

(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2007-516991
(P2007-516991A)**

(43) 公表日 平成19年6月28日(2007.6.28)

(51) Int.C1.	F 1		テーマコード (参考)
A61K 36/18 (2006.01)	A 61 K 35/78	C	4 C 076
A61P 9/00 (2006.01)	A 61 P 9/00		4 C 084
A61P 9/14 (2006.01)	A 61 P 9/14		4 C 086
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00		4 C 088
A61K 36/00 (2006.01)	A 61 K 35/78	X	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-546016 (P2006-546016)	(71) 出願人 503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム ビンガー シュトラーセ 173
(86) (22) 出願日 平成16年12月18日 (2004.12.18)	(74) 代理人 100082005 弁理士 熊倉 賴男
(85) 翻訳文提出日 平成18年6月28日 (2006.6.28)	(74) 代理人 100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 國際出願番号 PCT/EP2004/014456	(74) 代理人 100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 國際公開番号 WO2005/063268	(74) 代理人 100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 國際公開日 平成17年7月14日 (2005.7.14)	
(31) 優先権主張番号 03029894.7	
(32) 優先日 平成15年12月29日 (2003.12.29)	
(33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】慢性静脈不全の治療のための赤ブドウの葉の水性抽出物及び血液循环改善剤を含む組成物

(57) 【要約】

本発明は、脚の軽度から中度の慢性静脈不全に関連する不快を予防又は軽減するための、有効量の赤ブドウの葉の水性抽出物(1)及び血液循环改善剤(2)を含む新規組成物に関する。本発明の組成物はさらに、医薬的又は食事療法的に許容される添加剤も含み得る。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

赤ブドウの葉の水性抽出物(1)及び血液循環改善剤(2)を薬理学的活性物質として含む、脚の軽度から中度の慢性静脈不全(CVI)の予防及び/又は軽減のための、組成物。

【請求項 2】

少なくとも4%の全ポリフェノール及び少なくとも0.2%のアントシアニンを含む乾燥した赤ブドウの葉から精製水を用いる抽出によって得られる赤ブドウの葉の水性抽出物(1)を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項 3】

50~1000mg、好ましくは64~800mg、特に約360mg又は450mgの赤ブドウの葉の乾燥した水性抽出物(1)を含む、請求項1又は2記載の組成物。 10

【請求項 4】

前記赤ブドウの葉の乾燥した水性抽出物(1)において、0.625~25質量%、好ましくは2.5~10質量%のフラボノイドを含む、請求項1~3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5】

赤ブドウの葉の乾燥した水性抽出物(1)及び賦形剤を含む、請求項1~4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6】

70~90質量%、好ましくは75~85質量%の赤ブドウの葉の乾燥した抽出物(1)、及び10~30質量%、好ましくは10~20質量%の賦形剤を含む、請求項1~5のいずれか1項に記載の組成物。 20

【請求項 7】

2~5質量%の二酸化ケイ素、及び10~20質量%のグルコースシロップを含む、請求項1~6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記血液循環改善剤(2)が、ニコチン酸及びその誘導体、ビタミンE、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンC、ビタミンP、ユビデカレノン、血液循環改善作用を有する生薬及び草本又はそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1~7のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 9】

0.001~8000mgの1種以上の血液循環改善剤(2)を含む、請求項1~8のいずれか1項に記載の組成物。 30

【請求項 10】

赤ブドウの葉の乾燥した水性抽出物(1)と血液循環改善剤(2)との質量比が、1:1000~1000:1である、請求項1~9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 11】

腸管外的、好ましくは経口的な投与に好適である、請求項1~10のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 12】

脚の軽度から中度の慢性静脈不全(CVI)の予防及び/又は軽減のための医薬製品又は健康食品の調製のための、請求項1~11のいずれか1項に記載の組成物の使用。 40

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、脚の軽度から中度の慢性静脈不全を予防又は軽減するための、有効量の赤ブドウの葉の水性抽出物及び血液循環改善剤を含む組成物に関する。本発明の組成物はさらに、許容される医薬的又は食事療法的添加剤も含む。さらに、本発明の組成物は、脚の静脈流の障害による、倦怠感(だるさ)、重い脚、疲労した脚、緊張した感覚、及びふくらはぎ及びくるぶしの腫れに関連する痛みなどの自覚症状を軽減又は予防する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

現在、世界中で数百万の人々が、脚の軽度から中度の慢性静脈不全に苦しんでいる。この共通の状態は、脚から心臓へ血液を戻す際の不適切な静脈循環を特徴とする。適切な静脈還流の欠如は静脈うっ滞となり、且つ静脈循環内の圧力を増加させ、浮腫の発生及び組織の水分維持を促進する。慢性静脈不全（CVI）は、持続的に不適切な静脈還流によって引き起こされる機能的障害であり、浮腫、皮膚の変化、及び疲労、重い脚、痛み又は刺痛感などの自覚症状によって臨床的に特徴付けられ、これらは典型的に直立に立つこと及び高い大気温度によって増幅される。この機能障害は、患者の全体的な健康及び生活の質に著しい悪影響を及ぼす主要な苦痛源となり得る。

【 0 0 0 3 】

初期段階（グレードⅠ）は、環状静脈拡張傍足底筋、筋膜下鬱血及び浮腫を特徴とし、グレードⅡ CVIは、軽度の皮膚の変化、湿疹及び脂肪性皮膚硬化と関連する。治療しない場合、グレードⅠ及びⅡは、しばしば再発性静脈脚潰瘍（グレードⅢ）を特徴とする進んだ段階に進行する。比較的軽度な初期でさえ、それらの症状によって引き起こされるストレス、及びその後の合併症の危険性は、CVIの初期段階に開始されるべき適切な支持的且つ予防的な処置を必要とする。

一部の患者は、初期段階においてさえ、外科治療（硬化療法及び静脈瘤外科治療）を必要とし得るが、さらなる理学療法を伴う又は伴わない加圧ストッキングの使用が最も一般的な治療アプローチである。加圧の効果は単に機械的であり、すなわち、このアプローチは、関連する生物学的機能障害（特に毛細血管の脆弱性）に影響を及ぼさない又はそれを矯正しない。さらに、加圧ストッキングによる治療は、特に夏における加圧ストッキングの美容的关心及び全体的な不便さのため、しばしばコンプライアンスに欠ける。従って、効果的であり、優れた耐久性があり、及びさらに便利な別のアプローチが緊急に必要とされている。

【 0 0 0 4 】

赤ブドウの葉のこの抽出物は、フラボン（フラボノール）-グリコシド、-グルクロニド及びフラボノイドと、ケルセチン-3-O-ベータ-D-グルクロニド及びイソケルシトリン（ケルシトリン-3-O-ベータ-グルコシド）をその主要な活性成分として含む。それらの薬理学的作用範囲はまだ完全には明らかにされていないが、生体外での研究は、それらが抗酸化性及び抗炎症性特性を有し、且つそれらが場合によって毛細血管透過性を減少させることにより、血小板凝集及びヒアルロニダーゼを阻害し、浮腫を減少させることを示している。前臨床的生体内実験は、抗炎症性及び毛細血管壁肥厚効果を証明した。

赤ブドウの葉の水性抽出物を含む食事療法的サプリメントが、WO 01/28363において、脚の軽度から中度の慢性静脈不全に関する不快を予防及び減少させると開示されている。しかし、WO 01/28363には、赤ブドウの葉の水性抽出物及び血液循環改善剤などの他の活性成分を含む組成物に対するヒントは与えられていない。

【 発明の開示 】**【 0 0 0 5 】**

驚くべきことに、赤ブドウの葉の水性抽出物の薬理学的活性の指標である浮腫における抗炎症性作用及び阻害作用の増強が、血液循環改善剤と赤ブドウの葉の水性抽出物との組み合わせをそれ自体の作用と比較することによって見出されている。さらに、軽度の血液循環改善剤で構成すると安全な組成物となり、その効力は増強されて軽度から中度の脚の慢性静脈不全に関する不快を最小限の副作用で又は副作用を起こさずに予防及び軽減する。血液循環改善剤及び赤ブドウの葉の水性抽出物を含む新規組成物が、脚の軽度から中度の慢性静脈不全のための予防又は緩和の効力を増強する。

従って、本発明は、薬理学的活性物質として有効量の赤ブドウの葉の水性抽出物及び血液循環改善剤を含む新規組成物に関し、それらの効力は増強されて脚の軽度から中度の慢性静脈不全を予防及び緩和する。

【 0 0 0 6 】**〔 発明の目的 〕**

10

20

30

40

50

本発明の主要な目的は、脚の軽度から中度の慢性静脈不全に関連する不快を予防及び軽減するための、さらに有効な内用組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、草本成分及び血液循環改善剤を含むさらに有効な内用組成物を提供することである。草本成分は、脚の軽度から中度の慢性静脈不全に関連する不快を予防及び/又は軽減するための、該成分の草本有効性を保つ管理方法によって製造される。

本発明の別の目的は、脚の軽度から中度の慢性静脈不全に関連する不快を予防及び/又は軽減する内用消費の安全性のために、最小限の副作用を有するか又は副作用の無い草本成分及び血液循環改善剤を含むさらに有効な内用組成物を提供することである。

本発明の他の目的は、脚の軽度から中度の慢性静脈不全に関連する不快を予防及び/又は軽減するための、さらに有効な内用医薬組成物及び食品を提供することである。 10

【0007】

[発明の詳細な説明]

本発明は、有効量の赤ブドウの葉の水性抽出物及び血液循環改善剤を含む、脚の軽度から中度の慢性静脈不全に関連する不快を予防又は軽減するための内用組成物に関する。

本発明の内用組成物は、赤ブドウの葉 (*folia vitis viniferae*) の水性抽出物 (*Extractum vitis viniferae e folium spissum et siccum*) 由来の草本成分からなる。

該内用組成物の主要な活性成分は、赤ブドウの葉 (*foliae vitis viniferae L.*) の水性抽出物である。

本発明における“赤ブドウの葉の水性抽出物”という用語は、該成分の草本効果を保つ管理方法によって製造される赤ブドウの葉の水性又は固体水性抽出物を意味する。本発明における“赤ブドウの葉の乾燥した抽出物”という用語は、赤ブドウの葉の上記水性抽出物の乾燥した純粋な抽出物を意味する。本発明における“赤ブドウの葉の抽出物”という用語は、1~10(質量/質量)%(%として記載)の二酸化ケイ素及び5~25%のグルコースシロップ(乾燥物質として)を、70~90%の赤ブドウの葉の上記乾燥抽出物(固体純粋抽出物)に加えた固体抽出物を意味する。 20

【0008】

本発明における赤ブドウの葉の水性抽出物のための、出発物質としての赤ブドウの葉は“染料”としても知られており、黒みがかった青色の果皮及び赤色の果肉を有するヴィティス・ヴィニフェラ LINNEの葉である。赤ブドウの葉の各ポリフェノール化合物の濃度及びその組成は、周囲の種々な生態生理学的要因によって影響される。少なくとも4%の全ポリフェノール及び0.2%のアントシアൻを含む乾燥した赤ブドウの葉が、本発明における出発物質として用いられるのが好ましい。そのような特徴の赤ブドウの葉は、フラボノイドの含有量が最適になった時点、すなわち、ブドウの収穫時近くに収穫される。さらに、長さが15cmよりも短く且つ幅が12cmよりも短い赤ブドウの葉が好ましい。葉は注意深く乾燥され粉碎される。抽出のために、葉を好ましくは5~10mmの断片に切り分ける。フラボノイドの高い含有率を達成するために、抽出は精製水を用いて、高温、好ましくは60~80の温度、少なくとも6~10時間行う。好ましい方法は、完全濾過である。この抽出方法で得られるいわゆる流体抽出物を、液体投与形態の調製に直接用いてよい。さらに濃縮された抽出物を得るためにには、少なくとも一部の溶媒を好ましくは好適なエバボレーターの使用によって除去する。 30

濃い抽出物は、加熱圧縮条件下、好ましくは120~150で1~30秒、さらに好ましくは140~145で2~5秒滅菌される。この工程で得られた濃い抽出物を、液体投与形態の製造に再び直接用いてよい。

固体投与形態の調製のためには、濃い抽出物を、例えば真空乾燥オーブン又は真空乾燥コンベヤーの使用によって乾燥する。キャリア又は賦形剤を乾燥中に加え、さらなる抽出工程を容易にしてもよい。

【0009】

赤ブドウの葉の抽出物において、10~30%のキャリア又は賦形剤、及び70~90%の赤ブドウの葉の乾燥した抽出物(純粋な抽出物として)の割合が好ましい。該キャリア又は賦形

10

20

30

40

50

剤は、二酸化ケイ素、マルトデキストリン、グルコースシロップ、セルロースなどの中から1又は2種以上を例示する。二酸化ケイ素及びグルコースシロップが、好ましくは本発明に用いられる。赤ブドウの葉の抽出物において、1~10%の二酸化ケイ素、5~25%のグルコースシロップ(乾燥して)及び70~90%の赤ブドウの葉の乾燥した抽出物(純粋な抽出物として)の割合が好ましい。赤ブドウの葉の抽出物において、二酸化ケイ素2~5%、グルコースシロップ(乾燥して)10~20%及び赤ブドウの葉の乾燥した抽出物(純粋な抽出物として)75~85%の割合が最も好ましい。

【0010】

赤ブドウの葉の水性抽出物の純粋な抽出物転化によって本発明に用いられる赤ブドウの葉の水性抽出物は、好ましくは0.625~25%、さらに好ましくは1.25~12.5%、特に2.5~10%の全フラボノイド(ケルセチン-3-O-ベータ-D-グルクロニド)を含む。赤ブドウの葉の抽出物(例えば赤ブドウの葉の乾燥した抽出物(純粋な抽出物)80%の場合)におけるこの全フラボノイド(ケルセチン-3-O-ベータ-D-グルクロニド)含有率は、好ましくは0.5~20%、さらに好ましくは1~10%、特に2~8%である。

脚の軽度から中度の慢性静脈不全の不快を予防及び/又は軽減するための、赤ブドウの葉の乾燥した抽出物(純粋な抽出物)の当量における成人のための赤ブドウの葉の水性抽出物の一日量は、通常は64~800mg、好ましくは240~640mg、さらに好ましくは280~600mg及びよりさらに好ましくは360mgである。赤ブドウの葉の抽出物の当量における、成人のための赤ブドウの葉の水性抽出物の一日量は、通常は80~1000mg、好ましくは300~800mg、さらに好ましくは350~750mg及びよりさらに好ましくは450mgである。

【0011】

本発明の組成物は、上記の赤ブドウの葉の水性抽出物に加え、第二の活性成分として血液循環改善剤を含む。

本発明に用いられる血液循環改善剤は、該剤が血液循環改善作用を含む場合に限定且つ決定しないが、該剤が有害事象を最小にするか又は有さない安全性のために、長年非处方薬及び健康食品分野に用いられている軽度の効果を有する血液循環改善剤が好ましい。さらに、血液循環改善剤のタイプ及び用量は、この内用組成物が医薬製品又は食品であるかに依存して変化する。

該血液循環改善剤の例は、ニコチン酸及びその誘導体、ビタミンE、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンC、ビタミンP、ユビデカレノン(コエンザイムQ10)、血液循環改善作用を有する生薬及び草本などである。これらの血液循環改善剤は、1種又は2種以上を混合して用いることができる。

さらに詳細には、ニコチン酸及びその誘導体が、ニコチン酸、ニコチニアミド、ヘプロニケート、イノシトールヘキサニコチネートなどを含む。

【0012】

ビタミンE群は、トコフェロール、トコフェロールアセテート、トコフェロールスクシネット、トコフェロールカルシウムスクシネット、トコトリエノールなどを含む。

ビタミンB₁群は、チアミンヒドロクロライド、チアミンニトレート、ビスチアミンニトレート、チアミンジスルフィド、ジセチアミンヒドロクロライド、フルスルチアミンヒドロクロライド、オクトチアミン、ビスイブチアミン、ビスベンチアミン、フルスルチアミン、プロスルチアミン、ベンフォチアミンなどを含む。

ビタミンB₂群は、リボフラビン、リボフラビンブチレート、リボフラビンナトリウムホスフェート、フラビニアデニンジヌクレオチドなどを含む。

ビタミンB₆群は、ピリドキシンヒドロクロライド、ピリドキサルホスフェートなどを含む。

ビタミンB₁₂群は、シアノコバラミン、ヒドロキソコバラミン、ヒドロキソコバラミンヒドロクロライド、ヒドロキソコバラミンアセテート、メコバラミンなどを含む。

ビタミンC群は、アスコルビン酸、カルシウムアスコルベート、ナトリウムアスコルベートなどを含む。

ビタミンP群は、ヘスペリジン、ルチン、グリコシルヘスペリジン、グリコシルルチン

10

20

30

40

50

などを含む。

【0013】

血液循環改善作用を有する生薬及び草本の群は、人参 (*Ginseng radix*)、オリーブの葉 (*Oliva folium*)、ホーソーンの液果 (*Crataegus spp.*)、ホーソーンの葉及び花 (*Crataegus spp.*)、マテの葉 (*Mate folium*)、マザーワートハーブ (*Leonuri cardiaca h erba*)、マンサクの葉 (*Hamamelidis folium*)、イチョウ生物相の葉 (*Ginkgo folium*)、カラスムギハーブ (*Avenae stramentum*)、ニンニク (*Allii sativi bulbus*)などを含む。血液循環改善作用を有する生薬及び草本は、乾燥粉末、抽出物、流エキス剤などで用いることができる。

【0014】

セイヨウトチノキ種の抽出成分であるエスクリン又は7-ヒドロキシ-6-クマリニル-グリコシドは、血液循環改善作用を示すとは考えられないが、血管を保護する。

従って、エスクリンは血液循環改善剤の群から除外されると定義される。

本発明の組成物に用いられる血液循環改善剤の量は、血液循環改善剤のタイプに依存し、また本発明の組成物が医薬製品又は食品であるかに依存して異なる。しかし、成人のための一日量は0.0001~8000mgである。

さらに具体的には、成人のためのニコチン酸及びニコチニアミドの一日組み合わせ用量は、通常3~400mg、好ましくは6~200mg、さらに好ましくは12~60mgである。

【0015】

成人のためのヘプロニケートの一日組み合わせ用量は、通常2.5~600mg、好ましくは5~450mg、さらに好ましくは10~300mgである。

成人のためのイノシトールヘキサニコチネートの一日組み合わせ用量は、通常10~1800mg、好ましくは100~1200mg、さらに好ましくは60~600mgである。

成人のためのビタミンEの一日組み合わせ用量は、通常2.5~1000mg、好ましくは5~600mg、さらに好ましくは10~300mgである。

成人のためのビタミンB₁の一日組み合わせ用量は、通常0.1~400mg、好ましくは0.5~200mg、さらに好ましくは1~100mgである。

成人のためのビタミンB₂の一日組み合わせ用量は、通常0.5~180mg、好ましくは1~90mg、さらに好ましくは2~45mgである。

成人のためのビタミンB₆の一日組み合わせ用量は、通常1~400mg、好ましくは2.5~200mg、さらに好ましくは5~100mgである。

成人のためのビタミンB₁₂の一日組み合わせ用量は、通常0.0001~6mg、好ましくは0.0005~3mg、さらに好ましくは0.001~1.5mgである。

成人のためのビタミンCの一日組み合わせ用量は、通常10~5000mg、好ましくは25~3000mg、さらに好ましくは50~2000mgである。

成人のためのビタミンPの一日組み合わせ用量は、通常1~800mg、好ましくは2.5~400mg、さらに好ましくは5~200mgである。

成人のためのユビデカレノン(コエンザイムQ10)の一日組み合わせ用量は、通常1~120mg、好ましくは1.5~60mg、さらに好ましくは3~30mgである。

成人のための血液循環改善作用を有する生薬及び草本の一日組み合わせ用量は、通常1~8000mg、好ましくは5~7000mg、さらに好ましくは10~6000mgである。

【0016】

本発明の組成物は、腸管外的に、好ましくは分割した用量で経口的に投与され、最も好ましくは朝、特に朝食前に一日一回投与され得る。活性成分の用量調節は、年齢、体重、及び顕在性症状を反映し得る。上記の活性成分に加え、本発明の内用組成物は他の活性成分も含み得る。

【0017】

本発明に記載されている経口投与形態は、種々のタイプの経口形態、例えば錠剤、顆粒、細粒、粉末、カプセル、キャップレツツ、ソフトカプセル、ピル、経口溶剤、シロップ、ドライシロップ、咀嚼錠剤、トローチ、発泡錠剤、ドロップ、懸濁剤、経口速分散性錠剤

10

20

30

40

50

などで用いることができる。これらの製剤はいずれも、標準の方法を用いて調製してよく、上記成分に加え、必要に応じて一般的に使用される任意の賦形剤をこれらの製剤の調製に用いてもよい。さらに、製剤をマイクロカプセル、ナノカプセル、微小球、ナノ小球などの微粒子に形成し、上記の製剤に含んだ。

例えば、活性成分、すなわち赤ブドウの葉の水性抽出物及び血液循環改善剤を、種々のタイプの薬剤形態、例えば分割顆粒、多層顆粒、多層錠剤又は乾式被覆錠剤、分割顆粒の錠剤、マイクロカプセルなどにすることができる。糖衣錠剤、フィルム被覆錠剤、被覆顆粒などの被覆製剤を、咀嚼錠剤、経口速分散性錠剤、基質錠剤、基質顆粒、発泡錠剤、粉剤、固体溶剤などと同様に用いることができる。これらの方法は組み合わせることもできる。さらに、安定性、放出性、持続性、崩壊性、溶解性、風味の潜伏性、用量の改善などの本発明の内用組成物の特性は、当技術分野で周知の添加剤を加えることによって調節することができる。10

【0018】

本発明に記載されているこれらの経口投与形態は、標準の方法を用い、一般的に有用な医薬添加剤及び食品添加剤、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、被覆剤、糖衣剤、可塑剤、消泡剤、光沢剤、発泡剤、静電防止剤、乾燥剤、界面活性剤、可溶化剤、緩衝化剤、溶解剤、溶解補助剤、溶媒、希釈剤、安定化剤、乳化剤、懸濁液、懸濁化剤、分散剤、等張化剤、吸着剤、還元剤、抗酸化剤、湿潤剤、湿潤条件剤、充填剤、增量剤、接着剤、粘性剤、柔軟剤、pH調整剤、防腐剤、保存剤、甘味剤、矯正剤、冷却剤、調味剤、香料、芳香剤、及び着色剤を、活性化合物に加えることによって調製してもよい。該添加剤の例は、日本医薬賦形剤辞典2000（日本医薬賦形剤協議会編集、薬事日報社出版）及び食品添加物の日本規格及び標準（日本食品添加物協会出版）に記載されている。20

【0019】

本発明の組成物は、医薬製品又は食品として提供することができる。本発明に記載されている組成物は、以下の実施例によって説明される。しかし、本発明の範囲をこれらの実施例に限定しない。

【0020】

例1

カプセル

以下の成分を、標準の方法によって顆粒として調製し、1つのカプセル当たり300mgの量をカプセルに充填した。30

赤ブドウの葉の抽出物	450g
人参の抽出物	90g
コーンスターク	30g
軽質無水ケイ酸	6g
タルク	18g
ステアリン酸マグネシウム	6g

(赤ブドウの葉の抽出物=赤ブドウの葉の乾燥した抽出物(純粋な抽出物):二酸化ケイ素:グルコースシロップ(乾燥したグルコースとして))=80:3:17質量/質量%)40

【0021】

例2

顆粒

以下の成分を標準の方法によって顆粒として調製して混合粒子を調製し、1パックの顆粒当たり2000mgの量を包装する。

赤ブドウの葉の抽出物	225g	
アスコルビン酸	50g	
トコフェノールカルシウムスクシネート	25g	
チアミンニトレート	1g	
リボフラビン	1g	
ピリドキシンヒドロクロライド	3g	
ニコチンアミド	10g	
シアノコバラミン	0.5g	
ヘスペリジン	5g	
ユビデカレノン	5g	10
カルシウムカルボキシメチルセルロース	80g	
マンニトール	410g	
コーンスターク	164.5g	
酒石酸	8g	
アスパルテーム	8g	
アセスルファムカリウム	3g	
芳香性物質	1g	

(赤ブドウの葉の抽出物=赤ブドウの葉の乾燥した水性抽出物(純粹な抽出物):二酸化ケイ素:グルコースシロップ(乾燥したグルコースとして))=80:4:16質量/質量%) 20

【0022】

例3

粉末

以下の成分を均一に混合した。得られた混合粒子を1000mgの部分に分割し、粉末組成物を調製した。

赤ブドウの葉の抽出物	675g	
ヘプロニケート	300g	
トコフェノールカルシウムスクシネート	150g	
コーンスターク	186g	30
ラクトース	162g	
軽質無水ケイ酸	15g	
ステアリン酸マグネシウム	12g	

(赤ブドウの葉の抽出物=赤ブドウの葉の乾燥した水性抽出物(純粹な抽出物):二酸化ケイ素:グルコースシロップ(乾燥したグルコースとして))=80:3:17質量/質量%)

【0023】

例4

錠剤

以下の成分を均一に混合した。得られた混合粒子を鋳型に圧縮し、各300mgの錠剤を調製した。

赤ブドウの葉の抽出物	450g	
ニコチンアミド	10g	
トコフェノールカルシウムスクシネート	30g	
ラクトース	100g	
微結晶性セルロース	296g	
軽質無水ケイ酸	7g	
ステアリン酸マグネシウム	5g	
タルク	2g	

(赤ブドウの葉の抽出物=赤ブドウの葉の乾燥した水性抽出物(純粹な抽出物):二酸化ケイ素:グルコースシロップ(乾燥したグルコースとして))=79:4:17質量/質量%)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014456

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7 A61K35/78 A61K31/4415 A61P9/10 A61P9/14 A61K31/455 A61K31/355 A61K31/51 A61K31/525 A61K31/714 A61K31/375					
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) IPC 7 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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
Y	WO 01/28363 A (FREY HANS W ; ESPERESTER ANKE (DE); VIX JEAN MICHEL (DE); BOEHRINGER I) 26 April 2001 (2001-04-26) cited in the application abstract				1-12
Y	KIESEWETTER H ET AL: "EFFICACY OF ORALLY ADMINISTERED EXTRACT OF RED VINE LEAF AS 195 (FOLIA VITIS VINIFERAE) IN CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY (STAGES I-II) A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, EDITIO CANTOR. AULENDORF, DE, vol. 50, no. 2, 2000, pages 109-117, XPO01146699 ISSN: 0004-4172 abstract				1-12
					-/-
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.				<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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		
1 March 2005			10/03/2005		
Name and mailing address of the ISA			Authorized officer		
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Herrera, S		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014456

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/080062 A (PERRELLA SEGRE SILVIA) 2 October 2003 (2003-10-02) page 1, columns 4-5 claims	1-12
Y	ROZTOCIL K ET AL: "Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency" INTERNATIONAL ANGIOLOGY 2003 ITALY, vol. 22, no. 1, 2003, pages 24-31, XP009031627 ISSN: 0392-9590 abstract	1-12
Y	WO 98/51291 A (MICHIELS CARINE ; REMACLE JOSE (BE)) 19 November 1998 (1998-11-19) page 9, lines 17-21; claims abstract	1-12
Y	AUTERI A ET AL: "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of Veliten (rutine, alpha-tocopherol and ascorbic acid) in patients with chronic venous insufficiency." INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY RESEARCH. 1994, vol. 14, no. 3, 1994, pages 95-100, XP009031625 ISSN: 0251-1649 abstract	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/014456

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0128363	A	26-04-2001	AT AU BR CA CN DE DE DK WO EP EP ES JP JP MX PT US US US	235167 T 1273701 A 0014874 A 2386215 A1 1382022 A 60001857 D1 60001857 T2 1225810 T3 0128363 A1 1225810 A1 1300084 A2 2193112 T3 2001122791 A 2003511476 T PA02003595 A 1225810 T 2003031739 A1 2004062824 A1 6485727 B1	15-04-2003 30-04-2001 11-06-2002 26-04-2001 27-11-2002 30-04-2003 27-11-2003 07-07-2003 26-04-2001 31-07-2002 09-04-2003 01-11-2003 08-05-2001 25-03-2003 23-10-2002 29-08-2003 13-02-2003 01-04-2004 26-11-2002
WO 03080062	A	02-10-2003	IT WO	GE20020026 A1 03080062 A1	25-09-2003 02-10-2003
WO 9851291	A	19-11-1998	BE AU WO CA EP JP NO US	1011151 A3 7327298 A 9851291 A1 2287363 A1 0981339 A1 2001526658 T 995500 A 2002165270 A1	04-05-1999 08-12-1998 19-11-1998 19-11-1998 01-03-2000 18-12-2001 10-11-1999 07-11-2002

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 31/355 (2006.01)	A 6 1 K 31/355	
A 6 1 K 31/51 (2006.01)	A 6 1 K 31/51	
A 6 1 K 31/525 (2006.01)	A 6 1 K 31/525	
A 6 1 K 31/714 (2006.01)	A 6 1 K 31/714	
A 6 1 K 31/375 (2006.01)	A 6 1 K 31/375	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,L,U,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,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

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72) 発明者 岡田 実

千葉県印西市木下東 4 - 7 - 2 0

(72) 発明者 堀江 敏彰

千葉県香取郡大栄町奈土 3 5 3 - 3

(72) 発明者 高橋 光一

千葉県富里市日吉倉 2 4 - 2 1 0

(72) 発明者 増田 賢二

埼玉県草加市金明町 4 7 8 - 1

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA53 BB01 CC11 CC23 CC24 DD28 DD29 DD41 DD43
DD67 EE31 EE38 EE41
4C084 AA19 MA02 MA37 MA41 MA52 NA14 ZA36 ZA44
4C086 AA01 AA02 BA03 BA09 BC19 BC83 DA39 GA07 GA10 MA02
MA03 MA04 MA05 MA37 MA41 MA52 NA14 ZA36 ZA44
4C088 AB56 AC05 BA09 CA05 MA03 MA37 MA41 MA52 NA14 ZA36
ZA44