

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5710271号
(P5710271)

(45) 発行日 平成27年4月30日 (2015. 4. 30)

(24) 登録日 平成27年3月13日 (2015. 3. 13)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 36/00 (2006. 01)

A 6 1 K 35/78

B

A 6 1 K 31/7048 (2006. 01)

A 6 1 K 35/78

Y

A 6 1 K 31/365 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 P 9/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/365

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

A 6 1 P 9/00

請求項の数 42 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-545526 (P2010-545526)
 (86) (22) 出願日 平成21年2月6日 (2009. 2. 6)
 (65) 公表番号 特表2011-511047 (P2011-511047A)
 (43) 公表日 平成23年4月7日 (2011. 4. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2009/000137
 (87) 国際公開番号 W02009/112709
 (87) 国際公開日 平成21年9月17日 (2009. 9. 17)
 審査請求日 平成24年1月23日 (2012. 1. 23)
 (31) 優先権主張番号 08/00625
 (32) 優先日 平成20年2月6日 (2008. 2. 6)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

前置審査

(73) 特許権者 509120469
 イプセン ファルマ ソシエテ パール
 アクション サンプリフィエ
 I P S E N P H A R M A S. A. S.
 フランス, エフ-92100 ブローニュ
 ビランクール, ケ ジョルジュ ゴース
 65
 65 Quai Georges Gor
 se, F-92100 Boulogne
 Billancourt FRANCE
 (74) 代理人 110000523
 アクシス国際特許業務法人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イチョウのエキスを製造する新規な方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

PAH及びTEQ(PCDD/PCDF-PCB)を実質的に含まないイチョウの葉のエキスを
 得るための方法であって、PAHのレベルが $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満であり、及びTEQ
 (PCDD/PCDF-PCB)のレベルが $10\text{pg}/\text{g}$ 未満であり、該方法は、下記の工
 程：

- (a) イチョウの葉を、 $40\sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で、水性アセトン、 $1\sim 3$ の炭素原子を有する
 水性アルコール又は無水メタノールを用いて抽出し；
 (b) 有機溶媒の大部分を、エキスから分離して、最後の蒸留段階で水を添加可能な方法で、
 最大含量 10 重量％とし、
 (c) 残りの濃縮された水溶液を、水で希釈して、固体物質含量 $5\sim 25$ 重量％として、攪
 拌しながら放置して、 25°C 未満の温度まで冷却し、沈澱が形成されるまで静止状態で放
 置し、この生成した水によく難溶性の親油性成分からなる沈澱を分離し、
 (d) 残っている水溶液に硫酸アンモニウムを加え、形成された溶液を、メチルエチルケト
 ン又はメチルエチルケトンとアセトンの混合物で抽出し、
 (e) 得られたエキスを、固体物質含量が $50\sim 70\%$ となるまで濃縮し、得られた濃縮液
 を、 10 重量％の固体物質含量を有する 50 重量％の水及び 50 重量％のエタノールを含
 む溶液を得るために、水及びエタノールで希釈し、
 (f) この方法で得られた溶液に鉛塩の水溶液を、色が褐色から琥珀色に変わるまで加えて
 、形成された沈澱を分離し、又は鉛塩の代わりにポリアミドを使用し、

(g)残りの水性アルコール溶液を、アルキルフェノール化合物の更なる分離のために60～100℃の沸点を有する脂肪族又は脂環式溶媒で抽出し、
(h)残りの水性アルコール溶液を、減圧下で、5%の最大エタノール含量まで濃縮して、硫酸アンモニウムを、最大で20重量%の含量まで加え、
(i)得られた溶液を、メチルエチルケトンとエタノールの8/2～5/5の比の混合物で抽出し、
(j)その結果生成した有機相を、50～70重量%の固体物質含量まで濃縮し、
(k)この方法で得られた濃縮物にエタノールを、少なくとも80%のエタノール含量が得られるまで加え、次いで、この混合物を、最大温度12℃まで少なくとも2時間冷却し、最終的に、不溶物を濾過により除去して濾液を回収し；
(l)この濾液を濃縮して、減圧下で、60～80℃の温度で、水分含量5%未満の乾燥エキスが得られるまで乾燥することを含み、
該方法が、工程d、i又はkの一つにおいて得られた有機相の一つを、1000m²/g以上の比表面積を有する合成活性炭より構成される吸着剤上を通過させることよりなる更なる工程を含むことを特徴とする当該方法。

10

【請求項2】

下記の点で特徴付けられる、請求項1に記載の方法、
工程(b)において、有機溶媒は、最大含量5重量%まで分離され、
工程(c)において、水溶液は、水で希釈されて、15～20重量%の固体物質含量とされ、10～12℃の温度まで冷却され、
工程(d)において、硫酸アンモニウムを、30重量%の含量を生じるように溶液に加えて、形成された溶液を、9/1～4/6の比の溶媒で抽出し、そして
工程(f)において、酢酸鉛、次酢酸鉛若しくは硝酸鉛又は水酸化鉛の水溶液を用いる。

20

【請求項3】

下記の点で特徴付けられる、請求項1に記載の方法、
工程(a)において、イチョウの葉を、50～65℃の温度で、水性アセトン(アセトン/水重量比は、50/50～65/35であり、固体/溶媒比は1/6～1/20)又は水性エタノールを抽出用溶媒として用いて抽出する。

【請求項4】

下記の点で特徴付けられる、請求項3に記載の方法、
工程(a)において、用いる抽出用溶媒は、アセトン/水重量比が60/40である水性アセトンである。

30

【請求項5】

下記の点で特徴付けられる、請求項1に記載の方法、
工程(b)において、このエキスの有機溶媒は、減圧下での蒸発により、5%未満の最大残留溶媒レベル及び15～30%のオーダーの固体含量が得られるまで除去される。

【請求項6】

下記の点で特徴付けられる、請求項1に記載の方法、
工程(c)において、残っている濃縮された水溶液を水で、固体含量が10～20重量%のオーダーになり、5%未満の最大残留溶媒レベルが得られるまで希釈し、その後、少なくとも1時間にわたって攪拌しながら4～12℃のオーダーの温度まで冷却する。

40

【請求項7】

下記の点で特徴付けられる、請求項1に記載の方法、
工程(d)において、残っている水溶液を、水溶液の体積に対して30～40重量%の硫酸アンモニウムの存在下で、重量比6/4のメチルエチルケトン/アセトン混合物で抽出してから、相分離後に、有機相を除去する。

【請求項8】

下記の点で特徴付けられる、請求項1に記載の方法、
工程(f)において、前の工程(e)においてこの方法で得られた溶液に、15～20%のオーダーの濃度の次酢酸鉛(CH_3CO_2)₂Pb・2Pb(OH)₂の水溶液を、(Pb量/固体

50

含量)比0.15~0.30で加える。

【請求項9】

(Pb量/固体含量)比が、0.18~0.25である、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

工程(g)において、残りの水性アルコール溶液を、ヘプタンで抽出する点で特徴付けられる、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

工程dで得られた有機相を、吸着剤上を通過させることよりなる更なる工程を含む点で特徴付けられる、請求項1~10のいずれか一つに記載の方法。

【請求項12】

工程iで得られた有機相を、吸着剤上を通過させることよりなる更なる工程を含む点で特徴付けられる、請求項1~10のいずれか一つに記載の方法。

【請求項13】

工程kで得られた有機相を、吸着剤上を通過させることよりなる更なる工程を含む点で特徴付けられる、請求項1~12のいずれか一つに記載の方法。

【請求項14】

PAH及びTEQ(PCDD/PCDF-PCB)を実質的に含まないイチョウの葉のエキスを得るための方法であって、PAHのレベルが5 µg/kg未満であり、及びTEQ(PCDD/PCDF-PCB)のレベルが10 pg/g未満であり、下記を含む当該方法

(a)乾燥したイチョウの葉を、40~100℃の温度で、水性アセトン又は3炭素未満を有する低級アルコールから選択される抽出用溶媒を用いて抽出し；

(b)有機溶媒を、このエキスから、10%未満の最大残留溶媒レベルまで除去し；

(c)残りの濃縮された水溶液を、水で、固体含量5~25重量%のオーダー及び5%未満の最大残留溶媒レベルが得られるまで希釈してから、少なくとも1時間25℃未満の温度まで攪拌しながら冷却し、この方法で形成された親油性成分よりなる沈澱を除去する；

(d)残っている水溶液を、硫酸アンモニウムの存在下で、メチルエチルケトン/アセトン混合物で抽出してから、相分離後に、有機相を固体含量40~60重量%まで濃縮し、

(e)得られた濃縮物を、水性エタノール及び水で、最終的溶液が50重量%の水及び50重量%のエタノール及び10~12%のオーダーの固体含量を含むように希釈し；

(f)工程(e)においてこの方法で得られた溶液に、鉛塩の水溶液を、(Pb量/固体含量)比0.15~0.3で加え、この方法で形成された鉛沈澱を除去し；

(g)残っている水性エタノール溶液を、アルキルフェノール型化合物を除去するためにヘプタンで抽出し、残っている水性アルコール溶液を、減圧下で、5重量%未満のエタノール含量まで濃縮し；

(h)得られた溶液を、メチルエチルケトンとエタノールの混合物で、硫酸アンモニウムの存在下で抽出し；

(i)硫酸アンモニウムを、前工程で得られた有機相に攪拌しながら加えてから、デカンテーション後に、有機相を回収し、次いで、それを50~70重量%の固体含量まで濃縮し；

(j)この方法で得られた濃縮物に、エタノールと水を、10~12%の固体含量及び75~90%のエタノール含量(残りは水)が得られるまで加えてから、この混合物を、8~12℃まで少なくとも1時間冷却して、最後に、不溶物を濾過により除去して、濾液を回収し；

(k)この方法で得られた濾液を、減圧下で、50~70重量%の固体含量が得られるまで濃縮し、真空下で、オーブン中で、60℃を超えない温度で乾燥すること；

及び、前工程d、i又はjの一つで得られた有機相の一つを、1000 m²/g以上の比表面積を有する合成活性炭により構成される吸着剤上を通過させることよりなる追加の工程。

【請求項15】

下記の点で特徴付けられる、請求項 14 に記載の方法、

工程(a a)において、乾燥したイチョウの葉の抽出は、50～65℃の温度で、アセトン／水重量比 50／50～65／35 の水性アセトンを用いて、(乾燥葉／溶媒)比 1／6～1／20 で、又は水性エタノールを抽出用溶媒として用いて行なわれる。

【請求項 16】

下記の点で特徴付けられる、請求項 15 に記載の方法、

工程(a a)において、用いられる抽出用溶媒は、60／40 のアセトン／水重量比を有する水性アセトンである。

【請求項 17】

下記の点で特徴付けられる、請求項 14 に記載の方法、

工程(b a)において、エキスからの有機溶媒の除去は、5%未満の最大残留溶媒レベル及び 15～30% のオーダーの固体含量が得られるまで、減圧下での蒸発により行なわれる。

【請求項 18】

下記の点で特徴付けられる、請求項 14 に記載の方法、

工程(c a)において、残りの濃縮された水溶液を、水で、10～20 重量% のオーダーの固体含量が得られるまで希釈し、次いで、攪拌しながら、4～12℃の温度まで冷却する。

【請求項 19】

下記の点で特徴付けられる、請求項 14 に記載の方法、

工程(d a)において、残りの水溶液を、重量比 5／5～7／3 のメチルエチルケトン／アセトン混合物で、この水溶液の体積に対して 30～40 重量% のレベルの硫酸アンモニウムの存在下で抽出する。

【請求項 20】

下記の点で特徴付けられる、請求項 14 に記載の方法、

工程(f a)において、鉛塩は、酢酸鉛、水酸化鉛及び次酢酸鉛から選択される。

【請求項 21】

(Pb／固体含量)比が、0.18～0.25 である点で特徴付けられる、請求項 14 又は 20 に記載の方法。

【請求項 22】

下記の点で特徴付けられる、請求項 14 又は 20 に記載の方法、

工程(f a)において、工程(e a)で得られた溶液に、15～20% のオーダーの濃度の次酢酸鉛(CH_3COO)₂Pb・2Pb(OH)₂の水溶液を、0.18～0.25 の(Pb 量／固体含量)比で加える。

【請求項 23】

下記の点で特徴付けられる、請求項 14 に記載の方法、

工程(h a)において、得られた溶液を、6／4 のオーダーの重量比のメチルエチルケトンとエタノールの混合物を用いて、この水溶液の体積に対して 30～40 重量% の硫酸アンモニウムの存在下で抽出する。

【請求項 24】

下記の点で特徴付けられる、請求項 14 に記載の方法、

工程(j a)において、エタノールと水を、78～90% のエタノール含量が得られるまで加える。

【請求項 25】

工程 d a で得られた有機相を吸着剤上を通過させることよりなる追加の工程を含む点で特徴付けられる、請求項 14～24 のいずれか一つに記載の方法。

【請求項 26】

工程 i a で得られた有機相を吸着剤上を通過させることよりなる追加の工程を含む点で特徴付けられる、請求項 14～24 のいずれか一つに記載の方法。

【請求項 27】

10

20

30

40

50

工程 j a で得られた有機相(濾液)を吸着剤上を通過させることよりなる追加の工程を含む点で特徴付けられる、請求項 14～24 のいずれか一つに記載の方法。

【請求項 28】

吸着剤が下記の特性の少なくとも一つを含む点で特徴付けられる、請求項 1～27 のいずれか一つに記載の方法：

- － 官能基を含まない；
- － 球形状で与えられる；
- － $1100\text{ m}^2/\text{g}$ 以上の比表面積を有する。

【請求項 29】

吸着剤が下記の特性の少なくとも二つを含む点で特徴付けられる、請求項 1～28 のいずれか一つに記載の方法：

- － 官能基を含まない；
- － 球形状で与えられる；
- － $1100\text{ m}^2/\text{g}$ 以上の比表面積を有する。

【請求項 30】

吸着剤が活性炭であって、官能基を有さず、球形状であり、 $1100\text{ m}^2/\text{g}$ 以上の最小比表面積を有する点で特徴付けられる、請求項 1～29 のいずれか一つに記載の方法。

【請求項 31】

吸着剤が、 $0.2\sim 1\text{ mm}$ の粒径を有する点で特徴付けられる、請求項 1～30 のいずれか一つに記載の方法。

【請求項 32】

吸着剤が、 $0.3\sim 0.9\text{ mm}$ の粒径を有する点で特徴付けられる、請求項 1～31 のいずれか一つに記載の方法。

【請求項 33】

請求項 1～32 のいずれか一つに記載の方法であって、吸着剤が活性炭であって、官能基を有さず、直径 $0.4\sim 0.8\text{ mm}$ の球形状であり、細孔直径 8 nm 及び細孔体積 $0.15\text{ cm}^3/\text{g}$ の $1200\text{ m}^2/\text{g}$ 以上の最小比表面積を有する点で特徴付けられる当該方法。

【請求項 34】

PAH 及び TEQ (PCDD/PCDF-PCB) を実質的に含まず、請求項 1～33 のいずれか一つに記載の方法によって得ることのできるイチョウのエキスであり、PAH を $5\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満のレベルで及び TEQ (PCDD/PCDF-PCB) を $10\text{ pg}/\text{g}$ 未満のレベルで含む当該エキス。

【請求項 35】

PAH 及び TEQ (PCDD/PCDF-PCB) を実質的に含まず且つ下記を含む、請求項 34 に記載のイチョウのエキス、

- － $20\sim 30$ 重量% のフラボングリコシド、
- － $2.5\sim 4.5$ 総重量% のギンコライド A、B、C 及び J (総量)、
- － $2.0\sim 4.0$ 重量% のピロバライド、
- － 10 ppm 未満のアルキルフェノール及び 10 重量% 未満のアントシアニン前駆物質。

【請求項 36】

PAH 及び TEQ (PCDD/PCDF-PCB) を実質的に含まず且つ下記を含む、請求項 35 に記載のイチョウのエキス、

- － $22\sim 26$ 重量% のフラボングリコシド、
- － $2.5\sim 4.5$ 総重量% のギンコライド A、B、C 及び J、
- － $2.0\sim 4.0$ 重量% のピロバライド、
- － 1 ppm 未満のアルキルフェノール及び 10 重量% 未満のアントシアニン前駆物質。

【請求項 37】

10

20

30

40

50

PAH及びTEQ(PCDD/PCDF-PCB)を実質的に含まず且つ下記を含む、請求項34に記載のイチョウのエキス、

- － 20～30重量%のフラボングリコシド、
- － 2.5～4.5総重量%のギンコライドA、B及びC、
- － 2.0～4.0重量%のピロバライド、
- － 10ppm未満のアルキルフェノール及び10重量%未満のアントシアニン前駆物質。

【請求項38】

請求項34～37のいずれか一つに記載のイチョウのエキスであって、PAHを1μg/kg未満のレベルで及びTEQ(PCDD/PCDF-PCB)を1.5pg/g未満のレベルで含む当該エキス。

10

【請求項39】

請求項34～38のいずれか一つに記載のイチョウのエキスであって、PAHを0.5μg/kg未満のレベルで及びTEQ(PCDD/PCDF-PCB)を1.5pg/g未満のレベルで含む当該エキス。

【請求項40】

請求項34～39のいずれか一つに記載のイチョウのエキスであって、定量化の限界(LOQ)未満のPAH及び1.0pg/g未満のレベルのTEQ(PCDD/PCDF-PCB)を含む当該エキス。

【請求項41】

20

請求項34～40のいずれか一つで規定されたエキスの、末梢又は脳の循環障害、痴呆又は痴呆症候群の治療のための医薬の製造のための利用。

【請求項42】

請求項34～40のいずれか一つに規定されたエキスを活性成分として、治療上許容する賦形剤と共に含む治療用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、除去困難な有機汚染物質を実質的に含まないイチョウのエキスを製造する方法に関するものである。本発明は又、本願の方法を使用することにより得ることができる除去困難な有機汚染物質を実質的に含まないイチョウのエキスにも関係し、それは又、特に治療分野におけるそれらの利用にも関係する。

30

【背景技術】

【0002】

イチョウのエキスの定評ある血管拡張剤、抗酸化剤及び神経防護活性の故に、これらは、数年にわたって、治療目的のために、特に、末梢循環障害又は脳循環障害、痴呆又は痴呆症候群の治療のために用いられてきた。

【0003】

ある望ましくない成分例えばギンコール酸の存在は、ある抽出法においてかなり低減される。しかしながら、イチョウの葉の起源が何であっても、除去困難な有機汚染物質(POP)の存在は、如何に少なくても、妨げることができない。POPは自然の生物分解に抵抗する(環境中に残留する)有機化合物であるので、それらは又、ヒトの健康及び環境に有害な影響及び生きている生物体の組織に蓄積する能力(食物連鎖における生物蓄積)を生じさせるリスクをも与える。それらの残留性及び生物蓄積性によって、POPは、それらが放出され、海又は気流により運ばれる長い道のりにおいて見出されうる。それらの特性の故に及び任意のリスクを防止するために、POPのレベルは可能な限り低いのが望ましい。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

50

本発明によれば、除去困難な有機汚染物質(POP)とは、多環式芳香族炭化水素(PAH)、ポリ塩化ビフェニル(PCB)、ポリ塩化ジベンゾジオキシン(PCDD)及びポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)を意味する。PAHの内では、特に、次の芳香族化合物を挙げることができる：ベンゾ(a)アントラセン、クリセン、トリフェニレン[a]、ベンゾ(b)フルオランテン、ベンゾ(k/j)フルオランテン、ベンゾ(a)ピレン、インデノ(1, 2, 3-cd)ピレン、ジベンズ(a,h)アントラセン、ベンゾ(g,h,i)ペリレン、ジベンズ(a,l)ピレン、ジベンズ(a,i)ピレン、ジベンズ(a,h)ピレン、ジベンズ(a,e)ピレン、シクロペンタ(c,d)ピレン及び5-メチルクリセン。PCDD/PCDFの中で、特に、次の化合物を挙げることができる：2, 3, 7, 8-テトラCDF(「CDF」=クロロジベンゾフラン)、1, 2, 3, 7, 8-ペンタCDF、2, 3, 4, 7, 8-ペンタCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-ヘキサCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-ヘキサCDF、1, 2, 3, 7, 8, 9-ヘキサCDF、2, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサCDF、1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-ヘプタCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-ヘプタCDF、オクタCDF、CDF及び2, 3, 7, 8-テトラCDD(「CDD」=クロロジベンゾジオキシン)、1, 2, 3, 7, 8-ペンタCDD、1, 2, 3, 4, 7, 8-ヘキサCDD、1, 2, 3, 6, 7, 8-ヘキサCDD、1, 2, 3, 7, 8, 9-ヘキサCDD、1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-ヘプタCDD及びオクタCDD。最後に、PCBの中で、特に、PCB77、PCB88、PCB105、PCB114、PCB118、PCB123、PCB126、PCB156、PCB157、PCB167、PCB169及びPCB189を挙げることができる。

【0005】

特許EP431535は、イチョウを抽出するための方法を記載しており、その本質的
目的は、低レベルのギンコール酸(10ppm未満、好ましくは、1ppm未満のレベル)
を有するエキスを得ることである。

【0006】

出願WO2006/117170は、特許EP431535の製造方法を、この方法で
得られた最終的エキ스가尚更に低レベルの多環式芳香族炭化水素(PAH)を有するような
仕方で改良することを提案している。

【0007】

出願人は、特許EP431535及び出願WO2006/117170に記載された方法
は、この方法で得られる最終的エキ스가上で規定したPOP(PAHを含む)を実質的に
含まないような仕方で更に改良することができることを見出した。

【課題を解決するための手段】

【0008】

それ故、本発明の主題は、除去困難な有機汚染物質を実質的に含まないイチョウの葉の
エキスを得るための方法であって、該方法は、下記の工程：

(a)イチョウの葉(好ましくは、新鮮な緑色の又は乾燥したもの)を、約40～100℃の
温度で、水性アセトン、1～3の炭素原子を含む水性アルコール又は無水メタノールを用
いて抽出し；

(b)有機溶媒の大部分を、エキスから分離して、最後の蒸留段階で水を添加可能な方法で
、最大含量10重量%とし、

(c)残りの濃縮された水溶液を、水で希釈して、固体物質含量5～25重量%として、攪
拌しながら放置して、25℃未満の温度まで冷却し、沈澱が形成されるまで静止状態で放
置し、この生成した水に難溶性の親油性成分からなる沈澱を分離し、

(d)残っている水溶液に硫酸アンモニウムを加え、形成された溶液を、メチルエチルケト
ン又はメチルエチルケトンとアセトンの混合物で抽出し、

(e)得られたエキスを、固体物質含量が50～70%となるまで濃縮し、得られた濃縮液
を、10重量%の固体物質含量を有する50重量%の水及び50重量%のエタノールを含
む溶液を得るために、水及びエタノールで希釈し、

(f)この方法で得られた溶液に鉛塩の水溶液を、色が褐色から琥珀色に変わるまで加えて

、形成された沈澱を分離し、又は鉛塩の代わりにポリアミドを使用し、
(g)残りの水性アルコール溶液を、アルキルフェノール化合物の更なる分離のために60～100℃の沸点を有する脂肪族又は脂環式溶媒で抽出し、
(h)残りの水性アルコール溶液を、減圧下で、約5%の最大エタノール含量まで濃縮して、硫酸アンモニウムを、最大で20重量%の含量まで加え、
(i)得られた溶液を、メチルエチルケトンとエタノールの8/2～5/5の比の、好ましくは6/4の比の混合物で抽出し、
(j)その結果生成した有機相を、50～70重量%の固体物質含量まで濃縮し、
(k)この方法で得られた濃縮物にエタノールを、少なくとも80%のエタノール含量が得られるまで加え、次いで、この混合物を、最大温度12℃まで少なくとも2時間冷却し、
(l)この濾液を濃縮して、減圧下で、60～80℃の温度で、水分含量5%未満の乾燥エキスが得られるまで乾燥することを含み、
該方法が、工程d、i又はkの一つにおいて得られた有機相の一つを、1000m²/g以上の比表面積を有する活性炭より構成される吸着剤上を通過させることよりなる更なる工程を含むことを特徴とする当該方法である。

10

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明によれば、本願で規定した吸着剤の使用は、望ましくない化合物例えばPOPを、活性化化合物例えばフラボン及びテルペントリラクトン(ギンコライド及びビロバライド)のレベルを維持しつつ除去することを可能にする。

20

【0010】

POPの毒性は、それらが、PAHであるかPCDD/PCDF及びPCBであるかによって変化する。これは、PCDD/PCDF及びPCB型化合物について、如何に「毒素当量(TEQ)」のシステムが確立されたかであり：この荷重係数は、2, 3, 7, 8-TCDD(2, 3, 7, 8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン)に対する毒性の程度を示している(Van den Berg等、(1998), Environmental Health Perspectives 106 (12), 775)。

【0011】

表現「除去困難な有機汚染物質を実質的に含まないイチョウのエキス」は、非常に低レベルの除去困難な有機汚染物質、好ましくは下記を含むイチョウの任意のエキスを意味する：

30

— 各PAHのレベルは、5µg/kg未満、好ましくは、1µg/kg未満であり、好ましくは、0.5µg/kg未満であり、非常に好ましくは、定量化の限界(LOQ)未満であり、且つ/又は

— TEQ(PCDD/PCDF-PCB)は、10pg/g未満であり、好ましくは、1.5pg/kg未満であり、非常に好ましくは、1.0pg/kg未満である。

【0012】

好ましくは、上記の方法は、下記の点で特徴付けられる

工程(b)において、有機溶媒は、最大含量5重量%まで分離され、

40

工程(c)において、水溶液は、水で希釈されて、15～20重量%の固体物質含量とされ、約10～12℃の温度まで冷却され、

工程(d)において、硫酸アンモニウムを、30重量%の含量を生じるように溶液に加えて、形成された溶液を、9/1～4/6の、好ましくは6/4の比の溶媒で抽出し、そして

工程(f)において、酢酸鉛、次酢酸鉛若しくは硝酸鉛又は水酸化鉛の水溶液を用いる。

【0013】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(a)において、

イチョウの葉(好ましくは、乾燥したもの)を、約50～65℃の温度で、水性アセトン(アセトン/水重量比は、50/50～65/35であり、固体/溶媒比は1/6～1/

50

20)又は水性エタノールを抽出用溶媒として用いて抽出し、
そして、好ましくは

用いる抽出用溶媒は、アセトン／水重量比が約60／40である水性アセトンであるという点において特徴付けられる。

【0014】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(b)において、

このエキスの有機溶媒は、減圧下での蒸発により、5%未満の最大残留溶媒レベル及び15～30%のオーダーの固体含量が得られるまで除去されるという点において特徴付けられる。

【0015】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(c)において、

残っている濃縮された水相を水で、固体含量が10～20重量%のオーダーになり、5%未満の最大残留溶媒レベルが得られるまで希釈し、その後、少なくとも1時間にわたって攪拌しながら4～12℃のオーダーの温度まで冷却する。

【0016】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(d)において、

残っている水溶液を、水溶液の体積に対して30～40%、好ましくは35重量%の硫酸アンモニウムの存在下で、重量比約6／4のメチルエチルケトン／アセトン混合物で抽出してから、相分離後に、有機相を除去する。

【0017】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(f)において、

前の工程(e)においてこの方法で得られた溶液に、15～20%のオーダーの濃度の次酢酸鉛(CH_3CO_2)₂Pb・2Pb(OH)₂[CAS# 1335-32-6]の水溶液を、(Pb量／固体含量)比0.15～0.30で、非常に好ましくは、0.18～0.25で加える。

【0018】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(g)において、残りの水性アルコール溶液を、ヘプタンで抽出する点で特徴付けられる。

【0019】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程dで得られた有機相を、吸着剤上を通過させることよりなる更なる工程を含む点で特徴付けられる。

【0020】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程iで得られた有機相を、吸着剤上を通過させることよりなる更なる工程を含む点で特徴付けられる。

【0021】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程kで得られた有機相を、吸着剤上を通過させることよりなる更なる工程を含む点で特徴付けられる。

【0022】

本発明の他の主題は、除去困難な有機汚染物質を実質的に含まないイチョウの葉のエキスを得るための方法であって、該方法は、下記を含む：

(a a)乾燥したイチョウの葉を、約40～100℃の温度で、水性アセトン又は3炭素未満を有する低級アルコールから選択される抽出用溶媒を用いて抽出し；

(b a)有機溶媒を、このエキスから、10%未満の最大残留溶媒レベルまで除去し；

(c a)残りの濃縮された水溶液を、水で、固体含量5～25重量%のオーダー及び5%未満の最大残留溶媒レベルが得られるまで希釈してから、少なくとも1時間25℃未満の温度まで攪拌しながら冷却し、この方法で形成された親油性成分よりなる沈澱を除去する。

(d a)残っている水溶液を、硫酸アンモニウムの存在下で、メチルエチルケトン／アセトン混合物で抽出してから、相分離後に、有機相を固体含量40～60重量%まで濃縮し、

(e a)得られた濃縮物を、水性エタノール及び水で、最終的溶液が約50重量%の水及び50重量%のエタノール及び10～12%のオーダーの固体含量を含むように希釈し；

10

20

30

40

50

(f a)工程(e)においてこの方法で得られた溶液に、鉛塩の水溶液を、(P b量／固体含量)比0.15～0.3で加え、この方法で形成された鉛沈澱を除去し；
 (g a)残っている水性エタノール溶液を、アルキルフェノール型化合物を除去するためにヘプタンで抽出し、残っている水性アルコール溶液を、減圧下で、5重量%未満のエタノール含量まで濃縮し；
 (h a)得られた溶液を、メチルエチルケトンとエタノールの混合物で、硫酸アンモニウムの存在下で抽出し；
 (i a)硫酸アンモニウムを、前工程で得られた有機相に攪拌しながら加えてから、デカンテーション後に、有機相を回収し、次いで、それを50～70重量%の固体含量まで濃縮し；
 (j a)この方法で得られた濃縮物に、エタノールと水を、10～12%の固体含量及び約75～90%のエタノール含量(残りは水)が得られるまで加えてから、この混合物を、約8～12℃まで少なくとも1時間冷却して、最後に、不溶物を濾過により除去して、濾液を回収し；
 (k a)この方法で得られた濾液を、減圧下で、50～70重量%の固体含量が得られるまで濃縮し、真空下で、オープン中で、60℃を超えない温度で乾燥し；
 そして、前工程d a、i a又はj aの一つで得られた有機相の一つを、1000m²/g以上の比表面積を有する活性炭により構成される吸着剤上を通過させることよりなる追加の工程。

10

【0023】

20

好ましくは、上記の方法は、工程(a a)において、下記の点で特徴付けられる、
 乾燥したイチョウの葉の抽出は、約50～65℃の温度で、アセトン／水重量比50／50～65／35の水性アセトンを用いて、(乾燥葉／溶媒)比1／6～1／20で、又は水性エタノールを抽出用溶媒として用いて催され、
 そして、非常に好ましくは
 用いられる抽出用溶媒は、約60／40のアセトン／水重量比を有する水性アセトンである。

【0024】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(b a)において、下記の点で特徴付けられる、
 エキスからの有機溶媒の除去は、5%未満の最大残留溶媒レベル及び15～30%のオーダーの固体含量が得られるまで、減圧下での蒸発により催される。

30

【0025】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(c a)において、下記の点で特徴付けられる、
 残りの濃縮された水溶液を、水で、10～20重量%のオーダーの固体含量が得られるまで希釈し、次いで、攪拌しながら、4～12℃の温度まで冷却する。

【0026】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(d a)において、下記の点で特徴付けられる、
 残りの水溶液を、重量比5／5～7／3、好ましくは約6／4のメチルエチルケトン／アセトン混合物で、この水溶液の体積に対して30～40%の好ましくは35重量%のレベルの硫酸アンモニウムの存在下で抽出する。

40

【0027】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(f a)において、下記の点で特徴付けられる、
 鉛塩は、酢酸鉛、水酸化鉛及び次酢酸鉛から選択される。

【0028】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(f a)において、下記の点で特徴付けられる、
 (P b／固体含量)比は、0.18～0.25である。

【0029】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(f a)において、下記の点で特徴付けられる、
 工程(e a)で得られた溶液に、15～20%のオーダーの濃度の次酢酸鉛(CH_3CO_2)₂P b・2 P b(OH)₂[C A S # 1 3 3 5 - 3 2 - 6]の水溶液を、0.18～0.25の(

50

Pb量／固体含量)比で加える。

【0030】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(h a)において、下記の点で特徴付けられる、得られた溶液を、6／4のオーダーの重量比のメチルエチルケトンとエタノールの混合物を用いて、この水溶液の体積に対して30～40%、好ましくは35重量%の硫酸アンモニウムの存在下で抽出する。

【0031】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程(j a)において、下記の点で特徴付けられる、エタノールと水を、約78～90%の、好ましくは78～80%の含量が得られるまで加える。

10

【0032】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程d aで得られた有機相を吸着剤上を通過させることよりなる追加の工程を含む点で特徴付けられる。

【0033】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程i aで得られた有機相を吸着剤上を通過させることよりなる追加の工程を含む点で特徴付けられる。

【0034】

やはり好ましくは、上記の方法は、工程j aで得られた有機相を吸着剤上を通過させることよりなる追加の工程を含む点で特徴付けられる。

【0035】

好ましくは、上記の方法は、吸着剤が下記の特性の少なくとも一つを含む点で特徴付けられる：

20

- － 官能基を含まない；
- － 球形状(又はビーズ形状)で与えられる；
- － $1100\text{ m}^2/\text{g}$ 以上の比表面積を有する。

【0036】

非常に好ましくは、上記の方法は、吸着剤が下記の特性の少なくとも2つを含む点で特徴付けられる：

- － 官能基を含まない；
- － 球形状(又はビーズ形状)で与えられる；
- － $1100\text{ m}^2/\text{g}$ 以上の比表面積を有する。

30

【0037】

やはり非常に好ましくは、上記の方法は、吸着剤が活性炭であって、官能基を有さず、球形状(又はビーズ形状)であり、 $1100\text{ m}^2/\text{g}$ 以上の最小比表面積を有する点で特徴付けられる。

【0038】

やはり非常に好ましくは、上記の方法は、吸着剤が、0.2～1mmの、好ましくは、0.3～0.9mmの粒径を有する点で特徴付けられる。

【0039】

やはり非常に好ましくは、上記の方法は、吸着剤が、官能基を有さず、直径0.4～0.8mmの球形状(又は、ビーズ形状)で、約8nmの細孔直径及び約 $0.15\text{ cm}^3/\text{g}$ の細孔体積の $1200\text{ m}^2/\text{kg}$ 以上の最小比表面積を有する活性炭である点で特徴付けられる。

40

【0040】

本発明によれば、吸着剤は、球形状(又は、ビーズ形状)であってよく；それ故、規則的な形状を有する。当業者にとって、この球(又は「ビーズ」)形状は、不規則な表面及び／又は形状を有する顆粒型吸着剤、又は押出しにより得られる円柱(「ペレット」又は「棒」)形状で存在する吸着剤と異なるものである。

【0041】

本発明の吸着剤は、活性炭である。この活性炭は、それを調製するために用いる出発物

50

の性質によって、天然のものであるか又は合成物である。天然起源の活性炭は、炭素に富む任意の天然有機物例えば木材、樹皮、ヤシ殻、オリーブ核又は油残渣から生成することができる。合成物起源の活性炭は、炭素に富む任意の合成有機物例えばスチレンから生成することができ、該有機物は、制御された条件下で、好ましくは不活性大気例えば窒素中で、高温で熱分解にかけられる。

【0042】

球形状の活性炭は、出発製品の予備成形したビーズから調製することができる。従って、球形状の合成活性炭は、出発製品の予備成形したビーズから調製することができる。

好ましくは、本発明により用いられる活性炭は、合成活性炭である。

【0043】

本発明の他の主題は、除去困難な有機汚染物質を実質的に含まず、上記の方法の一つによって得ることのできるイチョウのエキスである。

【0044】

好ましくは、上で規定した、除去困難な有機汚染物質を実質的に含まないエキスは、下記を含む

- 20～30重量%のフラボングリコシド、
- 2.5～4.5総重量%のギンコライドA、B、C及びJ(総量)、
- 2.0～4.0重量%のピロバライド、
- 10ppm未満のアルキルフェノール及び10重量%未満のアントシアニン前駆物質；

そして非常に好ましくは

- 22～26重量%のフラボングリコシド、
- 2.5～4.5総重量%のギンコライドA、B、C及びJ、
- 2.0～4.0重量%のピロバライド、
- 1ppm未満のアルキルフェノール及び10重量%未満のアントシアニン前駆物質；

【0045】

やはり好ましくは、上で規定した、除去困難な有機汚染物質を実質的に含まないエキスは、下記を含む

- 20～30重量%のフラボングリコシド、
- 2.5～4.5総重量%のギンコライドA、B及びC、
- 2.0～4.0重量%のピロバライド、
- 10ppm未満のアルキルフェノール及び10重量%未満のアントシアニン前駆物質；

【0046】

非常に好ましくは、上で規定したエキスは、下記となるようなレベルの除去困難な有機汚染物質を含み

- 各PAHのレベルが $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満、好ましくは $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満、非常に好ましくは $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満であり、且つ／又は
- TEQ(PCDD/PCDF/PCB)が $10\text{pg}/\text{g}$ 未満、好ましくは $1.5\text{pg}/\text{g}$ 未満である；

そして、非常に好ましくは、下記となるようなレベルの除去困難な有機汚染物質を含む

- 各PAHのレベルが定量化の限界(LOQ)未満であり、且つ／又は
- TEQ(PCDD/PCDF-PCB)が $1.0\text{pg}/\text{g}$ 未満である；

【0047】

本発明によるイチョウのエキスは、治療用組成物の活性成分として、又は食品添加物として用いることができる。かかるエキスをベースとするこれらの組成物は、粉末、顆粒、錠剤又はゼラチンカプセルの形状であってよい。

【0048】

本発明の他の主題は、上で規定したエキスの、末梢又は脳の循環障害、痴呆又は痴呆症

10

20

30

40

50

候群を治療するための医薬を製造するための利用である。

【0049】

本発明の他の主題は、上で規定したエキスを活性成分として、治療上許容しうる賦形剤と共に含む治療用組成物である。

【0050】

別途特定しない限り、本願で言及される比及びパーセンテージは、重量／重量比であり、重量パーセントである。当然、この方法の種々の工程の作業温度は、使用する有機溶媒の沸点より低く、好ましくは、当該沸点より少なくとも5℃低い。

【実施例】

【0051】

10

実験部

実施例1：イチョウのエキスの製造

乾燥したイチョウの葉2kgを、約60℃の温度で、アセトン／水(重量で60／40)で、毎回、10倍の溶媒(重量／重量)を用いて、2回抽出する。

【0052】

有機溶媒は、約35%の固体物質含量が得られるまで、蒸発により除去する。

【0053】

残っている濃縮された水溶液を、半分だけ、17重量%のオーダーの固体含量が得られるまで水で蒸留してから、攪拌しながら、10～12℃の温度まで少なくとも1時間冷却し、そしてこの方法で形成された沈澱を除去する。

20

【0054】

残っている水溶液を、メチルエチルケトン／アセトン混合物(重量で6／4)で、35重量%の硫酸アンモニウムが存在下で、抽出してから、相分離後に、メチルエチルケトン／アセトン混合物(重量で6／4)で再び抽出し、その後、固体物質含量50～60重量%まで濃縮する。

【0055】

得られた濃縮物を、水及びエタノールで希釈して、(10／45／45)の(固体／エタノール／水)重量比にする。次いで、(16／100)の(鉛溶液／エタノール溶液)体積比を有する次酢酸鉛($(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Pb} \cdot 2\text{Pb}(\text{OH})_2$ [CASE # 1335-32-6])の16%水溶液を、この方法で得られた溶液に加え；そうして形成された鉛沈澱を遠心分離により除去する。

30

【0056】

回収された水性エタノール上清を、アルキルフェノール型の化合物を除去するために、ヘプタンで、3回抽出し(毎回、全体積の1／3を使用)、残っている水性アルコール溶液を、減圧下で、濃縮して、5重量%未満のエタノール含量とする。

【0057】

残っている水溶液をメチルエチルケトン／エタノール混合物(重量で、6／4)で、35重量%の硫酸アンモニウムが存在下で抽出してから、相分離後に、メチルエチルケトン／アセトン混合物(重量で、6／4)で再び抽出し；有機溶媒を合わせて、レバチットAF5活性炭カラム(10g)上を通過させる。

40

【0058】

20重量%の硫酸アンモニウムを、前工程で得られた有機相に攪拌しながら再び加え、次いで、デカンテーション後に、有機相を濃縮して、50～70重量%のオーダーの固体物質含量とする。

【0059】

次いで、90%を超えるエタノールと水を、この方法で得られた濃縮物に(固体物質含量／エタノール／水)重量比(12／78／10)で加えてから、約8～12℃まで少なくとも3時間冷却する。次いで、不溶物を濾別し、濾液を減圧下で濃縮してから、オープン中で、真空中で乾燥して、98重量%を超える固体物質含量を得る。

【0060】

50

実施例 2：吸着剤上を通過させることによる P O P のレベルの低減

P O P で故意に汚染させたイチョウのエキスの種々の有機溶液を、次いで、吸着剤上を通過させる。

【0061】**i) イチョウのエキスの溶液の調製**

イチョウの標準化されたエキス(E G b 7 6 1 (商標))の溶液を、3種類の異なる溶媒中に調製して、P O P で故意に汚染させる。

溶液 N o . 1 : 1 4 4 0 m l のメチルエチルケトン／エタノール混合物(重量で、6 / 4)(22重量%の水を含む)中の120 g の乾燥エキス；この方法で得られた溶液は、2等分される。

溶液 N o . 2 : 7 2 0 m l のメチルエチルケトン／アセトン混合物(重量で、6 / 4)(20重量%の水を含む)中の60 g の乾燥エキス；

溶液 N o . 3 : 7 2 0 m l の水性エタノール中の60 g の乾燥エキス(88重量%)。

【0062】

如何なる溶液でも、所望の濃度レベル並びに定量化の限界は、下記の通りである：

【0063】**【表1】**

加えた汚染物質*	所望の汚染レベル	定量化の限界
パソール(Pathol.)	20 μ g / k g	< 0.5 μ g / k g
PCDD / PCDF	200 n g / k g	< 0.1 ~ 0.4 n g / k g
PCB	200 n g / k g	< 0.5 ~ 30 n g / k g
*供給元 Supelco and Well-Labs		

【0064】

PAHについては、用いた汚染物質は、次の通りである：ベンゾ(a)アントラセン、クリセン、トリフェニレン[a]、ベンゾ(b)フルオランテン、ベンゾ(k/j)フルオランテン、ベンゾ(a)ピレン、インデノ(1, 2, 3-c d)ピレン、ジベンズ(a h)アントラセン、ベンゾ(g h i)ペリレン、ジベンズ(a l)ーピレン、ジベンズー(a i)ーピレン、ジベンズー(a h)ーピレン、ジベンズー(a e)ーピレン、シクロペンタ(c d)ピレン及び5-メチルクリセン。これらの結果は、下記の表1に与えてある。

【0065】

PCDD / Fについては、用いた汚染物質は、次の通りである：2, 3, 7, 8-テトラCDF、1, 2, 3, 7, 8-ペンタCDF、2, 3, 4, 7, 8-ペンタCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-ヘキサCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-ヘキサCDF、1, 2, 3, 7, 8, 9-ヘキサCDF、2, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサCDF、1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-ヘキサCDF、オクタCDF、2, 3, 7, 8-テトラCDD、1, 2, 3, 7, 8-ペンタCDD、1, 2, 3, 4, 7, 8-ヘキサCDD、1, 2, 3, 6, 7, 8-ヘキサCDD、1, 2, 3, 7, 8, 9-ヘキサCDD、1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-ヘプタCDD及びオクタCDD。これらの結果は、下記の表2に与えてある。

【0066】

PCBについては、用いた汚染物質は、次の通りである：PCB77、PCB81、PCB105、PCB114、PCB118、PCB123、PCB126、PCB156、PCB157、PCB167、PCB169及びPCB189。これらの結果は、表3に与えてある。

【0067】**i i) 汚染された溶液の吸着剤上の通過**

これらの汚染された溶液を、吸着剤レバチットA F 5 (商標)(官能基を有さず、球形状

で、 $1200\text{ m}^2/\text{g}$ の最小表面積を有し、粒子の少なくとも90%は $0.4\sim0.8\text{ mm}$ を有する合成活性炭で、以後、「AF5」と呼ぶ)上を通過させる。これらの溶液を、 10 g のAF5を含むカラム(内径 1 cm 、ベッド高さ 20 cm)を3回通過させる。

乾燥エキスの、用いた吸着剤に対する重量比は、約6対1である。

【0068】

i i i) 結果

得られた結果は、下記の表1、2及び3に示してある(それらの値は、小数点第3位までに丸めてある)。

【0069】

用いた記号は、下記の通りである：

<0.5 ：示された定量化の限界(LOQ)が 0.5 であり、見出された濃度がこの限界より低いことを意味する。

ND：対応する同種物(congener)の何れもがLOQより低いため、測定されなかったことを意味する。

TEQ excl. LOQ[a] = 定量化された同種物のみを含む計算されたTEQの値。

TEQ incl. LOQ[b] = LOQの値を使用した定量化された同種物を含む計算されたTEQの値。

これらの結果は、吸着剤上を通過させることが、定量化の限界より低レベルのPOPのレベルを低下させることを示している。

【0070】

実施例3：参考用実施例

下記の実施例3a及び3bは、前の実施例で用いられたものと異なる吸着剤及び／又は溶媒の使用を示している。乾燥エキスの用いた吸着剤に対する重量比は、約6対1である。

【0071】

実施例3a：合成樹脂の使用

合成樹脂を、上記の実施例2で規定した溶液No. 2と共に用いる。

【0072】

この樹脂の特性は、次の通りである：官能基を有さず、架橋されたポリスチレンベースであり、球形状で、 $0.45\sim0.55\text{ mm}$ 粒径の、 $1300\text{ m}^2/\text{g}$ 以上の比表面積を有するレバチット(商標)VP OC 1163樹脂。

【0073】

実験プロトコール(汚染、溶液の吸着剤上の通過)は、実施例2に記載したものと同じである。

【0074】

得られた結果は、下記の表4に示してある(それらの値は、小数点第3位までに丸めてある)。

【0075】

これらの結果は、この樹脂上を通過後において、吸着剤レバチットAF5(商標)上を通過させるとPOPレベルを定量化の限界より低レベルまで低減させる(実施例1)のに、加えられたPAHの約25~70%がエキス中に残っていることを示している。

【0076】

実施例3b：

用いた活性炭は、溶液No. 4を用いた実施例2のもの(レバチットAF5(商標))と同じである。

【0077】

溶液4： 1440 ml のn-ブタノール(20重量%の水を含む)中の 120 g の乾燥エキス；この方法で得られた溶液は濾過され、POPは、その濾液に加えられ、全体積を2等分して、その一方を対照として用い、他方を吸着剤レバチットAF5(商標)上を通過させる。

10

20

30

40

50

【0078】

この実験プロトコール(汚染、溶液の吸着剤上の通過)は、実施例2に記載されたものと同じである。

【0079】

得られた結果は、下記の表5に示してある(それらの値は、小数点第3位までに丸めてある)。

【0080】

かかる吸着剤を用いれば、それらの結果は、その上を通過後に、加えたPAHの約3～9%、加えたPCDD/PCDFの1～12%及び加えたPCBの27～46%がエキス中に残っており、他方、吸着剤レバチットAF5(商標)上を通過させればPOPレベルは定量化の限界より低レベルまで低減される(実施例2)ことを示す。

10

【0081】

こうして得られた結果は、この活性炭上をn-ブタノールを溶媒として通過させた後には、加えたPCDD/PCDFの約10～30%及び加えたPCBの20～30%は、エキス中に残っており、他方、同じ吸着剤上を実施例2において用いたような溶媒を用いて通過させれば(実施例2)、POPレベルは、定量化の限界より低レベルまで低減されることを示している。

【0082】

実施例2で用いた溶媒即ちメチルエチルケトン、エタノール、アセトン、水又は後者の混合物は、5～6の極性インデックス(PI)(Modern Methods of Pharmaceutical Analysis by Roger E. Schimer, 第II巻、305頁参照、水の極性インデックスとして9の基準値を用いている)を有している。n-ブタノールは、極性インデックス4.8(即ち、5～6の範囲外)を有しており、一層低極性である。

20

【0083】

彼の仕事において、Schimerは、溶媒混合物に対してある溶媒の極性が、組成物において直線的に依存していなくても、線形近似は、混合物の極性インデックスの評価のために用いることを可能にするだけ十分に正確であることを特定している。こうして、混合物の極性インデックスを、混合物を構成する各溶媒の体積による部分と極性インデックスの積の合計として計算することができる。

【0084】

溶媒AとBの混合物に関して、この混合に関する体積による部分は、 V_A 及び V_B であり、極性インデックスは、それぞれ、 I_A 及び I_B であるので、この混合物の極性インデックスは、 $V_A I_A + V_B I_B$ である。

30

【0085】

【表 2】

表 1: PAHの測定値

用いた吸着剤	溶液 No. 1	溶液 No. 1	溶液 No. 2	溶液 No. 3
	なし	AF5	AF5	AF5
	μg/Kg	μg/Kg	μg/Kg	μg/Kg
1 ベンゾ(a)アントラセン	24	<0,5	<0,5	<0,5
2 クリセン/トリフェニレン[a]	24	<0,5	<0,5	<0,5
3 ベンゾ(b)フルオランテン	29	<0,5	<0,5	<0,5
4 ベンゾ(k)フルオランテン	34	<0,5	<0,5	<0,5
5 ベンゾ(a)ピレン	26	<0,5	<0,5	<0,5
6 インデノ(1,2,3-cd)ピレン	25	<0,5	<0,5	<0,5
7 ジベンズ(ah)アントラセン	25	<0,5	<0,5	<0,5
8 ベンゾ(ghi)ペリレン	26	<0,5	<0,5	<0,5
9 ジベンゾ(ai)-ピレン	13	<1	<1	<1
10 ジベンゾ(ai)-ピレン	9,7	<1	<1	<1
11 ジベンゾ(ah)-ピレン	7,4	<1	<1	<1
12 ジベンゾ(ae)-ピレン	8,1	<1	<1	<1
13 シクロペンタ(cd)ピレン	13	<1	<1	<1
14 5-メチルクリセン	14	<1	<1	<1

【0086】

10

20

30

【表 3】

表 2 : PCDD/F の測定値

用いた吸着剤	溶液 No. 1	溶液 No. 1	溶液 No. 2	溶液 No. 3
	なし	AF 5	AF 5	AF 5
PCDD/F	pg/g	pg/g	pg/g	pg/g
2,3,7,8-テトラCDF	26	<0,09	<0,09	<0,11
1,2,3,7,8-ペンタCDF	1124	<0,12	<0,13	<0,14
2,3,4,7,8-ペンタCDF	114	<0,12	<0,13	<0,14
1,2,3,4,7,8-ヘキサCDF	101	<0,11	<0,12	<0,13
1,2,3,6,7,8-ヘキサCDF	80,2	<0,11	<0,12	<0,13
1,2,3,7,8,9-ヘキサCDF	122	<0,11	<0,12	<0,13
2,3,4,6,7,8-ヘキサCDF	99,8	<0,11	<0,12	<0,13
1,2,3,4,6,7,8-ヘプタCDF	81,7	<0,11	<0,11	<0,13
1,2,3,4,7,8,9-ヘプタCDF	102	<0,11	<0,11	<0,13
オクタCDF	186	<0,42	<0,44	<0,50
2378-テトラCDD	122	<0,05	<0,05	<0,06
1,2,3,7,8-ペンタCDD	113	<0,07	<0,07	<0,08
1,2,3,4,7,8-ヘキサCDD	98,3	<0,13	<0,14	<0,16
1,2,3,6,7,8-ヘキサCDD	91,8	<0,13	<0,14	<0,16
1,2,3,7,8,9-ヘキサCDD	133	<0,13	<0,14	<0,16
1,2,3,4,6,7,8-ヘプタCDD	87,9	<0,09	<0,09	<0,11
オクタCDD	160	0,31	0,25	0,31
OMS(2005)-PCDD/F-TEQ excl.LOQ[a]	350	0,00009	0,00008	0,00009
OMS(2005)-PCDD/F-TEQ incl.LOQ[b]	350	0,255	0,268	0,305

【 0 0 8 7 】

10

20

30

【表 4】

表 3 : PCBの測定値

用いた吸着剤		溶液 No.1	溶液 No.1	溶液 No.2	溶液 No.3
		なし	AF5	AF5	AF5
OMS-PCB		pg/g	pg/g	pg/g	pg/g
テトラCB (#77)		118	<2,80	<2,95	<3,35
テトラCB (#81)		111	<0,56	<0,59	<0,67
ペンタCB (#105)		112	<11,2	<11,8	<13,4
ペンタCB (#114)		95,8	<1,2	1,35	<1,34
ペンタCB (#118)		128	<30,8	<32,4	<36,8
ペンタCB (#123)		104	<2,80	<2,95	<3,35
ペンタCB (#126)		108	<0,42	<0,44	<0,50
ヘキサCB (#156)		91,4	<5,60	<5,90	<6,70
ヘキサCB (#157)		91,7	<2,8	<2,95	<3,35
ヘキサCB (#167)		88,5	<2,8	<2,95	<3,35
ヘキサCB (#169)		87,1	<0,70	<0,74	<0,84
ヘプタCB (#189)		77,3	<2,8	<2,95	<3,35
PCB-TEQ :					
OMS (2005)-PCB-TEQ excl.LOQ[a]		13,5	ND	0,00004	ND
OMS (2005)-PCB-TEQ incl.LOQ[b]		13,5	0,065	0,069	0,078
PCDD/F-PCB-TEQ :					
OMS (2005)-PCDD/F-PCB-TEQ excl.LOQ[a]		363,5	0,00009	0,00012	0,00009
OMS(2005)-PCDD/F-PCB-TEQ incl.LOQ[b]		363,5	0,320	0,337	0,383

【 0 0 8 8 】

10

20

30

【表 5】

表 4 (実施例 3a) :

	吸着剤上の通過なし $\mu\text{g/kg}$	吸着剤上の通過後 $\mu\text{g/kg}$	エキース中の残留 %
PAHs			
フルオレン	<0,5	7,2	25,6
フェナントレン	9	2,3	69,4
アントラセン	4,9	3,4	41,2
フルオランテン	3,4	1,4	68,5
ピレン	13	8,9	66,7
ベンズ(a)アントラセン	12	8,0	60,8
クリセノトリフェニレン[a]	13	7,9	48,5
ベンゾ(b)フルオランテン	13	6,3	54,2
ベンゾ(k)フルオランテン	12	6,5	53,6
ベンゾ(a)ピレン	11	5,9	49,2
ジベンズ(ah)アントラセン	12	5,9	43,6
ベンゾ(ghi)ペリレン	11	4,8	42,5
インデノ(1,2,3-cd)ピレン	12	5,1	
全PAH excl.LOQ[b]	126,3	73,6	
全PAH incl.LOQ[c]	126,8	73,6	

【 0 0 8 9 】

10

20

30

【表 6】

表 5 (実施例 3 d) :

	吸着剤上の通過なし ng/Kg	吸着剤上の通過後 ng/Kg	エキス中の残留 %
PCDD/F			
2378-テトラCDF	3,69	0,42	11
12378-ペンタCDF	12,7	1,51	12
23478-ペンタCDF	13,6	2,58	19
123478-ヘキサCDF	11,7	3,14	27
123678-ヘキサCDF	9,58	2,41	25
123789-ヘキサCDF	14,1	1,47	10
234678-ヘキサCDF	12,1	3,3	27
1234678-ヘプタCDF	8,64	2,66	31
1234789-ヘプタCDF	12,2	2,47	20
オクタCDF	21,5	5,66	26
2378-テトラCDD	16,5	3,06	19
12378-ペンタCDD	12,8	2,07	16
123478-ヘキサCDD	12,2	3,05	25
123678-ヘキサCDD	12,1	2,57	21
123789-ヘキサCDD	11,3	1,83	16
1234678-ヘプタCDD	10,9	2,71	25
オクタCDD	18,3	5,41	30

【 0 0 9 0 】

10

20

30

【表 7】

表 5 (実施例 3 d) (続き) :

WHO-PCB	ng/Kg	ng/Kg	
テトラCB (# 77)	23,1	5,04	22
テトラCB (# 81)	18,1	4,71	26
ペンタCB (# 105)	16,8	<11,6	
ペンタCB (# 114)	15,7	5,42	35
ペンタCB (# 118)	<39,1	<41,3	
ペンタCB (# 123)	17,8	5,66	32
ペンタCB (# 126)	17,6	3,68	21
ヘキサCB (# 156)	14,3	<7,68	
ヘキサCB (# 157)	13,5	5,24	39
ヘキサCB (# 167)	15,4	5,45	35
ヘキサCB (# 169)	13,9	3,94	28
ヘプタCB (# 189)	11,8	4,28	36

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 25/28 (2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/28

(72)発明者 ベン・ブーン・テン
フランス国エフ 9 1 1 9 0 ジフ・シュール・イヴェット、シエマ・ド・ラ・グロージャ、6

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 特開平 0 3 - 2 7 9 3 3 1 (JP, A)
国際公開第 2 0 0 6 / 1 1 7 1 7 0 (WO, A1)
特表 2 0 0 4 - 5 3 8 2 6 3 (JP, A)
国際公開第 2 0 0 6 / 1 1 7 1 6 8 (WO, A1)
韓国特許第 1 9 9 4 - 0 0 0 2 7 9 6 (KR, B1)
中国特許出願公開第 1 8 9 1 2 4 2 (CN, A)
国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 7 1 6 8 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 6 / 0 0 - 3 6 / 9 0 6 8
A 6 1 K 3 1 / 3 6 5
A 6 1 K 3 1 / 7 0 4 8
A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 2 5 / 0 0
A 6 1 P 2 5 / 2 8
C a p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (STN)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)