

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-505609

(P2006-505609A)

(43) 公表日 平成18年2月16日(2006.2.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/00 (2006.01)	A 2 3 L 1/00 D	4 B 0 3 5
A 2 3 L 1/308 (2006.01)	A 2 3 L 1/308	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/047 (2006.01)	A 6 1 K 31/047	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-551078 (P2004-551078)	(71) 出願人	592097428
(86) (22) 出願日	平成15年10月24日 (2003.10.24)		ロケット・フルーレ
(85) 翻訳文提出日	平成17年7月4日 (2005.7.4)		フランス・62136・レストレム (番地なし)
(86) 国際出願番号	PCT/FR2003/003156	(74) 代理人	100064908
(87) 国際公開番号	W02004/043166		弁理士 志賀 正武
(87) 国際公開日	平成16年5月27日 (2004.5.27)	(74) 代理人	100089037
(31) 優先権主張番号	02/13868		弁理士 渡邊 隆
(32) 優先日	平成14年11月6日 (2002.11.6)	(74) 代理人	100108453
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 村山 靖彦
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉
		(72) 発明者	ミシェル・セルペローニ
			フランス・62660・ブヴリ・レ・ベチ
			ユヌ・ルート・ナシオナル・155
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分枝状マルトデキストリンの、粒状化バインダーとしての使用

## (57) 【要約】

本発明は、食物繊維を含む活性物質の粒子の調製方法であって、前記活性物質と、15乃至35%の1-6グルコシド結合、20%未満の還元糖含量、5未満の多分子粒子指数、及び4500g/mol以下の数平均分子量Mnを有する分枝状マルトデキストリンとの混合物を粒状化することを含み、前記分枝状マルトデキストリン含量が、粒状化しようとする混合物の3乃至13重量%である調製方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

食物繊維を含む活性物質の粒子の調製方法であって、前記活性物質と、15乃至35%の1-6グルコシド結合、20%未満の還元糖含量、5未満の多分子粒子指数、及び4500g/mol以下の数平均分子量Mnを有する分枝状マルトデキストリンとの混合物を粒状化することを含み、前記分枝状マルトデキストリン含量が、粒状化しようとする混合物の3乃至13重量%である調製方法。

## 【請求項 2】

前記活性物質が、デンプン及びデンプン誘導体からなる群より選択されることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

10

## 【請求項 3】

前記デンプン誘導体が、デキストリン、難消化デキストリン、マルトデキストリン、及び分枝状マルトデキストリンから選択されることを特徴とする、請求項2に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記デンプン誘導体が、水添デンプン加水分解物または水添デンプン加水分解物の転化生成物、とりわけポリオール、特にソルビトール、マンニトール、キシリトール、及びマルチトールからなる群より選択されるポリオールであることを特徴とする、請求項2に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記活性物質が、糖、強力甘味料、酵素、ビタミン、及び薬理有効成分からなる群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

20

## 【請求項 6】

・粉末活性物質と粉末分枝状マルトデキストリンとの混合物を、前記分枝状マルトデキストリン含量が、前記混合物の全固体含量に対する乾燥重量にして3乃至13%、好ましくは約5%となるように調製する工程、  
・得られる混合物に対して5乃至20重量%の割合で、好ましくは10重量%の割合で水を導入し、湿った粉末の均一な混合物を得る工程、  
・得られる湿った粉末の均一な混合物を、サイジングスクリーンを備えたミキサー-グラニューレタ中で機械的に攪拌する工程、  
・粒子が前記スクリーンから排出されたところでこれらを回収し、且つ乾燥させる工程、  
を含むことを特徴とする、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の方法。

30

## 【請求項 7】

・分枝状マルトデキストリンの溶液を、10乃至50%の固体含量で、好ましくは約25%の固体含量で調製する工程、  
・得られる分枝状マルトデキストリンの溶液を、ドライヤー-グラニューレタ-中で活性物質の粉末にスプレーする工程（前記マルトデキストリン含量は前記混合物の全固体含量に対する乾燥重量にして3乃至13%、好ましくは約5%である）、  
・得られる粒子を回収し、且つ乾燥させる工程、  
を含むことを特徴とする、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 8】

15乃至35%の1-6グルコシド結合、20%未満の還元糖含量、5未満の多分子粒子指数、及び4500g/mol以下の数平均分子量Mnを有する分枝状マルトデキストリンが、活性物質の粒状化バインダーとして使用されることを特徴とする、請求項1乃至7のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

15乃至35%の1-6グルコシド結合、20%未満の還元糖含量、5未満の多分子粒子指数、及び4500g/mol以下の数平均分子量Mnを有する分枝状マルトデキストリンの、活性物質のための粒状化バインダーとしての使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

50

## 【0001】

本発明は、食物繊維を含む活性物質の粒子の調製方法に関する。

## 【0002】

より詳細には、本発明は、食物繊維を含む活性物質の粒子の調製方法であって、前記活性物質と分枝状マルトデキストリンとの混合物を粒状化することを含み、前記の分枝状マルトデキストリン含量が粒状化しようとする混合物の3乃至13重量%である調製方法に関する。これはまた、活性物質粒状化バインダーとしてのこれら分枝状マルトデキストリンの使用にも関する。

## 【0003】

本発明の範疇では、「分枝状マルトデキストリン」なる語は、本出願人が権利者である、特許出願EP1006128に開示されるマルトデキストリンを意味する。 10

## 【0004】

これら分枝状マルトデキストリンは、15乃至35%の1-6グルコシド結合、20%未満の還元糖含量、5未満の多分子性指数、及び4500g/mol以下の数平均分子量Mnを有する。

## 【0005】

さらに、ここで使用される「活性物質」なる語は、食品及び/または製薬品としての利点を有する化合物、例えばデンプンまたはデンプン誘導体タイプの化合物（例えばデンプンの酸もしくは酵素加水分解によって生じる化合物、または前記デンプン加水分解物の水添により生成する化合物）、または糖、のみならず強力甘味料タイプの化合物、酵素、ビタミン、または薬理有効成分の単独または組合せを意味し、これらは粒状化にほとんどもしくは全く適応していない。 20

## 【背景技術】

## 【0006】

タンパク質、特に大豆タンパク質などの物質は、これらの粒状化のために従来利用される、天然の凝固特性を示すことから、ここではこれらが選択される。

## 【0007】

食品産業においては、これらの活性物質は、特にデキストリン、マルトデキストリン、ポリデキストリン、またはフラクトオリゴ糖タイプの多糖類またはオリゴ糖類、のみならずポリオール、例えばソルビトール、キシリトール、マンニトール、ラクチトール、マルチトール、エリスリトール、及びイソマルトであってよい。 30

## 【0008】

これらの活性物質を、そのまま使用すること、並びに化学合成によって調製され、サッカリン、アスパルテーム、アセスルファムK、シクラメート、ステビオシド、スクラロース、ネオテーム、またはアリテームタイプの強力甘味料等の別の活性物質のためのフィラーとして使用することは、既に行われている。

## 【0009】

製薬産業においては、これらのフィラーを、例えば薬理活性物質、例えば解熱鎮痛薬、特にアスピリン及びその誘導体、パラアミノフェノール誘導体（例えばパラセタモール）またはピラゾロン誘導体と組み合わせて使用することが望ましい。 40

## 【0010】

粒状化操作は、粉末形態のこれら活性物質またはこれら活性物質混合物を最大限に活用するために、しばしば用いられる。なぜなら、技術的及び経済的な目的のために、これらの粒径を増大させることがしばしば望ましいためである。

## 【0011】

この新たな処方のための二つの主たる理由は、

- ・まず、本質的に商業的理由（粒子がより優れた外観を呈し、且つ使用者にとって扱いがより容易である）、
- ・次に、厳密に技術的理由（より容易に運搬され、よりよくフローし、塵を生成させず、他の物質との混合物においてより均一であることなどから、粒子はより容易に合理的な製 50

造工程に取り込まれる)。

【0012】

しかしながら、活性物質または活性物質混合物の直接錠剤化が試みられることは、とりわけこれらが非常に低用量で有効である場合には希である。

【0013】

したがって、これらの化合物を、最終的な錠剤に機械的及び機能的品質を持たせるために、例えばアジュバント(粒状化バインダーとも呼称)等の賦形剤と共に処方することが必要である。

【0014】

粒子を得るためには、通常2つの技術、湿式粒状化技術及び乾式粒状化技術が使用される。 10

【0015】

湿式粒状化技術の場合には、製品は粒状化されるが、これは原材料製造方法のために自然に湿っているか、または溶媒で人工的に湿っているかのいずれかであり、粒状化の際にはペースト状態である。

【0016】

湿式粒状化のためには従来2つの方法、機械的方法及び物理的方法が使用されている。

【0017】

粉砕、回転粒状化、または押し出し方法からなる機械的方法は、当業者には周知である。 20

【0018】

しかしながら、製品をそれ自体でまたは開始剤を用いて粒状化することによる、より自然(且つより穏やかな)製品粒状化技術を用いる物理的粒状化方法が好ましい。

【0019】

粒状化ジェネレータ自体は、遠心力、求心力、または万有引力であり、従来は水から、粒状化しようとする製品の溶液から、アルコールから、または光沢剤からなる粒状化バインダーと組み合わせられる。

【0020】

したがって、粒状化しようとする製品は、タンクの中で、例えば高圧気流(pulsed air flow)を用いて、または(得ようとする製品及び効果によって、)球形ディスク上で、またはブレードローターを用いて動かされる。 30

【0021】

これは、密集化を確実にするために、液体形態の粒状化バインダーのスプレーを継続して浴びる。

【0022】

こうして、この方法によれば、粒状化しようとする製品と粒状化バインダーとの間の直接接触によって、均一な混合物を調製することが可能になる。そして、前記2つの成分の密接な混合が促進される。

【0023】

その後、水平回転ナイフは大きな塊を破壊することができる。 40

【0024】

これは当業者に最も好まれる方法であるが、この方法においては、粒状化バインダーが適切な粘度、すなわち、

・注入ノズルの出口で凝固する問題を避けて、粒状化バインダーを含む溶液が容易にポンプ押し出しされ、細かい液滴の生成を促進し、且つ粒状化タンクの中でその均一な分配を提供するために十分な低粘度、

・前記化合物が粒状化バインダーとしての役割を果たすのに十分な高粘度、を有することが必要である。

【0025】

乾式粒状化技術は、粒状化しようとする粉末の「コンパクト化」と呼称される操作から 50

なり、然るにこうした操作は単純なタービン中、または圧縮機中、または真空下の反応器中において実行することができる。

【0026】

「焼成」タイプの方法が利用されると、これにより接触する粒子の表面的な統合がもたらされ、よって凝集により粒子が生成する。

【0027】

サイズの異なる2つの異なる粒子を、一般的に1乃至10の比率で単に機械的に混合することである、「ハイブリダイゼーションによる凝集化」と呼称される技術もまた使用され、小さな粒子が不連続に大きな粒子の表面に埋め込まれるか、球全体を取り囲む連続フィルムを構成するように使用される。

10

【0028】

この技術は、熱感受性活性成分の粒子を調製せねばならない場合に好ましいが、なぜなら、この方法が、最小限の熱を発生するのみであると同時に、粒子の優れた合着の提供を可能にする機械化学反応を促進することが既知であるためである。

【0029】

粒状化バインダーは、その最初の粒子径によって、従来いっそう微細な粒径を有する活性物質を結合させることのできる大型粒子の役割を担うことができる。

【0030】

粒状化しようとする物質と粒状化バインダーとの粒子間の直接結合が、こうして促進される。

20

【0031】

乾式粒状化技術の欠点は、後に続くサイジング工程がかなりの粉砕の生成をもたらすことである。

【0032】

湿式粒状化技術は、粉砕を生成させず、例えば生成させてもより少ない割合であるという利点を有する。

しかしながら、どのアプローチを用いるかという選択は、粒状化しようとする活性物質の性質、とりわけ粒状化操作の間のその振る舞いに本質的に依存している。

【0033】

次に、粒状化アプローチ及び前記活性物質の粒状化のための粒状化バインダーの定義により、得られる粒子の物理的及び機械的品質、すなわちその平均直径、その密度、そのフロー性能、その残留水顔料、及びその脆性を適合させることが可能となる。

30

【0034】

初期研究は、活性物質の中にはそれ自体が有しているかもしれず、然るに粒状化しようとする前記活性物質の品質を変化させうる外的粒状化バインダーの添加を必要としない、粒状化バインダー品質に関心を寄せていた。

【0035】

活性剤の粒状化は、粒状化バインダーとしてのこの同じ活性物質の希釈溶液を使用して実行される。

【0036】

例えば、Velasco et al., in Drug Development and Industrial Pharmacy, 21 (10), 1235-1243, 1995には直接錠剤化ベクターとして使用可能なマルトデキストリン粉末のフロー特性が開示されている。

40

【0037】

これらによれば、出発粉末のフローパラメータは、実際のところその製剤化のために非常に重要である。

【0038】

マルトデキストリンの中には、十分なフロー特性を有する限りにおいては、例えば薬理的重要性をもつ活性成分等の他の化合物を粒状化するために有利に使用可能なものがある。

50

## 【0039】

Velascoらは、Grain Processing Corp社より入手可能な四つのマルトデキストリン粉末のかさ密度、圧縮率、動的安息角、及び特にフロー性能パラメータを測定した。

## 【0040】

Velascoらは、とりわけ、懸案のマルトデキストリン粉末の「摩擦指数」パラメータによって、これらのマルトデキストリンが完全に異なるフロー性能を有することを示した。

## 【0041】

マルトデキストリンの中には、完全に十分であるものがある一方で、例えばMaltrin(登録商標)M150等の別のものでは、フロー性能を測定するための装置の開口部を通過しさえしないものがある。

10

## 【0042】

然るに、前記マルトデキストリンの振る舞いのこの甚大な不均一性は、粒状化におけるこれらの無条件の使用を促進するものではなく、したがって、粒状化バインダーとしてのこれらの選択を単に部分的に促進するものである。

## 【0043】

別の活性物質、例えば糖、ポリオール、強力甘味料、または酵素は、粒状化のための特定の性能を全く有しない。

## 【0044】

例えば、キシリトールまたはマンニトールの結晶は、直接粒状化のための性能を全く示さず、アスパルテムなどの強力甘味料もまた同様である。

20

## 【0045】

したがって、これらの特定の活性物質にとっては、粒子としてのこれらの製剤化のためには外的粒状化バインダーが必須である。

## 【0046】

米国特許5583351には、アスパルテムを主成分とする密な製品を、前記出発甘味料の欠点、すなわちその水への溶解性が乏しいこと、塵を生成しがちなこと、またはその強力な吸湿性を有しない粉末形態で調製する方法が開示されている。

## 【0047】

これにはアスパルテムをそのまま粒状化する工程は含まれていないが、マルトデキストリン、デキストリン、アラビアゴム、ポリオール、ポリデキストロース、または可溶性デンプンからなるバインダーを用いて、アスパルテムを、遠心分離、押し出し、球状化、または噴霧技術により粒状化する工程が含まれる。

30

## 【0048】

しかしながら、この粒状化バインダーを最大で40%導入することが必要である。マルトデキストリンが粒状化バインダーとして選択される場合には、混合物は、これを15乃至20重量%含まねばならない。

## 【0049】

これらの粒状化バインダーの別の欠点は、これらが、前記活性物質を栄養的付加価値をもたせて粒状化するものではないことである。

## 【0050】

したがって、これらの活性物質の粒子を、食物繊維の導入によって製造することが推奨される。

40

## 【0051】

したがって、いくつかの可溶性デンプン誘導体の食物繊維効果が開発されている。これらの繊維効果は、前記デンプン誘導体に食物繊維のものと同様の特性を付与する、加水分解反応とトランスグルコシル化反応との組み合わせの結果である(Englyst and Cummings, American Journal of Clinical Nutrition, 1997, 45, pp. 423-431)。

## 【0052】

然るに、親出願JP2000-37169には、低エネルギー値を有し、あまり粘性ではなく、且つ生理学的機能を有する強力甘味料調製物(アスパルテム、サッカリン、ス

50

クラロース、ネオタイム、及びこれらの誘導体)が開示されている。

【0053】

これらの新規なローカロリーアスパルテム調製物は、難消化性デキストリンによってもたらされる少なくとも30重量%、更には少なくとも50重量%の食物繊維を有するアスパルテム含有粒子である。

【0054】

特許JP2000-37169に開示される粒状化操作は、難消化性デキストリンと強力甘味料との混合水溶液を噴霧する工程か、または難消化性デキストリンの中心核を製造し、その表面に前記強力甘味料を噴霧する工程からなる。

【0055】

しかしながら、これら2つの操作においては、難消化性デキストリンは高濃度で導入されねばならない。前記難消化性デキストリンを、事実上該混合物全般に達する割合で導入することさえもが推奨される。

【0056】

これらの強力甘味料は、これらの甘味力がスクロースのそれよりも130乃至8000倍優れていることから、低用量で有効な活性物質であると、実際に認識される。

【0057】

したがって、これらの難消化性デキストリンは、粒状化バインダーとしてではなく、活性物質のための担体として使用される。然るに、これらは非常に少量で有効である活性物質の粒状化のみを企図する。

【0058】

親出願US2002/0146,487には、大豆たんぱく質を、難消化性炭水化物の層で被覆し、次いでレシチンを用いて粒状化することが開示される。

【0059】

しかしながら、この方法の目的は、容易に分散可能な大豆タンパク質粒子の製造である。

【0060】

実際のところ、大豆タンパク質はもとよりこの上ない粒状化性能を有する(凝固した大豆タンパク質である豆腐を参照のこと)。

【0061】

被覆方法は、炭水化物のタンパク質凝集物への浸入を回避するような方法で行われる。レシチンが、タンパク質分散性を促進するために従来から使用されるその界面活性剤特性によって選択される。

これら2つの成分のいずれもが、前記特許出願においては粒状化バインダーとして使用されてはならず、これは全く不利である。

【特許文献1】特許出願EP1006128

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0062】

前述に鑑みて、粒子バインダーを使用する単純な粒子化方法であって、必ずしも前記粒子バインダーを大量に使用することなく、機械的安定性(フロー性能、脆性、迅速な水への溶解、圧縮率)に関して活性物質の粒子の調製の技術的制約への解決策を提供し、また生成する粒子に更なる栄養特性(例えば食物繊維効果)を付与する方法は存在しないようである。

【0063】

名誉なことに、出願人は、調和させることが困難なこれらの目的を、食物繊維を含む活性物質の粒子の単純な調製方法を想像し、綿密に進展させ、またかなりの研究を行って、調和させることに成功した。

【課題を解決するための手段】

【0064】

10

20

30

40

50

本発明による食物繊維を含む活性物質の粒子の調製方法は、前記活性物質と、15乃至35%の1-6グルコシド結合、20%未満の還元糖含量、5未満の多分子粒子指数、及び4500g/mol以下の数平均分子量Mnを有する分枝状マルトデキストリンとの混合物を粒状化することを含み、前記分枝状マルトデキストリン含量が、粒状化しようとする混合物の3乃至13重量%である方法である。

【0065】

これらの分枝状マルトデキストリンは、元々難消化性であり、このため小腸中での消化吸収作用が回避されることによってそのカロリー値が低くなっている。これらは難消化性食物繊維の源である。

【0066】

例示すれば、これらの難消化性繊維含量は一般的に固形物質ベースで50%より高いが、この値はAOAC方法985-29(1986)によって決定される。

【0067】

さらにまた、低い重合度を持つ分子、前記分枝状マルトデキストリンの含量が低いこともまた、そのカロリーが低いことの理由である。

【0068】

1-6グルコシド結合が高含量であることにより、口腔中に残される微生物による同化作用が低減されることにより、う蝕可能性が軽減される。

【0069】

このように1-6結合のレベルが高いことは、完全に特定のプレバイオティック特性を与える：ヒト及び動物の盲腸及び結腸の細菌、例えば乳脂産生性の乳酸またはプロピオン酸細菌が高度に分枝状の化合物を代謝することが、実際に明らかになっている。

【0070】

さらにまた、これらの分枝状マルトデキストリンは、望ましからぬ細菌の損失に至るまで、有用なビフィズス菌の発達を促進する。これは、ヒトの健康に完全に有用な特性をもたらす。

【0071】

出願人は、活性物質との混合物に前記分枝状マルトデキストリンを導入することにより、いずれも優れた機械的特性と物理的特性とを有し、且つ、従来の粒子化バインダーでは望み得なかった応用における難消化性繊維の供給である、前記活性物質の粒子を調製することが可能になる旨を発見した。

【0072】

特許出願EP1006128に開示された全ての分枝状マルトデキストリンが、本発明による活性物質の粒子の調製に相当である。

【0073】

好ましい変形によれば、前記分枝状マルトデキストリンは、2乃至5%の還元糖含量及び2000乃至3000g/molの数平均分子量を有する。

【0074】

別の有利な変形によれば、これらの分枝状マルトデキストリンの全てまたは一部が水添されている。

【0075】

本発明による食物繊維を含む活性物質の粒子の調製方法を実施するためには、粒子化しようとする混合物に、3乃至13%の分枝状マルトデキストリンを導入することが選択される。

【0076】

こうして、出願人は、粒状化バインダーについて通常の割合でのこれらマルトデキストリンの使用を選択することにより、技術的に不利な第一の技術的問題を解消した。というのも、現行の技術においては、食物繊維を含む粒子とは、粒子化しようとする活性物質の損傷に至る大きな割合で前記繊維を含む粒子を意味するということが確立しているためである。

10

20

30

40

50

## 【0077】

したがって、出願人は、分枝状マルトデキストリンの粒子結合性能が、最終混合物の3乃至13重量%の含量について、好ましくは5重量%の含量について観察されることを明らかにした。

## 【0078】

さらにまた、粉末粒状化の技術分野における専門家には既知であるように、粒状化バインダーが、溶液中における分散のための優れた性能及び使用する原材料の技術的制約に適した粘度を有することが必須である。

## 【0079】

こうして、出願人は、粒状化バインダーとしての分枝状マルトデキストリンの使用に関する、別の技術的問題を解消した。というのも、以降に例示する通り、市販品として入手可能な可溶性繊維の粘度の相対的分類は、使用される分枝状マルトデキストリンがそのカテゴリーのもっとも粘性な溶液に入ることを示しているためである。

10

## 【0080】

驚くべきことに且つ予期せぬことに、どのような粒状化方法を選択しようとも、この粘度が活性物質の製剤を損なうことは全くないことが確認された。

## 【0081】

本発明による好ましい第一の実施態様においては、粒状化しようとする活性物質は、デンプン及びデンプン誘導体からなる群から選択される。

## 【0082】

第一の変形においては、デンプン誘導体は、デキストリン、難消化性デキストリン、マルトデキストリン、及び分枝状マルトデキストリンからなる群より選択される。

20

## 【0083】

出願人は、実際、驚くべきことに且つ予期せぬことに、粒状化バインダーとして使用される分枝状マルトデキストリンが、従来それ自体が粒状化バインダーとして選択されるフィラーからなる粒子の合着を有利に強化することを確認した。

## 【0084】

これら特定のフィラーが粒状化バインダーとして作用する、この非常に優れた性能の詳細として、出願人は、以降に例示する通り、分枝状マルトデキストリンそれ自体の粉末のレオロジー動作を安定化することに成功した。

30

## 【0085】

第二の変形においては、前記デンプン誘導体は、水添デンプン加水分解生成物または水添デンプン加水分解生成物転化製品、とりわけポリオール、さらにはソルビトール、マンニトール、キシリトール、及びマルチトールからなる群より選択されるポリオールである。

## 【0086】

ポリオールのための粒状化バインダーとして作用する分枝状マルトデキストリンの性能の例示として、以降に例示されるとおり、特に粒状化が困難な2つのポリオール、すなわちキシリトール及びマンニトールを選択することによって、試行が行われた。

## 【0087】

本発明による方法の第二の好ましい実施態様においては、粒状化しようとする活性物質は、糖、強力甘味料、酵素、ビタミン、及び薬理活性成分からなる群より選択される。

40

## 【0088】

出願人は、好ましくは湿式粒状化技術を使用して、活性物質を粒状化することを選択した。

## 【0089】

本発明による粒状化の、第一の好ましい方法は、したがって、  
・粉末活性物質と同じく粉末状にした分枝状マルトデキストリンとの混合物を、前記分枝状マルトデキストリン含量が、前記混合物の全固体含量に対する乾燥重量にして3乃至13%、好ましくは約5%となるように調製する工程、

50

- ・ こうして調製した混合物に対して5乃至20重量%の割合で、好ましくは10重量%の割合で水を導入し、湿った粉末の均一な混合物を得る工程、
- ・ こうして得た湿った粉末の均一な混合物を、サイジングスクリーンを備えたミキサー - グラニュレータ中で機械的に攪拌する工程、
- ・ 粒子が前記スクリーンから排出されたところでこれらを回収し、且つ乾燥させる工程、を含む。

## 【0090】

この粒状化の第一の方法の第一の工程は、粒状化しようとする活性物質を、乾燥重量にして3乃至13%、好ましくは約5%のオーダーの分枝状マルトデキストリンと混合することである。

10

## 【0091】

この操作は、当業者に知られたあらゆる方法で実行される。Kenwoodタイプの回転ミキサー中で混合物の2つの成分を混合することを選択して良い。

## 【0092】

第二の工程は、湿った粉末の均一な混合物を調製することである。この操作は、水を、該混合物の重量にして5ないし20%の割合で、好ましくは10%の割合で導入することにより実行される。

## 【0093】

第三の工程は、サイジングスクリーンを備えたミキサー - グラニュレータ中で湿った粉末のこの均一な混合物を粒状化することによる。Erweka FGSタイプの湿式グラニュレータ中でこの工程を実行することを選択して良い。

20

## 【0094】

この方法の最後の工程において、得られた粒子は、乾燥させ、次いで前記サイジングスクリーンで篩い分けする。

## 【0095】

本発明による第二の好ましい方法は、

- ・ 分枝状マルトデキストリンの溶液を、10乃至50%の固体含量で、好ましくは約25%の固体含量で調製する工程、
- ・ 得られる分枝状マルトデキストリンの溶液を、ドライヤー - グラニュレータ - 中で活性物質の粉末にスプレーする工程（前記マルトデキストリン含量は前記混合物の全固体含量に対する乾燥重量にして3乃至13%、好ましくは約5%である）、
- ・ 得られる粒子を回収し、且つ乾燥させる工程、を含む。

30

## 【0096】

この粒状化の第二の方法の第一の工程は、まず、分枝状マルトデキストリンの溶液を、10乃至50%の固体含量で、好ましくは約25%の固体含量で調製する工程である。

## 【0097】

同等の標準的なマルトデキストリンよりも高い、分枝状マルトデキストリンの元々の迅速な溶解特性は、こうした固体含量でのその溶解を促進する。

## 【0098】

第二工程は、活性物質の粉末に、得られた分枝状マルトデキストリンの溶液をスプレーすることであるが、分枝状マルトデキストリン含量は前記混合物の全固体含量に対する乾燥重量にして3乃至13%、好ましくは約5%である。この操作は、Aeromatic社製の、注入ノズルを取り付け、Strea-1タイプの流動空気床を有するドライヤー - グラニュレータ中で有利に実行可能である。

40

## 【0099】

得られるマルトデキストリン溶液の相対的な動的粘度に関わらず、出願人は、

- ・ この粒状化バインダーの溶液のポンプ押し出しについて、
- ・ グラニュレータ - ミキサーに流入する活性物質の粒子の塊に、該液体を注入するためのノズル出口でのスプレーについて、

50

- ・ 製造した混合物の均一性について、
  - ・ 放出された粒状化バインダーの液滴の分布における不均一性について、
- などのいかなる不利な問題も見出さなかった。

## 【0100】

最後に、この方法の第三の工程は、当業者に既知のあらゆる手段によって、生成する粒子を回収し、乾燥させることである。

## 【0101】

15乃至35%の1-6グルコシド結合、20%未満の還元糖含量、5未満の多分子粒子指数、及び4500g/mol以下の数平均分子量Mnを有する分枝状マルトデキストリンの、様々な活性物質を容易に粒状化することの性能のため、活性物質の粒子の調製のための粒状化バインダーとしてそれらを使用することに、ごく自然に至る。

## 【0102】

本発明の別の特徴及び利点は、本発明を限定することなく詳説するものである、これ以降に記載される実施例を読むことにより、明確になるであろう。

## 【実施例】

## 【0103】

(実施例1)

粒状化バインダーとして、栄養成分を有する活性物質の粒子を提供することのできる市販の可溶性繊維の溶液の相対的粘度を、以下の方法で決定した。

## 【0104】

これら様々な製品の粘度を、円錐-平面タイプの幾何学的配列を備えた、Aresひずみ制御回転レオメータ (Rheometric Scientific) を利用して測定した。剪断勾配を前記製品に適用し、剪断に要する制約 (回転偶力) を測定する。粘度測定値 (Eta) は、Pa・sで、制約と剪断勾配との間の比で表される。測定するシステムは、温度自動調節され、該温度は $\pm 0.1$  に維持される。

## 【0105】

それぞれ市販の繊維を25%の固体含量で含む溶液を調製し、前記溶液の粘度を20の温度にて測定する。

## 【0106】

表Iには、市販のポリデキストロース、難消化性デキストリン、フルクト-オリゴ糖、及びガラクト-オリゴ糖に関して、本発明による粒状化バインダーとして選択される分枝状マルトデキストリンの相対粘度が示される。

## 【0107】

粘性率を、本発明に使用される2乃至5の還元糖含量及び2000乃至3000g/molの数平均分子量Mnを有する分枝状マルトデキストリンについて、1に設定した。

## 【0108】

表I：市販の可溶性繊維の粘度の相対的分類

## 【表1】

可溶性繊維の名称	製造元	分子タイプ	粘性率
Litesse II	Cultor	ポリデキストロース	0.6
松繊維	Matsutani	難消化性デキストリン	0.4
Litesse I	Cultor	ポリデキストロース	0.3
Litesse III	Cultor	ポリデキストロース	0.2
Actilight 950 P	Beghin Meiji	フラクトオリゴ糖	0.2
Cup Oligo P	Nisshin Seito	ガラクトオリゴ糖	0.2
Raftilose P95	Orafti	フラクトオリゴ糖	0.2

10

20

30

40

50

## 【0109】

ここで使用された分枝状マルトデキストリンは、そのカテゴリーの中で最高の粘性率を有しており、その意味するところが、これらが自然に粒状化バインダーとしての使用を企図されるものではないということは明白である。

## 【0110】

(実施例2)

分枝状マルトデキストリンの、粒状化バインダーとして作用する性能を詳説するために、実施例1に開示される前記分枝状マルトデキストリンをそれだけで粒状化する。

## 【0111】

粒状化バインダーとして作用する分枝状マルトデキストリンのこの性能は、これらの物理的及び機械的特性を改善する、あるいは、とりわけ塵生成については、当初の分枝状マルトデキストリン粉末の欠陥を消し去りさえするはずである。 10

## 【0112】

25%の固体含量を有する分枝状マルトデキストリンの溶液(25gの分枝状マルトデキストリン及び75gの水)を調製する。

## 【0113】

77 $\mu$ mの平均粒径を有する、475gの分枝状マルトデキストリン粉末を、注入ノズルを取り付けた、Aeromatic Strea-1流動空気床ドライヤー-グラニュレータのボウルに仕込む。 20

## 【0114】

ボウルの底部で振動させる空気によって、前記粉末を60の温度にて浮遊させる。そして分枝状マルトデキストリンの溶液を、1barの圧力及び4ml/分の流速にてスプレーする。 20

## 【0115】

経過時間25乃至30分の後に回収した粒子を、回収し、グラニュレータ中、60にて30分間乾燥させる。該粒子を1250 $\mu$ mのメッシュサイズを有するスクリーンでふるい分けする。

## 【0116】

粒径、フロー性能、気泡密度、及び生成する粒子の圧縮率を、その後測定する。該粒子の凝集力を決定するために、塵試験も行う。

## 【0117】

前記粒子のサイズを、Coulter(登録商標)LSレーザ粒子サイザーで測定し、得られた粒子( $\mu$ m)のサイズを計数的平均で表す。 30

## 【0118】

粒子のフローを、European Pharmaceutical technical method 2.9.16 of European Pharmacopoeia, 3<sup>rd</sup> editionに従い、「漏斗」試験を利用して測定するが、これは、この方法に正確に規定される寸法の漏斗に入れた100gの粒子の流速を測定することを含む。

## 【0119】

気泡密度は、それとしては、メスシリンダー試験を用いて測定するが、これには2ml毎に目盛りを付けた250mlシリンダーを使用する。0.5%の正確さで量りわけた100gの粒子を、乾燥したシリンダーにこれをたたくことなく導入する。たたいていない見かけ容積Voを、1ml以下まで推定して読みとる。 40

## 【0120】

ここで測定した気泡密度は、シリンダーを用いて測定した体積(Vo)に対する粒子の重量(ここでは100g)の比に相当する。

## 【0121】

圧縮率測定は、ニュートンで表される力を測定することを含み、前記力は、Schleuniger 2E ジュロメーターで測定される、錠剤の破壊耐性に相当する。

## 【0122】

これらの錠剤は、直径13mmの凹んだパンチを備えたFrogerais/Sviac 交互圧縮機(alternating press)にて、本発明による粒子99.5%とステアリン酸マグネシウム0.5 50

%との混合物から製造され、凸面（曲率半径13mm）を有する円筒形の形状であり、13mmの直径、6mmの厚さ、及び0.771gの直径、すなわち、0.571cm<sup>3</sup>の体積及び1.35g/cm<sup>3</sup>の嵩密度を有する。

【0123】

最後に、塵試験は、空気の調整された気流中に微細な粒子を放出する、粒子の性能を測定することを含む。この測定のためには、II型配置に配されたHeubach-Dustmeter装置を使用する。100gの粒子を前記装置に導入し、流速8l/分で5分間に亘り、20の温度にて気流にさらす

【0124】

この気流によって浮遊する微細な粒子を濾紙上に回収し、その後これを計量する。塵試験は、濾紙の表面に蓄積した微細な粒子の重量を決定することを含む。 10

【0125】

下記の表IIに、本発明による分枝状マルトデキストリンの粒子（粒子A）について得られた結果を、分枝状マルトデキストリンの最初の粉末と比較して示す。コントロールと仮定されるのは、粒状化バインダーとして、出願人によりLycatab（登録商標）DSHの商品名で湿式粒状化賦形剤として市販される特定のマルトデキストリンを分枝状マルトデキストリンの代わりに用い、また粒子Aを得ることと全く同様の方法で処理を実行することにより得られる、粒子（粒子B）について行う分析の結果である。

【0126】

表II：得られた粒子の分析結果

【表2】

	出発分枝状マルトデキストリン	粒子A	粒子B
粒径（ $\mu\text{m}$ ）	77	160	136.5
粉末のフロー	8	9	10
かさ密度(g/ml)	0.375	0.393	0.387
圧縮率（N）	250	190	195
塵試験（g）	0.0925	0.0221	0.0325

【0127】

分枝状マルトデキストリン自体の粒状化により、当初の分枝状マルトデキストリン粉末の取り扱いによって生成する塵を著しく低減することが可能であり、これと同時に、そのフロー性能、密度、及び圧縮率が、Lycatab（登録商標）DSHのについて得られる値と同等であることから、有効な粒状化バインダーについて期待できる通りである粒子を得ることが可能になる。

【0128】

（実施例3）

出願人によりXylisorb（登録商標）300の商品名で市販のキシリトール結晶（平均粒径が175.8 $\mu\text{m}$ ）を、実施例2に記載されるものと同様の条件下で、実施例1の分枝状マルトデキストリンと共に粒状化する。 40

【0129】

下記の表IIIは、粒状化バインダーとして分枝状マルトデキストリンを用いて調製したキシリトール粒子（粒子C）について実行した分析の結果を、出発キシリトール粉末と比較して示す。

【0130】

コントロールとして示されるのは、湿式粒状化バインダーとして、分枝状マルトデキストリンの代わりにLycatab（登録商標）DSHを用いて得られる粒子（粒子D）に実行される分析の結果である。

【0131】

表III：得られる粒子の分析結果

【表3】

	出発 Xylisorb (登録商標) 300	粒子C	粒子D
粒径 ( $\mu\text{m}$ )	175.8	229	256
粉末のフロー	不定	11	13
かさ密度(g/ml)	0.583	0.578	0.521
圧縮率 (N)	検出されず	130	120
塵試験 (g)	0	0.0014	0.0024

10

## 【0132】

分枝状マルトデキストリンを粒状化バインダーとして使用する、キシリトールの粒状化は、Lycatab (登録商標) DSHを用いて行われる粒状化と全く同様に、キシリトールに、本来全く備えていないフロー特性を与えることを可能にする。この粒状化は、さらに、キシリトールに十分な圧縮性を付与する唯一の方法である。

## 【0133】

しかしながら、食物繊維の付加的供給に加え、粒状化バインダーとして使用される分枝状マルトデキストリンは、従来の粒状化バインダーとして使用されるLycatab (登録商標) DSHと比較して、キシリトール粒子のフローを改善し、塵の生成をややより良好に制限する。

20

## 【0134】

## (実施例4)

マンニトール結晶を、実施例1の分枝状マルトデキストリンと共に粒状化する。

出願人によりMannitol P60の商品名で市販のマンニトール結晶(平均粒径が $60\mu\text{m}$ )を、Kenwood型の回転ミキサ中で50gの分枝状マルトデキストリン粉末と最低速度で5分間に亘り混合する。

## 【0135】

こうして得られる混合物100部毎に水10部の割合で水を加え、攪拌を10分間継続する。

30

## 【0136】

その後、 $1000\mu\text{m}$ スクリーンを取り付けたErweka FGS湿式グラニュレータを用い、その製造元の仕様書きにしたがって、粒状化を行う。

## 【0137】

その後、得られた粒子をAeromatic Strea-1 実験流動空気床ドライヤー中、 $60$  の温度にて30分間に亘り乾燥させる。そして、粒子を前記 $1000\mu\text{m}$ サイジングスクリーンでふるい分けする(粒子E)。

## 【0138】

コントロールとしては、湿式粒状化バインダーとしてLycatab (登録商標) DSHを用いてMannitol P60を、同様の操作条件下で粒状化する(粒子F)。

40

## 【0139】

粉末密度、フロー時間、及び圧縮率に関して、これら二つの粒状化バインダーを用いて、実施例2及び3と全く同等の条件で実行して得られた粒子の比較測定の結果を、下記の表IVに示す。

## 【0140】

Fritsch Analysette 3 実験電磁気篩い分け装置を用い、ここで粒径測定を行い、平均粒径として表す(全粒子の50%のサイズ)。

## 【0141】

表IV：得られる粒子の分析結果

【表 4】

	出発 Mannitol P60	粒子E	粒子F
粒径 ( $\mu\text{m}$ )	60	860	860
粉末のフロー	不定	13	13
かさ密度(g/ml)	0.558	0.540	0.550
圧縮率 (N)	検出されず	80	80

## 【0142】

分枝状マルトデキストリンを粒状化バインダーとして用いる、マンニトール結晶の粒状化により、そのフロー性能、密度、及び圧縮率の値が、Lycatab (登録商標) DSHについて得られるものと同等であることから、有効な粒状化バインダーに対して期待できるものである粒子を得ることが可能になる。食物繊維としての分枝状マルトデキストリンの本来的な性質は、然るに、粒状化バインダーとしてのこれらの特性に加えて、完全に利用することができる。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/FR 03/03156
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A23L1/00 A23L1/09 A61K9/16		
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) IPC 7 A23L A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/146487 A1 (HOSHII YASUHIRO ET AL) 10 October 2002 (2002-10-10) cited in the application the whole document	1-8
X	EP 1 006 128 A (ROQUETTE FRERES) 7 June 2000 (2000-06-07) cited in the application the whole document	9
Y		1-8
A	US 6 348 264 B1 (TRIPODI MICHAEL A ET AL) 19 February 2002 (2002-02-19) column 10, line 34 - line 50 example 9 column 22, line 18 - line 24	1-9
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  9 March 2004		Date of mailing of the international search report  18/03/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Vuillamy, V

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 03/03156

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 458 892 A (BRODERICK KEVIN B ET AL) 17 October 1995 (1995-10-17) column 6, paragraph 6 -----	1-9
A	US 5 612 202 A (BRUMM PHILLIP J) 18 March 1997 (1997-03-18) column 3, line 57 - column 4, line 4 -----	1-9
A	US 3 974 032 A (HARJES CLARENCE F ET AL) 10 August 1976 (1976-08-10) column 32, line 56 - column 33, line 2 -----	1-9
A	US 5 886 168 A (BRUMM PHILLIP J) 23 March 1999 (1999-03-23) column 3, paragraph 6 - paragraph 7 -----	1-9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/03156

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002146487	A1	10-10-2002	US 2002142071 A1 US 2003124226 A1 JP 2001346522 A	03-10-2002 03-07-2003 18-12-2001
EP 1006128	A	07-06-2000	FR 2786775 A1 AU 6303099 A EP 1006128 A1 JP 2000169502 A US 6630586 B1	09-06-2000 06-07-2000 07-06-2000 20-06-2000 07-10-2003
US 6348264	B1	19-02-2002	US 6068705 A US 5853487 A CA 2345498 A1 EP 1153960 A1 JP 2002012560 A CA 2269996 A1 EP 0953578 A2 JP 2000001502 A	30-05-2000 29-12-1998 09-11-2001 14-11-2001 15-01-2002 27-10-1999 03-11-1999 07-01-2000
US 5458892	A	17-10-1995	US 5236719 A WO 9209208 A2 AU 669339 B2 AU 2752092 A CA 2115751 A1 DE 69230586 D1 DE 69230586 T2 EP 0605632 A1 WO 9305663 A1	17-08-1993 11-06-1992 06-06-1996 27-04-1993 01-04-1993 24-02-2000 08-06-2000 13-07-1994 01-04-1993
US 5612202	A	18-03-1997	US 5886168 A AU 665122 B2 AU 5032393 A CA 2109368 A1 JP 6209784 A MX 9306734 A1 NZ 250048 A ZA 9308067 A	23-03-1999 14-12-1995 12-05-1994 29-04-1994 02-08-1994 30-06-1994 26-10-1994 01-09-1994
US 3974032	A	10-08-1976	NONE	
US 5886168	A	23-03-1999	US 5612202 A AU 665122 B2 AU 5032393 A CA 2109368 A1 JP 6209784 A MX 9306734 A1 NZ 250048 A ZA 9308067 A	18-03-1997 14-12-1995 12-05-1994 29-04-1994 02-08-1994 30-06-1994 26-10-1994 01-09-1994

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 03/03156

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A23L1/00 A23L1/09 A61K9/16		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A23L A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 2002/146487 A1 (HOSHII YASUHIRO ET AL) 10 octobre 2002 (2002-10-10) cité dans la demande le document en entier	1-8
X	EP 1 006 128 A (ROQUETTE FRERES) 7 juin 2000 (2000-06-07) cité dans la demande le document en entier	9
Y		1-8
A	US 6 348 264 B1 (TRIPODI MICHAEL A ET AL) 19 février 2002 (2002-02-19) colonne 10, ligne 34 - ligne 50 exemple 9 colonne 22, ligne 18 - ligne 24	1-9
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/>	Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/>
		Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités:		
*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent	*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention	
*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date	*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément	
*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)	*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier	
*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens	*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets	
*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
9 mars 2004	18/03/2004	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Vuillamy, V	

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Demande internationale No  
 PCT/FR 03/03156

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 458 892 A (BRODERICK KEVIN B ET AL) 17 octobre 1995 (1995-10-17) colonne 6, alinéa 6 -----	1-9
A	US 5 612 202 A (BRUMM PHILLIP J) 18 mars 1997 (1997-03-18) colonne 3, ligne 57 - colonne 4, ligne 4 -----	1-9
A	US 3 974 032 A (HARJES CLARENCE F ET AL) 10 août 1976 (1976-08-10) colonne 32, ligne 56 - colonne 33, ligne 2 -----	1-9
A	US 5 886 168 A (BRUMM PHILLIP J) 23 mars 1999 (1999-03-23) colonne 3, alinéa 6 - alinéa 7 -----	1-9

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No  
PCT/FR 03/03156

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2002146487	A1	10-10-2002	US 2002142071 A1	03-10-2002
			US 2003124226 A1	03-07-2003
			JP 2001346522 A	18-12-2001
EP 1006128	A	07-06-2000	FR 2786775 A1	09-06-2000
			AU 6303099 A	06-07-2000
			EP 1006128 A1	07-06-2000
			JP 2000169502 A	20-06-2000
			US 6630586 B1	07-10-2003
US 6348264	B1	19-02-2002	US 6068705 A	30-05-2000
			US 5853487 A	29-12-1998
			CA 2345498 A1	09-11-2001
			EP 1153960 A1	14-11-2001
			JP 2002012560 A	15-01-2002
			CA 2269996 A1	27-10-1999
			EP 0953578 A2	03-11-1999
			JP 2000001502 A	07-01-2000
US 5458892	A	17-10-1995	US 5236719 A	17-08-1993
			WO 9209208 A2	11-06-1992
			AU 669339 B2	06-06-1996
			AU 2752092 A	27-04-1993
			CA 2115751 A1	01-04-1993
			DE 69230586 D1	24-02-2000
			DE 69230586 T2	08-06-2000
			EP 0605632 A1	13-07-1994
			WO 9305663 A1	01-04-1993
US 5612202	A	18-03-1997	US 5886168 A	23-03-1999
			AU 665122 B2	14-12-1995
			AU 5032393 A	12-05-1994
			CA 2109368 A1	29-04-1994
			JP 6209784 A	02-08-1994
			MX 9306734 A1	30-06-1994
			NZ 250048 A	26-10-1994
			ZA 9308067 A	01-09-1994
US 3974032	A	10-08-1976	AUCUN	
US 5886168	A	23-03-1999	US 5612202 A	18-03-1997
			AU 665122 B2	14-12-1995
			AU 5032393 A	12-05-1994
			CA 2109368 A1	29-04-1994
			JP 6209784 A	02-08-1994
			MX 9306734 A1	30-06-1994
			NZ 250048 A	26-10-1994
			ZA 9308067 A	01-09-1994

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/70 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/70	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 31/718 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/718	
<b>A 6 1 K 47/36 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/36	
<b>A 6 1 P 3/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P 3/02	
<b>A 6 1 K 38/43 (2006.01)</b>		A 6 1 K 37/48	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

F ターム(参考) 4B018 MD36 MD47 MF08  
 4B035 LE01 LG20 LP36  
 4C076 AA31 BB01 CC21 EE38 FF04  
 4C084 AA03 DC01 MA41 MA52 NA10 ZC21  
 4C086 AA10 EA20 NA10 ZC21  
 4C206 AA01 CA05 MA61 MA72 NA10 ZC21