

(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2011-528336

(P2011-528336A)

(43) 公表日 平成23年11月17日(2011.11.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/05 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/05	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/34 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/34	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 47/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10 1 0 3	
<b>A 6 1 P 39/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 39/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-517965 (P2011-517965)	(71) 出願人	511015515
(86) (22) 出願日	平成21年7月16日 (2009. 7. 16)		イブリー
(85) 翻訳文提出日	平成23年3月10日 (2011. 3. 10)		フランス国, エフー 1 3 0 0 8 マルセイユ, リュ エドモン ロスタン, 1 3 4
(86) 国際出願番号	PCT/FR2009/000868	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開番号	W02010/007252		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開日	平成22年1月21日 (2010. 1. 21)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	0804098		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成20年7月18日 (2008. 7. 18)	(74) 代理人	100087871
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】疎水性分子のバイオアベイラビリティを改善するために意図される調合物

## (57) 【要約】

本発明は少なくとも1つのポリエチレングリコール（及び／又は機能的同等物（単数又は複数））及び少なくとも1つのグリコールエーテル（及び／又は機能的同等物（単数又は複数））を含む、ポリフェノールの小腸吸収によるバイオアベイラビリティを改善することを意図する調合物に関する。本発明はヒドロキシスチルベン、詳細には3, 5, 4'

トリヒドロキシスチルベン又はレスヴェラトロールのバイオアベイラビリティを改善するために特によく適合している。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

少なくとも 1 つのポリエチレングリコール又は機能的同等物及び少なくとも 1 つのグリコールエーテル又は機能的同等物を含む、ポリフェノールの吸収、有益には小腸吸収を改善することを意図する調合物の使用。

## 【請求項 2】

上記ポリエチレングリコールが式  $H(OCH_2CH_2)_nOH$  に対応する重合体であり、ここで  $n$  は 3 より大きい点を特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 3】

上記ポリエチレングリコールが約 100 ~ 20,000 の平均分子量の、好ましくは約 400 ~ 約 10,000 の平均分子量の、非常に好ましくは約 400 ~ 約 600 の平均分子量のポリエチレングリコールから選択される点を特徴とする、請求項 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

10

## 【請求項 4】

上記ポリエチレングリコール又はその機能的同等物の 1 つが前記調合物の総重量に対する重量で 20 ~ 97 %、好ましくは 40 ~ 97 % の割合である点を特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

## 【請求項 5】

上記グリコールエーテルがジエチレングリコールエーテル、好ましくはジエチレングリコールアルキルエーテル、詳細にはジエチレングリコール(C1 ~ C4)アルキルエーテル、非常に詳細にはジエチレングリコールモノ(C1 ~ C4)アルキルエーテル、有益にはジエチレングリコールモノエチルエーテルから選択される点を特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

20

## 【請求項 6】

上記グリコールエーテル又はその機能的同等物の 1 つが前記調合物の総重量に対する重量で 2 ~ 79 %、好ましくは 2 ~ 59 % の割合である点を特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

## 【請求項 7】

上記調合物が 50 ~ 93 % のポリエチレングリコール又はその機能的同等物の 1 つ、3 ~ 46 % のグリコールエーテル又はその機能的同等物の 1 つ及び 100 % を作出するために十分な量の水を含む点を特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 に記載の使用。

30

## 【請求項 8】

上記調合物がポリエチレングリコールの機能的同等物及びグリコールエーテルの機能的同等物を含む点を特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

## 【請求項 9】

上記調合物中でポリエチレングリコールの機能的同等物がポリソルベート、有益にはポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60 又はポリソルベート 80 から選択されるポリソルベートである点を特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

## 【請求項 10】

上記調合物中でグリコールエーテルの機能的同等物がグリセリン又はポリグリセリル 3 ジオレアートである点を特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

40

## 【請求項 11】

ヒドロキシスチルベンの吸収、有益には小腸吸収を改善するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

## 【請求項 12】

上記ヒドロキシスチルベンが *C i s* 又は *T r a n s* 形の式 1 :

式 1

10

{ 式中、n は 0 ～ 4 の整数であり、そして m は 0 ～ 5 の整数である }  
及びそれらのヒドロキシアルキル化誘導体に対応する点を特徴とする、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

上記ヒドロキシシスチルベンがモノ、ジ、トリ、テトラ、ペンタ、ヘキサ、ヘプタ、オクト、ノナヒドロキシシスチルベン又はそれらのヒドロキシアリール誘導体、好ましくは4' - ヒドロキシシスチルベン、2' , 4' - ジヒドロキシシスチルベン、3' , 4' - ジヒドロキシシスチルベン、4 , 4' - ジヒドロキシシスチルベン、2' , 4' , 4' - トリヒドロキシシスチルベン、3' , 4' , 4' - トリヒドロキシシスチルベン、2 , 4 , 4' - トリヒドロキシシスチルベン、3 , 4 , 4' - トリヒドロキシシスチルベン、3 , 4' , 5 - トリヒドロキシシスチルベン、2' , 3 , 4 - トリヒドロキシシスチルベン、2 , 3' , 4 - トリヒドロキシシスチルベン、2' , 2 , 4' - トリヒドロキシシスチルベン、2 , 4 , 4' , 5 - テトラヒドロキシシスチルベン、2' , 3 , 4' , 5 - テトラヒドロキシシスチルベン、2 , 2' , 4 , 4' - テトラヒドロキシシスチルベン、3 , 3' , 4' , 5 - テトラヒドロキシシスチルベン、2 , 3' , 4 , 4' - テトラヒドロキシシスチルベン、3 , 3' , 4 , 4' - テトラヒドロキシシスチルベン、3 , 3' , 4' , 5 , 5' - ペンタヒドロキシシスチルベン、2 , 2' , 4 , 4' , 6 - ペンタヒドロキシシスチルベン、2 , 3' , 4 , 4' , 6 - ペンタヒドロキシシスチルベン、2 , 2' , 4 , 4' , 6 , 6' - ヘキサヒドロキシシスチルベン、非常に好ましくは3 , 4' , 5 - トリヒドロキシシスチルベン又はレスヴェラトロールでもある点を特徴とする、請求項11又は12のいずれか1項に記載の使用。

20

30

## 【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は疎水性分子、そうでなければ脂肪親和性と呼ばれる分子の小腸吸収を改善することを意図する調合物の分野に関する。

### 【背景技術】

【 0 0 0 2 】

疎水性分子の小腸吸収により、本文脈にしたがって前記脂肪親和性分子の、事前に代謝されることなく胃腸バリアを通り、そして循環中で使用可能になる能力が意味される。

40

【 0 0 0 3 】

分子は、それが体脂肪中で可溶性であるが、水中で不溶性であるとき、疎水性又は脂肪親和性と呼ばれる。疎水性分子は水分子と水素結合を作出する能力を有さない。疎水性分子はしばしば非極性又は弱極性ともまた呼ばれ、それは疎水性分子が水と静電気相互作用を作出しえないことを意味する。実際に、溶媒中の分子の溶解性は一般的にそれが上記溶媒と共に有しうる相互作用に因る。疎水性分子はそれゆえ物理的に水と相互作用しえない分子である。それはその結果一般的に大抵有機溶媒中で可溶性である。

【 0 0 0 4 】

現在、開発中の活性成分（A I）はほとんどの場合非極性であり、そして生物薬剤学分類のクラスI I（低溶解性であるが浸透性）及びI V（低溶解性及び低浸透性）に属する

50

[ Amidon et al. , G. L. , 1995 , Pharm. Res . 12 : 413 420 ] 。

【 0005 】

これらの特徴は経口経路による十分な吸収を得るためには好ましくない。

【 0006 】

それゆえ、疎水性分子の吸収を増加させる生薬調合物について要求がある。これは本発明の目的の1つである。

【 0007 】

疎水性分子のうち、ポリフェノールは種子植物のクラスの植物中に、及び特にブドウの木中に天然状態で見られる化合物である。例えば、レスヴェラトロールの如き上記化合物はブドウ中及びワイン中に見られる。

10

【 0008 】

ポリフェノールのうち、ヒドロキシスチルベンが発見されている。先行技術において、ヒドロキシスチルベンは色素脱失剤として (JP 87 192040)、血管拡張神経剤として (EP 96 830517)、抗トロンピン剤として (JP 05016413)、さまざまな心血管疾患の治療において (CA 2187990)、突然変異及び発癌を阻害する剤として (JP 06024967)、数ある中で使用され又は抗酸化剤としてもまた示されている。

【 0009 】

レスヴェラトロール (3, 5, 4'-トリヒドロキシスチルベン) はポリフェノールフイットアレキシンである。この化合物は植物により合成され、そして感染 (ボトリティス・シネレア (灰色かび病)) に応答して抗真菌薬としてはたらく。レスヴェラトロールは針葉樹、ピーナッツ、赤ブドウの果皮、あるマメ科植物及びイタドリの如きさまざまな植物中で見られる。

20

【 0010 】

レスヴェラトロールは伝統的な和漢医学において長い間知られている治療特性を有する。レスヴェラトロールは「フレンチパラドックス」と呼ばれる心血管危険の減少について役割を果たすとして示されている。実際に、相関関係が高レベルのレスヴェラトロールを含む赤ワイン消費と冠状動脈疾患における減少の間で確立されている。多くの科学研究は、レスヴェラトロールがジオキシン及びアリアル炭化水素受容体 (AhR) のアンタゴニストであることを示している (Casper, R. F., et al., Mol. Pharmacol. 1999, 56, 784 790)。

30

【 0011 】

レスヴェラトロールは抗酸化、抗炎症、骨保護活性をもまた有し、そしてある癌における予防効果を有しうる。

【 0012 】

in vivo モデルがレスヴェラトロールの吸収を研究するために使用されている。ラットにおいて、動態研究が赤ワイン吸収後の異なる時間に行われている。結果は、吸収ピークが摂取60分後に検出されることを示している。短期間後、レスヴェラトロールは肝臓及び腎臓中で検出される (吸収1時間後にマイクロモル最大)。排出は排出の好ましい器官としての腎臓で非常に速い。他の研究は、漿液レスヴェラトロールは15分後に現れ、そして30分後に非常に速く減少することを示している。同様の研究がマウスにおいて行われている。レスヴェラトロールは十二指腸により最大限に吸収されるように見え、そしてレスヴェラトロールの排出は30分間で最大吸収を伴い非常に速い。

40

【 0013 】

これらの研究から、レスヴェラトロールは非常に速く吸収され、腸肝循環中に代謝され、そして排出されるようである。

【 0014 】

多くの ex vivo 及び in vitro 研究がレスヴェラトロールの投与後のさまざまな器官におけるその局在及び生成される代謝物を理解するためにレスヴェラトロール

50

の吸収及び代謝について行われている。

【0015】

ex vivoモデルがラット小腸の灌流により示されている。この型の研究は、レスヴェラトロールが46%の値で小腸から抽出され、21%は血管レベルで見られ、そして2%のみが腸レベルで見られることを示している。このレスヴェラトロールの40%は遊離しており、一方で11%はグルクロノ抱合であり、そして3%は硫酸塩形である。グルクロニド形は循環系中で見られ、一方で硫酸塩形は腸管腔部分中に分泌される形態である。この同じ型の研究は回腸及び灌流結腸モデルにおいて行われている。

【0016】

結果はレスヴェラトロールのわずかな部分のみが代謝されないことを示している。同様の肝臓又はヒト腸モデルについての研究は、レスヴェラトロールがまた非常にすばやく代謝されることも示している。レスヴェラトロールはそれゆえ小腸レベルで吸収され、そして代謝される。レスヴェラトロールが循環中に入るとき、それは主として血清タンパク質に結合している。

【0017】

細胞系（腸系CaCo<sub>2</sub>）を用いたin vitro研究は灌流腸モデルについて得られた結果を確立した。

【0018】

最後に、2003年以来、代謝及びバイオアベイラビリティ研究がヒトについて行われている。与えられた主題は、レスヴェラトロールが30分後に最大漿液濃度に達することを示している。30分を超えると、未代謝レスヴェラトロールを見つけることはまれである。最もよい場合で、2%のレスヴェラトロールが未変化形で血漿中に見られる。

【0019】

全てのこれらのデータは、治療剤としてのレスヴェラトロールの活性はその腸吸収及びその代謝の速さの結果であるそのバイオアベイラビリティに密接に関連していることを示唆している。

【0020】

漿液未変化レスヴェラトロールの濃度を増加させる方法の1つはその吸収及びそれゆえそのバイオアベイラビリティを増加させることを可能にする生薬形を開発することである。これは本発明の目的の1つである。

【0021】

したがって、本発明の主題は少なくとも1つのポリエチレングリコール又はその機能的同等物の1つ及び少なくとも1つのグリコールエーテル又はその機能的同等物の1つを含む、ポリフェノールの吸収、有益には腸吸収を改善することを意図する調合物の使用である。

【0022】

レスヴェラトロール、ポリエチレングリコール及びグリコールエーテルを含む調合物は局所的使用による皮膚の問題の治療を除いて、明細書WO 01/30336中に開示されている。明細書WO 2004/071490について、それは低溶解性の酸性医薬活性成分のバイオアベイラビリティを増加させる目的で、ポリエチレングリコール、グリコールエーテル及びKOHを含む調合物を開示する。現在、上記調合物はポリフェノールを破壊するので、ポリフェノールのアベイラビリティを増加させるために使用されえないことが上記文献中に示されている(Nardini M., Cirillo E., Natella F., Mencarelli D., Comisso A, Scaccini S., Food Chemistry, vol. 79, issue 1, Oct. 2004, 16, p. 119-124)。

【0023】

「ポリフェノール」とは本発明にしたがって天然及び合成ポリフェノールを意味する。

【0024】

「合成ポリフェノール」とは、より詳細に化学合成により得られるどんなポリフェノー

10

20

30

40

50

ルも意味し、そして生物材料（植物）の抽出により得られるポリフェノール及び天然構造への原子の置換又は添加により改変された天然ポリフェノール誘導体は意味されない。有益には、これらの置換はハロゲン（ $\text{Cl}$ 、 $\text{CF}_3$ ）又は一般構造  $\text{R}-\text{O}$  のラジカルによるものであり、ここで  $\text{R}$  は脂肪族鎖又は芳香環又は硝酸塩ラジカルである。

【0025】

「機能的同等物」とは本発明にしたがってポリフェノール化合物と混合されると、ポリエチレングリコール及び／又はグリコールエーテルと、ポリフェノール化合物に対して同じ効果を有する化合物を意味する。

【0026】

したがって本発明にしたがって、ポリエチレングリコールの機能的同等物としてポリソルベートを含む調合物が使用されうる。

10

【0027】

同様に本発明にしたがって、グリコールエーテルの機能的同等物としてグリセリン又はポリグリセリル 3 ジオレアート（脂肪酸のポリグリセリルエステル又はその同等物の 1 つ）を含む調合物が使用されうる。

【0028】

本発明にしたがって、ポリエチレングリコールとは、式  $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$  に対応するどんな重合体も意味し、ここで  $n$  は 3 より大きい。この点において、約 100 ~ 20,000 の平均分子量の、好ましくは約 400 ~ 約 10,000 の平均分子量の、非常に好ましくは約 400 ~ 約 600 の平均分子量のポリエチレングリコールが例として挙げられうる。

20

【0029】

本発明にしたがって、ある分子量のポリエチレングリコールは単独で又は 1 以上のさまざまな分子量の他のポリエチレングリコール又は他の機能的同等物とのどんな割合の混合物中でもまた使用されうる。

【0030】

本発明の文脈中で使用されるポリエチレングリコールはそれらの分子量に因り、環境温度で液体形で又は半固体形で存在しうる。その結果、これらの重合体は本発明にしたがって上記ポリフェノールの吸収を改善することを意図する調合物が液体形でなければならぬか又は逆に半固体形でなければならぬかに因り適切に選択される。

30

【0031】

本発明にしたがって、上記グリコールエーテルは例えば、ジエチレングリコールアルキルエーテル、詳細にはジエチレングリコールメチルエーテル、ジエチレングリコールエチルエーテル、ジエチレングリコールプロピルエーテル又はジエチレングリコールブチルエーテルから選択される（ $\text{C}_1$  ~  $\text{C}_4$ ）ジエチレングリコールアルキルエーテル、非常に詳細にはジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル又はジエチレングリコールモノブチルエーテルから選択されるジエチレングリコールモノ（ $\text{C}_1$  ~  $\text{C}_4$ ）アルキルエーテルの如きジエチレングリコールエーテルから選択されうる。

【0032】

上記ジエチレングリコールアルキルエーテルのうち、メチル及びエチルエーテル、詳細にはジエチレングリコールモノエチルエーテルが好ましい。

40

【0033】

上記グリコールエーテルは本発明にしたがって単独で又は 1 つの（又は複数個）他のグリコールエーテル（単数又は複数）と及び／又は 1 つの（又は複数個）他の機能的同等物（単数又は複数）とどんな割合でも混合されて使用されうる。

【0034】

本発明にしたがって、ポリフェノールの吸収を改善することを意図する調合物は上記調合物の総重量に対する重量で 20 ~ 97 %、好ましくは 40 ~ 97 % の割合で、ポリエチレングリコール又は例えば、ポリソルベートの如きその機能的同等物の 1 つを含みうる。

50

## 【 0 0 3 5 】

また本発明にしたがって、ポリフェノールの吸収を改善することを意図する調合物は上記調合物の総重量に対する重量で2～79%、好ましくは2～59%の割合で、グリコールエーテル又は例えば、グリセリン又はポリグリセリル 3 ジオレアート（脂肪酸のポリグリセリルエステル又はその同等物の1つ）の如きその機能的同等物の1つを含みうる。

## 【 0 0 3 6 】

本発明にしたがって特に好ましい調合物は50～93%のポリエチレングリコール又は例えば、ポリソルベートの如きその機能的同等物の1つ、3～46%のグリコールエーテル又は例えば、グリセリン又はポリグリセリル 3 ジオレアート（脂肪酸のポリグリセリルエステル又はその同等物の1つ）の如きその機能的同等物の1つ、及び100%を作出するために十分な量の水を含む。

10

## 【 0 0 3 7 】

本発明の変形にしたがって、上記調合物は少なくとも1つの乳化剤をもまた含みうる。本発明にしたがって有益には、上記乳化剤はポリソルベート、さらにより有益にはポリソルベート20（T w e e n 2 0 又はソルビタンポリオキシエチレン（20）モノラウリン酸塩）、ポリソルベート40（T w e e n 4 0 又はソルビタンポリオキシエチレン（20）モノパルミチン酸塩）、ポリソルベート60（T w e e n 6 0 又はソルビタンポリオキシエチレン（20）モノステアリン酸塩）又はポリソルベート80（T w e e n 8 0 又はソルビタンポリオキシエチレン（20）モノオレイン酸塩）から選択されるポリソルベートでありうる。

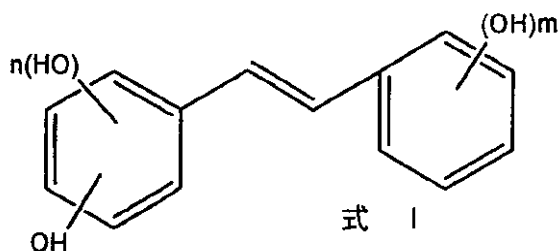
20

## 【 0 0 3 8 】

本発明にしたがう調合物は詳細にはポリフェノール、詳細には例えば、式（I）のヒドロキシスチルベン：

## 【 0 0 3 9 】

## 【 化 1 】



30

## 【 0 0 4 0 】

の如きヒドロキシスチルベンの吸収、有益には腸吸収を改善するために使用されるのに特に好適であり、ここでnは0～4の整数であり、そしてmは0～5の整数である。これらの化合物はC i s 又はT r a n s 形でありうる。本発明にしたがって、用語ヒドロキシスチルベンは式Iの化合物及びそれらのヒドロシアルキル化誘導体を含む。

40

## 【 0 0 4 1 】

ヒドロキシスチルベンのうち、モノ、ジ、トリ、テトラ、ペンタ、ヘキサ、ヘプタ、オクト、ノナヒドロキシスチルベン又はそれらのヒドロシアルキル化誘導体、例えば、4' ヒドロキシスチルベン、2', 4' ジヒドロキシスチルベン、3', 4' ジヒドロキシスチルベン、4, 4' ジヒドロキシスチルベン、2', 4', 4' トリヒドロキシスチルベン、3', 4', 4' トリヒドロキシスチルベン、2, 4, 4' トリヒドロキシスチルベン、3, 4, 4' トリヒドロキシスチルベン、3, 5, 4' トリヒドロキシスチルベン、2', 3, 4 トリヒドロキシスチルベン、2, 3', 4 トリヒドロキシスチルベン、2', 2, 4' トリヒドロキシスチルベン、2, 4, 4', 5 テトラヒドロキシスチルベン、2', 3, 4', 5 テトラヒドロキシスチルベン、2, 2'

50

、4、4' テトラヒドロキシスチルベン、3、3'、4'、5 テトラヒドロキシスチルベン、2、3'、4、4' テトラヒドロキシスチルベン、3、3'、4、4' テトラヒドロキシスチルベン、3、3'、4'、5、5' ペンタヒドロキシスチルベン、2、2'、4、4'、6 ペンタヒドロキシスチルベン、2、3'、4、4'、6 ペンタヒドロキシスチルベン、2、2'、4、4'、6、6' ヘキサヒドロキシスチルベンもまた挙げられうる。

【0042】

好ましくは、3、5、4' トリヒドロキシスチルベン又はレスヴェラトロールが本発明にしたがって使用される。

【0043】

経口経路を意図する、本発明に係る好ましい組成物において、摂取されうる担体の使用は好ましい。本発明に係る組成物は経口で使用されうる糖衣錠、ゼラチンカプセル、ジェル、エマルジョン、錠剤、カプセル又は他の生薬形の形態を取りうる。これらの形態は当業者に知られる通常のプロセスにより生成される。

【0044】

本発明の特定の態様にしたがって、上記組成物は上記活性成分の有効期間を顕著に改善するために封入形態で調合されうる。

【0045】

本発明の他の特徴及び利点は、非限定的な例示のために与えられる以下の実施例からより明らかになるであろう。以下において又は上記において、割合は、別段の定めなき限り、重量パーセントで与えられる。

【実施例】

【0046】

実施例1：本発明に係る調合物を組み込む組成物の調製。

【0047】

液体形態で提示される以下の組成物が調製される：

Transcutol P (商標) 25 mg

PEG 600 455 mg

Resveratrol 20 mg

レスヴェラトロールを事前に計量されたTranscutol P及びPEG 600の存在下で溶解させる。上記混合物を半透明の及び澄んだ液相が得られるまで攪拌する。その後それを医薬又は食物使用にとって標準であるゼラチンカプセル中に封入する。

【0048】

実施例2：摂取後のレスヴェラトロールの血中値の計測。

【0049】

事前に血液サンプルを取られたボランティアが実施例1中で調製されるカプセルを摂取する。上記ボランティアからの第二の血液サンプルを摂取4時間後に取り。

【0050】

上記血液サンプルをその後液体クロマトグラフィー マススペクトロメトリーにより通常のプロトコールにしたがって分析する。

【0051】

このようにして、摂取前後の血中レスヴェラトロール値を決定する。

【0052】

試験は3人の異なるボランティアについて行われる。

【0053】

10

20

30

40



【表 1】

個体	血中レスヴェラトロール濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )		濃度の増加値
	T=0時間	T=4時間	
1	79	285	3.6
2	23	396	17.2
3	29	295	10.4

10

## 【0054】

これらの試験は、レスヴェラトロールが本発明に係る組成物の摂取4時間後に明らかに  
より高い濃度でまだ存在することを示している。

## 【0055】

実施例3：摂取後の血中レスヴェラトロール値の計測。

## 【0056】

事前に血液サンプルを取られた5人のボランティアが実施例1中で調製される2つのカ  
プセルを摂取する。第二の血液サンプルを摂取30分後に上記ボランティアから取る。第  
三の血液サンプルを摂取5時間後に取る。他の個体が40mgの標準形態（ゼラチンカプ  
セル）のレスヴェラトロールを摂取する。

20

## 【0057】

上記血液サンプルをその後液体クロマトグラフィー マススペクトロメトリーにより通  
常のプロトコールにしたがって分析する。

## 【0058】

このようにして、摂取前後の血中レスヴェラトロール値を決定する。

## 【0059】

以下の表は平均濃度値を示している。

## 【0060】

【表 2】

30

	血中レスヴェラトロールの平均濃度 (nM)		
	T=0時間	T=30分	T=5時間
標準のゼラチンカプセル処方	0	422	0
本発明に係るカプセル処方 (PEG+Transcutol)	0	5295	491

## 【0061】

40

これらの試験は、レスヴェラトロールが本発明に係る組成物の摂取5時間後に明らかに  
高い濃度でまだ存在することを示している。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2009/000868

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K9/48 A61K31/05 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
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) EP0-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 234 571 A (OREAL [FR]) 28 August 2002 (2002-08-28) examples	1-3, 11-13
X	WO 01/30336 A (PHARMASCIENCE [CA]; PEZZUTO JOHN M [US]; MOON RICHARD C [US]; JANG MEI) 3 May 2001 (2001-05-03) example 2 page 6 - page 7	1-8, 11-13
X	EP 1 844 784 A (EPITECH GROUP S R L [IT]) 17 October 2007 (2007-10-17) example 2	1,4,6-8, 11-13
A	EP 1 236 472 A (AMATO PHARM PROD LTD [JP]) 4 September 2002 (2002-09-04) example 6	1-13
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 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 combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  19 October 2010		Date of mailing of the international search report  25/10/2010
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  Boulois, Denis

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2009/000868

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/071490 A (R & P KOREA CO LTD [KR]; KIM JAE-HWAN [KR]; LEE KYUNG-SIK [KR]; SHIN W) 26 August 2004 (2004-08-26) page 29; table 4a	1-13
X	WO 02/24152 A2 (J P M E D LTD [IL]; FRIEDMAN DORON L [IL]) 28 March 2002 (2002-03-28) example 7	1,4,8, 10-13
X	WO 98/30205 A1 (SONUS PHARMA INC [US]) 16 July 1998 (1998-07-16) example 27	1,4, 11-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2009/000868

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1234571	A	28-08-2002	FR 2820975 A1 JP 2002326905 A US 2002183400 A1	23-08-2002 15-11-2002 05-12-2002
WO 0130336	A	03-05-2001	AT 323473 T CA 2389167 A1 DE 60027463 T2 DK 1239849 T3 EP 1239849 A2 ES 2261274 T3 PT 1239849 E	15-05-2006 03-05-2001 30-11-2006 21-08-2006 18-09-2002 16-11-2006 31-07-2006
EP 1844784	A	17-10-2007	AT 464890 T CA 2582027 A1 ES 2344920 T3 HK 1110016 A1 JP 2007262068 A US 2007270496 A1	15-05-2010 28-09-2007 09-09-2010 23-07-2010 11-10-2007 22-11-2007
EP 1236472	A	04-09-2002	AU 6015400 A CA 2379313 A1 CN 1361694 A WO 0105406 A1 US 6890547 B1	05-02-2001 25-01-2001 31-07-2002 25-01-2001 10-05-2005
WO 2004071490	A	26-08-2004	AU 2003261633 A1 EP 1605916 A1 JP 2006514119 T US 2004157928 A1	06-09-2004 21-12-2005 27-04-2006 12-08-2004
WO 0224152	A2	28-03-2002	AU 8617901 A EP 1320353 A2	02-04-2002 25-06-2003
WO 9830205	A1	16-07-1998	AT 356611 T CA 2276730 A1 DE 69837328 T2 DK 0981328 T3 EP 0981328 A1 ES 2285753 T3 IN 183539 A1 JP 2001508445 T JP 2007332157 A PT 981328 E TW 579297 B US 6458373 B1 US 2003027858 A1	15-04-2007 16-07-1998 20-12-2007 02-07-2007 01-03-2000 16-11-2007 05-02-2000 26-06-2001 27-12-2007 31-05-2007 11-03-2004 01-10-2002 06-02-2003
WO 9830205	A1		US 2003104015 A1 US 6660286 B1 US 6667048 B1	05-06-2003 09-12-2003 23-12-2003

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2009/000868

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
 INV. A61K9/48 A61K31/05  
 ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)  
 EP0-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 1 234 571 A (OREAL [FR]) 28 août 2002 (2002-08-28) exemples	1-3, 11-13
X	WO 01/30336 A (PHARMASCIENCE [CA]; PEZZUTO JOHN M [US]; MOON RICHARD C [US]; JANG MEI) 3 mai 2001 (2001-05-03) exemple 2 page 6 - page 7	1-8, 11-13
X	EP 1 844 784 A (EPITECH GROUP S R L [IT]) 17 octobre 2007 (2007-10-17) exemple 2	1,4,6-8, 11-13
A	EP 1 236 472 A (AMATO PHARM PROD LTD [JP]) 4 septembre 2002 (2002-09-04) exemple 6	1-13
	----- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 octobre 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/10/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

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

Fonctionnaire autorisé

Boulois, Denis

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2009/000868

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2004/071490 A (R & P KOREA CO LTD [KR]; KIM JAE-HWAN [KR]; LEE KYUNG-SIK [KR]; SHIN W) 26 août 2004 (2004-08-26) page 29; tableau 4a	1-13
X	WO 02/24152 A2 (J P M E D LTD [IL]; FRIEDMAN DORON L [IL]) 28 mars 2002 (2002-03-28) exemple 7	1,4,8, 10-13
X	WO 98/30205 A1 (SONUS PHARMA INC [US]) 16 juillet 1998 (1998-07-16) exemple 27	1,4, 11-13

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2009/000868

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1234571	A	28-08-2002	FR 2820975 A1	23-08-2002
			JP 2002326905 A	15-11-2002
			US 2002183400 A1	05-12-2002
WO 0130336	A	03-05-2001	AT 323473 T	15-05-2006
			CA 2389167 A1	03-05-2001
			DE 60027463 T2	30-11-2006
			DK 1239849 T3	21-08-2006
			EP 1239849 A2	18-09-2002
			ES 2261274 T3	16-11-2006
			PT 1239849 E	31-07-2006
EP 1844784	A	17-10-2007	AT 464890 T	15-05-2010
			CA 2582027 A1	28-09-2007
			ES 2344920 T3	09-09-2010
			HK 1110016 A1	23-07-2010
			JP 2007262068 A	11-10-2007
			US 2007270496 A1	22-11-2007
EP 1236472	A	04-09-2002	AU 6015400 A	05-02-2001
			CA 2379313 A1	25-01-2001
			CN 1361694 A	31-07-2002
			WO 0105406 A1	25-01-2001
			US 6890547 B1	10-05-2005
WO 2004071490	A	26-08-2004	AU 2003261633 A1	06-09-2004
			EP 1605916 A1	21-12-2005
			JP 2006514119 T	27-04-2006
			US 2004157928 A1	12-08-2004
WO 0224152	A2	28-03-2002	AU 8617901 A	02-04-2002
			EP 1320353 A2	25-06-2003
WO 9830205	A1	16-07-1998	AT 356611 T	15-04-2007
			CA 2276730 A1	16-07-1998
			DE 69837328 T2	20-12-2007
			DK 0981328 T3	02-07-2007
			EP 0981328 A1	01-03-2000
			ES 2285753 T3	16-11-2007
			IN 183539 A1	05-02-2000
			JP 2001508445 T	26-06-2001
			JP 2007332157 A	27-12-2007
			PT 981328 E	31-05-2007
			TW 579297 B	11-03-2004
			US 6458373 B1	01-10-2002
			US 2003027858 A1	06-02-2003
WO 9830205	A1		US 2003104015 A1	05-06-2003
			US 6660286 B1	09-12-2003
			US 6667048 B1	23-12-2003

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 19/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/00	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100150810  
弁理士 武居 良太郎

(74) 代理人 100141977  
弁理士 中島 勝

(72) 発明者 ベシエール, ローラン  
フランス国, エフ - 1 3 0 0 8 マルセイユ, リュ エドモン ロスタン, 1 3 4

F ターム (参考) 4C076 AA09 AA17 AA36 AA53 BB01 CC04 CC09 CC11 CC27 DD38N  
DD39N DD46N EE23N FF34  
4C206 CA20 MA03 MA05 MA72 NA11 ZA40 ZA96 ZB11 ZC37