

(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
2022年3月3日(03.03.2022)



(10) 国際公開番号

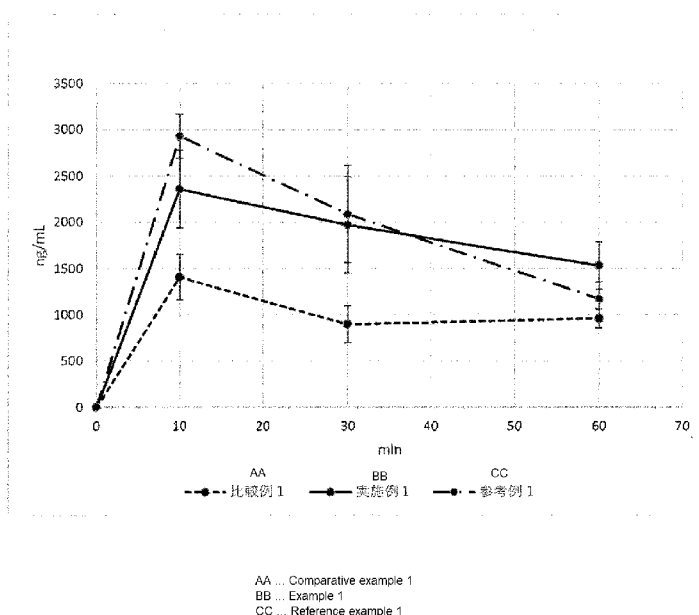
WO 2022/045371 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/46 (2006.01) A61K 31/202 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/385 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01) A61K 47/44 (2017.01)
A61K 31/05 (2006.01) A61P 3/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/032020
- (22) 国際出願日: 2021年8月31日(31.08.2021)
- (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 2020-145500 2020年8月31日(31.08.2020) JP
- (71) 出願人: 合同会社レビアスファーマ (REVIUS PHARMA LLC.) [JP/JP]; 〒1300023 東京都墨田区立川2丁目12番6号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 小泉 桂一 (KOIZUMI Keiichi); 〒9300194 富山県富山市杉谷2630 富山大学杉谷キャンパス内 Toyama (JP). 深田 一剛 (FUKADA Kazutake); 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP). 小倉 千晶 (OGURA Chiaki); 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP). 山科 翔 (YAMASHINA Sho); 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP). 中村 公美 (NAKAMURA Kumi);

(54) Title: COMPOSITION AND MANUFACTURING METHOD FOR SAID COMPOSITION, METHOD FOR IMPROVING FAT-SOLUBLE COMPONENT ABSORBABILITY, METHOD FOR IMPROVING FAT-SOLUBLE COMPONENT EXTRACTION EFFICIENCY, AND FAT-SOLUBLE COMPONENT

(54) 発明の名称: 組成物およびその組成物の製造方法、脂溶性成分の吸収性を向上させる方法、脂溶性成分の抽出効率を向上させる方法、脂溶性成分

[図3]



(57) Abstract: The present invention pertains to a composition that, in order to provide a composition where it is possible to obtain an included fat-soluble component more efficiently, contains particles and the fat-soluble component, said particles having been obtained from heat-treated yeast and the maximum diameter of the particles being from 1-800 nm.



WO 2022/045371 A1

〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番
1号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人:西藤 征彦, 外(SAITOH Yukihiro et al.);
〒5300054 大阪府大阪市北区南森町2丁目2番
7号 シティ・コーポ南森町802 Osaka (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, IT, 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,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, 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))

(57) 要約: 含有される脂溶性成分をより効率よく得ることができる組成物を提供するため、粒子と脂溶性成分とを含有する組成物であって、上記粒子が加熱処理した酵母から得られたものであり、上記粒子の最大径が1~800nmであるようにした。

明 細 書

発明の名称：

組成物およびその組成物の製造方法、脂溶性成分の吸収性を向上させる方法、脂溶性成分の抽出効率を向上させる方法、脂溶性成分

技術分野

[0001] 本発明は、脂溶性成分の吸収性の向上が図られた、組成物およびその組成物の製造方法、上記脂溶性成分の吸収性を向上させる方法、上記脂溶性成分の抽出効率を向上させる方法、脂溶性成分に関するものである。

背景技術

[0002] 本発明の発明者らは、これまでに特許文献1に示す、従来にない有用な微細な粒子を見出している。上記粒子は、製剤に添加することで硬度、崩壊性等の特性を容易に制御することができ、しかも、これらの特性を損なうことなく耐熱性、耐寒性を向上させることができ、一般用医薬品に配合しても十分に特性を発揮することができる。

[0003] 本発明の発明者らは、上記粒子についてその後も研究を重ねていたところ、上記粒子の中でも、特に加熱処理した酵母から得られた粒子と、脂溶性成分とを併用すると、上記脂溶性成分の経口からの吸収性を向上させることができるという効果を有することが判明した。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2018/062343号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、このような事情に鑑みなされたもので、含有される脂溶性成分をより効率よく得ることができる組成物を提供する。

課題を解決するための手段

[0006] 上記目的を達成するため、本発明は、以下の〔1〕～〔9〕を提供する。

〔1〕 粒子と脂溶性成分とを含有する組成物であって、上記粒子が加熱処理した酵母から得られたものであり、上記粒子の最大径が1～800nmである組成物。

〔2〕 上記脂溶性成分が脂溶性ビタミン、カロテノイドおよびポリフェノール化合物からなる群から選ばれた少なくとも一つである〔1〕記載の組成物。

〔3〕 上記組成物が液体組成物であり、上記液体組成物に水系溶媒を用いるものである〔1〕または〔2〕記載の組成物。

〔4〕 上記組成物が液体組成物であり、上記液体組成物に油系溶媒を用いるものである〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の組成物。

〔5〕 〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の組成物を製造する方法であって、酵母を加熱する工程と、上記加熱工程により得られた加熱物から粒子を分離する工程と、上記分離された粒子と脂溶性成分とを混合する工程とを備える組成物の製造方法。

〔6〕 〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の組成物における上記脂溶性成分の吸収性を向上させる方法であって、酵母を加熱する工程と、上記加熱工程により得られた加熱物から粒子を分離する工程と、上記分離された粒子と脂溶性成分とを混合する工程とを備える脂溶性成分の吸収性を向上させる方法。

〔7〕 植物組織、動物組織および鉱物からなる群から選ばれた少なくとも一つに内包される脂溶性成分を抽出する方法であって、酵母を加熱する工程と、上記加熱工程により得られた加熱物から粒子を分離する工程と、上記分離された粒子と上記植物組織、動物組織および鉱物からなる群から選ばれた少なくとも一つとを水系溶媒中で加熱混合する工程とを備える脂溶性成分の抽出方法。

〔8〕 植物組織、動物組織および鉱物からなる群から選ばれた少なくとも一つに内包される脂溶性成分の抽出効率を向上させる方法であって、酵母

を加熱する工程と、上記加熱工程により得られた加熱物から粒子を分離する工程と、上記分離された粒子と上記植物組織、動物組織および鉱物からなる群から選ばれた少なくとも一つとを水系溶媒中で加熱混合する工程とを備える脂溶性成分の抽出効率を向上させる方法。

[9] 混合液から抽出された脂溶性成分であって、上記混合液が植物組織、動物組織および鉱物からなる群から選ばれた少なくとも一つと、加熱処理した酵母から得られた最大径が1～800nmの粒子とを有するものである脂溶性成分。

発明の効果

[0007] 本発明の組成物は、含有する脂溶性成分の生体における吸収性を向上させることができるため、より効率よく上記脂溶性成分の効能を得ることができる。

また、上記組成物に含有される粒子が、加熱処理した酵母から得られるものであるため、天然の食物繊維に由来する健康面の利益を享受することができる。

さらに、脂溶性成分が植物組織、動物組織および鉱物からなる群から選ばれた少なくとも一つに内包される場合において、その脂溶性成分の抽出効率を向上させることができるため、より一層、効率よく上記脂溶性成分の効能を得ることができる。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]本発明に用いる粒子の粒子径の分布の一例を示した図である。

[図2]本発明に用いる粒子の透過型電子顕微鏡写真の一例である。

[図3]本発明の一実施の形態である実施例1および比較例1、参考例1の組成物のそれぞれをラットに経口投与し、その血漿中の α -リポ酸濃度を経時的に測定した値を示すグラフ図である。

[図4]本発明の一実施の形態である実施例2および比較例2、参考例2の組成物のそれぞれをラットに経口投与し、その血漿中の α -リポ酸濃度を経時的に測定した値を示すグラフ図である。

[図5]本発明の一実施の形態である実施例3および比較例3の組成物のそれぞれをラットに経口投与し、その血漿中の α -リポ酸濃度を経時的に測定した値を示すグラフ図である。

[図6]上記実施例3および比較例3由来の血漿中のルテイン濃度を経時的に測定した値を示すグラフ図である。

[図7]上記実施例3および比較例3由来の血漿中のクロセチン濃度を経時的に測定した値を示すグラフ図である。

[図8]本発明の一実施の形態である実施例4および比較例4の組成物のそれぞれをラットに経口投与し、その血漿中のビスデメトキシクルクミン濃度を経時的に測定した値を示すグラフ図である。

[図9]上記実施例4および比較例4由来の血漿中のデメトキシクルクミン濃度を経時的に測定した値を示すグラフ図である。

[図10]上記実施例4および比較例4由来の血漿中のクルクミン濃度を経時的に測定した値を示すグラフ図である。

[図11] (a), (b) はいずれも上記実施例4および比較例4の外観の経時的变化の状態を説明する図である。

発明を実施するための形態

[0009] つぎに、本発明を実施するための形態について説明する。但し、本発明は、この実施の形態に限定されるものではない。

[0010] 本発明の組成物は、粒子と脂溶性成分とを含有するものである。そして、上記粒子が、先に記載した特許文献1に示す特殊な粒子の中でも、加熱処理した酵母から得られたものである。

以下に本発明に用いられる粒子および脂溶性成分について、詳細に説明する。

[0011] [粒子について]

上記粒子は、加熱処理した酵母から得られたものである。

本発明において「酵母」とは、子のう菌類および担子菌類等に属する、単細胞で形がほぼ球形の真核微生物であって、生活環の大部分を単細胞で経過

する、いわゆる発酵をおこなう酵母全般をいい、酵母そのものはもちろん、凍結状態および乾燥状態等、各種状態を含むものを意味する。均一性の高い粒子を大量に製造することが容易な点から、とりわけ、サッカロマイセス属やシゾサッカロマイセス属に属する酵母が好ましく用いられる。

[0012] また、本発明に用いる「粒子」とは、電子顕微鏡で観察した際、その構造が、2層構造、2重膜構造、多層構造、多重膜構造にも見えるものを意味する。すなわち、上記粒子は、少なくとも最外層と内部とは異なる電子密度を有している。

[0013] 上記粒子は、最大径が1～800nmであり、40～800nmであることが好ましく、50～800nmであることがより好ましく、さらに好適には50～500nmである。そして、本発明において「粒子の最大径」とは、粒子が球体である場合にはその直径をいい、その他の形状である場合には、その最大長をいう。粒子の径は、例えば、得られた粒子を超純水に分散させ、その分散液を、濃厚系粒径アナライザーを用いて測定することができる。濃厚系粒径アナライザーを用いて粒子径を測定した場合、算出された平均粒子径をその粒子の最大径とし、算出された平均粒子径が、最大径で規定される範囲に入っていればよい。

[0014] 上記粒子は、通常、カーボンナノチューブ等のような尖った部分がない形状をしており、好ましくは球体の形状をしている。

また、粒子の表面は平滑であり、物理的な接触によって形成された摩耗痕は見られない。上記球体には、真球だけでなく、卵形、楕円体等の形状も含まれる。粒子の形状は、例えば、ネガティブ染色した粒子を、透過型電子顕微鏡で撮影し、その外観を観察することにより判別することができる。例えば、ペレット状に集合した粒子を超純水に分散させ、この分散液をメッシュに吸着させ、その上に染色剤を載せる。そして、余剰の染色液を濾紙で吸い取り、乾燥させたものを、透過型電子顕微鏡で撮影することにより、粒子の外観を観察することができる。

[0015] このような粒子は、例えば、酵母を加熱する工程と、上記工程により得ら

れた加熱物から粒子を分離する工程とを備える方法により製造することができる。

[0016] 上記酵母を加熱する工程としては、例えば、酵母を培養液ごと95℃近傍に設定された加熱乾燥室に入れ、加熱と乾燥とを同時に行うことや、酵母を液体に浸漬し、この液体ごと酵母を加熱すること等があげられる。上記液体ごと酵母を加熱することについて、より詳しく説明する。まず、材料となる、酵母を準備する。この酵母はどのような状態であってもよいが、粒子の製造効率を向上させる点から、乾燥、粉碎されていることが好ましい。上記準備した酵母を別途用意した液体に浸漬し、通常、60℃以上で3分間以上、加熱することにより、上記酵母を構成する成分を液体に溶解させた加熱物を得る。

なお、加熱時間が長いほど酵母から得られる粒子の収率が高まる傾向がみられる。上記液体としては、例えば、水、アルコール等の各種溶媒として用いられる液体を単独もしくは2種以上混合して用いることがあげられる。

しかし、粒子を服用等することを考慮すると、健康面への配慮の点から、水もしくは水系の液体が好ましく用いられる。

[0017] なお、本発明において「酵母を構成する成分を液体に溶解させる」とは、細胞壁の基本骨格と基質とを分離する等して酵母の構造を崩壊させ、液体中に崩壊した酵母の成分が分散した系を形成することをいい、酵母の成分の一つである多糖をサイズの小さいものに分解する等により、液体中に分散させることも含む意味である。

[0018] 上記酵母の成分としては、例えば、細胞壁、細胞膜、核、小胞体、液胞、ゴルジ体、ミトコンドリア、ペルオキシソーム等があげられるが、好ましくは細胞壁である。上記細胞壁を構成する成分には、複数の糖が結合した構成のものが多数含まれる。このような構成糖としては、例えば、グルコース、キシロース、ガラクトース、フコース、セロトリオース、セロテトラオース、キシラン、アラビノース、マンノース、ラムノース等があげられる。上記粒子が糖を主成分としていると、相対的にアレルゲンとなりやすいタンパク

質含量が少ない、あるいは全くなくなるため、服用に際し、より安全性の高いものとすることができる。

[0019] 本発明において「主成分」とは、その材料の特性に影響を与える成分の意味であり、その成分の含有量は、通常、材料全体の50質量%以上である。

[0020] なお、上記細胞壁は、酵母の種類によって、構成される成分およびその配合割合が大きく異なっている。

また、酵母の細胞壁は、通常、単層になっており、 β -グルカン、ガラクトマンナンが代表的な成分としてあげられる。

[0021] 上記粒子は、上記酵母から得られるものであればよく、これらの成分を特定する必要はない。

しかし、このような成分を具体的にあげるとすれば、例えば、セルロース、ヘミセルロース、ペクチン、糖タンパク質、フェノール化合物等である。

[0022] 上記ヘミセルロースとしては、例えば、キシログルカン、1, 3-1, 4- β -D-グルカン、キシラン、グルコマンナン、カロース等があげられる。上記ペクチンとしては、例えば、ホモガラクトツロナン、ラムノガラクトツロナンI、ラムノガラクトツロナンII、アピオガラクトツロナン、アラビノガラクトタン、アラビナン、ガラクトタン等があげられる。上記糖タンパク質としては、例えば、エクステンシン、アラビノガラクトタンタンパク質等があげられる。上記フェノール化合物としては、例えば、リグニン等があげられる。

[0023] つぎに、上記加熱工程により得られた加熱物から、上記粒子を分離する工程としては、例えば、遠心分離、フィルターろ過、限外ろ過、超遠心分離等があげられる。これらは、材料となる酵母の種類等に応じて、より適するものが用いられる。なかでも、操作の容易性の点から、遠心分離、フィルターろ過が好ましく、精製度を向上させる点から、これらを組み合わせて用いることが好ましい。

なお、加熱工程を経由した酵母が乾燥状態である場合には、これを液体に浸漬させ、液体中に崩壊した酵母の成分を分散させたものに対し、上記粒子を分離する工程を行うことが好ましい。

[0024] 上記遠心分離としては、粒子のサイズにもよるが、例えば、加熱物を1万～100万Gで遠心分離し、その上清を採取する方法があげられる（粗分離工程）。

さらに、より精製度を向上させるために、例えば、上記上清をポアサイズ0.22～0.45 μm のフィルターでろ過し、そのろ液を得るようにしてもよい（精密分離工程）。

[0025] このように、上記粒子は、酵母を構成する成分、例えば各種糖類等に対し、末端分子の置換等を行うことを目的とする手法（例えば、苛性ソーダ、塩酸等を用いる手法）を採用せずに得ることができるため、安全性にも優れている。

[0026] なお、上記粒子は、水系および油系のいずれの液体に対する分散性がよく、耐圧性および耐熱性に優れ、耐寒性および耐乾燥性に優れ、加圧、加熱、冷却、乾燥を行ってもその構造は変化しないことがすでに知られている（特許文献1参照）。したがって、本発明に用いる粒子は、その最大径が1～800nmと極めて小さく、水系および油系のいずれにも耐溶解性を有し、かつ耐熱性、耐寒性、耐乾燥性等に優れているため、組成物の設計がし易いという利点がある。

[0027] 上記粒子の含有量は、特に制限されないが、本発明の効果を奏する観点から、組成物全体に対し、0.1～90質量%含有することが好ましく、より好ましくは0.3～50質量%、一層好ましくは0.5～10質量%、特に好ましくは1～5質量%である。

さらに、0.001～10質量%、0.005～5質量%、0.01～1質量%等であってもよい。

また、上記粒子の含有量に比例して、植物組織、動物組織および鉱物からなる群から選ばれた少なくとも一つに内包される脂溶性成分の抽出量が増加する傾向がみられるが、本発明の組成物が液体組成物である場合には、ハンドリング性を考慮して、上記粒子の含有量は200mg/mL以下であることが好ましく、0.1～100mg/mLの範囲にあることがより好ましく

、0.1～50 mg/mLの範囲にあることがさらに好ましく、0.1～10 mg/mLの範囲にあることが一層好ましい。

[0028] 上記製造例では、酵母自体を材料として用いているが、酵母そのものではなく、セルロース、ヘミセルロース、ペクチン、グルカン、プルラン、糖タンパク質、フェノール化合物等の、加熱処理した酵母から得られる具体的な成分を材料として用いてもよく、その中でも、ペクチン、グルカンが好ましく用いられる。

また、上記具体的な成分のうち、少なくとも1成分を液体に溶解させ、加熱処理した酵母から得られる成分を含有する液体を準備し、上記液体から本発明に用いる粒子を分離するようにしてもよい。これによると、効率よく上記粒子を製造することができる。

[0029] [脂溶性成分について]

上記脂溶性成分とは、水分子と親和性が低い成分を意味し、水に難溶である成分全般を含む趣旨である。上記「水に難溶」とは、通常水に対する溶解度が、25℃における純水に対する溶解度が1 g/L以下であるものをいい、0.5 g/L以下であることが好ましく、0.4 g/L以下であることがより好ましく、0.3 g/L以下であることが更に好ましく、0.2 g/L以下であることがより更に好ましく、0.1 g/L以下であることが特に好ましく、0.05 g/L以下であることが最も好ましい。

また、本発明における脂溶性成分は、その分配係数が1以上のものとすることができる。

このような成分としては、例えば、脂質（単純脂質、複合脂質、誘導脂質）、精油、植物ステロール、有機酸、フェノール化合物、ポリアセチレン化合物、テルペノイド等があげられる。

なお、上記脂溶性成分の由来は特に限定するものではない。すなわち、植物や動物等を由来とするものだけでなく、合成物であってもよい。

また、例えば、クロセチンのような、脂溶性と水溶性の両方の性質を有する成分も、本発明における脂溶性成分に含まれる。これらは単独でもしくは

組み合わせて用いることができる。

[0030] 上記単純脂質は、アルコールと脂肪酸のエステルをいい、上記アルコールとしては直鎖アルコール、グリセリン、ステロール等が用いられる。

また、上記脂肪酸としては飽和脂肪酸または不飽和脂肪酸が用いられる。上記単純脂質の具体例としては、グリセリド、セラミド等があげられる。

上記複合脂質は、分子中にリン酸や糖を有する脂質をいい、通常、スフィンゴシンまたはグリセリンが骨格となる構成を有する。上記複合脂質の具体例としては、リン脂質、糖脂質、リポタンパク質、スルホ脂質等があげられる。

上記誘導脂質は、上記単純脂質や複合脂質から、加水分解によって誘導される化合物をいい、生体中で遊離して存在するイソプレノイドも含まれる。上記誘導脂質の具体例としては、脂肪酸、テルペノイド、ステロイド、カロテノイド、フラボノイド、コレステロール、脂溶性ビタミン等があげられる。

なお、上記脂溶性ビタミンには、ビタミン様物質も含まれる。

[0031] 本発明に用いる脂溶性成分としては、脂質のなかでも誘導脂質が好ましく用いられ、とりわけ脂溶性ビタミン、カロテノイドを用いることがより好ましい。

また、フェノール化合物も好ましく用いられ、なかでも水に難溶性のポリフェノールがより好ましく用いられる。

[0032] 上記脂溶性ビタミンとしては、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKが好ましく用いられる。

また、ビタミン様物質としては、 α -リポ酸、コエンザイムQ10等が好ましく用いられる。

上記カロテノイドとしては、クロセチン、ルテイン、リコピン、アスタキサンチン等が好ましく用いられる。

上記ポリフェノール化合物としては、ビスデメトキシクルクミン、デメトキシクルクミン、クルクミン等が好ましく用いられる。

[0033] 上記脂溶性成分は、単離または合成された成分だけでなく、例えば、生薬をはじめとする、植物組織、動物組織または鉱物等（以下、「生薬等」とすることがある）に内包された状態で存在するものであってもよい。上記脂溶性成分が生薬等に内包されている場合、上記生薬等と上記粒子とを水に投入し、これらを煎じる（90℃近傍の温度となるように加熱）と、上記生薬等内の脂溶性成分の抽出量が向上するという効果を有する。

また、上記煎じられて得られる液状の組成物（液体組成物）は、生薬等中の様々な成分が水中に抽出された結果、通常、コロイドになるが、それら各種成分の分散性が向上し沈殿が生じにくくなるとともに、組成物自体の経時的な変色も抑制されるという、液剤として優れた効果を有する。

[0034] 上記生薬とは、薬用にする目的をもって、植物、動物、鉱物等の天然物の全部又は一部をそのまま、又はこれを乾燥する等の簡単な加工を施したものをいう。

また、生薬そのもの（原生薬）または原生薬を乾燥、粉末化した生薬末等、その形態を問うものではない。すなわち、上記生薬には、日本薬局方および日本薬局方外生薬規格局外に「生薬」として収載されたものすべてを含むが、これに限定されるものではない。

[0035] 上記植物としては、緑藻、コケ植物、車軸藻、維管束植物等が含まれることはもちろん、いわゆる菌（ツボカビ、接合菌、子囊菌、担子菌、地衣植物等）等も含まれる。

上記動物としては、哺乳類、鳥類、魚類、爬虫類、両生類、昆虫類に属するものだけでなく、軟体動物や節足動物、環形動物等も含まれる。

上記鉱物としては、日本薬局方に収載されているもの、例えば滑石、石膏等があげられるが、日本薬局方に収載されておらず、鉱物学的に鉱物と分類されるものであってもよい。

[0036] 上記植物または動物の組織とは、上記植物または動物を構成する部位のいずれかを意味し、植物であれば、全体、花、頭花、花芽、花穂、葉、枝、枝葉、根茎、根皮、根、果実、果皮、豆果、種子等があげられる。動物であれ

ば、骨や血液等だけでなく、皮、角、甲羅、胆石、胎盤、軟骨等も含む趣旨である。

なお、これらが化石化したものであってもよい。

[0037] 上記脂溶性成分の含有量は、特に制限されないが、組成物全体に対し、0.0001～90質量%含有することが好ましく、より好ましくは0.001～50質量%、一層好ましくは0.005～30質量%、特に好ましくは0.01～10質量%である。

[0038] 上記粒子に対する上記脂溶性成分の含有割合（脂溶性成分／粒子）は、限定はされないが、0.000001～1000の範囲にあることが好ましく、0.00002～200の範囲にあることより好ましく、0.001～200の範囲にあることがさらに好ましい。

また、0.00001～90000、0.0002～1000、0.01～1000等であってもよい。上記脂溶性成分に対する上記粒子の含有割合（脂溶性成分／粒子）が上記範囲内にあると、より上記脂溶性成分の吸収性を向上させることができる。

[0039] そして、本発明の組成物は、限定はされないが、経口組成物であることが好ましい。さらに、本発明の効果を阻害しない範囲で、上記粒子および脂溶性成分以外の他の材料を含んでいてもよい。すなわち、本発明の組成物は、一般に製剤学的に利用可能な製剤添加物、例えば、安定化剤、安定剤、界面活性剤、滑沢化剤、滑沢剤、可溶（化）剤、緩衝剤、甘味剤、基剤、吸着剤、矯味剤、結合剤、懸濁（化）剤、硬化剤、抗酸化剤、光沢化剤、香料、コーティング剤、剤皮、湿潤剤、湿潤調整剤、充填剤、消泡剤、清涼（化）剤、咀嚼剤、静電防止剤、着香剤・香料、着色剤、糖衣剤、等張化剤、軟化剤、乳化剤、粘着剤、粘着増強剤、粘調（化）剤、発泡剤、pH調整剤、pH調節剤、賦形剤、分散剤、崩壊剤、崩壊補助剤、芳香剤、防湿剤、防腐剤、保存剤、溶解剤、溶解補助剤、溶剤、流動化剤を必要に応じて含有することができる。これらは単独でもしくは組み合わせて用いることができる。

[0040] このような製剤添加物の具体例としては、精製白糖、ブドウ糖、トレハロ

ース、乳糖、マルトース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、アセスルファミカリウム、スクラロース、カンゾウ抽出物、ステビア抽出物、ラカンカ抽出物、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、結晶セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルメロースカルシウム、ヒプロメロースフタル酸エステル、セルロースアセテートフタレート、デキストリン、 α 化デンプン、アラビアゴム、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、タルク、水素添加植物油、マクロゴール、シリコーン油、寒天、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、セラック、グリセリン、芳香性精油類、水溶性食用色素、黄酸化鉄、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、褐色酸化鉄、黒酸化鉄、二酸化チタン、レーキ色素、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸、ポリソルベート80、グリセリン脂肪酸エステル、サラシミツロウ、中鎖脂肪酸トリグリセリド、アスコルビン酸、トコフェロール、チオ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、オレンジやレモン等の柑橘系香料やコーヒー系香料、チョコレート系香料、ヨーグルト系香料、ミルク系香料やレモン油、ペパーミント油、スペアミント油、スパイス油などの植物精油などを挙げることができる。

なお、本発明の組成物に使用できる製剤添加剤は、上記列挙したものに限定されず、製剤学上利用可能なものであれば特に限定されない。

[0041] そして、本発明の組成物は、液剤、錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、チュアブル錠、糖衣剤、フィルムコーティング剤、発泡製剤、口腔内崩壊製剤、マトリックス製剤、ドリンク剤、ゼリー剤、シロップ剤等、どのような形状であってもよいが、本発明の効果をより顕著に奏するという点から、液剤、ドリンク剤等の液体組成物であることが好ましい。

[0042] すなわち、本発明の組成物が液体組成物であり、上記液体組成物に水系溶媒を用いるものであると、上記水系溶媒に抽出された各種成分の分散性が良好であるだけでなく、上記液体組成物自体の長期保存性に優れる。本発明において、上記水系溶媒とは、水を含む極性溶媒をいい、水だけでなく、水と有機溶媒との混合体でもよい。上記有機溶媒としては、例えば、エタノール等があげられる。これらは単独でもしくは組み合わせて用いることができる。

[0043] また、本発明の組成物が液体組成物であり、上記液体組成物に油系溶媒を用いるものであると、経口における上記脂溶性成分の吸収性がより向上する傾向がみられる。上記油系溶媒としては、例えば、サフラワー油、コメ胚芽油、コメヌカ油、エゴマ油、ゴマ種子油、ツバキ種子油、ハトムギ油、オリーブ果実油、ホホバ油、アルガンオイル等があげられる。これらは単独でもしくは組み合わせて用いることができる。

なお、上記液体組成物に油系溶媒を用いる場合には、乳化剤を含有することが好ましい。上記乳化剤としては、例えば、グリセリン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、レシチン、サポニン等があげられる。これらは単独でもしくは組み合わせて用いることができる。

実施例

[0044] つぎに、実施例について、比較例と併せて説明する。ただし、本発明はこれに限定されるものではない。

なお、以下に示す成分組成は、特に記載がない限り、すべて質量基準（質量部）で示している。

[0045] (1) ラット血漿中の各成分の定量

まず、後記の表4～6に示す組成の通り、後記の手順にしたがって組成物（実施例1～3、比較例1～3および参考例1、2）を調製した。

なお、各材料は下記の表1に示すものを用い、粒子は後記の工程（A）、（B）、（B'）を経由させて作製したのものを用いた。

また、得られた粒子の「粒子径の分布」、「構成糖の分析」「リグニンの

分析」および「外観の観察」を後記のとおり行った。。

[0046] [表1]

| 成分または原料 | | 製品名、メーカー |
|---------|----------|----------------------------|
| 脂溶性成分 | α-リボ酸 | α-リボ酸 (R体)、jiangsu tohope社 |
| | α-リボ酸-CD | R-αリボ酸CD、シクロケム社 |
| | ルテイン | フローラGLOルテイン20%懸濁液、DSM社 |
| | クロセチン | クロビットP、理研ビタミン社 |
| 水溶性成分 | カルノシン | イミダ15、日本ハム社 |
| | アントシアニン | ビルベリーカンソウエキス、indena社 |
| その他 | サフラワー油 | ハイオレイックサフラワー油、サミット製油社 |
| | 乳化剤 | エマックスBW-36、理研ビタミン社 |

[0047] [粒子の抽出工程 (A)]

乾燥ビール酵母100kg (アサヒグループ食品社) を5,000Lの常水に加え、酵母懸濁液 (pH7) を作製し、上記酵母懸濁液を50℃に加熱し、その温度を保ちながら1時間攪拌した。

[0048] [酵母懸濁液を沈殿物画分と浮遊画分とに分画する工程 (B)]

その後、上記酵母懸濁液を30℃まで冷却し、ディスク型遠心分離機にて12,000Gで遠心分離し、上清4982kgを回収した。この上清をフィルタープレスにてろ過を実施し、ろ液 (浮遊画分) を得た。

なお、このろ液 (浮遊画分) における微細な粒子の平均粒径は147.5nmであった。

[0049] [浮遊画分を濃縮し浮遊濃縮液を作製する工程 (C)]

上記ろ液 (浮遊画分) をプレート式減圧濃縮機にて減圧濃縮し、浮遊濃縮液を得た。この浮遊濃縮液の最終Brix値は11.3であった。

[0050] [浮遊画分を精製する工程 (B')]

上記浮遊濃縮液をろ過精度1μmのカートリッジフィルターで連続的にろ過し、ろ液255kgを得た。

[0051] ろ液の一部を中空糸フィルター（s p e c t r u m l a b s社製，N O 4 - E 1 0 0 - 0 5 N）により精製した後、常法により1.5倍濃縮した。

[0052] 上記工程を経て得られた濃縮液の一部（20g）について、デキストリン等を加えることなく常法で凍結乾燥し、目的とする微細な粒子が含有された凍結乾燥品0.54gを作製し、これを粒子とした。

[0053] （粒子径の分布）

上記粒子を超純水で分散させ、その分散液を濃厚系粒径アナライザー（大塚電子社製、F P A R - 1 0 0 0）を用いて、ヒストグラム法により粒子径の分布を算出した。その結果を図1に示す。図1に示されるとおり、上記粒子の粒子径は、66nmの平均粒子径とする正規分布を示していた。

[0054] （構成糖の分析）

上記粒子について、以下のとおりにその構成糖を分析した。すなわち、上記粒子を真空乾燥機にて60℃で約1日乾燥させたものを供試試料（無水ベース）とし、この供試試料の適量（約0.3g）を天秤でビーカーへ量り取り、72%硫酸3mLを加え、30℃で攪拌しながら1時間放置した。この反応液を精製水84mLと混釈しながら耐圧瓶に完全に移した後、120℃で1時間オートクレーブで加熱分解した。加熱分解後、分解液と残渣をろ別し、ろ液と残渣の洗液を加えて100mLに定容したものを検液とした。

また、分解時の糖の過分解を補正するために、単糖を用いた回収率試験を並行して行った。検液中の単糖（ラムノース、リボース、キシロース、アラビノース、フルクトース、マンノース、グルコース、ガラクトース）については、高速液体クロマトグラフ法（蛍光検出器）により定量を行った。分析に使用した装置は、ジーエルサイエンス社製、G L - 7 4 0 0 H P L C s y s t e mである。得られた分解液の単糖濃度と試料分解量から、試料中の構成糖量を算出した。得られた結果を下記の表2に示す。

なお、表2の結果は、単糖の回収率試験より求めた分解時の糖過分解補正係数（S f）を用い構成糖量を補正したものである。

また、フルクトースは過分解されやすいため、S fが大きな値となり、含

まれる誤差が大きい。

よって、過分解補正後のフルクトース量は参考値扱い（例えば表2中では「※2」として記載）としている。

[0055] [表2]

○過分解補正後の構成糖
(構成糖含有量×Sf)

| | |
|----------------------|---------------|
| ラムノース | 0.1 % · dry |
| リボース | 0.0 % · dry |
| キシロース | 0.0 % · dry |
| アラビノース | 0.0 % · dry |
| フルクトース ^{※2} | 1.1 % · dry |
| マンノース | 0.1 % · dry |
| グルコース | 105.9 % · dry |
| ガラクトース | 0.2 % · dry |
| 構成糖total | 107.4 % · dry |
| 分解残渣率 | 0.4 % · dry |
| 残渣+糖 | 107.8 % · dry |

[0056] (リグニンの分析)

上記粒子のリグニンの分析は、以下のとおり行った。本来、リグニン測定は、試料中の可溶分(油分、タンニン、ポリフェノール等)を有機溶剤等で事前に除去するのが定法であるが、上記リグニンの分析では抽出を行っていない。すなわち、上記リグニンの分析では、酸不溶性リグニンの定量として、上記構成糖分析でろ別し得られた残渣を105℃で乾燥し質量をはかり分解残渣率を算出し、さらに、残渣中の灰分を測定し補正することで、酸不溶性リグニン濃度を算出した。

また、酸可溶性リグニンの定量として、上記構成糖分析でろ別し得られたろ液を、ダブルビーム分光光度計(日立ハイテクサイエンス社製、U-2001型)を用いて210nmの波長で測定し、下記の式(1)に従い、カバ(植物名)の酸可溶性リグニンの吸光係数を用いて濃度を算出した。得られた結果を下記の表3に示す。

なお、カバのリグニンの吸光係数は $110 \text{ L} \cdot \text{g}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 近傍であることが知られている。

[0057] [数1]

$$\text{酸可溶性リグニン}(\%) = \frac{d \times v \times (A_s - A_b)}{a \times w} \times 100 \quad \dots (1)$$

d : 希釈倍率

v : ろ液定容量 (L)

A_s : 試料溶液の吸光度A_b : ブランク溶液の吸光度a : リグニンの吸光係数 (110L・g⁻¹cm⁻¹)

w : 試料採取量 (無水ベース) (g)

[0058] [表3]

| | | |
|------------|-----|-------|
| 酸不溶性リグニン | 0.4 | %・dry |
| 酸可溶性リグニン | 0.2 | %・dry |
| リグニン(上記の和) | 0.6 | %・dry |

注：上記結果は、事前の溶媒抽出は行っていない試料を供試した結果である。

[0059] (外観の観察)

上記粒子を透過型電子顕微鏡により撮影した写真を図2に示す。上記粒子は、図2に符合Pで示されるとおり、その最大径が約70nmの球体であった。

[0060] そして、各実施例および比較例の組成物について、これらを経口投与した際のラット血漿中のα-リポ酸、α-リポ酸-CD、ルテイン、クロセチンの定量を行った。上記定量は、以下に示す手順にしたがって行った。

[0061] すなわち、Jc1:SDラット(雄性、7週齢)6匹に、実施例1~3、比較例3および参考例1の組成物をそれぞれ経口投与し、実施例1, 2、比較例1, 2および参考例1では、投与後10、30、60分の時点において採血した。実施例3および比較例3では、投与後120、240、360、4

80分の時点においても同様に採血した。これらの採血により得られた血液から、遠心分離により血漿を採取し、血漿中の各成分濃度をLC/MS/MSによる定量法（SRM法）により測定した。

なお、上記成分のうち、クロセチン以外は、Triple Quad（登録商標）6500+システムを用いて測定し、クロセチンはQTRAP（登録商標）4500LC-MS/MSシステムを用いて測定した。

また、得られた値の平均をその値として採用し、得られた値のグラフ図を図3～7に示す。

[0062] ところで、組成物を哺乳動物に摂取させた場合、どの程度の量が全身循環血に到達し作用するかは重要な問題である。このため、全身循環血に到達した量を測る指標として、AUC（血漿中濃度－時間曲線下面積）を用いるのが一般的である。そこで、上記各成分について、測定により得られた血漿中濃度に基づき、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）を算出した。

また、上記AUC以外に、組成物の薬物動態学を示すパラメータとしては、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）、最高血漿中濃度（Cmax）等があげられる。

したがって、上記各実施例、比較例および参考例においても、Tmax（hr）、Cmax（ng/mL）およびAUC（ng・hr/mL）を算出した。

[0063] [実施例1、比較例1および参考例1]

実施例1、比較例1および参考例1については、まず、サフラワー油および乳化剤を加熱しながら混合して乳化剤ベースを作製した。実施例1および比較例1では、別途用意したエタノール3mLに α -リポ酸を加えて攪拌したものを、上記乳化剤ベースの温度が60℃まで下がったのを確認した後、上記乳化剤ベースに投入した。参考例1では、 α -リポ酸のシクロデキストリン包接体（ α -リポ酸-CD）を、上記乳化剤ベースの温度が60℃まで下がったのを確認した後、上記乳化剤ベースに投入し攪拌した。実施例1では、上記乳化剤ベースにさらに粒子を投入して混合し、目的とする組成物を作製し

た。

実施例1、比較例1および参考例1の組成と、算出した T_{max} (hr)、 C_{max} (ng/mL) およびAUC (ng·hr/mL) の値を下記の表4に示す。

[0064] [表4]

(g)

| | 実施例1 | 比較例1 | 参考例1 |
|--------------------------------------|------|------|---------------|
| 粒子 | 0.08 | — | — |
| α -リポ酸 | 0.8 | 0.8 | — |
| α -リポ酸-CD (α -リポ酸) | — | — | 6.74 (0.8) |
| サフラワー油 | 80 | 80 | 80 |
| 乳化剤 | 5.6 | 5.6 | 5.6 |
| T_{max} (hr) | 0.17 | 0.17 | 0.17 |
| C_{max} (ng/mL) | 2357 | 1405 | 2932 |
| AUC(ng·hr/mL) | 1793 | 965 | 1895 |

[0065] [実施例2、比較例2および参考例2]

実施例2、比較例2および参考例2については、まず、0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)溶液10mLを準備し、このCMC溶液に対し、 α -リポ酸または α -リポ酸-CDを投入して攪拌し、実施例2については、上記粒子をさらに投入して混合し、目的とする組成物を作製した。

実施例2、比較例2および参考例2の組成と、算出した T_{max} (hr)、 C_{max} (ng/mL) およびAUC (ng·hr/mL) の値を下記の表5に示す。

[0066]

[表5]

| | (mg/kg) | | |
|--------------------------------------|---------|-------|---------------|
| | 実施例 2 | 比較例 2 | 参考例 2 |
| 粒子 | 2 | — | — |
| α -リポ酸 | 20 | 20 | — |
| α -リポ酸-CD (α -リポ酸) | — | — | 169 (20) |
| Tmax(hr) | 0.17 | 0.17 | 0.17 |
| Cmax(ng/mL) | 1846 | 1395 | 1859 |
| AUC(ng · hr/mL) | 1338 | 1045 | 1400 |

[0067] [実施例 3 および比較例 3]

実施例 3 および比較例 3 については、上記実施例 1 および比較例 1 で α -リポ酸をエタノールに加えて攪拌したものを上記乳化剤ベースに投入する際に、ルテイン、クロセチン、カルノシンおよびアントシアニンを併せて投入した以外は、上記実施例 1 または比較例 1 と同様にして目的とする組成物を作製した。

実施例 3、比較例 3 の組成を下記の表 6 に示し、算出した各種成分の Tmax (hr)、Cmax (ng/mL) および AUC (ng · hr/mL) の値を後記の表 7 に示す。

[0068]

[表6]

(g)

| | 実施例 3 | 比較例 3 |
|---------------|-------|-------|
| 粒子 | 0.12 | — |
| α -リポ酸 | 0.6 | 0.6 |
| ルテイン | 4 | 4 |
| クロセチン | 0.04 | 0.04 |
| カルノシン | 5 | 5 |
| アントシアニン | 5 | 5 |
| サフラワー油 | 95 | 95 |
| 乳化剤 | 8 | 8 |

[0069] [表7]

| | | 実施例 3 | 比較例 3 |
|---------------------|---------------|-------|-------|
| Tmax (hr) | α -リポ酸 | 10.00 | 0.17 |
| | ルテイン | 2.00 | 2.00 |
| | クロセチン | 8.00 | 4.00 |
| Cmax (ng/mL) | α -リポ酸 | 2402 | 1355 |
| | ルテイン | 2822 | 1487 |
| | クロセチン | 935 | 249 |
| AUC (ng · hr/mL) | α -リポ酸 | 6072 | 4633 |
| | ルテイン | 12460 | 7780 |
| | クロセチン | 4546 | 1919 |

[0070] 上記表4～7および図3～7に示すように、本発明の組成物は、乳化剤ベースであっても、水溶液ベースであっても、脂溶性成分の吸収性が高いこと

が確認された。

すなわち、参考例 1, 2 として、 α -リポ酸の代わりに α -リポ酸のシクロデキストリン包接体を用いたものを示しているが、本発明の組成物は、これと同等の優れた吸収性を有するものである。

上記 α -リポ酸のシクロデキストリン包接体は、有効成分を包接することで分子間力を断ち切り、凝集性を改善することにより、有効成分である α -リポ酸を分子レベルで効率よく生体内へ移行することができると広く知られている。

しかし、シクロデキストリン包接体を作製するには、複雑な工程が必要である。

本発明は、このような複雑な工程を経由させなくても高い吸収性を発揮できるものであり、極めて優れた効果を奏することがわかる。

[0071] また、上記表 7 および図 5 ~ 7 に示すように、複数の成分が配合された場合であっても、特定の成分のみの吸収性が向上するのではなく、配合されたすべての脂溶性成分の吸収性が向上していることがわかった。この理由として、詳細は不明であるが、粒子の主要構成成分である糖類が脂溶性成分に吸着することで、脂溶性成分の吸収性に変化が生じた可能性があると考えられる。

また、粒子を加えることで、後記の実施例で示すように、脂溶性成分の分散性向上に寄与していることが関連している可能性も考えられる。

[0072] (2) 生薬等の各成分の定量

生薬等としてウコン末、シークワーサー末、トマトパウダーをそれぞれ用いて、各生薬等から抽出された脂溶性成分組成物をそれぞれ定量した。

(2-1) ウコン末／クルクミン類

生薬等としてウコン末を用いた組成物を下記のとおりに作製した。

[0073] [実施例 4]

乾燥酵母（日本ガーリック社）10g を 100mL の蒸留水に投入し、攪拌しながら 95℃ で 50 分間加熱を続けた。その後、中空糸膜ろ過を行い、

粒子を含有する分散液を作製した。上記分散液における粒子の濃度は50 mg/mLに調整した。

ついで、上記分散液100 mLとウコン末（栃本天海堂）10 gとを100 mLに蒸留水に投入してこれらを混合して混合液を作製し、この混合液を攪拌しながら95℃で50分間加熱を続けた。これをガーゼでろ過し、放熱後に遠心分離（13250 G）で遠心し、その上清を組成物とした。

[0074] [比較例4]

上記粒子を含有する分散液を用いない以外は、実施例4と同様にして組成物を作製した。

[0075] 上記実施例4および比較例4の組成物に含有されるクルクミン類成分の量を下記のとおり行った。

すなわち、実施例4および比較例4の組成物のそれぞれ100 μLに8倍量の80%アセトニトリルを加え、ボルテックスで60秒間振とうし、バス型ソニケーターで30秒間放置した後に遠心分離（3000 rpm、1分間）し、その上清を回収した。一方で、その沈殿に80%アセトニトリルを加え、ボルテックスで60秒間振とうし、バス型ソニケーターで30秒放置、遠心分離（3000 rpm、1分間）し、上清を回収した。回収した両方の上清を当量混和し、各組成物中に含まれるクルクミン類の各成分量をUPLC（Waters社）により測定した。測定条件を以下に示し、測定した結果を下記の表8に示す。

カラム：L-column ODS、Φ4.6 mm×150 mm、粒径5 μm

移動相：0.1%ギ酸水65%、アセトニトリル35%

流量：1.0 mL/min

カラム温度：40℃

検出器：紫外吸光光度計 420 nm

[0076]

[表8]

| | ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | |
|--------------|-----------------------------|-------|
| | 実施例 4 | 比較例 4 |
| ビスデメトキシクルクミン | 3.894 | 0.543 |
| デメトキシクルクミン | 4.236 | 0.482 |
| クルクミン | 9.407 | 0.931 |

[0077] 上記表 8 に示されるとおり、実施例 4 の組成物は、比較例 4 の組成物に比べて上記クルクミン類の各成分がいずれも 10 倍近く含まれることがわかった。すなわち、実施例 4 は、同質量のウコン末からクルクミン類の各成分を比較例 4 の 10 倍近く抽出することができたといえることから、上記各種成分に対する抽出促進作用があり、その抽出効率が向上することがわかった。

[0078] (2-2) シークワーサー果皮乾燥物／ノビレチン

生薬等としてシークワーサー果皮乾燥物を用いた組成物を下記のとおりに作製した。

[0079] [実施例 5]

上記 (1) ラット血漿中の各成分の定量に用いた粒子 (工程 (A), (B), (B')) を経由させて作製したもの、凍結乾燥品) を、 $25\text{ mg}/\text{mL}$ となるように水に分散させた分散液を作製した。上記分散液 200 mL にシークワーサー果皮乾燥物 (ケレス沖縄社) 10 g を投入して、これらを混合して混合液を作製し、この混合液を攪拌しながら 95°C で 50 分間加熱を続けた。これを目開き $100\ \mu\text{M}$ のメッシュでろ過し、放熱後に遠心分離 (13200 G) し、その上清を組成物とした。

[0080] [比較例 5]

上記粒子を含有する分散液を用いない以外は、実施例 5 と同様にして組成物を得た。

[0081] 上記実施例 5 および比較例 5 の組成物に含有されるノビレチンの定量を下記のとおり行った。

すなわち、実施例5および比較例5の組成物を、攪拌後、ただちに5 mLを正確に量り、メタノール5 mLを加えて10分間振とうし、遠心分離（2500 rpm，10分間）を行って、その上清をそれぞれ全量回収した。ついで、遠心分離後の残渣にメタノール5 mLをそれぞれ加えて10分間振とうし、再度、遠心分離（2500 rpm，10分間）を行った。上清を全量回収し、先に全量回収した上清と合わせ、さらにメタノールを加えて正確に20 mLとした。この液をメンブレンフィルターでろ過し、HPLCによりノビレチン含有量を測定した。測定条件を以下に示し、測定した結果を下記の表9に示す。

・HPLC条件

検出器：紫外吸光光度計 334 nm

カラム：InertSustain C18（4.6*150，5 μm）

カラム温度：30℃

移動相：水／アセトニトリル（11：9）

流量：1.0 mL／分

[0082] [表9]

| | (μg/mL) | |
|-------|---------|-------|
| | 実施例5 | 比較例5 |
| ノビレチン | 80.39 | 67.94 |

[0083] (2-3) トマトパウダー／リコピン

つぎに、生薬等としてトマトパウダー（NICHIGA社）を用いた組成物を下記のとおりに作製した。

[0084] [実施例6]

上記（1）ラット血漿中の各成分の定量に用いた粒子（工程（A），（B），（B'）を經由させて作製したもの、凍結乾燥品）を、5 mg/mLとなるように水に分散させた分散液を作製した。上記分散液50 mLにトマトパ

ウダー（N I C H I G A社）4 gを投入して、これらを混合して混合液を製作し、この混合液を攪拌しながら95℃で30分間加熱を続けた。これを加熱後に遠心分離（13250G）し、その上清を組成物とした。

[0085] [比較例6]

上記粒子を含有する分散液を用いない以外は、実施例6と同様にして組成物を得た。

[0086] 上記実施例6および比較例6の組成物に含有されるリコピンの定量を下記のとおり行った。

すなわち、組成物にピロガロールを加え、均一になるまで攪拌し検体とした。その後、上記検体を2～4g採取し、ピロガロール2gとHAET混液（ヘキサン、アセトン、エタノールおよびトルエン10：7：6：7とした混液）40mLを加えた。検体にエタノールを加えて100mLとし、10分間の超音波処理を行い、抽出液を製作した。この抽出液10mLに600g/Lの濃度の水酸化カリウム溶液2mLを加え70℃の水浴中で30分間加温した。さらに、10g/Lの濃度の塩化ナトリウム溶液20mL、ヘキサン、2-プロパノールおよび酢酸エチルの混液（9：1.5：1）14mLを加え、5分間振とう抽出を行った。その後、1500r/minで5分間遠心分離し、上清を分取した。残渣にヘキサン、2-プロパノールおよび酢酸エチルの混液（9：1.5：1）14mLを加え、同様に2回操作を繰り返した後、上清を合わせ、溶媒を留去し、エタノールとHAET混液（6：4）を加え、HPLCに供した。測定条件を以下に示し、測定した結果を下記の表10に示す。

・HPLC条件

カラム：M i g h t y s i l R P 1 8 G P, 5 μ mファイ4.6mm×250mm [関東化学社]

カラム温度：40℃

移動相：アセトニトリル, メタノール, テトラヒドロフラン, 酢酸の混液（55：40：5：0.1）に0.05g/Lのd l - α - トコフェロールを含

有させたもの

流量：1.5 mL/min

検出器：紫外吸光光度計472nm

[0087] [表10]

| | (μg/mL) | |
|------|---------|------|
| | 実施例6 | 比較例6 |
| リコピン | 210 | 130 |

[0088] (3) ラット血漿中のクルクミン類の成分の定量

実施例4および比較例4の試料について、これらを経口投与した際のラット血漿中の各成分の定量を行った。上記定量は、以下に示す手順にしたがって行った。

すなわち、Jcl:SDラット（雄性、7週齢）6匹に、実施例4および比較例4の試料をそれぞれクルクミン含量がラットの体重1kg当り1.5mgとなる量を経口投与し、実施例4および比較例4では、投与後30分、60分、120分、240分の時点において採血し、これらの採血により得られた血液から血漿を採取した。上記血漿をアセトニトリル等で処理し、UPLC（Waters社）によりクルクミン類成分濃度を測定した。得られた値のグラフ図を図8～10に示す。

また、上記測定値に基づいて、Cmax (ng/mL) およびAUC (ng·hr/mL) を算出し、これらを下記の表11に示す。

[0089]

[表11]

| | | 実施例 4 | 比較例 4 |
|-------------------|--------------|-------|-------|
| Cmax (ng/mL) | ビスデメトキシクルクミン | 18.0 | 3.5 |
| | デメトキシクルクミン | 21.0 | 0.0 |
| | クルクミン | 242.3 | 22.8 |
| AUC (ng・hr/mL) | ビスデメトキシクルクミン | 44.4 | 2.6 |
| | デメトキシクルクミン | 57.3 | 0.0 |
| | クルクミン | 360.8 | 99.9 |

[0090] 上記表 11 に示されるとおり、脂溶性成分が生薬等内に複数種類存在する場合であっても、それらの吸収性がいずれも向上することがわかった。とりわけ、通常、吸収しづらいデメトキシクルクミンであっても、本発明の組成物では吸収が確認されたことから、本発明の有用性が明確に示されている。そして、上記（3）ラット血漿中のクルクミン類の成分の定量で示したとおり、実施例 4 が比較例 4 の約 10 倍の抽出効率があったことから、本発明の組成物（実施例 4）は、従来品（比較例 4）と同量のクルクミン類の吸収を図るために必要なウコン末量が従来品（比較例 4）の $1/40$ 程度で済むことになり、組成物として極めて優れた効果を奏する。

[0091] （4）組成物の分散性および長期保存性

上記実施例 4 および比較例 4 の組成物の分散性評価を、以下の 2 通りで行った。

まず、よく攪拌された上記各組成物を 1.5 mL のマイクロチューブにそれぞれ量りとり、スタンドに立てた状態で 2 か月間、常温で保存した。2 か月後にマイクロチューブ内の各組成物を目視で観察した状態を、図 11（a）に図示した。図 11（a）、（b）においては、網掛けの目が細かいほど着色度合いが高い（色が濃い）ことを示している。

すなわち、実施例 4 のものは、変色もほとんどなく、しかも沈殿等も見当たらなかった。これに対し、比較例 4 のものは、濃色に変色しており、沈殿

が生じていた。

つぎに、よく攪拌された上記各組成物を1.5 mLのマイクロチューブにそれぞれ量りとり、16100 Gで1分間遠心分離を行った。遠心分離機から取り出し、すぐにマイクロチューブ内の各組成物を目視で観察した状態を、図11(b)に図示した。実施例4のものは、変色もほとんどなく、しかも沈殿等も見当たらなかった。これに対し、比較例4のものは、明らかに濃い色に変色しており、マイクロチューブの底から1/3の高さまで沈殿が生じていた。

これらのことから、実施例4の組成物は、分散性および長期保存性が極めて良好であることがわかった。

なお、液体組成物に油系溶媒を用いた場合であっても、水系溶媒を用いたこれらと同様に、分散性および長期保存性に優れる傾向を示すことが確認されている。

[0092] 上記実施例においては、本発明における具体的な形態について示したが、上記実施例は単なる例示にすぎず、限定的に解釈されるものではない。当業者に明らかな様々な変形は、本発明の範囲内であることが企図されている。

産業上の利用可能性

[0093] 本発明の組成物は、生体における脂溶性成分の吸収性が高められているため、上記脂溶性成分の各種効能をより効率よく利用することができる。

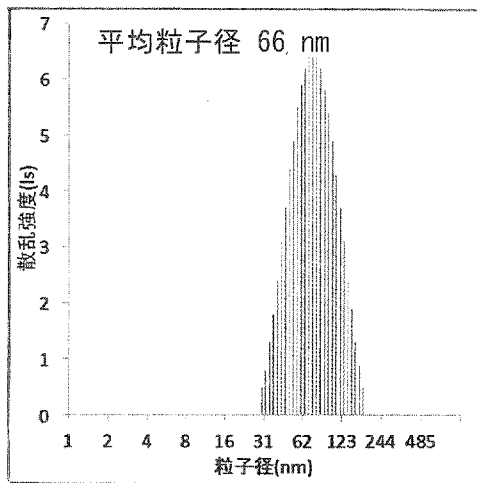
請求の範囲

- [請求項1] 粒子と脂溶性成分とを含有する組成物であって、上記粒子が加熱処理した酵母から得られたものであり、上記粒子の最大径が1～800nmであることを特徴とする組成物。
- [請求項2] 上記脂溶性成分が脂溶性ビタミン、カロテノイドおよびポリフェノール化合物からなる群から選ばれた少なくとも一つである請求項1記載の組成物。
- [請求項3] 上記組成物が液体組成物であり、上記液体組成物に水系溶媒を用いるものである請求項1または2記載の組成物。
- [請求項4] 上記組成物が液体組成物であり、上記液体組成物に油系溶媒を用いるものである請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項5] 請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物を製造する方法であって、酵母を加熱する工程と、上記加熱工程により得られた加熱物から粒子を分離する工程と、上記分離された粒子と脂溶性成分とを混合する工程とを備えることを特徴とする組成物の製造方法。
- [請求項6] 請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物における上記脂溶性成分の吸収性を向上させる方法であって、酵母を加熱する工程と、上記加熱工程により得られた加熱物から粒子を分離する工程と、上記分離された粒子と脂溶性成分とを混合する工程とを備えることを特徴とする脂溶性成分の吸収性を向上させる方法。
- [請求項7] 植物組織、動物組織および鉱物からなる群から選ばれた少なくとも一つに内包される脂溶性成分を抽出する方法であって、酵母を加熱する工程と、上記加熱工程により得られた加熱物から粒子を分離する工程と、上記分離された粒子と上記植物組織、動物組織および鉱物からなる群から選ばれた少なくとも一つとを水系溶媒中で加熱混合する工程とを備えることを特徴とする脂溶性成分の抽出方法。
- [請求項8] 植物組織、動物組織および鉱物からなる群から選ばれた少なくとも一つに内包される脂溶性成分の抽出効率を向上させる方法であって、

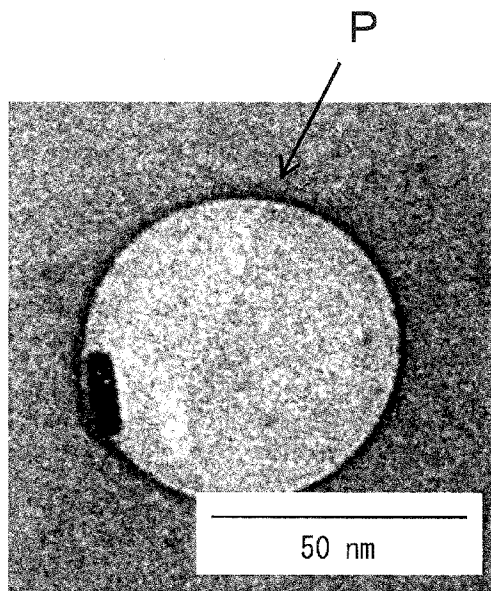
酵母を加熱する工程と、上記加熱工程により得られた加熱物から粒子を分離する工程と、上記分離された粒子と上記植物組織、動物組織および鉱物からなる群から選ばれた少なくとも一つとを水系溶媒中で加熱混合する工程とを備えることを特徴とする脂溶性成分の抽出効率を向上させる方法。

[請求項9] 混合液から抽出された脂溶性成分であって、上記混合液が植物組織、動物組織および鉱物からなる群から選ばれた少なくとも一つと、加熱処理した酵母から得られた最大径が1～800nmの粒子とを有するものであることを特徴とする脂溶性成分。

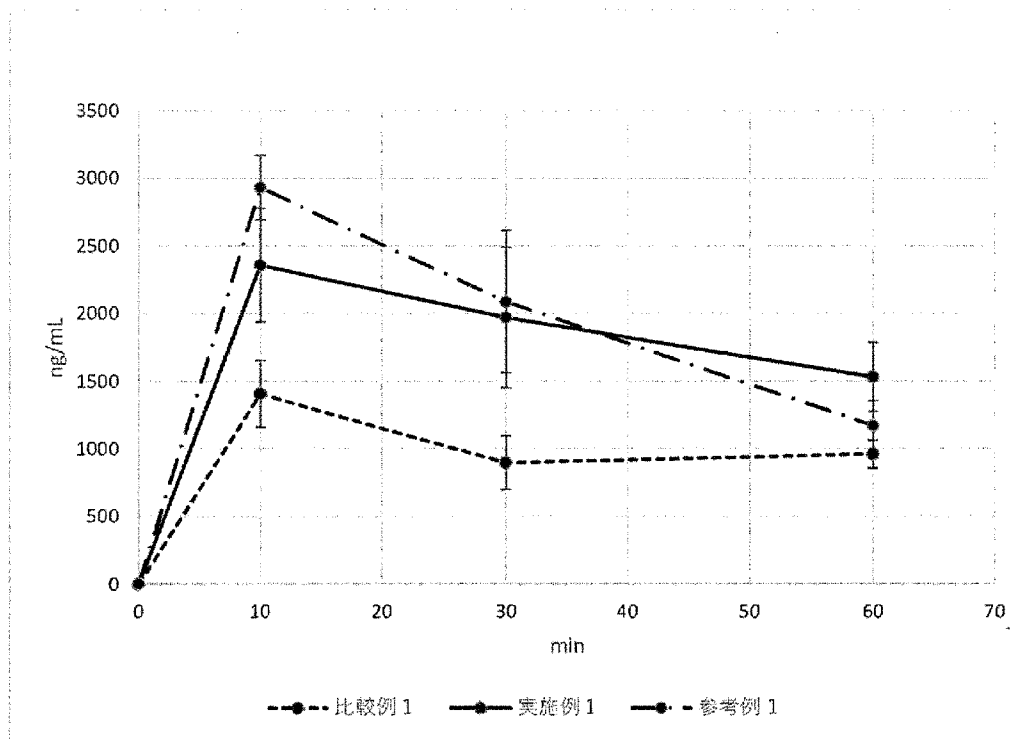
[図1]



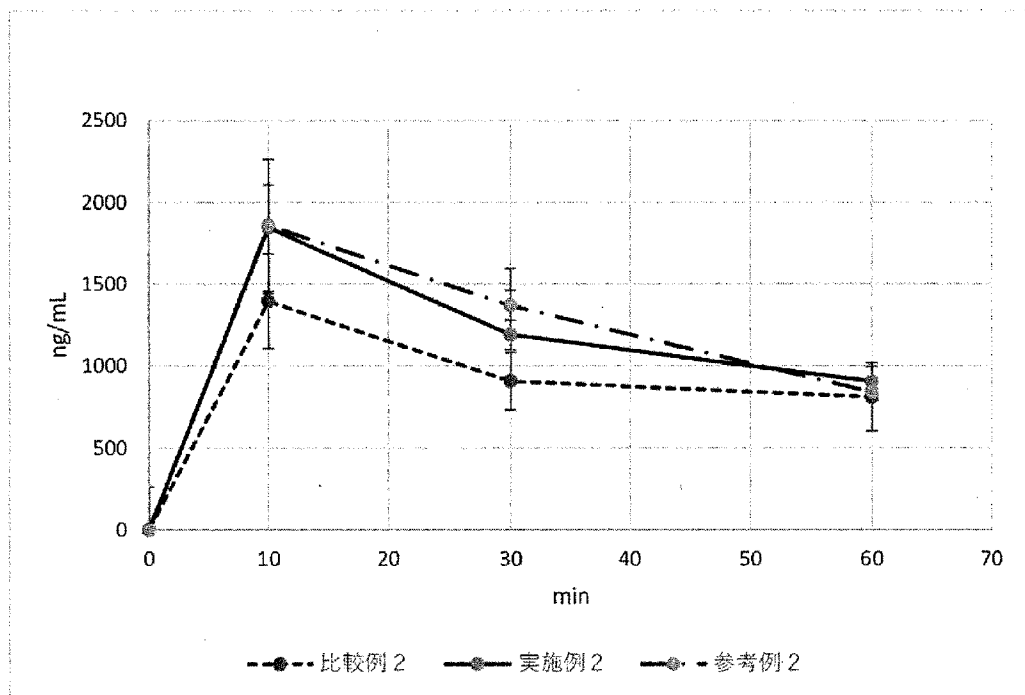
[図2]



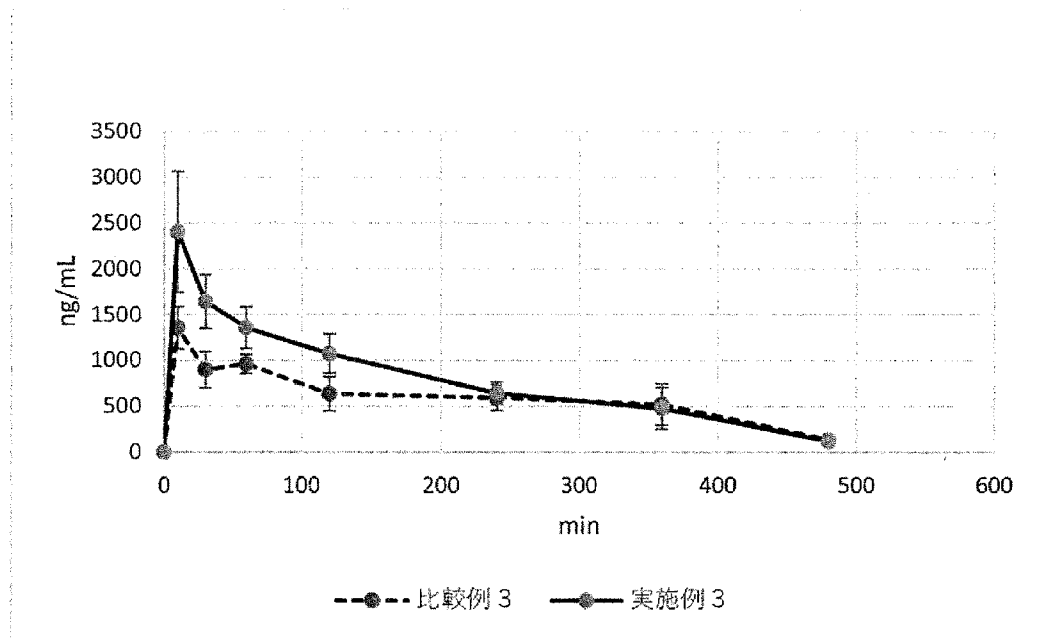
[図3]



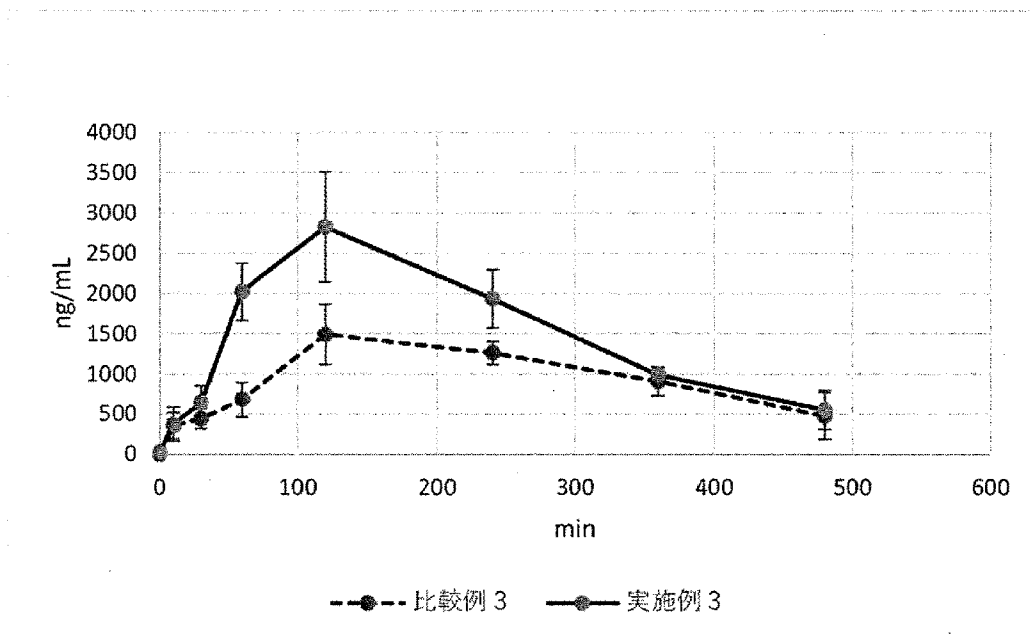
[図4]



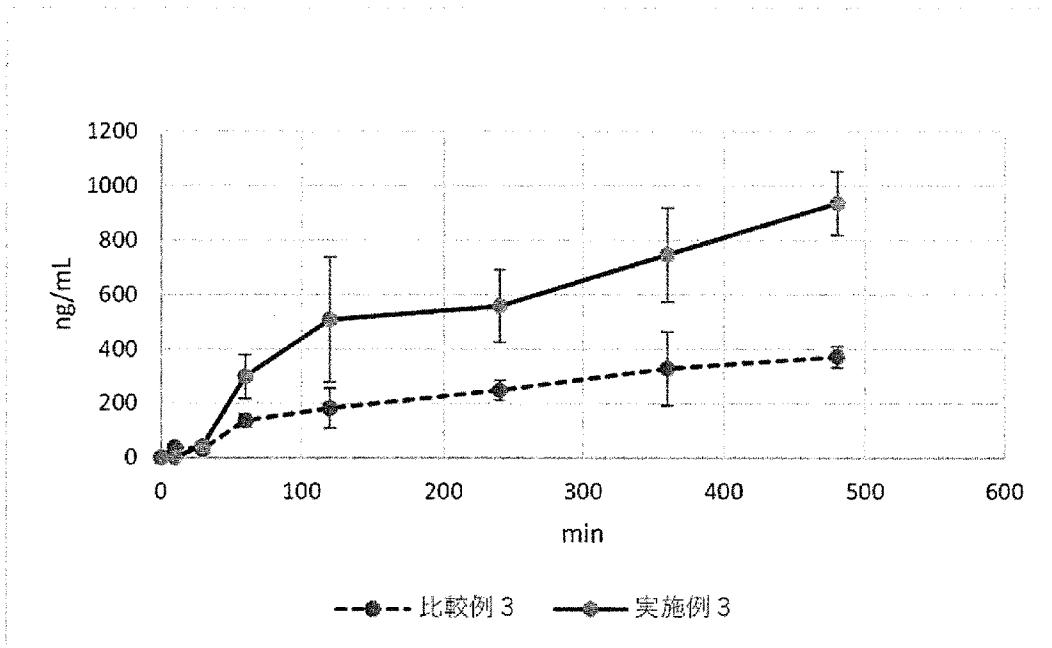
[図5]



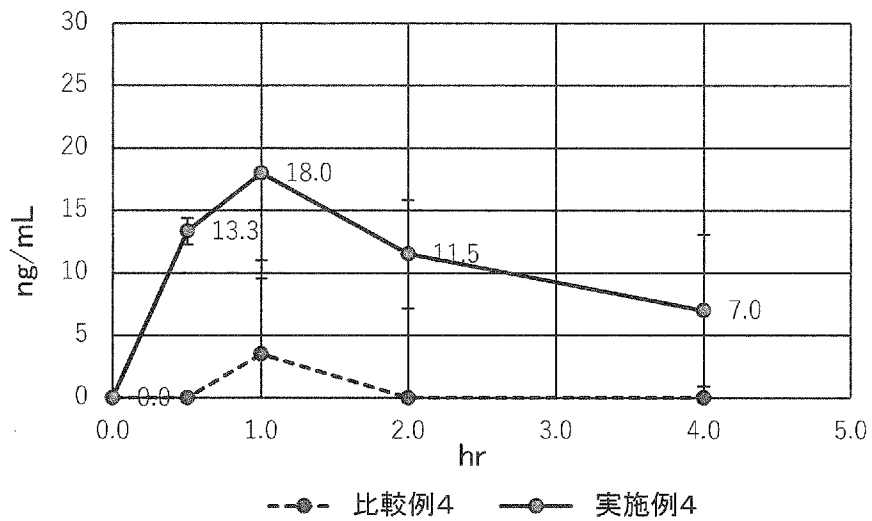
[図6]



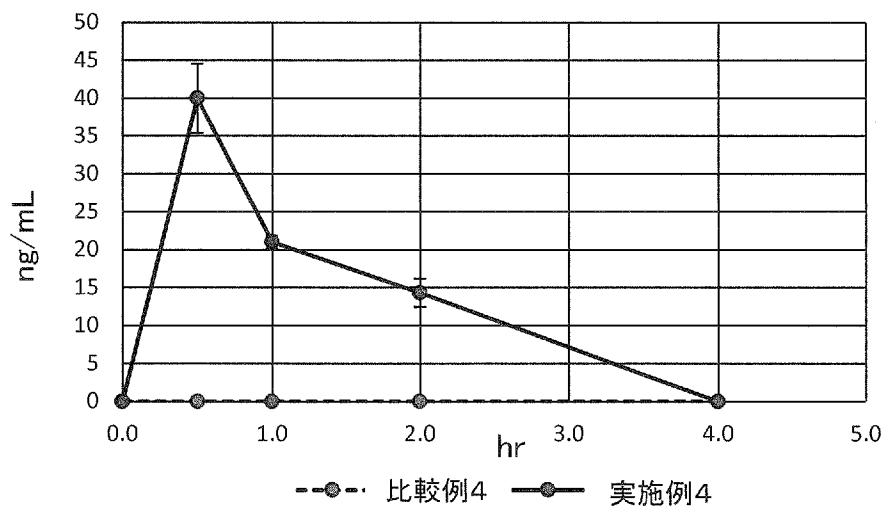
[図7]



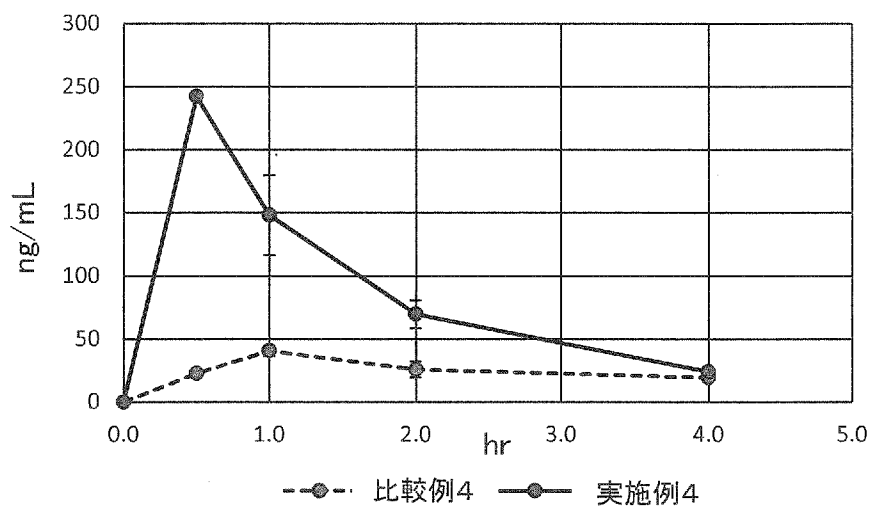
[図8]



[図9]



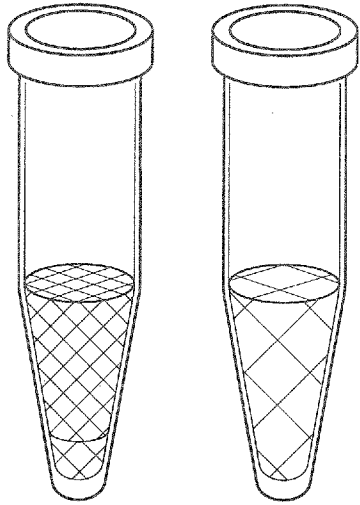
[図10]



[図11]

比較例 4

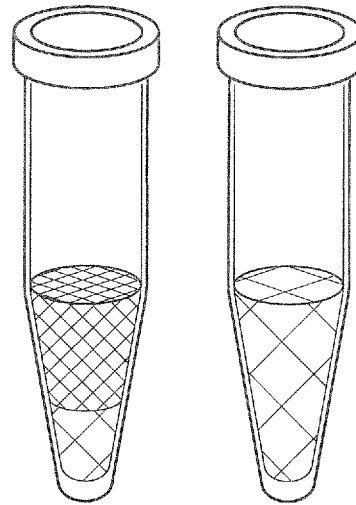
実施例 4



(a)

比較例 4

実施例 4



(b)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/032020

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
|---|--|--|
| <p>A61K 47/46(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 31/047(2006.01)i; A61K 31/05(2006.01)i; A61K 31/202(2006.01)i; A61K 31/385(2006.01)i; A61K 47/44(2017.01)i; A61P 3/02(2006.01)i</p> <p>FI: A61K47/46; A61P3/02 101; A61K31/202; A61K31/047; A61K31/385; A61K9/08; A61K47/44; A61K31/05</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p> | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) | | |
| A61K47/46; A61K9/08; A61K31/047; A61K31/05; A61K31/202; A61K31/385; A61K47/44; A61P3/02 | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| <p>Published examined utility model applications of Japan 1922-1996</p> <p>Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021</p> <p>Registered utility model specifications of Japan 1996-2021</p> <p>Published registered utility model applications of Japan 1994-2021</p> | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) | | |
| CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | JP 2011-132223 A (DAISO CO LTD) 07 July 2011 (2011-07-07) claims, paragraphs [0003]-[0005] | 1-6 |
| Y | CN 103386136 A (SOUTHWEST UNIVERSITY) 13 November 2013 (2013-11-13) claims, paragraph [0003], example 5 | 1-6 |
| Y | WO 2018/062343 A1 (REVIUS PHARMA LLC) 05 April 2018 (2018-04-05) claims, example 4 | 1-9 |
| Y | WO 2019/156174 A1 (REVIUS PHARMA LLC) 15 August 2019 (2019-08-15) claims, example 1 | 1-9 |
| Y | MOURTZINOS, Ioannis et al. Optimization of a green extraction method for the recovery of polyphenols from olive leaf using cyclodextrins and glycerin as co-solvents. J Food Sci Technol., 2016, vol. 53, no. 11, pp. 3939-3947 abstract, page 3945 | 7-9 |
| Y | WO 2012/073051 A1 (APIVITA SA) 07 June 2012 (2012-06-07) claims, pp. 1, 3 | 7-9 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p> | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 05 October 2021 | | 02 November 2021 |
| Name and mailing address of the ISA/JP | | Authorized officer |
| Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan | | |
| | | Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/032020

| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 2019/073989 A1 (MITSUBISHI GAS CHEMICAL CO) 18 April 2019 (2019-04-18) claims, paragraphs [0012], [0047]-[0052] | 7-9 |
| A | JP 2002-255832 A (ASAHI BREWERIES LTD) 11 September 2002 (2002-09-11) entire text | 1-9 |
| A | JP 2003-277273 A (ASAHI BREWERIES LTD) 02 October 2003 (2003-10-02) entire text | 1-9 |
| P, A | WO 2020/200337 A1 (VYSOKA SKOLA CHEMICKO-TECHNOLOGICKA V PRAZE) 08 October 2020 (2020-10-08) entire text | 1-9 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/032020

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|--|-------------|----|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| JP | 2011-132223 | A | 07 July 2011 | (Family: none) | |
| CN | 103386136 | A | 13 November 2013 | (Family: none) | |
| WO | 2018/062343 | A1 | 05 April 2018 | TW | 201827040 A |
| WO | 2019/156174 | A1 | 15 August 2019 | (Family: none) | |
| WO | 2012/073051 | A1 | 07 June 2012 | EP | 2646041 A1 |
| WO | 2019/073989 | A1 | 18 April 2019 | EP | 3705578 A1 |
| | | | | claims, paragraphs [0023], [0105]-[0120] | |
| | | | | US | 2020/0231709 A1 |
| | | | | KR | 10-2020-0066692 A |
| | | | | TW | 201923087 A |
| JP | 2002-255832 | A | 11 September 2002 | (Family: none) | |
| JP | 2003-277273 | A | 02 October 2003 | (Family: none) | |
| WO | 2020/200337 | A1 | 08 October 2020 | (Family: none) | |

| <p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 47/46(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 31/047(2006.01)i; A61K 31/05(2006.01)i; A61K 31/202(2006.01)i; A61K 31/385(2006.01)i; A61K 47/44(2017.01)i; A61P 3/02(2006.01)i FI: A61K47/46; A61P3/02 101; A61K31/202; A61K31/047; A61K31/385; A61K9/08; A61K47/44; A61K31/05</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|----------------|-----------------|---|---------------------------------|---|---|---|---|--|---------------------------|---|--|-----|---|--|-----|---|--|-----|---|--|-----|
| <p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K47/46; A61K9/08; A61K31/047; A61K31/05; A61K31/202; A61K31/385; A61K47/44; A61P3/02</p> <p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2021年</td> </tr> </table> <p>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）</p> <p>CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)</p> | | | 日本国実用新案公報 | 1922 - 1996年 | 日本国公開実用新案公報 | 1971 - 2021年 | 日本国実用新案登録公報 | 1996 - 2021年 | 日本国登録実用新案公報 | 1994 - 2021年 | | | | | | | | | | | | | |
| 日本国実用新案公報 | 1922 - 1996年 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971 - 2021年 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996 - 2021年 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994 - 2021年 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2011-132223 A (ダイソー株式会社) 07.07.2011 (2011 - 07 - 07) 特許請求の範囲、段落[0003]-[0005]、</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 103386136 A (SOUTHWEST UNIVERSITY) 13.11.2013 (2013 - 11 - 13) 特許請求の範囲、段落[0003]、実施例5</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2018/062343 A1 (合同会社レビアスファーマ) 05.04.2018 (2018 - 04 - 05) 特許請求の範囲、実施例4</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2019/156174 A1 (合同会社レビアスファーマ) 15.08.2019 (2019 - 08 - 15) 特許請求の範囲、実施例1</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>MOURTZINOS, Ioannis et al., Optimization of a green extraction method for the recovery of polyphenols from olive leaf using cyclodextrins and glycerin as co-solvents, J Food Sci Technol, 2016, Vol.53, No.11, pp.3939-3947 Abstract, p.3945</td> <td>7-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2012/073051 A1 (APIVITA SA) 07.06.2012 (2012 - 06 - 07) Claims, p.1, p.3</td> <td>7-9</td> </tr> </tbody> </table> | | | 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 | JP 2011-132223 A (ダイソー株式会社) 07.07.2011 (2011 - 07 - 07) 特許請求の範囲、段落[0003]-[0005]、 | 1-6 | Y | CN 103386136 A (SOUTHWEST UNIVERSITY) 13.11.2013 (2013 - 11 - 13) 特許請求の範囲、段落[0003]、実施例5 | 1-6 | Y | WO 2018/062343 A1 (合同会社レビアスファーマ) 05.04.2018 (2018 - 04 - 05) 特許請求の範囲、実施例4 | 1-9 | Y | WO 2019/156174 A1 (合同会社レビアスファーマ) 15.08.2019 (2019 - 08 - 15) 特許請求の範囲、実施例1 | 1-9 | Y | MOURTZINOS, Ioannis et al., Optimization of a green extraction method for the recovery of polyphenols from olive leaf using cyclodextrins and glycerin as co-solvents, J Food Sci Technol, 2016, Vol.53, No.11, pp.3939-3947 Abstract, p.3945 | 7-9 | Y | WO 2012/073051 A1 (APIVITA SA) 07.06.2012 (2012 - 06 - 07) Claims, p.1, p.3 | 7-9 |
| 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 | JP 2011-132223 A (ダイソー株式会社) 07.07.2011 (2011 - 07 - 07) 特許請求の範囲、段落[0003]-[0005]、 | 1-6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | CN 103386136 A (SOUTHWEST UNIVERSITY) 13.11.2013 (2013 - 11 - 13) 特許請求の範囲、段落[0003]、実施例5 | 1-6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | WO 2018/062343 A1 (合同会社レビアスファーマ) 05.04.2018 (2018 - 04 - 05) 特許請求の範囲、実施例4 | 1-9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | WO 2019/156174 A1 (合同会社レビアスファーマ) 15.08.2019 (2019 - 08 - 15) 特許請求の範囲、実施例1 | 1-9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | MOURTZINOS, Ioannis et al., Optimization of a green extraction method for the recovery of polyphenols from olive leaf using cyclodextrins and glycerin as co-solvents, J Food Sci Technol, 2016, Vol.53, No.11, pp.3939-3947 Abstract, p.3945 | 7-9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | WO 2012/073051 A1 (APIVITA SA) 07.06.2012 (2012 - 06 - 07) Claims, p.1, p.3 | 7-9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td></td> </tr> </table> | | | * 引用文献のカテゴリー | “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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの | “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの | “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 | “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 | “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 | “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） | “&” 同一パテントファミリー文献 | “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 | | | | | | | | | | |
| * 引用文献のカテゴリー | “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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの | “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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| “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 | “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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| “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） | “&” 同一パテントファミリー文献 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| “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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>国際調査を完了した日</p> <p>05.10.2021</p> | <p>国際調査報告の発送日</p> <p>02.11.2021</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p> | <p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>新留 素子 4C 2939</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| C. 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------|--|----------------|
| 引用文献の カテゴリ* | 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 2019/073989 A1 (三菱瓦斯化学株式会社) 18.04.2019 (2019 - 04 - 18) 特許請求の範囲、段落[0012], [0047]-[0052] | 7-9 |
| A | JP 2002-255832 A (アサヒビール株式会社) 11.09.2002 (2002 - 09 - 11) 全文 | 1-9 |
| A | JP 2003-277273 A (アサヒビール株式会社) 02.10.2003 (2003 - 10 - 02) 全文 | 1-9 |
| P, A | WO 2020/200337 A1 (VYSOKA SKOLA CHEMICKO-TECHNOLOGICKA V PRAZE) 08.10.2020 (2020 - 10 - 08) 全文 | 1-9 |

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/032020

| 引用文献 | 公表日 | パテントファミリー文献 | 公表日 |
|-------------------|------------|---|-----|
| JP 2011-132223 A | 07.07.2011 | (ファミリーなし) | |
| CN 103386136 A | 13.11.2013 | (ファミリーなし) | |
| WO 2018/062343 A1 | 05.04.2018 | TW 201827040 A | |
| WO 2019/156174 A1 | 15.08.2019 | (ファミリーなし) | |
| WO 2012/073051 A1 | 07.06.2012 | EP 2646041 A1 | |
| WO 2019/073989 A1 | 18.04.2019 | EP 3705578 A1 | |
| | | Claims, Paragraphs [0023], [0105]-[0120] | |
| | | US 2020/0231709 A1 | |
| | | KR 10-2020-0066692 A | |
| | | TW 201923087 A | |
| JP 2002-255832 A | 11.09.2002 | (ファミリーなし) | |
| JP 2003-277273 A | 02.10.2003 | (ファミリーなし) | |
| WO 2020/200337 A1 | 08.10.2020 | (ファミリーなし) | |