

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 10 月 27 日 (27.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/100468 A1

- (51) 国際特許分類: **C08L 5/08**
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004720
- (22) 国際出願日: 2004 年 3 月 31 日 (31.03.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日精化工業株式会社 (DAINICHISEIKA COLOR & CHEMICALS MFG. CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038383 東京都中央区日本橋馬喰町一丁目7番6号 Tokyo (JP). 財団法人理工学振興会 (THE CIRCLE FOR THE PROMOTION OF SCIENCE AND ENGINEERING) [JP/JP]; 東京都目黒区大岡山2-12-1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 梶内 俊夫 (KAJI-UCHI, Toshio) [JP/JP]; 神奈川県横浜市港北区小机町103-1-801 Kanagawa (JP). 新屋 義経 (SHINYA, Yoshitsune) [JP/US]; メリーランド州パイクスビルエステートコート4番地3106号室 Maryland (US). 山南 隆徳 (SANNAN, Takanori) [JP/JP]; 〒1038383 東京都中央区日本橋馬喰町一丁目7番6号 大日精化工業株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 吉田 勝広, 外 (YOSHIDA, Katsuhiko et al.); 〒1010025 東京都千代田区神田佐久間町三丁目30番地 アコスビル 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, 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.
- (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, 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, IT, LU, MC, 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).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TEMPERATURE-RESPONSIVE COMPOSITION AND HYDROGEL THEREOF

(54) 発明の名称: 温度応答性組成物およびそのヒドロゲル

(57) Abstract: A novel temperature-responsive composition which has biocompatibility and is useful as, e.g., a transport/release carrier for a drug, physiologically active substance, etc., characterized by comprising a hydroxyalkylchitosan and an aqueous liquid agent; and a hydrogel obtained by heating the composition to cause it to gel.

(57) 要約: 薬物や生理活性物質等の輸送・放出担体などとして有用な生体適合性を有する新規な、ヒドロキシアルキルキトサンと水性液剤とを含むことを特徴とする温度応答性組成物および該組成物を加熱してゲル化させてなるヒドロゲルである。



WO 2005/100468 A1

明 細 書

温度応答性組成物およびそのヒドロゲル

技術分野

本発明は、新規な温度応答性組成物およびそのヒドロゲルに関し、詳しくはヒドロキシアルキルキトサンを主成分とする温度応答性組成物および該組成物を加熱して得られるヒドロゲルに関する。

背景技術

温度応答性組成物は、温度に応答して、通常、加熱により溶液状態からゲル状態へ変化する材料として知られている。上記の変化は可逆的または非可逆的である。このような温度応答性組成物は、創傷被覆材、止血材や抗血栓材などの材料や疾患時など生体が必要とするときのみに薬物を放出するインテリジェント製剤の担体などとして検討されている。

温度応答性組成物としては、温度応答性高分子として、例えば、澱粉、セルロースなどの非動物性多糖類の骨格に、加熱により凝集性を有するセグメント、例えば、ポリーN-イソプロピルアクリルアミドやポリーN-ビニルイソ酪酸アミドなどが結合したものを使用するもの（特開2003-252936号公報、特開2003-256075号公報）（これらには室温で水や燐酸緩衝溶液に溶解して透明な液体となり、これを40℃近くまで加熱するとゲル状となる例示がある）、オリゴペプチド鎖やオリゴ糖鎖などの生体内分解性高分子あるいは分子中に生体内分解性部位を有する高分子（生体内分解は酵素あるいは非酵素的加水分解である）に、ポリーN-イソプロピルアクリルアミド、ポリアクリルアミドなどの温度応答性高分子がグラフトされた水溶性高分子を使用するも

の(特開平11-322941号公報)(室温ではリン酸緩衝溶液の溶液となり、35℃近くまで加熱するとゲル化するものの例示がある)などが提案されている。

従って、本発明の目的は、薬物や生理活性物質などの輸送・放出担体などとして有用な生体適合性を有する新規な温度応答性組成物およびそのヒドロゲルを提供することである。

本発明者は上記目的を達成すべく鋭意検討した結果、ヒドロキシアルキルキトサンを含む組成物が温度応答性を有することを見だし、本発明を完成した。

発明の効果

本発明の温度応答性組成物は、温度の変化によりゲル化およびゾル化を引き起こすので、生体適合材料、微生物固定化担体、細胞増殖基盤、機能性分離膜、イオン透過膜、ドラッグデリバリーシステム、メカノケミカル材料、センサー、スイッチなどに利用可能である。

図面の簡単な説明

第1図は、実施例6のヒドロゲル(実験番号4～7)からのBSA放出挙動を示す図であり、第2図は、実施例6のヒドロゲル(実験番号8～11)からのBSA放出挙動を示す図であり、第3図は、実施例6のヒドロゲル(実験番号12～15)からのBSA放出挙動を示す図である。

発明の開示

上記目的は、以下の本発明によって達成される。即ち、本発明は、ヒドロキシアルキルキトサンと水性液剤とを含むことを特徴とする温度応答性組成物を提供する。

上記温度応答性組成物においては、ヒドロキシアルキル基が、ヒド

ロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基およびヒドロキシヘキシル基から選ばれる少なくとも1種であること；ヒドロキシアルキルキトサンのヒドロキシアルキル化度が、ピラノース環1モル当たり0.5～6モルであること；ヒドロキシアルキルキトサンの脱アセチル化度が、50～100モル％であること；ヒドロキシアルキルキトサンの濃度が0.1～90質量％であること；およびさらに薬物または生理活性物質を含むことが好ましい。

また、本発明は、上記本発明の温度応答性組成物を加熱してゲル化させてなることを特徴とするヒドロゲル；および上記本発明の温度応答性組成物を加熱することを特徴とするヒドロゲルの製造方法を提供する。

発明を実施するための最良の形態

以下に発明を実施するための最良の形態を挙げて本発明を詳細に説明する。本発明で使用するヒドロキシアルキルキトサンとしては、無毒あるいは毒性の極めて低い生体適合性を有するキトサンをヒドロキシアルキル化したものであり、水や水性緩衝液などの水性液剤に溶解するものが使用される。その製造方法は、特に制限されず、例えば、キトサンのアミノ基および／または水酸基を、プロピレンオキシド、ブチレンオキシド、ヘキシレンオキシドなどでヒドロキシアルキル化する方法などが挙げられる。また、キチンを出発物質とし、これをヒドロキシアルキル化した後、脱アセチル化してもよい。ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシヘキシル基などのアルキル基の炭素数が3～6程度のものが挙げられる。好ましいのは、ヒドロキシプロピルおよびヒドロキシブチル基である。

また、ヒドロキシアルキルキトサンのヒドロキシアルキル化度および脱アセチル化度は、特に制限されない。ヒドロキシアルキル化度は、ピラノース環1モル当たり好ましくは0.5～6モル、より好ましくは0.7～3モルの

範囲であり、脱アセチル化度は50～100モル%の範囲が好ましい。ヒドロキシアルキルキトサンの分子量も、それが水性液剤に溶解する限りは特に制限はなく、例えば、数平均分子量(還元末端基をShales変法で定量して求めた)は10,000～1,000,000の範囲が好ましい。

本発明の温度応答性組成物は、上記のヒドロキシアルキルキトサンと水性液剤とから構成され、溶液状態から加熱によりゲル状態に変化する。水性液剤としては、例えば、水、水性緩衝液(例えば、磷酸緩衝液、トリス塩酸緩衝液、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液など)、生理食塩水、アルコール水溶液(例えば、エチルアルコール水溶液など)、多価アルコール水溶液(例えば、5質量%グリセリン水溶液、エチレングリコール水溶液など)、糖水溶液(例えば、5質量%グルコース水溶液、ブドウ糖水溶液など)が挙げられる。水溶液中のエチルアルコールなどの溶質の濃度は、ヒドロキシアルキルキトサンのヒドロゲルが形成される濃度であればよく、上記の濃度に限定されるものではない。これらの水性液剤は、ヒドロキシアルキルキトサンの可溶性液剤であり、温度応答性組成物およびそれから得られるヒドロゲルの使用目的に応じて最適なものを選択して使用する。

本発明の温度応答性組成物は、ヒドロキシアルキルキトサンを、水性液剤に溶解した溶液として、あるいは加熱してゲル化させた状態として使用することができる。上記組成物中のヒドロキシアルキルキトサンの濃度は、その溶液粘度によって異なるが、通常、0.1～90質量%、好ましくは0.5～50質量%、さらに好ましくは2～15質量%である。

ヒドロキシアルキルキトサンは、水性液剤に室温では不溶性のため、その溶液を得ることはできないが、好ましくは10℃以下、さらに好ましくは4℃で溶解すると透明な溶液が得られる。この溶液を加熱すると15～25℃付近でゲル化が始まり、30℃でほぼゲル化が終了する。得られたヒドロゲルは、温度を低下させれば溶液状態に戻る。従って、本

発明の温度応答性組成物は、可逆的ヒドロゲル形成物質である。

本発明の温度応答性組成物を、薬物あるいは生理活性物質の輸送・放出担体として使用する場合には、薬物あるいは生理活性物質を本発明の温度応答性組成物を形成する過程で混合する。その際、異なるヒドロキシアルキルキトサンの組み合わせ、濃度などを適宜、調整することによって、薬物・生理活性物質の放出能を自在に制御して、所望の性質をもつドラッグデリバリー担体を製造することができる。

ヒドロキシアルキルキトサンは生体適合性の高分子であることから、本発明の温度応答性組成物は、上記の担体以外にも、目的の薬物などを加えて患部に適用する創傷被覆材、癒着防止材、止血材などとしても使用することができる。さらには、酵素固定化担体、微生物固定化担体などとしても使用可能である。

実施例

次に実施例および比較例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1

試験管中のヒドロキシプロピルキトサン(ヒドロキシプロピル化度3.4モル、脱アセチル化度90モル%、数平均分子量150,000)0.1gに蒸留水を0.9g加えた後、4℃で24時間攪拌し、溶解させる。完全に溶解すると、薄黄色の透明で粘性の高い溶液である本発明の温度応答性組成物が得られた。該温度応答性組成物(4℃)の入った試験管を45℃の恒温水槽に浸すと、粘性が次第に増し、本発明のヒドロゲルが形成された。

実施例 2

試験管中のヒドロキシブチルキトサン(ヒドロキシブチル化度1.0モ

ル、脱アセチル化度100モル%、数平均分子量230,000)0.2gに
リン酸緩衝液(pH7.4)を0.8g加えた後、4℃で24時間攪拌し、溶解
させる。完全に溶解すると、薄黄色の透明で粘性の高い溶液である
本発明の温度応答性組成物が得られた。この温度応答性組成物
(4℃)の入った試験管を37℃の恒温水槽に浸すと、次第に粘性が増
し、本発明のヒドロゲルが形成された。

実施例3

試験管中に低分子量ヒドロキシブチルキトサン(ヒドロキシブチル化
度1.0モル、脱アセチル化度100%、数平均分子量150,000)0.1
gに高分子量ヒドロキシブチルキトサン(ヒドロキシブチル化度1.0モル、
脱アセチル化度100モル%、数平均分子量230,000)0.1gを加え、
さらに蒸留水を0.8g加えた後、4℃で24時間攪拌し、溶解させる。
完全に溶解すると、薄黄色の透明で粘性の高い溶液である本発明の
温度応答性組成物が得られる。該温度応答性組成物(4℃)の入っ
た試験管を、室温の恒温水槽に浸すと、粘性が次第に増し、本発明
のヒドロゲルが形成された。

実施例4

表1に示す3種のヒドロキシブチルキトサンを用い、実施例1と同様
にしてこれらのヒドロキシブチルキトサンの10質量%水溶液である本発
明の温度応答性組成物を調製した。氷冷したこれらの3種の水溶液
である温度応答性組成物が入ったそれぞれの試験管を、10℃の恒
温槽に2分間浸し、次いで1℃昇温させて2分間放置する操作を3
0℃まで繰り返し、増粘が始まった温度からは、試験管を反転させ、溶
液の流動状態および色調を観察し、溶液が流動しなくなった温度を
ゲル化温度とした。このようにして求めたゲル化温度とヒドロゲルの色
調を表2に示す。

表1：温度応答性組成物

記号	化 合 物 名	曇点 [℃] *1	分子量 [Da] *2	置換度 [モル] *3
29M	ヒドロキシブチルキトサン	29	15万	1.0
18M	ヒドロキシブチルキトサン	18	15万	1.0
17H	ヒドロキシブチルキトサン	17	23万	1.0

*1：曇点は、1%水溶液が、目視で濁り始める温度と定義した。

*2：還元末端基をShales変法 (AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY, 35(7), 1154~1157(1971)) で定量して求めた数平均分子量である。

*3：置換度は、ヒドロシアルキル化度であり、 ^1H -NMR法によって決定した。

表2：ゲル化試験結果

実験番号	化合物	ゲル化温度 [℃]	ゲルの色
1	29M	25	乳白色
2	18M	13	乳白色
3	17H	10	白色

実施例5

表3に記載のヒドロキシブチルキトサン(表1参照)の濃度の異なる
 燐酸緩衝液の溶液である本発明の温度応答性組成物を4℃で調製
 し、これらの温度応答性組成物の入った試験管をそれぞれ37℃の恒
 温水槽に浸し、ゲル化の様子を観察した。結果を表3に示す。

表3

ヒドロキシブチルキトサンの組み合わせ	総ヒドロキシブチルキトサン濃度 [質量%]	ゲル化状況
29M (混合比率1)	10	+++
	7.5	+++
	5	+++
	2.5	++
	1.5	+
	0.75	—
29M/17H (混合比率0.9)	10	+++
	7.5	+++
	5	+++
	2.5	+++
	1.5	++
	0.75	—
29M/17H (混合比率0.75)	10	+++
	7.5	+++
	5	+++
	2.5	+++
	1.5	++
	0.75	+
29M/17H (混合比率0.5)	10	+++
	7.5	+++
	5	+++
	2.5	+++
	1.5	++
	0.75	+

混合比率：29Mの質量／（29Mの質量＋17Hの質量）

+++：2分以内にゲル化

++：10分以内にゲル化

＋：2時間以内にゲル化

—：ゲル化せず

実施例 6

実施例 1 と同様の操作で、試験管中で表 4 に記載のヒドロキシブチルキトサン(表 1 参照)の濃度の異なる磷酸緩衝液の溶液である本発明の温度応答性組成物を調製し、さらに、それぞれの温度応答性組成物に、モデル薬物としての 5% 牛血清アルブミンタンパク質(BSA: 分子量 66,000)が 2% 濃度となるように加え、さらに 4℃ で 24 時間静かに混合し、薄黄色の透明で粘性の高い溶液状の本発明の温度応答性組成物を得た。これらの温度応答性組成物(4℃)を 37℃ の恒温水槽に浸すと、次第に粘性が増し、本発明のヒドロゲルが形成された。それぞれのヒドロゲル 0.5g をガラス製蓋付きサンプル瓶に採取し、これらに 37℃ に予熱した磷酸緩衝液を 9.5ml 加え、37℃ の振とう式恒温槽中に浸して所定時間放置した後、上澄み液を 2ml 抜き取り、該 2ml の上澄み液の BSA 濃度を BCA 法(ピアス社製 BCA タンパク質測定キットを使用)により決定した。上澄み液を抜き取った後には、37℃ に予熱した磷酸緩衝液を毎回 2ml 加え、上記と同様にして BSA 濃度を測定した。このような操作を繰り返して行ない、経日による磷酸緩衝液中へのタンパク質の放出挙動を調べた。結果を図 1～3 に示す。本発明のヒドロゲルは 10 日間以上にわたり、いずれも BSA の徐放性効果が見られた。

表4：モデル薬物放出に使用した本発明のヒドロゲルの組成

実験 番号	ヒドロキシブチルキ トサンの組み合わせ	混合比率 (質量比)	ヒドロキシブチルキ トサン濃度 [質量%]	BSA 濃度 [質量%]	溶液
4	29M	—	10	2	PBS
5	29M/17H	0.90	10	2	PBS
6	29M/17H	0.75	10	2	PBS
7	29M/17H	0.50	10	2	PBS
8	29M	—	7.5	2	PBS
9	29M/17H	0.90	7.5	2	PBS
10	29M/17H	0.75	7.5	2	PBS
11	29M/17H	0.50	7.5	2	PBS
12	29M	—	5.0	2	PBS
13	29M/17H	0.90	5.0	2	PBS
14	29M/17H	0.75	5.0	2	PBS
15	29M/17H	0.50	5.0	2	PBS

産業上の利用可能性

以上の本発明によれば、薬物・生理活性剤の輸送・放出担体や患部へ適応可能な創傷被覆材、止血材などにも使用できる生体適合性を有するヒドロキシアシルキトサンを用いた温度応答性組成物およびそのヒドロゲルが提供される。

請 求 の 範 囲

1. ヒドロキシアルキルキトサンと水性液剤とを含むことを特徴とする温度応答性組成物。

2. ヒドロキシアルキル基が、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基およびヒドロキシヘキシル基から選ばれる少なくとも1種である請求の範囲第1項に記載の温度応答性組成物。

3. ヒドロキシアルキルキトサンのヒドロキシアルキル化度が、ピラノース環1モル当たり0.5～6モルである請求の範囲第1項に記載の温度応答性組成物。

4. ヒドロキシアルキルキトサンの脱アセチル化度が、50～100モル％である請求の範囲第1項に記載の温度応答性組成物。

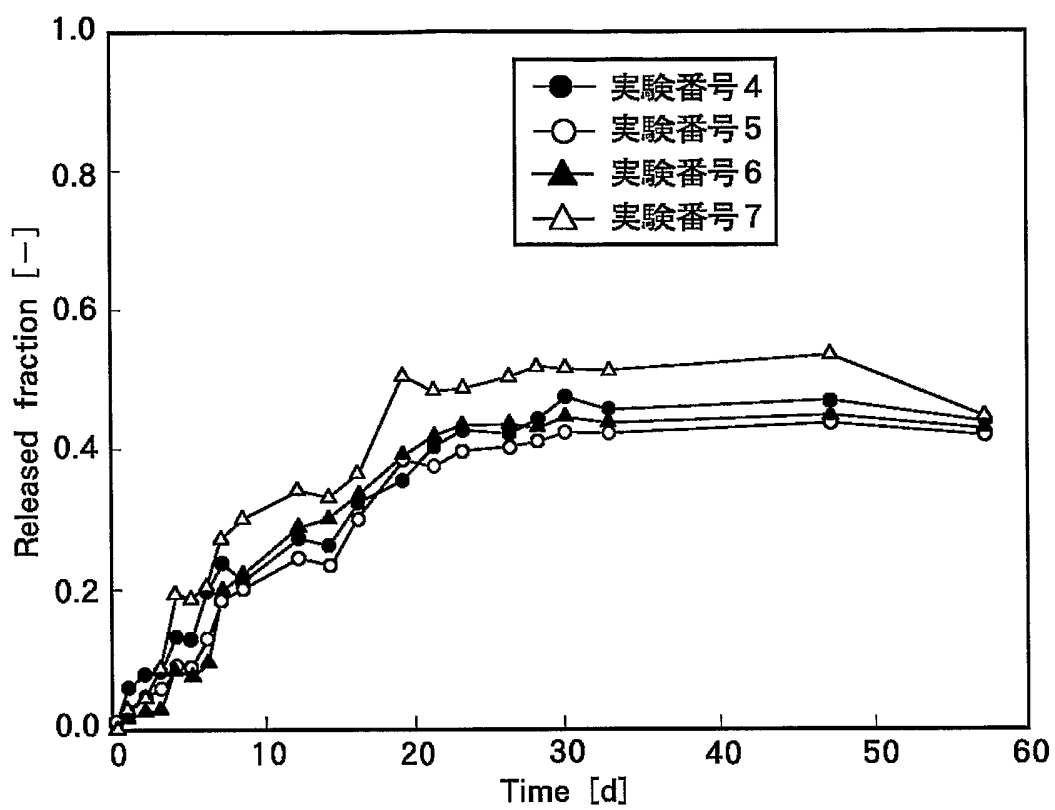
5. ヒドロキシアルキルキトサンの濃度が、0.1～90質量％である請求の範囲第1項に記載の温度応答性組成物。

6. さらに薬物または生理活性物質を含む請求の範囲第1項～第5項のいずれか1項に記載の温度応答性組成物。

7. 請求の範囲第1項～第6項のいずれか1項に記載の温度応答性組成物を加熱してゲル化させてなることを特徴とするヒドロゲル。

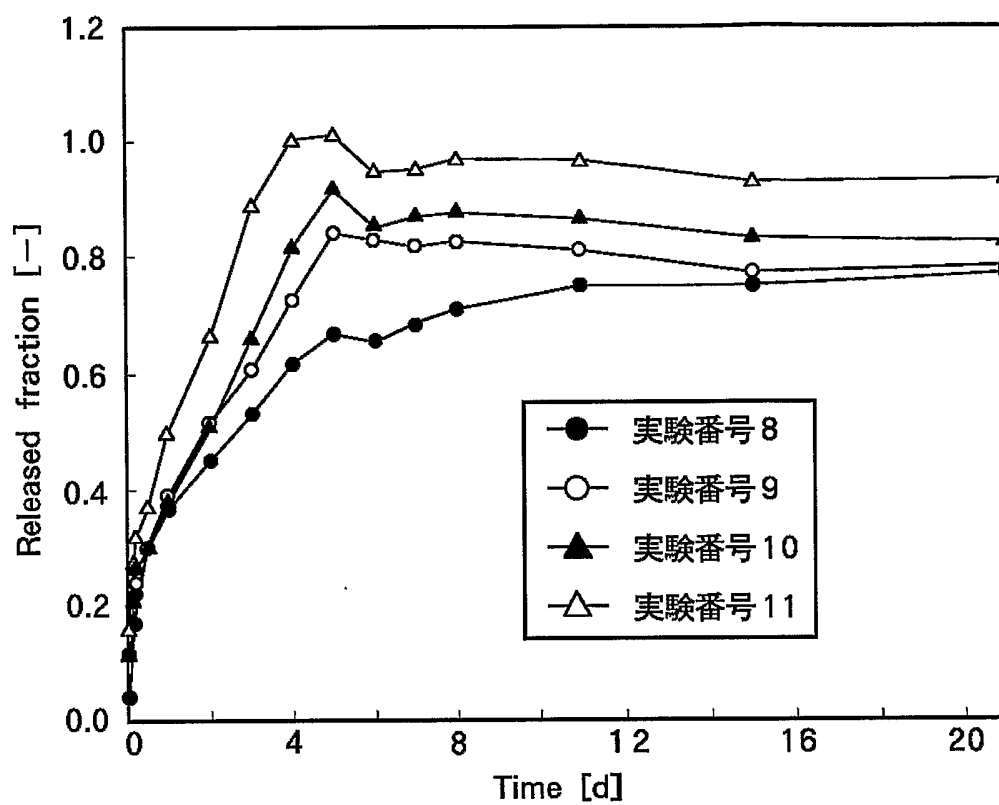
8. 請求の範囲第1項～第6項のいずれか1項に記載の温度応答性組成物を加熱することを特徴とするヒドロゲルの製造方法。

第1図

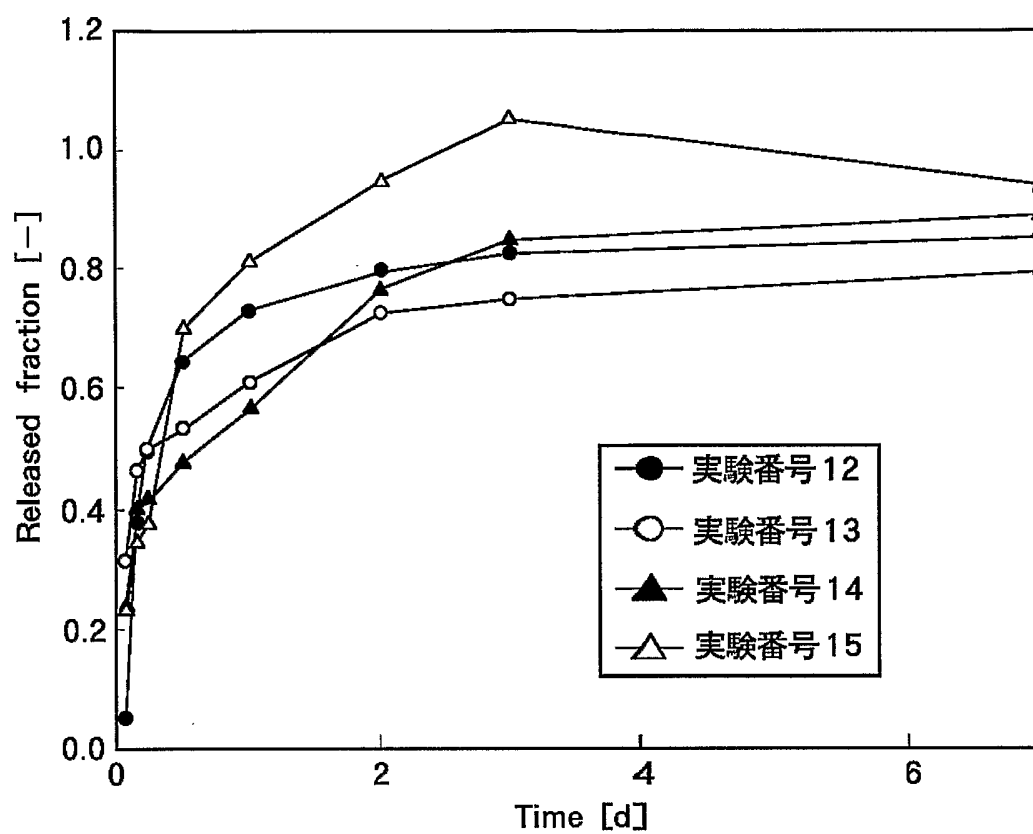


2/3

第2図



第3図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004720

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C08L5/08

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.Cl⁷ C08L5/08

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.
X	JP 57-180602 A (Nippon Soda Co., Ltd.), 06 November, 1982 (06.11.82), Claims; examples & JP 64-5601 B	1-5, 7-8
X	JP 3-109310 A (Ichimaru Pharcos Co., Ltd. et al.), 09 May, 1991 (09.05.91), Claims; examples (Family: none)	1-7
X	JP 2-25409 A (Ichimaru Pharcos Co., Ltd. et al.), 26 January, 1990 (26.01.90), Claims; examples (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

13 July, 2004 (13.07.04)

Date of mailing of the international search report

27 July, 2004 (27.07.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004720

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 4-1139 A (Nippon Soda Co., Ltd.), 06 January, 1992 (06.01.92), Claims; examples (Family: none)	1-7
X	JP 63-503149 A (Wella AG.), 17 November, 1988 (17.11.88), Claims; examples & WO 87/07257 A1 & EP 2 43822 A1 & US 4931271 A1 & DE 3 614 697 A & DE 3765567 C & AU 7 355 387 A & AT 57468 E & AT 57468 T & GR 3001254 T & BR 8 707 257 A	1-6
X	JP 6-340702 A (Hoechst AG.), 13 December, 1994 (13.12.94), Claims; examples & EP 618233 A2 & US 6 090 928 A1 & DE 4310088 A & CA 2 119 967 A & ES 2131602 T & BR 9 401 296 A & NO 941114 A0 & NO 941114 A	1-5
X	JP 6-172404 A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 21 June, 1994 (21.06.94), Claims; examples (Family: none)	1-5
X	JP 51-6879 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 20 January, 1976 (20.01.76), Claims; examples (Family: none)	1-5
X	JP 2003-160602 A (Japan Atomic Energy Research Institute), 03 June, 2003 (03.06.03), Claims; examples & US 2003-125532 A1	1-5, 7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷: C08L5/08

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. Cl⁷: C08L5/08

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
X	JP 57-180602 A (日本曹達株式会社) 1982. 11. 06, 特許請求の範囲及び実施例 & JP 64-5601 B	1-5, 7-8
X	JP 3-109310 A (一丸ファルコス株式会社 外1名) 1991. 05. 09, 特許請求の範囲及び実施例 (ファミリーなし)	1-7
X	JP 2-25409 A (一丸ファルコス株式会社 外1名) 1990. 01. 26, 特許請求の範囲及び実施例	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ 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」 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
「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

13. 07. 2004

国際調査報告の発送日

27. 7. 2004

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)

小 野 寺 務

4 J

8118

電話番号 03-3581-1101 内線 3455

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
	(ファミリーなし)	
X	JP 4-1139 A (日本曹達株式会社) 1992. 01. 06, 特許請求の範囲及び実施例 (ファミリーなし)	1-7
X	JP 63-503149 A (ウエラ アクチエンゲゼルシャフト) 1988. 11. 17, 特許請求の範囲及び実施例 &WO 87/07257 A1 &EP 243822 A1 &US 4931271 A1 &DE 3614697 A &DE 3765567 C &AU 7355387 A &AT 57468 E &AT 57468 T &GR 3001254 T &BR 8707257 A	1-6
X	JP 6-340702 A (ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト) 1994. 12. 13, 特許請求の範囲及び実施例 &EP 618233 A2 &US 6090928 A1 &DE 4310088 A &CA 2119967 A &ES 2131602 T &BR 9401296 A &NO 941114 A0 &NO 941114 A	1-5
X	JP 6-172404 A (信越化学工業株式会社) 1994. 06. 21, 特許請求の範囲及び実施例 (ファミリーなし)	1-5
X	JP 51-6879 A (積水化学工業株式会社) 1976. 01. 20, 特許請求の範囲及び実施例 (ファミリーなし)	1-5
X	JP 2003-160602 A (日本原子力研究所) 2003. 06. 03, 特許請求の範囲及び実施例 &US 2003-125532 A1	1-5, 7