

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年6月26日 (26.06.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/075448 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 47/36 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A23L 1/00 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)
A61K 9/62 (2006.01)

株式会社内 Aichi (JP). 神村基和 (KAMIMURA, Motokazu) [JP/JP]; 〒4411115 愛知県豊橋市石巻本町字越川 4 5 番地アイセロ化学株式会社内 Aichi (JP). 菅蒲智之 (SHOBU, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒4312103 静岡県浜松市新都田一丁目 2 番 2 号フロイント産業株式会社浜松事業所内 Shizuoka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/001246

(74) 代理人: 石井良夫, 外 (ISHII, Yoshio et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門二丁目 7 番 7 号虎ノ門中田ビル 4 階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2007年11月16日 (16.11.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2006-343728
2006年12月21日 (21.12.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アイセロ化学株式会社 (AICELLO CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4411115 愛知県豊橋市石巻本町字越川 4 5 番地 Aichi (JP). フロイント産業株式会社 (FRE-UND CORPORATION) [JP/JP]; 〒1636034 東京都新宿区西新宿六丁目 8 番 1 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伊藤勝仁 (ITO, Katsuhito) [JP/JP]; 〒4411115 愛知県豊橋市石巻本町字越川 4 5 番地アイセロ化学株式会社内 Aichi (JP). 溝端一幸 (MIZOBATA, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒4411115 愛知県豊橋市石巻本町字越川 4 5 番地アイセロ化学

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: CHITOSAN SOLUTION AND MEDICAL PREPARATION WITH CHITOSAN COATING FORMED FROM THE SOLUTION

(54) 発明の名称: キトサン溶液及び該溶液から形成されたキトサンコーティング製剤

(57) Abstract: A chitosan coating solution which is so safe that it is capable of oral administration in the fields of foods and medicines; a chitosan coating film reduced in the content of a residual organic acid and having satisfactory water resistance; and a coated medical preparation having the coating film. The coating solution is characterized by being obtained by incorporating a glycerol/fatty acid ester into an aqueous chitosan solution prepared through dissolution with a volatile organic acid. The chitosan coating film is one obtained by drying and solidifying the solution through film coating. The organic acid used in the dissolution remains in the coating film only in a small amount and the film has satisfactory water resistance. When the chitosan coating solution, which contains a glycerol/fatty acid ester and is a highly safe solution prepared through dissolution with a volatile organic acid, is subjected to film coating, a film is formed and, simultaneously therewith, the organic acid continuously volatilizes. Consequently, a chitosan coating film having water resistance can be efficiently obtained. Furthermore, by forming an existing enteric coating film in combination with the coating film on the outer side thereof, an application to large-intestine drug delivery system preparations can be expected with ease.

(57) 要約: 本発明の課題は、食品及び医薬品分野で経口投与可能な安全性の高いキトサンコーティング溶液の提供、且つ有機酸残存量が少なく耐水性の良好なキトサンコーティング皮膜の提供及び該皮膜を含有するコーティング製剤の提供である。本発明は、揮発性有機酸を用いて溶解したキトサン水溶液にグリセリン脂肪酸エステルを含有せしめたことを特徴とするコーティング溶液と、該溶液をフィルムコーティングにて乾燥固化してなる、溶解に用いた有機酸の残存量が少なく耐水性の良好なキトサンコーティング皮膜及び該皮膜を含有するコーティング製剤に関する。グリセリン脂肪酸エステルを含有する、揮発性有機酸を用いて溶解した安全性の高いキトサンコーティング溶液は、フィルムコーティングにより皮膜の形成と同時に連続的に有機酸を揮発するため、耐水性を有するキトサンコーティング皮膜を効率的に得ることができる。また、該皮膜の外層に既存の腸溶性皮膜を組み合わせることにより、簡便に大腸ドラッグデリバリーシステム製剤への応用が期待できる。

WO 2008/075448 A1

明 細 書

キトサン溶液及び該溶液から形成されたキトサンコーティング製剤 技術分野

[0001] 本発明は、安全性に優れた食品及び医薬品分野向けの経口投与可能な製剤用のキトサンコーティング溶液であって、フィルムコーティングによって得られる有機酸残存量が少なく且つ耐水性及び日本薬局方第2液耐性が良好で実用的なキトサン皮膜と該皮膜を含有するコーティング製剤に関するものである。

背景技術

[0002] 天然高分子であるキトサンやその原料となるキチンは、一般の合成高分子に見られない高い微生物分解性、生体適合性、生体内分解性および吸収性、選択透過性等の特性を有しているため機能性高分子素材として注目され、生分解性フィルム、医用材料、分離膜等として食品及び医薬品分野への応用研究が活発に行なわれている。

[0003] キトサンは、2-アミノ-2-デオキシ-D-グルコースが β -1,4-グルコシド結合した直鎖状の塩基性多糖であり、自然界では糸状菌細胞壁等に存在する。工業的にはカニやエビの外殻に多量に含有される天然キチンの2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコースの β -1,4-重合体を、濃アルカリで処理し完全あるいは部分的に脱アセチル化することによって得ることができる。

[0004] キトサンには熱可塑性がないため、一旦酢酸や希塩酸等の水溶液に溶解してからキトサンのフィルムや繊維、またはカプセル等の成形体を得ることができる。これらキトサンの成形体はバイオマテリアル、ドラッグデリバリー用基剤、分離膜、可食性フィルム等の成形用高分子材料としての利用度が高い。特に腸溶性基剤との組み合わせにより大腸ドラッグデリバリーシステムデバイスとしてキトサン系成形体を用いる場合、腸溶性基剤が小腸環境下で溶解した後、小腸内部でキトサン系成形体には十分な耐水性が求められる。また食品及び医薬品分野では経口投与に使用する原材料には十分な安全性も

確保する必要がある。

- [0005] 更に、食品及び医薬品分野の経口投与を想定した場合、打錠剤や硬カプセル、ソフトカプセル、粉末、顆粒等といった剤形が一般的に用いられる。これら様々な剤形の表面に皮膜を形成する方法には、フィルムコーティングと呼ばれるものが一般的である。しかしながら、有機酸水溶液を用いて溶解したキトサン溶液をフィルムコーティングしてキトサン皮膜を得た場合、キトサン溶液中に含まれる酸が乾燥工程においてその一部は蒸発するものの完全に除去することはできず、皮膜中に多く残存することは避けられない。その結果、キトサン皮膜の耐水性は低いものとなり、更に残存する酸がキトサンの経時的加水分解やアセチル化の進行を助長し、長時間の貯蔵において成形体の着色や物性の低下を招くという問題がある。その他、キトサン皮膜中に残存する酸が、打錠剤や硬カプセル、ソフトカプセルの製剤自身や内容物へ影響を及ぼすことも懸念される。
- [0006] 特許文献1には、こうした問題を解決するため、成形体を水酸化ナトリウム等のアルカリ水溶液中に浸漬し、残存する酸を中和して過剰のアルカリおよび生成した塩を水洗除去する後処理が、記載されている。しかし、こうした後処理では製品に残存するアルカリを処理する必要が生じ、特に食品及び医薬品等の用途には、アルカリの残存が許容されない場合が多く本手法を用いることは困難である。
- [0007] こうした問題を解決するため、特許文献2には、成形体を水混和性有機溶媒中に浸漬し、残存する酸を抽出して除去する方法が記載されている。しかし、キトサン皮膜で被覆した製品を水混和性有機溶媒中に浸漬するため、溶媒が内容物へ影響を及ぼすため好ましくない。
- [0008] 一方、特許文献3には、トリエチレングリコールをキトサンの有機酸水溶液に添加して乾燥固化し、添加したトリエチレングリコールが乾燥工程中の酸の蒸発を促進することにより、残存する酸含有量を低下させる方法が記載されている。しかし、使用できる添加剤がトリエチレングリコールに限られており、食品及び医薬品分野では使用できる用途が限定されてしまう。また

、酸を除去するためにキトサン系成形体を加熱乾燥する温度が100°C以上と高く、内容物への影響や、多くのエネルギーが必要になることが懸念される。

[0009] 特許文献4には、キトサン及び部分脱アセチル化キチンを水に懸濁させ炭酸ガスの通気により溶解した後、乾燥固化によって耐水性のあるキトサン皮膜を得る方法が記載されている。しかし、使用するキトサンまたは部分脱アセチル化キチンの形状が粉末状に限定されるため作業性に劣る。また、キトサンゲルを調製する際に塩酸塩を形成しており、得られるキトサン皮膜に塩が残存することが考えられ、食品及び医薬品分野へ利用する場合を想定すると安全性の面から好ましくない。

[0010] 特許文献5には、キチンを脱アセチル化して得られる高分子物質の有機酸塩または塩酸塩を用いる食品の保存、水分保持、味のマスキングを狙った食品用水溶性フィルムコーティング剤に関する記載がある。しかし、形成した有機酸塩または塩酸塩は、キトサン皮膜中に残存するため耐水性が充分ではなく、酸が残存することにより経時安定性に問題が生じる可能性がある。

[0011] 特許文献6には、大腸に有効成分を送達可能にする構造体が記されており、その中でキトサン溶液に添加剤としてグリセリン、プロピレングリコール、シュガーエステル等を添加して耐水性のあるキトサン皮膜を得る方法が記載されている。しかし、これら添加剤を用いた場合、可塑効果による柔軟性が大きく且つ添加剤自体が極めて高い親水性を有することから、皮膜強度が脆弱となり、酸も多く残存することから、キトサン皮膜の耐水性は充分なものではない。

特許文献1：特公昭52-41797号公報

特許文献2：特開平6-25433号公報

特許文献3：特開平7-179623号公報

特許文献4：特開2002-241405号公報

特許文献5：特開平6-319508号公報

特許文献6：特開平10-324642号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明はこのような状況を鑑みなされたものであって、食品及び医薬品分野にも使用可能な添加剤を含有する安全性の高いキトサンのコーティング溶液の提供と、該溶液をフィルムコーティングによってキトサンの溶解に用いた有機酸の残存量が少なく有機酸除去のための後処理を特に必要としない生産効率に優れる耐水性が良好なキトサン皮膜を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意検討した結果、揮発性有機酸を用いて溶解したキトサン水溶液にキトサンの重量に対して5重量%から200重量%のグリセリン脂肪酸エステルを添加することを特徴としたキトサンのコーティング溶液をフィルムコーティングにより乾燥固化して得られるキトサン皮膜は、酸含有量が極めて低く十分な耐水性を有し食品及び医薬品分野にも使用可能であることを見出し、本発明を完成するに至った。

発明の効果

[0014] 本発明によればキトサンの揮発性有機酸水溶液にグリセリン脂肪酸エステルを組み合わせる又は更に泡を含むことで、キトサン皮膜中の揮発性有機酸残存量を効率的に低減し、十分な耐水性を維持したキトサン皮膜を得ることができる。そして、キトサン皮膜中の添加剤であるグリセリン脂肪酸エステルは、疎水基である脂肪酸を有しているため、可塑効果とともに耐水性を付与できることとなる。その結果、皮膜強度を低下させる要因となる可塑剤である多価アルコールの使用量の低減や皮膜の薄膜化を実現できる。従って、グリセリン脂肪酸エステルを含有するキトサン皮膜は、十分な小腸耐性を発揮すること、さらに大腸ドラッグデリバリーシステム製剤への応用が期待できる。さらに、この皮膜の薄膜化は、コーティングに費やす時間短縮、高効率化を意味しており、工業化という観点からもその意義は極めて大きい。

[0015] 本発明の手法を用いれば食品及び医薬品分野でも使用可能な、使用できる制限の少ない安全性の高いキトサン皮膜を得ることができる。キトサン皮膜は耐水性を有することから、経口投与において胃に到達するまで溶解するこ

となく、製剤の嚥下時に食道粘膜等への付着が生じ難く、高齢者や小児の他、嚥下に問題を抱える患者に対し服用時の安全性向上が期待できる。

発明を実施するための最良の形態

- [0016] 本発明のキトサン皮膜とは、皮膜中に含有するキトサンの多寡にかかわらず、キトサンを僅かでも含有するものはすべてを包含する。すなわち、キトサン単体の皮膜の他、キトサンとフィラーの複合体もキトサン皮膜を意味する。キトサンと複合し得るフィラーとしては、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コメデンプン等の各種デンプン粒、粉末状あるいは微細繊維状セルロース、炭酸カルシウム、タルク、シリカ等を例示できる。また、キトサン皮膜に可塑性を付与する目的で可塑剤を添加しても良く、可塑剤として目的により任意のものが使用できるが、例えばグリセリン、ジグリセリン、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコールといった多価アルコール等が挙げられる。その中でも食品及び医薬品分野で用いるためにはグリセリン、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールの使用が好ましい。
- [0017] 使用されるキトサンの脱アセチル化度や分子量には特に制限はなく、その目的により任意のものが使用できるが、一般には酸への溶解性やコーティング法への適性を考慮し、脱アセチル化度が70モル%以上のものが好ましい。
- [0018] キトサンの水溶化を補助する揮発性有機酸は、常圧において十分な揮発性を有する必要があるが、こうした揮発性の有機酸としてはギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸等を例示できる。なかでも経済性や取り扱い性、安全性の点で酢酸がもっとも好適である。キトサンはこのような有機酸水溶液以外にも、塩酸のような無機酸水溶液に可溶であるが、無機酸はキトサンとの相互作用が強く適さない。使用する揮発性有機酸の量には特に制限はないが、キトサンのアミノ基当たり0.8モル当量から2.0モル当量が適当である。0.8モル当量より小さい場合はキトサンの溶解性が低く、2.0モル当量より大きい場合は酸の除去が効率良く行えず耐水性を示すキトサン皮膜を得ることが困難となり、いずれの場合も好ましくない。

- [0019] 本発明におけるフィルムコーティングとは、スプレーノズル等によりコーティング溶液を基材の表面に噴霧し、乾燥固化して皮膜を形成する方法である。また、基材を含有させたコーティング液を噴霧乾燥し皮膜を形成する方法も含む。コーティング装置は、例えばコーティング・パンや通気乾燥型パン・コーティング装置、噴流流動層装置、転動流動層装置、ドラフトチューブ付噴流層装置、噴霧乾燥造粒装置等が挙げられるが、通常、該技術分野で使用されるものであればよい。これらのコーティング装置を用いるフィルムコーティングにより、キトサン溶液を乾燥固化してキトサン皮膜を得ることができる。この時、コーティングする基材の形状は特に限定しないが、打錠剤、硬カプセル、ソフトカプセル、粉末、顆粒等、その固体表面にキトサンコーティング皮膜を形成できる形状であればよい。さらに、ステンレスやプラスチック等の耐腐食性材料からなる基材を使用し、その表面に形成したキトサン皮膜を基材から剥離することによりフィルム状のキトサン皮膜を得ることもできる。
- [0020] キトサンコーティング溶液は、コーティング装置に適した濃度、粘度であればよく、好ましくはキトサン濃度が0.1重量%から20重量%の範囲、粘度は10 mPa・sから1,000mPa・s（溶液温度23℃）の範囲である。コーティング条件は給気温度40℃から95℃、排気温度30℃から90℃にあればよい。給気温度が40℃未満では有機酸の除去が充分ではないためキトサン皮膜に耐水性が付与できず、一方給気温度が100℃を超えるとキトサン皮膜には着色や変形等外観上の問題が生じるため好ましくない。また、水系のコーティングで給気温度が100℃を超えることは一般的ではなく、コーティング装置にかかる負担も大きくなるため現実的ではない。
- [0021] 揮発性有機酸を効率よく除去するために使用する添加剤はグリセリン脂肪酸エステルが必須である。グリセリン脂肪酸エステルとは、脂肪酸とグリセリン又はポリグリセリンのエステル及びその誘導体を含むものであり、例えばグリセリン脂肪酸エステル、グリセリン酢酸脂肪酸エステル、グリセリン乳酸脂肪酸エステル、グリセリンクエン酸脂肪酸エステル、グリセリンコハ

ク酸脂肪酸エステル、グリセリン酢酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル等がある。ここでグリセリン脂肪酸エステルに用いられる脂肪酸は任意のものを使用できるが、例えばカプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、オレイン酸、リノール酸、エルカ酸、イソパルミチン酸、イソステアリン酸等が挙げられる。その中でも、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸の脂肪酸エステルが好ましい。ポリグリセリン脂肪酸エステル中のグリセリン重合数は単量体から20量体の範囲にあれば良く、モノグリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、テトラグリセリン、ペンタグリセリン、ヘキサグリセリン、デカグリセリン等が例示できる。脂肪酸単体では水への溶解が困難となる問題があり、また21量体以上のものは製造に掛かるコストが高くなる問題がある。また、グリセリン脂肪酸エステルが水に溶解又は分散可能であれば特に脂肪酸の置換度は限定しないが、モノエステルからトリエステルの範囲が望ましい。フィルムコーティングによって得られるキトサン皮膜にはキトサンの重量に対してグリセリン脂肪酸エステルを5重量%から200重量%含むことが有機酸残存量の低下には望ましい。5重量%未満の添加量の場合、有機酸残存量の低下が充分でなくキトサン皮膜の耐水性が低く、また200重量%を超える場合、得られるキトサン皮膜は十分な強度が得られず実用的ではない。

[0022] また、グリセリン脂肪酸エステルによる界面活性効果によりキトサンコーティング溶液をフィルムコーティング前又はその最中に強力に攪拌することにより直径数 μm 程度の大きさの泡を安定して含ませることができる。この時、泡を含むことでコーティング溶液の体積は増大するが、この泡を含む溶液体積を、元の泡を入れる前の溶液体積で除した値を発泡倍率とし、発泡倍率が1.0倍を超えて4.0倍以下の範囲にある時、フィルムコーティングによりさらに残存酢酸量の低下が認められ、より良い耐水性や経時安定性を有するキトサン皮膜が得られる。なお、発泡倍率が4.0倍を超えることは難しく現実的でない。この泡は、コーティング時にもミスト中に含まれることから、乾

燥時の表面積が増大し有機酸を非常に効率良く揮発する。よってフィルムコーティングにより乾燥固化して得られるキトサン皮膜中の有機酸残存量を、泡を含まない場合よりも更に低減することができる。特開平4-144660号公報には、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びキトサンを含有し油脂と乳化し起泡させることを特徴とする方法が記載されているが、本発明はグリセリン脂肪酸エステルとキトサンとからなる泡を含む均一に混合したキトサンの水溶液であることを特徴とするため異なるものである。

以上から、キトサンの重量に対して5重量%から200重量%のグリセリン脂肪酸エステルを含んでなるキトサン皮膜は、コーティングによる皮膜形成と同時に揮発性有機酸の量を短時間で効率良く低減するため、耐水性を示し、外観も良好で、食品及び医薬品分野へ応用可能な、安全且つ実用性の高いものである。

[0023] 更に、本発明のキトサン皮膜は他のコーティング基剤と併用しても良く、キトサン皮膜の内層や外層にその他のコーティング基剤の皮膜を形成させることにより多層コーティング製剤を得ることができる。多層コーティングにおけるその他のコーティング基剤としてはヒプロメロースフタル酸エステル、メタクリル酸コポリマー、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、セラック、ゼイン、水溶性多糖、油脂を挙げることができるがこの限りではない。

[0024] また、本発明のキトサン皮膜は胃や大腸において崩壊するが小腸耐性を発揮するため、キトサン皮膜の外層に腸溶性のコーティング基剤を被覆することにより大腸ドラッグデリバリーシステム製剤へ応用することができる。腸溶性のコーティング基剤としてはヒプロメロースフタル酸エステル、メタクリル酸コポリマー、水性セラックを挙げることができるがこの限りではない。

[0025] キトサンとグリセリン脂肪酸エステルとの組み合わせにより、フィルムコーティングして得られるキトサン皮膜中の有機酸残存量が低減し、良好な耐水性を示す。この理由は必ずしも明らかではないが、キトサンコーティング

溶液が熱風中に噴霧されるため、表面積が増大して有機酸の揮発が促進される。更にグリセリン脂肪酸エステルや多価アルコールが可塑剤の役割も果たすことにより、キトサン皮膜からの水分の乾燥が遅延し、その水分の乾燥と同時に揮発性有機酸の揮発も進行する。このコーティング溶液に泡を含む場合、表面積の増大によって揮発性有機酸の揮発が更に促進される。また、グリセリン脂肪酸エステルが疎水性である脂肪酸を含むことからキトサン皮膜は十分な耐水性を示すため薄膜化できる。以上から、グリセリン脂肪酸エステルを含むキトサンの揮発性有機酸水溶液をコーティングすることにより、有機酸残存量が極めて低い、耐水性の良好なキトサン皮膜を得ることができた。

[0026] [実施例]

以下に実施例を示し、本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0027] [試料の評価]

キトサンコーティング溶液を素錠、あるいはゼラチン硬カプセルにフィルムコーティングして試料を調製し、その試料の外観、耐水性を評価するとともに、キトサン皮膜中の有機酸量の算出を行った。さらに試料の外層に腸溶性コーティングを施したものを製剤試料とし、大腸ドラックデリバリーシステムとしての機能を *in vitro* 大腸DDS試験により評価した。外観、耐水性の評価、キトサン皮膜中の有機酸残存量の算出、発泡倍率の算出、*in vitro* 大腸DS試験、各方法について以下に示す。

[0028] (外観の評価)

試料の外観を目視により観察した。その試料の様子を4段階で判定し外観の評価とした。◎：表面も滑らかで全体に皮膜を形成し良好である。○：皮膜の形成は良好であるが皮膜表面に若干荒れが見られる。△：皮膜表面が荒れている。×：皮膜が形成できない。

[0029] (耐水性の評価)

試料を蒸留水60mLに2時間浸漬した後、取り出し、目視により試料の様子を

観察した。その試料の様子を4段階で判定し耐水性の評価とした。◎：形状を保持し良好である。○：若干膨潤、変形が認められる。△：著しい膨潤、変形が認められるが内容物を保持した。×：内容物を放出した。

[0030] (有機酸残存量の算出)

十分な量の塩酸で試料を完全に溶解した後、過剰量の水酸化ナトリウムを投入、その後さらに塩酸にて中和滴定（逆滴定）することにより試料中の有機酸のモル数を求める。そして、この有機酸モル数を試料のキトサン皮膜中に含まれるキトサンのアミノ基のモル数で除した値を有機酸残存量とした。

[0031] (発泡倍率の算出)

500mLのガラス製ビーカーに100gのコーティング溶液を採り、攪拌装置により強制攪拌して泡を含ませた。この時の泡を十分に含む溶液の体積を、元の泡を含まない溶液の体積で除した値を発泡倍率とした。発泡倍率が1.0倍の場合、その溶液中に泡を含まないことを示し、数字が大きくなるにつれて泡を多く含むことを表す。

[0032] (in vitro大腸DDS試験)

製剤試料を日本薬局方第1試験液100mLに2時間浸漬した後、取り出し、目視により製剤試料の様子を観察した。○：腸溶性コーティング、キトサンコーティング皮膜ともに形状を保持する。×：腸溶性コーティング、キトサンコーティング皮膜ともに崩壊し内容物が放出した。次に、判定が○であったものについて、引き続き、日本薬局方第2試験液100mLに2時間浸漬し、その後の製剤試料の様子を目視により観察した。○：腸溶性コーティングが崩壊し、キトサンコーティング皮膜は形状を保持する。×：腸溶性コーティング、キトサンコーティング皮膜ともに崩壊した。さらに、判定が○であったものをpH=3.5の酢酸緩衝液（Michaelisの緩衝液）100mLに浸漬し、キトサンコーティング皮膜が崩壊し内容物が放出されることを確認した。○：キトサンコーティング皮膜が崩壊し内容物が放出された。×：内容物が放出されなかった。

実施例 1

[0033] 脱アセチル化度が81モル%のキトサン（片倉チッカリン社製）を、キトサン

のアミノ基に対して酢酸が1.0モル当量になるように加え、4重量%の濃度に水に溶解する。そしてキトサンの重量に対して100重量%となるようにデカグリセリンモノパルミチン酸エステル（三菱化学フーズ社製）を添加、十分に攪拌してキトサン溶液とした。この溶液をフィルムコーティング装置ハイコーターHC-LAB0（フロイント産業社製）を用いてφ8mmの素錠にフィルムコーティングし、皮膜重量が素錠の重量に対して2、4、8重量%に相当する厚みの試料1~3を得た。同様にして、ヘキサグリセリンジステアリン酸エステル、テトラグリセリントリスステアリン酸エステル（阪本薬品工業社製）、デカグリセリンモノラウリン酸エステル（理研ビタミン社製）を含むキトサンコーティング皮膜の厚みが2重量%に相当する試料4~6を得た。これら試料1~6について外観及び耐水性の評価を行った。

[0034] [比較例1]

グリセリン脂肪酸エステルを含まないこと以外は実施例1と同様な方法で、無添加の試料7を調製した。その他に、キトサンの重量に対して100重量%のグリセリン（和光純薬社製）を含み、皮膜重量が素錠の重量に対して4、8重量%に相当する厚みの試料8、9を得た。同様に100重量%のプロピレングリコール（和光純薬社製）を含む試料10と、100重量%、200重量%のショ糖モノステアリン酸エステル（三菱化学フーズ社製）を含む試料11、12を得た。これらの試料7~12について実施例1と同様に外観及び耐水性の評価を行った。

実施例1と比較例1の各試料の外観及び耐水性の評価結果を表1に示す。

[0035]

[表1]

	試料 番号	添加剤		皮膜厚み 重量%	評価結果	
		種類	重量%		外観	耐水性
実施例 1	試料 1	デカグリセリンモノパルミチン酸エステル	100	2	◎	○
	試料 2			4	◎	◎
	試料 3			8	◎	◎
	試料 4	ヘキサグリセリンジステアリン酸エステル	100	2	◎	◎
	試料 5	テトラグリセリントリステアリン酸エステル	100	2	◎	◎
	試料 6	デカグリセリンモノラウリン酸エステル	100	2	◎	○
比較例 1	試料 7	—	0	8	◎	×
	試料 8	グリセリン	100	4	◎	×
	試料 9			8	◎	△
	試料 10	プロピレングリコール	100	8	×	×
	試料 11	ショ糖モノステアリン酸エステル	100	8	○	×
	試料 12			200	8	△

[0036] 表 1 に示すように無添加の試料 7 は、フィルムコーティングによりその表面がキトサン皮膜により被覆され外観は良好であるものの、皮膜中に有機酸が多く残存するため耐水性が十分でない。同様にグリセリンを添加した試料 8 はその外観は良好であるが、耐水性が不十分であり、皮膜厚みを 8 重量% に厚くした試料 9 においても良好な結果が得られなかった。また、プロピレングリコールを添加した試料 10 では造膜が不十分であり、外観に問題があった。ショ糖モノステアリン酸エステルを添加した試料 11、12 は耐水性に問題があり、更に添加量を増加した場合、キトサン皮膜の表面が荒れるため商品価値が損なわれる懸念がある。このように無添加、あるいはグリセリン、プロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル等の添加剤を用いても、耐水性が良好なキトサン皮膜を得るには適さない（比較例 1）。これらに対しグリセリン脂肪酸エステルを含む試料 1～6（実施例 1）は、いずれも外観に問題がなく、キトサン皮膜の厚みが 2 重量% と比較例 1 に対して薄いにも関わらず、十分な耐水性を示した。

実施例 2

[0037] 脱アセチル化度が 90 モル% のキトサン（共和テクノス社製）を、キトサンの

アミノ基に対して酢酸が2.0モル当量になるように加え、2重量%の濃度に水に溶解する。そしてキトサンの重量に対して5、10、100、200重量%となるようにデカグリセリンモノパルミチン酸エステル（三菱化学フーズ社製）を添加、十分に攪拌してキトサン溶液とした。この溶液をフィルムコーティング装置ハイコーターHG-LAB0（フロイント産業社製）を用いて、デンプンを充填した0号ゼラチン硬カプセルにフィルムコーティングし、皮膜重量が同カプセルの重量に対して2重量%に相当する厚みの試料13~16を得た。同様にして、テトラグリセリンモノステアリン酸エステル（阪本薬品工業社製）を100、200重量%含む試料17~18を得た。これら試料13~18について外観及び耐水性の評価を行った。

[0038] [比較例 2]

実施例 2 と同様な方法で、デカグリセリンモノパルミチン酸エステル（三菱化学フーズ社製）を300重量%添加したキトサン溶液を用いて、試料19、20を調製した。その他に、テトラグリセリンモノステアリン酸エステルを用いた試料21を得た。これらの試料19~21について実施例 2 と同様に外観及び耐水性の評価を行った。

実施例 2 と比較例 2 の各試料の外観及び耐水性の評価結果を表 2 に示す。

[0039] [表2]

	試料 番号	添加剤		皮膜厚み 重量%	評価結果	
		種類	重量%		外観	耐水性
実施例 2	試料 13	デカグリセリンモノパルミチン酸エステル	5	2	◎	○
	試料 14		10	2	◎	◎
	試料 15		100	2	◎	◎
	試料 16		200	2	◎	○
	試料 17	テトラグリセリンモノステアリン酸エステル	100	2	◎	◎
	試料 18		200	2	◎	○
比較例 2	試料 19	デカグリセリンモノパルミチン酸エステル	300	2	◎	×
	試料 20		300	8	△	×
	試料 21	テトラグリセリンモノステアリン酸エステル	250	8	○	×

[0040] 表 2 に示すように、グリセリン脂肪酸エステルの添加量が250重量%以上で

ある試料19~21では、皮膜成分であるキトサンの占める割合が低下してキトサン皮膜の強度が十分得られず、外観がコーティング時に剥離するなどして荒れるため商品価値が著しく損なわれる。キトサン皮膜形成が十分でないために耐水性も十分でない（比較例2）。これらに対しグリセリン脂肪酸エステルをキトサンの重量に対して5重量%含む試料13は、耐水性の評価において変形は認められるものの内容物を放出することもなく、試料16、18といったグリセリン脂肪酸エステルを200重量%含む場合でもコーティング時に支障はなく得られるキトサン皮膜の外観は良好であり、また内容物を放出することもなかった（実施例2）。コーティングによってその皮膜中の有機酸残存量が少なく耐水性が良好なキトサン皮膜を得るためには、グリセリン脂肪酸エステルの添加が有効であり、その添加量はキトサンの重量に対して5重量%以上200重量%以下の範囲にあれば良い。

実施例 3

[0041] 脱アセチル化度が95モル%のキトサン（甲陽ケミカル社製）を、キトサンのアミノ基に対して酢酸が0.8モル当量になるように加え、2重量%の濃度に水に溶解する。そしてキトサンの重量に対してヘキサグリセリントリスチアリン酸エステル（阪本薬品工業社製）とプロピレングリコールを各20重量%、各50重量%になるように添加、十分に攪拌してキトサン溶液とした。この溶液をフィルムコーティング装置ハイコーターHC-LAB0（フロイント産業社製）を用いて、φ8mmの素錠にフィルムコーティングし、皮膜重量が素錠の重量に対して2重量%に相当する厚みの試料22、23を得た。同様にして、デカグリセリンモノステアリン酸エステル（理研ビタミン社製）50重量%とグリセリン100重量%を含む試料24を得た。これらの試料22~24について外観及び耐水性の評価、有機酸残存量の算出を行った。

[0042] [比較例3]

実施例3と同様にして、キトサンの重量に対して20重量%のヘキサグリセリントリスチアリン酸エステル20重量%とプロピレングリコールを200重量%を含む試料25、デカグリセリンモノステアリン酸エステル50重量%とグリセリン20

0重量%を含む試料26を得た。試料25、26について実施例3と同様に外観及び耐水性の評価、有機酸残存量の算出を行った。

実施例3と比較例3の各試料の外観及び耐水性の評価、有機酸残存量の算出結果を表3に示す。

[0043] [表3]

	試料 番号	添加剤		皮膜厚み 重量%	評価結果		
		種類	重量%		外観	耐水性	有機酸 残存量
実施例 3	試料 22	ヘキサグリセリントリステアリン酸エステル	20	2	◎	◎	0.18
		プロピレングリコール	20				
	試料 23	ヘキサグリセリントリステアリン酸エステル	50	2	◎	◎	0.08
		プロピレングリコール	50				
	試料 24	デカグリセリンモノステアリン酸エステル	50	2	◎	◎	0.06
		グリセリン	100				
比較例 3	試料 25	ヘキサグリセリントリステアリン酸エステル	20	2	×	×	0.06
		プロピレングリコール	200				
	試料 26	デカグリセリンモノステアリン酸エステル	50	2	◎	×	0.06
		グリセリン	200				

[0044] 表3に示すようにプロピレングリコール、グリセリンの添加量が200重量%である試料25、26は有機酸残存量の低減が認められるが、皮膜中にグリセリンが多く存在し相対的にキトサンが減少するために、十分な耐水性を有する皮膜を形成することができない（比較例3）。一方、試料22～24はグリセリン脂肪酸エステルの種類によらず、有機酸残存量の値が十分低くかつ、2重量%と比較的薄い膜厚であっても実用的な耐水性が得られた（実施例3）。以上からグリセリン脂肪酸エステルと多価アルコールを組合せた場合も十分な耐水性をもつキトサン皮膜を得ることができるが、この時の多価アルコールの添加量はキトサンの重量に対して20重量%から100重量%の範囲であればよい。

実施例 4

[0045] 脱アセチル化度が81モル%のキトサン（共和テクノス社製）を、キトサンのアミノ基に対して酢酸が1.2モル当量になるように加え、3重量%の濃度に水に溶解する。そしてキトサンの重量に対してデカグリセリンモノパルミチン酸

エステル（三菱化学フーズ社製）を100重量%になるように添加、十分に攪拌し、キトサン溶液とした。この溶液をフィルムコーティング装置ハイコーターHG-LAB0（フロイント産業社製）を用いてφ8mmの素錠にフィルムコーティングし、皮膜重量が素錠の重量に対して2、4重量%に相当する厚みの試料27を得た。更に、試料27のコーティング溶液をホモディスパー（プライミクス社製）にて攪拌し強制的に泡を含む発泡倍率が1.01倍、2.1倍、4.0倍の溶液を調製しフィルムコーティングして試料28、29、30を得た。同様にして、デカグリセリンモノステアリン酸エステル（理研ビタミン社製）100重量%、グリセリン50重量%を含む試料31、その発泡倍率1.8倍の溶液をコーティングして試料32を得た。これらの試料27～32について外観及び耐水性の評価、有機酸残存量の算出を行った。

[0046] [比較例 4]

実施例 4 と同様に、デカグリセリンモノパルミチン酸エステル100重量%、デカグリセリンモノパルミチン酸エステル100重量%、グリセリン各50重量%を添加した溶液を調製した。これらの溶液中に一旦素錠を浸漬してキトサン溶液を塗布し、その後コーティング装置内に投入してキトサン溶液をスプレーしないこと以外はフィルムコーティングと同様の条件で、錠剤の加熱乾燥のみを行った。錠剤表面が十分乾燥した後に取り出し、キトサン皮膜の厚みが目的とする2、4重量%に到達するまで同様の作業を繰り返した。この浸漬法によるキトサン皮膜形成が終了後に、外観が優れるもののみを目視による検品により選別し、試料33～35を得た。これらの試料について実施例 4 と同様に外観及び耐水性の評価、有機酸残存量の算出を行った。

実施例 4 と比較例 4 の各試料の外観及び耐水性の評価、有機酸残存量の算出結果を表 4 に示す。

[0047]

[表4]

	試料 番号	添加剤		発泡 倍率	皮膜 形成法	皮膜厚 み 重量%	評価結果		
		種類	重量%				外観	耐水性	有機酸 残存量
実施 例 4	試料 27	テカグリセリンモノハ ルミチン酸エステル	100	1.0 倍	フィルム コーティング 法	2	◎	◎	0.10
	試料 28	同上	同上	1.01 倍		2	◎	◎	0.08
	試料 29	同上	同上	2.1 倍		2	◎	◎	0.04
	試料 30	同上	同上	4.0 倍		2	◎	◎	0.02
	試料 31	テカグリセリンモノステ アリン酸エステル	100	1.0 倍		4	◎	◎	0.06
		グリセリン	50						
試料 32	同上	同上	1.8 倍	4	◎	◎	0.03		
比較 例 4	試料 33	テカグリセリンモノハ ルミチン酸エステル	100	1.0 倍	浸漬法	2	◎	×	0.62
	試料 34	同上	同上	2.1 倍		2	×	×	0.52
	試料 35	テカグリセリンモノハ ルミチン酸エステル	100	1.0 倍		4	◎	×	0.54
	グリセリン	50							

[0048] 表4に示すように浸漬法により得られた試料33~35は、いずれも有機酸残存量の値が大きいため十分な耐水性を示さなかった。浸漬した場合、乾燥時の表面積が小さいため有機酸の揮発が乏しかったと考える（比較例4）。これらに対し、フィルムコーティングにより調製した試料27~32では有意に有機酸残存量が低下しており、良好な耐水性が得られている。また、発泡倍率が1.0倍を超えて4.0倍以下の範囲にある泡を含む試料28、29、30と32は同一組成の泡を含まないものと比較してキトサンコーティング皮膜中に残存する有機酸量は更に低くなった。その有機酸の揮発には乾燥時にキトサン溶液の表面積を増大できるフィルムコーティングが有効であり、泡を含ませることで表面積を増大させ有機酸残存量は更に低減できた（実施例4）。一方、発泡倍率4.0倍の試料30を更に強制攪拌して泡を含ませようと試みても、4.0倍

より大きくすることは困難であった。このようにキトサンコーティング溶液には発泡倍率1.0倍を超えて4.0倍までの泡を含んでいればよく、フィルムコーティングにより得られるキトサン皮膜中の有機酸残存量を低減し、十分な耐水性を示すことがわかる。また、有機酸残存量が少なく耐水性の良好なキトサン皮膜を得るための方法は、フィルムコーティングである必要がある。

実施例 5

[0049] 脱アセチル化度が81モル%のキトサン（片倉チッカリン社製）を、キトサンのアミノ基に対して酢酸が1.2モル当量になるように加え、3重量%の濃度に水に溶解する。そしてキトサンの重量に対して、デカグリセリンモノパルミチン酸エステル（三菱化学フーズ社製）を100重量%添加してキトサン溶液とした。この溶液をフィルムコーティング装置ハイコーターHCT-60N（フロイント産業社製）を用いてφ8mmの素錠にフィルムコーティングし、素錠の重量に対して2重量%に相当する厚みとした。続けて腸溶性コーティング基剤である水性セラック（フロイント産業社製）を素錠重量に対して4重量%の厚みにフィルムコーティングして大腸ドラッグデリバリーシステム製剤となる製剤試料36を得た。キトサンの重量に対して更に50重量%のグリセリンを追加しさらに泡を加えたキトサン溶液（発泡倍率4.0倍）、続けて水性セラックをコーティングした製剤試料37、水性セラックの代わりにヒプロメロースフタル酸エステル（信越化学社製）をコーティングした製剤試料38を得た。また、キトサンの重量に対してデカグリセリントリスチアリン酸エステル100重量%、グリセリン50重量%を含むキトサン溶液（発泡倍率1.8倍）とヒプロメロースフタル酸エステルをコーティングした製剤試料39を得た。これらの試料36～39について外観及びin vitro大腸DDS試験の評価を行った。

[0050] [比較例 5]

実施例 5と同様にして、無添加のキトサン溶液、続いて水性セラックをコーティングした製剤試料40を得た。同様にして、グリセリンをキトサンの重量に対して50重量%含むキトサン溶液、水性セラックをコーティングした製剤試料41と、キトサンの重量に対してショ糖モノステアリン酸エステルを100重

量%含むキトサン溶液、ヒプロメロースフタル酸エステルをコーティングした製剤試料42を得た。これらの試料40~42について外観及びin vitro大腸DDS試験の評価を行った。

実施例5と比較例5の各試料の外観及びin vitro大腸DDS試験の結果を表5に示す。

[0051] [表5]

	試料 番号	添加剤		発泡 倍率	皮膜 厚み 重量%	腸溶性 コート 重量%	評価結果			
		種類	重量%				外観	大腸 DDS		
								局 1	局 2	酢酸
実施例 5	製剤試 料 36	デカグリセリンモノハ ルマチン酸エステル	100	1.0 倍	2	水性セラック 4	◎	○	○	○
	製剤試 料 37	デカグリセリンモノハ ルマチン酸エステル	100	4.0 倍	2	水性セラック 4	◎	○	○	○
		グリセリン	50							
	製剤試 料 38	同上	同上	4.0 倍	2	ヒプロメロース フタル酸エステル 4	◎	○	○	○
製剤試 料 39	デカグリセリントリステ アリン酸エステル	100	1.8 倍	2	ヒプロメロース フタル酸エステル 4	◎	○	○	○	
	グリセリン	50								
比較例 5	製剤試 料 40	—	0	1.0 倍	2	水性セラック 4	◎	○	×	—
	製剤試 料 41	グリセリン	50	1.0 倍	2	水性セラック 4	◎	○	×	—
	製剤試 料 42	ショ糖モノステアリン 酸エステル	100	1.2 倍	2	ヒプロメロース フタル酸エステル 4	◎	○	×	—

[0052] 表5より、いずれの製剤試料も局方1液に対する耐性には特に問題はなかったが、製剤試料40~42は続く局方2液での耐性が得られず内容物を放出し、大腸ドラッグデリバリーシステム製剤としての機能は十分とは言えず現実性に乏しい（比較例5）。一方、グリセリン脂肪酸エステルを含んでなる製剤試料36~39は、局方2液に対して十分な耐性を示し、キトサンの皮膜強度にも問題がなく、続く酢酸緩衝液中で速やかに内容物を放出した（実施例5）。従って、本発明のキトサンコーティング皮膜と腸溶性コーティング皮膜を組み合わせることにより、大腸ドラッグデリバリーシステム製剤として優れた機能

を發揮する。

請求の範囲

- [1] 揮発性有機酸を用いて溶解したキトサン水溶液に、グリセリン脂肪酸エステルをキトサンの重量に対して5重量%から200重量%含有することを特徴とするキトサンコーティング溶液。
 - [2] さらに多価アルコールをキトサンの重量に対して20重量%から100重量%含有することを特徴とする請求項1に記載のコーティング溶液。
 - [3] 発泡倍率が1.0倍を超えて4.0倍以下の範囲である泡を含むことを特徴とする請求項1又は2に記載のコーティング溶液。
 - [4] 請求項1ないし3の何れかに記載の溶液を基材表面にフィルムコーティングして形成したことを特徴とするキトサン皮膜。
 - [5] 請求項1ないし3の何れかに記載の溶液を、基材表面にフィルムコーティングしてキトサン皮膜を形成したことを特徴とするキトサンコーティング製剤。
 - [6] 基材が食品又は医薬品である請求項5記載のキトサンコーティング製剤。
 - [7] 請求項6に記載のキトサンコーティング製剤の外層に、腸溶性コーティング皮膜が被覆されたことを特徴とする大腸ドラッグデリバリーシステム製剤。
- 。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/001246

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/36(2006.01)i, A23L1/00(2006.01)i, A61K9/36(2006.01)i, A61K9/62(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i

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)

A61K47/36, A23L1/00, A61K9/36, A61K9/62, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/14

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 1-165519 A (Ohara & Co., Ltd.), 29 June, 1989 (29.06.89), Full text (Family: none)	1-7
A	EP 466566 A2 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 15 January, 1992 (15.01.92), Full text & JP 4-69333 A	1-7
A	JP 4-264021 A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.), 18 September, 1992 (18.09.92), Full text (Family: none)	1-7

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 application or patent 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
30 November, 2007 (30.11.07)

Date of mailing of the international search report
11 December, 2007 (11.12.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/001246

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 4-295421 A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 20 October, 1992 (20.10.92), Full text (Family: none)	1-7
A	WO 01/10467 A1 (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 February, 2001 (15.02.01), Full text & EP 1203590 A1	1-7
A	JP 9-67273 A (President of Saga University), 11 March, 1997 (11.03.97), Full text (Family: none)	1-7
A	JP 6-62734 A (SAKAMOTO YAKUHHIN KOGYO CO., LTD.), 08 March, 1994 (08.03.94), Full text (Family: none)	1-7
A	JP 63-294747 A (Nippon Soda Co., Ltd.), 01 December, 1988 (01.12.88), Full text (Family: none)	1-7
A	JP 6-181725 A (Kabushiki Kaisha Kiti), 05 July, 1994 (05.07.94), Full text (Family: none)	1-7
A	JP 2004-250338 A (Sunstar Inc.), 09 September, 2004 (09.09.04), Full text (Family: none)	1-7
A	WO 05/25609 A1 (NRL Pharma, Inc.), 24 March, 2005 (24.03.05), Full text (Family: none)	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K47/36(2006.01)i, A23L1/00(2006.01)i, A61K9/36(2006.01)i, A61K9/62(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i

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. A61K47/36, A23L1/00, A61K9/36, A61K9/62, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/14

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
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2007年
 日本国実用新案登録公報 1996-2007年
 日本国登録実用新案公報 1994-2007年

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

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	J P 1-165519 A (小原化工株式会社) 1989.06.29 全文 (ファミリーなし)	1-7
A	E P 466566 A2 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) 1992.01.15 全文 & J P 4-69333 A	1-7

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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 30.11.2007	国際調査報告の発送日 11.12.2007
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 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) 岩下 直人 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C	9841
---	--	----	------

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 4-264021 A (帝國製薬株式会社) 1992.09.18 全文 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 4-295421 A (信越化学工業株式会社) 1992.10.20 全文 (ファミリーなし)	1-7
A	WO 01/10467 A1 (Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.) 2001.02.15 全文 & EP 1203590 A1	1-7
A	JP 9-67273 A (佐賀大学長) 1997.03.11 全文 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 6-62734 A (阪本薬品工業株式会社) 1994.03.08 全文 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 63-294747 A (日本曹達株式会社) 1988.12.01 全文 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 6-181725 A (株式会社キティー) 1994.07.05 全文 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 2004-250338 A (サンスター株式会社) 2004.09.09 全文 (ファミリーなし)	1-7
A	WO 05/25609 A1 (NRL Pharma, Inc.) 2005.03.24 全文 (ファミリーなし)	1-7