

(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2010-1228

(P2010-1228A)

(43) 公開日 平成22年1月7日(2010.1.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/235 (2006.01)	A 6 1 K 31/235	4 B 0 1 4
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	4 B 0 1 8
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 7 6
A 6 1 K 8/43 (2006.01)	A 6 1 K 8/43	4 C 0 8 3
A 6 1 K 8/73 (2006.01)	A 6 1 K 8/73	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 13 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-159293 (P2008-159293)	(71) 出願人	000006769
(22) 出願日	平成20年6月18日 (2008.6.18)		ライオン株式会社
			東京都墨田区本所1丁目3番7号
		(74) 代理人	100079304
			弁理士 小島 隆司
		(74) 代理人	100114513
			弁理士 重松 沙織
		(74) 代理人	100120721
			弁理士 小林 克成
		(74) 代理人	100124590
			弁理士 石川 武史
		(72) 発明者	丸山 真達
			東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内
		Fターム(参考)	4B014 GB17 GL03
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 歯周病予防又は治療剤、及び口腔用組成物

(57) 【要約】

【解決手段】メシル酸ガベキサートと、水溶性非イオン性高分子物質及び／又は非イオン性界面活性剤とからなる歯周病予防又は治療剤。

メシル酸ガベキサートと、水溶性非イオン性高分子物質及び／又は非イオン性界面活性剤とを口腔用組成物に配合する。

【効果】本発明の歯周病予防又は治療剤は、歯周病原因菌であるポルフィロモナス ジンジバリスが産生するシステインプロテアーゼであるアルジンジパインを特異的にかつ高活性で阻害し、優れたアルジンジパイン活性阻害効果を発揮する。本発明の口腔用組成物は、歯周病予防又は治療に有用である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

メシル酸ガベキサートと、水溶性非イオン性高分子物質及び／又は非イオン性界面活性剤とからなる歯周病予防又は治療剤。

【請求項 2】

メシル酸ガベキサートと、水溶性非イオン性高分子物質及び／又は非イオン性界面活性剤とを含有してなることを特徴とする口腔用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、歯周病原因菌であるポルフィロモナス ジンジバリス (*Porphyromonas gingivalis*) が産生する病原性プロテアーゼのアルジンジパインの活性阻害効果に優れた歯周病予防又は治療剤、及びこれを配合した歯周病予防又は治療用に好適な口腔用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

歯周病は、歯周病原因菌の感染により生じる慢性感染性疾患である。原因菌の感染により炎症が進行すると、歯肉が腫れ、血や膿が出るだけでなく、歯を支える歯槽骨が破壊されることで歯の動揺が起こり、やがては歯を喪失する。更に、歯周病は、糖尿病、心疾患、そして、妊婦の低体重児出産などの全身疾患のリスクファクターであることが知られている。そのため、歯周病の予防又は治療は、健康な口腔機能の維持及び回復だけではなく、全身疾患のリスク低減という面からも非常に重要である。

【0003】

アルジンジパインと呼ばれる、歯周病の原因菌ポルフィロモナス ジンジバリス (*Porphyromonas gingivalis*) が産生するプロテアーゼは、最も重要な歯周病の病原因子である。アルジンジパインは、トリプシン様活性を持つシステインプロテアーゼで、菌自身の栄養素獲得に重要な機能を持ち、更に、歯周組織を構成する細胞間マトリックス、例えばコラーゲンやフィブロネクチンなどを分解し、菌を排除する生体反応の重要な要素である抗体や補体を分解し、更に、好中球の機能を阻害することで感染を持続し、炎症を慢性化させる。そこで、新しい歯周病の治療又は予防薬として、アルジンジパイン阻害剤の開発が期待されている。

【0004】

アルジンジパインを阻害する物質としては、アンチパイン、ロイペプチン、TLCK (トシルーリシンクロロメチルケトン塩酸塩) あるいは E-64 等の既知のシステインプロテアーゼ阻害剤が知られているが、毒性も高いため歯周病の予防、治療には使用されていない。また、アルジンジパインがアルギニン末端を選択的に分解する基質特性に着目した拮抗的阻害剤としてペプチド誘導体が有効であることが提案されている (特許文献 1、2 参照) が、安全性が確認されておらず、実用化されるに至っていない。

【0005】

このような状況の中、出願人は、腭炎や汎発性血管内血液凝固症の治療薬として用いられているメシル酸ガベキサートが、アルジンジパインに対する非常に高い特異的活性阻害効果を有し、人体に対して安全であり、歯周病予防又は治療に有効であることを見出し、メシル酸ガベキサートと水溶性フッ素化合物からなるアルジンジパイン阻害剤及び口腔用組成物を特願 2006-340035 号に提案し、更に、メシル酸ガベキサートに植物抽出物を併用した口腔用組成物を特願 2007-316621 号に提案した。出願人は更に検討を進め、メシル酸ガベキサートを歯周病の予防又は治療に用いるためには、歯周病ポケット内に存在して病原性を示すアルジンジパインに対しても効果的に作用させる必要があることがわかった。よって、高いアルジンジパイン活性阻害効果を発揮させることができる新たな技術が望まれる。

【0006】

【特許文献1】特開平11-228526号公報
【特許文献2】特開2001-89436号公報
【特許文献3】特開2002-255852号公報
【特許文献4】特表2002-506023号公報
【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、高いアルジンジパイン活性阻害効果が発揮される歯周病予防又は治療剤、及び口腔用組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は上記目的を達成するため鋭意研究を重ねた結果、メシル酸ガベキサートが、歯周病原菌であるポルフィロモナス ジンジバリス (*Porphyromonas gingivalis*) により産生される病原因子であるアルジンジパインに対して特異的な活性阻害効果を発揮し、このメシル酸ガベキサートと水溶性非イオン性高分子物質及び／又は非イオン性界面活性剤とを組み合わせることで、メシル酸ガベキサート由来のアルジンジパイン活性阻害効果がより増強して高い阻害効果を発揮する歯周病予防又は治療剤が得られることを知見し、本発明をなすに至ったものである。

【0009】

本発明で用いるメシル酸ガベキサートは、セリンプロテアーゼ阻害剤で、メシル酸ナファモスタットと同様に、トリプシン、カリクレイン、プラスミンなどの阻害効果を持ち、肺炎、汎発性血管内血液凝固症、皮膚ビラン、潰瘍の治療薬として用いられている。口腔への用途としては、癌治療に伴う化学療法や放射線療法の副作用として発症する口内炎の予防、治療を目的とした組成物への配合が開示されている（特許文献3、4参照）が、ポルフィロモナス ジンジバリス (*Porphyromonas gingivalis*) の産生するアルジンジパインの活性阻害作用については知られていなかった。出願人は、このように医薬品としての使用実績から人体への安全性に優れ、室温保存可能で安定な化合物である上記メシル酸ガベキサートが、ポルフィロモナス ジンジバリスの産生するアルジンジパインに対する高い活性阻害作用を有することを見出し、メシル酸ガベキサートと水溶性フッ素化合物とからなるアルジンジパイン阻害剤、及びメシル酸ガベキサートと水溶性フッ素化合物とを含有する口腔用組成物を特願2006-340035号に提案した。メシル酸ガベキサートが植物抽出物の併用により口腔用組成物に安定配合されることも特願2007-316621号に提案した。本発明者は、メシル酸ガベキサート由来のアルジンジパイン活性阻害効果を向上させるため更に検討を進めた結果、メシル酸ガベキサートに水溶性非イオン性高分子物質及び／又は非イオン性界面活性剤を併用することで、アルジンジパインの活性阻害作用が相乗的に増強し、歯周ポケット内のアルジンジパインに対しても有効で、歯周病予防又は治療に有用であることを見出した。更にメシル酸ガベキサートと水溶性非イオン性高分子物質及び／又は非イオン性界面活性剤とからなる歯周病予防又は治療剤を含有する口腔用組成物が、高いアルジンジパイン活性阻害作用を発揮し、歯周病予防又は治療に効果的であることも見出した。

【0010】

従って、本発明は、メシル酸ガベキサートと、水溶性非イオン性高分子物質及び／又は非イオン性界面活性剤とからなる歯周病予防又は治療剤、及びメシル酸ガベキサートと水溶性非イオン性高分子物質及び／又は非イオン性界面活性剤とを含有する口腔用組成物を提供する。

【発明の効果】

【0011】

本発明の歯周病予防又は治療剤は、歯周病原菌であるポルフィロモナス ジンジバリスが産生するシステインプロテアーゼであるアルジンジパインを特異的にかつ高活性で阻害し、優れたアルジンジパイン活性阻害効果を発揮するもので、歯周ポケット内のアルジ

10

20

30

40

50

ンジパイインにも活性阻害効果を発揮できる。この歯周病予防又は治療剤を配合した口腔用組成物は、歯周病予防又は治療に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

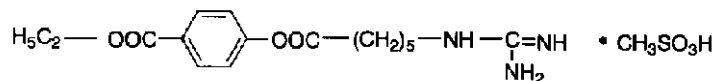
【0012】

以下、本発明につき更に詳細に説明すると、本発明の歯周病予防又は治療剤は、(A)メシル酸ガベキサートと、(B)水溶性非イオン性高分子物質及び／又は非イオン性界面活性剤とからなる。

【0013】

(A)成分のメシル酸ガベキサートは、下記化学構造式で表されるものである。

【化1】



【0014】

メシル酸ガベキサートとしては、市販品を用いることができ、例えば、小野薬品工業(株)のエフオーワイ、日本医薬品工業(株)のプロビトール、沢井製薬(株)のアロデートや、和光純薬工業(株)のメシル酸ガベキサートなどを使用することができる。

【0015】

(B)成分の水溶性非イオン性高分子物質としては、セルロース系あるいはビニル系の高分子物質が使用できる。具体的にはヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどを用いることができ、特にヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いるとより高いアルジンジパイイン阻害効果が発揮されることから好ましい。これら水溶性非イオン性高分子物質は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ使用することもできる。

【0016】

ヒドロキシエチルセルロースとしては、2質量%水溶液の粘度(20℃)が単一円筒形回転粘度計((株)トキメック製TVB-20L型、ローターNo. L、M2又はM4を使用、回転数60rpm、測定時間4分)で測定した時に20~150, 000mPa・s、特に4, 000~100, 000mPa・sのものが好適である。

このようなヒドロキシエチルセルロースとしては、ダイセル化学工業社製のSP200、SP300、SP400、SP600、SP800、SP900などが挙げられる。

【0017】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースとしては、2質量%水溶液の粘度(20℃)が単一円筒形回転粘度計((株)トキメック製TVB-20L型、ローターNo. L、M2又はM4を使用、回転数60rpm、測定時間4分)で測定した時に50~100, 000mPa・s、特に4, 000~10, 000mPa・sのものが好適である。

このようなヒドロキシプロピルメチルセルロースとしては、信越化学工業社製のメトローズ(METROSE)90SH-100、90SH-4000、90SH-15000、90SH-100000などが挙げられる。

【0018】

ポリビニルアルコールとしては、4質量%水溶液の粘度(20℃)が単一円筒形回転粘度計((株)トキメック製TVB-20L型、ローターNo. L、M2又はM4を使用、回転数60rpm、測定時間4分)で測定した時に4~100mPa・s、特に10~50mPa・sのものが好適である。

このようなポリビニルアルコールとしては、日本合成化学社製のゴーセノールEG-05、ゴーセノールEG-25、ゴーセノールEG-30、ゴーセノールEG-40や、日本酢ビ・ポパール社製のVO-S30、VC-10、VC-20、VP-18などが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0019】

ポリビニルピロリドンとしては、K値が15～120、特に60～90のものが好ましい。K値とは、日本薬局方第二部医薬品各条、ポピドンの項に記載された測定法により求められる特性値である。

このようなポリビニルピロリドンとしては、アイエスピー・ジャパン社製のポピドンK-15、ポピドンK-30、ポピドンK-60、ポピドンK-90、K-120、日本触媒社製のポリビニルピロリドンK-30、ポリビニルピロリドンK-85、ポリビニルピロリドンK-90などが挙げられる。

【0020】

(B)成分の非イオン性界面活性剤としては、多価アルコールと脂肪酸がエステル結合でつながっている多価アルコール型、高級アルコールやアルキルフェノール等の水酸基を持つ疎水性原料に主として酸化エチレン（エチレンオキサイド）が付加したタイプ、脂肪酸や多価アルコール脂肪酸エステルに酸化エチレンを付加したタイプのポリエチレングリコール型のものが好適であり、多価アルコールとしてはショ糖、ソルビタン、又はポリグリセリンが好適である。

このような非イオン性界面活性剤としては、例えば、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、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ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が好ましく、これらから選ばれる1種又は2種以上を使用できる。

【0021】

ショ糖脂肪酸エステルとしては、脂肪酸炭素数が10～22、特に12～18のものをを用いることができる。脂肪酸炭素数が10より小さいと効果が十分に発揮されず、22より大きいものは油っぽさが強く、使用感に劣ることがある。

このようなショ糖脂肪酸エステルとしては市販品を使用でき、例えば三菱化学フーズ社製のサーフホープ J-1811、J-1815、J-1816、J-1216などが挙げられる。

【0022】

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油は、エチレンオキサイド（EO）の平均付加モル数が10～80、特に20～60のものが好ましい。平均付加モル数が10より小さいと配合効果が十分発揮されず、80より大きいと香料等の親油成分の安定化が困難となり、使用性に劣る可能性がある。

このようなポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、例えば日光ケミカルズ社製のHCO-10、HCO-20、HCO-30、HCO-40、HCO-50、HCO-60、HCO-80などが挙げられる。

【0023】

ポリオキシエチレンアルキルエーテルとしては、エチレンオキサイドの平均付加モル数炭素数が2～50、特に6～30で、アルキル基の炭素数が12～22、特に12～18のものが好適である。平均付加モル数が2より小さいと配合効果が十分発揮されず、50より大きいと香料等の親油成分の安定化が困難となり、使用感が悪くなる可能性がある。アルキル基の炭素数が12未満では配合効果が十分発揮されず、22を超えると油っぽさが強く、使用感が悪くなる場合がある。

【0024】

上記ポリオキシエチレンアルキルエーテルとしては、日光ケミカルズ社製のBL-2、BL-21、BC-2、BC-7、BC-15、BC-25、BS-2、BS-20、BO-10V、BB-10、日本エマルジョン社製のセテス-15、オレス-20、ステアレス-25、ラウレス-30、ラウレス-50、ベヘネス-30などが挙げられる。

【0025】

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、エチレンオキサイドの平均付加モル数が5～30、特に10～20、脂肪酸の炭素数が12～22、特に14～18のものが好ましい。炭素数が12未満では配合効果が十分発揮されず、22を超えると油っ

ばさが強く、使用感に劣ることがある。

このようなポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、日光ケミカルズ社製のTS-10MV、TS-30V、TO-10MVなどが挙げられる。

【0026】

ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、グリセリンの重合度が4~20、特に6~10のものが望ましく、重合度が4より小さいと配合効果が十分発揮されないことがあり、20より大きいものは製造が困難である。脂肪酸の炭素数は8~22、特に10~12が好ましく、炭素数が8未満では配合効果が十分発揮されず、22を超えると油っぽさが強く、使用感に劣ることがある。

【0027】

このようなポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、日光ケミカルズ社製のNKKOLL DGMS、Tetraglyn 1-SV、Hexaglyn 1-SV、Decaglyn 1-L、Decaglyn 1-SV、阪本薬品工業社製の、ML-750、ML-500、MO-7S、MSW-7S、SYグリスターDML-3等が挙げられる。

【0028】

本発明では、水溶性非イオン性高分子物質又は非イオン性界面活性剤を配合しても、あるいは水溶性非イオン性高分子物質及び非イオン性界面活性剤を配合してもよいが、特に水溶性非イオン性高分子物質と非イオン性界面活性剤とを併用することが好ましく、併用によってより高いアルジンジバイン活性阻害効果が発揮される。

【0029】

この場合、(A)メシル酸ガベキサートと(B)水溶性非イオン性高分子物質及び／又は非イオン性界面活性剤との配合比(A成分/B成分、質量比(以下、同様。))は、0.01~10、特に0.025~1が好適である。配合比が0.01より小さかったり、10より大きいと、アルジンジバイン活性阻害効果が満足に増強されない場合がある。

【0030】

本発明の歯周病予防又は治療剤は、そのまま又は希釈するなどして使用することができ、また、口腔用組成物、医薬品、食品などの製剤、特に好適には口腔用組成物に配合して各種剤型に調製して使用可能である。具体的に口腔用組成物としては、練歯磨、潤製歯磨、液体歯磨等の歯磨剤、洗口剤、ゲル剤、軟膏剤、口中清涼剤、うがい用錠剤、口腔用パスタ、ガム等の各種剤型に調製することができ、医薬品としては、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、顆粒剤、内服液剤、シロップ剤、軟膏剤、ゲル剤、噴霧剤、坐剤などの剤型に調製できるもので、口腔内で適用して歯周病の予防又は治療をはかるものを包含する。

【0031】

ここで、歯周病予防又は治療剤を各種製剤に配合する場合、その配合量は、使用者の症状や使用状況、製剤形態等に応じて適宜選択して調整されるが、医薬品の場合は下記の投与量を満たす範囲で調整することが望ましい。

【0032】

本発明製剤は、医薬品として用いる場合、その使用量は患者の症状、疾患の程度、投与スケジュール、製剤形態などにより適宜選択されるが、メシル酸ガベキサートの1日の投与量は体重1kg当たり0.01~50mg、特に0.1~20mgの範囲が望ましく、1日の投与量を数回に分けて投与してもよい。投与量が0.01mg未満では活性阻害効果が十分でない場合があり、50mgを超えると為害作用が懸念される。

【0033】

なお、歯周病予防又は治療剤を希釈して使用する場合、溶媒としては、例えば精製水、生理食塩水、ブドウ糖注射液、リンゲル液などの水系溶媒、プロピレングリコール、グリセリン、エタノールなどの非水系溶媒、あるいはこれらの混合液を用いることができる。

希釈濃度は、使用者の病状や使用状況などに応じて適宜選択して調整されるが、製剤中におけるメシル酸ガベキサートの含有量が0.001~5% (質量%、以下同様。)、特に0.01~2%の範囲となるように調整することが望ましい。

【0034】

本発明製剤を口腔用組成物に配合する場合、メシル酸ガベキサートの組成物中における配合量が組成物全体の0.001～5%、特に0.01～2%となる範囲が好ましい。配合量が0.001%未満では配合効果が十分発揮されない場合があり、5%を超えると製剤の安定化が困難となる場合がある。

【0035】

また、口腔用組成物における(B)水溶性非イオン性高分子物質及び／又は非イオン性界面活性剤の配合量は、0.01～5%、特に0.1～1.5%が好ましく、組成物中の含有量が前記範囲内となるように製剤の配合量を調整することが望ましい。配合量が0.01%未満では配合効果が十分発揮されず高いアルジンジパイン活性阻害効果が得られず、5%を超えると組成物の安定性や味が劣化することがある。

10

【0036】

本発明の口腔用組成物は、メシル酸ガベキサートと、水溶性非イオン性高分子物質及び／又は非イオン性界面活性剤とからなる歯周病予防又は治療剤を含有し、練歯磨、潤製歯磨、液体歯磨等の歯磨剤、洗口剤、ゲル剤、軟膏剤、口中清涼剤、うがい用錠剤、口腔用パスタ、ガム等の各種剤型に調製でき、剤型に応じた他の公知成分を本発明の効果を損ねない範囲で配合し、通常の方法で調製することができる。

【0037】

任意成分としては、例えば歯磨類の場合には、各種研磨剤、湿潤剤、粘結剤、界面活性剤、甘味料、香料、着色剤、防腐剤、その他の有効成分などが配合できる。

【0038】

研磨剤としては、沈降性シリカ、シリカゲル、アルミノシリケート、ゼオライト、ジルコノシリケート、第2リン酸カルシウム・2水和物及び無水物、ピロリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム、アルミナ、炭酸マグネシウム、第3リン酸マグネシウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、不溶性メタリン酸カリウム、酸化チタン、ハイドロキシアパタイト、合成樹脂系研磨剤等が挙げられる(配合量；通常、5～50%)。

20

【0039】

湿潤剤としては、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール等が挙げられる(配合量；通常、組成物全体に対して10～50%)。

【0040】

粘結剤としては、カラギーナン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、キサンタンガム、ジェランガム、ゼラチン、アラビアガム、寒天、ペクチン等が挙げられる(配合量；通常、0.1～5%)。

30

【0041】

界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤に加えて、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤を配合し得る。アニオン性界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ミリスチル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸ナトリウム、N-ラウロイルサルコシンナトリウム、N-ミリスチルサルコシンナトリウム等のN-アシルサルコシンナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、水素添加ココナッツ脂肪酸モノグリセリドモノ硫酸ナトリウム、ラウリルスルホ酢酸ナトリウム、N-パルミトイルグルタミン酸ナトリウム等のN-アシルグルタミン酸塩、N-メチル-N-アシルタウリンナトリウム、N-メチル-N-アシルアラニンナトリウム、 α -オレフィンスルホン酸ナトリウムなどが挙げられる。カチオン性界面活性剤としては、アルキルアンモニウム、アルキルベンジルアンモニウム塩等が挙げられる。両性の界面活性剤としては、酢酸ベタイン、イミダゾリニウムベタイン、レシチンなどが挙げられる(配合量；通常、0.5～5%)。

40

【0042】

有効成分としては、例えばトラネキサム酸、イブシロンアミノカプロン酸等の抗プラスミン剤、グリチルリチン、グリチルリチン酸塩、アラントイン類等の抗炎症剤、アスコル

50

ビン酸塩、トコフェロールエステル等のビタミン類、デキストラナーゼ、ムタナーゼ、リゾチーム等の酵素、オウバクエキス、オウゴンエキス、チョウジエキス等の生薬成分、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化デカリニウム、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、トリクロサン、イソプロピルメチルフェノール、ヒノキチオール等の殺菌剤、塩化ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、オルソリン酸ナトリウム、トリポリリン酸ナトリウム、乳酸アルミニウム、キトサン等の無機塩類や有機塩類などが挙げられる。なお、これら有効成分の配合量は、本発明の効果を妨げない範囲で有効量とすることができる。

また、水溶性のフッ素化合物、例えばフッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化アンモニウム、フッ化スズ、モノフルオロリン酸ナトリウム等は配合しなくてもよい。更に、植物の抽出物、例えば松、クランベリー及びバラから選ばれる植物の抽出物等は配合しなくてもよい。

【0043】

甘味剤としては、サッカリンナトリウム、ステビオサイド、ステビアエキス、パラメトキシシンナミックアルデヒド、ネオヘスペリジルヒドロカルコン、ペリラルチン等が挙げられる。着色剤としては、青色1号、黄色4号、二酸化チタン等が挙げられる。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム等が挙げられる。

【0044】

香料としては、1-メントール、カルボン、アネトール、リモネン等のテルペン類又はその誘導体やペパーミント油等が挙げられる。

pH調整剤としては、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸等が挙げられる。

【実施例】

【0045】

以下、実験例、実施例及び比較例、配合例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に制限されるものではない。なお、以下の例において配合量はいずれも質量%である。

【0046】

〔実験例1〕

ビーグル犬を用い、歯周病変部位の歯周ポケット内アルジンジパインに対する阻害効果を検討した。結果を表1、2に示す。

【0047】

固形飼料（商品名、DS-1A、オリエンタル酵母社製）を水で、飼料：水が質量比で7：5の割合で練状にした飼料で飼育することで歯周病を誘発したビーグル犬（5歳齢、雌）を用いた。下顎3歯（P3、P4、M1）を被検部位とし、表1、2に示す組成の製剤を処置した。処置は、3時間毎に3回、各被検部位に試験製剤（薬剤）0.5mLをシリンジで塗布することで行った。処置前及び全処置終了3時間後の歯肉溝浸出液（GCF）中のアルジンジパイン活性を測定し^{*1)}、アルジンジパイン阻害効果を下記式により求めた。

【0048】

なお、GCF採取量は、GCF採取前後のGCFコレクション ストリップス（ペリオペーパー（登録商標）、ヨシダ社製）の質量差から求めた。

【0049】

アルジンジパイン阻害効果（%）＝{（A－B）／A}×100

A＝（薬剤処置前のアルジンジパイン活性）／（薬剤処置前の採取GCF質量）

B＝（薬剤処置後のアルジンジパイン活性）／（薬剤処置後の採取GCF質量）

【0050】

^{*1)}アルジンジパイン活性測定法

5mmol/Lシステインを含む20mmol/Lのリン酸ナトリウムバッファー（pH7.5）を反応バッファー^{*2)}とし、GCF抽出液^{*3)}10μLと、反応バッファーにより10μmol/Lに調製した基質（Bz-Ar-g-MCA：カルボベンゾキシー-L-フ

10

20

30

40

50

ェニルアラニルーLーアルギニンー4ーメチルクマリルー7ーアミド、ペプチド研究所製) 140 μ Lを混合し、37℃で15分間反応させた。反応により生成したAMC(7ーアミノー4ーメチルクマリ)の蛍光強度を励起波長390nm、測定波長460nmで測定し(フルオロスキャン アセント、大日本製薬社製)、アルジンジパインの活性とした。すなわち、蛍光強度が強いほどアルジンジパイン活性が高いことになる。

【0051】

*2) 反応バッファー：100mL中の質量

Lーシステイン(シグマ アルドリッチ社製)： 0.0788g
 リン酸二水素ナトリウム二水和物(和光純薬工業社製)： 0.312g
 1N 水酸化ナトリウム(和光純薬工業社製)： 適量(pH7.5に調整)
 蒸留水： 残
 (全量を100mLにメスアップ)

【0052】

*3) GCF抽出液

GCFコレクション ストリップスを各被験部位の歯周ポケットに30秒間挿入することで、GCFを採取し、10mmol/Lリン酸ナトリウムバッファー(pH6.0)100 μ Lに浸漬し、十分に攪拌することで、GCFを抽出した。

【0053】

【表1】

ゲル剤 組成(%)		比較 例	実 施 例													
			1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
A	メシル酸ガベキサート*1	0.1	0.1	0.05	0.01	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
カルボキシメチルセルロース ナトリウム		1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
B	ヒドロキシエチルセル ロース*2	-	1	1	1	1	0.1	0.01	2	4	-	-	-	-	0.5	
	ヒドロキシプロピルメチ ルセルロース*3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	0.5	
	ポリビニルピロリドン*4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	0.5	-	
	ポリビニルアルコール*5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	0.5	
A成分/B成分 (質量比)		-	0.1	0.05	0.01	0.5	1	10	0.05	0.025	0.1	0.1	0.1	0.07	0.07	
グリセリン		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
水		残	残	残	残	残	残	残	残	残	残	残	残	残	残	
香料		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
合計		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
アルジンジパイン阻害率 (%)		41	84	71	51	89	81	53	81	79	88	79	77	89	88	

【0054】

*1メシル酸ガベキサート：和光純薬工業社製

*2ヒドロキシエチルセルロース：ダイセル化学工業社製、SP900(粘度70, 000
mPa・s、2%水溶液)

*3ヒドロキシプロピルメチルセルロース：信越化学工業社製、メトロゾ90SH-40

00（粘度4，000mPa・s、2%水溶液）

*4ポリビニルピロリドン：アイエスピー・ジャパン社製、ポピドンK-90（K値90）

*5ポリビニルアルコール：日本合成化学社製、ゴーセノールEG-25（粘度21mPa・s、4%水溶液）

【0055】

表1の結果から、メシル酸ガベキサートと非イオン性水溶性高分子物質との併用により、歯周ポケット中のアルジンジバイン活性阻害率が増強することがわかった。特にアルジンジバイン阻害効果は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いるとより向上することがわかった。

【0056】

【表2】

液剤 組成(%)		比較 例	実施例														
		2	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
A	メシル酸ガベキサート**1	0.1	0.1	0.05	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
B	ショ糖ステアリン酸エステル**2	-	1	1	1	0.1	0.01	4	-	-	-	0.5	-	1	-	-	-
	POE(60)硬化ヒマシ油**3	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	0.5	0.5	-
	モノステアリン酸POE(20)ソルビタン**4	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	0.5	-	-	0.5	-	-
	モノラウリン酸デカグリセリル**5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0.5
	POE(2)ステアリルエーテル**6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	0.5	0.5
	ヒドロキシエチルセルロース**7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-
B	ヒドロキシプロピルメチルセルロース**8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-
	ポリビニルピロリドン**9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	ポリビニルアルコール**10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
A成分/B成分 (質量比)		-	0.1	0.05	0.01	1	10	0.025	0.1	0.1	0.1	0.1	0.07	0.07	0.07	0.05	0.05
エタノール		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ソルビトール		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
香料		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
水		残	残	残	残	残	残	残	残	残	残	残	残	残	残	残	残
合計		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
アルジンジバイン阻害率 (%)		31	81	69	47	78	51	82	81	79	83	84	84	94	94	90	88

【0057】

**1メシル酸ガベキサート：和光純薬工業社製

**2ショ糖ステアリン酸エステル：三菱化学フーズ社製、サーフホープJ-1816

**3POE(60)硬化ヒマシ油：日光ケミカルズ社製、HCO-60

**4モノステアリン酸POE(20)ソルビタン：日光ケミカルズ社製、TS-10MV

**5モノラウリン酸デカグリセリル：坂本薬品工業社製、SYグリスターDML-3

**6POE(2)ステアリルエーテル：日光ケミカルズ社製、BS-2

**7ヒドロキシエチルセルロース：ダイセル化学工業社製、SP900（粘度70，00

0 mPa・s、2 %水溶液、20 °C)

**⁸ ヒドロキシプロピルメチルセルロース：信越化学工業社製、メトローズ 90 SH-4000 (粘度 4, 000 mPa・s、2 %水溶液、20 °C)

**⁹ ポリビニルピロリドン：アイエスピー・ジャパン社製、ポピドン K-90 (K 値 90)

**¹⁰ ポリビニルアルコール：日本合成化学社製、ゴーセノール EG-25 (粘度 21 mPa・s、4 %水溶液、20 °C)

【0058】

表 2 の結果から、メシル酸ガベキサートに非イオン性界面活性剤を組合せて配合すると、歯周ポケット内のアルジンジパインに対する高い活性阻害効果が発揮されること、更に非イオン性水溶性高分子物質と非イオン性界面活性剤との併用によりアルジンジパイン活性阻害効果がより向上することがわかった。

以上の結果から、本発明の製剤は、アルジンジパインが病原因子となる歯周病の予防又は治療に有効であることがわかった。

【0059】

次に下記組成の口腔用組成物を調製した。いずれの口腔用組成物も高いアルジンジパイン活性阻害効果を発揮するものであった。

【0060】

〔配合例 1〕軟膏剤

メシル酸ガベキサート (湘南和光社製)	0.05	20
ポリビニルピロリドン (アイエスピー・ジャパン社製、ポピドン K-90)	0.8	
ショ糖ステアリン酸エステル (三菱化学フーズ社製、J1809)	5	
流動パラフィン	15	
白色ワセリン	バランス	
合計	100.0%	

【0061】

〔配合例 2〕ゲル剤

メシル酸ガベキサート (湘南和光社製)	0.5	30
ヒドロキシエチルセルロース (ダイセル化学工業社製、SP900)	2.0	
グリセリン	20.0	
ショ糖ステアリン酸エステル (三菱化学フーズ社製、J1815)	0.5	
モノステアリン酸 POE (20) ソルビタン (日光ケミカルズ社製、TS-10MV)	0.2	
パラオキシ安息香酸エチル	0.03	
水	バランス	
合計	100.0%	

【0062】

〔配合例 3〕歯磨剤

リン酸カルシウム	25.0	40
無水ケイ酸	5.0	
ラウリル硫酸ナトリウム	0.8	
POE (40) 硬化ヒマシ油 (日光ケミカルズ社製、HCO-40)	1.0	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (信越化学工業社製、メトローズ 90 SH-4000)	1.0	
カラゲナン	0.5	
フッ化ナトリウム	0.2	
メシル酸ガベキサート (湘南和光社製)	0.1	
ソルビトール	10.0	
キシリトール	5.0	50

香料	1 . 0	
水	バランス	
合計	1 0 0 . 0 %	
【 0 0 6 3 】		
〔配合例 4〕 口腔用 パスタ		
セタノール	5 . 0	
スクワラン	2 0 . 0	
沈降性シリカ	5 . 0	
P O E (4 0) 硬化ヒマシ油 (日光ケミカルズ社製、H C O - 4 0)	0 . 5	
ショ糖ステアリン酸エステル (三菱化学フーズ社製、J 1 8 1 5)	0 . 5	10
ラウリル硫酸ナトリウム	0 . 2	
サッカリンナトリウム	0 . 6	
メシル酸ガベキサート (湘南和光社製)	0 . 5	
ソルビトール	1 0 . 0	
香料	0 . 6	
水	バランス	
合計	1 0 0 . 0 %	
【 0 0 6 4 】		
〔配合例 5〕 洗口剤		
エタノール	1 0 . 0	20
メシル酸ガベキサート (湘南和光社製)	0 . 0 5	
フッ化ナトリウム	0 . 1	
ソルビトール	5 . 0	
キシリトール	5 . 0	
P O E (6 0) 硬化ヒマシ油 (日光ケミカルズ社製、H C O - 6 0)	0 . 5	
サッカリンナトリウム	0 . 2	
香料	0 . 8	
水	バランス	
合計	1 0 0 . 0 %	
【 0 0 6 5 】		
〔配合例 6〕 ガム		
ガムベース	2 0 . 0	
香料	1 . 0	
水飴	2 0 . 0	
粉糖	1 0 . 0	
クエン酸 3 ナトリウム	1 . 5	
メシル酸ガベキサート (湘南和光社製)	0 . 1	
ステアリン酸デカグリセリル (坂本薬品工業社製、M S W - 7 S)	0 . 1	
ソルビトール	1 5 . 0	
キシリトール	1 0 . 0	40
水	バランス	
合計	1 0 0 . 0 %	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K	8/60	(2006.01)	A 6 1 K 8/60
A 6 1 Q	11/00	(2006.01)	A 6 1 Q 11/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 2 3 G	4/00	(2006.01)	A 2 3 G 3/30
A 2 3 L	1/30	(2006.01)	A 2 3 L 1/30 Z

F ターム(参考) 4B018 LB01 MD07 ME14
 4C076 BB22 BB23 CC04 CC31 DD07 DD68 EE33 FF70
 4C083 AB172 AB292 AB472 AC012 AC022 AC072 AC102 AC122 AC132 AC182
 AC422 AC432 AC442 AC482 AC741 AC742 AC782 AD072 AD112 AD192
 AD272 AD282 AD352 BB04 BB32 BB36 CC41 DD23 DD27 DD30
 DD31 DD41 EE33
 4C206 AA01 AA02 HA31 MA02 MA05 MA77 NA14 ZA67 ZB35 ZC02