

(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2005-132768

(P2005-132768A)

(43) 公開日 平成17年5月26日(2005.5.26)

(51) Int. Cl.⁷

A61K 7/24

F1

A61K 7/24

テーマコード(参考)

4C083

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2003-370111 (P2003-370111)	(71) 出願人	000106324 サンスター株式会社 大阪府高槻市朝日町3番1号
(22) 出願日	平成15年10月30日(2003.10.30)	(72) 発明者	稲垣 真理子 大阪府高槻市朝日町3-1 サンスター株式会社内
		(72) 発明者	関元 幸代 大阪府高槻市朝日町3-1 サンスター株式会社内
		(72) 発明者	武村 あかね 大阪府高槻市朝日町3-1 サンスター株式会社内
		(72) 発明者	野口 恵津子 大阪府高槻市上土室5-30-1 サンスター土室事業所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔用組成物

(57) 【要約】

【課題】 安全で、かつ歯周病の予防および治療に有効な口腔用組成物を提供する。

【解決手段】 デヒドロアピエチン酸、ヒドロキシアピエチン酸、テトラヒドロキシアピエチン酸及びそれらの塩類から選ばれる1種又は2種以上を含有してなる口腔用組成物に関する。さらに詳しくは、デヒドロアピエチン酸、ヒドロキシアピエチン酸、テトラヒドロキシアピエチン酸及びそれらの塩類から選ばれる1種又は2種以上がマトリックスメタロプロテアーゼ活性を有効に阻害することによる歯周病の予防、治療用の口腔用組成物。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

デヒドロアピエチン酸、ヒドロキシアピエチン酸、テトラヒドロキシアピエチン酸及びそれらの塩類から選ばれる 1 種又は 2 種以上を含有してなる口腔用組成物。

【請求項 2】

口腔用組成物が洗口剤であることを特徴とする請求項 1 に記載の口腔用組成物。

【請求項 3】

口腔用組成物が歯周疾患予防用であることを特徴とする請求項 1、2 の何れか 1 項に記載の口腔用組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、デヒドロアピエチン酸、ヒドロキシアピエチン酸、テトラヒドロキシアピエチン酸及びそれらの塩類から選ばれる 1 種又は 2 種以上を含有してなる口腔用組成物に関する。さらに詳しくは、デヒドロアピエチン酸、ヒドロキシアピエチン酸、テトラヒドロキシアピエチン酸及びそれらの塩類から選ばれる 1 種又は 2 種以上がマトリックスメタロプロテアーゼ活性を有効に阻害することによる歯周病の予防、治療用の口腔用組成物に関する。

【背景技術】

20

【0002】

マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) は、細胞外マトリックスを分解する金属酵素の総称である。細胞外マトリックスは、哺乳動物の組織において細胞間のすきまを埋めている生体高分子であり、コラーゲンやプロテオグリカン、エラスチンなどを成分とする。この細胞外マトリックスの代謝は、マトリックスメタロプロテアーゼと、マトリックスメタロプロテアーゼに特異的な組織由来メタロプロテアーゼインヒビター (TIMP) とのバランスにより、主に調節されている。細胞外マトリックス成分の構造異常や、合成・分解の代謝バランスの崩れは、変形性関節症や慢性関節リウマチ等の関節疾患や癌の浸潤・転移と関連し、歯周病においても、病態の進行と種々のマトリックスメタロプロテアーゼ活性の上昇は関連していることが知られている。

30

【0003】

マトリックスメタロプロテアーゼとしては、コラゲナーゼ (MMP-1 および 8)、ストロメライシン (MMP-3)、ゼラチナーゼ (MMP-2 および 9) など 10 種類以上の酵素分子種が知られ (吉原, 新名: 炎症と免疫, 2, 177-185, 1994)、これらは多種の細胞によって産生される。コラゲナーゼは通常上皮系の細胞からは産生されないが、歯周組織においては付着上皮およびポケット上皮周辺においてしばしば発現が認められている (M. Kylmaniemi et al: J. Dent Res., 75: 919-926, 1996)。また、基底膜の構成成分である IV 型コラーゲンを分解するゼラチナーゼは、歯周病原菌由来のリポ多糖等の因子の刺激により上皮細胞から産生されることが報告されており、これらことから、マトリックスメタロプロテアーゼは、歯周病の進行と深く関わっていると考えられる。

40

【0004】

さらに、歯周病患者の口腔洗浄液、歯肉溝滲出液および唾液中のマトリックスメタロプロテアーゼ量は、患者の病態を反映し、治療行為によりマトリックスメタロプロテアーゼ量が減少することが報告されている (M. Makela et al: J. Dent Res., 73: 1397-1406, 1994)。また、マトリックスメタロプロテアーゼと TIMP の量を健常者と比較した場合、歯肉炎患者においてかなり高く、歯周炎患者はさらに高かったことが報告されている (A. Haerian et al: J. Clin Periodontol., 22: 505-509, 1995)。

【0005】

これまでに、テトラサイクリンおよびこの修飾体が、線維芽細胞と上皮細胞のマトリックスメタロプロテアーゼ活性を阻害することが報告されている (L. H. Nip et al: J. Peri

50

odont Res. , 28 : 379-385 , 1993) 。また、マトリックスメタロプロテアーゼに対する阻害剤として、多数のヒドロキサム酸誘導体 (特表平7-505387号公報、特開平08-81443号公報) 、エスクレチン誘導体 (特開平08-183785号公報) 等が合成され、天然物を由来とするフラボン類またはアントシアニン類を有効成分とするものも報告されている (特開平08-104628号公報) 。また、天然物由来のキノン、三環式ジテルペンおよび五環式トリテルペンが、マトリックスメタロプロテアーゼ活性に対する阻害効果、および/または、細胞のマトリックスメタロプロテアーゼ産生に対する阻害効果を有するとの報告がある。 (特開平11-139947号公報)

【0006】

【非特許文献1】吉原，新名：炎症と免疫，2，177-185，1994

10

【非特許文献2】M. Kylmaniemi et al : J. Dent Res. , 75 : 919-926 , 1996

【非特許文献3】M. . Makela et al : J. Dent Res. , 73 : 1397 - 1406 , 1994

【非特許文献4】A. Haerian et al : J. Clin Periodontol. , 22 : 505-509 , 1995

【非特許文献5】L. H. Nip et al : J. Periodont Res. , 28 : 379-385 , 1993

【特許文献1】特表平07-505387号公報

【特許文献2】特開平08-81443号公報

【特許文献3】特開平08-183785号公報

【特許文献4】特開平08-104628号公報

【特許文献5】特開平11-139947号公報

【発明の開示】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、マトリックスメタロプロテアーゼ活性を阻害して歯周病の予防や治療効果に優れた口腔用組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記目的を達成するため、本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、デヒドロアピエチン酸、ヒドロキシアピエチン酸、テトラヒドロキシアピエチン酸及びそれらの塩類がマトリックスメタロプロテアーゼの活性に対して阻害効果を有し、これを配合した口腔用組成物が歯周病の予防、治療に有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

30

【0009】

すなわち、本発明は、マトリックスメタロプロテアーゼの活性を阻害する口腔用組成物を提供するものである。本発明によれば、安全、かつ歯周病の予防および治療に有効な口腔用組成物が提供できる。

【発明の効果】

【0010】

本発明は、

項1 デヒドロアピエチン酸、ヒドロキシアピエチン酸、テトラヒドロキシアピエチン酸及びそれらの塩類から選ばれる1種又は2種以上を含有してなる口腔用組成物。

項2 口腔用組成物が洗口剤であることを特徴とする項1に記載の口腔用組成物。

40

項3 口腔用組成物が歯周疾患予防用であることを特徴とする項1、項2の何れか1項に記載の口腔用組成物。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

以下に、本発明を詳細に説明する。

本発明に用いるマトリックスメタロプロテアーゼの活性を阻害する成分は、デヒドロアピエチン酸、ヒドロキシアピエチン酸、テトラヒドロキシアピエチン酸などのアピエチン酸誘導体とその塩類・等であり、特にデヒドロアピエチン酸が好ましい。デヒドロアピエチン酸は、松に含まれる樹脂を精製して得られる成分であり、例えばKE-604 (荒川化学株式会社製) として商業的に入手できる。

50

本発明のデヒドロアピエチン酸などのマトリックスメタロプロテアーゼの活性を阻害する成分の配合量は0.001~10重量%であり、特に0.01~3.0重量%が好ましい。配合量が0.001重量%に満たないときは、十分な効果が得られず、10重量%を超えると口腔用組成物として製剤化が困難となる。

【0012】

本発明における、マトリックスメタロプロテアーゼの活性阻害効果とは、歯周病等に罹患した歯周組織細胞が産生したマトリックスメタロプロテアーゼが、組織間の細胞外マトリックスを分解し、組織の破壊を増悪させるのを阻害することである。マトリックスメタロプロテアーゼの産生阻害効果は、歯周炎、歯肉炎、歯根膜炎、智歯周囲炎、インプラント周囲炎等の歯周疾患等の症状、疾患の予防、治療に有効である。

10

さらに本発明の成分に加えて、従来公知の殺菌剤を配合すると歯周疾患の諸症状、あるいは疾患の予防及び治療効果が向上することが期待される。具体的には、第4級アンモニウム塩、ビスピグアニド系、フェノール系が考えられるが、カチオン系の殺菌剤である第4級アンモニウム塩系、ビスピグアニド系殺菌剤が好ましく、特に塩化セチルピリジニウム、が好ましい。これら殺菌剤の配合量は、0.001~0.5重量%であり、特に0.01~0.1重量%が好ましい。

【0013】

本発明の口腔用組成物は、その形態に応じて種々の公知成分を配合し、練歯磨、液体歯磨、洗口剤、口腔用ゲル剤等として提供でき、特に洗口剤が最適の形態である。これらの口腔用組成物の形態にあつては、通常の方法によって製造することができ、特に洗口剤にあつては多孔質の材料を用い高圧下で製造する方法も有効とされる。

20

本発明では上記必須の成分以外にそれぞれの形態に応じ、その他の成分、例えば研磨剤、湿潤剤、1価アルコール、粘結剤、香料、甘味剤、pH調整剤、防腐剤、色素等を、本発明の効果を損なわない範囲で適宜配合することができる。

【0014】

研磨剤として、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第2リン酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、酸化チタン、非晶質シリカ、結晶質シリカ、アルミノシリケート、酸化アルミニウム、水酸化アルミニウム、レジンを、単独または2種以上を組合わせて配合することができる。これらの配合量は、通常、組成物全量に対して10~60重量%である。

30

【0015】

湿潤剤としては、例えば、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリプロピレングリコール、キシリトール、マルチトール、ラクチトールなどの多価アルコールを、単独または2種以上を組み合わせることで配合することができ、その配合量は、通常、組成物全体に対して3~20重量%である。

【0016】

1価アルコールとしては、例えば、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコールなどが挙げられ、特にエタノールが好ましい。これら1価アルコールは単独または2種以上を組み合わせることで配合することができ、その配合量は、通常、組成物全体に対して0~15重量%である。

40

【0017】

粘結剤としては、例えば、カラギーナン、カルボキシメチルセルロース等のセルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム等のアルカリ金属アルギネート、キサントガム、トラガカントガム、アラビアガム等のガム類、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム等の合成粘結剤、シリカゲル、アルミニウムシリカゲル、ビーガム等の無機粘結剤などが挙げられ、これら粘結剤の配合量は、通常、組成物全量に対して0.01~5重量%である。

【0018】

香味剤としては、例えば、アネトール、メントール、ペパーミント油、スペアミント油、

50

レモン油、オレンジ油、セージ油、ローズマリー油、珪皮油、シソ油、冬緑油、丁子油、ユーカリ油、ピメント油、カルボン、シンナミックアルデヒド、シネオール、メントン、リモネン、サリチル酸メチルなどを本発明の効果を損なわない範囲で、単独または2種以上を組み合わせる配合することができる。その配合量は通常組成物全量に対して0.001~1.0重量%である。

【0019】

甘味剤としては、例えば、パラチニット、サッカリンナトリウム、アセスルファームカリウム、ステビオサイド、ネオヘスペリジルジヒドロカルコン、グリチルリチン、ペリラルチン、タウマチン、アスパラチルフェニルアラニルメチルエステル、 α -メトキシシンナミックアルデヒドなどが挙げられ、これらは単独または2種以上を組み合わせる配合することができる。その配合量は、通常、組成物全体に対して0.01~1重量%、好ましくは0.05~0.5重量%である。

10

【0020】

pH調整剤としては、例えば、クエン酸、リン酸、リンゴ酸、ピロリン酸、乳酸、酒石酸、グリセロリン酸、酢酸、硝酸、またはこれらの化学的に可能な塩や水酸化ナトリウムなどが挙げられ、これらは、組成物のpHが5~9の範囲となるよう、単独または2種以上を組み合わせる配合することができる。その配合量は、通常、組成物全体に対して0.01~2重量%である。

【0021】

さらに、本発明の口腔用組成物には、酢酸dl- α -トコフェロール、コハク酸トコフェロール、またはニコチン酸トコフェロールなどのビタミンE類、デキストラナーゼ、アミラーゼ、プロテアーゼ、ムタナーゼ、リゾチーム、溶菌酵素(リテックエンザイム)などの酵素、トラネキサム酸やイブシロンアミノカプロン酸の抗プラスミン剤、アルミニウムクロルヒドロキシアラントイン、ジヒドロコレステロール、グリチルリチン塩類、グリチルレチン酸、グリセロフォスフェート、クロロフィル、塩化ナトリウム、カロペプチド、水溶性無機リン酸化合物などを、単独または2種以上を組み合わせる配合することができる。本発明の口腔用組成物は、これらの成分を混合し、通常の方法に従って製造することができる。

20

【実施例】

【0022】

以下に試験例および実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は下記の試験例および実施例に制限されるものではない。また、特に断らない限り[%]は[重量%]である。

30

【0023】

試験例1 マトリックスメタロプロテアーゼに対する阻害活性の測定

1. 材料

1-1

被験化合物：デヒドロアピエチン酸

1-2

反応液の準備

被験化合物はメタノールで溶解し、基質緩衝液(5mM $CaCl_2$ 、1mM $ZnCl_2$ 含有50mM トリス緩衝液、pH7.4)で100倍以上に希釈し調製した。このとき、各化合物あたり3濃度(10 μ g/ml、30 μ g/ml、100 μ g/ml)において試験を実施した。

40

【0024】

1-3

細胞および培養条件

歯肉繊維芽細胞(HGF細胞)は初代培養し、10%牛胎児血清(FBS)を含むダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)で継代した。

【0025】

50

1 - 4

細胞処理

HGF 細胞を直径 10 cm のディッシュに撒き、10% 血清添加 DMEM 培地でコンフルエントになるまで培養した後、細胞表面を無血清 DMEM で洗浄した。洗浄後、無血清 DMEM で 48 時間培養し、培養液上清をフィルターに移し、遠心・濃縮した。濃縮液を実験に供した。

【0026】

2. コラゲナーゼ活性に対する阻害効果の測定

HGF 細胞由来コラゲナーゼに対する各被験化合物の阻害効果の測定は、ゼラチンを基質としたゼラチンザイモグラフィ法により行った。酵素蛋白質をスラブ SDS-PAGE で分離後、ゲル内に共存する基質と酵素反応させる方法で、コラゲナーゼは青色の背景（ゼラチンゲル）に無色に抜けたバンドとして観察される。スラブ電気泳動は Laemmli の方法に準じて行い、アクリルアミド 10% の分離用ゲルに終濃度 0.3 mg/ml になるようにゼラチンを加えた。細胞上清をアプライし、泳動した。

10

泳動後、ゲルを Triton 緩衝液（2.5%、Triton X-100 含有 50 mM トリス緩衝液、pH 7.5）に浸し、20 分間振とうさせながら SDS を除去した。次に、被験化合物を含む基質緩衝液に浸して 37℃ で 20 時間反応させた。ネガティブコントロールとしては被験化合物を添加しないものを用いた。酵素反応後、0.02% クマジーブリアントブルー R 250 で染色し、酢酸・メタノール水溶液でバンドが観察できるようになるまで脱色した。

20

【0027】

被験化合物添加時の MMP 活性バンドの面積を、無添加時（ネガティブコントロール）の面積と比較して以下の基準によって分類し、MMP 活性阻害効果を評価した。酵素阻害活性の測定結果を表 1 に示す。

【0028】

【表 1】

被験化合物	MMP 阻害効果		
	化合物濃度		
	10 μg/mL	30 μg/mL	100 μg/mL
デヒドロアピエチン酸	△	○	◎

30

【0029】

評価基準

- ・ ・ ・ 阻害活性：強（バンドが全く視認できない）
- ・ ・ ・ 阻害活性：中（バンドの幅が 1/2 程度となる）
- ・ ・ ・ 阻害活性：弱（バンドの幅が 2/3 ~ 3/4 程度となる）
- × ・ ・ ・ 阻害活性：なし（バンドの幅が全く変化しない）

40

【0030】

更に、以下の処方により、常法に従って夫々製剤を調製した。

実施例 1 練歯磨

成分	配合量 %
デヒドロアピエチン酸	1.0
酢酸 dl-a-トコフェロール	0.05
塩酸クロルヘキシジン	0.05
ソルビット	40.0
無水ケイ酸	20.0

50

カルボキシメチルセルロースナトリウム	1 . 3	
ラウリル硫酸ナトリウム	1 . 0	
パラオキシ安息香酸メチル	0 . 1	
サッカリンナトリウム	0 . 1	
アネトール	0 . 1	
メントール	0 . 2	
ペパーミント油	0 . 4	
グリセリン	5 . 0	
精製水	残量	
合計	1 0 0 . 0	10

【 0 0 3 1 】

実施例 2 練歯磨		
成分	配合量 %	
デヒドロアピエチン酸	0 . 1	
塩化セチルピリジニウム	0 . 0 5	
モノフルオロリン酸ナトリウム	0 . 7 0	
リン酸水素カルシウム	3 5 . 0	
ソルビット液	2 5 . 0	
アルキルグルコシド	1 . 0	
ヒドロキシエチルセルロース	1 . 0	20
パラオキシ安息香酸エステル	0 . 1	
プロピレングリコール	2 . 0	
サッカリンナトリウム	0 . 3	
ペパーミント	0 . 2	
サリチル酸メチル	0 . 1	
アネトール	0 . 2	
メントール	0 . 3	
シネオール	0 . 1	
精製水	残量	
合計	1 0 0 . 0	30

【 0 0 3 2 】

実施例 3 洗口剤		
成分	配合量 %	
デヒドロアピエチン酸	0 . 2	
パラチニット	3 0 . 0	
ブルロニック	1 . 0	
クエン酸	0 . 1	
クエン酸ナトリウム	0 . 3	
ステビアエキス	0 . 2	
アネトール	0 . 2	40
ペパーミント	0 . 5	
スペアミント	0 . 0 5	
エタノール	1 0 . 0	
ソルビトール	1 0 . 0	
精製水	残量	
合計	1 0 0 . 0	

【 0 0 3 3 】

実施例 4 練歯磨		
成分	配合量 %	
第 2 リン酸カルシウム	3 0 . 0	50

グリセリン	10.0	
ソルビトール	20.0	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.0	
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	
カラギーナン	0.5	
サッカリンナトリウム	0.1	
香料	1.0	
安息香酸ナトリウム	0.3	
ヒドロキシアピエチン酸	0.2	
グリチルリチン酸ジカリウム	0.05	10
精製水	残量	
合計	100.0	
【0034】		
実施例5 洗口剤		
成分	配合量%	
エタノール	10.0	
グリセリン	5.0	
クエン酸	0.01	
クエン酸ナトリウム	0.1	
ポリオキシエチレン(60EO)硬化ヒマシ油	0.5	20
パラオキシ安息香酸メチル	0.1	
香料	0.2	
デヒドロアピエチン酸	0.05	
トリクロサン	0.2	
精製水	残量	
合計	100.0	
【0035】		
実施例6 洗口剤		
成分	配合量%	
エタノール	10.0	30
トラネキサム酸	0.05	
グリセリン	5.0	
クエン酸	0.01	
クエン酸ナトリウム	0.1	
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.5	
パラオキシ安息香酸メチル	0.1	
テトラヒドロキシアピエチン酸	0.1	
シラカバエキス	0.5	
精製水	残量	
合計	100.0	40
【0036】		
実施例7 口腔用パスタ		
成分	配合量%	
流動パラフィン	13.0	
セタノール	10.0	
グリセリン	25.0	
ソルビタンモノパルミテート	0.6	
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	5.0	
ラウリル硫酸ナトリウム	0.1	
塩化ベンゼトニウム	0.1	50

ニコチン酸トコフェロール	0 . 2	
塩化セチルベンゼトニウム	0 . 0 5	
サリチル酸メチル	0 . 1	
サッカリン	0 . 2	
香料	0 . 2 5	
ローズマリーエキス	0 . 2	
- アミリン	0 . 0 5	
デヒドロアピエチン酸	0 . 5	
精製水	残量	
合計	1 0 0 . 0	10

【 0 0 3 7 】

実施例 8 口腔用パスタ

成分	配合量 %	
カルボキシメチルセルロース	0 . 2	
グリセリン	4 0 . 0	
デヒドロアピエチン酸	1 . 0	
精製水	残量	
合計	1 0 0 . 0	

【 0 0 3 8 】

実施例 9 洗口液

成分	配合量 %	
エタノール	1 0 . 0	
グリセリン	5 . 0	
クエン酸	0 . 0 1	
クエン酸ナトリウム	0 . 1	
ポリオキシエチレン (6 0 E O) 硬化ヒマシ油	0 . 5	
パラオキシ安息香酸メチル	0 . 1	
ヒドロキシアピエチン酸	0 . 1	
塩化セチルピリジニウム	0 . 5	
精製水	残量	30
合計	1 0 0 . 0	

フロントページの続き

(72)発明者 岸本 秀一

大阪府高槻市上土室5 - 3 0 - 1 サンスター土室事業所内

Fターム(参考) 4C083 AA122 AB172 AB292 AB472 AC122 AC132 AC302 AC311 AC312 AC432
AC482 AC622 AC692 AC782 AC812 AC862 AD272 AD282 AD352 AD532
AD662 CC41 DD22 DD23 EE33