



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 6/00, 6/02, 33/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO96/17581</p> <p>(43) 国際公開日 1996年6月13日(13.06.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02511 (22) 国際出願日 1995年12月7日(07.12.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平6/303848 1994年12月7日(07.12.94) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サンメディカル株式会社(SUN MEDICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒524 滋賀県守山市古高町571-2 Shiga, (JP)</p> <p>(71) 出願人; および (72) 発明者 中林宣男(NAKABAYASHI, Nobuo)(JP/JP) 〒270 千葉県松戸市小金原5-6-20 Chiba, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 山本隆司(YAMAMOTO, Takashi)(JP/JP) 細美靖和(SAIMI, Yasukazu)(JP/JP) 荒田正三(ARATA, Masami)(JP/JP) 田中晴美(TANAKA, Harumi)(JP/JP) 〒524 滋賀県守山市古高町571-2 サンメディカル株式会社内 Shiga, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 大島正孝(OHSHIMA, Masataka) 〒160 東京都新宿区四谷四丁目3番地 福屋ビル 大島特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, JP, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 補正書・説明書</p>
<p>(54) Title : DENTAL COMPOSITION FOR HYPERSENSITIVE DENTIN</p> <p>(54) 発明の名称 象牙質知覚過敏症用歯科用組成物</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A dental composition for inhibiting hypersensitive dentin, with which an opening of a dental canaliculus on the dentin surface is filled up to thereby exhibit an immediate and sustained inhibitory effect, comprising: (A) a composition containing a low molecular weight composition which reacts with a calcium compound to thereby form a precipitate hardly soluble in water, optionally together with (B) a low molecular weight compound which reacts with a calcium compound to thereby form a precipitate hardly soluble in water, and/or (C) an aqueous polymer emulsion having a particle size smaller than the diameter of the dental canaliculus and reacting with a calcium compound to thereby form an aggregate having a particle size larger than the diameter of the dental canaliculus, or a hardly soluble gel.</p>		

(57) 要約

象牙質知覚過敏症を抑制するため、象牙質表面で開口した象牙質細管を封鎖し即効的および持続的に抑制効果を維持する歯科用組成物を提供する。

(A) カルシウム化合物と反応することによって水に難溶性の沈殿を生じる低分子化合物を含有する組成物、または (A) 成分を含有し、且つ (B) カルシウム化合物と反応して水に難溶性の沈殿を生じる低分子化合物および/または (C) 象牙質細管径よりも小さい粒子径を有し、カルシウム化合物と反応して象牙質細管径よりも大きな凝集体もしくは難溶性ゲルを形成する水性重合体エマルジョンを含有する象牙質知覚過敏症を抑制する歯科用組成物。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BZ	ベリーズ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	IE	アイルランド	ML	マリ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TG	トゴ
CA	カナダ	IT	イタリア	MR	モロッコ	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ	TR	トルコ
CH	スイス	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ						

明 細 書

象牙質知覚過敏症用歯科用組成物

技術分野

本発明は、象牙質細管を封鎖するための歯科用組成物に関する。

- 5 さらに詳しくは、冷・温水痛、甘味痛、酸味痛および擦過痛など疼痛が生じる象牙質知覚過敏を象牙質細管を封鎖して抑制するための歯科用組成物に関する。さらには、本発明は安定して衛生的に保存し得る歯科用組成物に関する。

10 背景技術

体温と異なる温度の空気や水などに接触した際に生じる冷温感痛、甘い食物や酸味のある食物を口にした際に感じる甘味痛および酸味痛、ハブラシなどが接触した場合に生じる擦過痛などの疼痛が象牙質知覚過敏症または歯髄炎によって発生する。

- 15 歯髄炎は歯髄に細菌などが感染し炎症を起こした結果として発生するので、この疼痛は比較的持続して発生し抜髄するしか治療法はない。

- 一方、象牙質知覚過敏は、物理的もしくは化学的刺激に対して発生する一過性の誘発痛である。従って、刺激に対する反応が過敏とな
- 20 っている歯髄神経を緩和する手法と歯髄への外的刺激を遮断する手法が象牙質知覚過敏症対策として提案されている。

- P a s h l e yらは米国特許第4,057,621号明細書において、2重量%～飽和液までの濃度範囲にある、1または2置換のアルカリ金属もしくはアンモニウムのシュウ酸からなる知覚過敏症抑
- 25 制用組成物と知覚過敏症抑制方法を提案している。

特開平4-217904号公報において、今井らは混合することによって難溶性の沈殿を生じる物質を含むAおよびBの2液を順次

塗布して沈殿を形成させる歯科用処置材組成物を提案している。該提案では、A液が無機または有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩の1～70%水溶液であり、B液がカルシウム、亜鉛、ストロンチウム、マグネシウム、アルミニウム、バリウム、鉄、銅、
5 銀、鉛もしくはスズの塩化物、硝酸塩、硫酸塩および酢酸塩から選択される1種以上の物質を含有する混合物あるいは塩化カルシウム、塩化亜鉛または塩化ストロンチウムの1～70%含有水溶液である。

特開平6-145020号公報においては、1～35%シュウ酸カリウム溶液(A)、シュウ酸アルミニウム(B)、2%硝酸(C)
10 からなる結晶生成性歯質前処理剤を提案している。

特開平5-70358号公報においては、下記(A)成分と(B)成分を含有する象牙質知覚過敏治療剤で、(A)成分は、水溶性亜鉛塩とポリオールリン酸エステルおよび/またはその塩とを水性媒体中で混合することにより得られる水酸化亜鉛および/または酸化
15 亜鉛のコロイド、(B)成分はポリオール酸エステルの亜鉛塩であることを提案している。

特開平5-255029号公報において、今井らは混合することによって速やかにフルオロアパタイトを生じることが可能な物質を含むA、Bの2液を順次塗布して沈殿を形成させる歯科用処理用組
20 成物を提案している。ここで、A液は水溶性リン酸塩を1～3%濃度範囲で含有し、かつ水溶性のフッ化物を0.01～5重量%含有し、B液は水溶性のカルシウム塩を1～30重量%含有する。

特開平6-116153号公報においては、アルミニウム化合物を含有する第一液とリン酸化合物、シュウ酸化合物、ケイ酸化合物、
25 フッ化物およびアルカリ性を与える化合物から選ばれる1種以上の化合物を含有する第二液とからなる知覚過敏症用塗布剤が提案されている。この提案は、歯質表面で沈殿が生成する化合物や組成物の溶液を塗布することによって露出した象牙質表面で開口した象牙質細管内に沈殿を析出させ封鎖することを目的としている。また、カ

リウムイオンなどのある種の化合物によって知覚神経の活動を緩和させる効果も併用している。

しかしながら、直径1～3 μ mと言われる象牙質細管を封鎖するだけの大きさの沈殿を一定量象牙質表面で新たに形成させることは、
5 歯の性質や象牙質表面の衛生状態などの阻害条件によって困難であった。また、この目的を達成するために処置に長時間を要したり何度も処置を繰り返すなどの方法が採用され、それに伴って患者への苦痛が多くなっていた。

歯髄神経を緩和する手法は、薬剤などによって過敏になっている
10 神経を麻痺または緩和させることが目的であるが、そのメカニズムは十分に解明されていない。歯髄への外的刺激を遮断する手法として、外界と歯髄をつなぐ象牙質細管を塞ぐ方法があり、既に記載したように歯質表面に沈殿を発生させ形成した沈殿物によって象牙質細管を封鎖する提案がある。しかしながら、象牙質表面付近の象牙
15 質細管の開口具合や性質などによって、沈殿の発生や象牙質細管内への沈着を十分に行うことができず、長期的に安定して封鎖状態を維持できなかった。

中林らは、特開平6-57080号公報において(メタ)アクリル酸エステルから誘導される繰返し単位、および官能基-SO₃R
20 (Rは水素、アルカリ金属またはアンモニウムイオン)を有するビニル化合物から誘導される繰返し単位からなる乳化重合体のエマルジョンとこれを使用した象牙知覚過敏抑制の方法を提案した。高分子エマルジョンを象牙質知覚過敏症に適用する利点として、比較的粘性の低い液体で多量の高分子重合体を塗布できること、さらに乾
25 燥して成膜すると水に不溶になることである。特に、高分子重合体の水性エマルジョンでは溶媒が水であるので毒性や換気などの取扱いに問題が極めて少ない。

発明の開示

- 本発明者らは、上記中林らの提案を追試験した結果、象牙知覚過敏症を有する患者17名中15名に知覚過敏抑制効果が認められた。しかし、残る2名には顕著な抑制効果が認められなかった。本発明者らは、効果が得られなかった原因について鋭意研究したところ、
- 5 患者の象牙質細管の開口状態および象牙質の部位と性質の相違によって象牙質細管に充填されるエマルジョンの量ならびに形成被膜の安定性（維持力）が異なることを見出した。すなわち、象牙質細管の開口度合いが小さい場合はエマルジョンは十分に充填されないことがある。また、深部象牙質や歯根象牙質のようなヒドロキシア
- 10 アパタイト含量が少ない歯質の場合には形成被膜の象牙質表面への密着性や密着性の維持が十分でないときがあることを見出した。

本発明の目的は、象牙質知覚過敏症を象牙質細管を封鎖することにより抑制するために用いられる歯科用組成物を提供することにある。

- 15 本発明の他の目的は、象牙質細管の開口度合いが小さい場合でも、象牙質細管を封鎖し得る歯科用組成物を提供することにある。

本発明のさらなる他の目的は、象牙質知覚過敏症の抑制を即効的および長期的に行うことができ、かつ保持安定性に優れた歯科用組成物を提供することにある。

- 20 本発明の上記目的および利点は、第1に、

(A) カルシウム化合物と反応することによって水不溶性ないし水難溶性の沈殿を生じ得る低分子化合物を含有することを特徴とする象牙質知覚過敏症を抑制するための歯科用組成物によって達成される。

- 25 また、本発明の上記目的および利点は、第2に、

(A) カルシウム化合物と反応することによって水不溶性ないし水難溶性の沈殿を生じ得る低分子化合物、および

(B) カルシウム化合物、および/または

(C) 象牙質細管径よりも小さい粒子径を有し、カルシウム化合物

と反応して象牙質細管径よりも大きな凝集体を形成する重合体粒子をエマルジョン粒子として含有する水性エマルジョン、含有することを特徴とする象牙質知覚過敏症を抑制するための歯科用組成物

5 によって達成される。

以下、本発明を詳述するが、それにより本発明の別の目的、利点が明らかとなろう。

発明を実施するための最良の形態

10 本発明における（A）成分は、カルシウム化合物と反応することによって水不溶性ないし水難溶性の沈殿を生じ得る低分子化合物である。水不溶性ないし水難溶性の沈殿である目安として、一般的には（A）成分のカルシウム塩の25℃における水への溶解度が0.5 g/100 ml未満であることが好ましい。

15 本発明における（A）成分のカルシウム塩は、水不溶性あるいは難溶性塩である。水不溶性または難溶性は、（A）成分を含む溶液とカルシウムイオンを含む溶液を混合した際の沈殿生成の有無で判別される。沈殿生成の有無は、一般的に溶解度積とイオン積の関係で知ることができる。すなわち、（A）成分のカルシウム塩のイオン積が溶解度積と等しい場合、もしくはイオン積が溶解度積よりも
20 大きい場合に水難溶性および水不溶性とすることができる。簡便な沈殿生成の目安として、水溶性有機酸またはその水溶性塩の1～5重量%の濃度範囲の水溶液と同濃度範囲の塩化カルシウム水溶液を混合した場合に肉眼的に沈殿の生成を確認する方法がある。

25 本発明において（A）成分としては、リン酸、リン酸三アンモニウム、リン酸水素二アンモニウム、リン酸二水素アンモニウム、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸三リチウム、リン酸水素二リチウム、リン酸二水素

- リチウム、リン酸水素アルミニウム、リン酸水素アンモニウムナトリウム、リン酸二水素ストロンチウム、リン酸水素バリウム、リン酸二水素マグネシウム、リン酸ヒドロキシルアンモニウム、リン酸フッ化ナトリウムなどのリン酸またはリン酸化合物；亜リン酸、亜リン酸カリウム、亜リン酸水素カリウム、亜リン酸ナトリウム、亜リン酸水素ナトリウム、亜リン酸水素マグネシウムなどの亜リン酸または亜リン酸化合物；炭酸アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸水素アンモニウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素マグネシウム、炭酸水素マグネシウムカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムカリウムなどの炭酸化合物、さらには硫酸、硫酸アンモニウム、硫酸水素アンモニウム、硫酸ナトリウムアンモニウム、硫酸カリウムアンモニウム、硫酸亜鉛アンモニウム、硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸コバルトアンモニウム、硫酸鉄アンモニウム、硫酸銅アンモニウム、硫酸マグネシウムアンモニウムなどの硫酸または硫酸化合物を挙げることができる。この中では、硫酸化合物、特に硫酸アンモニウム化合物が好ましく用いられる。水溶性の目安としては25℃における水への溶解度が0.5g/100ml以上であることが好ましい。

- 本発明の組成物は、(A)成分のみを含有する場合には、(A)成分の濃度は、好ましくは1.0重量%～飽和濃度までの範囲にある水溶性もしくは水性溶液であることが好ましい。水性とは水および水と混合できる溶媒を含む水溶液を示し、水と混合できる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類；テトラヒドロフラン（THF）などのエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルフォキサイド（DMSO）などを挙げることができる。これらのうちのエタノール、アセトンおよびDMSOが好ましく用いられる。ここで使用できる水としては、例えば蒸留水、イオン交換水または生理

食塩水などが挙げられる。ここでは蒸留水およびイオン交換水が好ましく用いられる。歯牙へ用いる場合に生体への毒性や刺激性を考慮して、水単独でも、もしくは水とエタノールやアセトンの混合液として用いることが特に好ましい。

- 5 本発明において、(A)成分のみを含有する場合、水溶性もしくは水性溶液中に液体の粘度を増加させるために増粘剤を加えることができる。増粘剤としては、水もしくは水性溶液に溶解もしくは分散するものが好ましく、具体的にはポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸またはその金属もしくはアンモニウム塩、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリスチレンスルホン酸および/またはその共重合体の金属塩もしくはアンモニウム塩などの水溶性の重合体；グリセロールやエリスリトールなどの多価アルコールなどを挙げることができる。

- 15 また、(A)成分もしくは(A)および(B)成分との反応によって歯質上に形成するカルシウム化合物は、種々の形態を有する結晶であり、一般的には球状、比較的丸みのあるラウンド状、板状および針状などの形態を示し、その大きさは結晶形態によって異なるが、球状あるいはラウンド状では平均直径0.1~10 μ mの範囲、板状では平均的な1辺の長さが0.1~10 μ mの範囲、針状では太さが0.1~5 μ m、長さが1~10 μ mの範囲である。このような形状のカルシウム塩は、歯質表面および象牙質細管内に(A)成分から生成する水不溶性ないし水難溶性沈殿によって象牙質細管を封鎖する役割を果たす。

本発明において、(B)成分はカルシウム化合物である。

- 25 (B)成分は必ずしも(A)成分といっしょに使用しなくても良いが、(A)成分の水不溶性ないし水難溶性沈殿の生成を促進する作用を有し、また(B)成分自体が象牙質細管を封鎖する役割を有する。従って、(B)成分は好ましくは水または水性溶媒中に溶解もしくは分散していることが望ましい。さらに、(B)成分自体が

象牙質細管を封鎖するためには、象牙質細管径よりも小さなサイズであることが好ましい。

象牙質細管の直径は、位置や深さ、また個体差があるものの通常1～3 μmの範囲にある。

- 5 なお、象牙質細管の直径は、通常、抜去した歯牙のエナメル質を削り取って露出した象牙質表面を歯磨剤と歯ブラシを使って1分以上ブラッシングを行った後、水中で超音波洗浄を施し、走査型電子顕微鏡（SEM）にて観察することによって計測できる。

- 10 （B）成分として、水溶性、水不溶性、水難溶性のカルシウム化合物を使用することができる。水溶性のカルシウム化合物としては、塩化カルシウム、次亜塩素酸カルシウム、硝酸カルシウム、水硫化カルシウム、チオシアン化カルシウム、チオ硫酸カルシウム、ヨウ化カルシウムなどを挙げるができる。（A）成分と水溶性の（C）成分のみを使用する場合には、（A）と（B）成分の合計1
15 00重量部において（A）成分が50～99.9重量部、好ましくは60～99.9重量部、さらに好ましくは80～99.9重量部の範囲が適している。水不溶性のカルシウム化合物としては、炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、酸化カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト
20 などの無機カルシウム化合物；ギ酸カルシウム、酢酸カルシウム、シュウ酸カルシウム、酒石酸カルシウムなどの有機カルシウム化合物を挙げることができる。（A）成分と水不溶性または水難溶性の（B）成分のみを使用する場合には、（A）と（B）の合計100
25 0～90重量部、さらに好ましくは20～80重量部の範囲である。水溶性カルシウム化合物と水不溶性または水難溶性のカルシウム化合物とを組合せて用いることもできる。

（A）成分および（B）成分からなる組成物の使用方法として、
①（A）成分と（B）成分を一緒に含む一つの容器中に混合して保

存し、塗布により被膜を形成して使用する方法、

② (A) 成分を含む組成物の入った容器 A と (B) 成分を含む組成物の入った容器 B によって保存して、それぞれの組成物を逐次的に塗布するかまたは使用直前に混合し、塗布することにより被膜を形

5 成して使用する方法、

などを例示することができる。

①および②の方法において、(B) 成分は (A) 成分と混合して歯面に塗布する以前に、(A) 成分の水不溶性ないし水難溶性の沈殿を完全に生成させない量で使用する。

10 すなわち、歯面に塗布する以前にはカルシウム化合物と反応していない (A) 成分が存在していることが好ましい。

(A) 成分と (B) 成分の反応速度を調整し、カルシウム化合物の生成量をコントロールすることによって、象牙質細管中に形成される水不溶性または水難溶性化合物の生成量および結晶サイズを調

15 整することが可能である。

本発明における (C) 成分は、高分子エマルジョン (ラテックスと呼ぶ場合もある) であり、天然樹脂や合成樹脂を水中に乳化または分散させたものである。そして (C) 成分は乳化または分散している重合体が象牙質細管径 (直径) よりも小さい粒子径を有するエ

20 マルジョン粒子を含み、しかも該エマルジョン粒子がカルシウム化合物と反応することによって象牙質細管径よりも大きな径の凝集体を形成することができることに特徴がある。

象牙質細管を封鎖するのに十分な深さにまで水性エマルジョンを侵入させるために、重合体のエマルジョン粒子の粒径は象牙質細管

25 の直径よりも小さいことが必要である。象牙質細管の直径は、位置や深さ、また個体差があるものの通常 $1 \sim 3 \mu\text{m}$ の範囲にある。従って、(C) 成分中の重合体のエマルジョン粒子の平均粒径は $3 \mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、より好ましくは $1 \mu\text{m}$ 以下である。

なお、象牙質細管の直径は、通常、抜去した歯牙のエナメル質を

削り取って露出した象牙質表面を歯磨剤と歯ブラシを使って1分以上ブラッシングを行った後、水中で超音波洗浄を施し、走査型電子顕微鏡（SEM）にて観察することによって計測できる。

また、（C）成分のエマルジョン粒子の粒径には分布があり、すべてのエマルジョン粒子の粒径が象牙質細管径よりも小さい必要はない。（C）成分中のエマルジョン粒子のうち、粒径が3 μm 未満のものが50重量%以上占めることが好ましく、そしてすべてのエマルジョン粒子の粒径が3 μm 未満であることがより好ましい。上記の条件に加えて、（C）成分のエマルジョン粒子のうち、粒径が1 μm 以下のものが65重量%以上占めることが特に好ましく、75重量%以上占めることがとりわけ好ましい。エマルジョン粒子が上記のような粒径分布を有することにより本発明の目的が優れて達成される。

本発明の（C）成分として使用できる重合体としては、ラジカル重合性単量体から合成される単独重合体または共重合体を挙げることができる。ラジカル重合性単量体としては、例えばブタジエン、イソプレンなどの共役ジエン単量体類；スチレン、 α -メチルスチレン、クロルスチレンなどの芳香族ビニル単量体類；アクリロニトリル、メタクリロニトリルなどのシアン化ビニル単量体類；（メタ）アクリル酸（以下、アクリル酸とメタクリル酸の総称としてこのように記載する）メチル、（メタ）アクリル酸エチル、（メタ）アクリル酸ブチルなどの（メタ）アクリル酸アルキルエステル類；塩化ビニル、臭化ビニル、塩化ビニリデン、臭化ビニリデンなどのハロゲン化ビニルおよびビニリデン類；酢酸ビニル、プロピオン酸ビニルなどのビニルエステル類などを挙げることができる。これらの単量体は単独であるいは2種以上併用して重合に用いられる。

上記ラジカル重合性単量体から合成される重合体は、カルシウム化合物と反応する官能基と化学結合していることが好ましい。カルシウム化合物と反応する官能基としては、例えばカルボキシル基、

- 少なくとも1個の水酸基がリン原子に結合している基およびスルホン酸基よりなる群から選択される少なくとも1種が挙げられる。上記官能基を導入する方法として、例えばポリスチレンをスルホン化する方法で代表されるポリマーへ官能基を導入する方法、カルボン酸エステルまたはリン酸エステルを含有するポリマーを加水分解する方法を挙げることができる。さらに、上記のラジカル重合性単量体と上記官能基あるいは上記官能基に水中で容易に変換し得る官能基を有するラジカル重合性単量体を共重合させる方法があり、この方法が好ましい。カルシウム化合物と反応する官能基を有するラジカル重合性単量体として、以下の化合物を例示することができる。
- カルボキシル基あるいはカルボキシル基に水中で容易に変換し得る官能基を有するラジカル重合性単量体としては、例えばモノカルボン酸、ジカルボン酸、トリカルボン酸およびテトラカルボン酸、これらの塩および無水物を挙げることができる。具体的には (メタ) アクリル酸、マレイン酸、p-ビニル安息香酸、1,1-(メタ)アクリロイルオキシ-1,1-ウンデカンジカルボン酸 (MAC-10)、1,4-ジ(メタ)アクリロイルオキシエチルピロメリット酸、6-(メタ)アクリロイルオキシエチルナフタレン-1,2,6-トリカルボン酸、4-(メタ)アクリロイルオキシメチルトリメリット酸およびその無水物、4-(メタ)アクリロイルオキシエチルトリメリット酸およびその無水物、4-(メタ)アクリロイルオキシブチルトリメリット酸およびその無水物、4-[2-ヒドロキシ-3-(メタ)アクリロイルオキシ]ブチルトリメリット酸およびその無水物、2,3-ビス(3,4-ジカルボキシベンゾイルオキシ)プロピル(メタ)アクリレート、N,O-ジ(メタ)アクリロイルオキシチロシン、O-(メタ)アクリロイルオキシチロシン、N-(メタ)アクリロイルオキシチロシン、N-(メタ)アクリロイルオキシフェニルアラニン、N-(メタ)アクリロイルp-アミノ安息香酸、N-(メタ)アクリロイルo-アミノ安息香酸、2または3または

4 - (メタ) アクリロイルオキシ安息香酸、2 - ヒドロキシエチル
(メタ) アクリレートとピロメリット酸二無水物の付加生成物 (P
MDM)、2 - ヒドロキシエチル (メタ) アクリレートと無水マレ
イン酸または 3, 3', 4, 4' - ベンゾフェノンテトラカルボン酸二無
5 水物 (BTDA) または 3, 3', 4, 4' - ビフェニルテトラカルボン
酸二無水物の付加反応物、2 - (3, 4 - ジカルボキシベンゾイル
オキシ) 1, 3 - ジ (メタ) アクリロイルオキシプロパン、N - フェ
ニルグリシンまたは N - トリルグリシンとグリシジル (メタ) アク
リレートとの付加物、4 - [(2 - ヒドロキシ - 3 - (メタ) アク
10 リロイルオキシプロピル) アミノ] フタル酸、3 または 4 - [N -
メチル N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (メタ) アクリロイルオキシプロ
ピル) アミノ] フタル酸などを挙げることができる。これらのう
ち、11 - メタクリロイルオキシ - 1, 1 - ウンデカンジカルボン酸
(MAC-10) および 4 - メタクリロイルオキシエチルトリメリ
15 ット酸 (4-MET) またはその無水物 (4-META) が好ましく
用いられる。

少なくとも 1 個の水酸基がリン原子に結合している基および水中
で容易に該基に変換し得る官能基として、例えばリン酸エステル基
で水酸基を 1 個または 2 個有する基およびその塩を好ましく例示す
20 ることができる。このような基を有する重合性単量体としては、例
えば 2 - (メタ) アクリロイルオキシエチルアシドホスフェート、
2 および 3 - (メタ) アクリロイルオキシプロピルアシドホスフェ
ート、4 - (メタ) アクリロイルオキシブチルアシドホスフェート、
6 - (メタ) アクリロイルオキシヘキシルアシドホスフェート、8
25 - (メタ) アクリロイルオキシオクチルアシドホスフェート、10
- (メタ) アクリロイルオキシデシルアシドホスフェート、12 -
(メタ) アクリロイルオキシドデシルアシドホスフェート、ビス
{2 - (メタ) アクリロイルオキシエチル} アシドホスフェート、
ビス {2 または 3 - (メタ) アクリロイルオキシプロピル} アシド

ホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチルフェニルアシドホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチルp-メトキシフェニルアシドホスフェートなどを挙げるができる。これらの化合物におけるリン酸基を、チオリン酸基に置き換えた化合物も例示することができる。これらのうち、2-(メタ)アクリロイルオキシエチルフェニルアシドホスフェート、10-(メタ)アクリロイルオキシデシルアシドホスフェートが好ましく用いられる。

スルホン酸基あるいはスルホン酸基に容易に水中で変換し得る官能基を有する重合性単量体として、例えば2-スルホエチル(メタ)アクリレート、2または1-スルホ-1または2-プロピル(メタ)アクリレート、1または3-スルホ-2-ブチル(メタ)アクリレート、3-ブromo-2-スルホ-2-プロピル(メタ)アクリレート、3-メトキシ-1-スルホ-2-プロピル(メタ)アクリレート、1,1-ジメチル-2-スルホエチル(メタ)アクリルアミド、スチレンスルホン酸などの酸およびそれらの塩を挙げるができる。これらのうち、2-メチル-2-(メタ)アクリルアミドプロパンスルホン酸またはスチレンスルホン酸およびこれらの塩が好ましく用いられる。

(C)成分に含まれる重合体の数平均分子量Mnは、GPC法で測定して通常3,000以上であり、好ましくは7,000以上、さらに好ましくは10,000以上である。数平均分子量の上限は通常500万である。(C)成分はエマルジョン粒子としての重合体を0.1~60重量%、好ましくは0.5~40重量%、さらに好ましくは1~20重量%の範囲で含有することができる。

好ましい(C)成分は、炭素数4~8の(メタ)アクリル酸アルキルエステル単位とスチレンスルホン酸単位をモル比(アクリル酸アルキルエステル単位/スチレンスルホン酸単位)で50/50~99.5/0.5含有する共重合体をエマルジョン粒子として含有するエマルジョンである。この共重合体のエマルジョンは、特開平6

5 - 57080号公報に提案したものを使用することができる。例えば該共重合体のエマルジョン粒子を高速ミキサーやホモジナイザーなどの分散・粉碎器で直径 $3\mu\text{m}$ 以下、好ましくは直径 $1\mu\text{m}$ 以下、最も好ましくは直径 $0.5\mu\text{m}$ 以下のエマルジョン粒子となし、この
10 エマルジョン粒子が(C)成分の中に 0.5 重量%以上存在するように調製した(C)成分を好ましく使用することができる。また、粒径が $1.0\mu\text{m}$ 以下の上記共重合体のエマルジョン粒子が、エマルジョン粒子全体の 50 重量%以上、特に 75 重量%以上占めることが好ましく、そしてエマルジョン粒子の全体を占めることが最も好ましい。

15 (C)成分に含まれる象牙質細管径よりも小さい粒子径を有するエマルジョン粒子は、(B)成分であるカルシウム化合物、例えば塩化カルシウムを(C)成分中に添加したときに、該カルシウム化合物と反応して象牙質細管径よりも大きな径を有する凝集体を形成し得る。

20 上記カルシウム化合物を、エマルジョン中の不揮発性成分 100 重量部に対して $10\sim 100$ 重量部の範囲で加えると、通常、該凝集体の径は $3\mu\text{m}$ を超え、好ましくは $10\mu\text{m}$ 以上、より好ましくは $50\sim$ 数千 μm に達する。

25 このような性質を有する成分(C)を本発明の組成物に用いることにより、象牙質細管に侵入した小さい径のエマルジョン粒子は、主に象牙質細管を形成する歯周象牙質中に存在するハイドロキシアパタイトから溶出したカルシウムイオンや象牙質中に含まれる髄液中のカルシウムイオン、さらには(B)成分と反応して、大きな凝集体が多数形成される。

この形成された多数の大凝集体は、象牙質細管内の長さ方向に連続的に充填された状態(被膜)となる。このような状態が形成されることにより、該細管は封鎖される。該細管が封鎖された状態は、本発明の(A)ないし(B)成分を使用することにより速かに形成

される。またこの状態は、凝集体と象牙質の密着性が長く維持されるので、長期間保持される。

(C) 成分 100 重量部中の不揮発性成分は 0.1 ~ 60 重量部、好ましくは 0.5 ~ 40 重量部、さらに好ましくは 1 ~ 20 重量部の量割合にあるのが望ましい。

- 5 (A) 成分および (C) 成分からなる組成物の使用方法として、
- ① (A) 成分と (C) 成分を一緒に含む一つの容器に混合して保存し、塗布することによって被膜を形成して使用する方法、
- ② (A) 成分を含む組成物の入った容器 A と (C) 成分を含む組成物の入った容器 C によって保存して、それぞれの組成物を逐次的に塗布するかまたは使用直前に混合し、塗布することにより被膜を形成して使用する方法、
- 10 などを例示することができる。

- 本発明において、(A) 成分および (C) 成分のみを使用する場合には、(A) 成分と (C) 成分の合計重量 100 重量部のうち、
- 15 (A) 成分が 0.01 ~ 99 重量部の範囲、好ましくは 0.1 ~ 50 重量部、さらに好ましくは 0.5 ~ 30 重量部の範囲が望ましい。

- また、(C) 成分中にあるエマルジョン粒子である重合体が (A) および (C) 成分の合計重量 100 重量部のうち 0.1 ~ 60 重量部、
- 20 好ましくは 0.5 ~ 40 重量部、さらに好ましくは 1 ~ 20 重量部の範囲であるのが有利である。

- (A) 成分と (C) 成分を混合して使用する、例えば先に述べた使用方法①および②の使用直前に混合する場合には、混合直後に (C) 成分を著しく凝集させない範囲で (A) 成分を配合させることが好ましい。混合直後に著しく凝集させてしまうと、大凝集体が多数形成するため、エマルジョン粒子が象牙質細管内部にまで入り込めなくなり、その結果、象牙質細管封鎖率を低下させてしまう場合がある。
- 25

また、(A)、(B) および (C) 成分からなる組成物の使用方

法として、

- ① (A) ~ (C) 成分を一緒に含む一つの容器に混合して保存し、塗布することによって被膜を形成して使用する方法、
- 5 ② (A) 成分を含む組成物の入った容器 A、(B) 成分を含む組成物の入った容器 B および (C) 成分を含む組成物の入った容器 C によって保存して、それぞれの組成物を逐次的に塗布するかまたは使用直前に混合し、塗布することにより被膜を形成して使用する方法、
- ③ (A) 成分および (C) 成分を一緒に含む組成物を一つの容器 A C に、(B) 成分を含む組成物の入った容器 B によって保存し、
- 10 それぞれの組成物を逐次的に塗布するかまたは使用直前に混合し、塗布することによって被膜を形成して使用する方法、
- などを例示することができる。

- 本発明において、(A)、(B) および (C) のすべての成分を使用する場合には、(A)、(B) および (C) 成分の合計 100
- 15 重量部に対して、(C) 成分が 50 ~ 99.9 重量部、好ましくは 70 ~ 99.9 重量部、さらに好ましくは 80 ~ 99.9 重量部の範囲となるように、(A) 成分と (B) 成分の合計を調整することが好ましい。

- ここでも (A) 成分と (B) 成分の割合は、先に記載した比率で使用することができる。また、(C) 成分中にあるエマルジョン粒子である重合体が (A)、(B) および (C) 成分の合計 100 重量部のうち、0.1 ~ 60 重量部、好ましくは 0.5 ~ 40 重量部、
- 20 さらに好ましくは 1 ~ 20 重量部の範囲であるのが有利である。

- 本発明の歯科用組成物には、発明の効果を損なわない濃度範囲において凝集促進剤を添加することができる。沈殿促進剤の具体的な
- 25 例として、塩酸、硝酸などの無機酸；鉄、銅、亜鉛、ストロンチウム、銀、スズなどの塩化物および酸化物；蟻酸、酢酸、乳酸、クエン酸、イタコン酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、タンニン酸、トルエンスルホン酸、アジピン酸、酒石酸、アスコルビン酸、有機

酸およびその金属塩；さらにはE D T Aなどが挙げられる。また、必要に応じてフッ化ナトリウムやフッ化カリウムなどのフッ化物を使用することもできる。

本発明者らのさらなる研究によれば、本発明の（A）、（B）および／または（C）成分からなる組成物によって象牙質表面上に形成された被膜の耐久性は、エマルジョンの分散媒に含まれている金属イオンの濃度によって影響を受け、金属イオン濃度が高いほど被膜の耐久性は低下することが明らかになった。そのため、エマルジョンの分散媒中の金属イオンと被膜の耐久性を検討したところ、エマルジョンを精製し、金属イオン濃度を好ましくは1000ppm以下、より好ましくは800ppm以下、最も好ましくは500ppm以下にすることによって良好な被膜の耐久性が得られることが判明した。

金属イオン濃度を上記のように低濃度にする方法として、加水限外濾過法および透析法を用いることができる。なかでも、加水限界濾過法が好ましい方法である。

加水限外濾過法は膜濾過や膜分離手法のひとつとして食料品、医薬をはじめ工業的にも使用されている。限外濾過装置および膜は、編集幹事・清水博、監修・中垣正幸、「膜処理技術大系」（フジテクノシステム出版）において記載されている。

本発明においては、上記の書物記載の装置を使用することができ、月刊フードケミカル'90 12月号、日笠勝著「平膜型UF装置の最近の応用」に記載のUF装置および膜を使用することも出来る。さらに具体的には、例えば、ローヌ・プーラン製PCカセットシステムを使用することができる。また、カセット状になった膜の素材としては、ポリアクリロニトリル共重合体、ポリフッ化ビニリデン、スルホン化ポリスルホンおよびポリエーテルスルホンなどを挙げる
25 ことができ、特にスルホン化ポリスルホンが好ましく使用できる。

本発明において、エマルジョンの分散媒中の金属イオン濃度を減

少するために使用できる水として、通常の蒸留水、脱イオン水、精製水などを挙げることができる。さらに、例えば水の電気分解などによって得られる強酸化水や強酸性水などと呼ばれる水も使用することができる。上記の水は、含有する金属イオン濃度が、好ましくは100ppm以下、より好ましくは10ppm以下、最も好ましくは1ppm以下であることが望ましい。

さらに、本発明においては、口腔内で使用される組成物であることを考慮して、日本薬局法の基準に適合した水および食品添加物として認可された水など医療、医薬および食品などの基準に適合した水を使用することが好ましい。

本発明の(C)成分は、分散媒中の金属イオン濃度を1000ppm以下にすることによって良好な被膜の耐久性が得られる効果の他に、驚くべきことには、微生物の繁殖を抑制できることを新たに見いだした。(C)成分の分散媒中の金属イオン濃度を1000ppm以下にすることによって、カビの発生が認められなくなり、さらにカビを混入させても生育しないことが明らかになった。このようなカビなどの微生物の発生および繁殖は、衛生的でないばかりでなく、悪臭の発生やエマルジョン粒子の凝集によってエマルジョンが破壊されやすいので好ましくない。

エマルジョン中の微生物の発生を防ぐために、防腐剤成分(D)を使用することができる。ここで、防腐剤は防ばい剤を含む概念である。

使用しうる防腐剤としては、工業的に使用しうる一般的な防腐剤を挙げることができる。しかしながら、本発明の目的に好適な防腐剤としては、人体に対して毒性が低く、衛生的なものであり、エマルジョン粒子を短期的、長期的に著しく凝集させずに知覚過敏抑制効果を損なわないものを選択すべきである。エマルジョン粒子の凝集性は防腐剤の化学構造や使用量によって強く影響を受ける。一方、防腐剤の防腐効果はエマルジョンを構成する重合体の成分や組成、

エマルジョン中の種々のカチオンやアニオンなどの溶解成分の濃度およびエマルジョンのpHなどによって強く影響を受ける。従って、人体に対する毒性・衛生、エマルジョン粒子が凝集しないことおよび防腐効果の3要素を満たす組合せを選定する。

- 5 本発明の歯科用組成物に好適に使用しうる防腐剤(D)成分として、具体的にはエタノール、n-プロパノール、イソプロパノールなどの脂肪族アルコール類；クロロブタノールや2-ブロモ-2-ニトロ-プロパノール-1,3-ジオール(以下、プロノポールと略記する)などのハロゲン化脂肪族アルコール類；2,4-ジクロロベンジルアルコール、2-フェノキシエタノール、フェノキシプロパノール、フェニルエチルアルコール、3-(4-クロロフェノキシ)-1,2-プロパンジオールなどの芳香族アルコール；5-ブロモ-5-ニトロ-1,3-ジオキサン、ホルムアルデヒド、パラホルムアルデヒド、グルタルアルデヒドなどのアルデヒド類およびヘキサメチレンテトラミン、モノメチロールジメチルヒダントイン、ジメチロールメチルヒダントインなどの酸性条件下でアルデヒド類を生成させうるアルデヒド徐放剤類；クロロアセトアミドなどのアミド類；N,N'-メチレン-ビス(N'-(1-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)ウレア、N-(ヒドロキシメチル)-N-(1,3-ジヒドロキシメチル-2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)-N'-(ヒドロキシメチル)ウレアなどのウレア類；亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウムなどの無機亜硫酸塩類、重亜硫酸塩類およびピロ亜硫酸塩類；ホウ酸などの無機酸類；ギ酸、プロピオン酸、10-ウンデセン酸、ソルビン酸、安息香酸、サリチル酸、2-アセチル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4-ヘキサン酸 δ ラクトンなどの有機酸化合物類；2,6-ジアセチル-7,9-ジヒドロキシ-8,9b-ジメチル-1,3-(2H,9bH)-ジベンゾフランジオンなど

- の抗生物質類；p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、p-ヒドロキシ安息香酸n-プロピルならびにイソプロピル、p-ヒドロキシ安息香酸n-ブチルまたはイソブチルまたはt-ブチル、p-ヒドロキシ安息香酸ベンジルなどのp-ヒドロキシ安息香酸エステル化合物類；4-クロル-3-メチルフェノール、4-クロル-3,5-キシレノール、3,4,5,6-テトラブロモ-o-クレゾール、2,4-ジクロロ-3,5-キシレノール、2-ベンジル-4-クロロフェノール、2,2'-メチレンビス-(4-クロロフェノール)、3,3'-ジブロモ-5,5'-ジクロロ-2,2'-ジヒドロキシジフェニルメタン、2,2'-メチレンビス(3,4,6-トリクロロフェノール)などのハロゲン化フェノール化合物類；4-クロル-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フェノール、1-メチル-2-ヒドロキシ-4-イソプロピルベンゼン、2-フェニルフェノール、4-イソプロピル-3-メチルフェノールなどのフェノール化合物類；2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテルなどのジフェニルエーテル化合物類；3,4,4'-トリクロロカルバニリド、4,4'-ジクロロ-3-(3-フルオロメチル)カルバニリドなどのカルバニリド化合物類；4,4'-ジアミジノ- α,ω ジフェノキシプロパンイセチオネート、4,4'-(トリメチレンジオキサン)-ビス-(3-プロモベンザミジン)ジイセチオネート(以下、ジプロモプロパミジンと略記する)、1,6-ジ(4-アミジノフェノキシ)-n-ヘキサン(以下、ヘキサミジンイセチオネートと略記する)などのベンザミジン化合物類；ピリジン-1-オキサイド-2-チオール-ナトリウム塩、ジnkビス-(2-ピリジンチオール-1-オキサイド)ビス-(2-ピリジルチオ)ジnk-1,1'-ジオキサイド(ジnkピリジオン)などの環状チオヒドロキサム酸類またはその塩類；5-アミノ-1,3-ビス(2-エチルヘキシル)-5-メチルヘキサヒドロピリミジン(ヘイセチジン)、トリス-ヒド

ロキシエチルヘキサヒドロトリアジンなどのN-アセタール化合物類；N-(トリクロロメチルチオ)-4-シクロヘキサン-1,2-ジカルボキシミド(カプタン)などのフタルイミド誘導体類；6-アセトキシ-2,4-ジメチル-m-ジオキサン(ジメトキサン)などのo-アセタール化合物類；4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリジン(オキサジンA)などのオキサゾリジン化合物類；8-ヒドロキシキノリンなどのキノリン化合物類；ビス(p-クロロフェニルジグアナイド)ヘキサン、ポリヘキサメチレンビグアナイド塩酸塩などの陽イオン性物質類；アルキルトリメチルアンモニウムブロマイド、N-ドデシル-N,N-ジメチルベンジルアンモニウム、N,N-ジメチル-N-(2-(2-(4-(1,1,3,4-テトラメチルブチル)フェノキシ)エトキシ)エチル)ベンゼンメタンアンモニウムクロライドなどの4級塩化合物類；エチルマーキュリーチオサリシレート、酢酸フェニル水銀などの有機水銀化合物類；よう素酸ナトリウムなどのよう素化合物類；グリセリルモノラウレート類；1-ヒドロキシ-4-メチル-6-(2,4,4-トリメチルペンチル)-2-(1H)ピリドンエタノールアミン塩などのピリドン誘導体類などを挙げることができる。これらの防腐剤は使用するエマルジョンの著しい凝集または象牙質細管封鎖性を阻害しないものを選択使用することが好ましい。

(メタ)アクリル酸アルキルエステルとスチレンスルホン酸の共重合体からなるエマルジョンと好適に組合せる防腐剤としては、2-フェノキシエタノール、安息香酸およびフェネチルアルコールを挙げることができる。これらの防腐剤・防ばい剤についての毒性については、安息香酸が香粧品用に最終的に認可されており、2-フェニルアルコールおよびフェネチルアルコールは、香粧品用に暫定的に認可を受けている化合物である(香粧品・医薬品、防腐殺菌剤の科学、ジョン・J・カバラ層、フレグランスジャーナル社を参照のこと)。

防腐剤成分 (D) は、使用する化合物とエマルジョンによって使用量が異なるが、(C) 成分および (D) 成分の合計量 100 重量部に対して 0.01 ~ 50 重量部、好ましくは 0.01 ~ 20 重量部、最も好ましくは 0.01 ~ 10 重量部用いられる。

5 実施例

以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

(知覚過敏象牙質モデルの作製)

- 10 抜去して冷凍保存した牛歯前歯を使用直前に解凍し、低速回転式ダイヤモンドカッター (ISOMET、BUHLER) にて注水下で、約 10 × 10 × 2 mm の象牙質板を切り出した。象牙質表面の片面をハミガキ清掃剤 (ホワイトサンスター F、サンスター) のついたハブラシ (GUM、バトラー) を用いて注水下約 20 ~ 30 g / cm² の力で約 2 ~ 3 分間ブラッシングした。十分に水洗して、さらに水中で超音波を 10 分間かけることによって洗浄し、ブラッシングした表面を知覚過敏象牙質モデルとした。その後、以下の実験に使用するまでの間水中で保管した。ただし、調製した知覚過敏象牙質モデルは 24 時間以内に使用した。

(知覚過敏抑制効果の評価方法)

- 20 水中から取り出した知覚過敏象牙質モデル表面からエアブローによって見かけ上の水分を取り除き乾燥した。1ヶのスポンジ球 (スーパーボンド C & B 附属スポンジ、サイズ S) をピンセットで挟んで、本発明の歯科用組成物を十分に浸したスポンジにて知覚過敏象牙質モデル表面に塗布して 20 秒間静置、さらに液が飛散しないようにエアブローによって乾燥することによって、象牙質知覚過敏抑制のための被膜を形成した。

被膜形成した知覚過敏象牙質モデルは、下記条件 (i)、(ii)

:

(i) 水中において超音波を 5 分間かける、

- (ii) ハブラシを用いて注水下100gの荷重で1000回ブラッシングし水洗する、
 を行った後、象牙質細管の封鎖状態を1000倍に拡大した走査型電子顕微鏡（SEM）写真にて観察した。象牙質細管の封鎖状態は、
 5 次式の象牙質細管の封鎖率によって評価した。

（封鎖している象牙質細管）

$$\text{象牙質細管封鎖率（\%）} = \frac{\text{封鎖している象牙質細管}}{\text{確認できる全てに象牙質細管}} \times 100$$

10

- 吉山らはJ.dDent.Res.68(11),1498-1502,November,1989において、象牙質細管の開口率を算出しており、象牙質知覚過敏症の象牙質細管は約75%開口しており、知覚過敏症状のない象牙質の象牙質細管は約25%しか開口していないことを報告している。該報告をも
 15 とに評価すると、本発明における象牙質細管封鎖率が約75%以上の場合には象牙質知覚過敏症を十分に抑制しており、約25%以下の場合には抑制できていないと評価できる。

（水性高分子エマルジョン合成実施例）

- 蒸留水50mlを60℃に昇温し、窒素ガスを1時間バブリング
 20 した。窒素雰囲気下、メチルメタクリレート（MMA）2.0g、スチレンスルホン酸ソーダ（SSNa）0.54g、過硫酸カリウム30mg、亜硫酸水素ナトリウム10mgを添加し、2.5時間60℃で激しく攪拌した。MMA1.0g、過硫酸カリウム15mg、亜硫酸水素ナトリウム7mgを30分間隔で4回添加した後、さらに1
 25 9.5時間激しく攪拌した。室温に冷却後、濃塩酸0.19mlを加えて2時間攪拌し、透析チューブに入れて蒸留水を5日間毎日交換しながら透析を繰り返した。このチューブを常温、常圧下、乾燥して、固形分10.9重量%のエマルジョンを得た。元素分析からこの重合体のMMAユニットの含量は96.9モル%であった。得られた

重合体を分子量既知のポリメタクリル酸メチルを標準試料としてGPCを用いて分析したところ数平均分子量 (M_n) は 1.0×10^6 であった。透過型顕微鏡観察より、この乳化重合体エマルジョン粒子は直径 $0.1 \sim 0.5 \mu\text{m}$ であり、レーザ回折/散乱式粒度分布測定装置 (LA-910、ホリバ) により全ての高分子重合体が $1 \mu\text{m}$ 以下であることが確認された。以下、このエマルジョンをMSEと略記する。

上記エマルジョンMSEを蒸留水で希釈して、不揮発性成分5重量%のエマルジョンMSEに、カルシウム化合物としての塩化カルシウムを1重量%溶解する水溶液を等重量添加し、攪拌した後、粒度分布測定装置LA-910にて同様に粒径を測定した。エマルジョンMSEに存在していた重合体エマルジョン粒子は、凝集しており、その粒径は $0.1 \sim 700 \mu\text{m}$ の広範囲に分布し、約 0.3 および約 $40 \mu\text{m}$ にピークを有していた。

15 実施例 1

本発明の歯科用組成物として、30重量%の硫酸アンモニウム水溶液を使用した。その結果、(i)の条件では90%の象牙質細管封鎖率が得られ、(ii)の条件では約80%であった。

実施例 2

20 本発明の歯科用組成物として、A液：10重量%の硫酸アンモニウム水溶液、B液：1重量%の塩化カルシウム水溶液を使用直前に 0.05 g ずつ混合し、液混合から30秒以内の組成物を使用した。その結果、(i)の条件では100%の象牙質細管封鎖率が得られ、(ii)の条件では約95%であった。

25 実施例 3

本発明の歯科用組成物として、5重量%の高分子重合体(MSE)を含む水溶液と1重量%の硫酸アンモニウム水溶液を別の容器に保存し、使用直前に 0.05 g ずつ取り出して十分に混合し、液の混合から1分以内の処置材組成物を使用した。その結果、(i)の条件

における象牙質細管封鎖率は100%、(ii)の条件においては約95%であった。

実施例4

本発明の歯科用組成物として、2.5重量%の高分子重合体(MSE)および1重量%の硫酸アンモニウムを同時に含む水溶液と0.5重量%の塩化カルシウム水溶液を別の容器に保存し、使用直前に0.05gずつ取り出して十分に混合し、液の混合から1分以内の歯科用組成物を使用した。その結果、(i)および(ii)の条件における象牙質細管封鎖率はいずれも100%であった。

10 実施例5

患部が過度のハブラシ使用によって歯牙が摩耗した状態である、主に冷水痛を誘発する象牙質知覚過敏症に悩むボランティア患者20名に対して、実施例4の歯科用組成物を適用した。象牙質表面は比較的清潔であったため、表面を緩やかなエアブローによって乾燥し、実施例4の歯科用組成物を同様の手順で適用し被膜を形成した。その結果、全患者において冷水痛は適用直後および約3カ月経過後の現在に至っても感じられていない。

実施例6

患部が歯肉後退によって露出した歯根部分であり、主に冷水痛を誘発する象牙質知覚過敏症に悩むボランティア患者10名に対して、実施例4の歯科用組成物を適用した。象牙質表面は比較的清潔であったため、表面を緩やかなエアブローによって乾燥し、実施例4の歯科用組成物を同様の手順で適用し被膜を形成した。その結果、全患者において冷水痛は適用直後および約3カ月経過後の現在に至っても感じられていない。

比較例1

実施例1において本発明の歯科用組成物を使用せずに、(i)および(ii)の条件で象牙質細管封鎖率を調べた結果、両条件ともに0%であり、全ての象牙質細管が全て開口していた。

比較例 2

実施例 2 において本発明の歯科用組成物の代わりとして、(B)成分のみ用いるものとして 30 重量%の塩化カルシウム水溶液を使用した。その結果、(i)の条件における象牙質細管封鎖率は約 10%であり、(ii)の条件における象牙質細管封鎖率は 0%であった。

比較例 3

実施例 3 において本発明の歯科用組成物の代わりとして、(C)成分のみ用いる 5 重量%の高分子重合体を含む MSE を使用した。その結果、(i)の条件における象牙質細管封鎖率は約 10%であり、(ii)の条件においては象牙質細管封鎖率は 0%でほぼ全ての象牙質細管は開口していた。

比較例 4

実施例 3 における本発明の歯科用組成物の代わりに、比較例 1 の 5 重量%の MSE 水溶液を使用した。すなわち、患部が歯肉後退によって露出した歯根部分であり、主に冷水痛を誘発する象牙質知覚過敏症に悩むボランティア患者 5 名に対して、MSE 水溶液を実施例 3 に準じて適用した。その結果、4 名の患者において冷水痛は適用直後に抑制され知覚過敏は感じなくなったものの、約 3~4 日後には象牙質知覚過敏症が再発した。1 名は適用直後にも効果が認められなかった。従って、歯根部分には十分な適用効果は得られないことが明らかになった。

実施例 7

前記エマルジョン合成例において、透析チューブの代わりに加水限外濾過装置を用いる他は、該合成例を繰返し、エマルジョンを合成した。加水限外濾過装置として限外濾過装置 PC カセットシステム (ローヌ・プーラン製) とスルホン化ポリスルホン膜の IRIS3026 を用いて加水倍率 5 倍まで精製をおこなった。ここで加水限外濾過条件は、本装置の使用条件の範囲で行うことができる。本実験は、

膜面積が 0.506 m^2 で平均操作圧 $0.5 \sim 3 \text{ kg f / cm}^2$ の範囲で加水しながら行った。以下、限外濾過装置および濾過膜は同じ物を使用し実験に供した。該エマルジョンを不揮発成分濃度 5 重量%まで蒸留水で希釈した。サンプルの一部を取り出して、エマルジ
5 ン粒子を限外濾過装置にて濾過して濾液中の金属イオン濃度を卓上型プラズマ発光分光分析装置 (SPS 7700、セイコー電子工業株式会社製) にて行った。以下の実験においても同測定装置を使用した。測定した分散媒中の金属イオンは、モノマーや重合開始剤由来のナトリウムおよびカリウムイオンが大部分を占め、その他の金
10 属はほとんど検出されなかったため、Na と K に限定して定量した。その結果、金属イオン濃度 (Na + K) は 230 ppm であった。該エマルジョンをふた付ポリ容器中に移し、約 3 ヶ月間室温暗所中で保存した。その結果、カビの発生は認められなかった。該観察に用いた容器は、容器内のに付着した微生物の影響をなくするために、
15 あらかじめエタノールにて洗浄し乾燥した物を使用した。以下、容器は同様に洗浄して実験に供した。

上記で合成した 5 重量%の重合体を含むエマルジョンと 1 重量%硫酸アンモニウム水溶液を別の容器に保存し、使用直前に 0.05 g ずつ取り出して混合し、液の混合から 1 分以内の本発明の歯科用組
20 成物を使用して、知覚過敏抑制効果の評価および耐久性評価を行った。その結果、条件 (i) および条件 (ii) の試験における象牙質細管封鎖率はいずれも 100% であり、条件 (i) において超音波を 5 分間かける代わりに 35 分間かける処理 (以下、「条件 (iii)」という) による試験においては約 20% であった。

25 条件 (ii) では、象牙質表面に形成した被膜の歯ブラシ磨耗耐久性と細管封鎖性を調べることができる。しかし、歯ブラシの毛先の直径が通常 $100 \sim 400 \mu\text{m}$ であるので、細管内部に形成された被膜の封鎖耐久性を評価できない。そこで、実際には超音波が照射されることがないけれども、細管内部の封鎖耐久性を評価する目安

として、超音波を35分照射する試験（条件（iii））を行った。
カビ発生実験および防腐剤の適正実験

実験No.1

エマルジョン合成実施例に準じて新たに合成し透析チューブにて
5 精製したエマルジョンを、不揮発成分濃度5重量%まで蒸留水で希
積した。サンプルの一部を取り出して、エマルジョン粒子を実施例
4に準じて濾液の金属イオン濃度を測定した。その結果、金属イオ
ン濃度（Na+K）は1200ppmであった。該エマルジョンを
ふた付ポリ容器中に移し、約3ヶ月間室温暗所中で保存した。エマ
10 ルジョン中には0.1～3mm程度の黒色のカビが多数発生していた。

実験No.2

実験No.1の精製直後の5重量%の重合体を含むエマルジョンと
1重量%の硫酸アンモニウム水溶液を別の容器に保存し、使用直前
に0.05gずつ取り出して混合し、液の混合から1分以内の本発明
15 の歯科用組成物を使用して、知覚過敏抑制効果の評価および耐久性
評価を行った。その結果、条件（i）および条件（ii）の試験にお
ける象牙質細管封鎖率はいずれも約100%であったが、条件（ii
i）の試験においては0%であった。

実験No.3

20 エマルジョン合成実施例に準じて新たに合成し透析チューブにて
精製したエマルジョンを、不揮発成分濃度5重量%まで蒸留水で希
積した。サンプルの一部を取り出して、エマルジョン粒子を実施例
7に準じて濾液の金属イオン濃度を測定した。その結果、金属イオ
ン濃度（Na+K）は300ppmであった。該エマルジョンをふ
25 た付ポリ容器中に移し、約3ヶ月間室温暗所中で保存した。エマル
ジョン中には0.1～3mm程度の黒色のカビが数個発生していた。

実験No.4

エマルジョン合成実施例に準じて合成し、加水限外濾過装置を用
いて加水倍率0.3倍で精製をおこなった。該エマルジョンを不揮発

成分濃度 5 重量%まで蒸留水で希釈した。サンプルの一部を取り出して、エマルジョン粒子を実施例 7 に準じて濾液の金属イオン濃度を測定した。その結果、金属イオン濃度 (Na + K) は約 1500 ppm であった。該エマルジョンをふた付ポリ容器中に移し、約 3 ヶ月間室温暗所中で保存した。その結果、カビの発生は認められなかった。しかし、知覚過敏抑制効果の評価および被膜の耐久性評価の結果、条件 (i) および条件 (ii) の試験ではいずれも約 80% であったが、条件 (iii) の試験では 0% であった。本実験と実験 No. 3 との対比によって、加水限外濾過装置を用いることによるカビ発生
5
10 15 20 25

実験 No. 5

エマルジョン合成実施例に準じて合成し、加水限外濾過装置を用いて加水倍率 2 倍で精製をおこなった。該エマルジョンを不揮発成分濃度 5 重量%まで蒸留水で希釈した。サンプルの一部を取り出して、実施例 7 に準じて濾液の金属イオン濃度を測定した。その結果、金属イオン濃度 (Na + K) は約 970 ppm であった。該エマルジョンをふた付ポリ容器中に移し、約 3 ヶ月間室温暗所中で保存した。その結果、カビの発生は認められなかった。また、知覚過敏抑制効果の評価および耐久性評価の結果、(i) および (ii) の試験ではいずれも約 90% であり、(iii) の試験でも約 20% であった。本実験と実験 No. 4 との対比によって、分散媒中の金属イオンの削減による被膜耐久性の向上が確認できた。

実験 No. 6

エマルジョン合成実施例に準じて合成し、加水限外濾過装置を用いて加水倍率 5 倍で精製をおこなった。該エマルジョンを不揮発成分濃度 5 重量%まで蒸留水で希釈した。サンプルの一部を取り出して、エマルジョン粒子を実施例 7 に準じて濾液の金属イオン濃度を測定した。その結果、金属イオン濃度 (Na + K) は約 300 ppm

mであった。該エマルジョンをポリ容器中に移し、約3ヶ月間室温暗所中で保存した。その結果、カビの発生は認められなかった。また、知覚過敏抑制効果の評価および耐久性評価の結果、条件(i)および条件(ii)の試験ではいずれも100%であり、条件(iii)の試験では約20%であった。

実験No.7

実験No.5に記載のエマルジョン(金属イオン:970ppm)をそれぞれプラスチックねじ蓋付き20cc容量の褐色ガラス瓶に10g入れ、このサンプルを各エマルジョンにつき3本ずつ作製した。さらに、実験No.1のエマルジョンに発生したカビを1~2mmサイズにして各サンプル中に入れ、サイズをノギスにて測定後、室温暗所で2ヶ月間静置してカビを生育させた。その結果、3本のサンプル中1本のエマルジョンにおけるカビのサイズが約25%大きくなっていたが、他の2本のエマルジョンにおけるカビのサイズに変化がなかった。この結果は、加水限外濾過後にカビなどの微生物が混入しても生育を抑制することができることを示唆する。

実験No.8

実験No.6に記載のエマルジョン(金属イオン:300ppm)をそれぞれプラスチックねじ蓋付き20cc容量の褐色ガラス瓶に10g入れ、このサンプルを各エマルジョン3本ずつ作製した。さらに、実験No.1のエマルジョンに発生したカビを1~2mmサイズにして各サンプル中に入れ、サイズをノギスにて測定後、室温暗所で1~2ヶ月間静置してカビを生育させた。その結果、3本のサンプル中のすべてのエマルジョンにカビのサイズに変化は認められなかった。

実験No.9

実験No.4に記載のエマルジョン(金属イオン:1500ppm)をそれぞれプラスチックねじ蓋付き20cc容量の褐色ガラス瓶に10g入れ、このサンプルを各エマルジョン3本ずつ作製した。さ

- らに、実験No.1のエマルジョンに発生したカビを1~2mmサイズにして各サンプル中に入れ、サイズをノギスにて測定後、室温暗所で1~2ヶ月間静置してカビを生育させた。その結果、3本のサンプル中のすべてのエマルジョンにカビのサイズ10~50%の拡大が認められた。この結果は、加水限外濾過後にカビなどの微生物が混入すると生育してしまい、本発明の組成物における衛生性を損なうので好ましくないことを示す。

実験No.10

- 10 実験No.4におけるエマルジョン(1500ppm)に防腐剤として3重量%の2-フェニルアルコールを添加し、実験No.7と同様にカビを加え1ヶ月間室温暗所で保管したところ、全てのサンプルにカビのサイズ拡大は認められず、さらにエマルジョンの状態にも変化がなかった。

実験No.11

- 15 実験No.4におけるエマルジョン(1500ppm)に防腐剤として0.3重量%の安息香酸を添加し、実験No.7と同様にカビを入れて1ヶ月間室温暗所で保管したところ、全てのサンプルにカビのサイズ拡大は認められず、さらにエマルジョンの状態にも変化がなかった。

20 実験No.12

- 25 実験No.4におけるエマルジョン(1500ppm)に防腐剤として2重量%のフェネチルアルコールを添加し、実験No.7と同様にカビを入れて1ヶ月間室温暗所で保管したところ、全てのサンプルにカビのサイズ拡大は認められず、さらにエマルジョンの状態にも変化がなかった。

実験No.13

実験No.4におけるエマルジョン(1500ppm)に防腐剤として0.5重量%サリチル酸を使用したところ、サリチル酸がエマルジョンには溶解しなかった。

実験 No. 14

実験 No. 4 におけるエマルジョン (1500 ppm) に防腐剤として 0.5 重量%ホルムアルデヒドを使用したところ、エマルジョンが1週間以内に凝集した。

5 実験 No. 15

実験 No. 4 におけるエマルジョン (1500 ppm) に防腐剤として 0.5 重量%グルタルアルデヒドを使用したところ、エマルジョンが1週間以内に凝集した。

実験 No. 16

- 10 実験 No. 4 におけるエマルジョン (1500 ppm) に防腐剤として 0.5 重量%ジंकビスー (2-ピリジンチオール-1-オキサイド) ビスー (2-ピリジルチオ) ジンク-1,1'-ジオキサイド (ジंकピリジオン) を使用したところ、エマルジョンが直ちに凝集した。

請求の範囲

1. (A) カルシウム化合物と反応することによって水不溶性ないし水難溶性の沈殿を生じ得る低分子化合物、を含有することを特徴とする象牙質知覚過敏症用歯科用組成物。
5
2. (A) カルシウム化合物と反応することによって水不溶性ないし水難溶性の沈殿を生じる低分子化合物、および
(B) カルシウム化合物、および/または
(C) 象牙質細管径よりも小さい粒子径を有し、カルシウム化合物
10 と反応して象牙質細管径よりも大きな凝集体を形成する重合体粒子をエマルジョン粒子として含有する水性エマルジョン、を含有することを特徴とする象牙質知覚過敏症用歯科用組成物。
3. 上記水性エマルジョン (C) は、分散媒中の金属イオン濃度が 1000 ppm 以下とされたものである請求項 2 の歯科用組成物。
15
4. 上記水性エマルジョン (C) は、加水限外濾過により精製されて分散媒中の金属イオン濃度が 1000 ppm 以下とされたものである請求項 2 の歯科用組成物。
5. (A)、(B) および (C) 成分の合計 100 重量部のうち、
(A) 成分が 0.01 ~ 99.99 重量部の範囲、(B) 成分が 0 ~
20 99.99 重量部の範囲、(C) 成分が 0 ~ 99.99 重量部を占める請求項 2 に記載の歯科用組成物。
6. (A) 成分が硫酸アルカリ金属化合物および硫酸アンモニウム化合物よりなる群から選択される少なくとも 1 種の水溶性硫酸塩である請求項 1 または 2 に記載の歯科用組成物。
- 25 7. (A) 成分の濃度が 1.0 重量% ~ 飽和濃度までの範囲にあって、水溶液もしくは水性溶液の形態にある請求項 1 または 2 に記載の歯科用組成物。
8. (B) 成分が塩化カルシウムである請求項 2 に記載の歯科用組成物。

9. (B) 成分が塩化カルシウムであり、その濃度が0.01重量%～飽和濃度までの範囲にあって、有機溶媒を含んでいてもよい水溶液または水性溶液の形態にある請求項2に記載の歯科用組成物。
10. (C) 成分を含む歯科用組成物100重量部中において、
- 5 (C) 成分中の重合体が固形物換算で0.1～60重量部の範囲で含有される請求項2に記載の歯科用組成物。
11. (C) 成分中の重合体エマルジョン粒子が粒径3 μ m以下の粒子を含有する請求項2に記載の歯科用組成物。
12. (C) 成分中の重合体がカルボキシ基、少なくとも1個の水酸基がリン原子に結合している基およびスルホン酸基よりなる群
- 10 から選択される少なくとも1種の、カルシウム化合物と反応し得る官能基を有する請求項2に記載の歯科用組成物。
13. (C) 成分が、(メタ)アクリル酸アルキルエステルとスチレンスルホン酸を含む共重合体のエマルジョンである請求項2に記
- 15 載の歯科用組成物。
14. (D) 無機および有機の防腐剤、から選択される少なくとも1種の防腐剤を含有する請求項1または2に記載の歯科用組成物。

補正書の請求の範囲

[1996年4月29日(29.04.96)国際事務局受理:出願当初の請求の範囲1-14は補正された請求の範囲1-13に置き換えられた。(2頁)]

1. (A) カルシウム化合物と反応することによって水不溶性ないし水難溶性の沈殿を生じる低分子化合物、
(B) カルシウム化合物、および
(C) 象牙質細管径よりも小さい粒子径を有し、カルシウム化合物と反応して象牙質細管径よりも大きな凝集体を形成する重合体粒子をエマルジョン粒子として含有する水性エマルジョン、
を含有することを特徴とする象牙質知覚過敏症用歯科用組成物。
2. 上記水性エマルジョン(C)は、分散媒中の金属イオン濃度が1000ppm以下とされたものである請求項1の歯科用組成物。
3. 上記水性エマルジョン(C)は、加水限外濾過により精製されて分散媒中の金属イオン濃度が1000ppm以下とされたものである請求項1の歯科用組成物。
4. (A)、(B)および(C)成分の合計100重量部のうち、
(A)成分が0.01~99.99重量部の範囲、(B)成分が0~99.99重量部の範囲、(C)成分が0~99.99重量部を占める請求項1に記載の歯科用組成物。
5. (A)成分が硫酸アルカリ金属化合物および硫酸アンモニウム化合物よりなる群から選択される少なくとも1種の水溶性硫酸塩である請求項1に記載の歯科用組成物。
6. (A)成分の濃度が1.0重量%~飽和濃度までの範囲にあって、水溶液もしくは水性溶液の形態にある請求項1に記載の歯科用組成物。
7. (B)成分が塩化カルシウムである請求項1に記載の歯科用組成物。
8. (B)成分が塩化カルシウムであり、その濃度が0.01重量%~飽和濃度までの範囲にあって、有機溶媒を含んでいてもよい水溶液または水性溶液の形態にある請求項1に記載の歯科用組成物。

9. (C) 成分を含む歯科用組成物 100 重量部中において、(C) 成分中の重合体が固形物換算で 0.1 ~ 60 重量部の範囲で含有される請求項 1 に記載の歯科用組成物。

10. (C) 成分中の重合体エマルジョン粒子が粒径 3 μ m 以下の粒子を含有する請求項 1 に記載の歯科用組成物。

11. (C) 成分中の重合体がカルボキシル基、少なくとも 1 個の水酸基がリン原子に結合している基およびスルホン酸基よりなる群から選択される少なくとも 1 種の、カルシウム化合物と反応し得る官能基を有する請求項 1 に記載の歯科用組成物。

12. (C) 成分が、(メタ) アクリル酸アルキルエステルとスチレンスルホン酸を含む共重合体のエマルジョンである請求項 1 に記載の歯科用組成物。

13. (D) 無機および有機の防腐剤、から選択される少なくとも 1 種の防腐剤を含有する請求項 1 に記載の歯科用組成物。

条約19条に基づく説明書

請求の範囲第1項は訂正前の同第2項に相当する。

ただし請求の範囲第1項は（B）成分および（C）成分と一緒に含有する組成物のみで訂正された。

請求の範囲第2項～第13項はそれぞれ訂正前の同第3項～第14項に相当する。

訂正前の請求の範囲第1項は削除された。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K6/00, A61K6/02, A61K33/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K6/00-097, A61K33/00-42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 4538990, A (Medical College of Ga. Research Institute, Inco.), September 3, 1985 (03. 09. 85) (Family: none)	1, 7, 14
X	JP, 48-79489, A (Dantoria S.A.), January 14, 1972 (14. 01. 72) (Family: none)	1, 7, 14
X	JP, 5-105611, A (Mitsui Petrochemical Co., Ltd.), April 27, 1993 (27. 04. 93) (Family: none)	1, 2, 5-9, 14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
February 14, 1996 (14. 02. 96)

Date of mailing of the international search report
March 5, 1996 (05. 03. 96)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl⁶ A61K6/00, A61K6/02, A61K33/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl⁶ A61K6/00-097, A61K33/00-42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 4538990, A (Medical College of Ga. Research Institute, Inco.), 3. 9月. 1985 (03. 09. 85) (ファミリーなし)	1, 7, 14
X	JP, 48-79489, A (ダントリア・ソシエテ・アノニム), 14. 1月. 1972 (14. 01. 72) (ファミリーなし)	1, 7, 14
X	JP, 5-105611, A (三井石油化学株式会社), 27. 4月. 1993 (27. 04. 93) (ファミリーなし)	1, 2, 5-9, 14

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 02. 96

国際調査報告の発送日

05.03.96

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森田 ひとみ

4 C 7 4 2 1

電話番号 03-3581-1101 内線

3 4 5 2