

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年2月7日(07.02.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/026997 A1

(51) 国際特許分類:

A23L 5/00 (2016.01) A61K 38/44 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 38/40 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/029027

(22) 国際出願日: 2018年8月2日(02.08.2018)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2017-150751 2017年8月3日(03.08.2017) JP

(71) 出願人: 森永乳業株式会社(MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1088384 東京都港区芝五丁目3番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 小澤 智仁 (OZAWA, Tomohito); 〒2528583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社内 Kanagawa (JP). 中野学(NAKANO, Manabu); 〒2528583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社内 Kanagawa (JP). 関 信夫(SEKI, Nobuo); 〒2528583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 川口 嘉之, 外 (KAWAGUCHI, Yoshiyuki et al.); 〒1030004 東京都中央区東日本橋三丁目4番10号 アクロポリス 21ビル8階 Tokyo (JP).

(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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,

MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: EDIBLE FILM

(54) 発明の名称: 可食性フィルム

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing an edible film that is long-lasting in the mouth and can easily be consumed. Another problem addressed by the present invention is the provision of an edible film in which there is no reduction in the activity of enzymes contained therein for extended periods of time. These problems are solved by an edible film containing lactoperoxidase, glucose oxidase, a glucose source, and a film-forming material.

(57) 要約: 本発明は、口腔内に長く留まりかつ手軽に摂取出来る可食性フィルムを提供することを課題とする。また、本発明の他の課題は、含有する酵素の活性が長期間低下しない可食性フィルムを提供することである。該課題を、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体を含む、可食性フィルムで解決する。



WO 2019/026997 A1

明 細 書

発明の名称：可食性フィルム

技術分野

[0001] 本発明は、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体を含む、可食性フィルムに関する。

背景技術

[0002] 従来より、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ及びグルコース源を含む組成物が、口腔内用殺菌剤として利用され、歯周病、口臭症又は誤嚥性肺炎の予防や治療に有用であることが知られている。このうちラクトパーオキシダーゼは、過酸化水素及びチオシアン酸の存在下においてヒポチオシアン酸の生成を触媒し、強い抗菌活性を示すことが知られている。当該抗菌活性を示す系は、ラクトパーオキシダーゼシステムと呼ばれている。その一方で、このラクトパーオキシダーゼシステムは、チオシアン酸非存在下でも強い殺菌活性を発揮することが知られている（特許文献1）。

[0003] また、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ及びグルコース源を含む組成物は含硫アミノ酸リアーゼ阻害剤として利用できること（特許文献2）、及び抗ウイルス剤としても利用できること（特許文献3）がそれぞれ開示されている。

[0004] さらに、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ及びグルコース源に、ラクトフェリンを追加した組成物は、上気道保護剤として利用され、上気道の異物除去、上気道への異物侵入防止、上気道の保湿、上気道の粘膜乾燥抑制、上気道の粘膜刺激低減、感冒症状の予防及び／又は低減に役立つことが開示されている（特許文献4）。また、ラクトフェリン、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ及びグルコース源を有効成分として含む錠菓の長期摂取により、口腔内の細菌叢の状態が改善する効果（非特許文献1）も開示されている。

[0005] 加えて、ラクトフェリン、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダ

ーゼ及びグルコース源を有効成分として含む錠菓の長期摂取により、「唾液（量・サラサラ感など）の状態の改善効果」および「全身（冷え、風邪、花粉症など）の改善効果」が体感効果として得られること（非特許文献2）が開示されている。

[0006] このような、ラクトフェリン、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ及びグルコース源を含む組成物を利用する際には、該組成物は口腔内に長く留まることが望ましく、かつ、携帯に便利で、保存性が良く、手軽に摂取出来る製品形態であることが望まれていた。

[0007] 一方、食品や製薬分野等において種々の可食性フィルムが利用されている。その多くは、口腔内において速やかに溶解するフィルム状基材等を用いた可食性フィルムであり、口腔内に長く留まるものではない（例えば、特許文献5）。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特許第4 2 0 3 1 2 0号公報

特許文献2：特開2 0 1 5－1 4 9 9 0 4号公報

特許文献3：特許第4 3 5 5 5 9 2号公報

特許文献4：国際公開第2 0 1 7／0 3 3 6 1 6号

特許文献5：特開2 0 1 6－0 4 7 8 0 2号公報

非特許文献

[0009] 非特許文献1：中野学他、ミルクサイエンス、2 0 1 6年、第6 5巻3号、第2 2 7～2 3 4頁

非特許文献2：清水英寿他、日本歯科東洋医学会誌、2 0 1 1年、第3 0巻1・2号、第1～7頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、前述した事情に鑑みてなされたものであり、口腔内に長く留ま

りかつ手軽に摂取出来る可食性フィルムを提供することを課題とする。また、本発明の他の課題は、含有する酵素の活性が長期間低下しない可食性フィルムを提供することである。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは前記課題を解決するために鋭意検討した結果、口腔内に長く留まるフィルム形成体を可食性フィルムに含ませることによって前記課題が解決できることを見出した。

すなわち、本発明は、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体を含む、可食性フィルムである。

前記可食性フィルムは、単層であることが好ましい。

また、前記可食性フィルムは、多層であり、グルコース源とグルコースオキシダーゼとが同一の層に含まれないことが好ましい。

また、前記可食性フィルムは、前記ラクトパーオキシダーゼの含有量は0.02～20質量%であり、前記グルコースオキシダーゼの含有量は0.02～20質量%であり、前記グルコース源の含有量は0.02～40質量%であることが好ましい。

また、前記可食性フィルムは、さらにラクトフェリンを含むことが好ましく、前記ラクトフェリンの含有量は0.02～40質量%であることが好ましい。

さらに、前記可食性フィルムは、前記フィルム形成体が、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、加工でん粉、及びポルフィランからなる群から選択される一又は複数からなることが好ましい。

[0012] また、本発明は、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体を含む混合物をフィルム状に形成する工程を含む、可食性フィルムの製造方法である。

また、本発明は、グルコース源を含まずにグルコースオキシダーゼを含む第一の混合物、及びグルコースオキシダーゼを含まずにグルコース源を含む

第二の混合物のいずれか一方をフィルム状に形成する工程、及び該フィルム状に形成された混合物に他方の混合物を積層する工程を含み、該第一の混合物及び該第二の混合物の一方又は両方はラクトパーオキシダーゼを含み、該第一の混合物及び該第二の混合物の一方又は両方はフィルム形成体を含む、可食性フィルムの製造方法である。

また、本発明は、グルコース源を含まずにグルコースオキシダーゼを含む第一の混合物をフィルム状に形成する工程、グルコースオキシダーゼを含まずにグルコース源を含む第二の混合物をフィルム状に形成する工程、及び該フィルム状に形成された第一の混合物と該フィルム状に形成された第二の混合物とを積層化する工程を含み、該第一の混合物をフィルム状に形成する工程及び該第二の混合物をフィルム状に形成する工程はその順序を問わず、該第一の混合物及び該第二の混合物の一方又は両方はラクトパーオキシダーゼを含み、該第一の混合物及び該第二の混合物の一方又は両方はフィルム形成体を含む、可食性フィルムの製造方法である。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、長期間口腔内に留まりながらも携帯が容易で、手軽に摂取出来る可食性フィルムが提供される。また、本発明の好ましい形態では、さらに、酵素活性の低下が抑えられたラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ及びグルコース源を含む可食性フィルムを提供することが可能である。当該可食性フィルムは食品、製剤として好適に利用できる。

発明を実施するための形態

[0014] 次に、本発明の好ましい実施形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の好ましい実施形態に限定されず、本発明の範囲内で自由に変更することができるものである。尚、本明細書において百分率は特に断りのない限り質量による表示である。

[0015] <ラクトフェリン>

本発明の可食性フィルムは、ラクトフェリンを含むことが好ましい。ラクトフェリンは、乳タンパク質の一種である。本発明に用いられるラクトフェ

リンは、哺乳類の乳等から得ることが可能である。また、常法で製造された市販品などを用いることが可能である。

[0016] <ラクトパーオキシダーゼ>

ラクトパーオキシダーゼは、乳タンパク質の一種であり、酸化還元酵素である。本発明に用いられるラクトパーオキシダーゼは、例えば、哺乳類の乳等から得ることが可能である。また、常法で製造された市販品などを用いることが可能である。

[0017] <グルコースオキシダーゼ>

グルコースオキシダーゼは、グルコースを酸化してグルコノラクトンを生成する酵素であり、本発明に用いるグルコースオキシダーゼには、例えば微生物の産生する酵素が挙げられ、市販品を用いることが出来る。

[0018] <グルコース源>

グルコース源は、例えば、グルコース、又はグルコース単位を含みグルコースを生じさせ得る糖類と該糖類を分解してグルコースを生じさせる酵素が挙げられる。そのような糖類としては、オリゴ糖や多糖が挙げられる。前記酵素としてはアミラーゼ及びマルターゼ等が挙げられる。これらの中ではグルコースが好ましく、市販のグルコースを用いることが可能である。

[0019] <フィルム形成体>

本発明の可食性フィルムの主成分はフィルム形成体（フィルム形成剤）である。本発明におけるフィルム形成体とは、可食性フィルムを形成し得るものであって、口腔内に入れた際に唾液で溶解するものである。フィルム形成体の素材としては、プルラン、グアーガム、キタンサンガム、アルギン酸ナトリウム等のアルギン酸塩、ゼラチン、加工でん粉等のでんぷん類、マルトデキストリン、小麦グルテン、カラギーナン、ローカストビーングラム、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ペクチン、及びポルフィランなどを例示することが可能である。これらの中でも、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、加工でん粉、又は

ポルフィランであることが好ましい。本発明に用いるフィルム形成体は、一の素材からなるものでもよく、複数の素材からなるものでもよい。

[0020] <可食性フィルム>

本発明の可食性フィルムは、その膜厚が $0.1\mu\text{m}\sim 1000\mu\text{m}$ である。

本発明の可食性フィルムは、前記ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体を含むものであり、好ましい態様では、さらに前記ラクトフェリンを含有してもよい。

本発明の可食性フィルムにおける、ラクトパーオキシダーゼの含有量は $0.02\sim 20$ 質量%が好ましい。また、グルコースオキシダーゼの含有量は $0.02\sim 20$ 質量%が好ましい。グルコース源の含有量は $0.02\sim 40$ 質量%であることが好ましい。

また、本発明の可食性フィルムにラクトフェリンを含有させる場合は、ラクトフェリンの含有量は $0.02\sim 40$ 質量%であることが好ましい。

[0021] 本発明の可食性フィルムは、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体の全成分を含む単層でもよく、成分を分けた多層でもよい。

多層の場合は、グルコース源とグルコースオキシダーゼとが同一の層に含まれず、かつ、本発明の可食性フィルムの効果が発揮される限りその態様に制限はないが、好ましくは二層である。なお、ラクトパーオキシダーゼ及びフィルム形成体、並びに、好ましい態様におけるラクトフェリンは、それぞれ1以上の層に含まれていてもよく、すべての層に含まれていてもよい。多層の場合には、グルコース源とグルコースオキシダーゼとが同一の層に含まれないことにより、グルコースオキシダーゼ及びラクトパーオキシダーゼの酵素活性の低下がより長期間抑えられ、本発明の可食性フィルムの摂取者において発揮される生理効果がより長期にわたって持続される。

ここで、同一成分からなる層が連続して積層されている場合には、それを多層とは定義せず、単層と定義する。

[0022] 本発明の可食性フィルムは、フィルム形態でなく、カプセル剤型等の形態をとることもできる。本発明では、本発明の可食性フィルムがカプセル剤型の場合も可食性フィルムと呼ぶことにする。カプセル剤型の場合には、グルコース源を含まずにグルコースオキシダーゼを含む混合物を包成成分とし、グルコースオキシダーゼを含まずにグルコース源を含む混合物を被包成成分とする態様でもよいし、その逆でもよい。

[0023] また、本発明の可食性フィルムは、口腔内フィルム状製剤、口腔内フィルム状食品であり得る。

[0024] 本発明の可食性フィルムは、口腔内用殺菌、含硫アミノ酸リアーゼ阻害、抗ウイルス、上気道保護、上気道の異物除去、上気道への異物侵入防止、上気道の保湿、上気道の粘膜乾燥抑制、上気道の粘膜刺激低減、口腔内細菌叢の状態改善、及び唾液状態（例えば、唾液量、唾液の粘性やサラサラ感など）の改善からなる群から選択される一又は複数の用途のための可食性フィルムとして利用することができる。また、本発明の可食性フィルムは、歯周病、口臭症、誤嚥性肺炎、感冒症状、冷え症、風邪、及び花粉症からなる群から選択される一又は複数の疾患又は症状の予防又は治療のための可食性フィルムとして利用することができる。治療には、改善、緩和も含まれる。

[0025] <可食性フィルムの製造方法>

本発明の可食性フィルムの製造方法の第一の態様は、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体を含む混合物をフィルム状に形成する工程を含む、可食性フィルムの製造方法である。

[0026] 本発明の可食性フィルムの製造方法の第二の態様は、グルコース源を含まずにグルコースオキシダーゼを含む第一の混合物、及びグルコースオキシダーゼを含まずにグルコース源を含む第二の混合物のいずれか一方をフィルム状に形成する工程、及び該フィルム状に形成された混合物に他方の混合物を積層する工程を含み、該第一の混合物及び該第二の混合物の一方又は両方はラクトパーオキシダーゼを含み、該第一の混合物及び該第二の混合物の一方

又は両方はフィルム形成体を含む、可食性フィルムの製造方法である。

前記第二の態様で製造される可食性フィルムは、多層であれば何層であってもよいが、好ましくは二層である。

三層以上の多層とする場合には、第三層を含む第三層以降の層は、グルコース源とグルコースオキシダーゼとを同一の層に含まれなければ、前記第一の混合物及び前記第二の混合物の扱いと同様に扱うことができ、積層の順序は問わない。また、第三層以降の層のいずれの層も、ラクトパーオキシダーゼを含んでも含まなくてもよく、フィルム形成体を含んでも含まなくてもよい。

[0027] 本発明の可食性フィルムの製造方法の第三の態様は、グルコース源を含まずにグルコースオキシダーゼを含む第一の混合物をフィルム状に形成する工程、グルコースオキシダーゼを含まずにグルコース源を含む第二の混合物をフィルム状に形成する工程、及び該フィルム状に形成された第一の混合物と該フィルム状に形成された第二の混合物とを積層化する工程を含み、該第一の混合物をフィルム状に形成する工程及び該第二の混合物をフィルム状に形成する工程はその順序を問わず、該第一の混合物及び該第二の混合物の一方又は両方はラクトパーオキシダーゼを含み、該第一の混合物及び該第二の混合物の一方又は両方はフィルム形成体を含む、可食性フィルムの製造方法である。

積層化する方法としては、例えば、フィルム状に形成された第一の混合物とフィルム状に形成された第二の混合物とを張り合わせる方法が挙げられる。

前記第三の態様で製造される可食性フィルムは、多層であれば何層であってもよいが、好ましくは二層である。

三層以上の多層とする場合には、第三層を含む第三層以降の層は、グルコース源とグルコースオキシダーゼとを同一の層に含まれなければ、前記第一の混合物及び前記第二の混合物の扱いと同様に扱うことができる。また、第三層以降の層のいずれの層も、ラクトパーオキシダーゼを含んでも含まなく

てもよく、フィルム形成体を含んでも含まなくてもよい。

[0028] 尚、本発明の可食性フィルムは平面形状に限定されるものではなく、口腔内に長く留まりかつ手軽に摂取出来る形状であれば、カプセル剤型などの立体形状などであってもよい。カプセル剤型等の形態とする場合には、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体を含む混合物を常法によりカプセル剤型に成型すればよい。その具体例としては、グルコース源を含まずにグルコースオキシダーゼを含む混合物を、グルコースオキシダーゼを含まずにグルコース源を含む混合物で包成する態様が挙げられ、その逆の態様も挙げられる。

[0029] 本発明の可食性フィルムは、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体以外の成分を含むことが可能である。本発明の可食性フィルムが含有することが可能な成分としては、好ましくはラクトフェリンである。その他の成分としては、カフェイン、キシリトール、グアバ葉エキス、サンショウエキス、チョウジ油、鉄クロロフィリンナトリウム、ハッカ油、フラバンジェノール、ペパーミント、メントール、ユーカリオイル、ローズマリーエキス、シネオール、イソプロピルメチルフェノール、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、キキョウエキス、クロルヘキシジン塩酸塩、ケイヒエキス、チモール、トリクロサン、ヒノキチオール、ポピヨンヨード、ラウロイルサルコシンナトリウム、リン酸化オリゴ糖カルシウム、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、CPP-ACP、ハイドロキシアパタイト、カルシウム、リンゴ酸、デキストラナーゼ酵素、グリセロリン酸カルシウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩、サリチル酸メチル、硝酸カリウム、チンピエキス、トリアムシノロンアセトニド、ヨクイニンエキス、トラネキサム酸、アズレンスルホン酸ナトリウム、塩化リゾチーム、カミツレチンキ、カンゾウエキス、ジフェンヒドラミン塩酸塩、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、グリチルレチン酸、シコンエキス、プレドニゾロン、ラタニアチンキ、シリカ、ラウリル硫酸ナトリウム、塩酸ピリドキシン、亜塩素酸ナト

リウム、フィチン酸、ポリエチレングリコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、銅クロロフィリンナトリウム、パセリ油、ひまわり油、緑茶フラボノイド、ルブス抽出物、ラッカーゼ、キウイパウダー、カリンエキス、ポリグルタミン酸、グルコマンナン、ジンククロライド、ガロタンニン、酢酸トコフェロール、乳酸菌やビフィズス菌などのプロバイオティクス、その他ハーブ類、その他ビタミン、その他オイル、その他健康食品に含まれる機能性成分、医薬品や医薬部外品に含まれる成分などが例示される。また、本発明の可食性フィルムは、エリスリトール、マルチトール、ソルビトール、スクラロースなどの甘味料、香料、着色料など、可食性フィルムの風味を改善する目的の成分も含有することが可能である。

[0030] さらに、本発明は、以下の構成を採用することも可能である。

〔1〕 口腔内用殺菌、含硫アミノ酸リアーゼ阻害、抗ウイルス、上気道保護、上気道の異物除去、上気道への異物侵入防止、上気道の保湿、上気道の粘膜乾燥抑制、上気道の粘膜刺激低減、口腔内細菌叢の状態改善、及び唾液状態（例えば、唾液量、唾液の粘性やサラサラ感など）の改善からなる群から選択される一又は複数の用途のための可食性フィルムの製造における、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体の使用。

〔2〕 口腔内用殺菌、含硫アミノ酸リアーゼ阻害、抗ウイルス、上気道保護、上気道の異物除去、上気道への異物侵入防止、上気道の保湿、上気道の粘膜乾燥抑制、上気道の粘膜刺激低減、口腔内細菌叢の状態改善、及び唾液状態（例えば、唾液量、唾液の粘性やサラサラ感など）の改善からなる群から選択される一又は複数の用途のための、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体の使用。

〔3〕 口腔内用殺菌、含硫アミノ酸リアーゼ阻害、抗ウイルス、上気道保護、上気道の異物除去、上気道への異物侵入防止、上気道の保湿、上気道の粘膜乾燥抑制、上気道の粘膜刺激低減、口腔内細菌叢の状態改善、及び唾液状態（例えば、唾液量、唾液の粘性やサラサラ感など）の改善からなる群から

選択される一又は複数の用途に用いられる、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体。

〔４〕歯周病、口臭症、誤嚥性肺炎、感冒症状、冷え症、風邪、及び花粉症からなる群から選択される一又は複数の疾患又は症状の予防又は治療に用いられる、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体。

実施例

[0031] 以下に実施例を用いて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0032] <実施例 1>

表 1 に記載の組成に基づいて可食性フィルムを製造した。具体的には、フィルム形成体としてプルランに、20 倍量の精製水を加え、攪拌して懸濁し、5 %プルラン溶液を調製した。この調製液 10 g に、ラクトパーオキシダーゼ 14 mg、グルコースオキシダーゼ 14 mg、グルコース 70 mg、及びその他成分としてメントール 3.5 mg、香料 3.5 mg を添加し、フィルム原料液とした。フィルム原料液 10 g を直径 9.5 cm のプラスチックシャーレに塗布し、清浄環境下で 30℃、1 日乾燥させ、膜厚 50 μ m の単層の可食性フィルムを得た。

[0033] [表1]

表 1 可食性フィルム（単層）の組成

原料名	組成（質量%）
水	10
プルラン	75
ラクトパーオキシダーゼ	2
グルコースオキシダーゼ	2
グルコース	10
メントール	0.5
香料	0.5

[0034] <実施例 2>

表 2 に記載の組成に基づいて可食性フィルム（二層：A 層、B 層）を製造

した。具体的には、フィルム形成体としてプルランに、20倍量の精製水を加え、攪拌して懸濁し、5%プルラン溶液を調製した。この調製液10gに、有効成分としてグルコース70mgを添加し、A層のフィルム原料液（原料組成物A）とした。同様に、前記調製液10gに、ラクトパーオキシダーゼ14mg、グルコースオキシダーゼ14mg、その他成分としてメントール3.5mg、香料3.5mgを添加し、B層のフィルム原料液（原料組成物B）とした。

A層のフィルム原料液5gを直径9.5cmのプラスチックシャーレに塗布し、清浄環境下で30℃、1日乾燥させ、A層のフィルムを得た。その後、A層のフィルム上に、B層のフィルム原料液5gを塗布し、清浄環境下で30℃、1日乾燥させ、二層を有する可食性フィルム（膜厚50μm）を得た。

[0035] [表2]

表2 可食性フィルム（二層）の組成

原料名	組成（質量%）	層
水	10	A、B
プルラン	75	A、B
ラクトパーオキシダーゼ	2	B
グルコースオキシダーゼ	2	B
グルコース	10	A
メントール	0.5	B
香料	0.5	B

[0036] <実施例3>

実施例2で得られたグルコースを含むA層のフィルムを用いて、粉末のラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼを封入したカプセル形状の可食性フィルムを製造した。具体的には、フィルム形成体としてプルランに、20倍量の精製水を加え、攪拌して懸濁し、5%プルラン溶液を調製した。この調製液10gに、有効成分としてグルコース70mgを添加し、A層のフィルム原料液（原料組成物A）とした。A層のフィルム原料液5gを直径9.5cmのプラスチックシャーレに塗布し、清浄環境下で30℃、1日乾燥させ、A層のフィルムを得た。このA層のフィルムで、ラクトパーオキ

シダーゼ 100 mg、及びグルコースオキシダーゼ 100 mg の粉末組成物（原料組成物 B）をカプセル型に包み込み、フィルムを接着し、カプセル形状の可食性フィルムを得た。

[0037] <実施例 4>

表 3 に記載の組成に基づいてラクトフェリンを含む可食性フィルム（二層：A 層、B 層）を製造した。具体的には、フィルム形成体としてプルランに、20 倍量の精製水を加え、攪拌して懸濁し、5%プルラン溶液を調製した。この調製液 10 g に、有効成分としてグルコース 70 mg を添加し、A 層のフィルム原料液（原料組成物 A）とした。同様に、調製液 10 g に、ラクトフェリン 35 mg、ラクトパーオキシダーゼ 14 mg、グルコースオキシダーゼ 14 mg、その他成分としてメントール 3.5 mg、香料 3.5 mg を添加し、B 層のフィルム原料液（原料組成物 B）とした。A 層のフィルム原料液 5 g を直径 9.5 cm のプラスチックシャーレに塗布し、清浄環境下で 30℃、1 日乾燥させ、A 層のフィルムを得た。その後、A 層のフィルム上に、B 層のフィルム原料液 5 g を塗布し、清浄環境下で 30℃、1 日乾燥させ、二層を有する可食性フィルム（膜厚 50 μm）を得た。

[0038] [表 3]

表 3 可食性フィルム（二層）の組成

原料名	組成（質量%）	層
水	10	A、B
プルラン	70	A、B
ラクトパーオキシダーゼ	2	B
グルコースオキシダーゼ	2	B
グルコース	10	A
ラクトフェリン	5	B
メントール	0.5	B
香料	0.5	B

[0039] <比較例>

表 4 に記載の組成に基づいて錠菓を製造した。エリスリトール 100 g、還元麦芽糖水飴 350 g、ソルビトール 150 g、コーンスターチ 100 g、クエン酸 20 g、クエン酸三ナトリウム 5 g、キシリトール 85 g、ショ

糖脂肪酸エステル40g、ラクトパーオキシダーゼ20g、グルコースオキシダーゼ20g、グルコース100g、メントール5g、香料5gの各粉末を添加して均一に混合し打錠機を使用して、錠剤1錠当たり200mgとし、12錠／分の打錠速度、9.8KPaの圧力で前記混合粉末を連続的に打錠し、錠菓5000錠（約1000g）を製造した。

[0040] [表4]

表4 錠菓の配合

原料名	組成（質量％）
エリスリトール	10
還元麦芽糖水飴	35
ソルビトール	15
コーンスターチ	10
クエン酸	2
クエン酸三ナトリウム	0.5
キシリトール	8.5
ショ糖脂肪酸エステル	4
ラクトパーオキシダーゼ	2
グルコースオキシダーゼ	2
グルコース	10
メントール	0.5
香料	0.5

[0041] [試験例1]

実施例1と実施例2で製造した可食性フィルムをそれぞれ2×3cm（重量200mg）に切りそろえ、それぞれ1枚ずつアルミパウチ袋に密閉した後、37℃で保管した。所定の保管期間後フィルムを取り出し、以下の手順によりラクトパーオキシダーゼ活性及びグルコースオキシダーゼ活性を測定し、その結果を表5に示した。

[0042] （ラクトパーオキシダーゼ活性の測定）

Putterら（1983、Methods of Enzymatic Analysis (Bergmeyer, H.U. ed) Volume III, Third Edition, pp. 286-293, Verlag Chemie, Deerfield Beach, FL) の方法を参考に実施した。可食性フィルム200mgを200mMリン酸二カリウム溶液30mlに溶解して試料とした。100mMリン酸カリウム緩衝液（pH5.5）2.2ml、100mM ABTS溶

液 0.70 ml、0.025%過酸化水素溶液 0.1 ml からなる混合液をセルに入れた後、試料 0.05 ml を添加し、25℃、412 nm における吸光度の変化を測定した。なお、反応溶液中には 23 mM の A B T S が含まれる。pH 5.5、25℃において、1 分間に 1 μ M の A B T S を酸化するのに必要な酵素量を 1 unit と定義した。

[0043] (グルコースオキシダーゼ活性の測定)

B e r g m e y e r ら (1974、Methods of Enzymatic Analysis (Bergmeyer, H.U. ed) Volume I, Second Edition, pp. 457-458, Academic Press Inc., New York, NY) の方法を参考に実施した。可食性フィルム 200 mg を 50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 5.1) 15 ml に溶解して試料とした。0.21 mM オージアニシジン溶液 2.4 ml、10% グルコース溶液 0.5 ml、60 units/ml 西洋わさびパーオキシダーゼ 0.1 ml からなる混合液 3.0 ml をセルに入れた後、試料 0.1 ml を添加し、35℃、500 nm における吸光度の変化を測定した。なお、反応溶液中には 90 mM のグルコースが含まれる。pH 5.1、35℃において、1 分間に 1 μ M のグルコースをグルコノラクトンと過酸化水素に酸化するのに必要な酵素量を 1 unit と定義した。

[0044] [表5]

表 5

	実施例 1 (単層フィルム)	実施例 2 (二層フィルム)
ラクトパーオキシダーゼ活性 (units/g)	10	55
グルコースオキシダーゼ活性 (units/g)	25	45

[0045] 表 5 の結果に示されるように、グルコースオキシダーゼとグルコース源を別層に含有させた二層フィルムサンプル (実施例 2) は、グルコースオキシダーゼとグルコース源を同じ層に混練した単層フィルムサンプル (実施例 1) に比して、よりラクトパーオキシダーゼ活性及びグルコースオキシダーゼ活性の低下が遅くなることが判明した。

[0046] [試験例 2]

実施例 4 で作成したラクトフェリン、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ及びグルコース源を含む可食性フィルム及び比較例で作成した錠菓を 8 名のモニターに摂取させた所、いずれのモニターにおいても口腔内においてフィルムが溶解したものの、溶解速度は緩やかで、フィルムは口腔内に 10 分以上滞留した。それに対して錠菓の口腔内の滞留時間は 3 分以下であった。

[0047] [試験例 3]

本試験例では、本発明の可食性フィルムに用いるフィルム形成体の素材の、グルコースオキシダーゼの活性及びラクトパーオキシダーゼの活性に与える影響を試験した。

ここで、グルコースオキシダーゼはグルコースと酸素から過酸化水素を生成する。また、ラクトパーオキシダーゼは、過酸化水素とチオシアン酸から次亜チオシアン酸と水の生成を触媒する。本試験ではこの事実に基づき、生成する次亜チオシアン酸の生成量を測定することで、フィルム形成体の素材により、ラクトパーオキシダーゼの活性及びグルコースオキシダーゼの活性がどのように異なるかを確認した。

次亜チオシアン酸の定量には、T e n o v u o ら (1985、Antibacterial effect of lactoperoxidase and myeloperoxidase against *Bacillus cereus* Antimicrob. Agents Chemother. 27 96-101) の方法を参考に実施した。本定量の指示薬として、0.1 mM ジエチレントリアミン五酢酸を添加した 50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.2) 50 ml に、5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸) 20 mg と 0.2% メルカプトエタノール 1 ml を添加して調製したものを用いた。

フィルム形成体としては、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、加工でん粉、カラギーナン、及びポルフィランの 9 種類を用いた。各フィルム形成体に 200 倍量の 0.6 mM チオシアン酸溶液を

加え、攪拌して懸濁し、0.5%のフィルム形成体溶液を調製した。この調製液10gに、グルコース30mg、ラクトフェリン20mg、ラクトパーオキシダーゼ2mg、及びグルコースオキシダーゼ25mgを溶解し、37℃で10分インキュベートした。さらに、当該溶解液100 μ lを冷却した50mMリン酸緩衝液（pH7.2）1900 μ lで希釈後、前述の指示薬を加え、409nmにおける吸光度の変化から、次亜チオシアン酸の生成量を測定した。

[0048] その結果、フィルム形成体を添加しなかった水溶液における次亜チオシアン酸発生量を100%とした場合に、それぞれの場合の次亜チオシアン酸発生量は、下表6のとおりとなった。

[0049] [表6]

表6

フィルム形成体	次亜チオシアン酸発生量(%)
なし	100
プルラン	79.7
HPC	87.9
HPMC	54.0
アルギン酸ナトリウム	23.1
ペクチン	23.8
加工でん粉	100
カラギーナン	43.9
ポルフィラン	90.9

[0050] 表6に示された結果から、どのフィルム形成体であってもグルコースオキシダーゼの活性及びラクトパーオキシダーゼの活性が発揮されたが、フィルム形成体として、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、加工でん粉、及びポルフィランを用いた場合には、グルコースオキシダーゼの活性及びラクトパーオキシダーゼの活性が、他の素材に比較して大きいことがわかった。

[0051] 以上の結果より、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体を含む可食性フィルム、並びにラクトフェリン、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、

及びフィルム形成体を含む可食性フィルムは、手軽に携帯可能で、口腔内に長く留まることが明らかとなった。また、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体を含む可食性フィルムは、単層の場合よりも、グルコース源とグルコースオキシダーゼとが同一の層に含まれない場合の方が、ラクトパーオキシダーゼ活性及びグルコースオキシダーゼ活性の低下が抑えられることが判明した。

産業上の利用可能性

[0052] ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源及びフィルム形成体を含む可食性フィルム、並びに、ラクトフェリン、ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源及びフィルム形成体を含む可食性フィルムは、食品、医薬品などに応用することが可能である。

請求の範囲

- [請求項1] ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体を含む、可食性フィルム。
- [請求項2] 単層である、請求項1に記載の可食性フィルム。
- [請求項3] 多層であり、グルコース源とグルコースオキシダーゼが同一の層に含まれない、請求項1に記載の可食性フィルム。
- [請求項4] 前記ラクトパーオキシダーゼの含有量は0.02～20質量%であり、前記グルコースオキシダーゼの含有量は0.02～20質量%であり、前記グルコース源の含有量は0.02～40質量%である、請求項1～3のいずれか1項に記載の可食性フィルム。
- [請求項5] さらにラクトフェリンを含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の可食性フィルム。
- [請求項6] 前記ラクトフェリンの含有量は0.02～40質量%である、請求項5に記載の可食性フィルム。
- [請求項7] 前記フィルム形成体が、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、加工でん粉、及びポリフィランからなる群から選択される一又は複数からなる、請求項1～6のいずれか1項に記載の可食性フィルム。
- [請求項8] ラクトパーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース源、及びフィルム形成体を含む混合物をフィルム状に形成する工程を含む、可食性フィルムの製造方法。
- [請求項9] グルコース源を含まずにグルコースオキシダーゼを含む第一の混合物、及びグルコースオキシダーゼを含まずにグルコース源を含む第二の混合物のいずれか一方をフィルム状に形成する工程、及び
該フィルム状に形成された混合物に他方の混合物を積層する工程を含み、
該第一の混合物及び該第二の混合物の一方又は両方はラクトパーオキシダーゼを含み、

該第一の混合物及び該第二の混合物の一方又は両方はフィルム形成体を含む、

可食性フィルムの製造方法。

[請求項10]

グルコース源を含まずにグルコースオキシダーゼを含む第一の混合物をフィルム状に形成する工程、

グルコースオキシダーゼを含まずにグルコース源を含む第二の混合物をフィルム状に形成する工程、及び

該フィルム状に形成された第一の混合物と該フィルム状に形成された第二の混合物とを積層化する工程を含み、

該第一の混合物をフィルム状に形成する工程及び該第二の混合物をフィルム状に形成する工程はその順序を問わず、

該第一の混合物及び該第二の混合物の一方又は両方はラクトパーオキシダーゼを含み、

該第一の混合物及び該第二の混合物の一方又は両方はフィルム形成体を含む、

可食性フィルムの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/029027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A23L5/00 (2016.01) i, A61K9/70 (2006.01) i, A61K38/40 (2006.01) i,
A61K38/44 (2006.01) i, A61K47/36 (2006.01) i, A61K47/38 (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)

Int.Cl. A23L2/00-35/00, A61K6/00-51/12

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), FSTA/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/105113 A1 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) 04 September 2008, claims, paragraphs [0032], [0036]-[0037] & US 2010/0028274 A1, claims, paragraphs [0058], [0062]-[0063] & EP 2127667 A1 & KR 10-2009-0102780 A & CN 101626779 A	1-10
Y	WO 2010/041400 A1 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) 15 April 2010, claims, paragraphs [0039], [0041] (Family: none)	1-10



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

"I" 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

19 October 2018 (19.10.2018)

Date of mailing of the international search report

30 October 2018 (30.10.2018)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/029027

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/033616 A1 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) 02 March 2017, claims, paragraphs [0034], [0038] (Family: none)	1-10
Y	JP 2012-512167 A (MONOSOL RX, LLC) 31 May 2012, claims, paragraphs [0027], [0095] & US 2010/0150987 A1, claims, paragraphs [0027], [0095] & WO 2010/077780 A1 & EP 2196198 A1 & CN 101744791 A	1-10
Y	JP 4-173730 A (LION CORP.) 22 June 1992, claims, page 2, lower left column, line 13 to page 3, upper left column, line 1, page 3, lower left column, line 21 to lower right column, line 10 (Family: none)	1-10
Y	JP 2007-515950 A (U.S. SMOKELESS TOBACCO COMPANY) 21 June 2007, claims, paragraphs [0032], [0039]-[0040] & US 2005/0244521 A1, claims, paragraphs [0036], [0043]-[0044] & WO 2005/046363 A2 & EP 1691631 A2 & CN 1960648 A	1-10
Y	WO 2008/129707 A1 (SHIRAKO CO., LTD.) 30 October 2008, claims (Family: none)	1-10
Y	JP 2013-511565 A (BASF SE) 04 April 2013, claims, paragraph [0066] & US 2012/0244197 A1, claims, paragraph [0077] & WO 2011/064111 A1 & EP 2504033 A1 & CN 102665762 A	1-10
Y	JP 2009-541345 A (IZUN PHARMACEUTICALS CORPORATION) 26 November 2009, claims, paragraph [0008] & US 2007/0292487 A1, claims, paragraph [0024] & WO 2007/149902 A1 & EP 2046359 A1 & KR 10-2009-0026804 A	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A23L5/00(2016.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K38/40(2006.01)i, A61K38/44(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(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. A23L2/00-35/00, A61K6/00-51/12

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	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), FSTA/WPIDS (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 請求項の番号
Y	WO 2008/105113 A1 (森永乳業株式会社) 2008.09.04, 請求の範囲、段落 [0032]、[0036] - [0037] & US 2010/0028274 A1、C l a i m s、段落 [0058]、[0062] - [0063] & EP 2127667 A1 & KR 10-2009-0102780 A & CN 101626779 A	1-10
Y	WO 2010/041400 A1 (森永乳業株式会社) 2010.04.15, 請求の範囲、段落 [0039]、[0041] (ファミリーなし)	1-10

☑ 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 19.10.2018	国際調査報告の発送日 30.10.2018
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) 西 賢二 電話番号 03-3581-1101 内線 3488
	4N 5803

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 請求項の番号
Y	WO 2017/033616 A1 (森永乳業株式会社) 2017. 03. 02, 請求の範囲、段落 [0034]、[0038] (ファミリーなし)	1-10
Y	JP 2012-512167 A (モノソル アールエックス リミテッド ライ アビリティ カンパニー) 2012. 05. 31, 特許請求の範囲、段落 [0027]、[0095] & US 2010/0150987 A1、C l a i m s、段落 [0027]、[009 5] & WO 2010/077780 A1 & EP 2196198 A1 & CN 101744791 A	1-10
Y	JP 4-173730 A (ライオン株式会社) 1992. 06. 22, 特許請求の範囲、第2頁左下欄第13行ー第3頁左上欄第1行、第 3頁左下欄第21行ー右下欄第10行 (ファミリーなし)	1-10
Y	JP 2007-515950 A (ユーエス スモークレス タバコ カンパニー) 2007. 06. 21, 特許請求の範囲、段落 [0032]、[0039]ー[0040] & US 2005/0244521 A1、C l a i m s、段落 [0036]、[004 3]ー[0044] & WO 2005/046363 A2 & EP 1691631 A2 & CN 1960648 A	1-10
Y	WO 2008/129707 A1 (株式会社白子) 2008. 10. 30, 請求の範囲 (ファミリーなし)	1-10
Y	JP 2013-511565 A (ビーエーエスエフ ソシエタス・ヨーロピア) 2013. 04. 04, 特許請求の範囲、段落 [0066] & US 2012/0244197 A1、C l a i m s、段落 [0077] & WO 2011/064111 A1 & EP 2504033 A1 & CN 102665762 A	1-10
Y	JP 2009-541345 A (イズン ファーマシューティカルズ コーポレ ーション) 2009. 11. 26, 特許請求の範囲、段落 [0008] & US 2007/0292487 A1、C l a i m s、段落 [0024] & WO 2007/149902 A1 & EP 2046359 A1 & KR 10-2009-0026804 A	1-10