



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C08B 37/08	A1	(11) 国際公開番号 WO98/30595 (43) 国際公開日 1998年7月16日(16.07.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00018 (22) 国際出願日 1998年1月7日(07.01.98) (30) 優先権データ 特願平9/13223 1997年1月10日(10.01.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 資生堂(SHISEIDO COMPANY, LTD.)(JP/JP) 〒104-10 東京都中央区銀座7丁目5番5号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 秋間和雄(AKIMA, Kazuo)(JP/JP) 吉田雄三(YOSHIDA, Yuzou)(JP/JP) 北村謙始(KITAMURA, Kenji)(JP/JP) 麦倉 茂(MUGIKURA, Shigeru)(JP/JP) 白鳥耕也(SHIRATORI, Kohya)(JP/JP) 田中千晶(TANAKA, Chiaki)(JP/JP) 堀井和泉(HORII, Izumi)(JP/JP) 〒223 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社 資生堂 第一リサーチセンター内 Kanagawa, (JP)		(74) 代理人 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 KR, US, 欧州特許 (DE, FR, GB, IT). 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: OLIGOSULFATED HYALURONIC ACID (54)発明の名称 オリゴ硫酸化ヒアルロン酸 (57) Abstract Oligosulfated hyaluronic acid having an average molecular weight of 1,000 to 50,000, wherein 10 to 90 %, based on all the hydroxyl groups, of hydroxyl groups have been sulfated. This acid is usable as an active ingredient with a high penetrability into the skin in the fields of cosmetics and dermatological technology.		

(57) 要約

平均分子量が1,000~50,000にあり、総水酸基の10~90%が硫酸化されたオリゴ硫酸化ヒアルロン酸が開示される。このオリゴ硫酸化ヒアルロン酸は、皮膚透過性に優れた、化粧品及び皮膚科学的技術分野における有効成分として使用できる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AU	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ギニア	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア・ビサウ			TT	トリニダード・トバゴ
BFG	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MW	モザンビーク	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ベトナム
CA	カナダ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CG	コンゴ	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CH	スイス	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CI	コートジボワール	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CM	カメルーン	KR	韓国	PT	ポルトガル		
CN	中国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
CU	キューバ	LC	セントルシア	RU	ロシア		
CY	キプロス	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン		
CZ	チェコ	LK	スリランカ	SG	シンガポール		
DE	ドイツ	LS	レソト	SI	スロベニア		
DK	デンマーク			SK	スロバキア		
EE	エストニア			SL	シエラレオネ		
ES	スペイン						

明 細 書

オリゴ硫酸化ヒアルロン酸

技術分野

本発明は、オリゴ硫酸化ヒアルロン酸に関する。本発明に従うオリゴ
5 硫酸化ヒアルロン酸は、特に、化粧品および皮膚科学的技術分野における有効成分として使用できる。

背景技術

β -D-N-アセチルグルコサミンと β -D-グルクロン酸が交互に
共有結合した直鎖状の高分子多糖であるヒアルロン酸は、ムコ多糖類の
10 中でも比較的に入手が容易であること、ならびに特異な物理化学的および生理的性質を示すことから、それ自体またはその各種誘導体が医療用や化粧料用として使用されている。また、多種多様な新たな使用の提案もなされている。本発明者らも、例えば、ヒアルロン酸の誘導体である硫酸化ヒアルロン酸が、接着因子の一つであるセレクチン介在性の炎症
15 に対して強い抗炎症作用を示すことを見い出し、新たなタイプの抗炎症剤を提案した（特願平8-40309号またはPCT出願の国際公開W
O 96/24362）。

以上のようなヒアルロン酸自体またはその誘導体の用途の中には、数十万または百万を超える巨大分子に起因する特性を利用するものもある。
20 しかし、生体の特定の組織、例えば、皮膚等に対するある程度の透過性が求められる外用剤等の用途においては、上記のような巨大分子であるヒアルロン酸またはそのものの誘導体は、必ずしも有利に使用できない場合がある。

一方、比較的低分子量のムコ多糖硫酸化物として、コンドロイチン類

のさらなる硫酸化がなされた分子量 17,000 をもつ化合物は、経皮
吸収に優れている上に、保湿効果が高い、等の理由で化粧品用の成分と
して有望であることが示唆されている（例えば、週刊粧業、1995 年
5 月 22 日発行）。コンドロイチン類は、N-アセチル-D-ガクトサ
5 ミンと D-グルクロン酸との 2 糖を反復単位とするものであり、ヒアル
ロン酸とは、その反復単位の構成糖である β -D-N-アセチルグルコ
サミンにおける 4 位水酸基の立体配置を異にするエピマーの関係にある。

ところで、硫酸化ヒアルロン酸は、コンドロイチン類に比べて、容易
に入手できるものであり、しかも上述したように極めて興味深い生理活
10 性を示すので、殊に、生体の組織透過性に優れたものを提供することが
望まれるであろう。

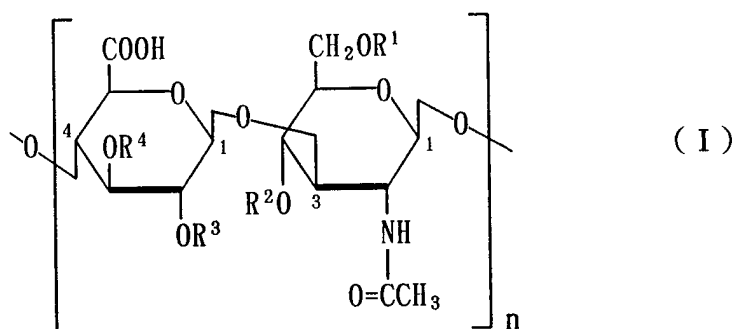
したがって、本発明の目的は、高分子量の硫酸化ヒアルロン酸が有す
る生理活性や物理化学的特性をある程度維持しつつ、生体の組織、特に
皮膚、透過性の改善されたヒアルロン酸誘導体を提供することにある。

15 発明の開示

本発明者らは、硫酸化ヒアルロン酸の分子量変化による皮膚透過性につ
いて検討してきたところ、上記、1995 年 5 月 22 日発行の週刊粧
業における分子量 17,000 のコンドロイチン類の硫酸化物により示
唆されるのとは異なり、硫酸化ヒアルロン酸は未硫酸化ヒアルロン酸と
20 同様に、約 10,000 以下の粘度平均分子量のオリゴマーが皮膚透過
性に優れており、しかも保湿性や一定の生理活性を示すことを見出し
た。また、粘度平均分子量が、10,000 を超えるものであっても、
約 50,000 までのオリゴ硫酸化ヒアルロン酸は、殊に保湿作用や皮
膚表面のうるおい等を目的とする場合、好適に皮膚外用剤として使用で

きることも見い出された。さらにまた、このようなオリゴ硫酸化ヒアルロン酸は、従来技術文献に未載である。

したがって、本発明によれば、式 (I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子または
10 SO_3H 基を示し、

n は粘度平均分子量が1,000～50,000となるようないずれかの
の平均値を示し、そして

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の総数当り10～90%を SO_3H 基が占め
る)

15 で表される反復単位を含んでなる新規オリゴ硫酸化ヒアルロン酸または
その塩、が提供される。

図面の簡単な説明

図1は、本発明に従う、典型的なオリゴ硫酸化ヒアルロン酸（例2に
より得られた）の赤外線吸収スペクトラムである。

20 発明の詳細な記述

本発明によれば、上記式 (I) における n についての平均値は、ほぼ
単分散性を示すオリゴマー混合物だけでなく、多分散性を示すオリゴマ
ー混合におけるピーク値に相当する値である。すなわち、本発明のオリ
ゴ硫酸化ヒアルロン酸は、オリゴマーの分子量分布を、例えば極限粘度

から換算した場合に、分布のピーク値が1,000～50,000の範囲に入るいかなるものも包含する。

また、式(I)の R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 について規定する SO_3H 基の占める割合(または置換度)は、オリゴマー全体(すなわち反復単位を基準としない)で、ヒアルロン酸オリゴマーの総水酸基の水素原子が10～90%置換されているものをすべて包含する。したがって、オリゴマーにおける SO_3H 基は偏在していてもよいが、通常、分子全体に均一に存在するものが、調製および使用の観点からは好ましい。

なお、式(I)の反復単位で表されるオリゴ硫酸化ヒアルロン酸分子の両末端は、記載されている酸素原子に、それぞれ独立して、水素原子または SO_3H 基が、あるいは式(I)における β -D-N-アセチルグルコサミンまたは β -D-グルクロン酸のいずれかに由来する糖残基が共有結合している。これらのうち、好ましいものとしては、該分子の両末端に水素原子または SO_3H 基が共有結合しているものを挙げるこ
とができる。これは、後述するように、本発明のオリゴ硫酸化ヒアルロン酸の出発原料であるオリゴヒアルロン酸の調製は、高分子量ヒアルロン酸をヒアルロニダーゼ処理によるのが簡便だからである。

限定されるものでないが、本発明に従うオリゴ硫酸化ヒアルロン酸を化粧品等の分野で皮膚に適用する場合には、上記n数は、粘度平均分子量1,000～10,000となる値をとるものが好ましく、さらに2,000～7,000の値をとるものがより好ましい。これらは適当な皮膚透過性を示すと同時に、一定の保湿効果も有するからである。皮膚透過性を主として望む場合には、さらに粘度平均分子量が5,000以下となるようなn数の値をとるものが好ましい。

式(1)に従う反復単位の数 n は、 SO_3H 基の置換度、すなわち硫酸化率によって範囲が変動するが、代表的には、約6～10のものを挙げることができる。このような反復単位のもので、硫酸化率が20～50%のものが、皮膚に適用する場合には、特に好ましい。

- 5 また、本発明のオリゴ硫酸化ヒアルロン酸は、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属、好ましくは、ナトリウム、カリウム、リチウムとの塩、またはアンモニアもしくは有機アミン類との塩であることもできる。

10 以上の本発明に従う硫酸化オリゴヒアルロン酸またはそれらの塩は、対応するオリゴヒアルロン酸からそれ自体既知の硫酸化法に従い製造することができる、さらに必要により得られた硫酸化物を、アルカリ金属の水酸化物もしくは炭酸塩またはアンモニアもしくは有機アミンを用いる造塩方法に供することで対応する塩を製造することができる。

15 オリゴヒアルロン酸は、各種天然源から得られた高分子量(例えば、2,000 kDa)のものを、高剪断応力かで処理するか、酵素(ヒアルロニダーゼ)処理する(例えば、A. Sattor ら、J. Invest. Dermatol. Vol. 103: 576～579、1994)ことによって得ることができる。酵素処理によると、使用する酵素活性および反応時間を選ぶことにより、分子量分布の狭いオリゴヒアルロン酸を得ることができるので好都合である。また、本発明に従う平均分子量範囲では、ゲル濾過や
20 アセトン等の有機溶媒による分別沈澱等の処理を介することにより、ほぼ単分散性のオリゴヒアルロン酸を得ることもできる。

 こうして得られるオリゴヒアルロン酸は、それ自体既知の硫酸化法により、本発明のオリゴ硫酸化ヒアルロン酸に転化することができる。一般的には、硫酸化剤として硫酸・トリメチルアミン複合体を使用するの

が好都合である。オリゴヒアルロン酸と前記硫酸化剤の使用割合は、目的とする硫酸化率により任意に選ぶことができる。反応条件としては、非プロトン性極性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中、温度 50～60℃で数10時間から数日にわたる条件を選ぶことができる。

- 5 生成するオリゴ硫酸化ヒアルロン酸は、必要によりゲル濾過やアセトンによる分別沈澱処理を介する、オリゴ糖の精製においてそれ自体既知の方法に従って精製できる。造塩反応は、上記精製処理の前後のいずれで行ってもよい。

- 10 こうして得られるオリゴ硫酸化ヒアルロン酸は、一定の保湿性を有するとともに、皮膚の透過性を示し、しかも、例えば表皮の局所層状化を抑制する作用を有する。さらに、コンドロイチン類の硫酸化物と決定的に異なる優れた点は、オリゴ硫酸化ヒアルロン酸は皮膚繊維芽細胞のヒアルロン酸リセプター（CD44）を介して、皮膚中に長く、高濃度で留まって作用しうることにある。したがって、少なくとも化粧品および皮膚科学的分野における有効成分として利用できる。

- より具体的には、本発明に従うオリゴ硫酸化ヒアルロン酸は、優れた皮膚透過性を有し、しかも表皮の萎縮、角化につながる局所層状化を有意に抑制できる。また、本発明に従うオリゴ硫酸化ヒアルロン酸は、高分子量硫酸化ヒアルロン酸と同様に、本質的に白血球類の組織侵潤防止作用を有するので、接触性皮膚炎または皮膚のくすみの予防もしくは治療、アトピー肌、敏感肌等にも使用できる。

以下、具体例を挙げて、本発明をより具体的に説明するが、これらに本発明の範囲を限定することを意図するものでない。

例1：ヒアルロン酸からオリゴヒアルロン酸の調製

高分子ヒアルロン（分子量：1,200 kDa）7 gを350 mlの
100 mM酢酸ナトリウム緩衝液（pH 5.0）に溶解後、終濃度15
0 U/mlになるようにヒアルロニダーゼ（牛睾丸由来、type I V、メ
ルク社製）を加え粘度法により分子量を確認しながら、40℃で3日間
5 インキュベートした。反応液は100℃で20分間加熱後遠心して失活
した酵素を除去した。上清は減圧下で約5 mlに濃縮した。100 ml
のエタノールを徐々に加え沈澱したオリゴヒアルロン酸を遠心操作により
分離した。沈澱は約5 mlの1%酢酸ナトリウムに溶解後、上記のエ
タノール沈澱操作を3回繰り返して精製した。最終沈澱は、真空乾燥に
10 より白色粉末とした（収量7 g、収率100%）。

ウベローデ粘度計により極限粘度を測定し、得られた値から換算した
分子量は、約3600 Daであった。

例2：オリゴ硫酸化ヒアルロン酸の製造

硫酸トリオクサイド・トリメチルアミン複合体（アルドリッチ社製）
15 4 gを30 mlのジメチルホルムアミドに溶解させた。次に、例1に従っ
て得られるオリゴヒアルロン酸2 gを乳鉢にて微細粉末とし、上記ジメ
チルホルムアミド溶液に攪拌しながら懸濁させた。反応はホッティング
スターラーを用い、60℃で24時間行った。反応の進行に伴いオリゴ
ヒアルロン酸は凝集し、アメ状の塊となった。遠心操作により上清を除
20 去し、沈澱は10 mlのジメチルホルムアミドにて2回遠心洗浄した。
沈澱を、10 mlの蒸留水に溶解度、スペクトラ／ポア6（フナコシ社
製、分子量カットオフ1,000）に封入し、外液を3回交換しながら
3 lの蒸留水に対して一晩透析した。チューブ外側にセファデックスG
ー200の粉末をまぶし、内液を約5 mlに濃縮した。内液は密栓出来

る小ビーカーに移し、水酸基の理論値の1.5倍量のトリフルオロ酢酸を加え、室温で一時間攪拌することによりトリメチルアミン複合体を加水分解させた。反応液は再度スペクトラ／ポア6に封入し、蒸留水に対してpHが蒸留水のpHになるまで透析した。内液をスピッツ型遠心管
5 に移し、1w%の濃度に酢酸ナトリウムを添加後5倍量のアセトンを加え、沈澱したオリゴ硫酸化ヒアルロン酸を遠心操作により回収した（アセトン沈澱法による精製操作）。以上の操作を更に2回繰り返す、真空乾燥することによりオリゴ硫酸化ヒアルロン酸の白色粉末約1.2gを得た（収量1.2g、収率約50%）。

10 得られたオリゴ硫酸化ヒアルロン酸を、フラスコ燃焼—ジメチルスルホナゾIII滴定法により硫黄含量を測定し、得られた値から硫酸化率を換算したところ、出発原料のオリゴヒアルロン酸の総水酸基の約20%（分子量約4,100Daに相当）が硫酸化されていた。また、得られた上記白色粉末を、FT-IR、マグナIR-550（NICOLET社製）を使用し、KBr法にて測定した赤外線吸収スペクトルを図1
15 に示す。

例3～4：高硫酸化率のオリゴ硫酸化ヒアルロン酸の製造

例2の、ヒアルロン酸対硫酸トリオクサイド・トリメチルアミン複合体の比を、1：2から1：5および1：10に、それぞれ変えたこと以外、例2の操作を繰り返す、それぞれ、硫酸率50%（分子量約5,000Daに相当：例3）および80～90%（分子量約6,000Daに相当：例4）のオリゴ硫酸化ヒアルロン酸を、収率約50%および約60%で得た。

例5：透析膜透過性試験

一般に皮膚透過性は分子量の増大に伴って急速に減少する傾向を示すので、オリゴ硫酸化ヒアルロン酸の皮膚透過性の目安を得るため、日常広く使用されている透析膜（セルロースチューブ、分子量カットオフ 10,000 Da）を用い上記例 2、3 および 4 で得られたオリゴ硫酸化
5 ヒアルロン酸を透析した。透析外液のオリゴ硫酸化ヒアルロン酸をセチルピリジニウムクロライド（CPC）沈殿法により測定した。

例 2（硫酸化率 20%）の生成物は、透析時間 5 分経過後、既に外液に検出された。一晩では、内液の濃度と平衡になったことから透析膜を自由に透過できると考えられる。

10 例 3（硫酸化率 50%）の生成物は透析時間 5 分では外液に殆ど検出されなかった。一晩では、外液に内液の 1/3 程度のオリゴ硫酸化ヒアルロン酸が検出された。このことは、例 2 の生成物に比べ、硫酸化率が高い例 3 の生成物は透析速度が抑制されることがわかる。

例 4（硫酸化率 80～90%）の生成物は、一晩の透析で僅かに白濁
15 した程度であり、上記透析膜は殆ど透過できないことを示した。

例 6：PAM212 細胞を用いる局所層状化制御作用の評価

ヒト皮膚は加齢とともに表皮萎縮、角質細胞層の蓄積が顕著に増加し、シワ形成の一因と考えられている。抗シワ作用を有する唯一の薬剤はレチノイドであり、その作用は多岐にわたるが、その表皮に対する作用として角化抑制作用が知られている。正常表皮細胞はカルシウム濃度依存的に角化が亢進するなど、カルシウム濃度変化によって生じる変化を指標に角化の程度を評価する事が可能である。その結果 PAM212 細胞
20 はカルシウムイオン依存性に生じる局所層状化の指標に使用できる。すなわち、以下の実験では高カルシウム濃度下で生じた局所層状化を、レ

チノールの添加により有意に局所層状化を抑制することをポジティブコントロールとし、ヒアルロン酸誘導体の作用と比較する。

なお、比較としては、オリゴヒアルロン酸（未硫酸化物）を用いた。

また、PAM212細胞は、BALB/Cマウスの皮膚角化細胞より
5 樹立された細胞株である。

（試験方法）

PAM212細胞を 4×10^4 cells/wellになるように調製し24穴ウェルにまいた（ 80×10^4 cells/mlの細胞懸濁液を2mlピペットで1滴（ $50 \mu\text{l}$ ）添加し、更に10mlのピ
10 トで0.5mlずつ培地を添加した。24ウェルの4辺を軽く10回ほどたたいて細胞が均一になるようにまいた。）。培地はEMEM/10%未処理血清。

細胞を2日間静置培養し、80～90%コンフルエントになった後、被検薬剤を添加し、その効果をレチノールと比較した。これらの薬剤は
15 予め2（w/v）%の水溶液に調製して有るので、使用直前にそれらをDMSOで10倍希釈し、 2×10^{-1} 、 2×10^{-2} 、 2×10^{-3} %のジメチルスルホキシド（DMSO）溶液（薬剤DMSO溶液）を調製した。薬剤DMSO溶液を培地1mlに対し $5 \mu\text{l}$ ずつ添加し、薬剤の最終濃度を 10^{-3} 、 10^{-4} 、 10^{-5} %とした。同様にDMSO、レチノール（最
20 終濃度 10^{-7}M ）を添加した。培地はEMEM/5%脱脂血清を用いた。

薬剤添加後24時間後に生じる局所層状化数を計測し、DMSO、レチノールと比較した。DMSOでの局所層状化数を100%とし、レチノールの抑制率（%）をもとめた。レチノールの抑制率に対し80～100%を著効、60～80%を有効、40～60%を判定不能、40%

未満を無効と判定した。

本作用が被検薬剤による作用であることを確認するために細胞数をDNA量に置き換えて測定し、細胞毒性の有無を判定した。細胞毒性が見られず、局所層状化を抑制した薬剤を有効物質と判定した。

5 (試験結果)

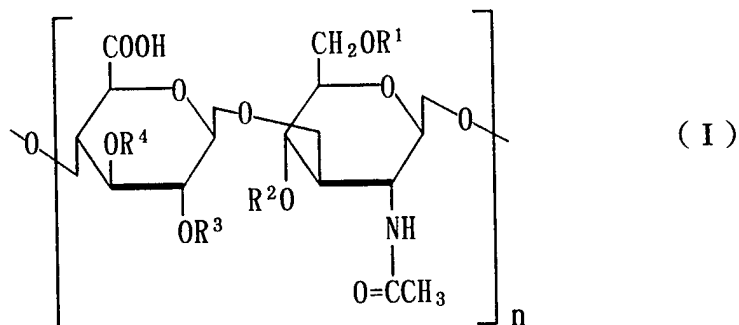
オリゴヒアルロン酸の局所層状化抑制作用を検討した結果、コントロール群 $100.1 \pm 10.6\%$ に対してオリゴヒアルロン酸は $10^{-3}\%$ 濃度で $81.1 \pm 14.1\%$ であった。本薬剤には局所層状化抑制作用はなかった。(レチノールは 10^{-7}M で $9.5 \pm 2.1\%$)

- 10 一方、オリゴ硫酸化ヒアルロン酸(例2由来)の局所層状化抑制作用を検討した結果、コントロール群 $99.9 \pm 14.7\%$ に対してオリゴ硫酸化ヒアルロン酸は、 $10^{-4}\%$ 濃度において $86.5 \pm 23.1\%$ を示し、コントロール群に比べて有意差(unpaired t-test)が認められたことから、本薬剤には局所層状化抑制作用があることが確認された。(レチ
- 15 ノールは 10^{-7}M で $9.5 \pm 2.1\%$)

以上より、一定の皮膚透過性を有し、かつ局所層状化作用を抑制する本発明のオリゴ硫酸化ヒアルロン酸は、例えば、化粧料の有効成分として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 式 (I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子または
 SO_3H 基を示し、

10 n は粘度平均分子量が1,000~50,000となるようないずれか
 の平均値を示し、そして

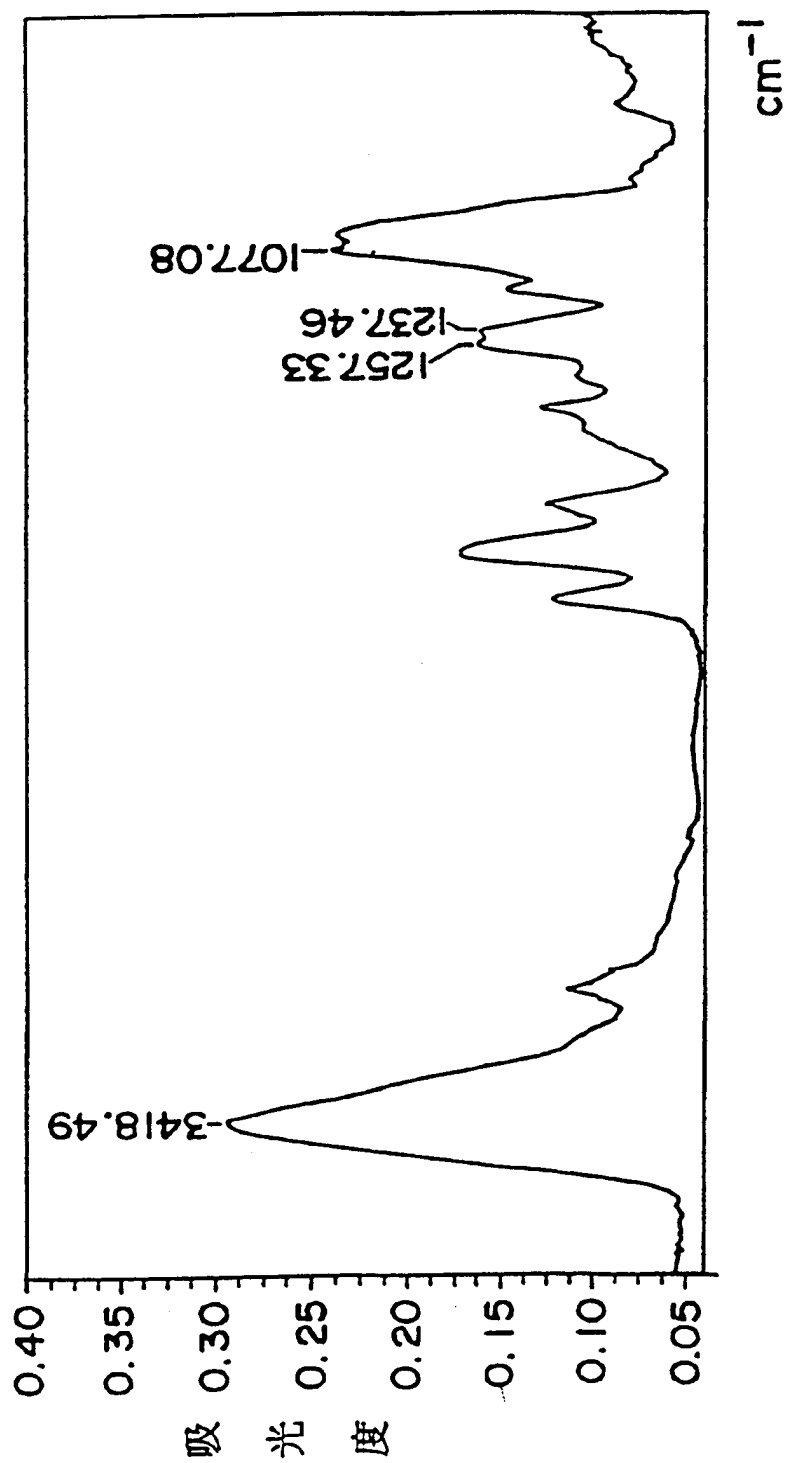
R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の総数当り10~90%を SO_3H 基が占め
 る)

15 で表される反復単位を含んでなるオリゴ硫酸化ヒアルロン酸またはその
 塩。

2. 式 (I) 中の n が、粘度平均分子量1,000~10,000と
 なるようないずれかの平均値である請求項1記載のオリゴ硫酸化ヒアル
 ロン酸またはその塩。

3. 式 (I) 中の R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の総数当り20~50%
 20 を SO_3H 基が占める請求項1または2記載のオリゴ硫酸化ヒアルロン
 酸またはその塩。

【図 1】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/00018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C08B37/08

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ C08B37/08

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, 7-118306, A (Maruho K.K.), May 9, 1995 (09. 05. 95) (Family: none)	1-3
A	JP, 56-29597, A (Seikagaku Corp.), March 24, 1981 (24. 03. 81) (Family: none)	1-3

☐ 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
March 11, 1998 (11. 03. 98)

Date of mailing of the international search report
March 24, 1998 (24. 03. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C08B37/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C08B37/08

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)

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, 7-118306, A (マルホ株式会社), 9.5月.1995 (09.05.95), (ファミリーなし)	1-3
A	J P, 56-29597, A (生化学工業株式会社), 24.3月.1981(24.03.81), (ファミリーなし)	1-3

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

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

国際調査を完了した日

11.03.98

国際調査報告の発送日

24.03.98

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)

弘 實 謙 二 印

4 C

7 4 3 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3452