

(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2005-519863**(P2005-519863A)**(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	T 4 C O 7 6
A 6 1 K 9/19	A 6 1 K 35/78	X 4 C O 8 8
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 35/78	Y
A 6 1 P 1/16	A 6 1 K 9/19	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 K 47/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 14 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-524598 (P2003-524598)	(71) 出願人	504076415
(86) (22) 出願日	平成14年8月30日 (2002.8.30)		イヴァックス ツェー. エル. アクチエ
(85) 翻訳文提出日	平成16年4月19日 (2004.4.19)		セルスカベット
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/027713		チェコ共和国、7 4 7 7 0 オパヴァ
(87) 国際公開番号	W02003/020291		9、オストラウスカ 2 9
(87) 国際公開日	平成15年3月13日 (2003.3.13)	(74) 代理人	100068032
(31) 優先権主張番号	PV 2001-3153		弁理士 武石 靖彦
(32) 優先日	平成13年8月30日 (2001.8.30)	(74) 代理人	100080333
(33) 優先権主張国	チェコ (CZ)		弁理士 村田 紀子
		(74) 代理人	100115222
			弁理士 徳岡 修二
		(74) 代理人	100124796
			弁理士 重本 博充
		(74) 代理人	100125586
			弁理士 大角 菜穂子
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 溶解性に優れたフラバノリグナン調製物

(57) 【要約】

本発明者らは、優れた溶解性を有し、有毒な汚染物質を実質的に含有しないフラバノリグナン組成物を調製する新規な方法を発明した。この新規な方法は、希釈したフラバノリグナン調製物を乾燥するのに、スプレー乾燥又は凍結乾燥するものである。これらの方法においては、従来フラバノリグナン濃縮物を沈殿させるのに使用しており、従来の方法や組成物で問題となっていた有毒な賦形剤やキャリアを使用しない。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a)一又はそれ以上のフラバノリグナンの有機溶液と少なくとも一の水溶性化合物とを一の溶液とし、

b)工程 a)の溶液を乾燥して生成物を得るものであって、

上記乾燥をスプレー乾燥又は凍結乾燥により行うことを特徴とするフラバノリグナン組成物の製造方法。

【請求項 2】

前記溶液がスプレー乾燥により乾燥された請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記生成物がアモルファス状物質である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

有機溶液を得る工程 a)が、実質的に有機溶媒に溶解された少なくとも一のフラバノリグナンを、少なくとも一の水溶性化合物を含有する水溶液と混合することを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記水溶性化合物が糖アルコールである請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記糖アルコールが、テトリトール類、ペンチトール類及びヘキシトール類から成る群から選択される請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記糖アルコールが、キシリトール、マンニトール及びソルビトールから成る群から選択される請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

前記溶液は、一又はそれ以上のフラバノリグナンの有機溶液約 10 重量部を、少なくとも一の水溶性物質約 0.5 ~ 10 重量部を含有する水溶液と混合された 30 ~ 120 重量部の有機溶媒に実質的に溶解して含むものであって、最終乾燥品状態でのフラバノリグナンと水溶性化合物の割合が 10:0.5 ~ 10 である請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

前記有機溶媒が炭素数 1 ~ 4 の非分岐及び分岐アルコール又はケトンから成る群から選択される請求項 4 に記載の方法。

【請求項 10】

前記有機溶媒が、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、水 - tertブタノール、アセトン又はこれらの混合物から成る群から選ばれる有機溶媒である請求項 4 に記載の方法。

【請求項 11】

前記フラバノリグナンが、シリピン、シリジアニン又はシリマリンのいずれかを含有する請求項 4 に記載の方法。

【請求項 12】

実質的に、一又はそれ以上のフラバノリグナンと少なくとも一の糖アルコールから成る、乾燥状態のアモルファス状共沈物を含有するフラバノリグナン組成物。

【請求項 13】

前記糖アルコールが、テトリトール類、ペンチトール類及びヘキシトール類から成る群から選択される請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記フラバノリグナンが、シリピン、シリジアニン又はシリマリニンである請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 15】

請求項 1 の方法によって調製されるフラバノリグナン組成物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、純粋なフラバノリグナン調製物と比較して優れた水溶性を示すマリアアザミ由来のフラバノリグナン含有物質の組成物及び製造方法に関する。本発明に係る方法の物質は、所望の良好な溶解性を有する固形状の医薬品及びダイエットサプリメントの製造に有用である。

【背景技術】

【0002】

マリアアザミ (*Silybum marianum*(L.) Gaertn.) の果実は、 $C_{25}H_{22}O_{11}$ の一般式で表されるフラバノールリグナンタイプのいくつかの異性体を含んでいる。異性体としては、シリピニン A、シリピニン B、イソシリピニン A、イソシリピニン B、シリジアニン、シリクリスチンが挙げられ、これらは総称的にマリアアザミフラバノリグナン或いはシリマリリンと呼ばれている。シリマリリン (一般的には、マリアアザミの乾燥抽出物として取り扱われている) は、多くの薬理活性を有していることがこれまでに報告されている。薬理活性としては、例えば、抗酸化作用や細胞膜の安定化、タンパク質の生合成を誘発する等がある。シリピン (シリピニン A とシリピニン B の混合物) は、特に肝臓保護試薬として有用であることが見い出されている。シリマリリンは、毒 (この中には、四塩化炭素やガラクトサミン、パラセタモール、エタノール、ファロイジン、 α -アマニチン等といった薬剤や様々なアルコールを含む) によって引き起こされる急性及び慢性の肝臓中毒を含めた肝臓の病気の治療や予防に効果がある。シリマリリンは肝臓の病気を治療したり予防したりするのに使用される医薬品 (例えば、LEGALON (登録商標)、Madus AG、ケルン、ドイツ; Hepamarin、Pharmasan GmbH、フライブルグ、ドイツ; HEPADURAN (登録商標)、Zwinkscher GmbH 社、カールスルー、ドイツ; 又は SILYHEXAL (登録商標)、Hexal Pharma AG、ウィーン、オーストリア) の有効成分である。シリマリリン及びその効用に関する詳細は、Morassoni らによる論文 (非特許文献 1) や Saller らによる論文 (非特許文献 2)、Wellington らによる論文 (非特許文献 3) に記載されている。

【0003】

医薬調製品や食品補助剤の製造に使用されるシリマリリン調製物は、特定のフラバノリグナンを含有するように規格化された精製抽出物である。非特許文献 4 には、乾燥させた状態でシリピンとして計算した場合に、90% 以上 110% 以下のシリマリリンを含有しているシリマリリンについて示されている。このシリピンは、シリジアニンとシリクリスチンを合計して 20% 以上 45% 以下、シリピン A とシリピン B を合計して 40% 以上 65% 以下、イソシリピン A とイソシリピン B を合計して 10.0% 以上 20% 以下含有する。また、40% ~ 80% のフラバノリグナンを含有するシリマリリンについて示されている。このフラバノリグナンは、シリピニン A と B の合計がおよそ 40 ~ 65% であり、シリクリスチンとシリジアニンの合計が 20 ~ 45%、イソシリピン A とイソシリピン B の合計が 10 ~ 20% である。

【0004】

しかしながら、マリアアザミフラバノリグナンやシリマリリン及び医薬品の調製物中の成分の利用は、これらの混合物が有する親水性及び親油性環境下における低溶解性により著しく減じられる。そして、この低溶解性により、これらの化合物の哺乳動物における生物学的利用効率及び吸収効率が著しく減じられる。多様な治療上の可能性が示されているため、複数の研究者により溶解性及び生物学的利用効率の問題を解決するための様々な方法が研究されていることは何ら驚くべきことではない。このことについては、後述の複数の特許文献を含む、多くの文献に示されている。

【0005】

解決法の一つとして、シリピンエステル (シリピニン A と B、或いはイソシリピニン A と B との混合物) をジカルボン酸とともに調製する方法がある。例えば、特許文献 1 及び特許文献 2 では、シリピンのビス - ヘミコハク酸の二塩化塩について述べている。この調製法により、現在、LEGALON (登録商標) SIL inj. において、Amanita マッシュルーム又はほ

かの肝臓毒化合物による重篤な毒の治療に対する医薬品が製造され、Madaus & Co.により売り出されている。

【0006】

別の方法として、特許文献3に基づいて行われているシリピングリコシドを調製する方法がある。この中で記載されたシリピングリコシドは、シリピンよりも水に対する溶解性が高く、また、シリマリンと同様の効果を示す。シリマリン又はシリピンのリン脂質との錯体化合物について、同じく特許文献4及び特許文献5にも記載されている。これらの錯体は、各成分（シマリン又はシリピン1mol及び0.3～2.0molのフォスファチジルコリン又はフォスファチジルセリン又はフォスファチジルエタノールアミン）を非プロトン溶媒（ジオキサン又はアセトン）に溶解し、脂肪族炭化水素を加えることによる錯体を析出させたり、凍結乾燥したり、スプレー乾燥することにより調製される。上述の錯体化合物は、現在臨床試験下にある（Comoglio A.ら、非特許文献5）、（Indenaにより製造されている）SILIPID（商標）やSILYPHOS（商標）と呼ばれる物質の主成分である。

【0007】

更に別の方法として、様々な化合物の溶解性を高める働きを有することで知られているシクロデキストリン錯体の形で調製を行う方法がある。シクロデキストリンとのシリピンの包接錯体について、特許文献6に記載されている。シリピン錯体としては、 α -、 β -、 γ -シクロデキストリン、及びシクロデキストリン誘導体に関して記載されている。この錯体では、1～4molのシクロデキストリンに対してシリピニンが1molの分子比となっている。錯体は、アンモニア水溶液中に両成分を溶解し、蒸発させるか又は塩酸で中和した後乾燥するか若しくは凍結乾燥して、アンモニアを除去することにより調製される。

【0008】

シリマリンのポリエチレングリコール溶液又はポリエチレングリコールといくつかの共溶媒及び/又は界面活性剤の溶液について、特許文献7に記載されている。これらの溶液が充填されたゼラチンカプセルは、溶解性テストにおいて、シリマリン単体よりも高い溶解性を示す。

【0009】

シリマリンの生物学的利用効率を向上させるための別の特許発明の手法として、フラバノリグナンのキャリアと界面活性剤との共沈物を調製する方法がある（例えば、特許文献8，特許文献9参照）。これらの方法による好適なキャリアには、水溶性サッカライド、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドンが含まれる。この際、脂肪酸のポリソルビン酸塩が界面活性剤として用いられる。これらの共沈物は、未処理のシリマリンよりも高い溶解性を有していると言われている。しかしながら、これらの特許による必須キャリア及び賦形剤のいくつかは、フラバノリグナンとともに共沈して汚染物質となる。また、これらの汚染物質のいくつかは毒性物質として知られており、患者が逆に症状を更に悪化させることとなる可能性もある。

【0010】

このように、フラバノリグナン化合物を調製するための従来の方法は、多くの問題点を有する。従来の方法では、概して、十分な溶解性を有する製品を得ることができない。更に、溶解性が低いため、そのような製品では、十分な生物学的利用効率を得ることができない。従来技術による調製方法の更なる問題点として、フラバノリグナンは、生理的に体内で外来物質として働く化学物質としばしば結合するということがある。それにより、不所望の副反応を引き起こしたり、フラバノリグナンの活性低下が生じたりする。それゆえに、より優れた方法や組成物を見い出す必要がある。そのような方法や組成物により文献に記載された従来の方法の欠点が解消されるようにしなければならない。外来化合物に結合したフラバノリグナンを減じ、未結合のものの割合を高めたフラバノリグナン調製物を提供するのが本発明の目的である。未結合のものは、結晶格子を壊すことにより達成される（アモルファス物質）。これらのフラバノリグナン調製物は、これらが外来化合物に結合しないようにして、効用が保持されるようにしなければならない。

【0011】

- 【非特許文献1】「Fitoterapia」、1995年、LXVI、pp.3-42
【非特許文献2】「Drugs」、2001年、第61巻、pp.2035-2063
【非特許文献3】「BioDrugs」、2001年、第15巻、第7号、pp.465-489
【非特許文献4】「Pharm.Forum」、2002年、第28巻、pp.418-420
【非特許文献5】「Biochemical Pharmacology」、1995年、第50巻、第7号、pp.1313-131

6

- 【特許文献1】米国特許第4,895,839号明細書
【特許文献2】米国特許第5,196,448号明細書
【特許文献3】チェコスロバキア特許第287657号
【特許文献4】米国特許第4,764,508号明細書
【特許文献5】米国特許第4,895,839号明細書
【特許文献6】米国特許第5,198,430号明細書
【特許文献7】国際公開第99/18985号パンフレット
【特許文献8】米国特許第5,906,991号明細書
【特許文献9】欧州特許第722719号明細書

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明が解決しようとする課題は、フラバノリグナンの外来化合物への結合を防止して、フラバノリグナン調製物の効能を低下させないようにすることである。

20

【課題を解決するための手段】

【0013】

上記課題を解決するために成された本発明に係るフラバノリグナン組成物の製造方法は、

a)一又はそれ以上のフラバノリグナンの有機溶液と少なくとも一の水溶性化合物とを一の溶液とし、

b)工程a)の溶液を乾燥して生成物を得るものであって、

上記乾燥をスプレー乾燥又は凍結乾燥により行うことを特徴とする。

【0014】

本発明者らは、溶解性を向上させ、有毒な汚染物質を実質的に含有しないフラバノリグナン組成物を調製するための新規な方法を考案した。この新規な方法では、低濃度のフラバノリグナン調製物を乾燥させるために、スプレー乾燥又は凍結乾燥を行う。これらの手法では、この方法では、有毒な賦形剤或いはフラバノリグナン濃縮物を沈殿させるのに一般的に用いられるキャリアを使用しない。そのため、従来の方法や組成物が有する問題点が解消される。

30

【0015】

本発明の方法では、非毒性の水溶性化合物を使用し、アモルファス状生成物を得るために、選択的にスプレー乾燥又は凍結乾燥手法を用いることにより上記の効果が得られる。アモルファス状生成物は、水性環境下でより良好な溶解性を有することがわかっている。本発明に係る組成物では、界面活性剤や、生理活性に関する錯体試薬のようなその他の物質を使用することなく、より高い溶解性（及びより高い生物学的利用効率）が達成される。その結果、不所望の副反応やフラバノリグナン製品の効果の低減を防ぐことができる。

40

【0016】

本発明の技術分野の技術を有する者が備える知識を明らかにするために本願で参照した特許や学術雑誌は、各々の文献が明確に、それぞれ別個に示されていない限りにおいては、同程度に全体的に参照されているものとする。本明細書で引用した参照部分と本明細書の特定の記載との間で抵触する部分がある場合は、本明細書の記載によるものとする。同様に、本発明分野において理解される用語や語法の定義と特に本明細書に記載された用語や語法の定義とが抵触する場合は、本明細書の記載によるものとする。

【0017】

50

本発明の一実施形態は、一又はそれ以上のフラバノリグナンの有機溶液と少なくとも一つの水溶性化合物との溶液を調製し、アモルファス状生成物を得るために、溶液をスプレー乾燥或いは凍結乾燥することによるフラバノリグナン組成物の調製方法に関する。本発明の別の実施形態は、一又はそれ以上のフラバノリグナンと少なくとも一つの糖アルコールとの乾燥アモルファス共沈物を得ることである。

【0018】

本発明の以上の形態及び別の形態については、以下の詳細な説明において更に詳細に記載し、例示を行う。

【0019】

[発明の詳細な説明]

10

フラバノリグナン組成物を得るのにスプレー乾燥又は凍結乾燥を用いることにより、製薬や食品への使用に適した調製物を得るという本発明の目的が達成される。本願に記載された方法及び組成物は、水性環境下で溶解し、実質的に毒性を有する可能性のある汚染物質を含有しない、非常に要望の高い調製物を与える発見を利用するものである。

【0020】

本願で使用される技術及び科学用語は、特に定義しない限り、従来の発明においてその技術分野の技術を有する者に一般的に理解される意味を有している。参照は、本発明の技術分野の知識を有する者に知られている様々な方法や物質に関して行われている。製薬の一般原理についての標準的な参照著作物には、Goodman及びGilhamの「The Pharmacological Basis of Therapeutics」第10版、McGraw Hill Companies Inc.、ニューヨーク(2001)が含まれる。当業者に知られた好適な物質及び/又は方法はいずれも、本発明を実施するのに用いることができる。しかし、より好ましい物質及び方法について本願に記載している。以下の記載及び実施例で用いられた参照文献に記載の物質、試薬等は特に記載しない限り、市販された入手可能なものである。

20

【0021】

本発明の特定の実施形態については、詳細に後述されている。発明は特定の形態に基づいて記載されているが、本発明はそのような特定の形態に限るものではない。逆に、請求項により特定される発明の精神及び目的に合致するような変更や修正、同等物をも含むものである。以下の記載において、多くの特定の記載は、本発明の理解を完全に行えるように行われている。本発明では、これらの詳細な記載のいくつかについて又はすべてについては実施する必要はない。他の事例において、よく知られた工程操作については、本発明を不必要に不明確しないように詳細には記載していない。

30

【0022】

本発明の方法は、本発明の方法の利点を享受しうるとどのような哺乳動物に対しても使用されるものである。最も重要な効果は、獣医が使用することができるということである。ただし、このことは、発明がそのようなものに限定されることを意図するものではない。本発明においては、「哺乳動物」には人間でない哺乳動物同様人間も含む。人間でない哺乳動物とは、特に家畜であって、これには、馬や牛、羊、犬、猫、山羊、トナカイ、象を含む。ただし、これらに限るものではない。

【0023】

本発明の化合物が投与される哺乳動物は、特に罹患状態にある必要はないと理解される。もちろん、本発明の化合物は、症状の進行に先立って予防的に投与してもよい。「治療上の」、「治療的に」という語及びこれらの語を置換したものは、予防的使用と同様、治療上の、緩和的な使用をも包含するものである。従って、本願で使用される「症状を治す或いは軽減すること」とは、そのような投与が行われていない者の症状と比べて、本発明の化合物が投与されている者の症状を軽減、予防及び/又は好転させることを意味する。

40

【0024】

驚くことに、(後で例示するシリマリンのような)フラバノリグナンの溶解性は、一又はそれ以上のフラバノリグナンの有機溶液と少なくとも一つの水溶性物質との溶液をスプレー乾燥又は凍結乾燥することにより、従来の方法により調製されるものよりも向上するこ

50

とを見い出した。本発明に係る方法では、アモルファス状生成物が得られる。X線粉末回折分析により、溶解性フラバノリグナン調製物は、アモルファス状態にあり、一方、溶解性の悪いフラバノリグナン調製物は、事実上結晶状態にある傾向があることがわかっている。本発明の方法により得られる形態は、好ましくはアモルファス状生成物である乾燥パウダーであり、この形態が製薬及び食品に適している。特に、本発明に好適なフラバノリグナンは、フラバノリグナンはシリピン、シリジアニン、又はシリマリンを含むものである。

【0025】

フラバノリグナン（例えばシリマリン）のエタノール、メタノール、イソプロパノール又はエチルアセテートの溶液をスプレー乾燥又は凍結乾燥することにより調製されるアモルファス状生成物は、非常に密度が低く、利用が難しい。本発明者らは、スプレー乾燥や凍結乾燥に先立ち、水に溶解された水溶性化合物を、一又はそれ以上のフラバノリグナンの有機溶液（例えば、シリマリンの水・エタノール、水・アセトン、水・メタノール、又は水・イソプロピルアルコール溶液）に加えることにより、結晶化が抑制されることを見い出した。それにより、上述のような所望の良溶解性を示すアモルファス状生成物が生成する。一又はそれ以上のフラバノリグナンの有機溶液に水溶性化合物を添加することにより、アモルファス状フラバノリグナンへの水の接近を促進するような水溶性複合物が形成されるため、より高い溶解性を示すようになるものと考えられる。従って、一又はそれ以上のフラバノリグナンは実質的に有機溶媒に溶解され、この有機溶液は一又はそれ以上の水溶性化合物を含有する水溶液と混合される。

10

20

【0026】

本発明のいくつかの実施形態のうち、スプレー乾燥に使用されるフラバノリグナン溶液は、30～120重量部の有機溶媒に一又はそれ以上のフラバノリグナン約10重量部を溶解して含有する（以下、「有機溶液」とする）。約0.5～10重量部の少なくとも一の水溶性化合物を含む水溶液（以下、「水溶液」とする）が調製される。上記の有機溶液及び水溶液は、その後混合される。その結果、最終的な乾燥製品状態でのフラバノリグナンと水溶性化合物の割合が10:0.5～10の範囲となる。

【0027】

本発明に係る有機溶液は、炭素数が1～4の非分岐及び分岐アルコール或いはケトンである。このようなものとして、例えば、エタノールやメタノール、イソプロピルアルコール、水-tert.ブタノール、アセトン、又はこれらの混合物が挙げられる。

30

【0028】

本発明者らは、有機性・水性溶液（例えば、シリマリンの水・エタノール、水・アセトン、水・メタノール、又は水・イソプロピルアルコール溶液）からのフラバノリグナンの結晶化は、水溶性化合物の添加により抑制することができることを同様に見い出している。考えられる水溶性化合物としては、例えば、テトリトール類、ペンチトール類、ヘキシトール類等の糖アルコール類（例えばマンニトール、エリトリトール、アラビニトール、キシリトール、タリトール、マルチトール、ソルビトール）がある。

【0029】

本発明に係るフラバノリグナン組成物（例えばシリピン、シリジアニン又はシリマリン）は、実質的に一又はそれ以上のフラバノリグナンと少なくとも一の糖アルコールから成るアモルファス共沈物を含有する。本発明に係る調製物には、上述の方法及び物質に従って得られるあらゆる組成物を含む。

40

【0030】

本発明に係る方法は、界面活性剤や錯体化試薬によらない。界面活性剤や錯体化試薬は、不所望の副反応を引き起こしたり、最終的なフラバノリグナンを含有する生成物の効果を減ずることとなるものである。

【0031】

シリマリン、シリピン（シリピニンAとシリピニンBとの混合物）、又はシリジアニンの精製組成物の水への溶解性（及び生物学的利用効率）は、これらの結晶構造のため極め

50

て低い。従来、これらの精製化合物は、薬剤や食品に有効に利用できるとは考えられていない。当業者は、これらの精製組成物の調製に関するこの発見の活用の可能性について高く評価するものと思われる。この調製においては、乾燥工程で結晶化が生じる恐れは、フラバノリグナン溶液工程における結晶化の恐れよりも、より高いことが知られている。

【0032】

現実的な見地から考えると、より高濃度の不活性組成物は、薬理的及び食品的な利用に対して好ましくない。それにより、最終的には、重量ベースでの有効成分の量を全体的に減じることとなるためである。当業者は、本発明の重要な利点は、ほんのわずかな量の非毒性非有効成分の添加により優れた溶解性が達成されることにありと認識するものと思われる。

10

【0033】

フラバノリグナン溶液の溶解性を高めるためには、最終製品（例えば前記糖アルコール）の5重量%の水溶性化合物を添加すれば十分である。一方、精製したフラバノリグナン（例えばシリピンやシリジアニン）の溶解性を高めるには、水溶性組成物の濃度をより高くする必要がある（通常、少なくとも30重量部）。

【0034】

本発明により調製されるマリアアザミ抽出物を治療上効果的な量含有する組成物は、フラバノリグナン治療に反応する症状に冒されたあらゆる哺乳動物の治療に有効である（例えば、糖尿病、大腸ガン、低血糖症等）（Marlesら、「Phytomedicine」、第2巻、pp.137-189、1995年；Satoら、「Clin.Pharmacology, Toxicology & Endocrinology」、第119巻、pp.125-129、1998年）。近年、マリアアザミ由来のフラバノリグナンを使用して、抗増殖性剤（米国特許第5,912,265号明細書）と同様、腫瘍の化学療法の補助剤として特許を受けている（米国特許第5,714,473号明細書）。

20

【0035】

更に、本発明に係るフラバノリグナン組成物は、栄養補助食品或いは他の有効成分と組み合わせたような食品補助物に組み込んでもよい。例えば、フラバノリグナン組成物はアマランス（*Amaranthus*）属の植物から得られる、相乗的に働く不溶性繊維や、シアモプシステトラゴノグロブラス（*Cyamopsis tetragonolobus*）（ガラクトマンナンゲアール）の種から得られる溶解性繊維と同様、動物性キトサンと組み合わせてもよい。

【0036】

本発明の組成物は、本発明の技術分野における通常の知識を有する者に知られている形成手段を利用して、薬剤上許容される媒体の状態で供給してもよい。本発明に係る組成物は通常の方法により投与することができる。本発明に係る組成物は口や吸入、腸、眼（ガラス体或いはintracameral）、鼻、局所（頬や舌下）、腔、腸管外の（皮下、筋肉内、静脈内、皮内及び気管内を含む）に対する投与も行える。更には、投与された化合物を徐々に放出するためにこの技術分野において一般的に行われている方法に従って、ポリマーを添加してもよい。

30

【0037】

本発明の組成物の調製物は、通常、単位服用量の形で表され、上述したような一般的な製薬技術により調製される。そのような技術には、本発明の化合物と希釈剤や賦形剤のような製剤上許容されるキャリアとを結びつける段階をも含む。一般的に、調製物は有効成分を、溶液キャリア又は細かく分割された固形キャリア又はこれら双方と均一に、十分混合することにより調製される。

40

【0038】

経口投与に適した本発明の態様の全ての化合物を含む薬剤組成物は、カプセルやカプレット、ゲルキャップ（gelcaps）、カシェ剤、ピル、タブレットのような分離した単位物としてもよい。これらはそれぞれ粉若しくは粒状、水溶性の液若しくは非水溶性の液の状態の溶液若しくは懸濁液、水中油型のエマルジョン若しくは油中水型のエマルジョン、又は丸薬状等の有効成分をあらかじめ決められた量だけ含有する。そのほかに、本発明の態様の全ての組成物の投与は、溶液、懸濁液或いはエリキシル剤、粉、トローチ、微粒子、及

50

び浸透性輸送システムによって達成されてもよい。

【0039】

タブレットは、随意的に一又はそれ以上の補助成分とともに圧縮やモールドにより製造される。圧縮タブレットは、粉や粒のような自由に流動する形態において有効成分を、適した装置を用いて製造される。粉や粒には、随意的にバインダーや潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、界面活性剤、分散剤を加えてもよい。モールドタブレットは、不活性溶液状希釈剤で湿らせた粉状の化合物の混合物を、適した装置を用いてモールドすることにより製造される。タブレットは随意的に、被覆或いはばらばらにしてもよいし、中の有効成分が徐々に或いは制御的に放出されるようにしてもよい。

【0040】

服用量は、取り扱われる状態、投与される本発明の化合物の種類、及び他の年齢や体重、哺乳動物の状態、投与経路といったそのほかの臨床上の要因によって決められる。

【0041】

「治療上効果のある量」という言葉は所期の治療結果を達成するのに効果的な服用量での治療を意味するのに用いられる。更には、当業者が、細かい調整及び/又は本発明化合物を二以上投与したり、他の治療様相とともに本発明の化合物を投与することにより、本発明の化合物の治療上効果的な量が、少なくされたり又は多くされたりする場合もあると思われる。本発明は、投与される哺乳動物の緊急性に合わせて投与/治療を調整する方法を与えるものである。治療上効果のある量は、例えば、比較的少量から、効果の同時評価により段階的に量を増加させることにより、実験に基づいて容易に決定することができる

10

20

【0042】

以下に記載の実施例は、本発明に係る一の好ましい実施形態を更に示すために記載するものであって、何ら発明を限定するものではない。本発明の技術分野の知識を有する者は、更なる一連の実験や、ここに記載する特定の物質や手法の多数の同等物を用いることなく、発明を理解でき、又は明確にすることができる。そのような同等物は、本発明の範囲内のものであると考えられ、本発明の請求項により保護されるものである。

【実施例】

【0043】

(実施例1)

(試料1)

80gのシリマリンを600mLの沸騰したエタノールに溶解した。20gのマニトールを200mLの水に攪拌しながら溶解した。このマニトール溶液を加熱し、シリマリン溶液に攪拌しながら徐々に加えた。この溶液の温度が75より下がらないように保ち、Buchi Spray Dryerを用いて、130~135の加熱窒素蒸気中で徐々にスプレー乾燥し、乾燥生成物を得た。

30

【0044】

(試料2)

95gのシリマリンを600mLの沸騰したアセトンに溶解した。100mLの水に溶解した5gのソルビトールの加熱溶液を、上記シリマリン溶液に攪拌しながら加えた。この溶液を還流し続け、試料1の場合と同様にして徐々にスプレー乾燥し、乾燥生成物を得た。

40

【0045】

(試料3)

90gのシリマリンを900mLの沸騰したメタノールに溶解した。100mLの水に10gのマニトールを溶解した加熱溶液を上記シリマリン溶液に攪拌しながら加えた。この溶液を還流し続け、試料1の場合と同様にして徐々にスプレー乾燥し、乾燥生成物を得た。

【0046】

(試料4)

85gのシリマリンを900mLの沸騰したイソプロピルアルコールに溶解した。100mLの水に15gのキシリトールを溶解した加熱溶液を、上記シリマリン溶液に攪拌しながら加えた。こ

50

の溶液の温度が80℃より下がらないように保ち、試料1の場合と同様にして徐々にスプレー乾燥し、乾燥生成物を得た。

【0047】

(溶解性テスト)

本発明に係るフラバノリグナン組成物が所望の性質を有しているかどうか確かめるために、上記の試料1～4及び未処理のシリマリン調製物の溶解性を通常の溶解性テストの方法により比較した。このために、それぞれの試料100mgをハードゼラチンカプセル(ナンバー00)に充填した。それぞれのカプセルは、Ph.Eur.Type 2の装置を用いて、pH 7.5の溶剤2L中において1分あたり100回転させてテストを行った。表1は30分及び60分後の各6カプセルの溶解性から平均値を算出したものである。

10

【0048】

【表1】

表1. 溶解性

試料	30分	60分
シリマリン	41.3%	45.9%
試料1	82.5%	88.1%
試料2	77.8%	83.0%
試料3	79.4%	81.5%
試料4	83.4%	85.8%

20

【0049】

30

(実施例2)

(試料1)

30gのシリピンを450mLの沸騰したエタノールに溶解した。10gのマニトールを100mLの水に攪拌しながら溶解した。このマニトール溶液を加熱し、シリピン溶液に攪拌しながら徐々に加えた。この溶液の温度が75℃より下がらないように保ち、実施例1の場合と同様にして徐々にスプレー乾燥し、乾燥生成物を得た。

【0050】

(試料2)

30gのシリピンを450mLの沸騰したエタノールに溶解した。100mLの水に溶解した20gのソルビトールの加熱溶液を、上記シリピン溶液に攪拌しながら加えた。この溶液の温度が75℃より下がらないように保ち、実施例1の場合と同様にして徐々にスプレー乾燥し、乾燥生成物を得た。

40

【0051】

(試料3)

30gのシリピンを450mLの沸騰したエタノールに溶解した。100mLの水に30gのソルビトールを溶解した加熱溶液を上記シリピン溶液に攪拌しながら加えた。この溶液の温度が75℃より下がらないように保ち、実施例1の場合と同様にして徐々にスプレー乾燥し、乾燥生成物を得た。

【0052】

(試料4)

50

30gのシリピンを450mLの沸騰したエタノールに溶解した。100mLの水に10gのマニトールを溶解した加熱溶液を、上記シリピン溶液に攪拌しながら加えた。この溶液の温度が75より下がらないように保ち、実施例1の場合と同様にして徐々にスプレー乾燥し、乾燥生成物を得た。

【0053】

(試料5)

30gのシリジアニンを450mLの沸騰したエタノールに溶解した。100mLの水に10gのソルビトールを溶解した加熱溶液を、上記シリジアニン溶液に攪拌しながら加えた。この溶液の温度が75より下がらないように保ち、実施例1の場合と同様にして徐々にスプレー乾燥し、乾燥生成物を得た。

10

【0054】

(溶解性テスト)

上記試料1～5及び未処理のシリピン調製物の溶解性を通常の溶解性テストの方法により実施例1の場合と同様にして比較した。その結果を表2に示す。

【0055】

【表2】

表2. 溶解性

20

試料	30分	60分
シリピン	4.6%	4.5%
試料1	85.5%	84.1%
試料2	79.3%	83.0%
試料3	82.2%	81.7%
試料4	87.3%	85.1%
試料5	89.0%	84.5%

30

【0056】

(実施例3)

この実施例では、本発明に係るフラバノリグナンから成るハードゼラチンカプセル調製物について示す。

1000カプセル中の含有量は以下の通りである。

粉末状マリアアザミ抽出物(実施例1の試料1による)	255.00g
セルロース微結晶(Avicel PH 302)	45.00g
タルク	9.00g
ステアリン酸マグネシウム	3.00g

40

1カプセル中に上記成分の均一混合物0.312gを充填する。

【0057】

(実施例4)

この実施例では、本発明に係るフラバノリグナン含有組成物の調製物について示す。野菜繊維とともに粒状化したシリマリン8gの例について示す。

1000カプセル中の含有量は以下の通りである。

粉末状マリアアザミ抽出物	0.5000g
ガラクトマンナンゲアール	2.0000g

50

アマランス繊維	2.0000g
キトサン	2.0000g
L - カルニチン酒石酸塩	0.7360g
アセサルファム カリウム塩	0.0640g
マンニトール	上限 8.0000g

マリアアザミ抽出物、ガラクトマンナンゲアール、アマランス繊維、キトサンによる粉末混合物は、L - カルニチン酒石酸塩、アセサルファムカリウム塩、マンニトールの水溶液と混合して粒状にする。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/27718		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/79 US CL : 514/452 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) U.S. : 514/452				
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)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	US 4,764,508 (GABETTA et al.) 16 August 1988 (16.08.88), see the entire document.	1-15		
A	US 5,196,448 A (ELY) 23 March 1993 (23.03.93), see the entire document.	1-15		
A	US 5,906,991 A (WACHTER et al.) 25 May 1999 (25.05.99), see the entire document.	1-15		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> * 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 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 </td> <td style="vertical-align: top;"> "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 "G" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* 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 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 "G" document member of the same patent family
* 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 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 "G" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 14 OCTOBER 2002		Date of mailing of the international search report 02 DEC 2002		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 806-8230		Authorized officer RAYMOND J. HENLEY III Telephone No. (703) 808-1235		

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 39/02	A 6 1 P 1/16	
	A 6 1 P 3/04	
	A 6 1 P 39/02	

(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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ベネソヴァ, クヴェトスラヴァ
チェコ共和国、7 4 7 0 5 オパヴァ 5、ツェルナ 1 1

(72)発明者 ツヴァク, ラディスラヴ
チェコ共和国、オパヴァ、ソルナ 1 9

(72)発明者 ストゥハリク, ミラン
チェコ共和国、オパヴァ、ラティボルスカ 1 8

F ターム(参考) 4C076 AA29 BB01 CC21 CC40 DD38 FF33
4C088 AB27 AC04 BA08 BA14 CA11 MA34 MA44 MA52 NA02 ZA70
ZA75 ZC21 ZC33 ZC37