

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7416908号
(P7416908)

(45)発行日 令和6年1月17日(2024.1.17)

(24)登録日 令和6年1月9日(2024.1.9)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/06
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02

請求項の数 21 (全21頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-503337(P2022-503337)	(73)特許権者	306037311 富士フイルム株式会社 東京都港区西麻布2丁目26番30号
(86)(22)出願日	令和3年2月19日(2021.2.19)	(74)代理人	100152984 弁理士 伊東 秀明
(86)国際出願番号	PCT/JP2021/006383	(74)代理人	100148080 弁理士 三橋 史生
(87)国際公開番号	WO2021/172210	(72)発明者	富川 晴貴 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内
(87)国際公開日	令和3年9月2日(2021.9.2)	(72)発明者	芳谷 俊英 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内
審査請求日	令和4年7月21日(2022.7.21)	審査官	高橋 樹理
(31)優先権主張番号	特願2020-29388(P2020-29388)		
(32)優先日	令和2年2月25日(2020.2.25)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		
前置審査			

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生体適合性材料

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

重量平均分子量100万以上のアルギン酸塩と、多価金属化合物と、カルボキシビニルポリマーと、油性基材とを含み、水を実質的に含まない生体適合性材料であって、

前記多価金属化合物が、カルシウム化合物、鉄化合物、および、マグネシウム化合物からなる群より選択される少なくとも1種であり、

前記油性基材が、ゲル化炭化水素を含む、生体適合性材料。

【請求項2】

前記アルギン酸塩が、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、および、アルギン酸アンモニウムからなる群より選択される少なくとも1種である、請求項1に記載の生体適合性材料。

【請求項3】

前記アルギン酸塩の重量平均分子量が200万以上である、請求項1または2に記載の生体適合性材料。

【請求項4】

前記アルギン酸塩の重量平均分子量が300万以上である、請求項1～3のいずれか1項に記載の生体適合性材料。

【請求項5】

前記アルギン酸塩の重量平均分子量が400万以上である、請求項1～4のいずれか1項に記載の生体適合性材料。

【請求項 6】

前記アルギン酸塩が粒子状であり、前記アルギン酸塩の粒子の平均粒径が 50 μm 以上 300 μm 未満である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の生体適合性材料。

【請求項 7】

前記アルギン酸塩の平均粒径が 110 μm 以上 200 μm 未満である、請求項 6 に記載の生体適合性材料。

【請求項 8】

前記多価金属化合物がカルシウム化合物である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の生体適合性材料。

【請求項 9】

前記多価金属化合物の含有量が、生体適合性材料の全質量に対して、0.1 質量% ~ 5.0 質量% である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の生体適合性材料。

10

【請求項 10】

前記多価金属化合物の含有量が、生体適合性材料の全質量に対して、1.0 質量% ~ 4.5 質量% である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の生体適合性材料。

【請求項 11】

前記カルボキシビニルポリマーの 0.5 質量% 濃度水溶液の pH 7.5 での粘度が 2000 cP 以下である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の生体適合性材料。

【請求項 12】

前記アルギン酸塩の含有量が、生体適合性材料の全質量に対して、5.0 質量% ~ 35.0 質量% である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の生体適合性材料。

20

【請求項 13】

前記アルギン酸塩の含有量が、生体適合性材料の全質量に対して、10.0 質量% ~ 30.0 質量% である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の生体適合性材料。

【請求項 14】

前記カルボキシビニルポリマーの含有量に対する前記アルギン酸塩の含有量の質量比の値が 0.5 ~ 6.0 である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の生体適合性材料。

【請求項 15】

前記カルボキシビニルポリマーの含有量に対する前記アルギン酸塩の含有量の質量比の値が 1.0 以上 3.0 未満である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の生体適合性材料。

30

【請求項 16】

前記油性基材の含有量に対する前記アルギン酸塩の含有量の質量比の値が、0.20 以上 0.35 未満である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の生体適合性材料。

【請求項 17】

糖アルコールおよび糖からなる群より選択される少なくとも 1 種を更に含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の生体適合性材料。

【請求項 18】

前記糖アルコールおよび前記糖からなる群より選択される少なくとも 1 種が、キシリトール、グルコース、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、ガラクトース、スクロース、トレハロース、および、ラクトースからなる群より選択される少なくとも 1 種である、請求項 17 に記載の生体適合性材料。

40

【請求項 19】

生体保護用である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の生体適合性材料。

【請求項 20】

粘膜保護剤である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の生体適合性材料。

【請求項 21】

口腔粘膜保護剤である、請求項 20 に記載の生体適合性材料。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明は、生体適合性材料に関する。

【背景技術】

【0002】

がん患者においては、がん治療が口の粘膜に影響して口内炎が起こりやすい。例えば、抗がん剤治療では、口内炎を起こしやすい薬剤の投与を受けたとき、頭頸部がん（頭から首の範囲のがん）の放射線治療では、口の粘膜に放射線が直接当たったときに口内炎が必発である。口内炎の痛みは強く、食事を口から摂ることもできないほどである。

【0003】

口内炎の対症療法としては、患部に直接貼り付ける貼付剤（例えば、アフタシール^{（R）} 25 μg, 大正富山医薬品社製；有効成分 トリアムシノロンアセトニド）、患部に塗り付ける軟膏剤（例えば、デキササルチン口腔用軟膏, 日本化薬社製；有効成分 デキサメタゾン）、および、患部に吹き付ける噴霧剤（例えば、サルコート^{（R）}カプセル外用50 μg, 帝人ファーマ社製；有効成分 ベクロメタゾンプロピオン酸エステル）等がある。

10

【0004】

しかし、これらの治療剤は免疫抑制剤であるステロイドを有効成分とするため、がん患者にとって望ましいものとはいえない。

【0005】

また、食事を口から摂る際に、患部に貼り付けた貼付剤が剥がれたり、患部に塗布した軟膏剤または噴霧剤が失われたりして、口内炎の痛みを抑制することができない。

20

【0006】

このような口内炎の痛みを抑制できる生体適合性材料が望まれている。

【0007】

例えば、特許文献1には、「モノ脂肪酸ポリエチレングリコールおよびトリ脂肪酸ポリオキシエチレンソルビタンのうち炭素数が18である脂肪酸を分子内に有する化合物からなる群から選ばれる一種以上とグリチルレチン酸およびその誘導体からなる群より選ばれる一種以上を含有することを特徴とする外用組成物。」が記載されている（請求項1）。

【0008】

また、特許文献2には、「カルボキシビニルポリマー並びにトラガントガム、キサンタンガム、ジェランガム、カラギーナン及びアルギン酸ナトリウムから選ばれる少なくとも1種を含有することを特徴とする口腔内付着フィルム製剤。」が記載されている（請求項1）。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【文献】特開2012-144490号公報

【文献】特開2016-011293号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

しかし、特許文献1に記載された外用組成物は、口腔粘膜に適用して含水させた際の引っ掻き耐性（摩擦を加えた際の粘膜への残存性）、保持性（湿潤環境における粘膜に対する付着性）が十分ではなかった。

40

【0011】

また、特許文献2に記載された口腔内付着フィルム製剤は、口腔粘膜に適用して含水させた際の引っ掻き耐性（摩擦を加えた際の粘膜への残存性）は水準に達しているものの、粘膜の伸縮に対する追従性が低く、保持性（湿潤環境における粘膜に対する付着性）が十分ではなかった。

【0012】

そこで、本発明は、引っ掻き耐性および保持性に優れたゲルを形成できる生体適合性材

50

料を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を重ねたところ、以下の構成の本発明を完成させた。

【0014】

(1) 重量平均分子量100万以上のアルギン酸塩と、多価金属化合物と、カルボキシビニルポリマーと、油性基材とを含み、水を実質的に含まない生体適合性材料であって、多価金属化合物が、カルシウム化合物、鉄化合物、および、マグネシウム化合物からなる群より選択される少なくとも1種である、生体適合性材料。

10

(2) アルギン酸塩が、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、および、アルギン酸アンモニウムからなる群より選択される少なくとも1種である、(1)に記載の生体適合性材料。

(3) アルギン酸塩の重量平均分子量が200万以上である、(1)または(2)に記載の生体適合性材料。

(4) アルギン酸塩の重量平均分子量が300万以上である、(1)~(3)のいずれかに記載の生体適合性材料。

(5) アルギン酸塩の重量平均分子量が400万以上である、請求項1~4のいずれか1項に記載の生体適合性材料。

(6) アルギン酸塩が粒子状であり、アルギン酸塩の粒子の平均粒径が50 μ m以上300 μ m未満である、(1)~(5)のいずれかに記載の生体適合性材料。

20

(7) アルギン酸塩の平均粒径が110 μ m以上200 μ m未満である、(6)に記載の生体適合性材料。

(8) 多価金属化合物がカルシウム化合物である、(1)~(7)のいずれかに記載の生体適合性材料。

(9) 多価金属化合物の含有量が、生体適合性材料の全質量に対して、0.1質量%~5.0質量%である、(1)~(8)のいずれかに記載の生体適合性材料。

(10) 多価金属化合物の含有量が、生体適合性材料の全質量に対して、1.0質量%~4.5質量%である、(1)~(9)のいずれかに記載の生体適合性材料。

(11) カルボキシビニルポリマーの0.5質量%濃度水溶液のpH7.5での粘度が20000cP以下である、(1)~(10)のいずれかに記載の生体適合性材料。

30

(12) アルギン酸塩の含有量が、生体適合性材料の全質量に対して、5.0質量%~35.0質量%である、(1)~(11)のいずれかに記載の生体適合性材料。

(13) アルギン酸塩の含有量が、生体適合性材料の全質量に対して、10.0質量%~30.0質量%である、(1)~(12)のいずれかに記載の生体適合性材料。

(14) カルボキシビニルポリマーの含有量に対するアルギン酸塩の含有量の質量比の値が0.5~6.0である、(1)~(13)のいずれかに記載の生体適合性材料。

(15) カルボキシビニルポリマーの含有量に対するアルギン酸塩の含有量の質量比の値が1.0以上3.0未満である、(1)~(14)のいずれかに記載の生体適合性材料。

(16) 油性基材がゲル化炭化水素を含む、(1)~(15)のいずれかに記載の生体適合性材料。

40

(17) 油性基材の含有量に対するアルギン酸塩の含有量の質量比の値が、0.20以上0.35未満である、(1)~(16)のいずれかに記載の生体適合性材料。

(18) 糖アルコールおよび糖からなる群より選択される少なくとも1種を更に含む、(1)~(17)のいずれかに記載の生体適合性材料。

(19) 糖アルコールおよび糖からなる群より選択される少なくとも1種が、キシリトール、グルコース、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、ガラクトース、スクロース、トレハロース、および、ラクトースからなる群より選択される少なくとも1種である、(18)に記載の生体適合性材料。

(20) 生体保護用である、(1)~(19)のいずれかに記載の生体適合性材料。

50

(2 1) 粘膜保護剤である、(1) ~ (2 0) のいずれかに記載の生体適合性材料。

(2 2) 口腔粘膜保護剤である、(2 1) に記載の生体適合性材料。

【発明の効果】

【 0 0 1 5 】

本発明によれば、引っ掻き耐性および保持性に優れたゲルを形成できる生体適合性材料を提供できる。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 6 】

本明細書において、「 ~ 」を用いて表される範囲には「 ~ 」の両端を含むものとする。例えば、「 A ~ B 」で表される範囲には A および B を含む。

【 0 0 1 7 】

[生体適合性材料]

本発明の生体適合性材料は、重量平均分子量 1 0 0 万以上のアルギン酸塩と、所定の多価金属化合物と、カルボキシビニルポリマーと、油性基材とを含み、水を実質的に含まない。

生体適合性材料とは、生体表面（例えば、皮膚、粘膜（例えば、口腔内の粘膜）、目、歯、舌、爪、および、毛髪等）に良好に付着する材を意味する。また、後述するように、本発明の生体適合性材料が水を吸収することにより架橋構造が形成されるため、本発明の生体適合性材料より形成されるゲルは生体表面に対してより強固に付着し得る。本発明の生体適合性材料は、生体に対して悪影響を与えず、生体によく馴染む。

生体表面は、健全な状態であっても、創傷または潰瘍を有していてもよい。

【 0 0 1 8 】

後述するように、本発明の生体適合性材料は、水と接触することで架橋構造を形成し得る。水は、生体表面（例えば、口腔内表面）に存在するものを利用してよく、付着性を促進する目的で添加してもよい。本発明の生体適合性材料が水と接触して架橋構造を有するゲルを形成した際には、形成されたゲルの生体表面に対する付着性は、架橋構造を形成する前の生体適合性材料の生体表面に対する付着性よりもより強固となる。

更に、本発明の生体適合性材料より形成されるゲルは、被付着面である生体表面を、外部刺激から保護する機能を有することが好ましい。この目的を達するため、本発明の生体適合性材料より形成されるゲルは一定以上の物理的強度を有することが好ましい。また、本発明の生体適合性材料より形成されるゲルは、非接着面表面に潤滑性を有してもよい。

なお、生体とは、ヒトまたはヒト以外の動物（例えば、哺乳類）が挙げられる。ヒト以外の動物としては、例えば、霊長類、齧歯類（マウスおよびラット等）、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、および、ウマが挙げられる。

引っ掻き耐性、および、保持性のうちの少なくとも 1 つが優れることを、以下、本発明の効果がより優れるともいう。

【 0 0 1 9 】

重量平均分子量 1 0 0 万以上のアルギン酸塩

《アルギン酸塩の重量平均分子量》

本発明の生体適合性材料は、重量平均分子量 1 0 0 万以上のアルギン酸塩を含む。

アルギン酸塩の重量平均分子量は、1 0 0 万以上である。なかでも、本発明の効果がより優れる点で、2 0 0 万以上が好ましく、3 0 0 万以上がより好ましく、3 5 0 万以上が更に好ましく、4 0 0 万以上が特に好ましい。アルギン酸塩の重量平均分子量が 4 0 0 万以上であると、引っ掻き耐性がより優れたものとなる。

上記アルギン酸塩の重量平均分子量が 1 0 0 万未満では、ゲルの引っ掻き耐性が十分でなく、粘膜に対する残存性が低いものとなる。

アルギン酸塩の重量平均分子量の上限は特に限定されないが、1 0 0 0 万以下が好ましく、5 0 0 万以下がより好ましく、4 5 0 万以下が更に好ましい。

【 0 0 2 0 】

アルギン酸塩の重量平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC : Gel P

10

20

30

40

50

ermeation Chromatography) を用いて測定できる。

以下に、アルギン酸塩の重量平均分子量を測定する際の GPC 測定条件を記載する。

GPC 測定条件

カラム： TSK gel G6000 + G4000 + G2500 PWXL

溶離液： 0.2 mol/L 硝酸ナトリウム

流速： 0.7 mL/min

注入量： 50 μ L

試料濃度： 0.1%

分析時間： 60分

検出： RI (Refractive Index : 示差屈折)

10

【0021】

《アルギン酸塩の粒子の平均粒径》

アルギン酸塩は粒子状であってもよい。

アルギン酸塩の粒子の平均粒径は、特に限定されないが、50 μ m以上300 μ m未満が好ましく、110 μ m以上200 μ m未満がより好ましい。アルギン酸塩の平均粒径が110 μ m以上200 μ m未満であると、引っ掻き耐性がより優れたものとなる。

【0022】

アルギン酸塩の粒子の平均粒径は、湿式・乾式粒度分布測定装置 (LS13320, ベックマン・コールター社製) を用いて測定した平均径である。

【0023】

《アルギン酸塩の種類》

アルギン酸塩は、アルギン酸の塩であれば特に限定されないが、アルギン酸の1価金属塩、または、アンモニウム塩が好ましく、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、および、アルギン酸アンモニウムからなる群より選択される少なくとも1種がより好ましく、アルギン酸ナトリウムが更に好ましい。

20

【0024】

アルギン酸塩を構成する1価カチオンの定量・定性分析は、イオンクロマトグラフ法によって行うことができる。

(測定条件)

カラム： イオン交換樹脂 (内径4.0 mm、長さ25 cm)

移動相： メタンスルホン酸溶液 (20 mmol/L)

流量： 1.0 mL/min

試料注入量： 25 μ L

カラム温度： 40

サプレッサ：電気透析形

検出器：電気伝導度検出器 (30)

30

【0025】

《アルギン酸塩の含有量》

本発明の生体適合性材料中のアルギン酸塩の含有量は、特に限定されないが、本発明の生体適合性材料の全質量に対して、5.0質量%~35.0質量%が好ましく、10.0質量%~30.0質量%がより好ましい。アルギン酸塩の含有量が本発明の生体適合性材料の全質量に対して10.0質量%~30.0質量%であると、生体適合性材料をゲル化させた際の引っ掻き耐性がより優れたものとなる。

40

【0026】

アルギン酸塩は、1種を単独で使用してもよいし、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0027】

多価金属化合物

《多価金属化合物の種類》

本発明の生体適合性材料は、所定の多価金属化合物を含む。

50

多価金属化合物は、カルシウム化合物、鉄化合物、および、マグネシウム化合物からなる群より選択される少なくとも1種である。

なかでも、口腔内に生体適合性材料を塗布した際に、金属化合物に由来する苦味および酸味等の味覚がなく、嗜好性に優れる点で、多価金属化合物は、カルシウム化合物が好ましい。多価金属化合物がカルシウム化合物であると、生体適合性材料をゲル化させた際の保持性がより優れ、生体適合性材料の嗜好性にも優れる。

多価金属化合物とは、多価金属を含む化合物を意味する。

多価金属化合物は、水溶性の多価金属化合物（水に溶解して、多価金属イオンが解離する化合物）が好ましく、多価金属塩がより好ましい。なお、多価金属塩は、無機塩であってもよく、有機塩であってもよい。また、水和物であってもよく、2種以上の金属種から構成されていてもよい。

10

【0028】

多価金属化合物としては、例えば、水溶性の金属酸化物、無機塩、および、有機塩が挙げられる。具体的には、塩酸塩、炭酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、水酸化物塩、および、リン酸塩等の無機塩；乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、グリセリン酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、および、スルホン酸塩等の有機酸塩；トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、および、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩；アルギニン塩、アスパラギン酸塩、および、グルタミン酸塩等のアミノ酸塩が挙げられる。

20

なかでも、本発明の効果がより優れる点で、多価金属化合物は、塩酸塩または乳酸塩が好ましい。

【0029】

カルシウム化合物としては、例えば、塩化カルシウム、乳酸カルシウム、炭酸カルシウム、酸化カルシウム、亜硝酸カルシウム、硝酸カルシウム、水酸化カルシウム、次亜リン酸カルシウム、L-アスパラギン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、安息香酸カルシウム、サリチル酸カルシウム、フタル酸カルシウム、マレイン酸カルシウム、酢酸カルシウム、プロピオン酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グリセリン酸カルシウム、酒石酸カルシウム、フィチン酸カルシウム、および、アスコルビン酸カルシウムが挙げられる。

30

なかでも、本発明の効果がより優れる点で、カルシウム化合物は、塩化カルシウム、または、乳酸カルシウムが好ましく、塩化カルシウムがより好ましい。

【0030】

鉄化合物としては、例えば、塩化鉄、クエン酸鉄、亜硫酸鉄、硫酸鉄、グルコン酸鉄、次亜塩素酸鉄、亜塩素酸鉄、硫酸鉄、チオ硫酸鉄、セレン酸鉄、亜硝酸鉄、硝酸鉄、炭酸鉄、および、水酸化鉄が挙げられる。なお、上記鉄化合物は、1価～3価の鉄であってもよい。

なかでも、本発明の効果がより優れる点で、鉄化合物は、塩化鉄（II）が好ましい。

【0031】

40

マグネシウム化合物としては、例えば、塩化マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、硝酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、クエン酸マグネシウム、安息香酸マグネシウム、サリチル酸マグネシウム、フタル酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、プロピオン酸マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、および、ケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

なかでも、本発明の効果がより優れる点で、マグネシウム化合物は、塩化マグネシウム、または、乳酸マグネシウムが好ましく、塩化マグネシウムがより好ましい。

【0032】

《多価金属化合物の含有量》

多価金属化合物の含有量は、本発明の効果がより優れる点で、生体適合性材料の全質量

50

に対して、0.1質量%～5.0質量%が好ましく、1.0質量%～4.5質量%がより好ましい。多価金属化合物の含有量が、本発明の生体適合性材料の全質量に対して1.0質量%～4.5質量%であると、生体適合性材料をゲル化させた際の保持性がより優れたものとなる。

【0033】

多価金属化合物は、1種を単独で使用してもよいし、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0034】

カルボキシビニルポリマー

本発明の生体適合性材料は、カルボキシビニルポリマーを含む。

カルボキシビニルポリマーは、カルボキシ基を有する水溶性のビニルポリマーであり、具体的には、アクリル酸および/またはメタクリル酸を主鎖として、架橋構造を有するポリマーである。架橋構造としては、例えば、アシルシヨ糖、または、ペンタエリスリトールのアシルエーテル等による架橋構造が挙げられる。

本発明の生体適合性材料は、水と接触させることによりゲル化するが、アルギン酸塩が所定の多価金属化合物から解離した金属イオンにより架橋して形成されるアルギン酸ゲルのネットワークと、カルボキシビニルポリマーのネットワークとによって、引っ掻き耐性および保持性が優れる。

【0035】

カルボキシビニルポリマーの粘度は、本発明の効果がより優れる点で、pH7.5に調整した0.5質量%水溶液(25)において、20000cP以下が好ましく、2000cP～20000cPがより好ましい。カルボキシビニルポリマーの0.5質量%水溶液(25)のpH7.5での粘度が20000cP以下であると、生体適合性材料をゲル化させた際の引っ掻き耐性および保持性がより優れたものとなる。

【0036】

カルボキシビニルポリマーの粘度は、カルボキシビニルポリマーの0.5質量%濃度で、pH7.5に調整した水溶液を、レオメータ(MCR301, アントンパール社製)において、shear rate 1(1/s)、GAP 0.05mm、温度25 で測定した値である。

【0037】

本発明の生体適合性材料において、カルボキシビニルポリマーは、市販品を使用することができる。カルボキシビニルポリマーの市販品としては、具体的には、Lubrizol Advanced Materials社製の「カーボポール971」、「カーボポール974」、「カーボポール980」、および、「カーボポール981」；住友精化社製の「AQUPEC HV805」、「AQUPEC HV-501E」、および、「AQUPEC HV-505E」；富士フイルム和光純薬社製の「ハイビスワコー103」、「ハイビスワコー104」、および、「ハイビスワコー105」；東亜合成社製の「ジュンロンPW-120」、「ジュンロンPW-121」、および、「ジュンロンPW-312S」；3Vシグマ社製の「シントレンK」、および、「シントレンL」が挙げられる。

【0038】

《カルボキシビニルポリマーの含有量》

カルボキシビニルポリマーの含有量は、本発明の効果がより優れる点で、生体適合性材料の全質量に対して、1.0質量%～30.0質量%が好ましく、1.0質量%以上20.0質量%未満がより好ましく、10.0質量%～15.0質量%が更に好ましい。

【0039】

カルボキシビニルポリマーは、1種を単独で使用してもよいし、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0040】

《アルギン酸塩とカルボキシビニルポリマーの含有量比》

本発明の生体適合性材料において、カルボキシビニルポリマーの含有量に対するアルギ

10

20

30

40

50

ン酸塩の含有量の質量比の値〔アルギン酸塩の含有量／カルボキシビニルポリマーの含有量〕は、特に限定されないが、0.5～6.0が好ましく、1.0以上3.0未満がより好ましく、1.0以上2.0以下が更に好ましい。上記質量比が0.5～6.0の範囲内であると、形成されるゲルの引っ掻き耐性がより優れたものとなり、1.0以上3.0未満の範囲内であると、引っ掻き耐性に加えて、保持性がより優れたものとなる。

【0041】

油性基材

本発明の生体適合性材料は、油性基材を含む。

油性基材とは、水と交じり合わない成分を意味する。

油性基材の粘度は特に制限されないが、本発明の効果がより優れる点で、100～1000000cPが好ましく、1000～1000000cPがより好ましい。粘度の測定は、粘弾性測定装置(MCR302)を使用して、温度25にて、せん断速度1(1/s)で測定する。

10

油性基材としては、通常の油性軟膏に用いる原料が挙げられる。油性基材としては、例えば、炭化水素類(好ましくは、ゲル化炭化水素)、ワックス類、植物油、動物油、中性脂質、合成油脂、ステロール誘導体、モノアルコールカルボン酸エステル類、オキシ酸エステル類、多価アルコール脂肪酸エステル類、シリコン類、高級アルコール類、高級脂肪酸類、および、フッ素系油剤類が挙げられる。

【0042】

油性基材は1種を単独で使用してもよいし、2種以上を組み合わせて使用してもよい。2種以上の油性基材を用いる場合、炭化水素類(好ましくは、ゲル化炭化水素)と流動パラフィンとの組み合わせが好ましい。

20

なお、ゲル化炭化水素としては、医薬品添加物規格の「ゲル化炭化水素」に適合するものを使用でき、より具体的には、流動パラフィンをポリエチレンでゲル化したゲル化炭化水素を好適に使用できる。

なお、ゲル化炭化水素としては、プラスチックベース(大正富山医薬品社製)、または、ハイコールジェル(カネダ社製)が好ましい。

【0043】

炭化水素類としては、例えば、流動パラフィン(ミネラルオイル)、重質流動イソパラフィン、軽質流動イソパラフィン、 α -オレフィンオリゴマー、ポリイソブテン、水添ポリイソブテン、ポリブテン、スクワラン、オリーブ由来スクワラン、スクワレン、ワセリン、および、固形パラフィンが挙げられる。

30

なお、ワセリンとしては、日本薬局方もしくはそれに準ずる規格の「ワセリン」、「白色ワセリン」、または、「黄色ワセリン」に適合するものから選択するのが好ましい。

【0044】

ワックス類としては、例えば、キャンデリラワックス、カルナウバワックス、ライスワックス、木ろう、みつろう、モンタンワックス、オゾケライト、セレシン、マイクロクリスタリンワックス、ペトロラタム、フィッシュアトロプシュワックス、ポリエチレンワックス、および、エチレン・プロピレンコポリマーが挙げられる。

【0045】

40

植物油としては、例えば、大豆油、ゴマ油、オリーブ油、やし油、パーム油、こめ油、綿実油、ひまわり油、コメヌカ油、カカオ脂、コーン油、べに花油、および、なたね油が挙げられる。

動物油としては、例えば、ミンク油、タートル油、魚油、牛油、馬油、豚油、および、鮫スクワランが挙げられる。

中性脂質としては、例えば、トリオレイン、トリリノレイン、トリミリスチン、トリスアリン、および、トリアラキドニンが挙げられる。

合成油脂としては、例えば、リン脂質、および、アゾンが挙げられる。

ステロール誘導体としては、例えば、ジヒドロコレステロール、ラノステロール、ジヒドロラノステロール、フィトステロール、コール酸、および、コレステリルリノレートが

50

挙げられる。

モノアルコールカルボン酸エステル類としては、例えば、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸ヘキシルデシル、イソステアリン酸オクチルドデシル、および、パルミチン酸セチルが挙げられる。

オキシ酸エステル類としては、例えば、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル、および、モノイソステアリン酸水添ヒマシ油が挙げられる。

多価アルコール脂肪酸エステル類としては、例えば、トリオクタン酸グリセリル、トリオレイン酸グリセリル、トリイソステアリン酸グリセリル、ジイソステアリン酸グリセリル、および、トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリルが挙げられる。

シリコン類としては、例えば、ジメチコン（ジメチルポリシロキサン）、高重合ジメチコン（高重合ジメチルポリシロキサン）、シクロメチコン（環状ジメチルシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン）、および、フェニルトリメチコンが挙げられる。

高級アルコール類としては、例えば、セタノール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、ラウリルアルコール、セトステアリルアルコール、および、ステアリルアルコールが挙げられる。

高級脂肪酸類としては、例えば、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ベヘン酸、ウンデシレン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、および、パルミトレイン酸が挙げられる。

フッ素系油剤類としては、例えば、パーフルオロデカン、パーフルオロオクタン、および、パーフルオロポリエーテルが挙げられる。

【0046】

《油性基材の含有量》

油性基材の含有量は、本発明の効果がより優れる点で、生体適合性材料の全質量に対して、40質量%～80質量%が好ましく、50質量%～70質量%がより好ましい。油性基材の含有量がこの範囲内であると、本発明の効果がより優れる。

【0047】

油性基材は、1種を単独で使用してもよいし、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0048】

《炭化水素類と流動パラフィンの含有量比》

本発明の生体適合性材料において、流動パラフィンの含有量に対する炭化水素類の含有量の質量比の値〔炭化水素類の含有量／流動パラフィンの含有量〕は、本発明の効果がより優れる点で、0.1～10.0が好ましく、1.0～6.0がより好ましい。

【0049】

《アルギン酸塩と油性基材の含有量比》

本発明の生体適合性材料において、油性基材の含有量に対するアルギン酸塩の含有量の質量比の値〔アルギン酸塩の含有量／油性基材の含有量〕は、本発明の効果がより優れる点で、0.10～0.70が好ましく、0.20～0.50がより好ましく、0.20以上0.35未満が更に好ましい。

【0050】

本発明の生体適合性材料は、実質的に水を含まない。実質的に水を含まないとは、本発明の効果が影響を及ぼさない程度の少量の水（例えば、原料中に含まれる微量の水分）を含むことは許容範囲にあるという意味である。具体的には、「実質的に水を含まない」とは、生体適合性材料中の水の含有量が、生体適合性材料の全質量に対して、5質量%以下であることを意味する。なかでも、3質量%以下が好ましい。下限は特に制限されないが、0質量%が好ましい。

本発明の生体適合性材料が水を実質的に含まない場合、本発明の生体適合性材料を生体に適用した際に、形成されるゲルの付着性がより向上し、保護性能も向上する。

生体適合性材料中における水の含有量の測定方法としては、例えば、JIS K 0068：2001に準拠したカールフィッシャー水分測定法（電量法）が挙げられる。

【0051】

10

20

30

40

50

生体適合性材料は、上述した成分以外の他の成分を含んでいてもよい。

【0052】

糖アルコールおよび糖

本発明の生体適合性材料は、糖アルコール、および、糖からなる群より選択される少なくとも1種を更に含んでもよい。生体適合性材料が糖アルコール、および、糖からなる群より選択される少なくとも1種を含む場合、生体適合性材料をゲル化させた際の引っ掻き耐性がより優れる。

【0053】

《糖アルコールの種類》

糖アルコールは、アルドース、または、ケトースのカルボニル基が還元された構造を有する有機化合物である。糖アルコールとしては、具体的には、キシリトール、エリスリトール、マンニトール、および、ソルビトールが挙げられる。なかでも、本発明の効果がより優れる点で、糖アルコールは、キシリトール、エリスリトール、マンニトール、および、ソルビトールからなる群より選択される少なくとも1種が好ましく、キシリトールがより好ましい。

10

【0054】

《糖の種類》

糖は、例えば、単糖類または二糖類である。糖としては、具体的には、グルコース、ガラクトース、スクロース、トレハロース、および、ラクトースが挙げられる。なかでも、本発明の効果がより優れる点で、糖は、グルコース、および、ガラクトースからなる群より選択される少なくとも1種が好ましく、グルコースがより好ましい。

20

【0055】

糖アルコールおよび糖からなる群より選択される少なくとも1種は、キシリトール、グルコース、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、ガラクトース、スクロース、トレハロース、および、ラクトースからなる群より選択される少なくとも1種が好ましく、キシリトール、または、グルコースがより好ましい。

【0056】

《糖アルコールおよび糖の含有量》

本発明の生体適合性材料が、糖アルコールおよび糖からなる群より選択される少なくとも1種を含む場合、糖アルコールおよび糖の合計含有量は、本発明の効果がより優れる点で、生体適合性材料の全質量に対して、0.5質量%~20.0質量%が好ましく、5.0質量%~15.0質量%がより好ましい。糖アルコールおよび糖の合計含有量が上記範囲内である場合、本発明の効果がより優れる。

30

【0057】

糖アルコールおよび糖は、1種を単独で使用してもよいし、2種以上を組み合わせで使用してもよい。

【0058】

本発明の生体適合性材料は、清涼化剤、甘味料、または、香料を更に含んでもよい。具体的には、本発明の生体適合性材料は、嗜好性を高める目的で、1-メントール、カンフル、果実由来香料(レモン香料、ライム香料、ストロベリー香料等)、および、サッカリンナトリウムからなる群より選択される1種以上の成分を含んでいてもよい。

40

【0059】

本発明の生体適合性材料は、賦形剤を更に含んでいてもよい。

具体的には、本発明の生体適合性材料は、引っ掻き耐性を強化する目的で、結晶セルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、および、ケイ酸処理結晶セルロースからなる群より選択される1種以上の成分を含んでいてもよい。

【0060】

本発明の生体適合性材料は、抗炎症剤(抗炎症作用を有する成分)を更に含んでいてもよい。

具体的には、本発明の生体適合性材料は、アズレン、アズレンスルホン酸ナトリウム、

50

トリアムシノロンアセトニド、トラネキサム酸、アラントイン、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸二カリウム、パンテノール、シコンエキス、酢酸ブレドニゾロン、ブレドニゾロン、デキサメタゾン、および、トリアムシノロンアセトニドからなる群より選択される1種以上の成分を含んでいてもよい。

なかでも、本発明の生体適合性材料は、アズレンスルホン酸ナトリウム、トリアムシノロンアセトニド、トラネキサム酸、アラントイン、および、グリチルレチン酸からなる群より選択される1種以上の成分を含むことが好ましい。

【0061】

本発明の生体適合性材料は、抗菌剤（抗菌作用を有する成分）を更に含んでいてもよい。

具体的には、本発明の生体適合性材料は、塩化セチルピリジニウム、ヒノキチオール、塩酸クロルヘキシジン、ヨウ素、ヨウ化カリウム、フェノール、チモール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、および、イソプロピルメチルフェノールからなる群より選択される1種以上の成分を含むことが好ましい。

【0062】

本発明の生体適合性材料は、防腐剤（防腐作用を有する成分）を更に含んでいてもよい。

具体的には、本発明の生体適合性材料は、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、イソプロピルパラベン、ブチルパラベン、イソブチルパラベン、ベンジルパラベン、パラオキシ安息香酸エステル、フェノキシエタノール、および、安息香酸ナトリウムからなる群より選択される1種以上の成分を含むことが好ましい。

【0063】

生体適合性材料の製造方法

本発明の生体適合性材料は、重量平均分子量100万以上のアルギン酸塩と、所定の多価金属化合物と、カルボキシビニルポリマーと、油性基材と、を混合することにより製造できる。必要に応じて、脱水処理を実施してもよい。

【0064】

混合の方法は特に限定されず、粉末成分を混合する際に用いられる、従来公知の方法を用いることができる。

例えば、生体適合性材料を構成する成分のうち、一部の成分を事前に混合して、その後、残りの成分と混合するような、段階的な混合方法を実施してもよい。なかでも、糖アルコールおよび糖からなる群より選択される少なくとも1種を使用する場合は、重量平均分子量100万以上のアルギン酸塩と、所定の多価金属化合物と、カルボキシビニルポリマーと、糖アルコールおよび糖からなる群より選択される少なくとも1種とを混合して混合物を得た後、得られた混合物と油性基材とを混合することが好ましい。上記手順によれば、成分がより均一に分散された生体適合性材料を得ることができる。

上記混合物と油性基材とを混合する際には、混合物と油性基材とを一括で混合してもよいし、混合物を複数回に分けて油性基材に添加して混合してもよい。

なお、各成分を混合した後、得られた生体適合性材料に対して脱気処理を施して、生体適合性材料から水を除去することが好ましい。

【0065】

生体適合性材料の機能

本発明の生体適合性材料を水と接触させることにより、架橋構造を有するゲルが形成される。より具体的には、本発明の生体適合性材料を水と接触させると、アルギン酸塩と所定の多価金属化合物から解離した金属イオンとが架橋して形成される架橋構造を含むゲルが形成される。また、本発明の生体適合性材料が糖アルコールおよび糖からなる群より選択される少なくとも1種を含む場合、アルギン酸塩と所定の多価金属化合物から解離した金属イオンとが架橋して形成される第1架橋構造と、カルボキシビニルポリマーと糖アルコールおよび糖からなる群より選択される少なくとも1種とが架橋して形成される第2架橋構造との2種の架橋構造を含むゲルが形成される。つまり、本発明の生体適合性材料が水を吸収することにより、架橋構造が自発的に形成される。

【0066】

本発明の生体適合性材料は、生体表面上に適用され、ゲルを形成し得る。ゲルを形成する方法としては、本発明の生体適合性材料を生体表面上に配置して、生体表面上に配置された生体適合性材料と水とを接触させることにより、生体表面上にゲルを形成する方法が挙げられる。

本発明の生体適合性材料を配置する生体表面としては、口腔内の粘膜表面が好適に挙げられる。

【0067】

本発明の生体適合性材料の粘度は特に制限されないが、100000～600000cPの場合が多く、200000～500000cPが好ましい。粘度の測定は、粘弾性測定装置(MCR302)を使用して、温度25にて、せん断速度1(1/s)で測定する。

10

【0068】

本発明の生体適合性材料の形態(性状)は例えば、軟膏状、クリーム状、および、半固体状が挙げられる。

【0069】

生体適合性材料の用途および使用方法

本発明の生体適合性材料の用途としては、例えば、生体保護用途が挙げられる。

具体的には、本発明の生体適合性材料は、例えば、粘膜保護剤として、より詳細には、口腔粘膜保護剤として利用され得る。

また、本発明の生体適合性材料は、創傷被覆材、薬剤徐放基材、口腔内湿潤材、および、止血材等の用途もある。

20

【0070】

本発明の生体適合性材料を粘膜に対して使用する場合、本発明の生体適合性材料を粘膜上に配置し、水または水を含む溶液を添加すれば、ゲル化して、形成されるゲルが粘膜により強固に付着する。つまり、本発明の生体適合性材料の使用法(または、ゲルの製造方法)として、本発明の生体適合性材料を粘膜上に配置して、粘膜上に配置された生体適合性材料と水とを接触させることにより、粘膜上にゲルを形成する方法が挙げられる。

特に、口腔粘膜に対して本発明の生体適合性材料を適用する場合、本発明の生体適合性材料を口腔粘膜に付着させれば、唾液中の水分によって、本発明の生体適合性材料がゲル化するため、取扱いが簡便である。また、仮に、唾液量が少ない場合には、本発明の生体適合性材料を口腔粘膜に付着させた後、水、または、人工唾液をスプレーする等して、水分を供給すればよい。

30

【0071】

本発明の生体適合性材料を口腔粘膜に付着させると、唾液中の水分により上記架橋構造の形成が開始すると同時に、口腔粘膜表面のムチンとアルギン酸塩とが水素結合により接着する。このようなメカニズムにより、本発明の生体適合性材料により形成されるゲルは、優れた引っ掻き耐性、および、優れた保持性を発揮するものと考えられるが、これのみに限定されるわけではない。

また、本発明の生体適合性材料においては、所定の多価金属化合物を含むことで、口腔内で生体適合性材料を使用した際の嗜好性が優れると考えられる。

40

【0072】

本発明の生体適合性材料が薬剤徐放基材として用いられる場合、徐放される薬剤の種類は特に制限されず、公知の薬剤が挙げられる。

【実施例】

【0073】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0074】

[実施例1～25および比較例1～7]

生体適合性材料の調製

50

表 1 - 1 ~ 表 1 - 3 に示す各成分を表 1 - 1 ~ 表 1 - 3 に示す含有量で混合して、実施例 1 ~ 25 および比較例 1 ~ 7 の生体適合性材料を調製した。

実施例 1 ~ 25 および比較例 1 ~ 7 にて調製された生体適合性材料中における水の含有量は、いずれの場合も、生体適合性材料全質量に対して、3 質量% 以下であった。つまり、実施例のいずれの生体適合性材料も実質的に水を含まなかった。

なお、以下、代表的に実施例 1 の生体適合性材料の製造手順を記載する。実施例 2 ~ 25 および比較例 1 ~ 7 においては、各成分の使用量を調整して実施例 1 と同様の手順で製造を行った。

【0075】

実施例 1

アルギン酸ナトリウム（株式会社キミカ製，キミカアルギン I - S ）324 g、塩化カルシウム二水和物（富士フィルム和光純薬社製）36 g、キシリトール（三菱商事フードテック社製，キシリット P ）180 g、および、カルボキシビニルポリマー（Lubrizol 製、CARBOPOL 971PNF）180 g を均一に粉体混合し、三等分した。

流動パラフィン（カナダ社製，ハイコール M - 352 ）2333 g、および、軟膏基剤プラスチックベース（大正製薬社製）4667 g を均一に混合し、ナイロンメッシュ（株式会社 NBC メッシュテック製，N - NO . 230T ）にてろ過した。

得られた混合物 1080 g を、ハイビスディスパーミックス 3D - 5 型（株式会社プライミクス製）に仕込み、20 でプラネタリーミクサー 5 rpm の設定（ホモディスパー不使用）にて攪拌しつつ（以降同攪拌条件にて攪拌を継続）、三等分した粉体を逐次添加した。それぞれの粉体の添加には 1 分間かけ、添加後は 1 分間攪拌した。

最後の添加終了後の 1 分間経過した後、系内を真空脱気し、更に 20 分間攪拌を継続し、実施例 1 の生体適合性材料 1800 g を得た。得られた生体適合性材料は、2 本のアルミニウムチューブ（関西チューブ製）に 7 g ずつ充填し、それぞれのチューブを室温条件（温度 25 、相対湿度 60 % ）にて使用まで保管した。

【0076】

性能評価

《擬似生体膜の作製》

T D A B （テトラドデシルアンモニウムブロミド，富士フィルム和光純薬社製）50 mg、ポリ塩化ビニル（富士フィルム和光純薬社製）800 mg、および、DOPP（ジ - n - オクチルホスホナート，富士フィルム和光純薬社製）0.6 mL を THF（テトラヒドロフラン、富士フィルム和光純薬社製）10 mL に溶解したものをシャーレで室温乾燥し、脂質膜（膜厚 200 μm ）を得た。

次に、寒天（カリコリカン（登録商標），伊那食品工業社製）0.5 g、および、ジェランガム（ケルコゲル（登録商標），CPケルコ社製）0.1 g を蒸留水 49.4 g からなるハイドロゲルに、作製した脂質膜を貼り合わせた。

続いて、脂質膜表面を MPC（2 - メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン）ポリマー（LIPIDURE（登録商標） - CM5206，日油社製）でコートして、擬似生体膜を得た。

【0077】

《引っ掻き耐性の評価》

作製した擬似生体膜上に、調製した生体適合性材料を塗布し（1 cm²，膜厚 500 μm）、人工唾液（サリベート（登録商標），帝人ファーマ社製）を噴霧した後、1 分間指で均してサンプルをゲル化させ、評価用サンプルを作製した。

作製した評価用サンプルを摩耗試験機（表面性測定機 トライボギア TYPE : 14 FW、新東科学社製）で繰り返し摩耗し、サンプルが擬似生体膜から剥離または溶解するまでの回数（往復）を計測し、以下の基準により引っ掻き耐性を評価した。なお、摩耗試験機のヘッドには三角消しゴムの芯（Ain CLIC，ぺんてる社製）をセットし、荷重 30 g、振幅 30 mm、速度 6000 mm/min の条件で試験を行った。

（引っ掻き耐性の評価基準）

10

20

30

40

50

250回以上耐えた・・・S

200回以上250回未満で剥離した・・・A

100回以上200回未満で剥離した・・・B

100回未満で剥離した・・・C

評価結果を表1-1～表1-3の「評価」欄に示す。

【0078】

《保持性の評価》

作製した擬似生体膜上に、調製した生体適合性材料を塗布し（1cm²、膜厚500μm）、人工唾液（サリベート（登録商標）、帝人ファーマ社製）を噴霧した後、1分間静置してサンプルをゲル化させ、評価用サンプルを作製した。

作製した評価用サンプルをシャーレに入れ、評価用サンプルが浸かるまで人工唾液（サリベート（登録商標）、帝人ファーマ社製）で満たした。このシャーレを恒温振とう器（アズワン 小型振盪恒温器 1-6142-01）（37℃）の中に入れ、中速（目盛6）で振とうさせた。この試験で擬似生体膜から評価用サンプルが剥離または溶解により消失するまでの時間を計測し、以下の基準により保持性を評価した。

（保持性の評価基準）

30分以上保持した・・・A

10分以上30分未満で消失した・・・B

10分未満で消失した・・・C

評価結果を表1-1～表1-3の「評価」欄に示す。

【0079】

《嗜好性の評価》

調製した生体適合性材料を口腔内に塗布して、以下の基準により嗜好性を評価した。

（嗜好性の評価基準）

無味無臭・・・A

苦味および塩味等の味覚を感じた・・・B

評価結果を表1-1～表1-3「評価」欄に示す。

【0080】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表1(1/3)

		実施例												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
成分 I	アルギン酸塩(1)	18.0						9.0	27.0	18.0	18.0	19.3	16.0	18.0
	アルギン酸塩(2)					18.0								
	アルギン酸塩(3)						18.0							
	アルギン酸塩(4)	18.0												
	アルギン酸塩(5)		18.0											
	アルギン酸塩(6)			18.0										
	アルギン酸塩(7)				18.0									
	アルギン酸塩(8)					18.0								
成分 II	塩化カルシウム二水和物	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	3.0			0.7	4.0	2.0
	塩化鉄(II)・4水和物									2.0				
	塩化マグネシウム										2.0			
成分 III	乳酸カルシウム・5水和物													
	カルボキシニルホマ(1)	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	15.0	5.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	カルボキシニルホマ(2)													10.0
成分 IV	ポリアクリル酸Na													
	キシリトール	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	15.0	5.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
成分 V	グルコース													
	ブラスチベース	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
合計	流動パラフィン	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
成分 I 質量 / 成分 III 質量	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	0.6	5.4	1.8	1.8	1.9	1.6	1.8
成分 I 質量 / 成分 V 質量	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
評価	引っ掻き耐性	S	B	B	B	S	A	B	A	A	A	A	S	B
	保持性	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A
	嗜好性	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A

各成分の含有量は質量部で表す。

【 0 0 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

表1(2/3)

		実施例												
		14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
成分 I	アルギン酸塩(1)	18.0	18.0	24.0	21.0	14.0	8.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	
	アルギン酸塩(2)													
	アルギン酸塩(3)													
	アルギン酸塩(4)													
	アルギン酸塩(5)													
	アルギン酸塩(6)													
	アルギン酸塩(7)													
	アルギン酸塩(8)													
成分 II	塩化カルシウム二水和物	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	
	塩化鉄(II)・4水和物										2.0			
	塩化マグネシウム											2.0	2.0	
	乳酸カルシウム・5水和物													
成分 III	カルボキシルポリマー(1)	10.0	10.0	4.0	7.0	14.0	20.0	10.0	10.0	10.0	15.0	15.0	15.0	
	カルボキシルポリマー(2)													
	ポリアクリル酸Na													
成分 IV	キシリトール			10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	
	グルコース	10.0												
成分 V	ブラスチベース	40.0	46.7	40.0	40.0	40.0	40.0	45.0	50.0	35.0	65.0	65.0	65.0	
	流動パラフィン	20.0	23.3	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	25.0				
	合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
成分 I 質量 / 成分 III 質量	1.8	1.8	6.0	3.0	1.0	0.4	1.8	1.8	1.8	1.8	1.2	1.2		
成分 I 質量 / 成分 V 質量	0.3	0.3	0.4	0.4	0.2	0.1	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3		
評価	引掻き耐性	A	B	A	A	A	B	S	S	S	S	S	S	
	保持性	A	A	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	
	嗜好性	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A	

各成分の含有量は質量部で表す。

【 0 0 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

		比較例						
		1	2	3	4	5	6	7
成分 I	アルギン酸塩(1)				36.0	20.0	18.0	18
	アルギン酸塩(2)							
	アルギン酸塩(3)							
	アルギン酸塩(4)							
	アルギン酸塩(5)							
	アルギン酸塩(6)							
	アルギン酸塩(7)	18.0						
	アルギン酸塩(8)		18.0					
成分 II	塩化カルシウム二水和物	2.0	2.0		4.0		2.0	2.0
	塩化鉄(Ⅱ)・4水和物							
	塩化マグネシウム							
	乳酸カルシウム・5水和物							
成分 III	カルボキシビニルポリマー(1)	10.0	10.0	20.0		10.0		
	カルボキシビニルポリマー(2)							
	ポリアクリル酸Na							10.0
成分 IV	キシリトール	10.0	10.0	20.0		10.0	10.0	10.0
	グルコース							
成分 V	プラスチック	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	46.7	40.0
	流動パラフィン	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	23.3	20.0
合計		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
成分 I 質量/成分 III 質量		1.8	1.8	0.0	-	2.0	-	1.8
成分 I 質量/成分 V 質量		0.30	0.30	0.0	0.6	0.3	0.3	0.3
評価	引っ掻き耐性	C	C	C	B	B	C	B
	保持性	A	A	A	C	C	B	C
	嗜好性	A	A	A	A	A	A	A

各成分の含有量は質量部で表す。

【 0 0 8 3 】

表 1 - 1 ~ 表 1 - 3 中の成分 I ~ 成分 V は以下に記載するものである。なお、Mw は重量平均分子量を表す。各成分の含有量は質量部で表す。

【 0 0 8 4 】

成分 I

・アルギン酸塩(1)

アルギン酸ナトリウム キミカアルギン I - S (キミカ社製) Mw = 405万 粒子の平均粒径 = 174 μm

・アルギン酸塩(2)

アルギン酸ナトリウム キミカアルギン I - S (キミカ社製) Mw = 405万 粒子の平均粒径 = 138 μm

・アルギン酸塩(3)

アルギン酸ナトリウム キミカアルギン I - S (キミカ社製) Mw = 405万 粒子の平均粒径 = 51 μm

・アルギン酸塩(4)

アルギン酸ナトリウム キミカアルギン I - 8 (キミカ社製) Mw = 390万 粒子の平均粒径 = 60 μm

・アルギン酸塩(5)

アルギン酸ナトリウム キミカアルギン I - 5 (キミカ社製) Mw = 304万 粒子の平均粒径 = 102 μm

・アルギン酸塩(6)

アルギン酸ナトリウム キミカアルギン I - 3 (キミカ社製) Mw = 275万 粒子の平均粒径 = 64 μm

・アルギン酸塩(7)

50

アルギン酸ナトリウム キミカアルギン I - 1 (キミカ社製) Mw = 78万 粒子の平均粒径 = 117 μm

・アルギン酸塩 (8)

アルギン酸ナトリウム キミカアルギン ULV - L3 (キミカ社製) Mw = 5万 粒子の平均粒径 = 78 μm

【0085】

成分 I I

- ・塩化カルシウム二水和物 (富士フイルム和光純薬社製)
- ・塩化鉄 (I I) ・4水和物 (富士フイルム和光純薬社製)
- ・塩化マグネシウム (富士フイルム和光純薬社製)
- ・乳酸カルシウム ・5水和物

10

【0086】

成分 I I I

- ・カルボキシビニルポリマー (1)
- Carbopol (登録商標) 971PNF (Lubrizol Advanced Materials社製)
- 0.5質量%水溶液のpH7.5、25における粘度 15700cP
- ・カルボキシビニルポリマー (2)
- AQUPEC (登録商標) HV805 (住友精化社製)
- 0.5質量%水溶液のpH7.5、25における粘度 56400cP

20

・ポリアクリル酸Na

ポリアクリル酸ナトリウム (富士フイルム和光純薬社製)

【0087】

成分 I V

- ・キシリトール (キシリットP, 三菱商事フードテック社製)
- ・グルコース (富士フイルム和光純薬社製)

【0088】

成分 V

- ・プラスチックベース (大正製薬社製)
- ・流動パラフィン (ハイコールM-352, カネダ社製)

【0089】

30

[結果の説明]

実施例1～25の生体適合性材料は、所望の効果が得られることが確認された。

【0090】

実施例1および14と、実施例15との比較から、糖アルコールおよび糖からなる群より選択される少なくとも1種を更に含む場合、より効果が優れることが確認された。

【0091】

実施例1および5～6と、実施例2～4との比較から、アルギン酸塩の重量平均分子量が400万以上である場合、より効果が優れることが確認された。

【0092】

実施例1および5と、実施例2～4および6との比較から、アルギン酸塩の粒子の平均粒径が110 μm以上200 μm未満の範囲内である場合、より効果が優れることが確認された。

40

【0093】

実施例1と、実施例9～10との比較から、多価金属化合物がカルシウム化合物である場合、より効果が優れることが確認された。

実施例25と、実施例23～24との比較から、多価金属化合物がカルシウム化合物である場合、より効果が優れることが確認された。

【0094】

実施例1と、実施例11～12との比較から、多価金属化合物の含有量が、生体適合性材料の全質量に対して、1.0質量%～4.5質量%である場合、より効果が優れること

50

が確認された。

【 0 0 9 5 】

実施例 1 と、実施例 1 3 との比較から、カルボキシビニルポリマーの 0 . 5 質量 % 濃度水溶液の pH 7 . 5 での粘度が 2 0 0 0 0 c P 以下である場合、より効果が優れることが確認された。

【 0 0 9 6 】

実施例 1 および 8 と、実施例 7 との比較から、アルギン酸塩の含有量が、生体適合性材料の全質量に対して、1 0 . 0 質量 % ~ 3 0 . 0 質量 % である場合、より効果が優れることが確認された。

【 0 0 9 7 】

実施例 1 および 1 8 と、実施例 1 6 ~ 1 7 および 1 9 との比較から、カルボキシビニルポリマーの含有量に対するアルギン酸塩の含有量の比の値が 1 . 0 以上 3 . 0 未満である場合、より効果が優れることが確認された。

また、同様の比較から、油性基材の含有量に対するアルギン酸塩の含有量の質量比の値が、0 . 2 0 以上 0 . 3 5 未満である場合、より効果が優れることが確認された。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 L	26/00 (2006.01)	A 6 1 L	26/00
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/02

(56)参考文献

特開 2 0 1 6 - 0 1 1 2 9 3 (J P , A)
特開 2 0 0 2 - 3 3 2 2 4 8 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 0 / 1 1 0 3 2 1 (W O , A 1)
特開 2 0 1 4 - 2 2 6 4 0 3 (J P , A)
国際公開第 2 0 2 0 / 0 4 5 1 3 3 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

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 1 5 / 0 0 - 1 5 / 6 4
A 6 1 L 2 6 / 0 0
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)