

(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2005-519940**(P2005-519940A)**

(43) 公表日 平成17年7月7日(2005.7.7)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/78	A 6 1 K 35/78 N	4 B O 1 8
A 2 3 L 1/30	A 6 1 K 35/78 C	4 C O 7 6
A 6 1 K 31/4525	A 6 1 K 35/78 W	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 35/78 X	4 C O 8 6
A 6 1 K 47/46	A 6 1 K 35/78 Y	4 C O 8 8
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 34 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-573969 (P2003-573969)	(71) 出願人	595059872
(86) (22) 出願日	平成15年3月10日 (2003.3.10)		カウンスル オブ サイエンティフィック
(85) 翻訳文提出日	平成16年11月15日 (2004.11.15)		アンド インダストリアル リサーチ
(86) 国際出願番号	PCT/IN2003/000052		インド国, ニュー デリー-110 00
(87) 国際公開番号	W02003/075685		1, ラフィ マーグ (番地なし)
(87) 国際公開日	平成15年9月18日 (2003.9.18)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	60/363, 460		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成14年3月12日 (2002.3.12)	(74) 代理人	100077517
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広
		(74) 代理人	100082898
			弁理士 西山 雅也
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 クミンとその抽出物及び画分の生物学的利用能／生物学的有効性促進活性

(57) 【要約】

本発明は、以下の：有効量の、クミン由来の抽出物及び／又は少なくとも１の生理活性画分；医薬として許容される添加剤／賦形剤に加えて、薬物、栄養素、ビタミン、栄養補助食品、漢方薬、微量栄養素、抗酸化剤から選ばれる１以上の添加剤、場合により、コショウ若しくはインドナガコショウのペペリン又は抽出物／画分の有効量；を含むバイオエナンシング／生物学的利用能を促進する組成物、並びに植物クミン由来の上述の抽出物及び活性画分の製造方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

バイオエンハンシング / 生物学的利用能促進組成物であって：

- i . 有効量の、クミン由来の抽出物及び / 又は少なくとも 1 の生理活性画分；
 - ii . 医薬として受容される添加剤 / 賦形剤に加え、薬物、栄養素、ビタミン、栄養補助食品、漢方薬、微量栄養素、抗酸化剤から選ばれる 1 以上の添加剤；並びに
 - iii . 場合により、コショウ及びインドナガコショウのピペリン又は抽出物 / 画分の有効量；
- を含む前記組成物。

【請求項 2】

使用される前記クミン抽出物の量が、約 1 . 0 ~ 2 5 0 m g の範囲にある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

使用される前記クミン抽出物の量が、2 . 0 ~ 1 0 0 m g である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

薬物、栄養素、ビタミン、栄養補助食品、漢方薬、微量栄養素、及び抗酸化剤から選択される添加剤の量に関係なく、使用される前記クミン画分の量が約 0 . 5 ~ 7 5 . 0 m g の範囲にある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

使用される前記クミン画分の量が、約 1 . 0 ~ 3 0 m g の範囲にある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記クミン画分が、1 ~ 5 に識別された画分から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

使用される前記ピペリンの量が、約 2 ~ 5 0 m g 、より特に 5 ~ 2 0 m g の範囲にある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記ピペリンが、コショウ及びインドナガコショウ、又はそのオレオレジンから単離される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記薬物が、抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗癌剤、心血管薬、C N S 薬、抗炎症薬 / 抗関節炎薬、抗 T B 薬 / 抗らい病薬、抗ヒスタミン剤 / 呼吸障害薬、コルチコステロイド、免疫抑制剤、抗潰瘍薬、及び漢方薬から成る群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 0】

使用される前記抗生物質が、キノロン類、マクロライド類、セファロスポリン類、ペニシリン及びアミノグリコシド類から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記キノロンが、シプロフロキサシン、ペフロキサシン、オフロキサシン及びノルフロキサシンから成る群から選択される、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記マクロライドが、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン及びアジスロマイシンから成る群から選択される、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記セファロスポリンが、セファレキシン、セファトリオキソン、セフィキシム、セフピロム、セフジニル及びセファドロキシルから成る群から選択される、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

10

20

30

40

50

前記ペニシリンが、アモキシシリン及びクロキサシリンから成る群から選択される、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記アミノグリコシドが、アミカシン及びカナマイシンから成る群から選択される、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記抗真菌薬が、フルコナゾール、アンフォテリシン B、グリセオフルビン及びケトコナゾールから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記抗ウイルス薬が、アシクロビル及びジドブジンから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。 10

【請求項 18】

前記抗癌剤が、メトトレキセート、5 - フルオロウラシル、ドキソルビシン、タキソール及びシスプラチンから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記心血管薬が、アムロジピン、リシノプリル、プロプラノロール及びアテノロールから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記 CNS 薬が、アルプラゾラム及びハロペリドールから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。 20

【請求項 21】

前記抗炎症 / 抗関節炎薬が、ジクロフェナク、ピロキシカム、ニメスリド及びロフェコキシブから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記抗 TB / 抗らい病薬が、リファンピシン、エチオナミド、イソニアジド、シクロセリン、ピラジナミド、エタンブトール及びダブソンから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記抗ヒスタミン剤 / 呼吸障害薬の化合物が、サルブタモール、テオフィリン、ブロムヘキシン及びロラチジンから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。 30

【請求項 24】

前記コルチコステロイドが、プレドニソロン、デキサメサゾン及びベタメサゾンから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記免疫抑制剤が、シクロスポリン A、タクロリムス及びミコフェノール酸モフェチルから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記抗潰瘍化合物が、ランチジン、シメチジン及びオメプラゾールから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記漢方薬が、エキナセア、ティノスポラ・コルディフォリア、ピクロリザ・カロア、アエグレス・マルメロ、アンドログラフィス・パニクラータ、エンブリカ・リベス、アスパラガス・ラセモサス、テルミナリア・ケブラ、ウイザニア・ソムニフェラ、センテラ・アシアチカ及び / 又はその混合物から成る群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。 40

【請求項 28】

前記栄養素が、糖、炭水化物、脂肪及びタンパク質から成る群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記ビタミンが、ビタミン A、ビタミン E、ビタミン B1、ビタミン B6、ビタミン B 50

12, ビタミンC及び葉酸から成る群から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項30】

前記抗酸化剤が、 β -カロテン、シリマリン、セレン、リコペン、及びエラジオガロタンニンから成る群から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項31】

天然の前記漢方薬が、クルクミン、ボスウエリア酸及びルチンから成る群から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項32】

前記必須微量栄養素が、メチオニン、リジン、ロイシン、バリン、イソロイシン、亜鉛、カルシウム、グルコース、カリウム、銅及び鉄から成る群から選択される、請求項1に記載の組成物。 10

【請求項33】

前記のクミンの植物抽出物又はその生理活性画分が、クミンのいずれかの植物部分から抽出される、請求項1に記載の組成物。

【請求項34】

前記組成物が、経口、非経口、経鼻、噴霧器を含む吸入、直腸、膣、経皮、その他の適当な経路によって投与される、請求項1に記載の組成物。

【請求項35】

単独で又はピペリンと組み合わせた状態で、前記のクミン抽出物/画分のバイオエンハンスング効果が、薬物、栄養補助食品及び漢方薬の生物学的利用能/生物学的有効性の促進に選択的である、請求項1に記載の組成物。 20

【請求項36】

クミン抽出物を含むか又はその生理活性画分のみを含む組成物が、25~335%の範囲で生物学的利用能/バイオエンハンスング活性を提供する、請求項1に記載の組成物。

【請求項37】

クミンの成分及びピペリンを含む組成物が、ほぼ顕著、すなわち約25%~極めて顕著、すなわち約435%のバイオエンハンスング/生物学的利用能活性を示す、請求項1に記載の組成物。

【請求項38】

前記のピペリン及びクミンを含む組成物が、クミンのみのバイオエンハンスング活性よりも10~85%の範囲でさらなる生物学的利用能/バイオエンハンスング活性を提供する、請求項1に記載の組成物。 30

【請求項39】

前記クミン抽出物の用量が、10~75mg/kg/体重の範囲にある、請求項1に記載の組成物。

【請求項40】

クミン生理活性画分の用量が、2~30mg/kg/体重の範囲にある、請求項1に記載の組成物。

【請求項41】

前記ピペリンの用量が、0~12mg/kg/体重の範囲にある、請求項1に記載の組成物。 40

【請求項42】

植物クミン由来の水性抽出物、水性アルコール抽出物、及び生理活性画分の製造方法であって、以下のステップ：

- a) 粉碎した植物材料を、水又は50%水性アルコール溶媒によって95~100の温度範囲で抽出して、それぞれ、水性抽出物又は水性アルコール抽出物を得；
- b) ステップ(a)の水性抽出物の一部をn-ブタノール(n-BuOH)によって抽出し、n-ブタノール層と水層を分離し；
- c) ステップ(b)のn-BuOH層を留去し、凍結乾燥して、画分1を得；
- d) ステップ(b)の水層を留去し、凍結乾燥して、画分2を得；

e) ステップ (a) の水層の他の部分をアルコールと一緒に還流し、アルコール抽出物をプールし、そして残された残渣を分離し；

f) ステップ (e) のプールされたアルコール抽出物を留去して、残渣を画分 3 とし得；

g) ステップ (e) の残渣を 50 % 水性アルコール溶媒で抽出して、50 % 水性アルコール可溶部分と、画分 5 としての残渣を得；そして

h) ステップ (g) の水性アルコール可溶部分を留去して、残渣を画分 4 とし得る；
を含む前記方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、生物学的利用能エンハンサーとしての植物クミン (*Cuminum cyminum*) 由来抽出物及び / 又は生理活性画分を含む組成物に関する。本発明は、また、生物学的利用能エンハンサーとしてピペリンと共に植物クミン由来抽出物及び / 又は生物活性画分を含む組成物に関する。本発明は、さらに、生物学的利用能及び / 又は生物学的有効性エンハンサー - バイオエンハンサー又は B E と呼ばれる - の利用、並びに天然起源からの単離と、化学的に特徴づけられる又は指紋特性で描かれる形態で最終生成物の取得を含むその調製方法に関する。

【背景技術】

20

【0002】

経口的な生物学的利用能を高めるために、これまでに、いくつかのアプローチがなされてきた、すなわち、(a) 粒子サイズの微細化 (ミクロン化、ナノ粒子化 (nanonization)、等)、(b) 多形、又は結晶サイズ及び形の選択、(c) 難溶性薬剤の化学的修飾、錯体化、及びコソルベント (co-solvent) / 界面活性剤の使用による可溶化、(d) 作用部位を標的とした薬剤の送達、(e) フィルム・コーティングによるコントロールされた薬剤送達、又はポリマー・マトリックスを用いる薬剤の持続的放出、(f) プロドラッグ・アプローチ、及び (g) リポゾームを用いるミクロカプセル封入、などである。

【0003】

しかし、アーユルベダ文献からの手がかりに基づいて、生物学的利用能の低い薬剤などの薬剤の生物学的利用能を高めるための新しいアプローチが、出願人の研究所である Regional Research Laboratory (RRL), Jammu, において始まっている。アーユルベダの処方約 70 % の必須成分として非常に頻繁に記録されている薬草群の 1 つは、3 つの辛さ、すなわち、ロング (long) ペッパー、ブラック・ペッパー、及びドライ・ジンジャーを等しい割合で含む「Trikatu」であると記されている。ペッパー (コショウ) 由来の単一の主要アルカロイド成分 (ピペリン) が、生物学的利用能促進効果を生ずる源であることが見出された。ジンジャー (ショウガ) の役割は、腸の機能を調節して吸収を助けることである。ピペリンの影響は抗 TB 薬に関して詳しく調べられた。ピペリンと組み合わせた場合、リファンピシンの用量を約 50 % 減らしても、抗 TB 薬としての治療有効性は標準用量 (450 mg) と同等に保たれるということが分かった。これらの知見に基づいて、他のいくつかのよく知られている植物の生物学的利用能 / 生物学的有効性促進活性が調べられた。いくつかの植物、すなわち、ショウガ (*Zingiber officinale*) 及びキャラウェイ (*Carum carvi*) の極性及び非極性抽出物は、いくつかの部類の薬剤、例えば、以下だけには限定されないが、抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗癌剤、心血管薬、CNS 薬、抗炎症薬 / 抗関節炎薬、抗 TB 薬 / 抗らい病薬、抗ヒスタミン剤 / 呼吸障害薬、コルチコステロイド、免疫抑制剤、抗潰瘍薬、など、の生物学的利用能を有意に [25 - 300 %] 高めた (出願人が同時出願している特許出願)。ピペリンの存在下又は不在下でのこれらの抽出物は、その生物学的利用能 / 生物学的有効性促進作用がきわめて選択的であることが見出された。

30

40

【0004】

50

クミン (Linn.) (セリ科) は、小さな、ほっそりした一年草で、南東ヨーロッパ、地中海に面する北アフリカ、インド、及び中国に広く生育する。この草は、インドのほとんど全ての州で栽培されている。主な地域は、米国、パンジャブ、ラージャスターン、グジャラート及びマハラシュトラである。この植物は、温和な気候を好み、海面レベルから高度 10,000 フィートまで生育する。

【0005】

その種子は、重要な香辛料として用いられてきた。アーユルベータには、それは katu、ushna として記録されており、混乱した vata を鎮める。それは胃の刺激剤として効果があり、腹部の膨満、腸の張り、下痢、スプルー、に有益であり、強い駆虫剤である。また、抗下痢薬、催乳剤、利尿薬として治療的に用いられており、声がれにも有益である。又、収斂薬、駆風薬としても使用される。種子のペーストは、外部に塗布すると、虫による腹部の痛みや刺激を和らげる。オイルは湿疹に有益である。

10

【0006】

人の食事の一部になっており、医薬としての性質も有すると記録されている植物由来の生物学的利用能エンハンサーとしてのピペリンの開発についての過去の経験に基づいて、我々はこの植物を取り上げて、もしあれば、ピペリンの植物源と類似性を有する属性に基づいて、その生物学的利用能促進効果を評価した。

【0007】

クミンの化学

クミンの種子が分析され、種子の分析成分含有量は (パーセンテージで) 次のようになると報告された: 水分 11.9; タンパク質 18.7; エーテル抽出物 15.0; 炭水化物 36.6; 繊維 12.0; 鉱物物質 5.8; カルシウム 1.08; リン 0.49%; 鉄 31.0 mg / 100 g; ビタミン A として計算されたカロテン 870 IU / 100 g; 及び ビタミン C 3.0 mg / 100 g (Hlth Bull., No. 23, 1941, 36)。

20

【0008】

種子は、蒸留すると、不快な特徴的な臭い、スパイシーで少し苦い味を有する揮発性オイル (2.0 - 4.0%) を生ずる。オイルは、新鮮なときは無色又は黄色であるが、保管していると黒っぽくなる。Indian オイルの分析定数は、 d^{15}_{20} , 0.8945; n_D^{25} , 1.490; $[\alpha]_D^{25}$, 3.60; アルデヒド 16% である; オイルは 11 倍量の 80% アルコールに 20 で可溶である。Parry によって報告された定数の範囲は次の通りである: sp. gr. 0.900-0.930; $n = 1.494-1.507$; $[\alpha] +3.0 \sim +8.0^0$; アルデヒド 25 - 35% (Rao et al., J. Indian Inst. Sci., 1925, 8A, 182; Parry, E. J. "The Chemistry of Essential Oils and Artificial Perfumes" [1921] (Scott, Greenwood & Son Ltd, London) Vol. 1, p. 311)。

30

【0009】

揮発性オイルの主な成分は、クミンアルデヒド ($C_{10}H_{12}O$, p - イソプロピルベンズアルデヒド, b. p. 235°) であり、それがオイルの約 20 - 40% を構成している。このアルデヒドの他に、オイルは p - シメン、ピネン、ジペンテン、クメン、クミニック・アルコール、 β - フェランドレン、及び α - テルピネオールを含む。揮発性オイル抽出後に残された残渣は、17.2% のタンパク質と 30.0% の脂肪を含む。これはウシの飼料として使用される (Finnemore, H. "The Essential Oils" [1926] (Ernest Benn Ltd., London) p. 641)。揮発性オイルの他に、種子は 10% の不揮発性オイルを含み、色は緑がかった褐色で、強い芳香がある。

40

【0010】

報告されたその他の化学成分は、アピゲニン - 7 - グルコシド、アピゲニン - 7 - ジグルコシド、アピゲニン - 7, 4' - ジグルコシド、アピゲニン - 7 - ジガラクトロニド、アピゲニン - 7 - ガラクトロニルグルコシド、アピゲニン - 7 - ジガラクトロニド - 4' - グルコシド、アピゲニン - 6, 8 - ジ - C - グルコシド、ルテオリン - グルコシド、ルテオリン - 7 - ジグルコシド、ルテオリン - 7, 3' - ジグルコシド、ルテオリン - 7, 4' - ジグルコシド、及びルテオリン - 7 - ガラクトロニド - 4' - グルコシド、及びク

50

リソエリオール・グリコシドである[El Negoumy, S. I. et al., Grasas Aceites (Seville) 1989, 40(2) 87-9]。

【0011】

(a) 生物学的利用能が低い、(b) 長期間投与される、(c) 有毒、及び(d) 高価、である多数の薬剤の生物学的利用能を向上させることには大きな利益と医療的なニーズがある。生物学的利用能の大きさは薬剤の経口投与後の血漿濃度、したがって治療の有効性、及び用量に関連する毒性作用に直接影響するので、経口的な生物学的利用能を高めることは治療的に重要である。生物学的利用能の低い薬剤は、投与量の大きな部分が血漿に到達しないので薬理的効果を発揮することがなく、非常に大量に投与するまでは治療レベルに達しないままであり、大量に投与すると副作用が深刻になる。生物学的利用能が顕著に改善されると、その薬剤の用量及び投与頻度を減らすことができる。さらに、個体間のばらつきは生物学的利用能の大きさと逆相関している。したがって、低い生物学的利用能は大きなばらつきにつながり、血漿濃度と薬理的効果のコントロールの低さにつながる。個体間のばらつきは、安全マージンが狭い薬剤の場合特に問題になる。

10

【0012】

経口的な生物学的利用能の低さにはいろいろな原因がある。例えば、溶解しにくさ又は水への溶解度の低さ、腸膜の透過の悪さ、胃腸体液による薬剤の分解、及びpre-systemicな腸又は肝臓の代謝などである。これらの問題のいくつかを解消する普通のやり方は、前に述べたように用量を増やすことであるが、これは毒性がある患者には使えないという問題がある。

20

【0013】

また、多くの治療処置に伴って、治療の過程で必須栄養補助食品(nutraceutical)が減少する。本発明は、また、金属やビタミンを含むいろいろな栄養補助食品の生物学的利用能/生物学的有効性を高めることによって栄養状態を改善する。本発明のバイオエンハンサーは、また、いろいろな理由によって、ある薬剤の生物学的有効性をその血漿濃度に影響を及ぼすことなく促進することができる。その理由のいくつかは、本発明の「生物学的利用能/バイオエンハンシング(bioenhancing)活性」の項で説明するが、理由はそれだけに限定されない。

【発明の開示】

【0014】

生物学的利用能/生物学的有効性促進活性

本発明では、生物学的利用能又はバイオエンハンシング(BE)活性とは、“低い用量レベルの製品であって、ある薬剤又は栄養素と組み合わせたときに、その薬剤又は栄養素の消費を減らすことによって前記薬剤の有効性の促進をもたらす、その薬剤の利用率を高めるものと定義される。

30

【0015】

本発明では、植物部分の水性、水-アルコール、ケトン、エーテル、ハロゲン化溶媒抽出物が、いろいろな治療カテゴリーの薬剤及び栄養補助食品(必須のアミノ酸、金属、抗酸化剤、ビタミン)、及び薬草について、単独で又は組み合わせで評価される。抽出物の生物学的利用能エンハンシング(BE)活性は、製剤に存在する薬物の量に関わりなく一貫して2.0mg~100mgであることが見出された。抽出物の細画分も、同じカテゴリーの薬剤について評価された。画分のBE活性は親抽出物におけるその比率に対応して増加した。BE活性の源になる画分の用量は0.5~25.0mgの範囲にあった。両方の画分が上記の範囲において等しい活性を有することが見出された。親抽出物並びに画分は、両方共、個別的にも、互いに組み合わせても、いろいろなカテゴリーの薬物に対して活性であることが見出された。画分のバイオエンハンサー活性は、製剤に存在する薬物の量に関わりなく一貫して0.5mg~25.0mgであることが見出された。画分のBE活性は親抽出物に比べて強められていた。

40

【0016】

抽出物又はその画分は、個別的にピペリン(1-ピペロイル・ピペリジン)と組み合わ

50

せて用いたとき、50%まで活性が増加することが見出された。さらに、親抽出物並びにその画分は、両方共、いろいろな組み合わせで、ピペリンの存在下でほぼ同様な60%までの活性の増加を示した。これらの製剤におけるピペリンの量は3 - 20 mgの範囲にあった。

【0017】

抽出物又はその画分は、ピペリンの存在下又は不在下で、その生物学的利用能エンハンシング (BE) 活性がきわめて選択的であることが見出された。それは、これらの抽出物 / 画分が引き起こす生物学的利用能促進の度合から明らかである。促進度は、ゼロからほぼ顕著 (25%) そしてきわめて顕著 (435%) までにわたっている。この選択的なパターンは、次のような理由の1つ以上によると考えられる：

10

【0018】

(a) GITからの薬物の吸収の促進、

(b) 肝臓又は腸における薬物の生物学的変換の阻害又はその速度の低下、

(c) 薬物の全体的な必要を実質的に減少させる仕方での免疫システムの変更、

(d) ヒト結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) などの病原体がマクロファージ内で存続体となっている場合でも、病原体への浸透又は進入を促進。これによって、活性な薬剤が到達できない場所の中で安全が確保されているこれらの生物を死滅させる能力が高まる、

(e) 薬物を排除する病原体又は異常な組織の能力、例えば、抗マラリア薬、抗癌剤、及び抗菌剤でしばしば見られる排出メカニズムの抑制、

20

(f) 宿主と病原体の間の信号伝達プロセスの変更、それによって病原体への薬物のアクセスの促進、

(g) 受容体、タンパク質、DNA、RNA、などの病原体の標的部位と薬物の結合の強化、それによって薬物の効果が強まり、継続的に、病原体に対する抗生物作用が促進される、

(h) 上記のようなもっともらしい作用モードの他に、バイオエンハンサー物質は血液 - 脳関門を越える栄養と薬物の輸送を促進する効果もあると考えられ、それは脳感染症、てんかんなどの疾病やその他のCNSの問題を制圧するのに非常に役立つであろう。

【0019】

本発明は、それだけではないが主として、担体に媒介される薬物の進入を促進し、また組織において栄養補助食品などの生理的物質を標的部位に輸送するための受動的拡散及び能動的な輸送経路を促進する。本発明の製品は、どんな作用メカニズムにも応用できるものとして、相乗的及び / 又は加算的な仕方でも役立つので、本発明の製品の存在下でたいいてい薬物及び栄養補助食品は、1つ以上のそれらのメカニズムの結果として生物学的利用能が高まり、生物学的有効性が強められる。の薬物及び栄養補助食品の生物学的利用能及び / 又は生物学的有効性は、人間にとって重要であるだけでなく、動物の健康にも重要である。したがって、本発明は、獣医学的な製剤で使用されることも意図している。

30

【0020】

発明の目的

本発明の主な目的は、クミンから得られる活性抽出物及び生理活性画分を提供することである。

40

本発明の他の目的は、薬物、栄養素、栄養補助食品、微量栄養素、及び漢方薬 (herbal drugs / products) と組み合わせたクミン抽出物又は生理活性画分のバイオエンハンシング / 生物学的利用能を評価することである。

【0021】

本発明のさらに他の目的は、クミンの活性成分 (active principle) と薬物、栄養素、栄養補助食品、微量栄養素、及び漢方薬とを組み合わせたバイオエンハンサー組成物を提供することである。

【0022】

本発明のさらに他の実施態様は、クミンから得られる活性抽出物及び生理活性画分、ピ

50

ペリン、及び薬物、栄養素、栄養補助食品、微量栄養素、及び漢方薬からなる群から選択される１つ以上を含むバイオエンハンサー組成物を提供することである。

【００２３】

さらに、本発明の他の目的は、バイオエンハンサーとして有用なクミン由来の生理活性画分を単離するプロセスを提供することである。

さらに、本発明の他の目的は、水性及び／又はアルコール溶媒を用いてクミン由来の生理活性画分を単離するプロセスを提供することである。

【００２４】

発明の概要

したがって、本発明は、植物クミン由来の活性抽出物／画分の化学的特性決定と指紋特性決定を含む調製、及びそのような生成物を用いて薬物、天然製品、及び必須栄養補助食品の生物学的利用能及び／又は生物学的有効性を促進する方法、に向けられる。本発明は、クミンの部分の極性及び非極性抽出物及び／又はピペリン（例えば：コショウ（*Piper nigrum*）及びインドナガコショウ（*Piper longum*））を含む複合バイオエンハンサーであって、いくつかの部類の薬物、例えば、それだけに限定されないが、抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗癌剤、心血管、ＣＮＳ、抗炎症／抗関節炎薬、抗ＴＢ薬、抗らい病薬、抗ヒスタミン／呼吸障害薬、コルチコステロイド、免疫抑制剤、抗潰瘍薬、の生物学的有効性を顕著に（２５から４３５％）高める複合バイオエンハンサーの調製に向けられる。クミンのそのような抽出物／画分は、ピペリン（例えば：コショウ及びインドナガコショウ）の存在下又は不在下で、生物学的利用能／生物学的有効性促進作用がきわめて選択的であることが見出されている。

【００２５】

発明の詳細な説明

したがって、本発明はバイオエンハンシング／生物学的利用促進組成物であって：

- i．有効量のクミン由来の抽出物及び／又は少なくとも１つの画分；
- ii．薬物、栄養素、栄養補助食品、漢方薬、微量栄養素、抗酸化剤、から選択される１つ以上の添加物、並びに、医薬として受容される添加剤／賦形剤；
- iii．場合により、有効量の、コショウ及びインドナガコショウのピペリン又は抽出物／分画；

を含む組成物を提供する。

【００２６】

本発明のある実施の形態では、使用されるクミン抽出物の量は、１．０～２５０ｍｇの範囲、好ましくは２．０～１００ｍｇの範囲にある。

他の実施の形態では、使用されるクミン画分の量は、薬物、栄養素、栄養補助食品、漢方薬、微量栄養素、抗酸化剤、から選択される添加物の量に関わりなく、約０．５～７５．０ｍｇの範囲、好ましくは約１．０～３０ｍｇの範囲、にある。使用されるクミン画分は、１～５に識別された画分から選択される。

【００２７】

使用されるピペリンの量は、約３～５０ｍｇの範囲、さらに詳しくは３～２０ｍｇの範囲、にある、ここでピペリンは、コショウ及びインドナガコショウ又はそのオレオ樹脂から単離される。

【００２８】

本発明の他の実施態様は、この薬物が、抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗癌剤、心血管、ＣＮＳ薬剤、抗炎症／抗関節炎薬、抗ＴＢ薬／抗らい病薬、抗ヒスタミン／呼吸障害薬、コルチコステロイド、免疫抑制剤、抗潰瘍薬、及び漢方薬から成る群から選択される組成物を提供する。

【００２９】

さらに他の実施の形態では、使用される抗生物質は、キノロン、マクロライド、セファロsporin（cephalosporins）、ペニシリン、及びアミノグリコシドから成る群から選択され；キノロンはシプロフロキサシン、ベフロキサシン、オフロキサシン、及びノルフロ

キサシンから成る群から選択され；マクロライドはエリスロマイシン、ロキシスロマイシン、及びアジスロマイシンから成る群から選択され；セファロスポリンはセファレキシン、セファトリオキソン、セフィキシム、セフピロム、セフジニル、及びセファドロキシルから成る群から選択され；ペニシリンはアモキシシリンとクロキサシリンから成る群から選択され；アミノグリコシドはアミカシンとカナマイシンから成る群から選択される。

【0030】

さらに他の実施態様では、抗真菌薬はフルコナゾール、アンフォテリシンB、グリセロフルビン、及びケトコナゾールから成る群から選択され、抗ウイルス薬はアシクロビルとジドブジンから成る群から選択される。

【0031】

さらに他の実施態様では、抗癌剤はメトトレキセート、5-フルオロウラシル、ドキソルビシン、タキソール及びシスプラチンから成る群から選択される。

他の実施態様では、心血管系の薬物は、アムロジピン、リシノプリル、プロプラノロール、及びアテノロールから成る群から選択され、CNS薬はアルプラゾラムとハロペリドールから成る群から選択される。

【0032】

さらに他の実施態様では、抗炎症薬/抗関節炎薬は、ジクロフェナク、ピロキシカム、ニメスリド、及びロフェコキシブから成る群から選択され、抗TB/抗らい病薬は、リファンピシン、エチオナミド、イソニアジド、シクロセリン、ピラジナミド、エタンブトール、及びダブソンから成る群から選択される。

【0033】

抗ヒスタミン剤/呼吸障害の薬物は、サルブタモール、テオフィリン、ブロムヘキシン、及びロラチジンから成る群から選択され；コルチコステロイドはプレドニソロン、デキサメサゾン、及びベタメサゾンから成る群から選択され；免疫抑制剤は、シクロスポリンA、タクロリムス、及びミコフェノール酸モフェチルから成る群から選択され；抗潰瘍化合物はランチジン、シメチジン、及びオメプラゾールから成る群から選択される。

【0034】

さらに他の実施態様では、漢方薬は、エチネシア、チノスポラ・コルジフォリア、ピクロリザ・クロア、アエグル・マルメロス、アンドログラフィス・パニキュラタ、エンブリカ・リベス、アスパラガス・ラセモサス、テルミナリア・チェブラ、ウイタニア・ソムニフェラ、センテラ・アシアチカ、及び/又はそれらの混合物、から成る群から選択される。

【0035】

本発明の他の実施態様は、栄養素が糖、炭水化物、脂肪、及びタンパク質から成る群から選択され；ビタミンがビタミンA、ビタミンE、ビタミンB1、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、及び葉酸から成る群から選択され；抗酸化剤がβ-カロテン、シリマリン、セレン、リコペン、及びエラジオガロタンニン(Ellagiogallotannins)から成る群から選択される組成物に関する。

【0036】

さらに他の実施態様では、天然漢方薬が、クルクミン、ボスウエリア酸、及びルチンから成る群から選択され；必須微量栄養素が、メチオニン、リジン、ロイシン、バリン、イソロイシン、亜鉛、カルシウム、グルコース、カリウム、銅及び鉄から成る群から選択される。

【0037】

さらに他の実施態様では、クミンの植物抽出物又はその生理活性画分はクミンの任意の植物部分から抽出される。

他の実施態様では、上記組成物は、経口、非経口、経鼻、噴霧器を含む吸入、直腸、膣、経皮、その他の適当な経路によって投与される。

他の実施態様では、クミンの抽出物/画分の、単独での又はピペリンと組み合わせたときのバイオエンハンシング効果は、薬物、栄養補助食品、及び漢方薬/製剤の生物学的利

10

20

30

40

50

用能 / 生物学的有効性を選択的に促進する。

【 0 0 3 8 】

本発明のもう 1 つの実施態様は、クミンの抽出物及びその画分を含む組成物であって、25 - 335 % の範囲の生物学的利用能 / 生物学的有効性促進活性を有する組成物を提供する。

さらに他の実施態様では、クミンの成分とピペリンを含む組成物が、ほぼ顕著、すなわち約 25 % ~ きわめて顕著、すなわち約 435 % のバイオエンハンシング / 生物学的利用活性を示す。

さらに他の実施態様では、ピペリンとクミンを含む前記組成物は、クミンだけのバイオエンハンシング活性よりも 10 ~ 85 % の範囲で上回る生物学的利用能 / バイオエンハンシング活性を有する。

10

【 0 0 3 9 】

本発明の他の実施態様は組成物の投与量レベルに関し、クミン抽出物を含む組成物の投与量レベルは 10 ~ 30 mg / kg / 体重の範囲にあり、生理活性画分を含む組成物の投与量レベルは 2 ~ 20 mg / kg / 体重の範囲にある。

本発明の他の実施態様は、クミン抽出物又は生理活性画分をピペリンと合わせて含み、ピペリンの投与量が 0 ~ 12 mg / kg / 体重である組成物の投与量レベルに関する。

【 0 0 4 0 】

本発明のもう 1 つの実施態様は、植物クミン由来の水性抽出物、水性アルコール抽出物、及び生理活性画分を調製するプロセスを提供し、前記プロセスは：

20

a) 破碎された植物材料を水又は 50 % アルコール溶媒によって 95 - 100 という温度範囲で抽出して、それぞれ、水性抽出物又はアルコール抽出物を得るステップ；

b) ステップ (a) の水性抽出物の一部を n - ブタノール (n - B u O H) で抽出し、n - ブタノール層と水性層を分離するステップ；

c) ステップ (b) の n - B u O H 層を留去し、凍結乾燥させて画分 1 を得るステップ；

d) ステップ (b) の水性層を留去し、凍結乾燥させて画分 2 を得るステップ；

e) ステップ (a) の水性層の他の部分をアルコールで還流させ、アルコール抽出物をプールし、残された残渣を分離するステップ；

f) ステップ (e) のプールされたアルコール抽出物を留去して、残渣を画分 3 として得るステップ；

30

g) ステップ (e) の残渣を 50 % 水性アルコール溶媒で抽出して、50 % 水性アルコール可溶部分と画分 5 としての残渣を得るステップ；及び

h) ステップ (g) の水性アルコール可溶部分を留去して残渣を画分 4 として得るステップ；

を含む。

【 0 0 4 1 】

本発明のもう 1 つの実施態様は、植物クミンから得られる抽出物及び生理活性画分の H P L C クロマトグラムを提供する。

さらに他の実施態様では、この H P L C クロマトグラムは水中 2 % 酢酸：アセトニトリルを 83 : 17 の比で用い、R P 18 カラム；流量 1 ml / 分で、U V 検出器を用いて得られる。

40

【 0 0 4 2 】

他の実施態様では、植物クミンから得られる水性抽出物は、H P L C クロマトグラムの主ピークを保持時間 2 . 16 , 2 . 44 , 4 . 40 , 6 . 56 , 8 . 27 , 14 . 34 及び 15 . 24 で有する。

他の実施態様では、植物クミンから得られる 50 % 水性アルコール抽出物は、H P L C クロマトグラムのピークを保持時間 4 . 38 , 6 . 53 , 8 . 25 , 14 . 29 及び 15 . 17 で有する。

さらに他の実施態様では、植物クミンから得られる画分 1 は、H P L C クロマトグラム

50

のピークを保持時間 2.52, 3.59, 6.25, 11.01, 及び 14.46 で有する。

【0043】

さらに他の実施態様では、植物クミンから得られる画分 2 は、HPLC クロマトグラムのピークを保持時間 2.43, 4.38, 及び 6.52 で有する。

さらに他の実施態様では、植物クミンから得られる画分 3 は、HPLC クロマトグラムのピークを保持時間 3.11, 7.75, 10.37, 13.80, 及び 17.95 で有する。

【0044】

さらに他の実施態様では、植物クミンから得られる画分 4 は、HPLC クロマトグラムのピークを保持時間 2.31, 3.14, 5.25, 7.71, 9.63, 13.82, 及び 17.92 で有する。

さらに他の実施態様では、植物クミンから得られる画分 5 は、HPLC クロマトグラムのピークを保持時間 2.25, 3.01, 5.21, 及び 7.69 で有する。

【実施例】

【0045】

以下の実施例は好ましい実施の形態のいくつかを例示しようとするものであって、いかなる仕方でも本発明の範囲を制限すると解釈してはならない。当業者であれば、さらに多くの製剤を設計できるが、それらは本発明の一部と見なされる。

実施例 1

すでに IP 1726890 で特許請求され、さらに次のように修正されたプロセスによる無色の、非刺激性ピペリンの調製：市販されているコショウ及びインドナガコショウ又はそれらのオレオレジンが原料として用いられた。20 kg のロング・ペッパー・オレオレジンが、 CHCl_3 , CH_2Cl_2 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (25 リットル) などの塩素経溶媒で 6 時間抽出される、又は 20 kg のブラック・ペッパー粉末がソクスレーで 8 時間抽出される。抽出物は減圧下で濃縮され、78 でエタノールに溶解される。エタノール溶液は中性 Al_2O_3 に吸着され、ガラス・カラムに充填される。溶出は、 CHCl_3 : EtOH (9:1) で行われ、溶出液は乾燥まで濃縮され、少量のエタノールに溶解される。溶液を活性炭で処理し、セライト・ベッドで濾過する。濾液を飽和まで濃縮し、冷却すると無色の結晶状沈殿が得られる。沈殿を吸引濾過によって分離し、乾燥させる。

実施例 2

好ましい物質の仕様は下の通りである：

ピペリン

色 : 無色、単斜晶系プリズム状結晶

融点 : 129 - 130

分析 : 最小 99.1% (LC/MS)

クミン由来 BE

調製され完全に指紋が決定された (HPLC) 生成物を図として添付する。

実施例 3

典型的な実験における用量、モデル / 実験デザイン、及び推測の方法を下に示す。
使用した様々な用量及び典型的な実験の設計

1. クミン由来バイオエンハンサー (BEs) とは、水性抽出物、又は 50% アルコール抽出物又は画分 1 から 5 までを意味する。

2. パイパー (Piper) 種由来バイオエンハンサー (BE) としてのピペリンとは、本発明の実施例 2 に記載されているような特性の分子を意味する。

3. クミンの場合、抽出物又はその画分の用量の違いにもかかわらず、それらが組み合わせられる薬物の生物学的利用能に生ずる促進 (エンハンスメント) はほとんど同じである。これは、用いた画分の用量が、抽出物におけるその濃度に比例しているからである。

4. バイオエンハンサー (BEs) が互いに組み合わせられて用いられた場合も、用量は同じままであったか、又は 50% 減らされた。

10

20

30

40

50

実施例 4 : 用量 :

(i) クミン由来バイオエンハンサー (B E) :

抽出物 : 1 6 m g / k g 体重 (ラット)
 画分 1 : 0 2 - 5 m g / k g 体重 (ラット)
 画分 2 : 1 3 - m g / k g 体重 (ラット)
 画分 3 : 8 m g / k g 体重 (ラット)
 画分 4 : 5 m g / k g 体重 (ラット)
 画分 5 : 2 . 5 から 5 m g / k g 体重 (ラット)

(ii) ピペリン : 8 m g / k g 体重 (ラット)

ラット (断食) における実験の一例 :

10

薬物 : リファンピシン、4 0 m g / k g
 B E (クミン) : 先の実施例 5 の用量
 B E (クミン) + ピペリン : 先の実施例 5 の用量

実験手順 : 薬物が単独で / 又は B E との組み合わせで、以下のデザインに従ってラットに投与された :

グループ 1 : 対照
 グループ 2 : リファンピシンのみ
 グループ 3 : B E のみ
 グループ 4 : リファンピシン + B E (クミン)
 グループ 5 : リファンピシン + B E (クミン + ピペリン)

20

血液は対照 / 処理ラットから予め定められた間隔で (0 - 2 4 時間) (全体で 1 4 回) 。リファンピシンがジクロロメタンを用いて血液 (血漿) から抽出された。サンプル中のリファンピシンの濃度は H P L C (モデル : Shimadzu 1080 BP) を用いて決定された ; P D A 検出器 ; 移動相 : リン酸バッファー : アセトニトリル (4 0 : 6 0) ; 流量 1 . 0 m l / 分。カラム R P 1 8 .

対照と B E のみのグループを用いて血漿成分と用いたバイオエンハンサーとの干渉を調べた。

実施例 5

上記の方法を用いて、その他の薬物、微量栄養素、栄養補助食品、栄養素及びその他の漢方薬のバイオエンハンシング活性を評価し、各見出しの下でバイオエンハンシング効果を表にした。以下に引用される薬物、栄養補助食品、薬草製剤は、本発明の目的のためのいくつかの例である。

30

A . 薬物

【 0 0 4 6 】

【表 1】

	カテゴリー	薬物
I	抗生物質	フルオロキノロン類 シプロー、ノルー、Pー、及びOーフロキサシン マクロリド類 エリスロー、ロキシスロー、及びアジスロマイシン セファロスポリン類 セファレキシン、セファドロキシル、セファトリオキ ソン、セフィキシム、セフピロム、セフジニル ペニシリン類 アモキシシリン、クロキサシリン アミノグリコシド類 アミカシン、カナマイシン
II	抗真菌薬	フルコナゾール、アンフォテリシンB、 ケトコナゾール、グリセオフルビン
III	抗ウイルス薬	アシクロビル、ジドブジン
IV	抗癌剤	メトトレキセート、5ーフルオロウラシル、 ドキソルビシン、シスプラチン
V	心臓血管薬	アムロジピン、リシノプリル及びアテノロール
VI	CNS薬	アルプラゾラム及びハロペリドール
VII	抗炎症／抗関節炎 (NSAID)	ジクロフェナック、ピロキシカム、 ニメスリド及びロフェコキシブ
VIII	抗TB／抗らい病薬	リファンピシン、エチオナミド、イソニアジド、 シクロセリン、ピラジナミド、エタンブトール・ダブ ソン
IX	抗ヒスタミン／呼吸障害	サルブタモール、テオフィリン、ブロムヘキシン、 ロラチジン
X	コルチコステロイド	プレドニソロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン
XI	免疫抑制剤	シクロスポリンA、タクロリムス、 マイコフェノレート・モフェチル
XII	抗潰瘍薬	ラニチジン、シメチジン、オメプラゾール

10

20

30

【0047】

A. 薬物カテゴリー

I. 抗生物質

【0048】

【表 2】

(a) フルオロキノロン類

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
シプロフロキサシン	52	40	47
P-フロキサシン	47	51	57
O-フロキサシン	61	40	73
ノルフロキサシン	微少	微少	微少

10

(b) マクロリド類

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
エリスロマイシン	75	105	95
ロキシスロマイシン	67	95	103
アジスロマイシン	83	91	97

(c) セファロスポリン類

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
セファレキシン	60	70	75
セファドロキシル	90	86	79
セファトリオキソン	無	無	無
セフィキシム	無	無	無

20

(d) ペニシリン類

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
アモキシシリン	75	111	98
クロキサシリン	94	68	95

30

【表 3】

(e) アミノグリコシド類

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
アミカシン	無	微少	無
カナマイシン	95	65	110

II. 抗真菌薬

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
フルコナゾール	170	110	126
アンフォテリシンB	無	微少	微少
ケトコナゾール	136	138	156

III. 抗ウイルス薬

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
アシクロビル	110	77	98
ジドブジン	330	270	415

IV. CNS薬

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
アルプラゾラム	60	98	104
ハロペリドール	無	無	無

V. 抗癌剤

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
メトトレキセート	125	70	30
5-フルオロウラシル	335	290	435
ドキソルビシン	85	42	103
シスプラチン	70	微少	79

VI. 心血管薬

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
アムロジピン	55	29	103
リシノプリル	83	110	98
アテノロル	無	微少	微少
プロパノロル	135	170	210

【表 4】

VII. 抗炎症／抗関節炎薬

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
ジクロフェナック	65	79	108
ピロキシカム	70	92	107
ニメスリド	168	110	150
ロフェコキシブ	微少	微少	微少

10

VIII. 抗TB／抗らい病薬

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
リファンピシン	250	115	366
イソニアジド	無	22	微少
ピラジナミド	無	17	無
エタンブトール	無	無	無
ダプソン	60	40	75
エチオナミド	78	48	65
シクロセリン	89	50	90

20

IX. 抗ヒスタミン／呼吸障害薬

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
サルブタモール	110	55	85
テオフィリン	87	70	75
ブロムヘキシン	50	48	90
ロラチジン	無	無	無

30

X. コルチコステロイド

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
プレドニソロン	無	無	無
デキサメタゾン	85	56	105
ベタメタゾン	95	65	82

XI. 免疫抑制剤

薬物	生物学的利用率の増強 (%)		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン+活性分子
シクロスポリンA	156	223	275
タクロリムス	75	105	117
マイコフェノレート ・モフェイト	無	無	無

40

【表 5】

XII. 抗潰瘍薬

薬物	生物学的利用率の増強（％）		
	クミン 由来BE	BEとしての ピペリン	ピペリン＋活性分子
ラニチジン	117	無	89
シメチジン	123	無	105
オメプラゾール	無	無	無

10

【0052】

B. 栄養補助食品

【0053】

【表 6】

	カテゴリー	用量 (mg/kg)	生物学的利用率の増強 (%)		
			クミン 由来BE	ピペリン	ピペリン+ クミン 由来BE
I	ビタミン				
	ビタミンA	1	26	14	18
	ビタミンE	40	無	無	無
	ビタミンB1	10	37	16	33
	ビタミンB6	0.5	無	無	無
	ビタミンB12	0.1 µg	無	無	無
	ビタミンC	50	無	無	無
II	葉酸	50 µg	無	無	無
	抗酸化剤				
	β-カロテン	15	45	34	53
	シリマリン	5	32	13	41
III	セレン	2	無	無	無
	天然薬草製品				
	クルクミン	50	39	33	29
	ボスウェリア酸	50	無	無	無
IV	ルチン	40	無	26	22
	必須栄養成分				
	メチオニン	20	27	23	30
	リジン	40	35	31	29
	ロイシン	50	31	25	32
	バリン	25	20	26	24
	イソロイシン	25	40	18	22
	亜鉛*	0.1	微少	無	無
	カルシウム*	30	17	微少	微少
	グルコース	50	16	29	11
	カリウム*	25	無	無	無
	銅*	30	無	無	無
	鉄*	0.5	23	無	29

* 用量は元素濃度に相当し、原子吸光分光によって評価した。

【0054】

漢方薬

【0055】

10

20

30

40

【表 7】

薬物	生物学的利用率／生物学的有効性の増強 (%)		
	クミン由来 BE	BEとしての ピペリン	ピペリン＋ クミン由来BE
エキナセア (Echinacea)	72	110	90
ティノスポラ・コルディフォリア (Tinospora cordifolia)	98	107	152
ピクロリザ・カロア (Picrorrhiza karroa)	78	95	115
アエグレス・マルメロス (Aegles marmelos)	無	無	無
アンドログラフィス・パニクラータ (Andrographis paniculata)	72	無	68
エンブリカ・リベス (Embllica ribes)	72	無	60
アスパラガス・ラセモサス (Asparagus racemosus)	35	47	72
テルミナリア・ケブラ (Terminalia chebula)	無	無	無
ウイザニア・ソムニフェラ (Withania somnifera)	55	52	65
センテラ・アシアチカ (Centella asiatica)	無	無	無

10

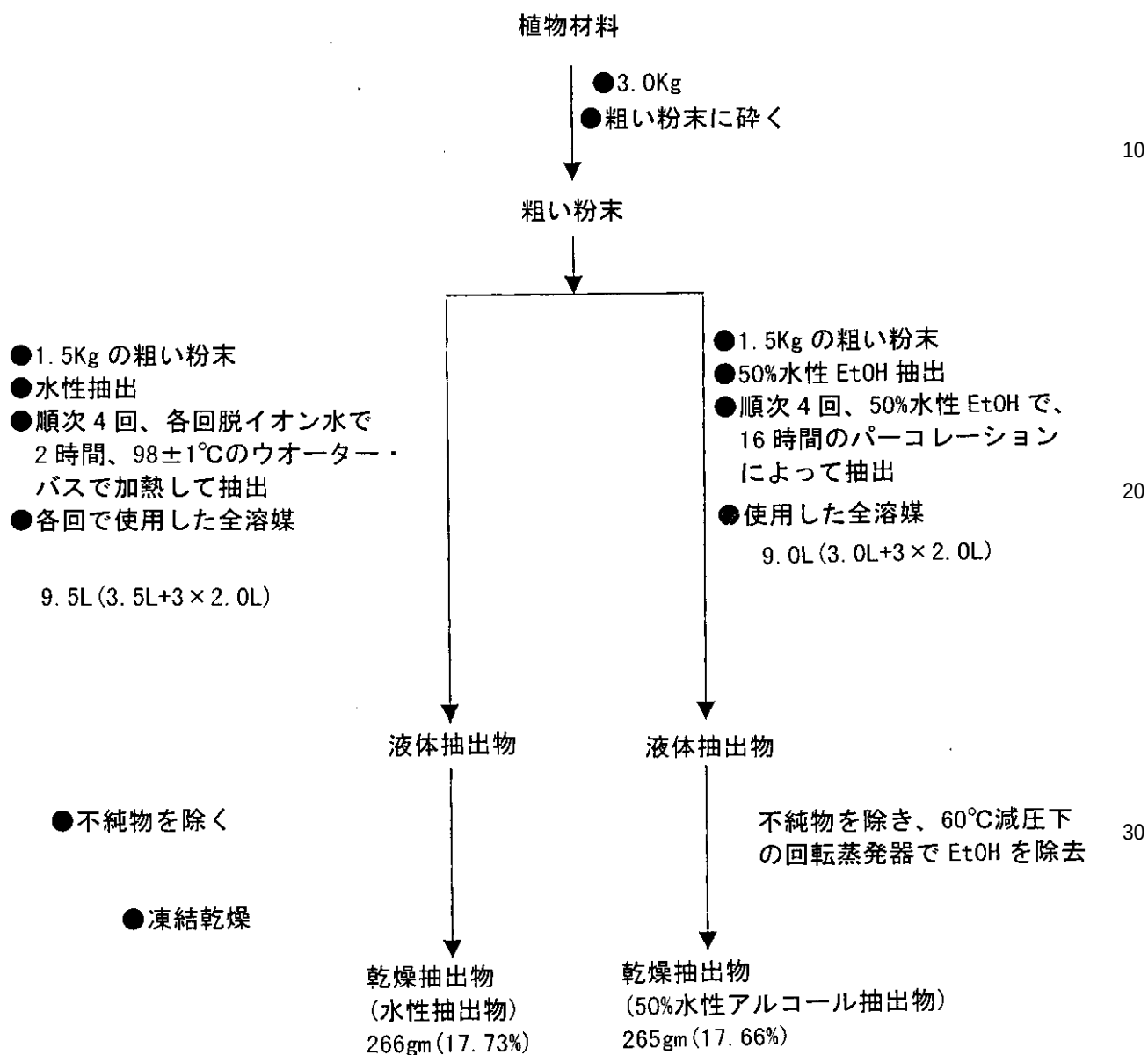
20

30

【 0 0 5 6 】

【化 1】

植物クミン抽出物の調製についてのフローシート



【0057】

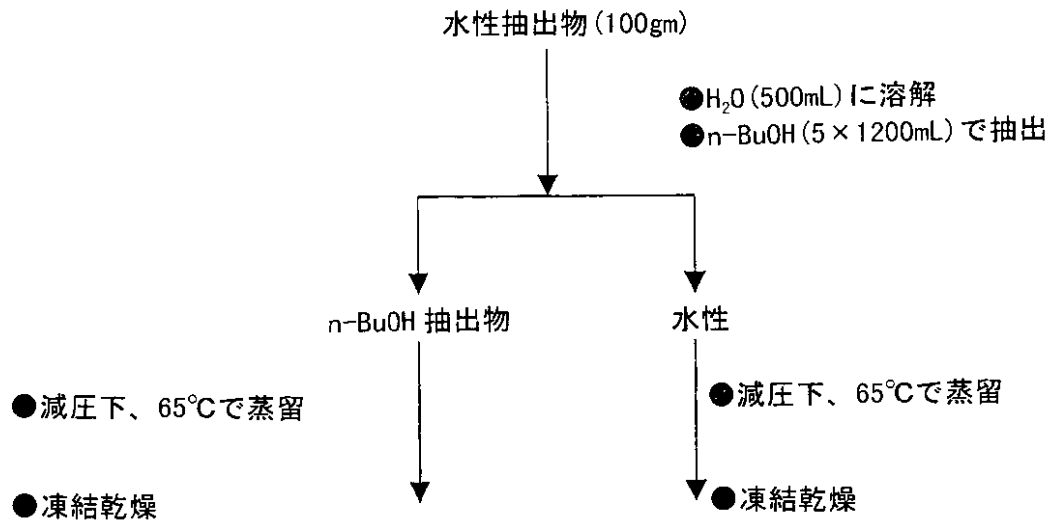
クミンの水性抽出物の分画のフローシート

水性抽出物の生理活性に従った分画は、典型的な例として、 $n\text{-BuOH}$ と H_2O により分配し（スキーム1）、そして抽出物の他の部分を95% EtOH、50%水性 EtOHと一緒に粉碎すること（スキーム2）によって実施された。

【0058】

【化 2】

スキーム-1



10

残渣	:	13.0 グラム	残渣	:	82.0 グラム
抽出物ベースでの%	:	13.68	抽出物ベースでの%	:	86.31
植物ベースでの%	:	2.3	植物ベースでの%	:	14.6
(分画 1)			(分画 2)		

20

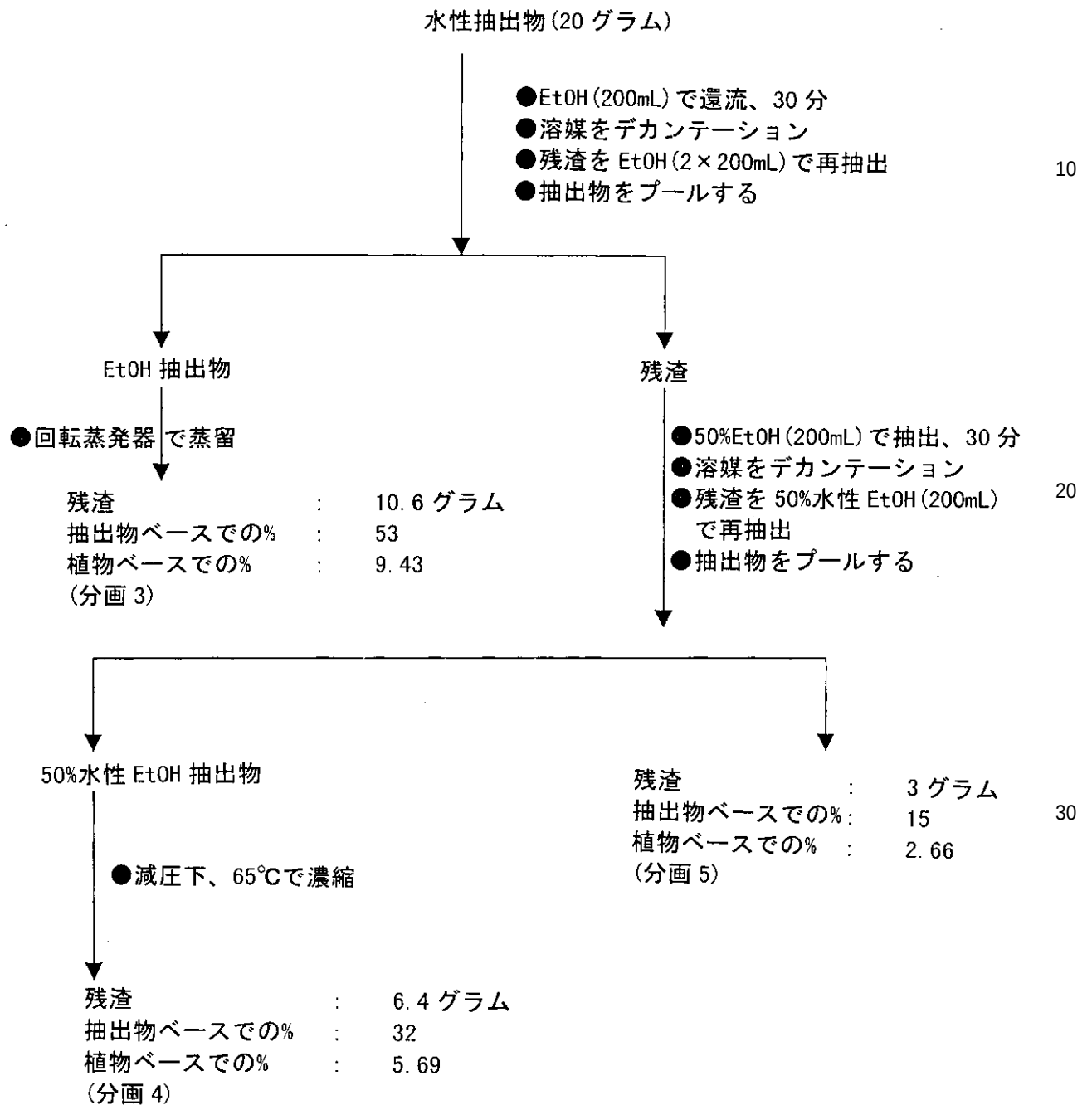
最初の植物材料の 50%水性アルコール抽出物も上と同じスキームで分画できる。

【 0 0 5 9 】

30

【化 3】

スキーム-2



40

最初の植物材料の 50%水性アルコール抽出物も上と同じスキームで分画できる。

【図面の簡単な説明】

【0060】

【図 1】クミンの水性抽出物の HPLC クロマトグラムを表す。

【図 2】クミンの 50% 水性アルコール抽出物の HPLC クロマトグラムを表す。

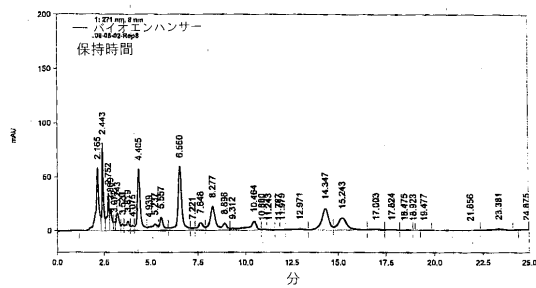
【図 3】クミンの画分 1 の HPLC クロマトグラムを表す。

【図 4】クミンの画分 2 の HPLC クロマトグラムを表す。

50

- 【図5】クミンの画分3のHPLCクロマトグラムを表す。
 【図6】クミンの画分4のHPLCクロマトグラムを表す。
 【図7】クミンの画分5のHPLCクロマトグラムを表す。

【図1】

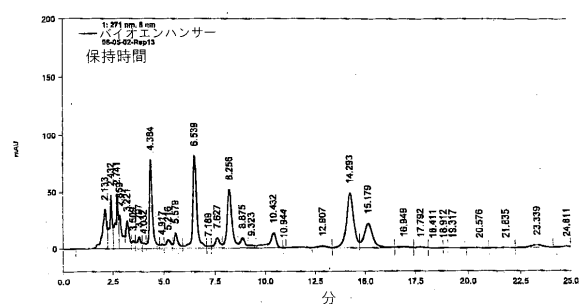


1: 271 nm, 8 nm ピーク番号	保持 時間	面積	面積 百分率	高さ	高さ百分率
1	2.165	659977	11.25	57647	12.60
2	2.443	428209	7.30	80897	17.58
3	2.752	260159	4.43	34031	7.40
4	2.869	169497	2.72	20214	4.39
5	3.072	55758	0.95	9405	1.83
6	3.243	193219	3.29	16299	3.54
7	3.520	54481	0.93	6242	1.36
8	3.819	124682	2.13	8711	1.89
9	4.075	51335	0.88	4510	0.98
10	4.405	622258	10.81	57005	12.39
11	4.939	45243	0.77	3836	0.83
12	5.537	98544	1.65	5754	1.25
13	5.960	167855	2.89	11950	2.50
14	6.560	850542	14.67	59426	12.92
15	7.221	26348	0.45	1925	0.42
16	7.648	132237	2.25	7018	1.52
17	8.777	423786	7.22	21828	4.74
18	8.896	113164	1.93	6328	1.39
19	9.312	34959	0.60	1706	0.37
20	10.464	233860	3.99	8260	1.80
21	10.880	9477	0.16	555	0.12
22	11.243	12204	0.21	533	0.12
23	11.787	5842	0.12	421	0.09
24	11.979	7813	0.13	420	0.09
25	12.971	51285	0.87	1209	0.26
26	14.347	541450	9.23	20087	4.37
27	15.243	389015	6.83	11422	2.48
28	17.003	29571	0.51	757	0.16
29	17.824	17512	0.30	686	0.15
30	18.475	2896	0.05	108	0.02
31	18.923	86	0.00	23	0.00
32	19.477	2171	0.04	120	0.03
33	21.856	4701	0.08	149	0.03
34	23.381	44627	0.76	1134	0.25
35	24.875	2816	0.04	125	0.03

合計		5866707	100.00	460078	100.00
----	--	---------	--------	--------	--------

Fig.1

【図2】

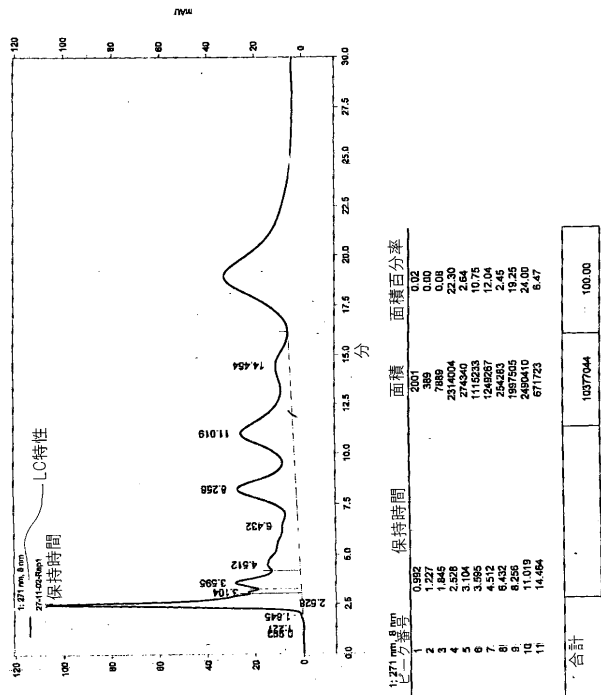


1: 271 nm, 8 nm ピーク番号	保持 時間	面積	面積 百分率	高さ	高さ百分率
1	2.133	519125	6.37	34166	6.21
2	2.432	428631	5.28	46755	8.50
3	2.741	448350	5.50	47792	8.69
4	2.859	300873	3.69	29195	5.31
5	3.221	264333	3.24	23991	4.36
6	3.509	69158	0.85	7163	1.30
7	3.797	130394	1.60	9942	1.81
8	4.032	52033	0.64	4751	0.86
9	4.384	826296	10.14	77951	14.18
10	4.917	41721	0.51	3724	0.68
11	5.216	123183	1.51	7691	1.40
12	5.579	177979	2.18	13332	2.42
13	6.539	1129188	13.85	81297	14.79
14	7.189	22492	0.28	1743	0.32
15	7.627	151874	1.86	8678	1.58
16	8.256	868354	10.65	51361	9.34
17	8.875	145756	1.79	8878	1.58
18	9.323	44868	0.55	1998	0.36
19	10.432	315535	3.87	13074	2.38
20	10.944	227	0.00	43	0.01
21	12.907	36375	0.45	1402	0.25
22	14.293	1206906	14.79	47928	8.72
23	15.179	651219	7.99	21401	3.89
24	16.949	41949	0.51	1133	0.21
25	17.752	22275	0.27	866	0.16
26	18.411	5531	0.07	163	0.03
27	18.912	1174	0.01	98	0.02
28	19.317	3915	0.05	117	0.02
29	20.576	8184	0.10	289	0.05
30	21.856	10738	0.13	287	0.05
31	23.339	95980	1.18	2380	0.43
32	24.811	8087	0.11	387	0.07

合計		8152723	100.00	549814	100.00
----	--	---------	--------	--------	--------

Fig.2

【図 3】



【図 4】

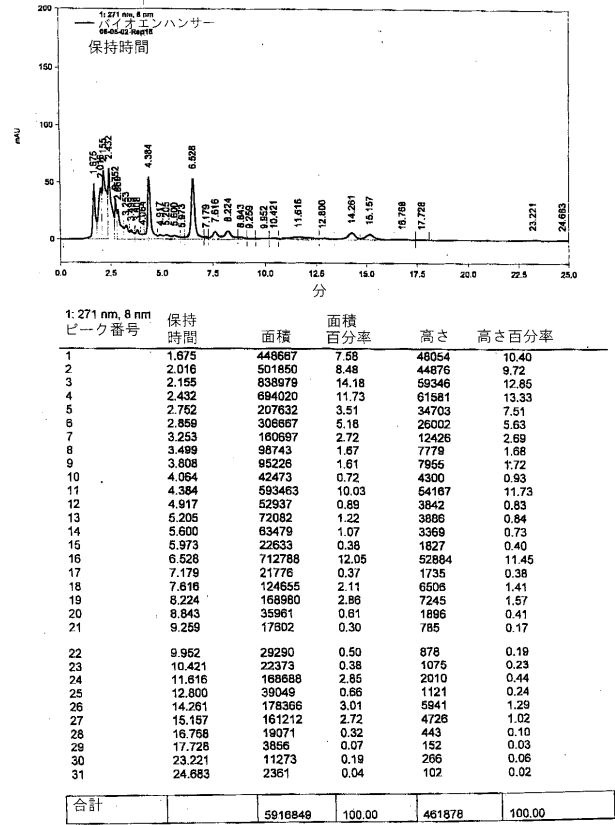


Fig. 4

【図 5】

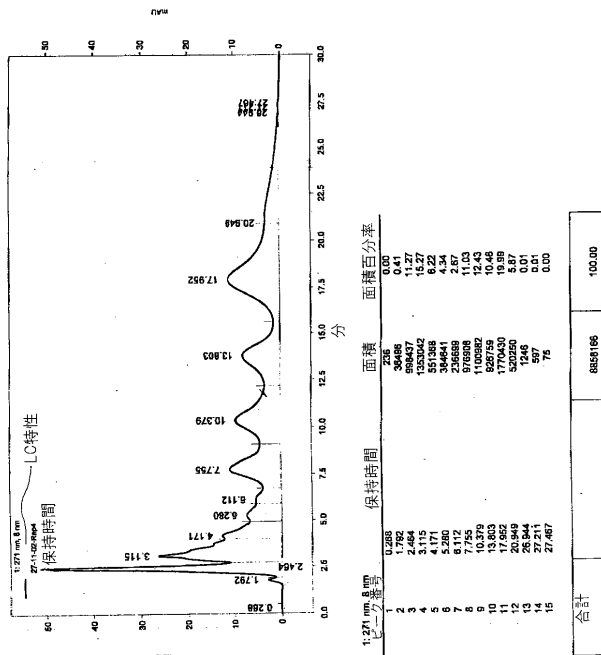


Fig. 5

【図 6】

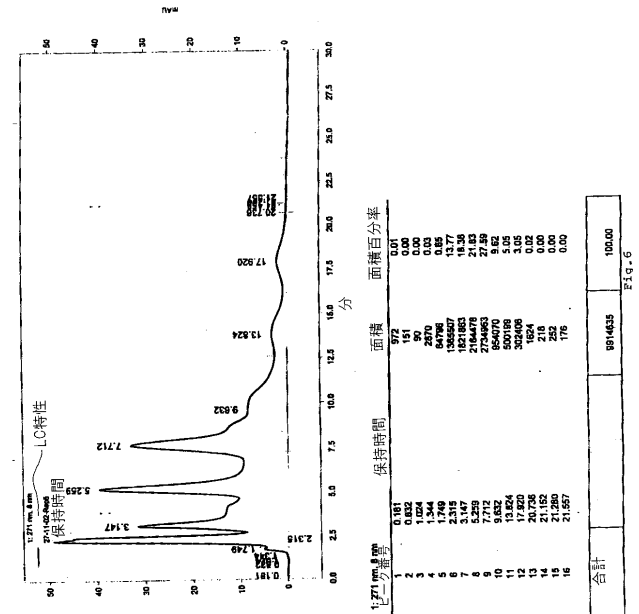
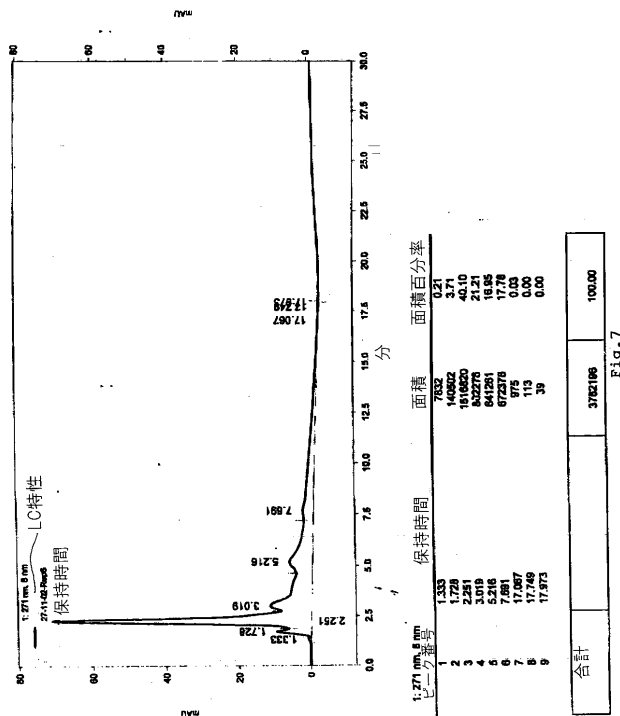


Fig. 6

【図 7】



【手続補正書】

【提出日】平成16年3月17日(2004.3.17)

【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】

クミンの水性抽出物、水性アルコール抽出物又は生理活性画分のバイオエンハンシング／生物学的利用能活性を有する組成物であって、クミンの水性抽出物、水性アルコール抽出物、若しくは生理活性画分、そして医薬として受容される添加剤／賦形剤に加えて、薬物、栄養素、ビタミン、栄養補助食品、漢方薬、微量栄養素、抗酸化剤から選ばれる1以上のものを含み、場合により、コショウ及びインドナガコショウのピペリン又は抽出物／画分の有効量を共に含む前記組成物。

【請求項 2】

使用される前記クミン抽出物の量が、約1.0～250mgの範囲にある、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

使用される前記クミン抽出物の量が、2.0～100mgである、請求項2に記載の組成物。

【請求項 4】

薬物、栄養素、ビタミン、栄養補助食品、漢方薬、微量栄養素、及び抗酸化剤から選択される添加剤の量に関係なく、使用される前記クミン画分の量が約0.5～75.0mgの範囲にある、請求項1に記載の組成物。

【請求項 5】

使用される前記クミン画分の量が、約 1 . 0 ~ 3 0 m g の範囲にある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記クミン画分が、1 ~ 5 に識別された画分から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

使用される前記ピペリンの量が、約 2 ~ 5 0 m g 、より特に 5 ~ 2 0 m g の範囲にある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記ピペリンが、コショウ及びインドナガコショウ、又はそのオレオレジンから単離される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記薬物が、抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗癌剤、心血管薬、C N S 薬、抗炎症薬 / 抗関節炎薬、抗 T B 薬 / 抗らい病薬、抗ヒスタミン剤 / 呼吸障害薬、コルチコステロイド、免疫抑制剤、抗潰瘍薬、及び漢方薬から成る群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

使用される前記抗生物質が、キノロン類、マクロライド類、セファロスポリン類、ペニシリン及びアミノグリコシド類から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記キノロンが、シプロフロキサシン、ペフロキサシン、オフロキサシン及びノルフロキサシンから成る群から選択される、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記マクロライドが、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン及びアジスロマイシンから成る群から選択される、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記セファロスポリンが、セファレキシン、セファトリオキソン、セフィキシム、セフピロム、セフジニル及びセファドロキシルから成る群から選択される、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記ペニシリンが、アモキシシリン及びクロキサシリンから成る群から選択される、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記アミノグリコシドが、アミカシン及びカナマイシンから成る群から選択される、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記抗真菌薬が、フルコナゾール、アンフォテリシン B 、グリセオフルビン及びケトコナゾールから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記抗ウイルス薬が、アシクロビル及びジドブジンから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記抗癌剤が、メトトレキセート、5 - フルオロウラシル、ドキソルビシン、タキソール及びシスプラチンから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記心血管薬が、アムロジピン、リシノプリル、プロプラノロール及びアテノロールから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記 C N S 薬が、アルプラゾラム及びハロペリドールから成る群から選択される、請求

項 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記抗炎症 / 抗関節炎薬が、ジクロフェナク、ピロキシカム、ニメスリド及びロフェコキシブから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記抗 T B / 抗らい病薬が、リファンピシン、エチオナミド、イソニアジド、シクロセリン、ピラジナミド、エタンブトール及びダブソンから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記抗ヒスタミン剤 / 呼吸障害薬の化合物が、サルブタモール、テオフィリン、ブロムヘキシン及びロラチジンから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記コルチコステロイドが、プレドニソロン、デキサメサゾン及びベタメサゾンから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記免疫抑制剤が、シクロスポリン A、タクロリムス及びミコフェノール酸モフェチルから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記抗潰瘍化合物が、ランチジン、シメチジン及びオメプラゾールから成る群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記漢方薬が、エキナセア、ティノスポラ・コルディフォリア、ピクロリザ・カロア、アエグレス・マルメロ、アンドログラフィス・パニクラータ、エンブリカ・リベス、アスパラガス・ラセモサス、テルミナリア・ケブラ、ウイザニア・ソムニフェラ、センテラ・アシアチカ及び / 又はその混合物から成る群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記栄養素が、糖、炭水化物、脂肪及びタンパク質から成る群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記ビタミンが、ビタミン A、ビタミン E、ビタミン B 1 , ビタミン B 6 , ビタミン B 1 2 , ビタミン C 及び葉酸から成る群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記抗酸化剤が、β - カロテン、シリマリン、セレン、リコペン、及びエラジオガロタンニンから成る群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

天然の前記漢方薬が、クルクミン、ボスウエリア酸及びルチンから成る群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記必須微量栄養素が、メチオニン、リジン、ロイシン、バリン、イソロイシン、亜鉛、カルシウム、グルコース、カリウム、銅及び鉄から成る群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記のクミンの植物抽出物又はその生理活性画分が、クミンのいずれかの植物部分から抽出される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記組成物が、経口、非経口、経鼻、噴霧器を含む吸入、直腸、膣、経皮、その他の適当な経路によって投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

単独で又はピペリンと組み合わせた状態で、前記のクミン抽出物 / 画分のバイオエンハ

ンシング効果が、薬物、栄養補助食品及び漢方薬の生物学的利用能 / 生物学的有効性の促進に選択的である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 36】

クミン抽出物を含むか又はその生理活性画分のみを含む組成物が、25 ~ 335 % の範囲で生物学的利用能 / バイオエンハンシング活性を提供する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 37】

クミンの成分及びピペリンを含む組成物が、ほぼ顕著、すなわち約 25 % ~ 極めて顕著、すなわち約 435 % のバイオエンハンシング / 生物学的利用能活性を示す、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 38】

前記のピペリン及びクミンを含む組成物が、クミンのみのバイオエンハンシング活性よりも 10 ~ 85 % の範囲でさらなる生物学的利用能 / バイオエンハンシング活性を提供する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記クミン抽出物の用量が、10 ~ 75 mg / kg / 体重の範囲にある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 40】

クミン生理活性画分の用量が、2 ~ 30 mg / kg / 体重の範囲にある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記ピペリンの用量が、0 ~ 12 mg / kg / 体重の範囲にある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 42】

植物クミン由来の水性抽出物、水性アルコール抽出物、及び生理活性画分の製造方法であって、以下のステップ：

- a) 粉砕した植物材料を、水又は 50 % 水性アルコール溶媒によって 95 ~ 100 の温度範囲で抽出して、それぞれ、水性抽出物又は水性アルコール抽出物を得；
 - b) ステップ (a) の水性抽出物の一部を n - ブタノール (n - BuOH) によって抽出し、n - ブタノール層と水層を分離し；
 - c) ステップ (b) の n - BuOH 層を留去し、凍結乾燥して、画分 1 を得；
 - d) ステップ (b) の水層を留去し、凍結乾燥して、画分 2 を得；
 - e) ステップ (a) の水層の他の部分をアルコールと一緒に還流し、アルコール抽出物をプールし、そして残された残渣を分離し；
 - f) ステップ (e) のプールされたアルコール抽出物を留去して、残渣を画分 3 として得；
 - g) ステップ (e) の残渣を 50 % 水性アルコール溶媒で抽出して、50 % 水性アルコール可溶部分と、画分 5 としての残渣を得；そして
 - h) ステップ (g) の水性アルコール可溶部分を留去して、残渣を画分 4 として得る；
- を含む前記方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.
PCT/IN 03/00052

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A23L1/30 A61K35/78		
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 A23L		
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, FSTA, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/055625 A1 (DUGGAL RAMESH KUMAR ET AL) 27 December 2001 (2001-12-27) claims; examples	1-41
X	EP 1 031 348 A (KAO CORP) 30 August 2000 (2000-08-30) paragraph '0001! paragraph '0005! - paragraph '0008! paragraphs '0017!, '0018!, '0053!; claims 3,6,9; examples 1,2	1-41
X	EL-SHOBAKI F.A. ET AL: "The effect of some beverage extracts on intestinal iron absorption" ZEITSCHRIFT FÜR ERNÄHRUNGSWISSENSCHAFTEN, vol. 29, 1990, pages 264-269, XP009015757 abstract page 265	1-41
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 document 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 considered 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 27 August 2003		Date of mailing of the international search report 03/09/2003
Name and mailing address of the ISA 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		Authorized officer Baminger, U

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern: Application No
 PCT/IN 03/00052

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PLATEL K ET AL: "INFLUENCE OF DIETARY SPICES OR THEIR ACTIVE PRINCIPLES ON DIGESTIVE ENZYMES OF SMALL INTESTINAL MUCOSA IN RATS" INTERNATIONAL JOURNAL OF FOOD SCIENCES AND NUTRITION, CARFAX PUBLISHING LTD, GB, vol. 47, no. 1, 1996, pages 55-59, XP008016081 ISSN: 0963-7486 the whole document	1-41
A	US 5 985 352 A (TODD GEORGE N) 16 November 1999 (1999-11-16) example 2	42
A	WO 94 00010 A (WILSON WALTER RD) 6 January 1994 (1994-01-06) page 10, line 19 -page 11, line 3	42
Y	US 5 744 161 A (RAJENDRAN RAMASWAMY ET AL) 28 April 1998 (1998-04-28) claims	1-41
Y	US 2001/006983 A1 (JIA QI) 5 July 2001 (2001-07-05) paragraph '0029!; claims	1-41
Y	JOHRI R K ET AL: "AN AYURVEDIC FORMULATION 'TRIKATU' AND ITS CONSTITUENTS" JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHERS LTD, IE, vol. 2, no. 37, 1 September 1992 (1992-09-01), pages 85-91, XP002077892 ISSN: 0378-8741 the whole document	1-41
A	KARAN R S ET AL: "EFFECT OF TRIKATU, AN AYURVEDIC PRESCRIPTION, ON THE PHARMACOKINETIC PROFILE OF RIFAMPICIN IN RABBITS" JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHERS LTD, IE, vol. 64, no. 3, 1999, pages 259-264, XP001149439 ISSN: 0378-8741 abstract	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/IN 03/00052

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2001055625 A1	27-12-2001	AU 3129701 A	04-10-2001
		DE 10113328 A1	15-11-2001
		HU 0101196 A2	28-09-2002
		IT T020010283 A1	26-09-2002
		NL 1017718 C2	16-10-2001
		RU 2203079 C2	27-04-2003
EP 1031348 A	30-08-2000	JP 2000309524 A	07-11-2000
		EP 1031348 A2	30-08-2000
		JP 2000309528 A	07-11-2000
		US 2003129265 A1	10-07-2003
		US 2003129266 A1	10-07-2003
		US 2002106415 A1	08-08-2002
		US 2001031285 A1	18-10-2001
US 5985352 A	16-11-1999	US 5985345 A	16-11-1999
		CA 2314274 A1	17-06-1999
		EP 1037538 A1	27-09-2000
		WO 9929184 A1	17-06-1999
		ZA 9811336 A	12-06-2000
WO 9400010 A	06-01-1994	AT 170710 T	15-09-1998
		AU 674527 B2	02-01-1997
		AU 4648793 A	24-01-1994
		CA 2116237 A1	06-01-1994
		DE 69320919 D1	15-10-1998
		DE 69320919 T2	12-05-1999
		DK 600080 T3	07-06-1999
		EP 0600080 A1	08-06-1994
		ES 2122032 T3	16-12-1998
		JP 7501082 T	02-02-1995
		NZ 254436 A	27-04-1995
		WO 9400010 A1	06-01-1994
		US 5466459 A	14-11-1995
US 5744161 A	28-04-1998	US 5536506 A	16-07-1996
		AT 204757 T	15-09-2001
		AU 4128796 A	11-09-1996
		CA 2247467 A1	29-08-1996
		DE 69522477 D1	04-10-2001
		DE 69522477 T2	29-05-2002
		DK 810868 T3	26-11-2001
		EP 0810868 A1	10-12-1997
		ES 2161914 T3	16-12-2001
		GR 3036711 T3	31-12-2001
		JP 11500725 T	19-01-1999
		PT 810868 T	28-02-2002
		US 5972382 A	26-10-1999
		WO 9625939 A1	29-08-1996
US 2001006983 A1	05-07-2001	US 2002071868 A1	13-06-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/04	A 2 3 L 1/30	B
A 6 1 P 9/00	A 6 1 K 31/4525	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 K 47/46	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 31/06	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 31/08	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 31/10	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 31/08	
A 6 1 P 39/06	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 31/12	
	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 37/06	
	A 6 1 P 39/06	
	A 6 1 P 43/00	1 1 3
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IT,LU,MC,NL,PT,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 カジ, グラーム ナビ
インド国, 1 8 0 0 0 1 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム
- (72)発明者 ベディ, カストゥーリ ラル
インド国, 1 8 0 0 0 1 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム
- (72)発明者 ジョーリ, ラケシュ カマル
インド国, 1 8 0 0 0 1 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム
- (72)発明者 ティッコー, マノイ クマール
インド国, 1 8 0 0 0 1 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム
- (72)発明者 ティッコー, アショク クマール
インド国, 1 8 0 0 0 1 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム
- (72)発明者 シャルマ, スパッシュ シャンデル
インド国, 1 8 0 0 0 1 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム
- (72)発明者 アブドゥラ, シェイク タサドゥク
インド国, 1 8 0 0 0 1 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム

- (72)発明者 スリ, オム パーカシュ
インド国, 180 001 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム
- (72)発明者 グプタ, ビシャン ダット
インド国, 180 001 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム
- (72)発明者 スリ, クリシャン アブタル
インド国, 180 001 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム
- (72)発明者 サティ, ナレシュ クマル
インド国, 180 001 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム
- (72)発明者 クハジュリア, ラビ カント
インド国, 180 001 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム
- (72)発明者 シング, スルジト
インド国, 180 001 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム
- (72)発明者 クハジュリア, アナミカ
インド国, 180 001 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム
- (72)発明者 カパヒ, バル クリシャン
インド国, 180 001 ジャム, カナル ロード, リージョナル リサーチ ラボラトリー
ジャム

F ターム(参考) 4B018 MD66 ME02 ME06 MF01

4C076	AA93	BB01	BB21	BB25	BB30	BB31	CC04	CC07	CC11	CC16
	CC19	CC27	CC32	CC35	EE58N	FF63	FF68			
4C084	AA19	AA22	AA23	AA24	MA01	MA02	MA05	MA52	MA55	MA56
	MA59	MA63	NA05	ZA361	ZA591	ZA681	ZA961	ZB011	ZB081	ZB111
	ZB261	ZB321	ZB331	ZB351	ZC131	ZC411	ZC412	ZC751	ZC752	
4C086	AA01	AA02	BC21	GA02	GA12	MA02	MA03	MA04	MA05	MA06
	MA52	MA55	MA56	MA59	MA63	NA05	ZA36	ZA59	ZA68	ZA96
	ZB01	ZB08	ZB11	ZB26	ZB32	ZB33	ZB35	ZC13	ZC41	ZC75
4C088	AB36	AB40	AC04	BA09	BA10	BA21	BA23	BA31	BA37	CA05
	CA06	CA11	CA14	MA02	MA08	MA52	MA55	MA56	MA59	MA63
	NA05	ZA36	ZA59	ZA68	ZA96	ZB01	ZB08	ZB11	ZB26	ZB32
	ZB33	ZB35	ZC13	ZC41	ZC75					