

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4064627号  
(P4064627)

(45) 発行日 平成20年3月19日(2008.3.19)

(24) 登録日 平成20年1月11日(2008.1.11)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 8/73	(2006.01)	A 61 K 8/73
A 61 K 31/716	(2006.01)	A 61 K 31/716
A 61 K 31/722	(2006.01)	A 61 K 31/722
A 61 P 1/02	(2006.01)	A 61 P 1/02
A 61 P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00 1 1 1

請求項の数 1 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-525069 (P2000-525069)  
 (86) (22) 出願日 平成10年12月9日 (1998.12.9)  
 (65) 公表番号 特表2001-526201 (P2001-526201A)  
 (43) 公表日 平成13年12月18日 (2001.12.18)  
 (86) 國際出願番号 PCT/EP1998/007999  
 (87) 國際公開番号 WO1999/032073  
 (87) 國際公開日 平成11年7月1日 (1999.7.1)  
 審査請求日 平成17年11月25日 (2005.11.25)  
 (31) 優先権主張番号 97811012.0  
 (32) 優先日 平成9年12月22日 (1997.12.22)  
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)  
 (31) 優先権主張番号 98810616.7  
 (32) 優先日 平成10年7月2日 (1998.7.2)  
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 396023948  
 チバ スペシャルティ ケミカルズ ホーリデイング インコーポレーテッド  
 Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.  
 スイス国, 4057 バーゼル, クリベツ  
 クシュトラーセ 141  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 復代理人 100116919  
 弁理士 齋藤 房幸  
 (74) 復代理人 100135873  
 弁理士 小澤 圭子

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アルカリホスファターゼを阻害するための、ポリアニオン性及びポリアニオン性に誘導された天然多糖類の使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ポリアニオン性及びポリアニオン性に誘導された天然多糖類、又は誘導されていない天然多糖類を含む、アルカリホスファターゼ阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、アルカリホスファターゼを阻害するための、ポリアニオン性及びポリアニオン性に誘導された天然多糖類、又は誘導されていない天然多糖類の使用、並びにこれらの化合物を含有する口腔用製剤に関する。

## 【0002】

歯科領域では、天然若しくは人工歯又は歯肉への細菌の接着により產生されるプラーク(歯石、結石)の形成、そしてう食、及び歯周症などの歯肉疾患の発症の促進という問題があることが多い。歯石は、歯の表面上の歯肉の縁において形成される沈着物を意味するものと理解されている。これらの沈着物は、無機材料、特にカルシウムヒドロゲンオキシアパタイト(hydroxyapatite) (HAP)、及び有機成分(上皮細胞、食物粒子、唾液の沈降物及び各種微生物など)の両方からなる。

## 【0003】

この帶白色、帶黄色、又はときにしみのような歯石は、その外觀のためばかりでなく、主には口腔粘膜を刺激し、歯肉炎並びに歯及び歯槽の疾患の発症を惹起するため、望ましくない。このような沈着物は、毎日のデンタルケアにより、またそれに付隨する微少カルシ

10

20

ウム除去 (microdecalcification) によって予防される。更に、時々、歯科医に歯石を機械的に除去してもらうことも、通常必要である。

【0004】

歯石形成を阻害するための安全かつ有効な薬剤は、HAPの形成を予防する、例えば、金属イオン封鎖剤及びキレート化剤として知られている、水溶性の分子脱水ポリホスファート (ヘキサメタホスファート、トリポリホスファート及びピロホスファートなど) である (米国特許第4,515,722号を参照)。しかし、経口適用すると、これらの化合物の効果は、口内及び喉領域に存在する唾液酵素により有意に低下してしまう (このようなホスファート化合物は、特にアルカリホスファターゼによって加水分解される)。

【0005】

米国特許第5,094,844号では、アルカリホスファターゼの不活性化効果、つまり直鎖状の分子脱水ポリホスファートの加水分解を、アニオン性ポリビニルホスホナートを添加することによって、低下させることができている。

【0006】

本発明の目的は、アルカリホスファターゼの負の効果を低下させる更なる薬剤を提供することである。

【0007】

驚くべきことに、ポリアニオン性及びポリアニオン性に誘導された天然多糖類、又は誘導されていない天然多糖類が、アルカリホスファターゼに対して阻害活性を有することが認められた。

【0008】

したがって、本発明は、アルカリホスファターゼを阻害するための、ポリアニオン性及びポリアニオン性に誘導された天然多糖類、又は誘導されていない天然多糖類の使用に関する。

【0009】

詳細には、本発明は、アルカリホスファターゼを阻害するための、ポリアニオン性及びポリアニオン性に誘導された天然多糖類の使用に関する。

【0010】

使用するポリアニオン性及びポリアニオン性に誘導された天然多糖類は、好ましくは以下である :

- ムコ多糖類、及びその他のポリアニオン性天然多糖類 (ヒアルロン酸又はカラゲナンなど)
- ポリアニオン性誘導体、例えば天然、非アニオン性多糖類 (例えば、デキストラン、キサンタン、グルカンなど) のスルファート類、メチルカルボキシラート類、ホスファート類など。

【0011】

ポリアニオン性に誘導された天然多糖類は、好ましくは、ホスファート基、ホスホナート基又はメチルホスホナート基を含有する化合物であり、以下のような化合物である :

- キチン誘導体、例えばスルホキチン、カルボキシメチルキチン、ホスホキチン、又は特に
- キトサン誘導体、例えばスルホキトサン、カルボキシメチルキトサン、又は格別に特にホスホキトサン。

【0012】

本発明に用いるポリアニオン性及びポリアニオン性に誘導された天然多糖類は、好ましくは > 5000 の分子量を有する。

【0013】

好ましいホスホキトサンは、詳細には、式(1) :

【0014】

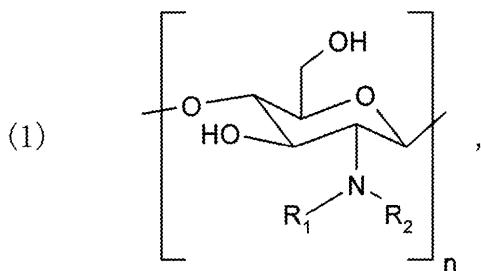
【化5】

10

20

30

40



10

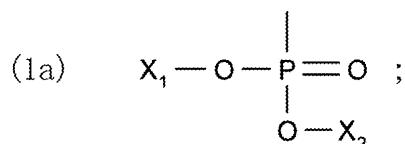
【0015】

〔式中、

 $R_1$ は、水素、又は式(1a)：

【0016】

【化6】



20

【0017】

で示される基であり、

 $R_2$ は、式(1a)の基であり、 $X_1$ 及び $X_2$ は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_5$ アルキル、又はアルカリイオン若しくはアンモニウムイオンであり、そして $n$ は、20~4000である]に対応するホスホノメチル化キトサンである。

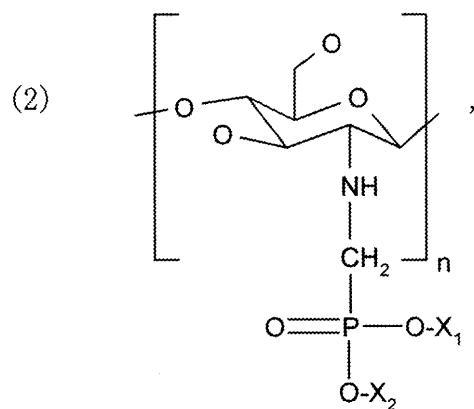
【0018】

30

非常に特に好ましいのは、式(2)：

【0019】

【化7】



40

【0020】

〔式中、 $X_1$ 及び $X_2$ は、式(1)で定義したとおりである]で示されるホスホノメチル化キトサンである。

【0021】

最も興味深いのは、 $X_1$ 及び $X_2$ が、互いに独立してアルカリ金属であり、そして $n$ が、2 50

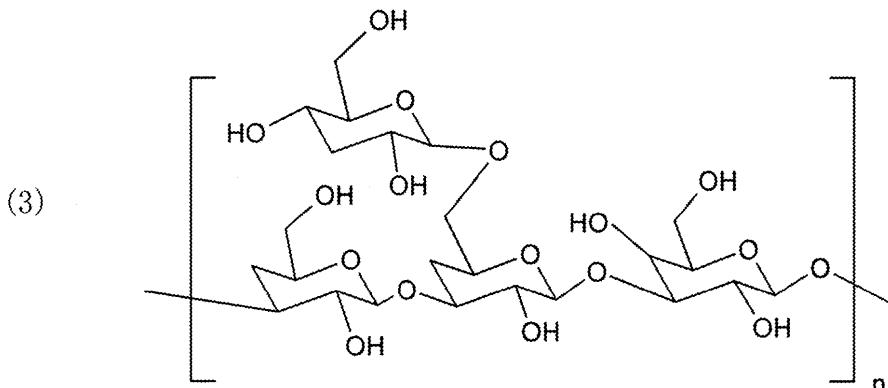
0 ~ 1 0 0 0 である、式(1)又は(2)の化合物である。

【0022】

本発明により使用される誘導されていない天然多糖類は、好ましくはグルカンである。式(3)：

【0023】

【化8】



10

【0024】

[式中、nは、 $> 5 \times 10^3 \sim 10 \times 10^{10}$ 、そして特に $10^5 \sim 10^8$ の範囲の平均分子量(MW)に対応する数である]に対応する - 1, 3 - グルカンを使用するのが好ましい。

20

【0025】

本発明により使用されるポリアニオン性及びポリアニオン性に誘導された天然多糖類、及び誘導されていない天然多糖類、特に式(1)及び(2)のホスホノメチル化キトサン、並びに式(3)の - グルカンは、微生物、特に嫌気性微生物の固体表面、特に口内及び喉の領域における孔、間空、沈着物、歯嚢への接着を阻害し、このためこれらは、これらの微生物の負の効果、特にブラーク及び歯石の形成、又は歯のう食、臭い息(悪臭)、及び義歯への沈着を低下又は阻害することが認められた。

【0026】

30

これらの化合物は、また固体表面から微生物を分離することもできる(脱着)。

【0027】

これらの化合物は、Zn、Sn及びMn、Al、Sb、Zr、La、Hf、Ta、Ir、Gdの金属と錯体を形成して、更に例えば歯上での過剰感受性を脱感作することができる。

【0028】

ホスホノメチル化キトサンの緩衝能は、口内のpHを安定化し、過酸を予防し、したがって歯のう食を予防する。

【0029】

40

ポリビニルホスホナート、及び合成ポリマーの同様の誘導体とは反対に、式(1)及び(2)のホスホノメチル化キトサン、並びに式(3)のグルカンは、生体適合性であり、完全に生分解される化合物である。

【0030】

これらの化合物の調製は、それ自体公知の方法でキトサンをホスホノメチル化することによって行われる。その調製に関する更なる詳細な記載は、EP-A-0, 713, 882に認められる。

【0031】

本発明は、そのもう一つの側面においては、

(a)少なくとも1の直鎖状の分子脱水(molecularly dehydrated)されたポリホスファート塩0.01~10重量%、好ましくは2~5重量%、及び

50

(b) ポリアニオン性及びポリアニオン性に誘導された天然多糖 0.0001~5 重量% を含む、口腔用組成物に関する。

【0032】

本発明により使用されるポリホスファート塩(=成分(a))、例えば、新規口腔用組成物中の細菌性プラーク形成に対する活性物質として有効であるヘキサメタホスファート、トリポリホスファート及びピロホスファート塩は、ナトリウム、カリウムなどの水溶性金属塩、又はアンモニウム塩、及びこれらの混合物である。これらの化合物は、米国特許第4,627,977及び4,806,340号から、細菌性プラークを予防する薬剤として知られている。

【0033】

新規口腔用組成物中の成分(a)は、好ましくはヘキサメタホスファート、トリポリホスファート、ピロホスファート、又はこれらの化合物の混合物である。

【0034】

ポリホスファートは、例えば2~120のリン原子を含むことができ、本新規口腔用組成物に、組成物の総重量に基いて0.01~10重量%、好ましくは2~5重量%の量で使用される。

【0035】

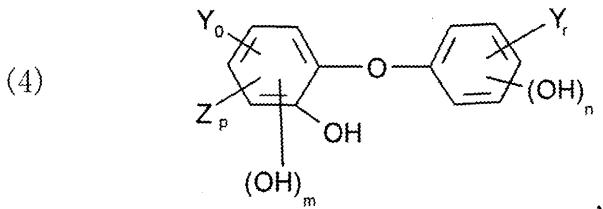
ピロホスファートは、好ましくはピロリン酸四カリウム及びピロリン酸四ナトリウムの混合物として使用する。

【0036】

本新規組成物は、また抗菌活性物質、例えばフェノール誘導体、ジフェニル化合物、ベンジルアルコール、クロロヘキシジン、C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>アルキルベタイン、C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>脂肪酸アミドアルキルベタイン、両性界面活性剤、トリハロカルバニリド、第四級アンモニウム塩、そして非常に特に式(4)：

【0037】

【化9】



【0038】

〔式中、

Yは、クロロ又はブロモであり、

Zは、SO<sub>2</sub>H、NO<sub>2</sub>、又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、

rは、0~3であり、

oは、0~3であり、

pは、0又は1であり、

mは、0又は1であり、そして

nは、0又は1である]で示される2-ヒドロキシジフェニルエーテルを含有することができる。

【0039】

非常に特に好ましい化合物は、式(5)又は(6)：

【0040】

【化10】

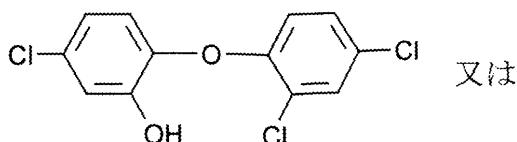
10

20

30

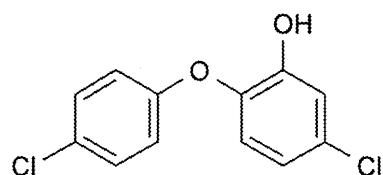
40

(5)



又は

(6)



10

## 【0041】

で示されるそれらである。

## 【0042】

本新規口腔用組成物は、う食形成に有効なフッ素イオンを放出する化合物、例えば無機フッ化物塩（フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化アンモニウム又はフッ化カルシウムなど）、あるいは有機フッ化物塩（例えば、Olafluorの商品名で知られているフッ化アミニン）もまた含むことができる。これらの化合物は、本新規組成物中、組成物の溶解性及び種類に応じて、0.005～3重量%の量で存在することができる。

20

## 【0043】

本新規口腔用組成物は、好ましくは液状、例えばうがい薬（マウスウォッシュ）又は口内すすぎ液（マウスリンス）の形であり、本組成物は、好ましくは1：1～20：1、好ましくは2：1～10：1の、水及びアルコールの混合物である。

## 【0044】

本新規口腔用組成物のpHは、4.5～9、好ましくは5.5～8である。

## 【0045】

本新規口腔用組成物はまた、固形又はペースト状の形状、例えば歯磨粉、歯科用錠剤（tooth tablet）、ねり歯磨、歯磨用ゲル剤、歯磨用クリーム剤の形状であることもできる。このような固形又はペースト状の組成物は、通常は、経口的に許容しうる水不溶性の研磨剤を含有する。このような研磨剤の例としては、水不溶性メタホスファート、リン酸三カルシウム、脱水リン酸二カルシウム、ピロリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸ジルコニウム、ベントナイト、又はこれらの化合物の混合物が挙げられる。研磨剤は、通常は、固形又はペースト状組成物中、10～90重量%、好ましくは10～75重量%の量で存在する。

30

## 【0046】

新規口腔用組成物は、更なる物質、例えば漂白剤、保存剤、シリコーン、クロロフィル化合物、細菌性プラークの予防のためのその他の薬剤、尿素、リン酸二アンモニウム、及びこれらの混合物もまた含有することができる。これらの補助剤は、本組成物の正の特性が影響を受けないような濃度で、本新規組成物に存在する。

40

## 【0047】

更に、本新規組成物は、香料及び甘味料、例えばペパーミント油、ユーカリ油、マジョラム、シナモン、サッカリンなどを含有することができる。

## 【0048】

本新規口腔用組成物は、糖衣錠、チューインガム又はその他の製品に、例えば暖かいガム状物質中で攪拌する、又はチューインガムの外表面を被覆することによって配合することができる。

## 【0049】

本発明を、以下の実施例により説明する。

50

実施例 1 : アルカリホスファターゼの活性の測定

臨床化学的分析システム用の動力学的色試験を用いて、アルカリホスファターゼの活性を測定した (Olympus System Reagents 800, MIT Service Inc.; San Diego CA)。通常使用する血液の替わりに、アルカリホスファターゼの源は、E. coliのアルカリホスファターゼ (Fluka, CH-9471 Buchs) の懸濁液 200 μlを、20mlの0.1mol/l トリス - HC 1 緩衝液、pH 8.0 にとり、3U/ml (U = 単位) に対応するアルカリホスファターゼの活性に調製した溶液とした (以降、溶液 (A) と記載する)。

**【0050】**

測定溶液としては、ホスホノメチル化キトサン (= P - キトサン) 100mgを、20mlの0.1mol/l トリス - HC 1 (pH 8.0) に溶解し、更に0.1mol/lのトリス - HC 1 で希釈して、それぞれ2.5; 0.5; 0.1; 0.05; 0.025; 0.01; 0.0075; 0.005及び0.0025mg/mlとした (溶液 B 及び C)。

10

**【0051】**

ホスホノメチル化キトサンのアルカリホスファターゼ活性に対する影響を測定するために、酵素溶液 A 100 μlをそれぞれ溶液 B 又は C 900 μlと混合した。臨床化学的プロトコールにしたがって、酵素の活性を、わずかに着色した p - ニトロフェニルホスファートを、強く着色した p - ニトロフェノールに分解するその能力により、分光光度法により測定した (表 1 を参照)。

**【0052】****【表 1】**

20

表 1		
示された阻害濃度 [mg/l]	アルカリホスファターゼ活性 [単位] ホスホノメチル化キトサン	参照 [単位]
4536	205	
907.2	104	
453.6	39	
90.72	15.5	
45.36	23	
9.072	41.5	
4.536	73.5	
0.9072	302	
0.4536	302.5	
0.09072	381.5	
ブラインド	1	
参照	—	325.5

30

**【0053】**

これらの結果は、ホスホノメチル化されたキトサンは、アルカリホスファターゼの活性を有効に低下させることを示している。

40

**【0054】**実施例 2 : ねり歯磨の調製

成分	重量%	
蒸留水	加えて100とする	
D-グルシトール	40.0	
ゼオデント (Zeodent) 113	20.0	
グリセロール	20.0	
ピロリン酸四ナトリウム	12.0	
ピロリン酸二ナトリウム	3.40	
ラウリル硫酸ナトリウム	1.37	
香料	1.35	
PEG-6	1.33	10
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.00	
フッ化ナトリウム	0.50	
アクリル酸ホモポリマー	0.20	
サッカリンナトリウム	0.20	
二酸化チタン	0.16	
P-キトサン	0.03	
FD&C Blau CI 42090 (No. 1, 1%溶液)	0.03	

## 【0055】

このねり歯磨きは、細菌性ブラークに対して非常に有効である。

## 【0056】

実施例3：うがい薬（マウスウォッシュ）の調製

成分	重量パーセント	
蒸留水	加えて100とする	
エタノール	10.00	
グリセロール	10.00	
PEO-PPO-PEOブロックポリマー	2.00	
ピロリン酸四ナトリウム	1.50	
香料	1.35	
ピロリン酸二ナトリウム	0.50	
フッ化ナトリウム	0.50	30
サッカリンナトリウム	0.3	
P-キトサン	0.02	

このうがい薬（マウスウォッシュ）は、細菌性ブラークの予防に非常に適している。

## 【0057】

実施例4：微生物の吸着及び脱着の測定

## a. 吸着

BAプレート上に、細菌：S. mutans (ZIB6008); S. mitis (KL-stab.); S. anguinosus (ZIB6006)及びS. sanguis (ZIB6010)を嫌気的にプレートし、インキュベートした。コロニー-それぞれを、Todd-Hewitt (Todd-Hewitt) プロス中、約0.5OD<sub>660</sub>の密度になるまで増殖させて、保存溶液とした。

ヒドロキシアパタイトの粒状物 (HA : Macro-Prep Ceramic Hydroxylapatite、80 μ、BioRad社) 50mgを滅菌H<sub>2</sub>O 1mlで1回、濾過により滅菌した吸着緩衝液 (5mM KCL、1mM CaCl<sub>2</sub>; 0.1mM MgCl<sub>2</sub>; 1mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH 7.2) (Berry & Siragusa (1997); Appl. Environ. Microbiol. 63, 4069-4074を参照) 1mlで3回、洗浄した。細菌溶液2mlを遠心分離し (10,000 rpm、5分間)、吸着緩衝液で2回洗浄し、次に異なる濃度の試験物質を含むか、又は試験物質を含まない吸着緩衝液1mlに再懸濁した。この溶液を吸着緩衝液1mlに懸濁したヒドロキシアパタイトの粒状物と合わせ、軽く振とうしながら37℃で30分間インキュベートした。HA粒状物が沈降したら、上清を除去した。HA粒状物を0.5N HCl 1.6mlに溶解した。この溶液の光学密度 (OD<sub>660</sub>) を測定し、それぞれの希釈系列について調製した試験物質を含有しない対照と

関連させて配置した(対照:100%吸着)。

【0058】

b. 脱着

B A プレート上に細菌:S. mutans (ZIB6008); S. mitis (KL-stab.); S. anguinosus (ZIB6006)及びS. sanguis (ZIB6010)を嫌気的にプレートし、インキュベートした。コロニーそれを、トッド-ヘウィット(Todd-Hewitt)プロス中、約0.5OD<sub>660</sub>の密度になるまで増殖させて、保存溶液とした。

ヒドロキシアパタイトの粒状物(HA:Macro-Prep Ceramic Hydroxylapatite、80μ、BioRad社)50mgを滅菌H<sub>2</sub>O 1mlで1回、濾過により滅菌した吸着緩衝液(5mM KCL、1mM CaCl<sub>2</sub>; 0.1mM MgCl<sub>2</sub>; 1mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH7.2)(Berry & Siragusa (1997); Appl. Environ. Microbiol. 63, 4069-4074を参照)1mlで3回、洗浄した。細菌溶液2mlを遠心分離し(10,000rpm、5分間)、吸着緩衝液で2回洗浄し、次に吸着緩衝液1mlに再懸濁した。この溶液を、吸着緩衝液1mlに懸濁したヒドロキシアパタイトの粒状物と合わせ、軽く振とうしながら37℃で30分間インキュベートした。HA粒状物が沈降したら、上清を除去した。HAの粒状物を吸着緩衝液で1回洗浄し、次に軽く振とうしながら、異なる濃度の試験物質を含有する吸着緩衝液1mlと共に、37℃で30分間インキュベートした。HAの粒状物が沈降したら、上清を除去し、HA粒状物を0.5N HCl 1.6mlに溶解した。この溶液の光学密度(OD<sub>660</sub>)を測定し、それぞれの希釈系列について調製した試験物質を含有しない対照と関連させて配置した(対照:0%脱着)。

【0059】

結果:

a. ホスホメチル化キトサン

ラーク及び歯石形成に必須である微生物の接着のin vitroでの阻害

【0060】

【表2】

微生物	P-キトサン [%]	阻害 +/- [%]	平均誤差	
S. mutans	0.2	76.0	+/- 5.26	30
	0.02	38.8	+/- 7.16	
	0.002	27.0	+/- 4.29	
	0.0002	13.4	+/- 4.14	
S. mitis	0.2	84.1	+/- 0.97	40
	0.02	67.8	+/- 3.37	
	0.002	27.4	+/- 6.43	
	0.0002	7.1	+/- 4.56	
S. sanguis	0.200	85.1	+/- 0.81	40
	0.02	72.7	+/- 4.84	
	0.002	43.6	+/- 9.05	
	0.0002	35.4	+/- 10.37	
S. anguinosus	0.200 %	74.3%	+/- 3.78	50
	0.02 %	43.1%	+/- 10.92	
	0.002%	24.8%	+/- 9.67	
	0.0002%	8.5%	+/- 1.44	

【0061】

ラーク及び歯石形成に必須である接着微生物のin vitroでの脱着

【0062】

【表3】

微生物	P-キトサン [%]	阻害 +/- [%]	平均誤差	
S. mutans	0.2	87.3	+/- 10.65	10
	0.02	60.2	+/- 2.93	
	0.002	35.9	+/- 5.98	
	0.0002	14.7	+/- 8.31	
S. mitis	0.2	89.2	+/- 2.06	10
	0.02	59.4	+/- 7.70	
	0.002	30.8	+/- 8.21	
	0.0002	17.3	+/- 7.56	

【0063】

b. 1.6-1, 3-- グルカン

ブラーク及び歯石形成に必須である微生物の接着の *in vitro* での阻害

【0064】

【表4】

微生物	1-6 1, 3- $\beta$ - グルカン [%]	阻害 +/- [%]	平均誤差	
S. mutans	0.2	79.8	+/- 1.68	20
	0.02	59.3	+/- 1.53	
	0.002	41.0	+/- 2.53	
	0.0002	27.35	+/- 7.20	
S. mitis	0.2	73.1	+/- 2.72	30
	0.02	46.7	+/- 3.67	
	0.002	25.6	+/- 3.09	
	0.0002	15.6	+/- 4.77	

【0065】

ブラーク及び歯石形成に必須である接着微生物の *in vitro* での脱着

【0066】

【表5】

微生物	1-6 1, 3- $\beta$ - グルカン [%]	% 除去	平均誤差	
S. mutans	0.2	79.8	1.68	40
	0.02	59.3	1.53	
	0.002	41.0	2.53	
	0.0002	27.35	7.20	
S. mitis	0.2	73.1	2.72	50
	0.02	46.7	3.67	
	0.002	25.6	3.09	
	0.0002	15.6	4.77	

【0067】

c. N-ジカルボキシメチルキトサン

ブラーク及び歯石形成に必須である微生物の接着の *in vitro* での阻害

【0068】

【表6】

微生物	N-ジカルボキシメチル- キトサン [%]		阻害 +/- [%]	平均誤差
S. mutans	0.2		48.9	+/- 8.87
	0.02		19.1	+/- 9.82
	0.002		14.6	+/- 4.60
	0.0002		7.5	+/- 4.60
S. mitis	0.200		42.1	+/- 5.26
	0.02		32.8	+/- 3.38
	0.002		23.43	+/- 2.30
	0.0002		14.5	+/- 8.05

---

フロントページの続き

(51)Int.CI.		F I	
A 6 1 Q	11/00 (2006.01)	A 6 1 Q	11/00
C 0 8 B	37/08 (2006.01)	C 0 8 B	37/08
C 1 2 N	9/99 (2006.01)	C 1 2 N	9/99

(72)発明者 バション, ヴェルナー  
スイス国 ツェーハー- 4 0 5 6 バーゼル マイエンガッセ 2 7

(72)発明者 ヒューグリン, ディートマー  
ドイツ連邦共和国 デー- 7 9 5 9 1 アイメルディンゲン ドルフシュトラーセ 3

(72)発明者 ファンクファウザー, ペーター  
スイス国 ツェーハー- 4 1 0 7 エッティンゲン ハウプトシュトラーセ 6 5

(72)発明者 ハイネマン, ゲート  
ドイツ連邦共和国 デー- 7 9 4 1 8 シュリングен ウンテレ ビーファングシュトラーセ 3  
1

審査官 高 岡 裕美

(56)参考文献 特開平08-225601(JP, A)  
特開平08-040859(JP, A)

(58)調査した分野(Int.CI., DB名)

A61K 8/00-8/99  
A61K 31/00-31/80  
A61Q 1/00-99/00  
BIOSIS(STN)  
CAplus(STN)  
EMBASE(STN)  
MEDLINE(STN)