

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-505334

(P2017-505334A)

(43) 公表日 平成29年2月16日(2017.2.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/16 (2006.01)	A 6 1 K 36/16	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	4 C 0 8 8
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2016-550792 (P2016-550792)	(71) 出願人	500287282
(86) (22) 出願日	平成27年1月12日 (2015.1.12)		ドクター、ヴィルマー シュワーベ
(85) 翻訳文提出日	平成28年9月5日 (2016.9.5)		エムペーハー ウント ツェーオー、カー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/050401		ゲー
(87) 国際公開番号	W02015/117793		ドイツ連邦共和国 デー 7 6 2 2 7 カ
(87) 国際公開日	平成27年8月13日 (2015.8.13)		ールスルーエ、ヴィルマー シュワーベ
(31) 優先権主張番号	102014202318.1		シュトラーセ 4
(32) 優先日	平成26年2月10日 (2014.2.10)	(74) 代理人	100080609
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 大島 正孝
		(74) 代理人	100109287
			弁理士 白石 泰三
		(72) 発明者	フランク・ウェイマー
			ドイツ国 7 6 2 2 8 カールスルーエ、
			レフブッケル 1 5
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イチョウ抽出物を製造するための改良法

(57) 【要約】

本発明は薬品として用いるための、イチョウ葉抽出物を製造するための、改良された多段抽出法に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フラボングリコシドとして計算して、22.0重量%～27.0重量%のフラボノイド含量、2.6重量%～3.2重量%のピロバライド、2.8重量%～3.4重量%のギンコリド A、B および C ならびに 5 ppm を超えないギンコール酸の含量を有するイチヨウ葉の乾燥抽出物を製造するための方法であって、下記工程：

(a) 水含有アセトン、水含有炭素原子 1～3 のアルカノールまたは無水メタノールで、約 40～100 の温度で、新鮮なあるいは乾燥した生のイチヨウ葉を抽出して粗抽出溶液を得、

(b) 工程 (a) の粗抽出溶液からアセトンまたは炭素原子 1～3 アルカノールの大部分の量を蒸留により分離して 10 重量%を超えない含量とし、ここで工程 (a) で無水メタノールが用いられる場合には、最後の蒸留工程で水が添加されて濃縮された水溶液を得る、

(c) 工程 (b) の濃縮水溶液を固形含有量 5～25 重量%まで水で希釈し、25 より低い温度に冷却し、沈殿が形成されるまで冷却を維持しそして形成された沈殿を分離して再度水溶液を得る、

(d) 工程 (c) の得られた水溶液に硫酸アンモニウムを添加しそして硫酸アンモニウムを含む生成溶液をメチルエチルケトンまたはメチルエチルケトンとアセトンの混合物で抽出し、水相をメチルエチルケトンもしくはメチルエチルケトン - アセトン相から分離してメチルエチルケトンもしくはメチルエチルケトン - アセトン相を得る、

(e) 工程 (d) のメチルエチルケトンもしくはメチルエチルケトン - アセトン相を 40～80 重量%の乾燥抽出部分まで濃縮して濃縮物を得る、

(f) 工程 (e) の濃縮物の 10～60 重量%の部分の水とメチルエチルケトンを用いて 60 重量%を超えない乾燥抽出部分と 30 重量%を超えないメチルエチルケトン含量に調整して調整抽出溶液を得そして得られた調整抽出液を、メチルエチルケトンと 60～100 の沸点の脂肪族溶媒との 7/3～9/1 (m/m) の比の混合物で抽出して水 - メチルエチルケトン相とメチルエチルケトン - 脂肪族溶媒相を得る、

(g) 工程 (e) の濃縮物の 90～40 重量%の残余部分を工程 (f) の水 - メチルエチルケトン相または工程 (f) のメチルエチルケトン - 脂肪族溶媒相と一緒にして溶液を得る、

(h) 工程 (g) の溶液を固形分含量 50～70 重量%に濃縮しそして得られた濃縮物を、50 重量%を超えない固形分含量まで水で希釈して溶液を得る、

(i) 工程 (h) で得られた溶液を水と混和しないブタノールまたはペンタノールを用いて多段抽出してブタノール相またはペンタノール相を得る、

(j) 工程 (i) のブタノールもしくはペンタノール相を少なくとも 50 重量%の固形分含量まで濃縮して濃縮物を得る、

(k) 工程 (j) で得られた濃縮物を、必要により、水もしくは 60 重量%を超えない水性エタノール中の、5～20 重量%乾燥抽出物を有する溶液が得られるような量の水とエタノールを添加することにより希釈し、

(l) 工程 (k) の水溶液または水性エタノール溶液を、沸点 60～100 の脂肪族溶媒を用いて抽出し、脂肪族溶媒相から水相を分離して水相を得る、

(m) 工程 (l) で得られた水相を、減圧下 60～80 を超えない温度で濃縮して 5 重量%未満の水含量を有する乾燥抽出物を得る、
からなる上記方法。

【請求項 2】

工程 (a) における抽出溶媒として、アセトン含有割合が約 50～70 重量%の水含有アセトンが用いられる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

工程 (a) における抽出溶媒として、アセトン含有割合が約 60 重量%である水含有アセトンが用いられる請求項 2 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 4】

工程 (a) における抽出溶媒として、メタノール、エタノール、1 - プロパノールおよび 2 - プロパノールから選ばれるアルカノールの含有割合が約 50 重量% ~ 70 重量%である水含有アルカノールが用いられる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

工程 (a) における抽出溶媒として、エタノール含有割合が約 60 重量%である水含有エタノールが用いられる請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

工程 (c) において、希釈された水溶液が 12 よりも低い温度に冷却される請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 7】

工程 (d) において、工程 (c) の水溶液について少なくとも 30 重量%の硫酸アンモニウムが添加される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

工程 (d) において、それは 7 / 3 ~ 3 / 4 (m / m) の比率のメチルエチルケトンとアセトンの混合物で抽出される請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

工程 (i) において、それは 1 - ブタノールで抽出される請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

工程 (1) において、それはヘプタンで抽出される、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 11】

ヘプタンが n - ヘプタンまたは n - ヘプタンが 35 重量%を超える部分を占めるヘプタン異性体の混合物である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

下記付加工程：

(n) 工程 (k) の水相からあるいは工程 (m) の乾燥抽出物から、エタノール含有率 40 重量% ~ 60 重量%の水性エタノール性イチョウ抽出溶液を調製し、

(o) 工程 (n) の水性エタノール性イチョウ抽出溶液を強酸性イオン交換体に適用して残存する 4' - O - メチルピリドキシンを該イオン交換体で除去しそして水性エタノールを用いて溶出して 4' - O - メチルピリドキシンを含まない抽出液を溶離液として得、

(p) 工程 (o) の溶離液を減圧下で濃縮しそして 60 ~ 80 の温度で乾燥して水分含有率が 5 重量%未満の乾燥抽出物を得る、

をさらに有する請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、薬として使用するための、イチョウの葉の抽出物を製造するための改良された多段法に関する。

40

【背景技術】**【0002】**

イチョウの葉からの抽出物は薬として何世紀にもわたって使用されてきた。現在、それらはいろいろな種類の痴呆およびその症状、ならびに脳および抹消循環不全の治療のために用いられている。活性が関係する成分はテルペンラクトン (ギンコリド A、B、C およびピロパライド) およびフラボン類のグリコシド類 (ケルセチン、ケムフェロールおよびイソラムネチン) である。全イチョウの葉抽出物について記載している現行欧州薬局方 (改訂版 8.0 ; モノグラフ 04 / 2008 : 1827 “イチョウ乾燥抽出物、精製且つ定量化品”) によれば、薬局方の範囲内で薬として認可され得るイチョウ葉抽出物は、フ

50

ラボングリコシド類として計算して、22.0～27.0%のフラボノイド類、2.6～3.2%のピロバライド類、2.8～3.4%のギンコライド類A、BおよびCならびに5ppm以下のギンコール酸類を含有する。調合物は(“薬の認可と登録のための告示(ヒト医薬領域のための調合モノグラフ)-ギンコフオリウム(イチヨウの葉)”) (連邦新聞出版社46(133), 7360-7361(1994))に次のとおり記載されている: “アセトン-水でそして濃縮物あるいは単離成分の添加なしに引き続く精製工程で、イチヨウ葉LINEの乾燥葉から調製された乾燥抽出物”。

【0003】

最近、各成分の含量を伴うイチヨウ葉が多く得られているが、それは公知の方法の抽出では、欧州薬局方の求めによる抽出物を与えることはない。特に、現在、異常に高いテルペンラクトン含量のイチヨウ葉は、増加して収穫されているため抽出物中の含量も増加する結果となっている。しかしながら、時々、イチヨウ葉も異常に高いフラボノイド含量を有している。

10

適切なイチヨウ葉が用いられるとき、欧州薬局方の求めに沿う抽出物を与える最も重要な抽出法は、EP 431535B1(ドクター・ヴィルマー シュワーベ社)およびEP 360556B1(インデナ社)に記載されている。最近になって、EP 431536B1(ドクター・ヴィルマー シュワーベ社)による方法が一層重要になって来た。その理由は、この方法では鉛塩(EP 431535B1)あるいは芳香族炭化水素(EP 360556B1)のような毒性学的に危険な化合物が求められないからである。

【0004】

20

EP 431536B1のクレーム1によれば、イチヨウ葉の抽出物を製造する請求された方法は、次の(a)～(j)によって特徴づけられる。

(a)新鮮なあるいは乾燥した生のイチヨウの葉が、水含有アセトン、水含有炭素原子1～3のアルカノールまたは無水メタノールで約40～100の温度で抽出される。

(b)有機溶媒の大部分の量が抽出物が分離され、10重量%を超えない量にされる。その際最後の蒸留工程では、必要により、水が添加される。

(c)残余の濃縮された水溶液は固形分含量5～25重量%まで水により希釈され、攪拌下に25よりも低い温度まで冷却され、沈殿が生成するまで放置されそして水への溶解性が弱い脂溶性成分からなる形成された沈殿が分離される。

(d)硫酸アンモニウムが残余の水溶液に添加されそして形成された溶液をメチルエチルケトンでまたはメチルエチルケトンとアセトンの混合物で抽出される。

30

(e)得られた抽出物が固形分含有量50～70%まで濃縮されそして得られた濃縮物が水で固体含有量5～20%まで希釈される。

(f)かく得られた溶液が水と混和しないブタノールまたはペンタノールで多段工程で抽出される。

(g)ブタノール相とペンタノール相は、それぞれ、固形分含有量50～70%まで濃縮される。

(h)濃縮物が、20～60重量%の水性エタノール中に、5～20重量%乾燥抽出物を有する溶液が得られるような量の水とエタノールを添加され、希釈される。

(i)水性アルコール溶液が、アルキルフェノール化合物をさらに分離するために、沸点60～100の脂肪族もしくは環状脂肪族溶媒で抽出される。

40

(j)水相が減圧下で濃縮されそして60～80を超えない温度で乾燥されて水分含量5%未満の乾燥抽出物を与える。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、望ましくない成分スペクトル特にテルペンラクトン類の含有量の多い、しかしまたフラボノイド類の含有量も多いイチヨウ葉を使用した場合でも、欧州薬局方の求めを充足するイチヨウ葉抽出物を製造するための改良された方法を提供することにある。さらに、本発明の目的は、純水な化合物やほぼ純粋な濃縮物は薬品として使用される

50

イチヨウ葉抽出物のためには許可されていないので、それらを添加しないで上記方法を達成することにある。

【 0 0 0 6 】

驚いたことに、E P 4 3 1 5 3 6 B 1 による方法における付加的方法工程によっても、望ましくない成分スペクトルを持つイチヨウ葉から欧州薬局方による抽出物を得ることができる。この目的のために、工程 (d) による抽出 (液液分配) 後、水相がメチルエチルケトンおよびメチルエチルケトン - アセトン相からそれぞれ分離され、それは濃縮物を得るまで、4 0 ~ 8 0 重量 % の乾燥抽出部に濃縮される。この濃縮物の 1 0 ~ 6 0 重量 % の部分が水とメチルエチルケトンを用いて 6 0 重量 % を超えない乾燥抽出部分と 3 0 重量 % を超えないメチルエチルケトン含量に調節され、そしてメチルエチルケトンと 6 0 ~ 1 0 0 の沸点を持つ脂肪族溶媒との 7 / 3 ~ 9 / 1 (m / m) の比の混合物で抽出されて水 - メチルエチルケトン相とメチルエチルケトン - 脂肪族溶媒相とを得る。

10

【 0 0 0 7 】

水 - メチルエチルケトン相は残余の 9 0 ~ 4 0 重量 % の濃縮物と一緒にされて溶液を得そしてそれによって最終製品のテルペンラクトン類の含量があまり高くなりすぎないように和らげる。

あるいは、得られたメチルエチルケトン - 脂肪族溶媒相は残余の、9 0 ~ 4 0 重量 % の濃縮物と一緒にされて最終製品のフラボノイド類の含量があまり高くなりすぎないように和らげる。

20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

それ故、フラボングリコシドとして計算して、2 2 . 0 重量 % ~ 2 7 . 0 重量 % のフラボノイド含量、2 . 6 重量 % ~ 3 . 2 重量 % のピロパライド、2 . 8 重量 % ~ 3 . 4 重量 % のギンコリド A、B および C ならびに 5 p p m を超えないギンコール酸の含量を有するイチヨウ葉の乾燥抽出物を製造するための本発明方法は、下記工程 (a) ~ (m) からなる。

【 0 0 0 9 】

(a) 水含有アセトン、水含有炭素原子 1 ~ 3 のアルカノールまたは無水メタノールで、約 4 0 ~ 1 0 0 の温度で、新鮮なあるいは乾燥した生のイチヨウ葉を抽出して粗抽出溶液を得、

30

(b) 工程 (a) の粗抽出溶液からアセトンまたは炭素原子 1 ~ 3 アルカノールの大部分の量を蒸留により分離して 1 0 重量 % を超えない含量とし、ここで工程 (a) で無水メタノールが用いられる場合には、最後の蒸留工程で水が添加されて濃縮された水溶液を得る、

(c) 工程 (b) の濃縮水溶液を固形分含量 5 ~ 2 5 重量 % まで水で希釈し、2 5 より低い温度に冷却し、沈殿が形成されるまで冷却を維持しそして形成された沈殿を分離して再度水溶液を得る、

(d) 工程 (c) の得られた水溶液に硫酸アンモニウムを添加しそして硫酸アンモニウムを含む生成溶液をメチルエチルケトンまたはメチルエチルケトンとアセトンの混合物で抽出し、水相をメチルエチルケトンもしくはメチルエチルケトン - アセトン相から分離してメチルエチルケトンもしくはメチルエチルケトン - アセトン相を得る、

40

(e) 工程 (d) のメチルエチルケトンもしくはメチルエチルケトン - アセトン相を 4 0 ~ 8 0 重量 % の乾燥抽出部分まで濃縮して濃縮物を得る、

(f) 工程 (e) の濃縮物の 1 0 ~ 6 0 重量 % の部分を水とメチルエチルケトンを用いて 6 0 重量 % を超えない乾燥抽出部分と 3 0 重量 % を超えないメチルエチルケトン含量に調整して調整抽出溶液を得そして得られた調整抽出液を、メチルエチルケトンと 6 0 ~ 1 0 0 の沸点の脂肪族溶媒との 7 / 3 ~ 9 / 1 (m / m) の比の混合物で抽出して水 - メチルエチルケトン相とメチルエチルケトン - 脂肪族溶媒相を得る、

(g) 工程 (e) の濃縮物の 9 0 ~ 4 0 重量 % の残余部分を工程 (f) の水 - メチルエチルケトン相または工程 (f) のメチルエチルケトン - 脂肪族溶媒相と一緒にして溶液を

50

得る、

(h) 工程(g)の溶液を固形分含量50～70重量%に濃縮しそして得られた濃縮物を、50重量%を超えない固形分含量まで水で希釈して溶液を得る、

(i) 工程(h)で得られた溶液を水と混和しないブタノールまたはペンタノールを用いて多段抽出してブタノール相またはペンタノール相を得る、

(j) 工程(i)のブタノールもしくはペンタノール相を少なくとも50重量%の固形分含量まで濃縮して濃縮物を得る、

(k) 工程(j)で得られた濃縮物を、必要により、水もしくは60重量%を超えない水性エタノール中の、5～20重量%乾燥抽出物を有する溶液が得られるような量の水とエタノールを添加することにより希釈し、

(l) 工程(k)の水溶液または水性エタノール溶液を、沸点60～100の脂肪族溶媒を用いて抽出し、脂肪族溶媒相から水相を分離して水相を得る、

(m) 工程(l)で得られた水相を、減圧下60～80を超えない温度で濃縮して5重量%未満の水含量を有する乾燥抽出物を得る。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明の好ましい態様では

・工程(a)の抽出溶媒として、アセトン含有率が約50～70重量%、特に好ましくはアセトン含有率が約60重量%の水含有アセトンが用いられる。

・工程(a)の抽出溶媒として、メタノール、エタノール、1-プロパノールおよび2-プロパノールから選ばれるアルカノールの含有率が約50重量%～70重量%の水含有アルカノール、特に好ましくはエタノール含有率が約60重量%の水含有エタノールが用いられる。

・工程(c)において、希釈された活性溶液が12未満の温度に冷却される。

・工程(d)において、工程(c)の水溶液について少なくとも30重量%の硫酸アンモニウム、特に好ましくは30～50重量%の硫酸アンモニウムが添加される。

・工程(d)において、それは7/3～3/4(m/m)の比のメチルエチルケトンとアセトンの混合物で抽出される。

・工程(i)において、それは1-ブタノールで抽出され、および/または

・工程(l)において、それはヘプタンで、特に好ましくはn-ヘプタンでまたはn-ヘプタンが35重量%を超える割合のヘプタン異性体の混合物で、抽出される。

【0011】

さらに、EP1868625B1およびEP1868568B1と同様に、4'-O-メチルピリドキシンを除去するための下記追加方法が実施できる：

(n) 工程(k)の水相からあるいは工程(m)の乾燥抽出物から、エタノール含有率40重量%～60重量%の水性エタノール性イチョウ抽出溶液を調製し、

(o) 工程(n)の水性エタノール性イチョウ抽出溶液を強酸性イオン交換体に適用して残存する4'-O-メチルピリドキシンを該イオン交換体で除去しそして水性エタノールを用いて溶出して4'-O-メチルピリドキシンを含まない抽出液を溶離液として得、

(p) 工程(o)の溶離液を減圧下で濃縮しそして60～80の温度で乾燥して水分含有率が5重量%未満の乾燥抽出物を得る。

【0012】

強酸性イオン交換体の例はメルク(Merck)Iおよびアンバーライト(Amberlite)IR-120である。典型的には、強酸性イオン交換体はスルホン酸基が結合されているポリスチレン樹脂である。

下記において、本発明の方法に関連して用いられる用語の定義が幾つか記載される。

【0013】

乾燥抽出物：乾燥抽出物は、一般に、欧州薬局方による5重量%以下の水分含有率を有している。

例えば工程(a)における無水メタノールに関して、無水の言及は、本発明に関して水

10

20

30

40

50

分含有率 1 重量 % のことを言う。

抽出は、一工程、多工程および連続の抽出を包含する。

【 0 0 1 4 】

沸点 6 0 ~ 1 0 0 の脂肪族溶媒は、好ましくは n - ヘプタンであるかまたは沸点により定義され且つ石油エーテルもしくは石油ガソリンとして知られ、市販品として入手可能な、飽和脂環式および / または環状脂肪族炭化水素の混合物である。好ましくは、n - ヘプタンおよび他の C 7 アルカンから実質的になる脂肪族炭化水素の混合物が用いられる。3 5 重量 % n - ヘプタン (沸点 9 8) を超える、n - ヘプタンの可成りの部分が例えば 9 4 ~ 1 0 0 画分中に見られる。

工程 (i) 中で述べられた水混和性でないブタノールまたはペンタノールは、好ましくは、1 - ブタノールまたは 1 - ペンタノールである。

下記において、本発明方法が E P 4 3 1 5 3 6 B 1 の比較例 1 および本発明の実施例 1 によりさらに説明され、記述される。

【実施例】

【 0 0 1 5 】

実施例 1 と比較例 1 のための出発溶液

(E P 4 3 1 5 3 6 B 1 の工程 (a) ~ (d) および本発明方法による)

下記実施例において、“ペプタン”という用語は沸点範囲 9 4 ~ 1 0 0 の飽和脂肪族炭化水素と 3 5 重量 % を超える n - ヘプタン部分の混合物を意味する。

乾燥され且つ粉碎されたイチヨウ葉 5 0 0 g が 3 . 7 5 k g の 6 0 重量 % アセトンで 6 0 、 3 0 分抽出された。植物性物質が濾過され、3 . 7 5 k g の 6 0 重量 % アセトンで 6 0 、 3 0 分再度抽出され、そして再度濾過された。かくして得られた 2 つの抽出溶液が一緒にされそして濃縮された (4 3 8 g : 乾燥抽出部分 3 6 . 9 %) 。

得られた濃縮物は 4 0 0 g の水で希釈されそして 1 2 で 1 時間攪拌された。形成された沈殿は濾過されそして 2 4 0 g の硫酸アンモニウムが濾液に添加されそして溶解された。この溶液は、メチルエチルケトン / アセトン 6 / 5 (m m) のそれぞれ 4 0 0 m l で 2 回抽出された。メチルエチルケトン / アセトン相は一緒にされた (8 0 8 g) 。

【 0 0 1 6 】

E P 4 3 1 5 3 6 B 1 による比較例 1

(工程 (e) ~ (j) による)

上記出発溶液の半分 (4 0 4 g) が濃縮された (2 7 . 2 g) ; 乾燥抽出部分 (5 0 %) 。この濃縮物が水 1 0 7 . 8 g で希釈され (乾燥抽出部分 1 0 %) そして水飽和 1 - ブタノール各 6 5 m l で 3 回振とうすることによって抽出された。1 - ブタノール相と一緒にされ、濃縮されそして真空中 5 0 で 1 6 時間乾燥された (6 . 7 2 g) 。

このようにして得られた乾燥抽出物は、2 0 . 2 g のエタノールと 4 0 . 3 g の水の混合物中に溶解された (乾燥抽出物 1 0 %) 。この溶液は、各 2 0 m l のヘプタンで 3 回振とうすることによって抽出され、濃縮されそして 5 0 で 1 6 時間真空中で乾燥された : 6 . 1 1 g (この薬品に対し 2 . 4 %) 。

【 0 0 1 7 】

【表 1】

	測定値	欧州薬局方
フラボノイド	2 3 . 6 2 %	2 2 . 0 ~ 2 7 . 0 %
ビロバライド	5 . 4 8 %	2 . 6 ~ 3 . 2 %
ギンコリド A、B および C	5 . 2 9 %	2 . 8 ~ 3 . 4 %
ギンコール酸	< 5 p p m	最大 5 p p m

10

20

30

40

【 0 0 1 8 】

かくして得られた抽出物は、ピロバライドおよびギンコリド A、B および C の含有量に関して欧州薬局方の要求に合致していない。

【 0 0 1 9 】

本発明による実施例 1

(本発明の工程 (e) ~ (m) による)

上記出発溶液のもう一方の半分 (4 0 4 g) が濃縮された (2 0 . 5 g : 乾燥抽出部分 6 8 . 2 %)。この濃縮物の 1 0 . 7 5 g が 8 . 1 g の水と 5 . 6 g のメチルエチルケトンを用いて乾燥抽出物部分 3 0 % とメチルエチルケトン含有割合 2 3 重量 % に調製され、そして各 1 8 . 3 g のメチルエチルケトン / ヘプタン 8 / 2 (m / m) で 2 回振とうすることによって抽出された。

この水 - メチルエチルケトン相は出発溶液の残余の濃縮物 (9 . 7 5 g) と一緒にされた。この溶液は 2 4 . 1 7 g に濃縮され、1 1 5 . 5 g の水で 1 0 % の乾燥抽出物部分に調節されそして各 6 5 m l の水で飽和された 1 - ブタノールで 3 回振とうすることによって抽出された。これらの 1 - ブタノール相は一緒にされ、濃縮されそして 5 0 で 1 6 時間真空中で乾燥された (5 . 9 3 g)。

このようにして得られた乾燥抽出物は 1 7 . 8 g のエタノールと 3 5 . 6 g の水の混合物中に溶解された (乾燥抽出部分 1 0 %)。この溶液は各 2 0 m l のヘプタンで 3 回振とうすることによって抽出され、濃縮されそして 5 0 で 1 6 時間真空中で乾燥された : 5 . 2 9 g (この薬品に対し 2 . 1 %)。

【 0 0 2 0 】

【 表 2 】

	測定値	欧州薬局方
フラボノイド	2 5 . 9 5 %	2 2 . 0 ~ 2 7 . 0 %
ピロバライド	3 . 0 1 %	2 . 6 ~ 3 . 2 %
ギンコリド A、B および C	3 . 0 6 %	2 . 8 ~ 3 . 4 %
ギンコール酸	< 5 p p m	最大 5 p p m

【 0 0 2 1 】

かくして得られた抽出物は、全ての含有量、特にピロバライドおよびギンコリド A、B および C の含有量に関して欧州薬局方の要求を必要としている。

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成 27 年 6 月 12 日 (2015 . 6 . 12)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

フラボングリコシドとして計算して、2 2 . 0 重量 % ~ 2 7 . 0 重量 % のフラボノイド含量、2 . 6 重量 % ~ 3 . 2 重量 % のピロバライド、2 . 8 重量 % ~ 3 . 4 重量 % のギンコリド A、B および C ならびに 5 p p m を超えないギンコール酸の含量を有するイチョウ葉の乾燥抽出物を製造するための方法であって、下記工程 :

(a) 水含有アセトン、水含有炭素原子 1 ~ 3 のアルカノールまたは無水メタノールで、約 4 0 ~ 1 0 0 の温度で、新鮮なあるいは乾燥した生のイチョウ葉を抽出して粗抽出溶液を得、

10

20

30

(b) 工程(a)の粗抽出溶液からアセトンまたは炭素原子1～3アルカノールの大部分の量を蒸留により分離して10重量%を超えない含量とし、ここで工程(a)で無水メタノールが用いられる場合には、最後の蒸留工程で水が添加されて濃縮された水溶液を得る、

(c) 工程(b)の濃縮水溶液を固形含有量5～25重量%まで水で希釈し、25より低い温度に冷却し、沈殿が形成されるまで冷却を維持しそして形成された沈殿を分離して再度水溶液を得る、

(d) 工程(c)の得られた水溶液に硫酸アンモニウムを添加しそして硫酸アンモニウムを含む生成溶液をメチルエチルケトンまたはメチルエチルケトンとアセトンの混合物で抽出し、水相をメチルエチルケトンもしくはメチルエチルケトン-アセトン相から分離してメチルエチルケトンもしくはメチルエチルケトン-アセトン相を得る、

(e) 工程(d)のメチルエチルケトンもしくはメチルエチルケトン-アセトン相を40～80重量%の乾燥抽出部分まで濃縮して濃縮物を得る、

(f) 工程(e)の濃縮物の10～60重量%の部分を水とメチルエチルケトンを用いて60重量%を超えない乾燥抽出部分と30重量%を超えないメチルエチルケトン含量に調整して調整抽出溶液を得そして得られた調整抽出液を、メチルエチルケトンと60～100の沸点の脂肪族溶媒との7/3～9/1(m/m)の比の混合物で抽出して水-メチルエチルケトン相とメチルエチルケトン-脂肪族溶媒相を得る、

(g) 工程(e)の濃縮物の90～40重量%の残余部分を工程(f)の水-メチルエチルケトン相または工程(f)のメチルエチルケトン-脂肪族溶媒相と一緒にして溶液を得る、

(h) 工程(g)の溶液を固形分含量50～70重量%に濃縮しそして得られた濃縮物を、50重量%を超えない固形分含量まで水で希釈して溶液を得る、

(i) 工程(h)で得られた溶液を水と混和しないブタノールまたはペンタノールを用いて多段抽出してブタノール相またはペンタノール相を得る、

(j) 工程(i)のブタノールもしくはペンタノール相を少なくとも50重量%の固形分含量まで濃縮して濃縮物を得る、

(k) 工程(j)で得られた濃縮物を、必要により、水もしくは60重量%を超えない水性エタノール中の、5～20重量%乾燥抽出物を有する溶液が得られるような量の水とエタノールを添加することにより希釈し、

(l) 工程(k)の水溶液または水性エタノール溶液を、沸点60～100の脂肪族溶媒を用いて抽出し、脂肪族溶媒相から水相を分離して水相を得る、

(m) 工程(l)で得られた水相を、減圧下60～80を超えない温度で濃縮して5重量%未満の水含量を有する乾燥抽出物を得る、
からなる上記方法。

【請求項2】

工程(a)における抽出溶媒として、アセトン含有割合が約50～70重量%の水含有アセトンが用いられる請求項1に記載の方法。

【請求項3】

工程(a)における抽出溶媒として、アセトン含有割合が約60重量%である水含有アセトンが用いられる請求項2に記載の方法。

【請求項4】

工程(a)における抽出溶媒として、メタノール、エタノール、1-プロパノールおよび2-プロパノールから選ばれるアルカノールの含有割合が約50重量%～70重量%である水含有アルカノールが用いられる請求項1に記載の方法。

【請求項5】

工程(a)における抽出溶媒として、エタノール含有割合が約60重量%である水含有エタノールが用いられる請求項4に記載の方法。

【請求項6】

工程(c)において、希釈された水溶液が12よりも低い温度に冷却される請求項1～

5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

工程 (d) において、工程 (c) の水溶液について少なくとも 30 重量 % の硫酸アンモニウムが添加される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

工程 (d) において、それは 7 / 3 ~ 3 / 4 (m / m) の比率のメチルエチルケトンとアセトンの混合物で抽出される請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

工程 (i) において、それは 1 - ブタノールで抽出される請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

工程 (1) において、それはヘプタンで抽出される、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

ヘプタンが n - ヘプタンまたは n - ヘプタンが 35 重量 % を超える部分を占めるヘプタン異性体の混合物である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

下記付加工程：

(n) 工程 (k) の水相からあるいは工程 (m) の乾燥抽出物から、エタノール含有率 40 重量 % ~ 60 重量 % の水性エタノール性イチョウ抽出溶液を調製し、

(o) 工程 (n) の水性エタノール性イチョウ抽出溶液をスルホン酸基が結合されているポリスチレン樹脂である強酸性イオン交換体に適用して残存する 4' - O - メチルピリドキシンを該イオン交換体で除去しそして水性エタノールを用いて溶出して 4' - O - メチルピリドキシンを含まない抽出液を溶離液として得、

(p) 工程 (o) の溶離液を減圧下で濃縮しそして 60 ~ 80 の温度で乾燥して水分含有率が 5 重量 % 未満の乾燥抽出物を得る、
をさらに有する請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/050401

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K36/16
ADD.

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)

A61K A61P

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)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, FSTA, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 39 40 092 A1 (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO [DE]) 6 June 1991 (1991-06-06) the whole document -----	1-12
Y	EP 1 868 625 A1 (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO [DE]) 26 December 2007 (2007-12-26) the whole document -----	1-12
Y	EP 1 868 568 A1 (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO [DE]) 26 December 2007 (2007-12-26) claims 1,8 -----	1-12
Y	WO 2012/146592 A1 (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO [DE]; HERRMANN JOACHIM [DE]; JECHLITSCHKA SV) 1 November 2012 (2012-11-01) claims 6,8 ----- -/-	1-12

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 February 2015

Date of mailing of the international search report

03/03/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Thalmair, Michaela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/050401

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DENG F ET AL: "Development and validation of a gas chromatographic-mass spectrometric method for simultaneous identification and quantification of marker compounds including bilobalide, ginkgolides and flavonoids in Ginkgo biloba L. extract and pharmaceutical preparations", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A 20030131 NL, vol. 986, no. 1, 31 January 2003 (2003-01-31), pages 121-127, XP4401771, ISSN: 0021-9673 the whole document -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/050401

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3940092	A1	06-06-1991	AT 125156 T 15-08-1995
			BR 1100103 A 02-04-2002
			CA 2031386 A1 05-06-1991
			DE 431536 T1 19-12-1991
			DE 3940092 A1 06-06-1991
			DE 69021019 D1 24-08-1995
			DE 69021019 T2 21-12-1995
			DK 0431536 T3 04-09-1995
			EP 0431536 A1 12-06-1991
			ES 2024399 T3 16-09-1995
			GR 3017482 T3 31-12-1995
			GR 91300123 T1 20-03-1992
			JP H0725687 B2 22-03-1995
			JP H03279332 A 10-12-1991
			KR 185575 B1 01-05-1999
			US 5322688 A 21-06-1994
EP 1868625	A1	26-12-2007	AR 054270 A1 13-06-2007
			AT 401903 T 15-08-2008
			AU 2006243378 A1 09-11-2006
			BR P10611093 A2 10-08-2010
			CA 2606843 A1 09-11-2006
			CN 101175505 A 07-05-2008
			CN 104189025 A 10-12-2014
			DE 102005061948 A1 16-11-2006
			DK 1868625 T3 10-11-2008
			DO P2006000091 A 31-01-2007
			EP 1868625 A1 26-12-2007
			ES 2310408 T3 01-01-2009
			JO 2523 B 17-03-2010
			JP 4304230 B2 29-07-2009
			JP 2008540354 A 20-11-2008
			JP 2009173663 A 06-08-2009
			KR 20070112271 A 22-11-2007
			MY 143650 A 30-06-2011
			NZ 563818 A 27-11-2009
			PE 12962006 A1 06-01-2007
			PT 1868625 E 22-09-2008
			RU 2367459 C2 20-09-2009
			SI 1868625 T1 31-12-2008
			TW I376230 B 11-11-2012
			UA 84519 C2 27-10-2008
			US 2006251746 A1 09-11-2006
			US 2008286391 A1 20-11-2008
			WO 2006117169 A1 09-11-2006
EP 1868568	A1	26-12-2007	AT 409488 T 15-10-2008
			AU 2006243380 A1 09-11-2006
			BR P10609298 A2 23-03-2010
			CA 2606841 A1 09-11-2006
			CN 101175506 A 07-05-2008
			EP 1868568 A1 26-12-2007
			JP 4303778 B2 29-07-2009
			JP 2008540355 A 20-11-2008
			KR 20070112272 A 22-11-2007
			NZ 563817 A 28-05-2010
			RU 2356563 C1 27-05-2009
			UA 84518 C2 27-10-2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/050401

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2006251745 A1	09-11-2006
		WO 2006117171 A1	09-11-2006

WO 2012146592 A1	01-11-2012	AR 086062 A1	13-11-2013
		CN 103429230 A	04-12-2013
		CO 6791614 A2	14-11-2013
		EP 2701688 A1	05-03-2014
		KR 20140018913 A	13-02-2014
		WO 2012146592 A1	01-11-2012

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/050401

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K36/16
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, FSTA, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 39 40 092 A1 (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO [DE]) 6. Juni 1991 (1991-06-06) das ganze Dokument -----	1-12
Y	EP 1 868 625 A1 (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO [DE]) 26. Dezember 2007 (2007-12-26) das ganze Dokument -----	1-12
Y	EP 1 868 568 A1 (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO [DE]) 26. Dezember 2007 (2007-12-26) Ansprüche 1,8 -----	1-12
Y	WO 2012/146592 A1 (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO [DE]; HERRMANN JOACHIM [DE]; JECHLITSCHKA SV) 1. November 2012 (2012-11-01) Ansprüche 6,8 ----- -/-	1-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Februar 2015

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03/03/2015

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Thalmair, Michaela

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/050401

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DENG F ET AL: "Development and validation of a gas chromatographic-mass spectrometric method for simultaneous identification and quantification of marker compounds including bilobalide, ginkgolides and flavonoids in Ginkgo biloba L. extract and pharmaceutical preparations", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A 20030131 NL, Bd. 986, Nr. 1, 31. Januar 2003 (2003-01-31), Seiten 121-127, XP4401771, ISSN: 0021-9673 das ganze Dokument -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/050401

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3940092	A1	06-06-1991	AT 125156 T 15-08-1995
		BR 1100103 A 02-04-2002	
		CA 2031386 A1 05-06-1991	
		DE 431536 T1 19-12-1991	
		DE 3940092 A1 06-06-1991	
		DE 69021019 D1 24-08-1995	
		DE 69021019 T2 21-12-1995	
		DK 0431536 T3 04-09-1995	
		EP 0431536 A1 12-06-1991	
		ES 2024399 T3 16-09-1995	
		GR 3017482 T3 31-12-1995	
		GR 91300123 T1 20-03-1992	
		JP H0725687 B2 22-03-1995	
		JP H03279332 A 10-12-1991	
		KR 185575 B1 01-05-1999	
		US 5322688 A 21-06-1994	
EP 1868625	A1	26-12-2007	AR 054270 A1 13-06-2007
		AT 401903 T 15-08-2008	
		AU 2006243378 A1 09-11-2006	
		BR P10611093 A2 10-08-2010	
		CA 2606843 A1 09-11-2006	
		CN 101175505 A 07-05-2008	
		CN 104189025 A 10-12-2014	
		DE 102005061948 A1 16-11-2006	
		DK 1868625 T3 10-11-2008	
		DO P2006000091 A 31-01-2007	
		EP 1868625 A1 26-12-2007	
		ES 2310408 T3 01-01-2009	
		JO 2523 B 17-03-2010	
		JP 4304230 B2 29-07-2009	
		JP 2008540354 A 20-11-2008	
		JP 2009173663 A 06-08-2009	
		KR 20070112271 A 22-11-2007	
		MY 143650 A 30-06-2011	
		NZ 563818 A 27-11-2009	
		PE 12962006 A1 06-01-2007	
		PT 1868625 E 22-09-2008	
		RU 2367459 C2 20-09-2009	
		SI 1868625 T1 31-12-2008	
		TW I376230 B 11-11-2012	
		UA 84519 C2 27-10-2008	
		US 2006251746 A1 09-11-2006	
		US 2008286391 A1 20-11-2008	
		WO 2006117169 A1 09-11-2006	
EP 1868568	A1	26-12-2007	AT 409488 T 15-10-2008
		AU 2006243380 A1 09-11-2006	
		BR P10609298 A2 23-03-2010	
		CA 2606841 A1 09-11-2006	
		CN 101175506 A 07-05-2008	
		EP 1868568 A1 26-12-2007	
		JP 4303778 B2 29-07-2009	
		JP 2008540355 A 20-11-2008	
		KR 20070112272 A 22-11-2007	
		NZ 563817 A 28-05-2010	
		RU 2356563 C1 27-05-2009	
		UA 84518 C2 27-10-2008	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/050401

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
		US 2006251745 A1	09-11-2006
		WO 2006117171 A1	09-11-2006

WO 2012146592 A1	01-11-2012	AR 086062 A1	13-11-2013
		CN 103429230 A	04-12-2013
		CO 6791614 A2	14-11-2013
		EP 2701688 A1	05-03-2014
		KR 20140018913 A	13-02-2014
		WO 2012146592 A1	01-11-2012

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ステッフエン・ラインハルド

ドイツ国 7 6 2 2 7 カールスルーエ、ヴィルマー - シュワーベ - シュトラッセ 4、ドクター
・ヴィルマー シュワーベ ゲーエムベーハー ウント ツェーオー・カーゲー内

(72)発明者 ヘルマン・ハウエル

ドイツ国 7 6 2 2 8 カールスルーエ、トロリンゲルシュトラッセ 7

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA05 EA11 MA03 NA07 ZA15 ZA36

4C088 AB02 AC05 BA09 BA10 CA06 CA08 CA11 CA19 NA07 ZA15

ZA36