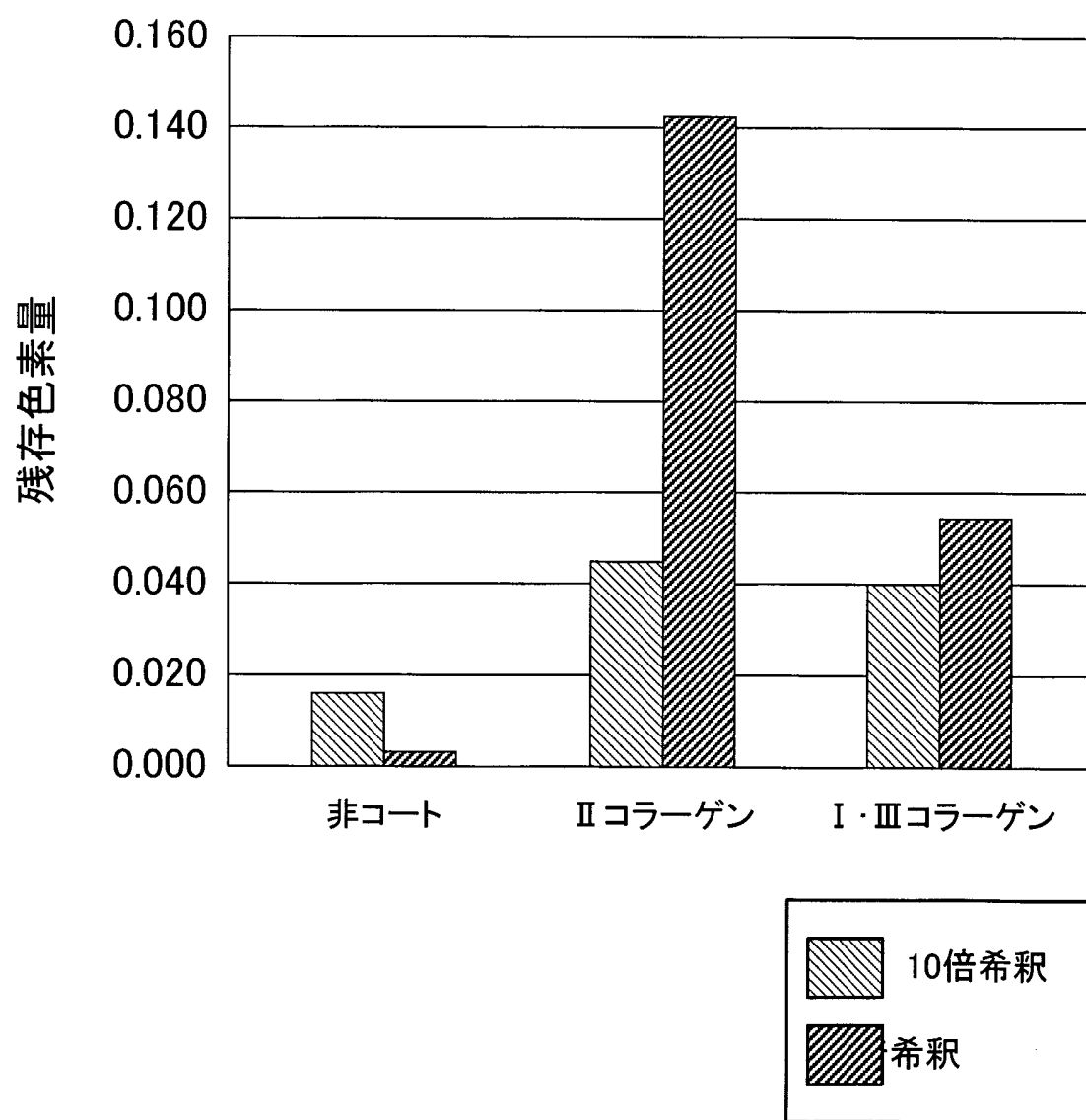
を混合することを特徴とする医薬部外品の製造方法。

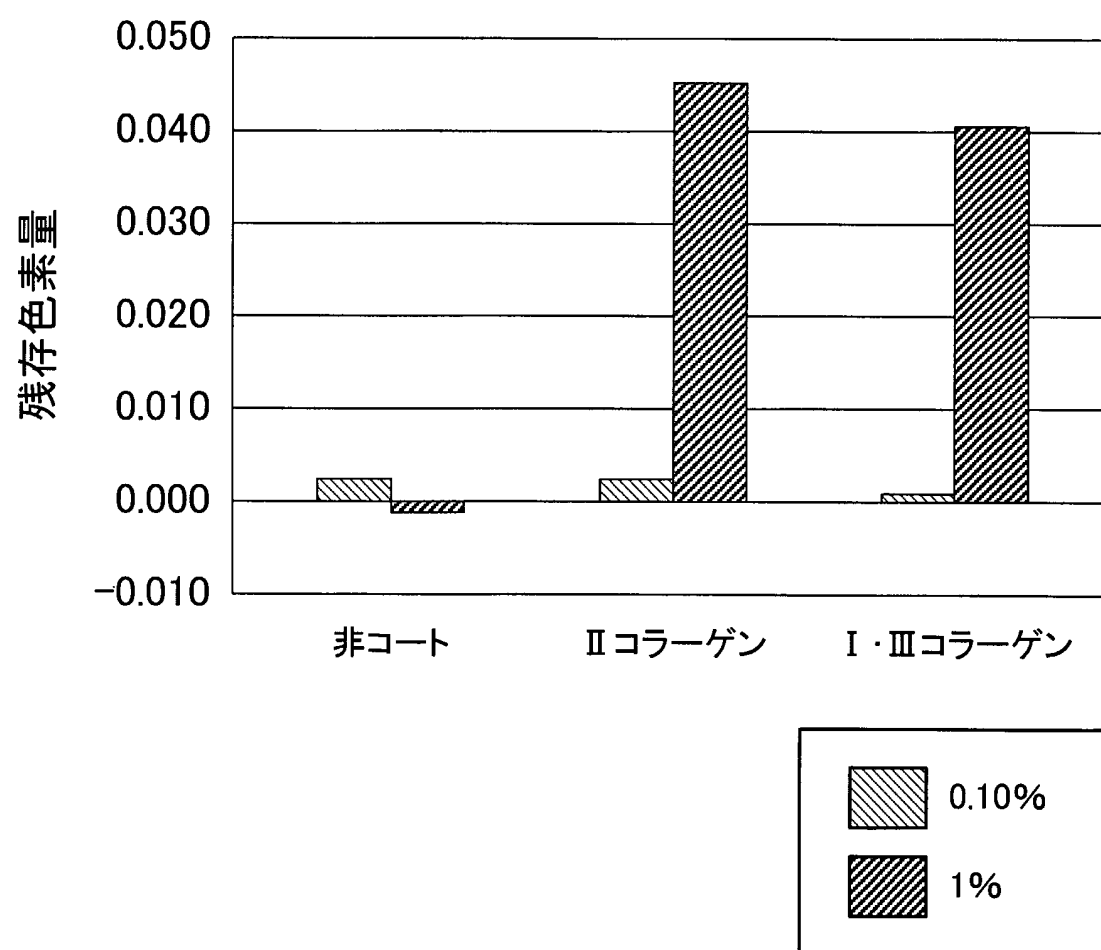
1/7
FIG.1

2/7
FIG.2

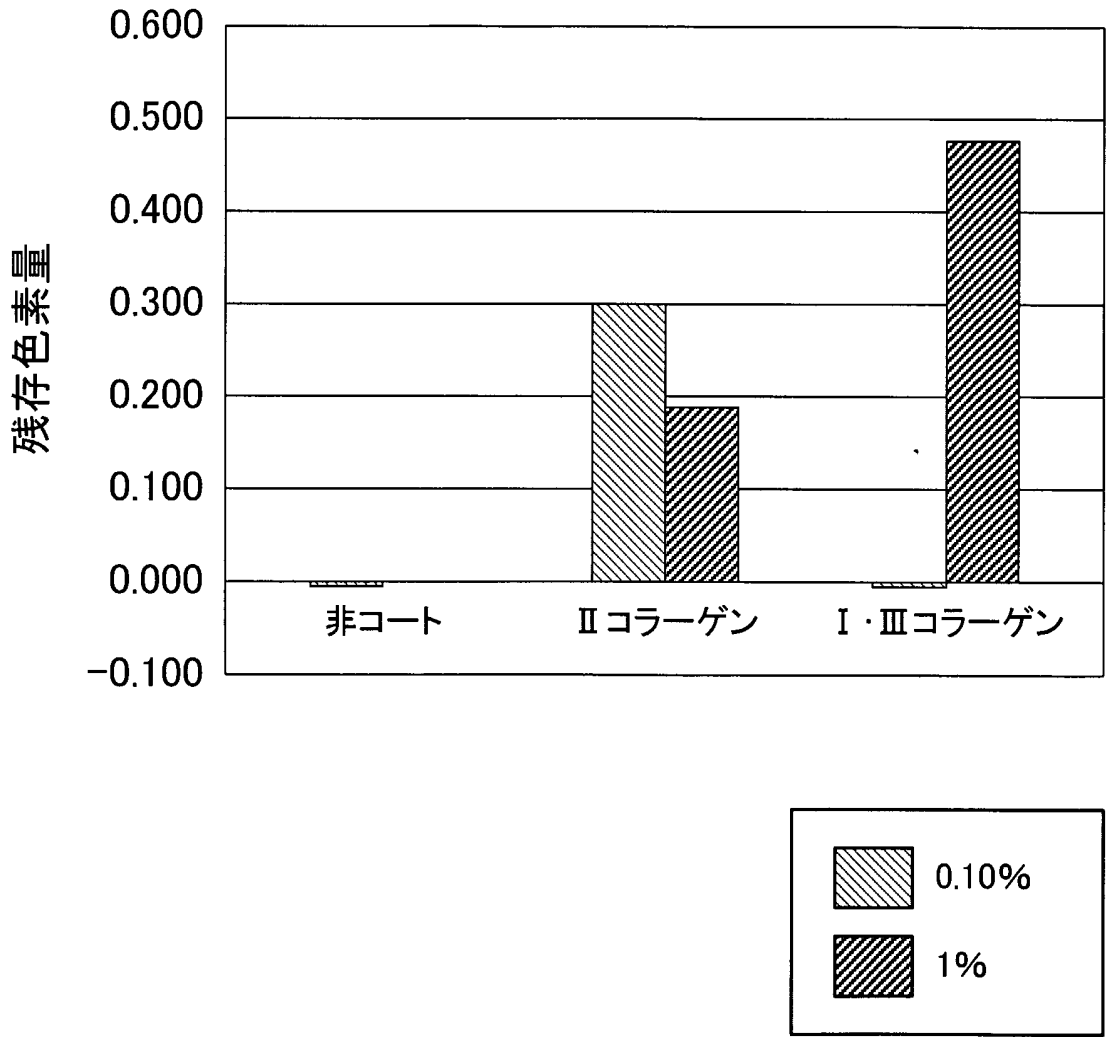
3/7
FIG.3

4/7
FIG.4

5/7
FIG.5

6/7
FIG.6

7/7
FIG.7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07929

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K47/42, 7/16, 7/40, 7/42, 7/50, 31/255, 31/4196, 31/43,
31/546, A61P1/02, 17/00, 35/00

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)

Int.Cl.⁷ A61K47/42, 7/16, 7/40, 7/42, 7/50, 31/255, 31/4196, 31/43,
31/546, A61P1/02, 17/00, 35/00

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

Jitsuyo Shinan Koho 1992-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-151438 A (Director General of National Institute of Sericultural and Entomological Science Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries), 08 June, 1999 (08.06.99), Claim 1; Par. Nos. [0009] to [0010], [0091], [0107] (Family: none)	1-9
X	JP 7-33643 A (GC Corp.), 03 February, 1995 (03.02.95), Par. No. [0027]; example 3 (Family: none)	1-9
X	EP 230647 A2 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 05 August, 1987 (05.08.87), Claims; column 3, lines 18 to column 4, line 4 & JP 62-228028 A & US 4849141 A	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document 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

"I" 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
08 October, 2002 (08.10.02)

Date of mailing of the international search report
29 October, 2002 (29.10.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07929

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 243002 A2 (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 October, 1987 (28.10.87), Claims & JP 62-223115 A & US 4906670 A	1-9
X	EP 328389 A2 (Matrix Pharmaceutical Inc.), 16 August, 1989 (16.08.89), Claims & JP 4-1406 A	1-9
X	JP 57-9711 A (Japan Atomic Energy Research Institute), 19 January, 1982 (19.01.82), Full text (Family: none)	1-9
X	GB 1271763 A (FMC Corp.), 26 April, 1972 (26.04.72), Claims; page 7, line 113 to page 8, line 7 & JP 52-30192 B & FR 2047600 A & DE 2022498 B	1-9
X	US 3443261 A (FMC Corp.), 13 May, 1969 (13.05.69), Claims; column 10, line 69 to column 11, line 62 & JP 46-20270 B & DE 1795096 A	1-9
X	WO 93/12736 A1 (Norian Corp.), 08 July, 1993 (08.07.93), Claims & EP 573491 A1 & JP 6-504291 A	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/42, 7/16, 7/40, 7/42, 7/50, 31/255, 31/4196, 31/43, 31/546, A61P1/02, 17/00, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/42, 7/16, 7/40, 7/42, 7/50, 31/255, 31/4196, 31/43, 31/546, A61P1/02, 17/00, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1992-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2002年
 日本国実用新案登録公報 1996-2002年
 日本国登録実用新案公報 1994-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 11-151438 A (農林水産省蚕糸・昆虫農業技術研究所長) 1999. 06. 08, 【請求項1】, 【0009】 - 【0010】, 【0091】, 【0107】 (ファミリーなし)	1-9
X	J P 7-33643 A (株式会社ジーシー) 1995. 02. 03, 【0027】 例3 (ファミリーなし)	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 10. 02

国際調査報告の発送日

29.10.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司



4 C

3 1 2 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 230647 A2 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) 1987. 08. 05, Claims, 第3欄第18行—第4欄第4行 & JP 62-228028 A & US 4849141 A	1-9
X	EP 243002 A2 (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1987. 10. 28, Claims & JP 62-223115 A & US 4906670 A	1-9
X	EP 328389 A2 (MATRIX PHARMACEUTICAL INC.) 1989. 08. 16, Claims & JP 4-1406 A	1-9
X	JP 57-9711 A (日本原子力研究所) 1982. 01. 19, 全文 (ファミリーなし)	1-9
X	GB 1271763 A (FMC CORPORATION) 1972. 04. 26, Claims, 第7頁第113行—第8頁第7行 & JP 52-30192 B & FR 2047600 A & DE 2022498 B	1-9
X	US 3443261 A (FMC Corporation) 1969. 05. 13, Claims, 第10欄第69行—第11欄第62行 & JP 46-20270 B & DE 1795096 A	1-9
X	WO 93/12736 A1 (NORIAN CORPORATION) 1993. 07. 08, Claims & EP 573491 A1 & JP 6-504291 A	1-9