

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-200345
(P2005-200345A)

(43) 公開日 平成17年7月28日(2005.7.28)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/78	A 6 1 K 31/78	4 C 0 8 3
A 6 1 K 7/16	A 6 1 K 7/16	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/02	A 6 1 P 1/02	

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2004-8121 (P2004-8121)	(71) 出願人	000000918 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番1 0号
(22) 出願日	平成16年1月15日(2004.1.15)	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
		(74) 代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸
		(74) 代理人	100077562 弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736 弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100101317 弁理士 的場 ひろみ

最終頁に続く

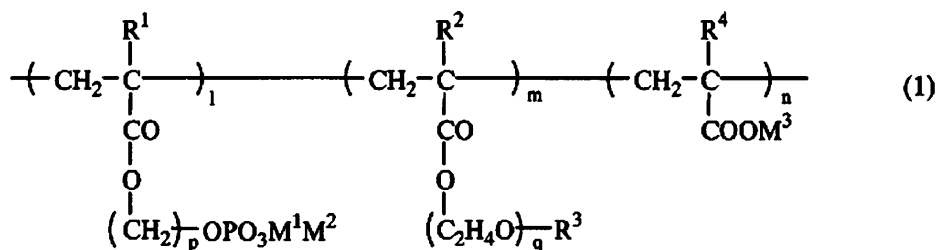
(54) 【発明の名称】 歯牙表面脱灰抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 歯質に吸着することにより、炭酸飲料、食事、薬等、経口的に摂取する酸、及び、口内細菌が炭水化物等を代謝することで産生される酸によって引き起こされる脱灰の抑制剤の提供。

【解決手段】 次の一般式(1)

【化1】



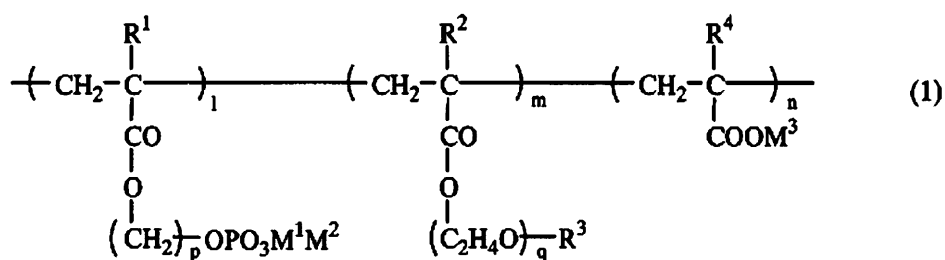
(式中、l、m、nはモル%(l+m+n=100)で、l:m:n=1~95:5~80:0~94、0.25 (l+n)/m 19の範囲にあって、pは1~22及びqは1~200の数を示し、R¹、R²、R³及びR⁴は各々独立に水素原子又はフッ素原子が置換していてもよい炭化水素基を示し、M¹、M²及びM³は各々独立して水素原子、金属原子、アンモニウム、総炭素数1~22のアルカノールアンモニウム又は塩基性アミノ酸残

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の一般式(1)

【化1】



10

(式中、 l 、 m 、 n はモル% ($l+m+n=100$)で、 $l:m:n=1\sim 95:5\sim 80:0\sim 94$ 、 $0.25\leq (l+n)/m\leq 19$ の範囲にあって、 p は $1\sim 22$ 及び q は $1\sim 200$ の数を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は各々独立に水素原子又はフッ素原子が置換していてもよい炭化水素基を示し、 M^1 、 M^2 及び M^3 は各々独立して水素原子、金属原子、アンモニウム、総炭素数 $1\sim 22$ のアルカノールアンモニウム又は塩基性アミノ酸残基を示す)で表わされる化合物からなる歯牙表面脱灰抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、酸による歯質溶解(脱灰)抑制剤に関する。

【背景技術】

【0002】

脱灰とは、経口的に摂取する酸、及び口内細菌が炭水化物等を代謝することで産生される酸によって引き起こされる歯質(エナメル質・象牙質)の溶解である。従来から、この脱灰を含み、歯垢形成、口腔内細菌、糖質、歯質の面から、齲蝕予防法が開発されている。

脱灰抑制作用を有する物質としては、従来糖類還元物、フッ素等が広く使われている。5炭糖キシロース還元物のキシリトールについては、歯のエナメル質の脱灰を抑制する作用が報告されている(非特許文献1)。また、キシリトールとフッ化物は、エナメル質脱灰抑制に相加的に働くことも知られている(非特許文献2)。フッ素は、歯質の主成分であるヒドロキシアパタイトの結晶に組み込まれることにより、歯質を強化し脱灰を抑制されることが知られており、また、歯質へのカルシウムの再沈着を促すことから、近年種々の口腔用組成物に添加されている(特許文献1及び2)。その他の脱灰抑制効果持つものとして、水溶性リン酸塩(特許文献3)が挙げられる。

30

【0003】

しかし、フッ素は斑状歯の形成及び毒性からその使用が懸念される(非特許文献3及び4)。また、キシリトール、水溶性リン酸塩は、再石灰化現象を介して歯質の脱灰を間接的に抑制するものである。

40

【非特許文献1】Caries Res., 1988, 22(3):160-165

【非特許文献2】Caries Res., 1990, 24:256-257

【非特許文献3】濱六郎; う歯予防を目的とした水道水へのフッ素添加の有効性と危険性に関する文献的調査研究報告書; 薬害オンブズパーソン会議2002

【非特許文献4】柳沢文徳; フッ素研究 1982(3)2~24

【特許文献1】特開平11-130643号公報

【特許文献2】特開平11-21217号公報

【特許文献3】特表平7-505400号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

50

【0004】

本発明の目的は、炭酸飲料、食事、薬により引き起こされる等、経口的に摂取する酸、及び口内細菌が炭水化物等を代謝することで産生される酸によって引き起こされる脱灰の抑制剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

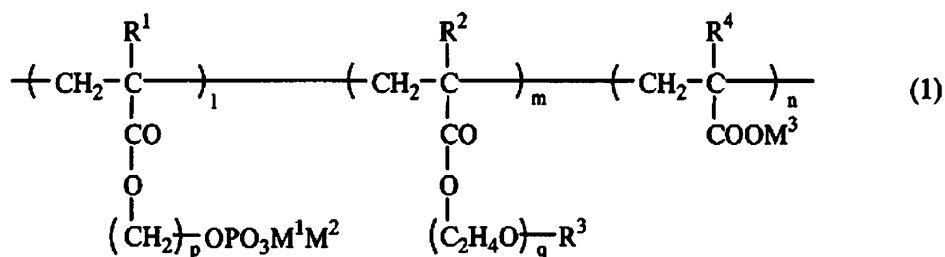
本発明者は、特定のリン酸基を有するモノマーと親水性モノマーとの共重合体が、口腔内で歯表面に吸着することにより、脱灰を抑制し、脱灰に起因する口腔疾患の発生を予防することを見出した。

本発明は、次の一般式(1)

10

【0006】

【化1】



20

【0007】

(式中、 l 、 m 、 n はモル%($l+m+n=100$)で、 $l:m:n=1\sim 95:5\sim 80:0\sim 94$ 、 $0.25 \leq (l+n)/m \leq 1.9$ の範囲にあって、 p は $1\sim 22$ 及び q は $1\sim 200$ の数を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は各々独立に水素原子又はフッ素原子が置換していてもよい炭化水素基を示し、 M^1 、 M^2 及び M^3 は各々独立して水素原子、金属原子、アンモニウム、総炭素数 $1\sim 22$ のアルカノールアンモニウム又は塩基性アミノ酸残基を示す)で表わされる化合物からなる歯牙表面脱灰抑制剤を提供するものである。

【発明の効果】

【0008】

本発明の歯牙表面脱灰抑制剤は、歯質に吸着することにより、炭酸飲料、食事、薬等、経口的に摂取する酸、及び口内細菌が炭水化物等を代謝することで産生される酸によって引き起こされる脱灰を抑制し、脱灰に起因する口腔疾患の発生を予防する。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明の脱灰抑制効果を有する一般式(1)で表わされる化合物のゲルパーミュエーションクロマトグラフィー測定法(GPC:ポリエチレングリコール換算)による、重量平均分子量は、好ましくは $5,000\sim 1,000,000$ であるが、口腔内への投与のし易さから特に $10,000\sim 200,000$ であるのがより好ましい。また、一般式(1)の中で、 R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 で表わされる炭化水素基にはフッ素原子が置換していてもよい。炭化水素基である場合は、炭素数 $1\sim 5$ のアルキル基、例えばメチル基、エチル基等が挙げられ、特にメチル基が好ましい。また、 M^1 、 M^2 又は M^3 が金属原子である場合は、アルカリ金属、アルカリ土類金属等が挙げられ、特にアルカリ金属が好ましい。 M^1 、 M^2 又は M^3 が総炭素数 $1\sim 22$ のアルカノールアンモニウムである場合は、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等が好ましく、更に塩基性アミノ酸残基である場合は、アルギニン、リジン、ヒスチジン、オルニチン等が好ましい。

40

【0010】

一般式(1)で表わされる化合物の構成モノマーのモル%比は、 $l:m:n=1\sim 95:5\sim 80:0\sim 94$ (ここで $l+m+n=100$ となり、 n は0でもよい)であるが、好ましくは、 $l:m:n=1\sim 92:8\sim 66:0\sim 91$ 、特に好ましくは $l:m:n=1\sim 90:10\sim 20:0\sim 89$ であって、また、 $0.25 \leq (l+n)/m \leq 1.9$ であるが、歯

50

牙への吸着の点から、 $0.5 < (1+n)/m < 1.2$ 、特に $4 < (1+n)/m < 9$ であるのが好ましい。なお、 l 、 m 、 n は平均の数を表わす。

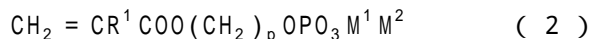
【0011】

一般式(1)で表わされる化合物は、次のリン酸残基を有するビニルモノマー、ポリエチレングリコールモノ(メタ)アクリル酸エステル類モノマー、(メタ)アクリル酸類モノマーを、常法により共重合反応して得られる。

【0012】

リン酸残基を有するビニルモノマーは、

【0013】



10

【0014】

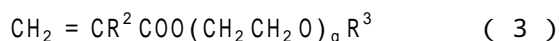
(式中、 R^1 、 p 、 M^1 、 M^2 は各々前記と同じ意味を示す。)で表わされるもので、 R^1 はメチル基が好ましく、 p は2~14が好ましく、歯牙への吸着の点で特に8~12が好ましく、また、 M^1 、 M^2 は各々独立して水素原子又はアルカリ金属が好ましく、特に水素原子が好ましい。

具体的には、メタクリロイルオキシエチルリン酸(ホスマーM ユニケミカル社製)、メタクリロイルオキシデシルリン酸等が挙げられる。

【0015】

ポリエチレングリコールモノ(メタ)アクリル酸エステル類モノマーは、

【0016】



20

【0017】

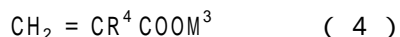
(式中、 R^2 、 q 、 R^3 は各々前記と同じ意味を示す。)で表わされるもので、 R^2 はメチル基が好ましく、 q は歯牙への吸着の点から、100~150が好ましく、 R^3 は水素原子が好ましい。

具体的には、ポリエチレングリコール($q=100\sim 150$)モノ(メタ)アクリル酸エステルが挙げられる。

【0018】

(メタ)アクリル酸類モノマーは、

【0019】



30

【0020】

(式中、 R^4 、 M^3 は各々前記と同じ意味を示す。)で表わされ、 R^4 はメチル基が好ましく、 M^3 は水素原子が好ましい。

具体的には、メタクリル酸、アクリル酸が挙げられる。

【0021】

一般式(1)で表わされる化合物中のリン酸残基を有するビニルモノマーの重合部をポリマー鎖1、その他の重合部をポリマー鎖2ということがある。

これらのモノマーは、一般式(1)の順序に重合されている他、ランダムにまたブロックに重合されていてもよい。

40

【0022】

本発明の歯牙表面脱灰抑制剤は、担体として例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等を用いることができる。この場合は一般式(1)で表わされる化合物の含有量は0.001~10重量%、さらに0.1~5重量%、特に0.5~3重量%とすると投与もし易く好ましい。

また、本発明の歯牙表面脱灰抑制剤の成人(60kg)1人あたりの投与量は、一般式(1)で表わされる化合物換算で0.01~5g/日が好ましく、特に0.1~2.5g/日が好ましい。

【実施例】

【0023】

50

実施例 1

一般式(1)で表わされる化合物を製造した。1000mlの4口セパラブルフラスコに、ポリエチレングリコール(平均120モル)のメタクリル酸エステル222.0g(41.42mmol)、イオン交換水149.85g、メタクリル酸11.47g(133.22mmol)の混合物と、メタクリロイルオキシデシルリン酸73.2g(228.74mmol)、イソプロパノール188.3g、2-メルカプトエタノール4.88gの順に加え、攪拌しながら均一な溶液にする。攪拌しながら、窒素置換を行った後80に加熱し、10分後、10%過硫酸アンモニウム水溶液55.8gを一括で滴下し6時間重合を行う。放冷後水で希釈後、48%水酸化ナトリウム水溶液を37.24g加え中和する。セラミックフィルターでメタクリロイルオキシデシルリン酸とメタクリル酸を除去した後、凍結乾燥し無色の粉末高307.19gを得た。分析は、重量平均分子量は、35,000であった。NMR及びGPCよりポリマー鎖1が6,300、ポリマー鎖2が25,550であった。ここで、化合物中のリン酸残基を有するビニルモノマーの重合部をポリマー鎖1、その他の重合部をポリマー鎖2ということがある。

10

【0024】

実施例 2 脱灰抑制効果

次法により実施例1で製造した本発明の歯牙表面脱灰抑制剤の脱灰抑制効果を測定した。

歯質の主成分であるヒドロキシアパタイトで作製されたヒドロキシアパタイト平板(旭光学(株)社)1cm×1cm×2mmを、歯牙表面脱灰抑制剤(ポリマーとして)1.0重量%水溶液1mL中に、室温で1、2、5分間浸漬した。蒸留水2mLで洗浄後、脱灰液(20mM乳酸、80mM乳酸Na、1mM CaCl₂、1.8mM KH₂PO₄、pH4.5)に浸漬した。2時間後に脱灰液を2N NaOHを用いて中和し、ヒドロキシアパタイト平板からの脱灰液中遊離カルシウム量を求めた。脱灰液中遊離カルシウム量は、OCPC法(和光純薬株式会社製:「カルシウムCテストワコー」キットを用いて測定)を用いて定量し、脱灰抑制率を算出した。脱灰抑制率は下式により求めた。

20

該歯牙表面脱灰抑制剤で処理したヒドロキシアパタイト平板からの脱灰液中への遊離カルシウム量をXとする。また上記操作で、該水溶液の代わりに蒸留水1mLを用いて同様の処理を行ったときの、ヒドロキシアパタイト平板からの脱灰液中への遊離カルシウム量をAとする。

30

【0025】

(数式)

$$\text{脱灰抑制率}(\%) = X / A \times 100$$

【0026】

その結果、図1に示すように、本発明の歯牙表面脱灰抑制剤であるポリマーは、高い脱灰抑制効果を示した。

【0027】

実施例 3 脱灰抑制濃度

次法により実施例1で製造した本発明の脱灰抑制剤の脱灰抑制効果を測定した。

歯質の主成分であるヒドロキシアパタイトで作製されたヒドロキシアパタイト平板(旭光学(株)社)1cm×1cm×2mmを、各濃度(0%~5%)の脱灰抑制剤水溶液1mLで室温で1時間処理をした。蒸留水2mLで洗浄後、脱灰液(20mM乳酸、80mM乳酸Na、1mM CaCl₂、1.8mM KH₂PO₄、pH4.5)に浸漬した。2時間後に脱灰液を2N NaOHを用いて中和し、ヒドロキシアパタイト平板からの脱灰液中遊離カルシウム量を求めた。脱灰液中遊離カルシウム量は、OCPC法(和光純薬株式会社製:「カルシウムCテストワコー」キットを用いて測定)を用いて定量し、脱灰抑制率を算出した。

40

本法における脱灰抑制率の算出法、及び表記方法については、実施例2と同様に行った。

その結果、図2に示すように、本発明の歯牙表面脱灰抑制剤であるポリマーは0.1~5質量%、特に0.5~3質量%の濃度において顕著な脱灰抑制効果を示した。

50

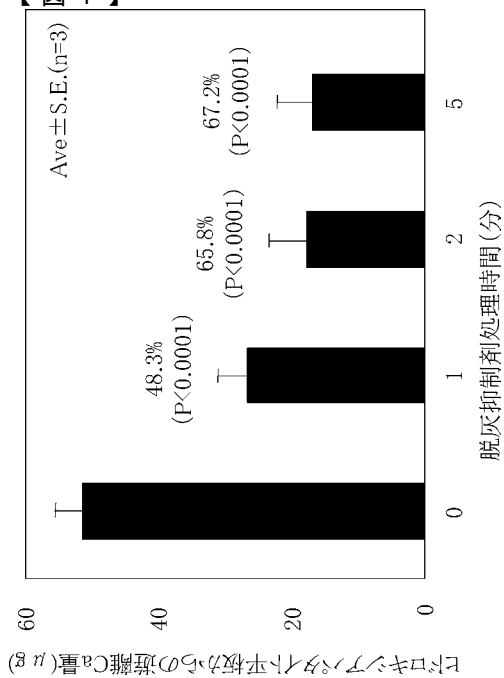
【図面の簡単な説明】

【0028】

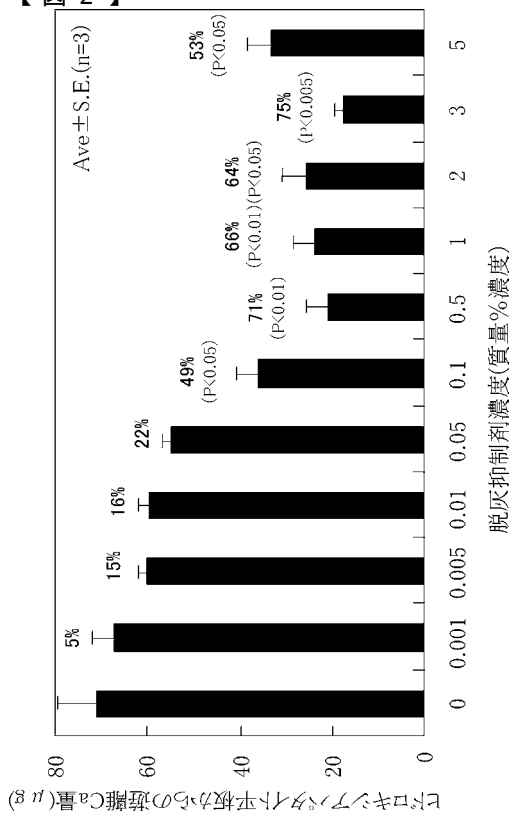
【図1】ヒドロキシアパタイト平板からの遊離Ca量と脱灰抑制剤処理時間との関係、及び本発明脱灰抑制剤による脱灰抑制率(%)を示す図である。

【図2】ヒドロキシアパタイト平板からの遊離Ca量と脱灰抑制剤濃度との関係、及び本発明脱灰抑制剤による脱灰抑制率(%)を示す図である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

- (74)代理人 100117156
弁理士 村田 正樹
- (74)代理人 100111028
弁理士 山本 博人
- (72)発明者 山本 尚基
栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内
- (72)発明者 下豊留 玲
栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内
- (72)発明者 岡島 美由紀
栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内
- (72)発明者 神館 隆史
和歌山県和歌山市湊 1 3 3 4 花王株式会社研究所内
- Fターム(参考) 4C083 AD091 AD092 CC41 EE32
4C086 AA01 AA02 FA05 MA01 MA04 NA14 ZA67

【要約の続き】

基を示す) で表わされる化合物からなる歯牙表面脱灰抑制剤。

【選択図】 なし