

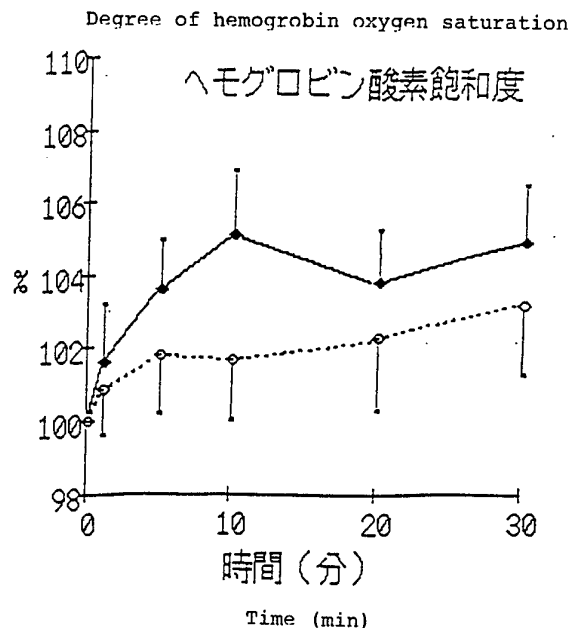
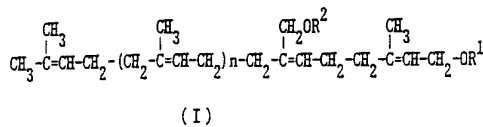


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 A61K 31/045, 31/08, 31/22 A61K 31/23, 31/235</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 94/01097  (43) 国際公開日 1994年1月20日 (20.01.1994)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00884 (22) 国際出願日 1993年6月29日(29. 06. 93)  (30) 優先権データ 特願平4/174100 1992年7月1日(01. 07. 92) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 栗石 聡 (SHIZUKUISHI, Satoshi)[JP/JP] 〒560 大阪府豊中市東豊中町2丁目13番2-502号 Osaka, (JP) 寺本深充 (TERAMOTO, Kiyomi)[JP/JP] 〒140 東京都中央区銀座2-7-12 三共株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), CZ, DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), NO, NZ, PT (欧州特許), RU, SE (欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : COMPOSITION FOR BUCCAL APPLICATION CONTAINING POLYPRENYL DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 ポリプレニル誘導体を有効成分とする口腔用組成物



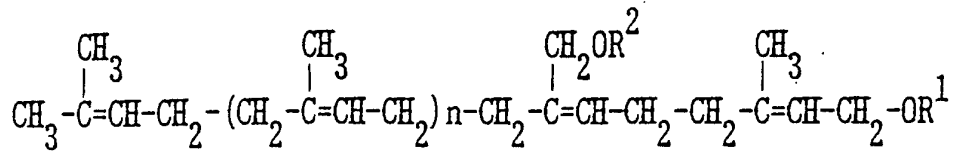
(57) Abstract

A composition for buccal application containing a polyprenyl derivative represented by general formula (I) as the active ingredient, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may be the same or different from each other and each represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> aliphatic acyl, C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> aromatic acyl or C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> araliphatic acyl, and n represents 0 to 2. This composition serves to increase the degree of hemoglobin oxygen saturation of the gingiva and decrease the amount of deoxyhemoglobin and is useful for preventing or treating periodontal diseases.

(57) 要約

[構成]

一般式



(I)

[式中、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は、同一または異なって、水素原子、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>脂肪族アシル基、C<sub>7</sub> - C<sub>11</sub>芳香族アシル基またはC<sub>8</sub> - C<sub>12</sub>芳香脂肪族アシル基を示し、nは、0乃至2を示す。]

を有するポリプレニル誘導体を有効成分とする口腔用組成物。

[効果]

ポリプレニル誘導体を有効成分とする口腔用組成物は、歯肉のヘモグロビン酸素飽和度を上昇させるとともに、デオキシヘモグロビン量を減少させ、歯周病の予防、治療剤として有用である。

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のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェッコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TD	チャド
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		

## 明細書

ポリプレニル誘導体を有効成分とする口腔用組成物

## [技術分野]

本発明は、歯周病の予防、治療効果を有する、ポリプレニル誘導体を有効成分とする口腔用組成物に関する。

## [技術背景]

現在でも、歯周病は歯科領域における大きな疾患の一つであり、その予防、治療は口腔衛生上、重要な問題である。

歯周病の予防、治療を目的として、アプロチン、ロイペプチン、アミラーゼ、トラネキサム酸等を配合させた口腔用組成物が知られているが（例えば、特開昭56-122307号公報、特開昭58-194806号公報、特開昭59-152309号公報、特開昭59-152310号公報等）、必ずしも完全に満足されるものでなく、よりすぐれた歯周病の予防、治療効果を有する口腔用組成物の開発が望まれている。

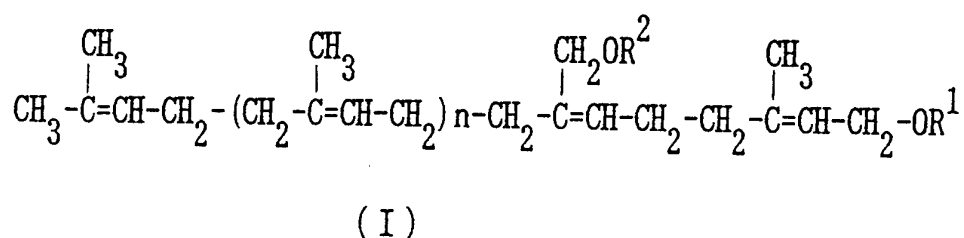
## [発明の開示]

本発明者等は、長年に亘り、一連のポリプレニル誘導体の歯科領域における薬理作用を検討した結果、特定のポリプレニル誘導体が歯肉のヘモグロビン酸素飽和度を上昇させるとともに、デオキシヘモグロビン量を減少させ、さらに、毒性も少ないため、歯周病の予防、治療効果を有する口腔用組成物として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。なお、本発明のポリプレニル誘導体は、抗潰瘍作用を有することが知られているが（例えば、特開昭52-62213号公報等）、歯科領域における薬理作用はまったく知られていな

い。

(発明の構成)

本発明の有効成分であるポリプレニル誘導体は、一般式



を有する。

上記式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、同一または異なって、水素原子、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> 脂肪族アシル基、C<sub>7</sub> - C<sub>11</sub> 芳香族アシル基または C<sub>8</sub> - C<sub>12</sub> 芳香脂肪族アシル基を示し、n は、0 乃至 2 を示す。

C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル基であり得、好適には、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル基であり、特に好適には、メチル基である。

C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> 脂肪族アシル基は、二重結合を有してもよく、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、イソバレリル、カプロイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ラウロイル、アクリロイル、メタアクリロイル、クロトノイル、3-ブテノイル基であり得、好適には、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> 脂肪族アシル基であり、特に好適には、アセチル基である。

C<sub>7</sub> - C<sub>11</sub> 芳香族アシル基は、例えば、ベンゾイル、ナフトイル基であり得、好適には、ベンゾイル基である。また、芳香環上には、置換基を有してもよく、それらは、例えば、前述した C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロ

ポキシ、イソプロポキシ、ブトキシのような $C_1 - C_4$  アルコキシ基または弗素、塩素、臭素、沃素のようなハロゲン原子であり得、好適には、メチル、メトキシ、弗素、塩素である。

$C_8 - C_{12}$  芳香脂肪族アシル基は、二重結合を有してもよく、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル、フェニルバレリル、ナフチルアセチル、シンナモイル基であり得、好適には、フェニルアセチル、シンナモイル基であり、特に好適には、シンナモイル基である。また、芳香環上には、置換基を有してもよく、それらは、前述した芳香族アシル基のものと同様である。

また化合物 (I) において、二重結合に基づく幾何異性体が存在するが、本発明の有効成分はこれらの異性体を包含する。

前記一般式 (I) を有する化合物において、好適には、

1)  $R^1$  および  $R^2$  が、同一であって、水素原子、メチル基、 $C_2 - C_{12}$  脂肪族アシル基、ベンゾイル基またはシンナモイル基である化合物、

2)  $R^1$  および  $R^2$  が、同一であって、水素原子または  $C_2 - C_6$  脂肪族アシル基である化合物、

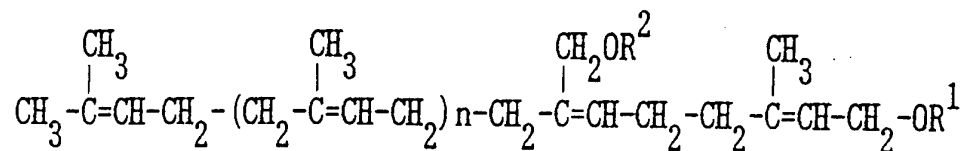
3)  $R^1$  および  $R^2$  が、同一であって、水素原子またはアセチル基である化合物、

4)  $R^1$  および  $R^2$  が、水素原子である化合物、

5)  $n$  が 1 である化合物

をあげることができる。

一般式 (I) における好適な化合物を、次の表 1 に具体的に例示することができる。



(I)

[表 1]

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n
1	H	H	0
2	Me	Me	0
3	MeCO	MeCO	0
4	EtCO	EtCO	0
5	PrCO	PrCO	0
6	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> CO	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> CO	0
7	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO	0
8	CH <sub>2</sub> =CHCO	CH <sub>2</sub> =CHCO	0
9	CH(Me)=CHCO	CH(Me)=CHCO	0
10	PhCO	PhCO	0
11	PhCH=CHCO	PhCH=CHCO	0
12	H	H	1
13	Me	Me	1
14	Et	Et	1

15	MeCO	MeCO	1
16	H	MeCO	1
17	EtCO	EtCO	1
18	PrCO	PrCO	1
19	i-PrCO	i-PrCO	1
20	BuCO	BuCO	1
21	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> CO	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> CO	1
22	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO	1
23	CH <sub>2</sub> =CHCO	CH <sub>2</sub> =CHCO	1
24	CH <sub>2</sub> =C (Me) CO	CH <sub>2</sub> =C (Me) CO	1
25	CH (Me) =CHCO	CH (Me) =CHCO	1
26	PhCO	PhCO	1
27	4-Me-PhCO	4-Me-PhCO	1
28	PhCH=CHCO	PhCH=CHCO	1
29	H	H	2
30	Me	Me	2
31	MeCO	MeCO	2
32	EtCO	EtCO	2
33	PrCO	PrCO	2
34	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> CO	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> CO	2
35	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO	2
36	CH <sub>2</sub> =CHCO	CH <sub>2</sub> =CHCO	2
37	CH (Me) =CHCO	CH (Me) =CHCO	2
38	PhCO	PhCO	2
39	PhCH=CHCO	PhCH=CHCO	2

---

上記表において、略号は以下の基を示す。

Bu . . . . ブチル

Et . . . . エチル

Me . . . . メチル

Ph . . . . フェニル

Pr . . . . プロピル

i-Pr . . . . イソプロピル

また、上記表において、好適には、

化合物番号 1、3、6、7、9、10、11、12、13、15、17、21、22、23、25、26、28、29、31、34、35、37、38 および 39 の化合物をあげることができ、

さらに好適には、

化合物番号 1、3、12、13、15、21、22、25、26、28、29 および 31 の化合物をあげることができ、

さらにより好適には、

化合物番号 12、13、15、21、22、25、26 および 28 の化合物をあげることができ、

特に好適には、

化合物番号 12 および 15 の化合物をあげることができる。

本発明の有効成分である一般式 (I) を有するポリプレニル誘導体は、公知化合物であるか公知の方法によって容易に製造できる (例えば、特開昭 52-62213 号公報等)。

(発明の効果)

本発明のポリプレニル誘導体を有効成分とする口腔用組成物は、歯肉のヘモグロビン酸素飽和度を上昇させるとともに、デオキシヘモグロビン量を減少させ、さらに、毒性も少ないため、歯周病の予防、治療剤としてきわめて有用である。

## [産業上の利用可能性]

化合物 (I) を歯周病の予防、治療剤として使用する場合、それ自体を適宜、研磨剤 (例えば、第二リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、シリカ、シリカアルミナ、酸化アルミニウム、水酸化アルミニウム、レジン等)、粘結剤 (例えば、カルボキシメチルセルローズ、ヒドロキシエチルセルローズ、カラゲナン、アラビアゴム、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、ベントナイト等)、湿潤剤 (例えば、ポリエチレングリコール、ソルビトール、グリセリン、プロピレングリコール等)、発泡剤 (例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ラウリルスルホ酢酸ナトリウム、蔗糖ステアリン酸エステル、アシルサルコシンナトリウム等)、香料 (例えば、ペパーミント、スペアミント、1-メントール、オイゲノール、アネトール等)、甘味剤 (例えば、サッカリンナトリウム、ステビオサイド、グリチルリチン、p-メトキシ桂皮アルデヒド等)、ポリアクリル酸ナトリウム、エタノール、白色ワセリン、ガムベース、トウモロコシ油、防腐剤、水等と混合し、常法に従って製剤化し、練歯磨、粉歯磨、水歯磨のような歯磨剤、パスタ剤、塗布剤、うがい剤、トローチ、チューインガム等 (好適には、歯磨剤、塗布剤) の口腔用組成物の形態で用いられる。さらに、必要に応じて、塩化リゾチーム、デキストラナーゼ、溶菌酵素、ムタナーゼ、クロルヘキシジン、ソルビン酸、アレキシジン、ヒノキチオール、セチルピリジウムクロリド、アルキルグリシン、アルキルジアミノエチルグリシン塩、アラントイン、アミノカプロン酸、トラネキサム酸、アズレン、ビタミンE、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化ナトリウム、フッ化第一錫、水溶性第一もしくは第二リン酸塩、第四級アンモニウム塩、塩化ナトリウム等を配合することもできる。

これら製剤に含まれるポリプレニル誘導体の量は、0.001 乃至30重量% (好適には、0.005 乃至10重量%、特に好適には、0.01乃至2 重量%) である。

## [図面の簡単な説明]

[図1] は、化合物番号12の化合物についてのヘモグロビン酸素飽和度の経時変化を示す。

[図2] は、化合物番号12の化合物についてのデオキシヘモグロビン量の経時変化を示す。

## [発明を実施するための最良の形態]

次に実施例及び製剤例を挙げて本発明を更に具体的に説明する。なお、製剤例における%は、いずれも重量%を示す。

## (実施例1)

歯肉の血流および酸素需給動態

被験者は8名(男5名、女3名、平均年齢22.4才)で、上下顎左右の中切歯と側切歯の歯間部および側切歯と犬歯の歯間部の唇側歯肉を試験の対象とした。対象部位の平均歯肉指数は、1.05であり、平均歯垢指数は、1.26であり、歯周ポケットの深さの平均値は2.33mmであった。これらの値は、対象部位にごく軽度の炎症が存在することを示している。対象部位を4分の1顎ずつの4ブロックに分け、各ブロック2ヵ所ずつの歯肉に試験化合物[化合物番号12の化合物(プラウトール)の30%トウモロコシ油溶液]溶液および対照薬(トウモロコシ油)をそれぞれ塗布した。なお、塗布の順序は任意とした。

歯肉微小循環の評価は、組織反射スペクトル解析法を用いて行った。すなわち組織スペクトル分析装置(TS-200、住友電工社製)を用いて歯肉の反射スペクトル測定し、スペクトル分析により、総ヘモグロビン量、ヘモグロビン酸素飽和度、オキシヘモグロビン量およびデオキシヘモグロビン量を算出して、血流および酸素需給動態の指標とするものである。各検体の塗布前、塗布1分後、5分後、10分後、20分後および30分後に、5本ずつの歯肉の反射スペクトルを測定

し、スペクトル分析により、総ヘモグロビン量、ヘモグロビン酸素飽和度、オキシヘモグロビン量およびデオキシヘモグロビン量を算出して、その平均値をその部位の代表値とした。その結果を、塗布前の値を100として、それに対する相対値を用いて表2に示す。なお、実験に先立ち、各使用薬剤の吸収スペクトルを透析分光分析法により測定し、これらが反射スペクトル解析に影響しないことを確認した。

[表2]

総ヘモグロビン量		
	化合物番号12の化合物 *)	トウモロコシ油
塗布前	100	100
塗布 1 分後	87.56 ± 2.97	93.58 ± 2.65
5 分後	86.10 ± 2.24	89.68 ± 3.09
10 分後	82.03 ± 1.98	88.11 ± 3.15
20 分後	82.20 ± 2.00	84.24 ± 3.21
30 分後	86.77 ± 2.67	88.75 ± 3.05
-----		
ヘモグロビン酸素飽和度		
	化合物番号12の化合物 *)	トウモロコシ油
塗布前	100	100
塗布 1 分後	101.61 ± 1.63	100.87 ± 1.32
5 分後	103.59 ± 1.28	101.81 ± 1.59
10 分後	105.07 ± 1.76	101.72 ± 1.67
20 分後	103.76 ± 1.43	102.32 ± 2.02
30 分後	104.95 ± 1.52	103.17 ± 1.90
-----		


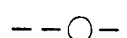
## オキシヘモグロビン量

	化合物番号12の化合物 *)	トウモロコシ油
塗布前	100	100
塗布 1 分後	89.00 ± 3.39	94.29 ± 2.66
5 分後	89.01 ± 2.18	91.09 ± 3.07
10 分後	86.13 ± 2.34	89.50 ± 3.37
20 分後	85.32 ± 2.45	85.80 ± 3.05
30 分後	91.16 ± 3.26	91.31 ± 3.13

## デオキシヘモグロビン量

	化合物番号12の化合物 *)	トウモロコシ油
塗布前	100	100
塗布 1 分後	84.00 ± 3.43	93.59 ± 4.76
5 分後	80.70 ± 3.40	87.81 ± 5.47
10 分後	73.82 ± 3.27	85.66 ± 5.15
20 分後	75.63 ± 2.80	81.45 ± 5.79
30 分後	77.42 ± 3.31	84.10 ± 5.27

\*) 30%トウモロコシ油溶液を使用した。

また、ヘモグロビン酸素飽和度およびデオキシヘモグロビン量について、上記表2の結果をそれぞれ図1および図2に示す。なお、図1および図2において、化合物番号12の化合物の値を  で示し、対照薬の値を  で示す。

この結果、化合物番号12の化合物を塗布した場合、対照薬に比べ、ヘモグロビン酸素飽和度が有意に増加し、さらにデオキシヘモグロビン量が有意に減少することから、化合物番号12の化合物は、炎症歯肉の微小循環の異常を改善し、歯周

病の予防、治療剤として有効であることが分かる。

(製剤例1)

練歯磨剤

以下の成分を混和し、常法に従って練歯磨剤を製造した。

第2リン酸カルシウム・2水和物	50.0%
グリセリン	20.0%
カルボキシメチルセルローズ	1.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0%
香料	1.0%
サッカリンナトリウム	0.1%
化合物番号12の化合物	0.2%
フッ化ナトリウム	0.1%
水	残

-----  
100.0%。

(製剤例2)

練歯磨剤

以下の成分を混和し、常法に従って練歯磨剤を製造した。

第2リン酸カルシウム・2水和物	50.0%
ソルビット	10.0%
グリセリン	10.0%
カルボキシメチルセルローズ	1.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0%
香料	1.0%
サッカリンナトリウム	0.1%
化合物番号12の化合物	0.2%

モノフルオロリン酸ナトリウム	0.3%
エタノール	2.0%
ムタナーゼ	0.1%
水	残

-----

100.0%。

(製剤例3)

練歯磨剤

以下の成分を混和し、常法に従って練歯磨剤を製造した。

炭酸カルシウム	50.0%
グリセリン	20.0%
カラゲナン	0.5%
カルボキシメチルセルローズ	1.0%
ラウリルジエタノールアミド	1.0%
蔗糖モノラウレイト	2.0%
香料	1.0%
サッカリンナトリウム	0.1%
化合物番号12の化合物	0.2%
クロルヘキシジン	0.005%
デキストラナーゼ	0.01%
水	残

-----

100.0%。

(製剤例4)

練歯磨剤

以下の成分を混和し、常法に従って練歯磨剤を製造した。

第2リン酸カルシウム・2水和物	50.0%
グリセリン	20.0%
カルボキシメチルセルローズ	1.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0%
香料	1.0%
サッカリンナトリウム	0.1%
化合物番号15の化合物	0.2%
フッ化ナトリウム	0.1%
水	残

---

100.0%。

(製剤例5)

粉歯磨剤

以下の成分を混和し、常法に従って練歯磨剤を製造した。

第2リン酸カルシウム・2水和物	50.0%
炭酸カルシウム	30.0%
グリセリン	10.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0%
香料	1.0%
サッカリンナトリウム	0.1%
化合物番号12の化合物	0.2%
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.1%
デキストラン	0.5%
水	残

---

100.0%。

(製剤例6)液状歯磨剤

以下の成分を混和し、常法に従って液状歯磨剤を製造した。

ポリアクリル酸ナトリウム	50.0%
グリセリン	30.0%
香料	1.0%
サッカリンナトリウム	0.1%
化合物番号12の化合物	0.1%
クロルヘキシジン	0.01%
エタノール	3.0%
リノール酸	0.05%
水	残

-----  
100.0%。

(製剤例7)歯肉マッサージクリーム剤

以下の成分を混和し、常法に従って歯肉マッサージクリームを製造した。

白色ワセリン	8.0%
プロピレングリコール	4.0%
ステアリルアルコール	8.0%
ポリエチレングリコール4000	25.0%
ポリエチレングリコール400	37.0%
蔗糖モノステアレート	0.5%
化合物番号12の化合物	0.1%
デキストラナーゼ	1.0%
水	残

---

100.0%。

(製剤例8)

歯肉塗布剤

以下の成分を混和し、常法に従って歯肉塗布剤を製造した。

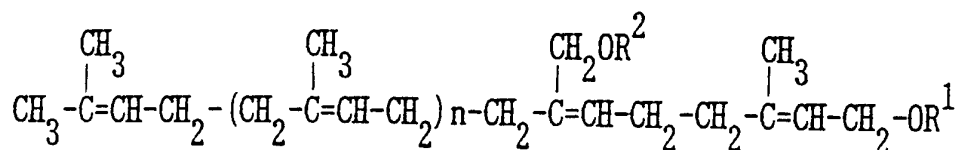
グリセリン	20.0%
カルボキシメチルセルローズ	1.0%
化合物番号12の化合物	0.2%
水	残

---

100.0%。

## 請求の範囲

## 1. 一般式



(I)

[式中、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は、同一または異なって、水素原子、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>脂肪族アシル基、C<sub>7</sub> - C<sub>11</sub>芳香族アシル基またはC<sub>8</sub> - C<sub>12</sub>芳香脂肪族アシル基を示し、nは、0乃至2を示す。]

を有するポリプレニル誘導体を有効成分とする口腔用組成物。

2. 有効成分が、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> が同一であって、水素原子、メチル基、C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>脂肪族アシル基、ベンゾイル基またはシンナモイル基であるポリプレニル誘導体である請求の範囲第1項の口腔用組成物。

3. 有効成分が、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> が同一であって、水素原子またはC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>脂肪族アシル基であるポリプレニル誘導体である請求の範囲第1項の口腔用組成物。

4. 有効成分が、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> が同一であって、水素原子またはアセチル基であるポリプレニル誘導体である請求の範囲第1項の口腔用組成物。

5. 有効成分が、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> が水素原子であるポリプレニル誘導体である請求の範囲第1項の口腔用組成物。

6. 有効成分が、nが1であるポリプレニル誘導体である請求の範囲第1項の口腔用組成物。

7. 有効成分が、 $n$ が1であるポリプレニル誘導体である請求の範囲第2項の  
口腔用組成物。
8. 有効成分が、 $n$ が1であるポリプレニル誘導体である請求の範囲第3項の  
口腔用組成物。
9. 有効成分が、 $n$ が1であるポリプレニル誘導体である請求の範囲第4項の  
口腔用組成物。
10. 有効成分が、 $n$ が1であるポリプレニル誘導体である請求の範囲第5項の  
口腔用組成物。

図 1

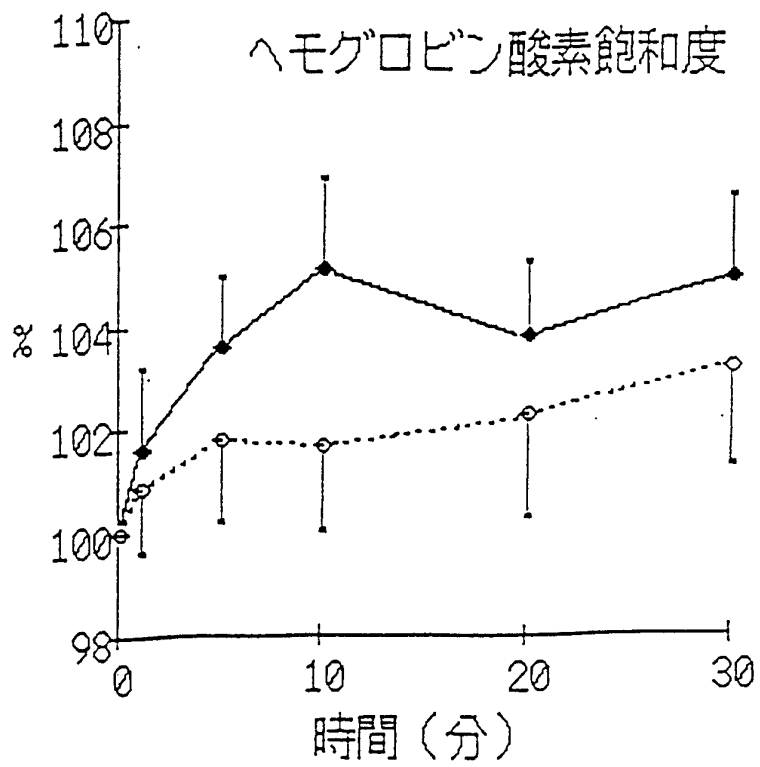
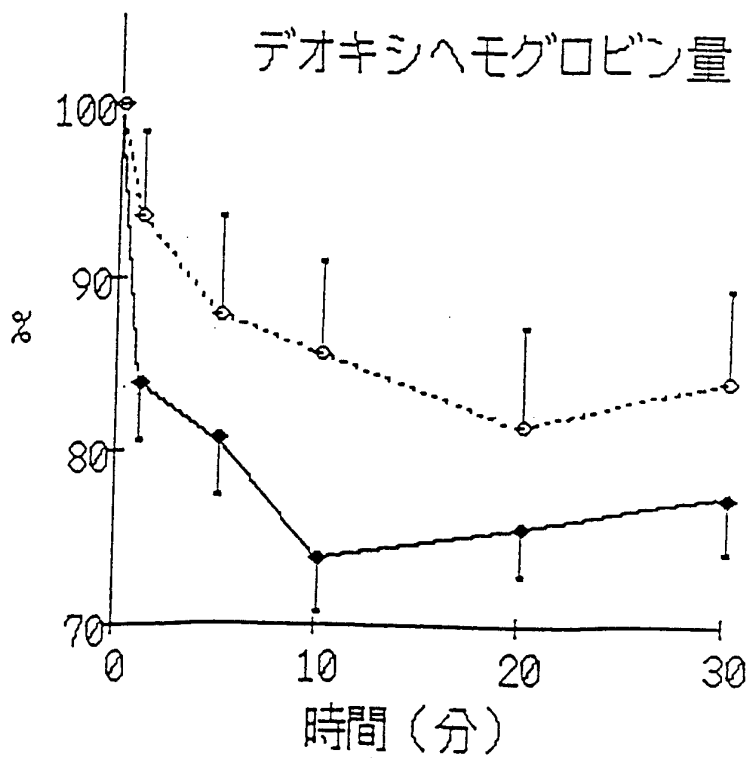


図 2



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP93/00884

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int. Cl<sup>5</sup> A61K31/045, A61K31/08, A61K31/22,  
A61K31/23, A61K31/235  
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. Cl<sup>5</sup> A61K31/045, A61K31/08, A61K31/22,  
A61K31/23, A61K31/235

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.
A	JP, A, 4-77424 (Lotte Shoji Co., Ltd.), March 11, 1992 (11. 03. 92), (Family: none)	1-10
A	JP, A, 4-59736 (Lion Corp.), February 26, 1992 (26. 02. 92), (Family: none)	1-10
A	JP, A, 60-61524 (The Upjohn Corp.), April 9, 1985 (09. 04. 85), & EP, A, 137668 & DE, A, 3428729	1-10
A	JP, A, 52-62213 (Sankyo Co., Ltd.), May 23, 1977 (23. 05. 77), & DE, A, 2652256 & FR, A, 2332009 & US, A, 4059641	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search September 13, 1993 (13. 09. 93)	Date of mailing of the international search report October 5, 1993 (05. 10. 93)
--	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer  Telephone No.
---	---

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> A 61K 31/045, A 61K 31/08, A 61K 31/22, A 61K 31/23, A 61K 31/235		
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. Cl. <sup>8</sup> A 61K 31/045, A 61K 31/08, A 61K 31/22, A 61K 31/23, A 61K 31/235		
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
A	JP, A, 4-77424 (株式会社 ロッテ) 11. 3月, 1992 (11. 03. 92) (ファミリーなし)	1-10
A	JP, A, 4-59736 (ライオン株式会社) 26. 2月, 1992 (26. 02. 92) (ファミリーなし)	1-10
A	JP, A, 60-61524 (ジ アップジョン カンパニー) 9. 4月, 1985 (09. 04. 85) & EP, A, 137668 & DE, A, 3428729	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <span style="margin-left: 200px;"><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</span>		
* 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	国際調査報告の発送日	
13. 09. 93	05.10.93	
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) 穴 吹 智 子 ④	4 C 8 4 1 3
	電話番号 03-3581-1101 内線	3 4 5 3

C (続き). 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
A	JP, A, 52-62213 (三共株式会社) 23. 5月. 1977 (23. 05. 77) & DE, A, 2652256 & FR, A, 2332009 & US, A, 4059641	1-10