

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

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 <b>A61K 31/19, 9/107, A61L 2/04</b>	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO98/47503</b>
		(43) 国際公開日 1998年10月29日(29.10.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01821		(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) 国際出願日 1998年4月21日(21.04.98)		添付公開書類 国際調査報告書
(30) 優先権データ 特願平9/102923 1997年4月21日(21.04.97)	JP	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 小畑清隆(OBATA, Kiyotaka)(JP/JP) 山岸三千男(YAMAGISHI, Michio)(JP/JP) 内藤真由美(NAITO, Mayumi)(JP/JP) 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)		
(74) 代理人 弁理士 平木祐輔, 外(HIRAKI, Yusuke et al.) 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3階 Tokyo, (JP)		

(54) Title: IBUPROFEN SUSPENSION PREPARATIONS

(54) 発明の名称 イブプロフェン懸濁液剤

(57) Abstract

A method for sterilizing ibuprofen suspension preparations characterized by sterilizing suspensions containing ibuprofen by applying pressure thereto at a temperature lower than the melting point of ibuprofen; and effectively sterilized ibuprofen suspension preparations containing from 100 to 5,000 mg/100 ml of ibuprofen and from 1 to 150 mg/100 ml of antisepsics and having a pH value of from 2.0 to 5.0.

## (57)要約

本発明は、イブプロフェンを含有する懸濁液をイブプロフェンの融点以下の温度において加圧処理することにより滅菌することを特徴とするイブプロフェン懸濁液剤の滅菌方法、及びイブプロフェン100~5,000mg/100ml及び防腐剤1~150mg/100mlを含有し、かつ、pH2.0~5.0である有効に滅菌されたイブプロフェン懸濁液剤に関する。

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	LR リベリア	SK スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AT オーストリア	GA ガボン	LT リトアニア	SN セネガル
AU オーストラリア	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SZ スウェーデン
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LV ラトヴィア	TD チャード
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	MC モaco	TG トーゴ
BB バルバドス	GH ガーナ	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BE ベルギー	GM ガンビア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BF ブルガリア・ファソ	GN ギニア	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
BJ ベナン	GR ギリシャ	ML マリ	UA ウクライナ
BR ブラジル	HR クロアチア	MN モンゴル	UG ウガンダ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	US 米国
CA カナダ	ID インドネシア	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CG コンゴ	IL イスラエル	NE ニジェール	YU ユーゴースラビア
CH スイス	IS アイスランド	NL オランダ	ZW ジンバブエ
CI コートジボアール	IT イタリア	NO ノールウェー	
CM カメルーン	JP 日本	NZ ニュージーランド	
CN 中国	KE ケニア	PL ポーランド	
CU キューバ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CY キプロス	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
CZ チェコ	KR 韓国	RU ロシア	
DE ドイツ	KZ カザフスタン	SD スーダン	
DK デンマーク	LC セントルシア	SE スウェーデン	
EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール	
ES スペイン	LK 斯リ・ランカ	SI スロヴェニア	

## 明 細 書

## イブプロフェン懸濁液剤

## 技術分野

本発明は、有效地滅菌されたイブプロフェン懸濁液剤及びイブプロフェン懸濁液剤の滅菌方法に関するものである。

## 背景技術

イブプロフェンは非ステロイド性の消炎・鎮痛・解熱薬として知られ、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤等の形態で広く用いられている。しかしながら、液剤としては、シロップ剤が知られているのみであって、懸濁液剤等のドリンク剤は知られていない。これは、シロップ剤においては高濃度の糖と多量の防腐剤を配合することによって安全性を確保できるため滅菌が必要でないが、懸濁液剤においては滅菌は安全で品質の高い製品を保証するために必須な処理であるにもかかわらず、イブプロフェン特有の性質により滅菌技術が確立されていなかったためであった。

従来、液剤の滅菌処理はプレート型滅菌器に代表される加熱処理によって行われてきた。しかしながら、イブプロフェンはその融点が75～77°C付近と低く、そのためイブプロフェン含有懸濁液剤の滅菌を従来の加熱処理で行うと性状安定性（融解後の再凝縮による粒子径の拡大や固まりの発生等）のみならず、服用時における苦味の発現等の問題があった。

低温加圧下における滅菌技術は、食品分野において、例えばジャムの風味改善を主目的として使用されている。しかしながら、殺菌効果は副次的であって、実際バシリス属等の菌は死滅していない。医薬品分野において、特にイブプロフェンにおいて、滅菌を主目的とした低温加圧下における滅菌技術は知られていない。

## 発明の開示

本発明は、性状安定性や刺激性の発現等の問題を生じることなく、有効に滅菌されたイブプロフェン懸濁液剤、及び該液剤を得るための滅菌方法を提供することを目的とする。

本発明者らは、前記課題を解決すべく銳意研究を重ねた結果、イブプロフェンを含有する懸濁液をイブプロフェンの融点以下の低温下で加圧処理することにより、当該課題が解決されることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、以下の発明を包含する。

(1) イブプロフェンを含有する懸濁液をイブプロフェンの融点以下の温度において加圧処理することにより滅菌することを特徴とするイブプロフェン懸濁液剤の滅菌方法。

(2) 25~60°Cにおいて、3,000~10,000 kg/cm<sup>2</sup> の加圧下で処理する前記(1)に記載の方法。

(3) イブプロフェン100~5,000 mg/100 ml 及び防腐剤1~150 mg/100 ml を含有し、かつ、pH 2.0~5.0 である有効に滅菌されたイブプロフェン懸濁液剤。

本発明のイブプロフェン懸濁液剤の滅菌方法に用いるイブプロフェンを含有する懸濁液は、イブプロフェンを液中に微細均等に懸濁させた液である。この懸濁液は、イブプロフェン等の有効成分に懸濁安定化剤、又はその他の適当な添加剤と精製水を加え、適当な方法で懸濁させ、全質を均等に分散することにより調製することができる。

本発明において、懸濁液剤中のイブプロフェン濃度は、通常100~5,000 mg/100 ml、好ましくは200~4,000 mg/100 ml、更に好ましくは300~3,000 mg/100 ml である。

本発明のイブプロフェン懸濁液剤のpHは、通常2.0~5.0、好ましくは2.5~4.0である。pHの調整には、通常、クエン酸、DL-リンゴ酸、酒石酸、乳酸、グルコン酸、アジピン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸等の有機酸、及びその塩類、またリン酸等の無機酸、及びその塩類を用いることができるが、クエン酸、DL-リンゴ酸、酒石酸、乳酸等の有機酸を用いることが好ましい。pHの調整に有機酸を用いる場合、その添加濃度は、通常500~30,000

$\text{mg}/100\text{mL}$ 、好ましくは $1,000\sim15,000\text{mg}/100\text{mL}$ 、更に好ましくは $3,000\sim8,000\text{mg}/100\text{mL}$ である。

本発明において、懸濁粒子の沈降安定性を向上させる上で、界面活性剤、水溶性多価アルコール、高分子化合物等の懸濁安定化剤を配合することができる。

界面活性剤としては、ポリグリセリン脂肪酸エステルが好ましく、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン系界面活性剤（ポリソルベート80等）やポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系界面活性剤（HCO60等）はイブプロフェンの溶解性を上げたり、経時的に浮遊物が発生するなどの理由から好ましくない。ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、グリセリン重合度が1～7、最終HLBが4以上のものが好ましい。これらのポリグリセリン脂肪酸エステルの中では、デカグリセリンモノステアリン酸エステル、デカグリセリンジステアリン酸エステル、ヘプタグリセリンモノステアリン酸エステル、デカグリセリンヘプタベヘニン酸エステルなどが好ましく、これらは、単独で又は2種以上混合して用いることができる。ポリグリセリン脂肪酸エステルの配合量は、最終製剤に換算して、通常 $1\sim1,000\text{mg}/100\text{mL}$ 、好ましくは $2\sim500\text{mg}/100\text{mL}$ である。 $1\text{mg}/100\text{mL}$ 未満では、懸濁粒子の分散性は不十分であり、 $1,000\text{mg}/100\text{mL}$ を超えると、薬物の溶解性が増し、刺激性が増加したりする。

水溶性多価アルコールとしては、例えばグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、トレハロースなどが挙げられる。これらの水溶性多価アルコールの中では、例えばグリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリンが好ましい。水溶性多価アルコールの配合量は、最終製剤に換算して、通常 $10\sim20,000\text{mg}/100\text{mL}$ 、好ましくは $100\sim10,000\text{mg}/100\text{mL}$ である。 $100\text{mg}/100\text{mL}$ 未満では、懸濁物の分散性及び再分散性が悪く、 $20\text{mg}/100\text{mL}$ を超えると、粘性が高く服用性が劣る。

高分子化合物としては、例えばキサンタンガム、結晶セルロース、カルボキシ

ビニルポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルギン酸、デキストリン、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸などが挙げられる。これらの高分子化合物は、単独で又は2種以上混合して用いることができる。これらの高分子化合物の中で溶解補助能力の低いもの、例えばキサンタンガム、結晶セルロースなどが好ましい。

また、薬学的に許容される防腐剤、甘味剤、香料、着色剤等の製剤技術一般に使用される物質を配合することができる。

防腐剤としては、例えばp-オキシ安息香酸メチル、p-オキシ安息香酸エチル、p-オキシ安息香酸プロピル、p-オキシ安息香酸ブチルなどのパラベン類、安息香酸又はその塩類を挙げることができる。その添加量は、通常1～150mg/100ml、好ましくは5～100mg/100ml、更に好ましくは10～80mg/100mlである。

懸濁化の方法としては、特に制限はなく、例えば、ディスパーザー、ホモミキサー、マイクロス等の一般粉碎分散機器を使用して均一に分散させる方法が挙げられる。

本発明においては、前記イブプロフェンを含有する懸濁液をイブプロフェンの融点以下の温度において加圧処理することにより滅菌する。イブプロフェンの融点は純度等により異なるが、通常75～77℃である。

処理温度がイブプロフェンの融点を超えると、融解が生じ、それに伴い刺激性が発生する。処理温度は、好ましくは25～60℃、更に好ましくは40～60℃である。

加圧処理は滅菌を行うためのものであり、その手段としては、好ましくは静水圧等による加圧処理が挙げられる。滅菌効果を充分ならしめるためには、3,000～10,000kg/cm<sup>2</sup>の加圧下で処理することが好ましく、3,000～6,000kg/cm<sup>2</sup>の加圧下で処理することが更に好ましい。

従って、本発明においては、40～60℃において3,000～6,000kg/cm<sup>2</sup>の加圧下で処理することが特に好ましい。

処理時間は、温度条件、加圧条件により異なるが、通常3～60分間、好まし

くは10～40分間である。

以上のようにして滅菌された本発明のイブプロフェン懸濁液剤における残存菌数は、通常 $10^3$  c f u/m l未満、好ましくは $10^2$  c f u/m l未満である。また、本発明のイブプロフェン懸濁液剤は肉眼観察により再結晶化は認められない。

### 発明を実施するための最良の形態

以下、調製例、実施例及び試験例により本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を何ら制限するものではない。以下の調製例において、防腐剤の添加量について「適量」とは、3～24 mg/30 ml (10～80 mg/100 ml) を意味する。また、pHの調整には有機酸として、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸及び／又はリン酸を150～9,000 mg/30 ml (500～30,000 mg/100 ml) 添加した。

#### (調製例1)

以下の組成のイブプロフェン懸濁液剤を調製した。

(30 ml中、pH 3.5)

イブプロフェン	144	mg
デカグリセリンモノミリスチン酸エステル	30	mg
グリセリン	1500	mg
キサンタンガム	52.5	mg
甘味剤	適量	
防腐剤	適量	

イブプロフェン48 g、デカグリセリンモノミリスチン酸エステル10 g、グリセリン100 g及び精製水200 gの混合物をマイクロスMIC-O型（奈良機械製作所）で1000回転、30分間粉碎処理した後、精製水で50倍希釈する際に、キサンタンガム17.5 g、グリセリン400 g、甘味剤及び防腐剤を配合し、pH 3.5のイブプロフェン懸濁液剤を調製した。

#### (調製例2)

調製例1と同様にして以下の組成のイブプロフェン懸濁液剤を調製した。

(30ml中、pH3.5)

イブプロフェン	144	m g
無水カフェイン	16.6	m g
デカグリセリンモノミリスチン酸エステル	30	m g
キサンタンガム	52.5	m g
甘味剤	適量	
防腐剤	適量	

(調製例3)

調製例1と同様にして以下の組成のイブプロフェン懸濁液剤を調製した。

(30ml中、pH3.5)

イブプロフェン	150	m g
リン酸ジヒドロコデイン	8	m g
デカグリセリンモノミリスチン酸エステル	30	m g
キサンタンガム	52.5	m g
甘味剤	適量	
防腐剤	適量	

(調製例4)

調製例1と同様にして以下の組成のイブプロフェン懸濁液剤を調製した。

(30ml中、pH3.5)

イブプロフェン	100	m g
アセトアミノフェン	200	m g
マレイン酸クロルフェニラミン	2.5	m g
d l - 塩酸メチルエフェドリン	20	m g
デカグリセリンモノミリスチン酸エステル	30	m g
キサンタンガム	52.5	m g
甘味剤	適量	
防腐剤	適量	

(調製例5)

調製例1と同様にして以下の組成のイブプロフェン懸濁液剤を調製した。

(30ml中、pH3.5)

イブプロフェン	200	m g
リン酸ジヒドロコデイン	8	m g
マレイン酸クロルフェニラミン	2.5	m g
d 1 - 塩酸メチルエフェドリン	20	m g
塩化リゾチーム	30	m g
デカグリセリンモノミリスチン酸エステル	30	m g
キサンタンガム	52.5	m g
甘味剤	適量	
防腐剤	適量	

(調製例6)

調製例1と同様にして以下の組成のイブプロフェン懸濁液剤を調製した。

(30ml中、pH3.5)

イブプロフェン	200	m g
リン酸ジヒドロコデイン	8	m g
塩酸ブロムヘキシン	12	m g
マレイン酸クロルフェニラミン	2.5	m g
d 1 - 塩酸メチルエフェドリン	20	m g
塩化リゾチーム	30	m g
デカグリセリンモノミリスチン酸エステル	30	m g
キサンタンガム	52.5	m g
甘味剤	適量	
防腐剤	適量	

(実施例1)

(1) 使用菌株及び胞子液の調製方法

菌は Bacillus subtilis ATCC 6633 (以下「B. sub.」といふ。) を用い、胞子液は S C D 培地 (栄研化学製) に接種後、32.5°Cで約1週間培養したもの を70°Cで20分間熱処理し、遠心後、胞子を滅菌生理食塩水で洗浄、懸濁したもの用いた。

## (2) 試料の調製方法

調製例1～6で得たイブプロフェン懸濁液剤1Lに B. sub. 胞子濃度が  $1 \times 10^6$  c.f.u./mLになるように胞子液を加え、充分に攪拌した。次いで、プラスチック製の袋に懸濁液20mLを添加し、空気を混入に気を付けながらホットパウチ等を用いて密閉した。これを試料とした。

## (3) 試験方法

試料を高圧処理装置（三菱重工（株）製の小型試験機(Frescal MFP-7000)を使用）に挿入し、 $6000\text{kg/cm}^2$ 、容器内温度40℃の条件で加圧し、10、20又は40分間それぞれ処理した。次いで、試料をLP希釀液（日本製薬製）で適宜希釀した後、その $100\mu\text{l}$ をSCDLP寒天培地（栄研化学製）に塗抹し、32.5℃で約24時間培養した。出現したコロニー数から試料中に生残する胞子数を算出した。

## (4) 結果

結果を表1に示した。いずれの試料についても同様に、B. sub. の胞子数は10分間処理で対数値で0.85減少し、更に40分間処理すると1.30減少することが明らかになった。その結果、 $6000\text{kg/cm}^2$ 、40℃、10分間の処理でも充分な殺菌効果があることが実証された。

表 1

処理時間(分)	菌数減少度(対数値)
10	0.85
20	0.85
40	1.30

処理時間(分)	菌数減少度(対数値)
10	0.85
20	0.85
40	1.30

## (試験例1)

$6000\text{kg/cm}^2$ 、容器内温度40℃、10分間の加圧処理と従来の加熱処理(90℃以上、1分間)について、飲用時の刺激(苦味の発現)、殺菌効果、肉眼的観察による外観変化を比較した。なお、試験方法は実施例1と同様と

し、イブプロフェン懸濁液剤としては調製例1～6で得たものを用いた。

判定基準は以下のとおりである。

(飲用時の刺激(苦味の発現))

官能評価 1：喉での刺激を全く感じない

2：喉での刺激を殆ど感じない

3：喉での刺激を弱く感じる

4：喉での刺激を感じる

5：喉での刺激を強く感じる

(殺菌効果)

あり：B. sub. 胞子が対数値で0.2以上減少

なし：B. sub. 胞子が対数値で0.2未満減少

(肉眼的観察による外観変化)

あり：再結晶化あり

なし：再結晶化なし

結果を表2に示した。

表 2

	加熱処理	加圧処理
飲用時の刺激(官能評価)	5	2
殺菌効果	あり	あり
外観変化	あり	なし

表2から明らかなように、本発明方法によれば、刺激の発現、成分の再結晶化等の問題を生じることなく、イブプロフェン懸濁液剤を有効に滅菌し得ることがわかった。

(試験例2)

処理温度、圧力及び処理時間を変えて殺菌効果に及ぼす影響を検討した。なお、試験方法は実施例1と同様とし、イブプロフェン懸濁液剤としては調製例

1～6で得たものを用いた。

結果を表3に示した。

表 3

処理温度 (°C)	圧力 (kg/cm <sup>2</sup> )	処理時間 (分)	菌数減少度 (対数値)
25	6000	40	0.21
40	3000	20	0.20
40	3000	40	0.28
40	1000	40	0.09

#### 産業上の利用の可能性

本発明によれば、従来のように多量の防腐剤を配合することなく有効に滅菌されたイブプロフェン懸濁液剤を提供できる。また、本発明によれば、性状安定性や刺激性の発現等の問題を生じることがなく、かつ服用感のよいイブプロフェン懸濁液剤を提供できる。

## 請 求 の 範 囲

1. イブプロフェンを含有する懸濁液をイブプロフェンの融点以下の温度において加圧処理することにより滅菌することを特徴とするイブプロフェン懸濁液剤の滅菌方法。
2. 25~60°Cにおいて、3,000~10,000 kg/cm<sup>2</sup> の加圧下で処理する請求の範囲第1項記載の方法。
3. イブプロフェン100~5,000 mg/100ml及び防腐剤1~150 mg/100mlを含有し、かつ、pH 2.0~5.0である有効に滅菌されたイブプロフェン懸濁液剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01821

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/19, A61K9/107, A61L2/04

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/19, A61K9/107, A61L2/04

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	US, 4861797, A (Oratech Pharmaceutical Development Corporation), April 29, 1989 (29. 04. 89) & WO, 89/03210, A1 & JP, 2-501657, A	1-3
A	JP, 8-333245, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), December 17, 1996 (17. 12. 96) (Family: none)	1-3

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 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
July 6, 1998 (06. 07. 98)Date of mailing of the international search report  
July 21, 1998 (21. 07. 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. Cl<sup>6</sup> A61K31/19, A61K9/107, A61L2/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/19, A61K9/107, A61L2/04

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	U.S., 4 8 6 1 7 9 7, A (Oratech Pharmaceutical Development Corporation) 29. 4月. 1989 (29. 04. 89) & WO, 89/03210, A1 & J P, 2-501657, A	1-3
A	J P, 8-333245, A (大正製薬株式会社) 17. 12月. 1996 (17. 12. 97) (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

06. 07. 98

## 国際調査報告の発送日

21.07.98

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

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）

森井 隆信

4 C 9455



電話番号 03-3581-1101 内線 3454