

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 3 A 61 K 9/70; A 61 L 15/03	A1	(11) 国際公開番号 WO 82/01129 (43) 国際公開日 1982年4月15日 (15. 04. 82)
(21) 国際出願番号 PCT / JP81 / 00254 (22) 国際出願日 1981年9月25日 (25. 09. 81) (31) 優先権主張番号 特願昭55-133947 (32) 優先日 1980年9月26日 (26. 09. 80) (33) 優先権主張国 JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本曹達株式会社 (NIPPON SODA CO., LTD.) [JP / JP] 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2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) 木沢英教 (KIZAWA, Hidenori) [JP / JP] 〒157 東京都世田谷区上祖師ヶ谷2-33-15 Tokyo, (JP) 藤山應正 (FUJIYAMA, Norimasa) [JP / JP] 〒152 東京都目黒区東ヶ丘2-7-25 Tokyo, (JP) 小林実夫 (KOBAYASHI, Jitsuo) [JP / JP] 〒253 神奈川県茅ヶ崎市緑ヶ浜7-6 Kanagawa, (JP) 伊藤明徳 (ITO, Akinori) [JP / JP] 〒943 新潟県上越市大貴4846-1 Niigata, (JP)		(74) 代理人 弁理士 伊藤晴之 (ITO, Haruyuki), 外 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT, CH (欧洲特許), DE (欧洲特許), FR (欧洲特許), GB (欧洲特許), NL (欧洲特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: MUCOUS MEMBRANE-ADHERING FILM PREPARATION AND PROCESS FOR ITS PREPARATION

(54) 発明の名称 粘膜粘着性フィルム製剤およびその製造方法

(57) Abstract

A mucous membrane-adhering film preparation is applied to mucous membrane or inflamed portion thereof to obtain general or local curing effects. This film preparation is prepared by forming a drug-containing, water-soluble high polymer film and making one side thereof difficultly water-soluble.

(57) 要約

本発明の粘膜粘着性フィルム製剤は、粘膜部または粘膜の炎症部に貼付粘着せしめて使用し、全身的また局所的な治療効果の得られる粘膜適用製剤であり、薬剤を含有する水溶性高分子フィルムを形成せしめ、その片面を難水溶化せしめることにより製造される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために
使用されるコード

AT	オーストリア	KP	朝鮮民主主義人民共和国
AU	オーストラリア	LI	リヒテンシュタイン
BR	ブラジル	LU	ルクセンブルグ
CF	中央アフリカ共和国	MC	モナコ
CG	コンゴー	MG	マダガスカル
CH	スイス	MW	マラウイ
CM	カメルーン	NL	オランダ
DE	西ドイツ	NO	ノールウェー
DK	デンマーク	RO	ルーマニア
FI	フィンランド	SE	スウェーデン
FR	フランス	SN	セネガル
GA	ガボン	SU	ソヴィエト連邦
GB	イギリス	TD	チニード
HU	ハンガリー	TC	トーゴ
JP	日本	US	米国

明細書

発明の名称

粘膜粘着性フィルム製剤およびその製造方法

技術分野

本発明は、粘膜適用製剤に係り、さらに詳しくは、粘膜部または、粘膜の炎症部に貼付粘着せしめて、全身的な、または局部的な治療効果を得る粘膜粘着性フィルム製剤およびその製造方法に関する。

背景技術

粘膜適用製剤は、胃壁および腸管吸収により薬効成分が吸収され門脈を経て肝臓を通過し全身に運ばれる通常の経口投与薬の如く、胃や腸管内のPH、消化液、腸内細菌等による薬効成分の分解や化学または微生物反応等による損失が少く、粘膜吸収により高濃度の薬剤が直接大循環系により全身に運ばれ速効性が期待できるため近年特に注目され、口腔内粘膜に適用するトローチ、パッカル、舌下錠等、直腸、腫に適用する坐剤、腫座剤等および炎症部に直接適用する外用薬としての軟膏、粘着錠等が知られている。しかしながら、外用薬を例に採ると、軟膏は、その患部のみに塗布する事が困難であり、特に口腔内においては、唾液の他、舌や頬の運動等により潰



瘡部への薬物停留時間が短く薬物投与量に対し薬効が充分でない欠点があり、また、粘着錠は潰瘍が大きい場合、かえってこれを刺激し接觸痛を増加するだけでなく、複数個の潰瘍がある場合それに貼付しなければならず粘着部に異常な異和感を与える等の欠点がある。これらの欠点を改良したものとして軟膏基剤をセルロースエーテル等の粘膜接着性被膜層中に偏在せしめた口腔粘膜又は鼻腔粘膜接着形製剤が日本薬学会第99年会（1979年8月28日）および特開昭56-100714号公報で提案されたが、該製剤においても粘着錠に比較して柔軟性は改良されるものの製造される大きさが限定されるため、その他の欠点を解決するものではない。

本発明者等は、粘膜適用製剤に關し銳意研究の結果、薬剤を含有せしめた水溶性高分子フィルムの片面を難水溶化せしめたフィルム製剤を見出し本発明を完成した。

本発明は、粘膜粘着性フィルム製剤を提供することを目的とし、該フィルム製剤の製造方法を提供することを別の目的とする。

発明の開示

本発明は、

1. 薬剤を含有する水溶性高分子フィルムの片面を難水溶化せしめてなることを特徴とする粘膜粘着性フィルム製剤。



および、

2. 薬剤と水溶性高分子とを含有する溶液および難水溶化剤と水溶性高分子とを含有する溶液を別個に調整し、そのいずれか一方の溶液を離型性の良好な基板上に塗布して溶媒を除去することによりフィルム化した後、他方の溶液を該フィルム上に塗布し溶媒を除去せしめることにより片面を難水溶化せしめたフィルムを形成せしめることを特徴とする粘膜粘着性フィルム製剤の製造方法である。

本発明において、薬剤とは、粘膜部または、粘膜の炎症部に適用する、全身的な、または局部的な疾患の治療用もしくは予防用の医薬あるいは動物薬であって、常温において水または有機溶剤に溶解または分散し得る薬剤であり、好ましくは徐放化により治療効果の増大が期待できる薬剤である。例示すれば、プレドニゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等の消炎ステロイド、アスピリン、アミノピリン、アセトアミノフェン、イブフェナック、イブプロフェン、インドメタシン、コルヒチン、スルピリン、メフェナム酸、フェナセチン、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、プロベネシッド等の鎮痛消炎薬、 α -キモトリプシン等の消炎酵素、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬、塩酸クロルヘキシジン、



塩化セチルピリジニウム、ヘキシルレゾルシン、ニトロフラゾン等の口内殺菌薬、ペニシリソウもしくはその誘導体、セファロスポリン誘導体、エリスロマイシン、塩酸テトラサイクリン、ラジオマイシン、ロイコマイシン等の抗性物質、スルファメチゾール、ナリジクス等の化学療法薬、ジキタリス、ジゴキシン等の強心薬、ニトログリセリン、塩酸パパベリン等の血管拡張薬、リドカイン、塩酸プロカイン等の局所麻酔薬、リン酸コデイン、ビソルボン等の鎮咳去痰薬、アズレン、フェノバリン、ペプシン、ビタミンU等の消化器官用薬、塩化リゾチム、トリプシン等の酵素、インシュリン等の血糖降下薬、その他血圧降下薬、鎮静薬、止血薬、性ホルモン類、抗悪性腫瘍薬等がある。

本発明において、水溶性高分子とは、当該フィルム製剤のフィルム基剤であり、人体または動物体に対し、薬物的に悪影響を及ぼさず、かつ、柔軟なフィルムを形成し得るフィルム成形性に優れた天然または合成水溶性高分子である。例示すれば、ヒドロキシプロピルセルローズ（以下「HPC」という。）、メチルセルローズ、ヒドロキシプロピルアルキルセルローズ、カルボキシメチルセルローズ又はその塩の如き水溶性セルローズ誘導体、ポリアクリル酸又はそのナトリウム、カリウムもしくはアンモニウム塩、アクリル酸を主成分とし、これにメタアクリル酸、ステレン、ビニル型エーテル（メチルビニ



ルエーテル等)をコモノマーとして共重合せしめて得られるアクリル酸共重合体又はそのナトリウム、カリウムもしくはアンモニウム塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール、ヒドロキシプロピル starch、アルギン酸又はその塩、トラガントガムの如き多糖類又はその誘導体、ゼラチン、コラーゲン又はこれらをコハク酸、無水フタル酸等で変性したもの等である。

水溶性高分子として、前記例示の高分子の単独または2種以上を用いるが、フィルム成形性に優れ、柔軟なフィルムの得られるセルロース誘導体が好ましく、その中でも、徐放性に優れたHPCがさらに好ましい。

本発明において、水溶性高分子フィルムの片面の難水溶化とは、水溶性高分子フィルムの片面に難水溶化層を付加せしめることであり、水溶性高分子フィルムの片面に難水溶化剤を含有する水溶性高分子フィルムを形成せしめる方法、または、水溶性高分子フィルムの片面に放射線または赤外線照射処理を行い部分的に架橋せしめる方法により、水溶性高分子フィルムの片面を難水溶化できる。水溶性高分子フィルムの片面の難水溶化方法としては、前者が簡便であり、難水溶化処理において薬剤の変質の怖れが少いため好ましい。水溶性高分子フィルムの難水溶化に用いる難水溶化剤としては、シエラツク(局方品)、ステアリン酸、パルミチン酸等の高級脂肪



酸、エチルセルローズ、セルローズアセテート、ブチレート等の難水溶性セルローズ誘導体等が用いられる。

本発明における粘膜粘着性フィルム製剤は前記の方法で得られる前記薬剤を含有する水溶性高分子フィルムの片面を難水溶化せしめたフィルム製剤であり、患部の大きさ、薬剤投与量等により所望の大きさに裁断し、口腔、鼻腔、直腸、墻等の粘膜部に貼付粘着せしめて使用することにより、全身的および／または局部的な治療効果の得られる粘膜適用製剤である。

本発明における粘膜粘着性フィルム製剤には、所望により、可塑剤、增量剤、矯味剤、矯臭剤、着色剤等の添加剤を添加することができる。フィルム製剤に適度の柔軟性を付与する目的で使用する可塑剤として、ポリエチレングリコール（マクロゴール）、プロピレングリコール、グリセリン、酸化エチレン、酸化プロピレン共重合体、スパン型脂肪酸ラウリル酸、蔗糖、ソルビトール、グリセリン、ペンタエリスリトール等の活性水素含有化合物に酸化エチレン及び又は酸化プロピレンを付加して得られる化合物等が挙げられ、水溶性高分子がHPCの時はポリエチレングリコール（マクロゴール）が好ましい。

增量剤としては、アビセル、アンニトール、乳糖、ソルビトール、デキストリン、デンプン、無水リン酸カルシウム、アミロース等通常錠剤の場合に賦形剤として使用されるものが使用できる。



矯味剤としては、クエン酸、酒石酸、フマール酸等の酸味を与える有機酸化合物、サツカリン、グリチルリチン等の甘味料、メントール等が使用される。

矯臭剤としては、天然又は合成の香料が使用される。

着色剤としては食用レーキ色素等通常錠剤用に使用されるものが使用できる。

本発明における粘膜粘着性フィルム製剤は、下記の方法で製造される。

前記薬剤の1種または2種以上と、前記水溶性高分子の1種または2種以上とを含有する溶液に所望により前記添加剤の1種または2種以上を添加せしめた溶液A、および、前記水難溶化剤の1種または2種以上と、前記水溶性高分子の1種または2種以上とを含有する溶液に、所望により前記添加剤の1種または2種以上を添加せしめた溶液Bを調整する。

溶液AおよびBの溶媒として、使用する水溶性高分子、薬剤、水難溶化剤および添加剤の種類、濃度等によって異なるが、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、塩化メチレン、セロソルブ等の単独、または2種以上を溶媒の揮発性等を勘案して用いることができ、製剤中の残留溶媒規制を考慮すると水および／またはエタノールを用いるのが好ましい。

溶液Bの調整に当り、難水溶化剤の使用量は、たとえば、水溶性高分子としてHPCを使用する場合、重量比



で H P C : シエラック = 9 : 1 ~ 1 : 9 、 H P C : 高級
脂肪酸 = 9 : 1 ~ 7 : 3 であり、所望の難水溶化度により
選択する。

前記調整した溶液 A および B のいずれか一方を離型性の良好な基板、たとえばテフロン板、ガラス板上に塗布した後溶媒を除去せしめてフィルム化し、ついで他方の溶液を該フィルム上に塗布し溶媒を除去せしめることにより、片面が難水溶化せしめられたフィルムを製造することができる。溶液 A および B の基板上または、先に形成せしめたフィルム上への塗布は、刷塗り、噴霧吹付け等により行うことができるが、基板上に型枠を設け溶液を流し込むことにより行うのが、フィルムの厚さを調整し易く、操作が簡単であるので好ましい。溶液の塗布後行う溶媒の除去は、常圧または減圧下において該塗布膜を加温せしめて行う。

該方法においては、任意の厚さのフィルム製剤を製造し得るが、全体の厚さが 1 mm 以下であるものが、粘膜部に貼付粘着せしめた時異和感を生じないので好ましく、該フィルム製剤中の難水溶化層は通常 0.01 ~ 0.9 mm である。

本発明において、薬剤を含む層（以下「薬剤層」という。）と難水溶化剤を含む層（以下「難水層」という。）の中間に薬剤および難水溶化剤のいずれをも含まない層（以下「中間層」という。）を設けてもよい。



図面の簡単な説明

第1図は、本発明の下記実施例〔1〕-2で得られたフィルム製剤からの薬剤の溶出試験結果を、たて軸に薬剤の溶出率(%)、横軸に経過時間(分)をとって表す図面である。

発明の実施するための最良の形態

本発明を実施するための最良の形態を実施例および試験例により下記に示す。ただし、本発明は、下記実施例および試験例に限定されるものではない。

実施例〔1〕

(i) フィルム基剤の調整

(イ) 薬剤層フィルム基剤溶液：ヒドロキシプロピルセルローズ3.5g、マクロゴール400 0.5mlをエチルアルコール63gに溶解し、これにプレドニゾロン100mgを蒸留水10mlに溶したものを加えた。

(ロ) 中間層フィルム基剤溶液：ヒドロキシプロピルセルローズ3.5g、マクロゴール400 0.5mlをエチルアルコール63gに溶解した。

(ハ) 難水溶性化フィルム基剤溶液：ヒドロキシプロピルセルローズ0.5g、マクロゴル0.25ml、シェラツク0.25gをエチルアルコール6gに溶解した。

(ii) フィルム成型

水平に置いた10cmのフィルム成型枠(テフロン板張)にまず(イ)の薬剤層フィルム基剤溶液を流し込み、空気



乾燥後(ロ)の中間層フィルム基剤溶液を流し込み更に乾燥してから(ハ)の難水溶性フィルム基剤溶液を注入し生乾き後、フィルム成型枠から剥離した。剥離したフィルムを50℃で約半日キュアリングした。得られた3層膜は透明で柔軟性がある。

又、ほぼ同様な操作により表-1の如き、組成組合せをかえた3層膜を得た。

実施例〔2〕

実施例〔1〕の薬剤層フィルム基剤におけるプレドニゾロンに代えて、アラントインを使用し、難水溶性化フィルム基剤溶液とから表-2の如き組成組合せをかえた2層膜を得た。

試験例〔1〕

実施例〔1〕-2のフィルム製剤を用い、薬剤成分“プレドニゾロン”的溶出試験を行った。

試験結果を第1図に示す。

溶出試験器：富山産業株式会社製VSP(NF)規格NTR-5S Aq. Dest. 1000ml、37℃、100rpm回転バスケット

自動サンプリング装置：富山産業株式会社製TAS-30TCⅡ、サンプリング10ml、15分間隔

試験例〔2〕

アフタ性口内炎患者に実施例〔1〕で得られたフィルム剤を適用した。臨床1例につきプレドニゾロン2～16mg



になるように、かつ、患部の大きさよりやや大き目にフィルム剤を切断し、患部に張りつけた。

結果において、フィルムの粘着性は良好であり、処置中にはがれ落ちることはなく、全適用例につき速かな治癒が認められた。また、本発明のフィルム剤を使用した場合は、患部がやわらかなフィルムで保護され、歯や食物等による物理的刺激が避けられるため、この疾患の最大のストレスである疼痛が格段と緩和された。この点について、比較としてプレドニゾロン錠剤（厚さ1.2mm）を患部に張り付けた場合は疼痛が残ることを認めた。



(表-1)

実施例番号	(1)-1			(1)-2			(1)-3			(1)-4			(1)-5		
	フィルム樹	染剤樹	中間層	難水層	染剤樹	中間層	難水層	染剤樹	中間層	難水層	染剤樹	中間層	難水層	染剤樹	中間層
ブレドニゾロン	100mg	—	—	100mg	—	—	100mg	—	—	100mg	—	—	100mg	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース	3.5g	3.5g	0.5g	3.5g	2.5g	0.5g	3.5g	2.5g	0.5g	2.0g	3.5g	0.3g	2.0g	3.5g	0.3g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.5g	—	0.2g	—	—	0.2g
メチルセルロース	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.5g	—
マクロゴル400	0.5mℓ	0.5mℓ	0.25mℓ	0.5mℓ	0.25mℓ	0.5mℓ	0.25mℓ	0.5mℓ	0.25mℓ	0.6mℓ	0.5mℓ	0.3mℓ	0.6mℓ	0.5mℓ	0.3mℓ
シエラック	—	—	0.25g	—	—	0.25g	—	—	0.5g	—	—	0.25g	—	—	0.25g
使用浴剤 エチルアルコール：水	10	10	0	10	10	0	10	10	0	8.0	2.0	—	7.0	3.0	—

-2



-3-

(表-2)

	(2)-1	(2)-2	(2)-3
	薬剤屑 難水屑	薬剤屑 難水屑	薬剤屑 難水屑
アラントイーン	2.0 g	2.0 g	2.0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	3.5 g	0.75 g	3.5 g
マクロゴール400	1.0 ml	0.25 ml	1.0 ml
シリラッカク	-	0.25 g	-
他	浴剤	エチルアルコール	エチルアルコール



産業上の利用可能性

本発明の粘膜粘着性フィルム剤は薬剤層+難水層又は薬剤層+中間層+難水層からなる複合フィルム製剤である為薬剤層側は水分を吸収して局所に強力に付着し、次いで膨潤した後、長時間局所において製剤が徐々に溶解するにつれ、薬物が殆んど均一に溶出して来る。

一方、難水層側は難水溶性化されている為、薬剤層側の薬物が溶出しにくくなり、口腔内等においては異物感及び異和感を与えることなく長時間保つことができる等、従来公知の技術及び製剤とは全く異なる優れた効果を發揮するものである。

本発明のフィルム剤の特長としては次の事項があげられる。

- ① 局所治療並びに全身治療用として使用できる。
- ② 徐放性の為、作用時間が長く、且つ患部に対する刺激が少ない。
- ③ 粘膜及び患部が浸出液や分泌液等で湿潤していても使用できる。
- ④ 一定サイズで切断することで、必要なだけの薬剤含量が使用できる。
- ⑤ 患部を物理的刺激から保護できる。
- ⑥ 多種類の薬剤を使用できる。
- ⑦ 粘着性がある。
- ⑧ 柔軟性がある。



⑨ 基剤は内服しても吸収されない。

⑩ 毒性が低く、安全である。

以上述べた如く、本発明は新規な粘膜適用のフィルム
製剤およびその製造方法を提供するものであり、産業上
はもとより薬学上および医学上の影響は大きく、その意
義は大きい。



請求の範囲

1. 薬剤を含有する水溶性高分子フィルムの片面を難水溶化せしめてなることを特徴とする粘膜粘着性フィルム製剤
2. 粘膜部または粘膜の炎症部に適用する請求の範囲第1項記載の粘膜粘着性フィルム製剤
3. 口腔内粘膜に適用する請求の範囲第1項および第2項記載の粘膜粘着性フィルム製剤
4. 薬剤がプレドニゾロンまたは、アラントインである請求の範囲第1項ないし第3項記載の粘膜粘着性フィルム製剤
5. 薬剤が徐放性である請求の範囲第1項ないし第4項記載の粘膜粘着性フィルム・製剤
6. 薬剤と水溶性高分子とを含有する溶液および難水溶化剤と水溶性高分子とを含有する溶液を別個に調整し、そのいずれか一方の溶液を離型性の良好な基板上に塗布して溶媒を除去することによりフィルム化した後、他方の溶液を該フィルム上に塗布し、溶媒を除去せしめることにより片面を難水溶化せしめたフィルムを形成せしめることを特徴とする粘膜粘着性フィルム製剤の製造方法。
7. 水溶性高分子がセルロース誘導体の同種または異種である請求の範囲第6項記載の製造方法

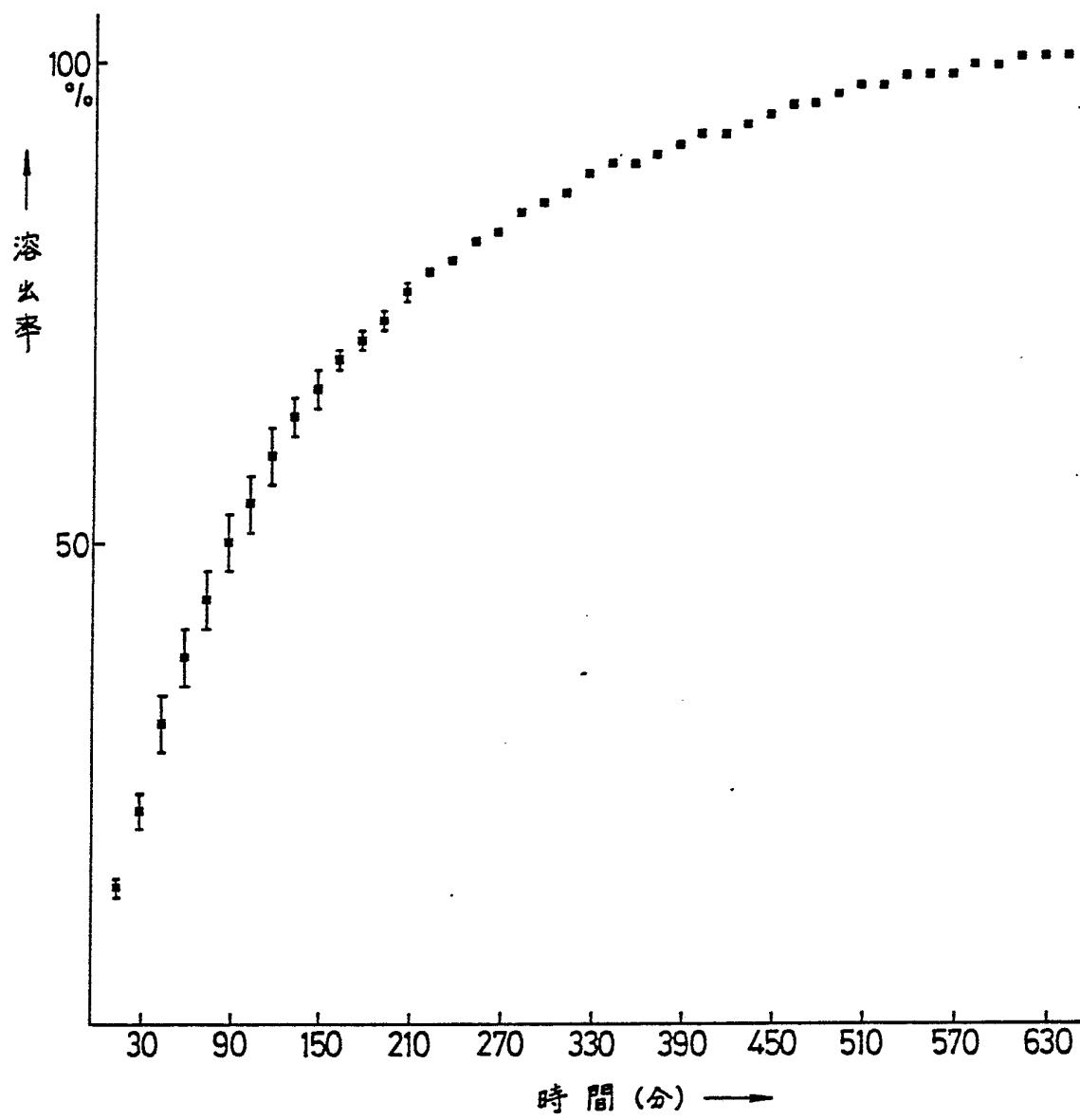


8. 水溶性高分子がヒドロキシプロピルセルローズ、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ、およびメチルセルローズの単独または2種以上である請求の範囲第6項および第7項記載の製造方法
9. 難溶化剤が、シェラックまたは高級脂肪酸類の1種または2種以上である請求の範囲第6項記載の製造方法
10. 溶液に可塑剤、增量剤、矯味剤、矯臭剤、着色剤等の添加剤を含有せしめる請求の範囲第6項記載の製造方法
11. 溶媒が水および／またはエタノールである請求の範囲第6項記載の製造方法
12. 離型性の良好な基板がテフロン板である請求の範囲第6項記載の製造方法
13. 基板上または、先に形成せしめたフィルム上への溶液の塗布を該基板上に設けた型枠内に溶液を流し込んで行う請求の範囲第6項記載の製造方法
14. 塗布膜中の溶媒の除去を常圧または減圧下に加温せしめて行う第6項記載の製造方法



1

第一 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP81/00254

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all)³

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl.³ A61K 9/70, A61L 15/03

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched⁴

Classification System	Classification Symbols
IPC	A61K 9/20, A61K 9/22, A61K 9/70, A61F 13/02, A61L 15/03, A61L 15/04, A61L 15/06
	Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT¹⁴

Category ⁶	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
A	JP,A, 50-105814 (Merck & Co., Inc.) 20, August, 1975 (20.08.75)	1 - 14
A	JP,A, 55-62012 (Teijin Limited), 10, May, 1980 (10.05.80)	1 - 14
P	JP,A, 56-20514 (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 26, February, 1981 (26.02.81)	1 - 14
P	JP,A, 56-36413 (C.H. Behringer Sohn) 9, April, 1981 (9.04.81)	1 - 14
	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	
	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

* Special categories of cited documents:¹⁶

"A" document defining the general state of the art

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed

"T" later document published on or 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

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search ⁸	Date of Mailing of this International Search Report ⁹
December 20, 1981 (20.12.81)	January 18, 1982 (18.01.82)
International Searching Authority ¹⁰ Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer ¹⁰

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 81/00254

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類(IPC) Int. CL A 61K 9/70, A 61L 15/03		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	A 61K 9/20, A 61K 9/22, A 61K 9/70 A 61F 13/02 A 61L 15/03, A 61L 15/04, A 61L 15/06	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
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	請求の範囲の番号
A	JP, A, 50-105814 (メルク エンド カンパニー インコーポレーテッド), 20, 8月, 1975 (20.08.75)	1-14
A	JP, A, 55-62012 (帝人株式会社), 10, 5月, 1980 (10.05.80)	1-14
P	JP, A, 56-20514 (日東電気工業株式会社), 26, 2月, 1981 (26.02.81)	1-14
P	JP, A, 56-36413 (ツエー・ハー・ペーリング ゾーン), 9, 4月, 1981 (9.04.81)	1-14
※「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		
※「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		
*引用文献のカテゴリー 「A」 一般的技術水準を示す文献 「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」 他のカテゴリーに該当しない文献 「O」 口頭による開示、使用、展示等に 言及する文献		
「T」 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 以後に公表された文献 「X」 特に関連のある文献		
「T」 国際出願日又は優先日以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		
IV. 認証		
国際調査を完了した日 20.12.81	国際調査報告の発送日 18.01.82	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 角 昭久	4C 70 57