

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-504462

(P2023-504462A)

(43)公表日 令和5年2月3日(2023.2.3)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 K	31/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/12	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	4 C 2 0 6	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全31頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号	特願2022-532115(P2022-532115)	(71)出願人	515202449		
(86)(22)出願日	令和2年12月2日(2020.12.2)		オムニアクティブ ヘルス テクノロジー		
(85)翻訳文提出日	令和4年7月27日(2022.7.27)		ズ リミテッド		
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/061351		インド マハーラーシュトラ州 ムンバイ		
(87)国際公開番号	WO2021/111312		ロウアー パレル セナーパティ パパット		
(87)国際公開日	令和3年6月10日(2021.6.10)		マーグ 4 6 2 フェニックス ミルズ コ		
(31)優先権主張番号	201921049620		ンパウンド エイ ウイング フェニックス		
(32)優先日	令和1年12月3日(2019.12.3)		ハウス フィフス フロア ティー - 8 ピー		
(33)優先権主張国・地域又は機関	インド(IN)	(74)代理人	100114775		
			弁理士 高岡 亮一		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100121511		
			弁理士 小田 直		
		(74)代理人	100202751		
			弁理士 岩堀 明代		
		(74)代理人	100208580		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 変形性関節症および関節の健康のためのクルクミン組成物

(57)【要約】

本発明は、関節炎、より特定的には、変形性関節症の防止、改善および維持のための安定なクルクミン組成物に関する。安定なクルクミン組成物は、単独で、または吸収およびバイオアベイラビリティが増強された安定なクルクミン組成物を形成するための少なくとも1つの薬学的におよび/または栄養補助食品学的に許容される賦形剤と共にクルクミノイドから構成される。組成物は、食用に安全であり、クルクミンのアモルファスおよび結晶多形形態の選択的パーセンテージ、および選択的賦形剤、例えばpH調整剤および/または安定剤ならびに任意で親水性担体、抗酸化剤、希釈剤、固化防止剤、乳化剤、脂肪および界面活性剤のために増強された安定性およびバイオアベイラビリティを有し、その必要のある被験体に投与されると、関節炎および関連する状態の症状の改善をもたらす。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

i) 0 ~ 15% の範囲の結晶多形形態のクルクミノイドおよび 85 ~ 100% の範囲のアモルファス多形形態のクルクミノイドを含むクルクミンならびに、

ii) 親水性担体、抗酸化剤、安定剤、pH調整剤、可溶化剤、脂肪、固化防止剤から選択される少なくとも1つ以上の薬学的にまたは栄養補助食品学的に許容される材料成分を含む増強されたバイオアベイラビリティを有する安定なクルクミン組成物。

【請求項 2】

前記クルクミノイドは、クルクミン、デメトキシクルクミン、ビスデメトキシクルクミンまたはそれらの混合物の1つ以上から選択される、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

10

【請求項 3】

前記クルクミノイドは、組成物の 10 - 90% w/w の範囲で存在する、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 4】

前記組成物は、参照に対して 60 - 70 倍の増加したバイオアベイラビリティを有する、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 5】

前記組成物は、前記組成物の 1 - 90% w/w の範囲でヒドロキシプロピルメチルセルロース、セルロース誘導体、デンプンおよびデンプン誘導体から選択される親水性担体を含む、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

20

【請求項 6】

前記組成物は、前記組成物の 0.1 - 10% w/w の範囲で存在するトコフェロール、混合トコフェロール、パルミチン酸アスコルビル、カテキン、およびアスコルピン酸から選択される抗酸化剤を含む、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 7】

前記組成物は、前記組成物の 0.1 - 10% w/w の範囲で存在するモノステアリン酸グリセリル、糖アルコール、またはトリグリセリドから選択される安定剤を含む、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 8】

前記組成物は、前記組成物の 0.1 - 10% w/w の範囲でクエン酸、クエン酸三ナトリウム、乳酸、炭酸マグネシウムから選択される pH調整剤を含む、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

30

【請求項 9】

前記組成物は、前記組成物の 0.1 - 40% w/w の範囲でレシチン、d-リモネン、アルギン酸プロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムから選択される可溶化剤を含む、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 10】

前記組成物は、前記組成物の 0.1 - 40% w/w の範囲で中鎖トリグリセリド、テルペン、植物油から選択される脂肪を含む、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

40

【請求項 11】

前記組成物は、前記組成物の 0.1 - 10% w/w の範囲でコロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸 (steric acid)、マンニトールから選択される固化防止剤を含む、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 12】

前記組成物は、錠剤、カプセル、ブレンド粉末、リカップ (licap)、軟膏剤、ペースト、ローション、リニメント剤、口腔洗浄薬、含嗽薬、消費ドライシロップ、液体シロップ、ドリンク剤、ダイエット飲料、フルーツジュース、ソフトドリンクなどの形態である、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 13】

50

前記組成物は、顆粒および/または粉末またはそれらの混合物の形態である、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 14】

前記組成物は、変形性関節症の防止、改善および維持のために使用される、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 15】

前記組成物は、関節可動性、関節の柔軟性、関節硬直の低減、歩行能力の改善、軟骨破壊の低減および炎症の低減を改善する、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 16】

前記組成物は、腫瘍壊死因子 - (T N F -)、インターロイキン 1 (I L - 1)、インターロイキン - 6 (I L - 6)、2 型コラーゲン、マトリックスメタロプロテイナーゼ - 3 (M M P 3)、シクロオキシゲナーゼ - 2 (C O X - 2)、5 - リポキシゲナーゼ (5 - L O X)、軟骨オリゴマー基質タンパク質 (C O M P) ; C 反応性タンパク質 (C R P)、マロンジアルデヒド (M D A) を減少させる、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

10

【請求項 17】

前記組成物は、インターロイキン - 10 (I L - 10)、スーパーオキシドジスムターゼ (S O D)、グルタチオンペルオキシダーゼ (G S H - P x)、カタラーゼ (C A T) を増加させる、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 18】

前記組成物は、筋力および筋肉性能の改善、筋痛および筋損傷の低減およびより速い筋肉回復の促進のために使用される、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

20

【請求項 19】

前記被験体は、ヒトおよび/または動物である、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 20】

用量は、10 - 1000 mg / kg である、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、関節炎、より特定的には変形性関節症の防止、改善および維持のための安定なクルクミン組成物に関する。より特定的には、バイオアベイラビリティの増強のために、クルクミノイドをアモルファスおよび結晶のような異なる多形形態でおよび/または選択比で含み、腸のアルカリ性 pH 環境におけるクルクミンの安定性が改善された安定なクルクミン組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

関節炎は、1 つ以上の関節における損傷または炎症を意味するより特定の用語である。病状はしばしば、疼痛、腫脹、熱、発赤および運動制限により明示される。変形性膝関節症は、骨と骨の間の関節軟骨の分解に起因する疾患の型である。この軟骨の減少の結果として、骨と骨の間により多くの摩擦が生じ、有痛性の骨突起が生じる。

40

【0003】

クルクミンは、ウコンの根茎に由来し、伝統的に、炎症、皮膚創傷、腫瘍などの治療に使用されてきた。全体として、クルクミンは、いくつかの健康強調表示と関連するが、その治療的使用は、その低いバイオアベイラビリティ、不十分な水溶解度、中性および塩基性 pH での不安定性、不十分な吸収、急速な代謝、および短い半減期のために制限される。クルクミンは、生物薬剤学分類システム (B C S) に基づきクラス I V 薬物 (低溶解度および低透過性) である。これらの制限を、特に経口送達系について克服するために多くの戦略が開発されてきた。

50

【0004】

本明細書で開示されるUS2016089343A1号は、頭頸部障害および上気道消化管障害などの疾患を治療するのに十分な血清レベルのクルクミンを提供する、治療的に有効な用量のクルクミンの局所送達のための製剤である。

【0005】

EP3275430A1号は、クルクミンおよび/または1つ以上のクルクミン誘導体、ジメチルスルホキシド、1つ以上の可溶化剤、亜セレン酸ナトリウム、水性注入媒体における緩衝液を含む静脈内注入のための水溶液、ならびに、それらの調製のために、クルクミンおよび/または1つ以上のクルクミン、ジメチルスルホキシド、1つ以上の可溶化剤および亜セレン酸ナトリウムを含む濃縮物に関する。

10

【0006】

K. N. Pushpakumari International journal of pharmaceutical sciences and researchにおける、インパクトファクター(2019):1.230引用スコア(2017):0.27)、標準ターメリック抽出物と比較した多様な組成物中にクルクミノイドを含む2つのターメリック製剤の生物吸収の比較データ。文書はクルクミンの変形性関節症に対する効果について完全に沈黙している。

【0007】

持続性の問題に対する満足のいく解決策を見出すために、関節炎、より特定的には変形性関節症の治療、防止および維持のための安定なクルクミン製剤を開発する必要性が強く感じられる。バイオアベイラビリティの増強のために、クルクミノイドをアモルファスおよび結晶のような異なる多形形態で、および/または選択比で含む安定なクルクミン組成物。安定なクルクミン組成物は、単独で、または増強された吸収およびバイオアベイラビリティを有する安定なクルクミン組成物を形成するための少なくとも1つの薬学的におよび/または栄養補助食品学的に許容される賦形剤と共にクルクミノイドから構成される。

20

【発明の概要】

【0008】

発明の目的

本発明の主目的は、関節炎の防止、改善および維持のための安定なクルクミン製剤を開発することである。

30

【0009】

本発明の別の目的は、経口投与形態で使用可能な、バイオアベイラビリティが増強された安定なクルクミン製剤を提供することである。

【0010】

本発明の別の目的は、吸収およびバイオアベイラビリティの増強のために、アモルファスおよび結晶のような異なる多形形態でおよび/または選択比でクルクミノイドを含む安定なクルクミン製剤を開発することである。

【0011】

本発明の別の目的は、単独で、および/または吸収およびバイオアベイラビリティが増強された安定なクルクミン組成物を形成するための少なくとも1つの薬学的におよび/または栄養補助食品学的に許容される賦形剤と共にクルクミノイドを含む安定なクルクミン製剤を開発することである。

40

【0012】

本発明の別の目的は、単独で、および/または、吸収およびバイオアベイラビリティが増強された安定なクルクミン組成物を形成するための少なくとも1つのpH調整剤および安定剤と共に、任意で親水性担体、抗酸化剤、希釈剤、固化防止剤、乳化剤、脂肪および界面活性剤と共にクルクミノイドを含む安定なクルクミン製剤を開発することである。

【0013】

本発明のさらなる態様は、錠剤、カプセル、ブレンド粉末、リカップ(licap)、軟膏剤、ペースト、ローション、リニメント剤、口腔洗浄薬、含嗽薬、消費ドライシロツ

50

ブ、液体シロップ、ドリンク剤、ダイエット飲料、フルーツジュース、ソフトドリンクなどに製剤化するのに好適な安定なクルクミン組成物を調製するためのプロセスを提供することである。

【0014】

本発明のもう一つの目的は、関節炎、より特定的には変形性関節症および、関節接合軟骨、関節可動性、関節の柔軟性、関節硬直の低減および炎症の低減のようなその関連状態の防止、改善および維持のために使用する安定なクルクミン組成物を提供することである。

【0015】

本発明のさらなる目的は、筋力および筋肉性能の改善、筋痛および筋損傷の低減およびより速い筋肉回復の促進のために使用する安定なクルクミン組成物を提供することである。

10

【0016】

本発明の概要

本発明の一態様によれば、下記を含む増強されたバイオアベイラビリティを有する安定なクルクミン組成物が提供される；

i) 0 ~ 15 % の範囲の結晶多形形態のクルクミノイド、および、85 ~ 100 % の範囲のアモルファス多形形態のクルクミノイドを含むクルクミン、ならびに

ii) 親水性担体、抗酸化剤、安定剤、pH調整剤、可溶化剤、脂肪、固化防止剤から選択される、少なくとも1つ以上の薬学的にまたは栄養補助食品学的に許容される材料成分

20

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】実施例01により調製した組成物のX線回折(XRD)グラフである。

【図2】実施例02により調製した組成物のX線回折(XRD)グラフである。

【図3】実施例03により調製した組成物のX線回折(XRD)グラフである。

【図4】実施例04により調製した組成物のX線回折(XRD)グラフである。

【図5】ヨード酢酸モノナトリウム(MIA)誘発変形性関節症(OA)ラットにおけるIL-1 β (A)、IL-6 (B)、TNF- α (C)およびNF- κ B (D)レベルの膝関節タンパク質発現に対するクルクミン(Cur)の効果を示す。バーは標準偏差を指摘する。プロットを少なくとも3回繰り返し(n=3)、代表的なプロットを示す。ライン上方のアスタリスクは、群間の統計学的差を示す(ANOVAおよびTukey事後検定；**P<0.01；***P<0.001；****P<0.0001)。OA、変形性関節症；Cur、クルクミン；MIA、ヨード酢酸モノナトリウム；IL-1 β 、インターロイキン-1 β ；IL-6、インターロイキン-6；TNF- α 、腫瘍壊死因子 α ；NF- κ B、核内因子 κ B。

30

【図6】ヨード酢酸モノナトリウム(MIA)誘発変形性関節症(OA)ラットにおける2型コラーゲン(A)、MMP-3 (B)、COX-2 (C)およびLOX-5 (D)レベルの膝関節タンパク質発現に対するクルクミン(Cur)の効果を示す。バーは標準偏差を指摘する。プロットを少なくとも3回繰り返し(n=3)、代表的なプロットを示す。ライン上方のアスタリスクは、群間の統計学的差を示す(ANOVAおよびTukey事後検定；**P<0.01；***P<0.001；****P<0.0001)。OA、変形性関節症；Cur、クルクミン；MIA、ヨード酢酸モノナトリウム；MMP-3、マトリックスメタロプロテイナーゼ-3；COX-2、シクロオキシゲナーゼ-2；LOX-5、5-リポキシゲナーゼ。

40

【図7】ヨード酢酸モノナトリウム(MIA)誘発変形性関節症(OA)ラットにおける、膝関節に対するクルクミン(Cur)の効果を示す。実験の終わりに得られた代表的なX線写真を示す(A)。Kellgren-Lawrenceスコアの平均値が \pm 標準偏差を用いて示される(B)。アスタリスクはバーを用いて表される群間のKellgren-Lawrenceスコアの統計学的差を示す(クラスカル・ワリス、続いてMann

50

- Whitney U ; * P < 0 . 0 5 ** P < 0 . 0 1 ; O A 群と比較)。

【図8】ヨード酢酸モノナトリウム(MIA)誘発変形性関節症(OA)ラットにおける膝関節の病理組織診断に対するクルクミン(Cur)の効果を示す。実験の終わりに得られたヘマトキシリン-エオシン(A)およびトルイジンブルー(B)染色の代表的な病理組織像を示す。Mankinスコアの平均値が±標準偏差を用いて示される。ライン上方のアスタリスクはバーを用いて表される群間のMankinスコアの統計学的差を示す(C)(クラスカル・ワリス、続いてMann-Whitney U ; * P < 0 . 0 5 ; O A 群と比較)。

【図9】ヨード酢酸モノナトリウム(MIA)誘発変形性関節症(OA)ラットにおける、膝腫脹(A)、左膝関節直径(B)右膝関節直径(C)および右対左直径値の比(D) 10
に対するクルクミン(Cur)の効果を示す。ライン上方のアスタリスクは、群間の統計学的差を示す(ANOVAおよびTukey事後検定; ** P < 0 . 0 1 ; *** P < 0 . 0 0 1 ; **** P < 0 . 0 0 0 1)。

【図10】ヨード酢酸モノナトリウム(MIA)誘発変形性関節症(OA)ラットにおける、足面積(B)および歩長(D)に対するクルクミン(Cur)の効果を示す。足面積(A)および歩長(C)の代表的な測定値を示す。ライン上方のアスタリスクは、群間の統計学的差を示す(ANOVAおよびTukey事後検定; * P < 0 . 0 5 ; ** P < 0 . 0 1 ; *** P < 0 . 0 0 1 ; **** P < 0 . 0 0 0 1)。

【図11】クルクミン組成物対参照の血漿総クルクミノイド濃度を示す。

【発明を実施するための形態】 20

【0018】

本発明の実施形態によれば、安定なクルクミン製剤は、バイオアベイラビリティの増強のために、選択的な比でアモルファスおよび結晶のような異なる多形形態で、クルクミノイドを含む。本発明のさらなる実施形態によれば、安定なクルクミン製剤は、関節炎、より特定的には、変形性関節症の防止、改善および維持のために、単独で、および/または、吸収およびバイオアベイラビリティが増強された安定なクルクミン組成物を形成するための少なくとも1つの賦形剤と共にクルクミノイドを含む。

【0019】

この発明との関連で、専門用語「クルクミン組成物」は、本明細書では、単独で、および/または吸収およびバイオアベイラビリティが増強された安定なクルクミン組成物を形成するための少なくとも1つの賦形剤と共にのいずれかで、選択的な比で、アモルファスおよび結晶のような異なる多形形態でクルクミノイドを含む組成物を指すために一般的に使用される。 30

【0020】

クルクミン(1,7ビス(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1,6ヘプタジエン-3,5-ジオン)は、ターメリック、ジンギベラセアエ(ショウガ)ファミリーの多年生ハーブとして一般に知られている、よく知られたインドスパイスウコンの主要クルクミノイドである。用語「クルクミン」は、用語クルクミノイドの範囲内にあると解釈されてよいことが認識されるべきであり、それは一般に、クルクミン、デメトキシクルクミンおよびビスデメトキシクルクミンなどのクルクミンの成分を含んでよい。「クルクミン」 40
と呼ばれてよい商品は、クルクミノイドクラスに属する他の成分と共に、これらの成分を有し得る。クルクミン抽出物は、40-99%の範囲で総クルクミノイドを含む。

【0021】

本発明のさらなる実施形態によれば、クルクミン組成物は、組成物の10-90% w/wの範囲で存在するクルクミノイドを含む。

【0022】

本発明のさらなる実施形態によれば、安定なクルクミン製剤は、単独で、および/または吸収およびバイオアベイラビリティが増強された安定なクルクミン組成物を形成するための少なくとも1つの賦形剤と共にクルクミノイドを含む。より好ましくは、安定なクルクミン組成物は、限定はされないが、親水性担体、抗酸化剤、溶媒、乳化剤、界面活性剤 50

、可溶化剤、安定剤、pH調整剤、バインダ、固化防止剤、脂肪および/またはそれらの組み合わせの群から選択される賦形剤を使用して製剤化される。

【0023】

もう一つの実施形態では、クルクミン組成物の調製において使用される固体親水性担体は、例えば、限定はされないが、セルロース誘導体、ポリアクリレート、ポリエチレングリコール、ポビドン、デンプンおよびデンプン誘導体、ガム、糖、ペクチン、植物多糖、タンパク質、例えばカゼイン、乳清タンパク質、大豆タンパク質、エンドウマメタンパク質、糖アルコール、グルコース、ポリビニルピロリドン、などの群から選択される。

【0024】

好ましい実施形態によれば、親水性担体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。 10

【0025】

さらなる実施形態によれば、親水性担体は、組成物の1 - 90% w/wの範囲で存在する。

【0026】

もう一つの実施形態では、クルクミン組成物の調製における抗酸化剤は、例えば、限定はされないが、天然トコフェロール、混合トコフェロール、パルミチン酸アスコルビル、ローズマリー抽出物、没食子酸エピガロカテキン、カテキン、およびアスコルビン酸の群から選択される。

【0027】

さらなる実施形態によれば、抗酸化剤は、組成物の0.1 - 10% w/wの範囲で存在する。 20

【0028】

もう一つの実施形態では、安定なクルクミン組成物の調製における溶媒は、例えば、限定はされないが、イソプロピルアルコール、アセトン、メタノール、アルコール、酢酸エチル、エタノール、二塩化メチレン、水およびそれらの混合物の群から選択される。均一質量を得るために維持される温度は、周囲~80℃；好ましくは25℃~60℃の範囲であってよい。

【0029】

さらなる実施形態によれば、溶媒は、組成物の40 - 98% w/wの範囲で存在する。 30

【0030】

もう一つの実施形態では、安定なクルクミン組成物の調製における乳化剤は、例えば、限定はされないが、ポリソルベート、糖アルコール、グリセロール&その誘導体の群から選択される。

【0031】

さらなる実施形態によれば、乳化剤は、組成物の0.1 - 10% w/wの範囲で存在する。

【0032】

もう一つの実施形態では、安定なクルクミン組成物の調製における界面活性剤は、例えば、限定はされないが、糖アルコール、糖エステル（例えば、ステアリン酸スクロースなど）、糖アルコールのエステル（例えば、ソルビタンなど）の群から選択される。さらなる実施形態によれば、界面活性剤は、組成物の0.1 - 10% w/wの範囲で存在する。 40

【0033】

もう一つの実施形態では、クルクミン組成物の調製における可溶化剤は、例えば、限定はされないが、アルギン酸プロピレングリコール、糖アルコール、糖エステル、リン脂質、レシチン、d-リモネン、ビタミンE、TPGS（d-α-トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸）、ラウリル硫酸ナトリウムおよびシクロデキストリンの群から選択される。

【0034】

さらなる実施形態によれば、可溶化剤は、組成物の0.1 - 40% w/wの範囲で存在 50

する。

【0035】

もう一つの実施形態では、クルクミン組成物の調製における安定剤は、例えば、限定はされないが、モノステアリン酸グリセリル、糖アルコール、トリグリセリド、抗酸化剤、モノグリセリドおよびリン脂質の群から選択される。

【0036】

さらなる実施形態によれば、安定剤は、組成物の0.1 - 10% w/wの範囲で存在する。

【0037】

もう一つの実施形態では、クルクミン組成物の調製におけるpH調整剤は、例えば、限定はされないが、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、乳酸、L-アルギニン、炭酸カルシウムおよび炭酸マグネシウムの群から選択される。

10

【0038】

さらなる実施形態によれば、pH調整剤は、組成物の0.1 - 10% w/wの範囲で存在する。

【0039】

もう一つの実施形態では、クルクミン組成物の調製におけるバインダは、例えば、限定はされないが、ヒドロキシプロピルセルロース、アルファー化およびデンプンの群から選択される。

【0040】

さらなる実施形態によれば、バインダは、組成物の0.1 - 10% w/wの範囲で存在する。

20

【0041】

もう一つの実施形態では、クルクミン組成物の調製における固化防止剤は、例えば、限定はされないが、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、およびマンニトールの群から選択される。

【0042】

さらなる実施形態によれば、固化防止剤は、組成物の0.1 - 10% w/wの範囲で存在する。

【0043】

もう一つの実施形態では、クルクミン組成物の調製において使用される脂肪は、例えば、限定はされないが、中鎖トリグリセリド、長鎖トリグリセリド、植物油、脂肪酸のエステル、炭化水素、例えばテルペン、モノグリセリドの群から選択される。

30

【0044】

さらなる実施形態によれば、脂肪は、組成物の0.1 - 40% w/wの範囲で存在する。

【0045】

本発明のさらなる実施形態によれば、本明細書に記載される安定なクルクミン組成物は、増強されたバイオアベイラビリティを示し、組成物は、限定はされないが、粉末、顆粒、ペレット、ビーズレット、カプレット、錠剤、カプセル、ソフトゲルカプセル、溶液、エマルジョン、懸濁液、分散物などの調剤から選択される、経口投与可能な固体、半固体、液体形態で得ることができる。

40

【0046】

本発明のもう一つの実施形態によれば、クルクミン組成物は、顆粒の形態である。

【0047】

本発明のもう一つの実施形態によれば、クルクミン組成物は、粉末の形態である。

【0048】

いくつかの実施形態では、変形性関節症のために使用される、安定性およびバイオアベイラビリティが増強した安定なクルクミン組成物を調製するためのプロセスは、下記を含む：

50

- (i) 10 - 15 分間 50 - 80 で継続して攪拌しながら溶媒またはその混合物中で 1 つ以上の賦形剤を溶解すること；
- (i i) 5 - 10 分間 50 - 80 で継続して攪拌しながら溶媒またはその混合物中でクルクミンを溶解し、続いて 30 - 40 の温度に冷却すること；ならびに
- (i i i) 親水性担体、抗酸化剤、希釈剤、安定剤、pH 調整剤、固化防止剤、脂肪、乳化剤および界面活性剤などの他の賦形剤を溶媒中に添加して、均一質量を形成させること；
- (i v) 溶媒を蒸発により除去して、乾燥質量を形成させること；ならびに
- (v) 乾燥質量を微粉化して、微粉末を形成させること。

【 0 0 4 9 】

工程 (i i) における溶媒の除去は、真空蒸留または蒸発技術で、または噴霧乾燥技術により実施できる。得られた乾燥質量は、例えば、乳鉢と乳棒、ミキサ - グラインダー、マルチミル、ボールミル、ジェットミルなどを使用して微粉碎される。

【 0 0 5 0 】

本発明のさらなる実施形態によれば、関節炎、より特定的には変形性関節症の防止、改善および維持のために使用される安定なクルクミン組成物が提供される。

【 0 0 5 1 】

本発明のさらなる実施形態によれば、変形性関節症の防止、改善および維持のために使用される安定なクルクミン組成物が提供される。

【 0 0 5 2 】

本発明のさらなる実施形態によれば、関節の健康の維持のために使用される安定なクルクミン組成物が提供される。

【 0 0 5 3 】

本発明のさらなる実施形態によれば、増加した関節可動性、日常動作を容易にするための十分な動き、改善された歩行能力、増加した関節の柔軟性、関節硬直の低減、低減した関節の不快感 / 疼痛、低減した炎症および低減した軟骨破壊を示す、安定なクルクミンが提供される。

【 0 0 5 4 】

本発明のさらなる実施形態によれば、筋力および筋肉性能の改善、筋痛および筋損傷の低減およびより速い筋肉回復の促進のために使用される安定なクルクミン組成物が提供される。

【 0 0 5 5 】

実施例 0 1 :

10

20

30

40

50

【表 1】

Sr. No.	材料成分	% w/w
1	クルクミン抽出物	24
2	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	67.1
3	レシチン	2
4	中鎖トリグリセリド (MCT 油)	1
5	モノステアリン酸グリセリル	0.5
6	無水クエン酸	0.5
7	混合トコフェロール	0.5
8	二酸化ケイ素	0.5
9	d-リモネン	2
10	ラウリル硫酸ナトリウム	1.9
11	IPA	190
12	MDC	760
	合計 (固体量)	100

10

(%で表した総クルクミノイド) = 抽出物の量 (%) * 抽出物の強度 (%クルクミノイド) / 100 = 24 * 95 / 100 = 22.8%

20

組成物を調製するためのプロセスは、下記の通り段階的に規定される：

i) 無水クエン酸、モノステアリン酸グリセリル、レシチンを、55 - 60 °Cでの加熱下でイソプロピルアルコール & 二塩化メチレンの混合物中で溶解する。クルクミン、デメトキシクルクミンおよびビスデメトキシクルクミンを含むクルクミン抽出物を、55 - 60 °Cでの加熱下で添加し、完全に溶解するまで25 - 40分間攪拌する。上記溶液を、30 - 40 °Cに冷却した。

ii) ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびラウリル硫酸ナトリウムを、攪拌条件下でさらに添加する。

iii) 中鎖トリグリセリド油、d-リモネンおよびトコフェロールを、攪拌しながら工程(ii)溶液中に添加する。溶液を、35 - 45分間攪拌して、均一溶液を得た。

30

iv) 均一溶液を、噴霧乾燥機のための供給液体として使用した。噴霧乾燥機から得られた粉末を、温度50 - 90 °Cにて真空乾燥機中でさらに乾燥させ、これを次いで、選別し、コロイド状二酸化ケイ素を添加した後、ブレンドした。得られた生成物は、黄色がかったオレンジ色の自由流動性均一粉末であった。

v) 図01は、1.2%の結晶多形および98.8%のアモルファス多形のクルクミノイドを有するクルクミン組成物のX線粉末回折(XRD)を示す。

【0056】

実施例02：

40

50

【表 2】

Sr. No	材料成分	% w/w
1	クルクミン抽出物	24.0
2	混合トコフェロール	0.5
3	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	67.1
4	無水クエン酸	1.5
5	レシチン	4.9
6	中鎖トリグリセリド (MCT 油)	1.0
7	モノステアリン酸グリセリル	0.5
8	コロイド状二酸化ケイ素	0.5
9	イソプロピルアルコール	190
10	二塩化メチレン	760
	合計 (固体量)	100

10

(%で表した総クルクミノイド) = 抽出物の量 (%) * 抽出物の強度 (%クルクミノイド) / 100 = 24 * 95 / 100 = 22.8%

組成物を調製するためのプロセスは、下記の通り段階的に規定される：

i) 無水クエン酸、モノステアリン酸グリセリル、レシチンを、55 - 60 °Cでの加熱下でイソプロピルアルコール & 二塩化メチレンの混合物中で溶解する。クルクミン、デメトキシクルクミンおよびビスデメトキシクルクミンを含むクルクミン抽出物を、55 - 60 °Cでの加熱下で添加し、完全に溶解するまで25 - 40分間攪拌する。上記溶液を、30 - 40 °Cに冷却した。

20

ii) ヒドロキシプロピルメチルセルロースを、攪拌条件下でさらに添加する。

iii) 中鎖トリグリセリド油およびトコフェロールを、攪拌しながら工程 (ii) 溶液中に添加する。溶液を、35 - 45分間攪拌して、均一溶液を得た。

iv) 均一溶液を、噴霧乾燥機のための供給液体として使用した。噴霧乾燥機から得られた粉末を、温度50 - 90 °Cにて真空乾燥機中でさらに乾燥させ、これを次いで、選別し、コロイド状二酸化ケイ素を添加した後、ブレンドした。得られた生成物は、黄色がかったオレンジ色の自由流動性均一粉末であった。

30

v) 図02は、1.2%の結晶多形および98.8%のアモルファス多形のクルクミノイドを有するクルクミン組成物のX線粉末回折 (XRD) を示す。

【0057】

実施例03：

40

50

【表 3】

Sr. No.	材料成分	% w/w
1	クルクミン Ext	24
2	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	69
3	レシチン	2
4	中鎖トリグリセリド (MCT 油)	1
5	モノステアリン酸グリセリル	0.5
6	無水クエン酸	0.5
7	d-リモネン	2
8	混合トコフェロール	0.5
9	二酸化ケイ素	0.5
10	エタノール	240
11	酢酸エチル	960

(%で表した総クルクミノイド) = 抽出物の量 (%) * 抽出物の強度 (%クルクミノイド) / 100 = 24 * 95 / 100 = 22.8%

i) 無水クエン酸、モノステアリン酸グリセリル、レシチンを、55 - 60 °Cでの加熱下でエタノールおよび酢酸エチルの混合物中で溶解する。クルクミン抽出物を、55 - 60 °Cでの加熱下で添加し、完全に溶解するまで25 - 40分間攪拌する。上記溶液を、30 - 40 °Cに冷却した。

ii) ヒドロキシプロピルメチルセルロースを、攪拌条件下でさらに添加する。

iii) 中鎖トリグリセリド油、d-リモネンおよびトコフェロールを、攪拌しながら工程(ii)溶液中に添加する。溶液を、35 - 45分間攪拌して、均一溶液を得た。

iv) 均一溶液を、噴霧乾燥機のための供給液体として使用した。噴霧乾燥機から得られた粉末を、温度50 - 90 °Cにて真空乾燥機中でさらに乾燥させ、これを次いで、選別し、コロイド状二酸化ケイ素を添加した後、ブレンドした。得られた生成物は、黄色がかかったオレンジ色の自由流動性均一粉末であった。

v) 図03は、2%の結晶多形および98%のアモルファス多形のクルクミノイドを有するクルクミン組成物のX線粉末回折(XRD)を示す。

【0058】

実施例04：

10

20

30

40

50

【表 4】

Sr. No.	材料成分	% w/w
1	クルクミン Ext	71.15
2	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	21.25
3	レシチン	4.6
4	中鎖トリグリセリド (MCT 油)	1
5	モノステアリン酸グリセリル	0.5
6	無水クエン酸	0.5
7	混合トコフェロール	0.5
8	二酸化ケイ素	0.5
9	エタノール	300
10	酢酸エチル	900
11	水	200

10

(%で表した総クルクミノイド) = 抽出物の量 (%) * 抽出物の強度 (%クルクミノイド) / 100 = 71.15 * 90 / 100 = 64.04%

i) 無水クエン酸、モノステアリン酸グリセリル、レシチンを、55 - 60 °Cでの加熱下でエタノールおよび酢酸エチルの混合物中で溶解する。クルクミン抽出物を、55 - 60 °Cでの加熱下で添加し、完全に溶解するまで25 - 40分間攪拌する。上記溶液を、30 - 40 °Cに冷却した。

20

ii) ヒドロキシプロピルメチルセルロースを、攪拌条件下でさらに添加する。

iii) 中鎖トリグリセリド油およびトコフェロールを、攪拌しながら工程 (ii) 溶液中に添加する。溶液を、35 - 45分間攪拌して、均一溶液を得た。

iv) 均一溶液を、噴霧乾燥機のための供給液体として使用した。噴霧乾燥機から得られた粉末を、温度50 - 90 °Cにて真空乾燥機中でさらに乾燥させ、これを次いで、選別し、コロイド状二酸化ケイ素を添加した後、ブレンドした。得られた生成物は、黄色がかかったオレンジ色の自由流動性均一粉末であった。

30

v) 図04は、4%の結晶多形および96%のアモルファス多形のクルクミノイドを有するクルクミン組成物のX線粉末回折 (XRD) を示す。

【0059】

実施例05

40

50

【表 5】

Sr. No	材料成分	% w/w
1	クルクミン抽出物	86.5
2	混合トコフェロール	0.5
3	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7
4	無水クエン酸	0.5
5	レシチン	4
6	中鎖トリグリセリド (MCT 油)	0.5
7	モノステアリン酸グリセリル	0.5
8	コロイド状二酸化ケイ素	0.5
9	イソプロピルアルコール	380
10	二塩化メチレン	1520
	合計 (固体量)	100

10

(%で表した総クルクミノイド) = 抽出物の量 (%) * 抽出物の強度 (%クルクミノイド) / 100

= 86.5 * 95 / 100 = 82.18%

i) 無水クエン酸、モノステアリン酸グリセリル、レシチンを、55 - 60 での加熱下でエタノールおよび酢酸エチルの混合物中で溶解する。クルクミン抽出物を、55 - 60 での加熱下で添加し、完全に溶解するまで25 - 40分間攪拌する。上記溶液を、30 - 40 に冷却した。

20

ii) ヒドロキシプロピルメチルセルロースを、攪拌条件下でさらに添加する。

iii) 中鎖トリグリセリド油、d-リモネンおよびトコフェロールを、攪拌しながら工程(ii)溶液中に添加する。溶液を、35 - 45分間攪拌して、均一溶液を得た。

iv) 均一溶液を、噴霧乾燥機のための供給液体として使用した。噴霧乾燥機から得られた粉末を、温度50 - 90 にて真空乾燥機中でさらに乾燥させ、これを次いで、選別し、コロイド状二酸化ケイ素を添加した後、ブレンドした。得られた生成物は、黄色がかったオレンジ色の自由流動性均一粉末であった。

【0060】

30

以下の記載の最初に、次の記載はこの発明の特定の形態を説明するにすぎないことが理解されるべきである。しかしながら、そのような特定の形態は、例示的な実施形態にすぎず、本発明の範囲に対して制限を暗示すると制限的に解釈されることは意図されない。

【0061】

臨床実験研究 1 :

目的：本研究は、ヨード酢酸モノナトリウム (MIA) 誘発変形性関節症におけるクルクミン組成物 (試験品) の有効性について評価された。

【0062】

試験品：Omni Active Health Technologies Limited、インドにより製造されたクルクミノイドを含むクルクミン組成物。

40

【0063】

用量 1 : 100 mg / kg の製剤 (20 mg / kg の総クルクミノイド) (実施例 1 : 1.2% の結晶多形および 98.8% のアモルファス多形のクルクミノイド)

【0064】

用量 2 : 200 mg / kg の製剤 (40 mg / kg の総クルクミノイド) (実施例 1 : 1.2% の結晶多形および 98.8% のアモルファス多形のクルクミノイド)

【0065】

実験設計：下記で規定される群 (各々 n = 7) に無作為に割り付けた雌ウィスターラット (8週) :

I. 正常対照群

50

I I . 変形性関節症群

I I I . 変形性関節症、クルクミン組成物用量 1 (1 0 0 m g / k g の製剤) 群および

I V . 変形性関節症、クルクミン組成物用量 2 (2 0 0 m g / k g の製剤) 群。

【 0 0 6 6 】

ラットモデルにおいて変形性関節症を誘発するために、キシラジン (1 0 m g / k g) およびケタミン塩酸塩 (5 0 m g / k g) を用いて麻酔した後、ラットの右膝を剪毛し、7 0 % アルコールで消毒した。3 m g の M I A を、5 0 μ L 生理食塩水に溶解し、2 9 - G 針が取り付けられた 0 . 3 m L インスリンシリンジを使用して、膝蓋下靭帯を介して右膝関節に注射した。対照群は、5 0 μ L 生理食塩水を注射された。M I A 注射 2 週後に、製剤 1 および製剤 2 を、1 m L 生理食塩水に溶解し、4 週間経口的に与えた。全てのラットを、一日置き (隔日) に観察して、膝関節腫脹を評価した。 10

【 0 0 6 7 】

4 週後に、ラットを 殺し、血液および膝関節の標本を、追跡実験のために収集した。血液試料を、3 , 0 0 0 r p m で 1 0 分間遠心分離し、回収した血清を、分析日まで - 2 0 で維持した。

【 0 0 6 8 】

試料調製 :

本発明によるクルクミン組成物は、下記の通りである :

1 0 0 m g / k g & 2 0 0 m g / k g のための試験試料を、提供されたプロセスパラメータを用いて実施例 1 の通りに調製した。 20

【 0 0 6 9 】

生化学分析

血清 M D A (マロンジアルデヒド) を、H P L C により分析した。抗酸化酵素 (S O D 、 C A T 、 G S H P x) 、 I L - 1 、 I L - 6 、 I L - 1 0 、および T N F - を、酵素結合免疫吸着測定法 (E L I S A) に従い、関連市販キットを使用して測定した。

【 0 0 7 0 】

ウエスタンブロット分析

関節軟骨試料を、ウエスタンブロット技術を使用して、T N F - 、 I L - 6 、 I L - 1 、核内因子 B 、シクロオキシゲナーゼ - 2 (C O X - 2) 、 2 型コラーゲン、C R P 、 5 - L O X 、 M M P 3 、軟骨オリゴマー基質タンパク質 (C O M P) の発現について 30 分析した。

【 0 0 7 1 】

組織学的解析

組織学的変化を評価して、M I A - 誘発変形性関節症ラットの膝関節における軟骨変性に対する製品の効果を確認した。ラット 殺後に、各膝関節を、1 0 % ホルマリン中 2 4 時間 4 で固定し、5 % 塩酸を用いて 4 日間 4 で脱灰した。脱灰後に、標本を、段階的アセトン中で脱水し、パラフィンに包埋した。切片 (厚さ、2 - 3 μ m) を、それぞれ、5 分および 3 分間 0 . 2 % ヘマトキシリンおよび 1 % エオシンで染色した。組織学的調製物を、解析し、デジタル画像獲得カメラを使用して顕微鏡で撮影した。

【 0 0 7 2 】

実施例 1

研究の目的は、血清炎症マーカーに対する、この発明によるクルクミン組成物の効果を証明することであった。

【 0 0 7 3 】

方法 : 動物を 殺し、血清試料を、収集し、表 1 で示され図 5 で例示的に提供されるように酵素結合免疫吸着測定法 (E L I S A) に従い、関連市販キットを使用して測定される血清バイオマーカーについて評価した。

【 0 0 7 4 】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 0 1 :

マーカー	群				--p--*
	対照	OA	OA+Cur1	OA+Cur2	
TNF- α 、pg/mL	21.29 \pm 3.14 ^d	72.05 \pm 8.61 ^a	55.48 \pm 7.93 ^b	43.71 \pm 6.90 ^c	0.0001
IL-1 β 、pg/mL	18.61 \pm 1.67 ^d	54.79 \pm 4.64 ^a	41.03 \pm 2.96 ^b	31.96 \pm 2.62 ^c	0.0001
IL-6、pg/mL	10.58 \pm 1.02 ^d	63.93 \pm 5.38 ^a	48.40 \pm 3.91 ^b	36.93 \pm 2.90 ^c	0.0001
IL-10、pg/mL	98.12 \pm 6.33 ^a	34.06 \pm 2.61 ^d	47.58 \pm 4.12 ^c	57.09 \pm 6.39 ^b	0.0001
COMP、ng/mL	7.77 \pm 0.88 ^d	27.68 \pm 2.99 ^a	20.11 \pm 2.08 ^b	14.44 \pm 1.98 ^c	0.0001
CRP、mg/L	1.25 \pm 0.33 ^d	11.27 \pm 1.55 ^a	5.81 \pm 0.70 ^b	4.21 \pm 0.84 ^c	0.0001

10

略語 :

O A : 変形性関節症群

20

C u r 1 : クルクミン組成物用量 1 (1 0 0 m g / k g の製剤)

C u r 2 : クルクミン組成物用量 2 (2 0 0 m g / k g の製剤)

T N F - : 腫瘍壊死因子 ; I L - 1 : インターロイキン - 1 ; I L - 6 : インターロイキン - 6 ; I L - 1 0 : インターロイキン - 1 0 ; C O M P : 軟骨オリゴマー基質タンパク質 ; C R P : C 反応性タンパク質。

【 0 0 7 5 】

統計比較が、同じ列において異なる上付き文字 (a - d) を用いて示される (P < 0 . 0 5 ; * A N O V A および T u k e y 事後検定) 。 アイテムの平均値が、 \pm 標準偏差を用いて示される。

【 0 0 7 6 】

30

結論 :

表 1 および図 5 から、炎症および関連する病態の誘発の一因である T N F 、 I L 1 、 I L - 6 、 C O M P 、 C R P などの血清炎症マーカーが、O A 中に増加し、かつクルクミン組成物 1 およびクルクミン組成物 2 による処置が、統計的に有意な様式でこれらのレベルを低減させたことが認められた。O A 中に低減されたサイトカイン I L - 1 0 のレベルは、処置により回復した。

【 0 0 7 7 】

実施例 2

研究の目的は、血清抗酸化マーカーに対するクルクミン組成物の効果を証明することであった。

40

【 0 0 7 8 】

方法 : 動物を 殺し、血清試料を、収集し、血清抗酸化マーカーについて評価した。M D A の血清を、H P L C により分析した。抗酸化酵素 (S O D 、 C A T 、 G S H P x) を、酵素結合免疫吸着測定法 (E L I S A) に従い、関連市販キットを使用して測定し、データを下記表に示す。

50

【表 7】

表 0 2 :

マーカー	群				--P--*
	対照	OA	OA+Cur1	OA+Cur2	
MDA、nmol/mL	0.63±0.07 ^d	1.97±0.08 ^a	1.65±0.09 ^b	1.19±0.18 ^c	0.0001
SOD、U/mL	50.45±4.07 ^a	21.86±3.43 ^d	31.35±2.35 ^c	38.03±3.59 ^b	0.0001
CAT、U/mL	142.68±6.58 ^a	60.64±7.48 ^d	71.76±5.74 ^c	89.77±6.05 ^b	0.0001
GSH-Px、U/mL	117.94±5.68 ^a	59.82±3.32 ^c	63.78±6.69 ^c	85.84±4.98 ^b	0.0001

10

MDA：マロンジアルデヒド；SOD：スーパーオキシドジスムターゼ；GSH-Px：グルタチオンペルオキシダーゼ；CAT：カタラーゼ。統計比較が、同じ列において異なる上付き文字（a - d）を用いて示される（ $P < 0.05$ ；*ANOVAおよびTukey事後検定）。マーカーの平均値が±標準偏差を用いて示される。

【0079】

結論：

OAの病態の誘発において重要な役割を果たす酸化ストレスのマーカーであるMDAは、OA中著しく増加され、処置中に著しく低減された。同様に、処置は、表2において示されるように、抗酸化酵素、SOD、CATおよびGSH-Pxのレベルを著しく改善した。

20

【0080】

実施例3

研究の目的は、関節滑膜組織における炎症マーカーに対するクルクミン組成物の効果を証明することであった。

【0081】

方法：動物を殺し、滑膜組織試料を、収集し、図05に示されるように、ウエスタンブロットにより炎症マーカーについて評価した。

30

【0082】

結論：

下記で示される炎症マーカーのタンパク質レベル；IL-1（A）、IL-6（B）、TNF- α （C）およびNF- κ B（D）は、ウエスタンブロット、続いて等しいタンパク質ローディングを確保するための β -アクチン正規化後の対照群による相対強度の濃度測定分析により測定されるように、OAラットにおいて増加されたことが認められた。ブロットを、少なくとも3回繰り返し（ $n = 3$ ）、代表的なブロット（E）を示す。

【0083】

2つの用量（100 & 200 mg / kg）でのクルクミン組成物による処置は、統計的に有意な様式で関節組織において炎症マーカーのレベルを低減したことが認められた。

40

【0084】

実施例4

研究の目的は、軟骨分解および関節滑膜組織における炎症マーカーに対するクルクミン組成物の効果を証明することであった。

【0085】

方法：動物を殺し、滑膜組織試料を、収集し、図06に示されるようにウエスタンブロットにより軟骨分解および炎症のマーカーについて評価した。

【0086】

結論：

下記に示される2型コラーゲン（A）、MMP-3（B）および炎症マーカーCOX-2

50

2 (C) および L O X - 5 (D) などのコラーゲン分解のマーカーのタンパク質レベルは、ウエスタンブロット、続いて等しいタンパク質ローディングを確保するための - アクション正規化後の対照群による相対強度の濃度測定分析により測定されるように、O A ラットにおいて増加されたことが認められた。プロットを、少なくとも3回繰り返し (n = 3)、代表的なプロット (E) を示す。

【 0 0 8 7 】

クルクミン組成物による2つの用量での処置は、統計的に有意な様式で関節組織において軟骨分解および炎症のマーカーのレベルを低減したことが認められた。

【 0 0 8 8 】

実施例 5

研究の目的は、X線画像解析により評価される、滑膜関節の関節構築に対するクルクミン組成物の効果を証明することであった。

【 0 0 8 9 】

方法：動物を、図 0 7 および表 0 4 に示されるように、X線撮影分析により滑膜関節の構造統合性について評価した。

【 表 8 】

表 4. K e l l g r e n - L a w r e n c e 採点システム (K e l l g r e n a n d L a w r e n c e , 1 9 5 7) 。

ステージ	放射線学的所見
0	なし
1	疑い：関節腔の疑わしい狭小化および骨棘形成の可能性
2	軽度：明確な骨棘および関節腔の狭小化の可能性
3	中度：多くの中度の骨棘、明確な関節腔の狭小化、いくらかの硬化および骨端の変形の可能性
4	重度：大きな骨棘、著しい関節腔の狭小化、硬化および骨端の変形

【 0 0 9 0 】

結論：

O A の誘発は、実験の終わりに得られた X 線写真 (A) により観察される関節構造統合性の損失と関連することが認められた。関節構築における著しい改善が、クルクミン組成物 1 & クルクミン組成物 2 による処置後に観察された。上記結果を、K e l l g r e n - L a w r e n c e スコア (B) の平均値 ± 標準偏差を測定することによりさらに検証した。

【 0 0 9 1 】

実施例 6

研究の目的は、関節滑膜組織の形態学的解析に対するクルクミン組成物の効果を証明することであった。

【 0 0 9 2 】

方法：動物を 殺し、滑膜組織試料を、収集し、10%ホルマリン中で24時間4 で固定し、5%塩酸を用いて4日間4 で脱灰し、段階的アセトン中で脱水し、パラフィンに包埋した。2 - 3 μ m 厚さの切片を、それぞれ、5分および3分間0 . 2%ヘマトキシリンおよび1%エオシンで染色し、組織学的調製物を、図 8 に示されるように、デジタル画像獲得カメラを使用して顕微鏡で分析し写真撮影した。

【 0 0 9 3 】

結論：

実験の終わりに得られたヘマトキシリン - エオシン (A) およびトルイジンブルー (B) 染色の病理組織像後に認められるように、O A 状態において関節構造の著しい損失および関節の炎症性浸潤が存在したことが認められた。これは、Mankinスコア (C) の平均値によりさらに立証された。

【 0 0 9 4 】

実施例 7

研究の目的は、関節滑膜組織の形態学的解析に対するクルクミン組成物の効果を証明することであった。

【 0 0 9 5 】

方法：膝を、図 0 9 に示されるように、関節病態の形態学的変化、例えば、膝腫脹、膝関節直径、および右対左直径値の比について視覚的に評価した。

【 0 0 9 6 】

結論：

右および左の両方の膝関節腫脹が、O A がラットにおいて誘発された場合に認められ、これは、クルクミン組成物 1 およびクルクミン組成物 2 を用いた処置により著しく低減された (A)。これは、左膝関節直径 (B)、右膝関節直径 (C) および右対左直径値の比を測定することによりさらに立証され、著しい治療効果が、クルクミン組成物 1 & クルクミン組成物 2 で観察された。

【 0 0 9 7 】

実施例 8

研究の目的は、足面積および歩長に対するクルクミン組成物の効果を証明することであった。

【 0 0 9 8 】

方法：ラットの後肢にインクをはけで塗り、動物を、白色の紙で覆った 6 0 c m 長、7 c m 幅トラック上で走らせた。暗い部屋を、トラックの終わりに置いて、ラットを誘い込んだ。試験が完了すると、紙を、3 0 0 d p i で走査した。足周りの寸法を、足面積 (c m ²) として、第 1 趾と第 5 趾の間の距離を、足幅 (c m) として、2 ステップ間の同じ後肢の距離を、歩長 (c m) として、左足と右足の間の水平距離を、ベース (c m) として、第 3 趾とかかとの間の距離を、足の長さ (c m) として、足角度を、後肢を通る角度 (°) として規定した。足跡の測定値を、図 1 0 に示されるように I m a g e J ソフトウェアにより定量化した。

【 0 0 9 9 】

結論：

足面積および歩長は、変形性関節症のために著しく低減された。クルクミン組成物 1 およびクルクミン組成物 2 による足面積および歩長の両方における著しい改善があった。

【 0 1 0 0 】

臨床実験研究 2：

目的：この研究の目的は、成体雄スプラーグドーリーにおいてクルクミン組成物の血漿薬物動態プロファイルを評価することであった。

【 0 1 0 1 】

用量選択

1 0 0 0 m g / k g 体重 (2 0 0 m g / k g の総クルクミノイド) の用量を、経口経路投与のために選択した。

【 0 1 0 2 】

試験品：実施例 0 1 によるクルクミン組成物

参照：クルクミン抽出物 (いずれの製剤および多形形態も有さないクルクミン抽出物)
クルクミン抽出物 (正規のクルクミン) 溶媒で抽出されたウコン根茎を乾燥させることにより一般に調製される、いずれの製剤および多形も有さない抽出物であり、蒸発されて、オレオレジンターメリックを形成し、さらにオレオレジンは、好適な溶媒を用いて結晶

10

20

30

40

50

化される。得られた結晶は乾燥され、粉末化され、これは95%のクルクミノイドを含む。

時点(時間): 0.00、0.25、0.50、1.00、2.00、3.00、4.00、6.00、8.00および24.00

【表9】

表05:

	参照	クルクミン組成物 20%	参照と比較したクルクミン組成物 20%の倍増加
パラメータ	平均 ± SD	平均 ± SD	
C _{max} (ng/mL)	28.169 ± 28.604	1522.184 ± 257.839	54.04X
T _{max} (h)	0.656 ± 0.719	1.938 ± 0.863	2.95X
AUC _{last} (hr*ng/mL)	95.349 ± 55.134	6170.474 ± 1071.967	64.71X
t _{1/2} (h)	2.19 ± 0.81	5.103 ± 0.725	2.33X

10

20

C_{max}: ピーク血漿濃度

T_{max}: ピーク血漿濃度に到達する時間

AUC_{0-last}: ゼロ時間から最終定量化可能濃度までの濃度-時間曲線下の面積

t_{1/2}: 半減期

【0103】

結論:

クルクミン組成物は、参照クルクミン抽出物と比べて64.71倍高いAUCを示した。

【0104】

変形性関節症モデルに関して提供された結果および結論に基づき、我々はここで、同じクルクミン組成物もまた、筋肉健康に対して有益な効果を有すると結論付けた。研究プロトコルによりさらに明らかにされた細胞株研究モデルは、筋肉健康に対する有効性を研究するために下記で説明されている。

30

【0105】

筋肉健康に対するクルクミン組成物の効果を証明するためのさらなる研究は、下記の通りである。

【0106】

インビトロ研究:

目的: 筋肉発生を支援する(加齢性サルコペニアにおいて見られるような筋肉タンパク質の損失を防止する)、運動能力を増強する、筋損傷および筋肉の炎症(DOMS)を寛解させる、生理的なまたは代謝の応答を改善するためのエルゴジェニックな潜在的クルクミン組成物(試験品)の証明

40

細胞モデル: C2C12マウス筋芽細胞

実験手法: 研究を、基本アッセイに基づいて実施し、より多くの情報を生成し、発生のための選択材料成分を同定した後、C2C12筋芽細胞を、37°Cで加湿5%CO2において培養し、24ウェル-プレートに播種し、24時間インキュベートし、その後、処理を加えた。

1. 細胞毒性アッセイ

2. ミトコンドリア密度アッセイ: ミトコンドリアバイオジェネシスに対する材料成分の効果を、計算されたミトコンドリア質量の増加を伴う細胞呼吸を測定することにより分析

50

する。

3. 抗酸化能力：24時間の処理後に、総抗酸化能力を、C2C12ホモジネートにおいて決定した。

4. 乳酸デヒドロゲナーゼおよびクレアチンキナーゼ活性：LDHおよびCK活性を、筋肉細胞損傷の発生の指標として使用し、サイトゾル酵素乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)の放出およびクレアチンキナーゼ(CK)活性を決定することにより評価する。

5. IGF-1 Elisa アッセイ：IGF-Iは、細胞におけるアミノ酸の細胞取込を増加させることにより、タンパク質および炭水化物代謝について急速なタンパク同化作用を及ぼし、骨格筋成長の調節において主な役割を果たす。

【0107】

インビボ研究：

目的：ラットにおける持久力、握力および筋肉代謝に対するクルクミン組成物(試験品)製剤の効果を評価すること。

【0108】

動物および実験設計：

21匹のウイスターアルビノまたはスプラーグドローリー雄ラット(20%余分な動物)、年齢：8週、体重：180±20gを、22にて12：12時間明-暗サイクルを有する制御された環境に収容し、固形飼料および水を自由に与えた。

【0109】

ラットを、各々が7匹の動物を含む、3つの処置群に無作為に分けた。

1. 対照(正常、運動あり)
2. クルクミン組成物1(100mg/kgの製剤)
3. クルクミン組成物2(200mg/kgの製剤)

【0110】

スクリーニング期間に、握力を、第3日に実施した。第-2日に、トレッドミル試験を実施する。

【0111】

握力 Test：

ラットの握力を、力測定システムを使用して評価した。組み合わせた前肢と後肢の握力および前肢握力を、経口投与期間の終わりに測定した。システムは、ピーク力を決定する電子デジタル力計を有する。各ラットを、プルバーを解放するまで尾により保持した。5つの連続する試験を、各ラットについて実施して、ピーク値を得た。

【0112】

トレッドミル試験：

動物トレッドミルを使用して、ラットの走行持久力を測定した。ラットを、夜間絶食に供し、頸椎脱臼により殺し、血液および腓腹筋を、収集した。血清試料を、血液試料を遠心分離(5000rpmを4で10分間)後にゲル生化学チューブに取ることにより得た。肝臓の、および腓腹筋由来の(各時間にほぼ同じ場所から得た)試料を、直ちに取り出し、氷上に置き、分析まで-80で維持した。生化学アッセイのために、組織試料を、10体積の冷Tris 10mM(pH7.4)中で10分以内ホモジナイズした。筋肉ホモジネートを、4000×gで4にて10分間遠心分離して、低速上清画分を得、これを脂質過酸化分析のために使用した。

【0113】

生化学分析：

血清グルコース、脂質プロファイル、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、尿素、クレアチニンレベルを、携帯用自動化化学分析計(Samsung LABGEO PT10V, Samsung Electronics Co., スウォン, 韓国)を用いて分析する。ラット乳酸アッセイキット(Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA)を使用して、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA, Elx-800,

10

20

30

40

50

Bio-Tek Instruments Inc, Vermont, USA)により血清乳酸濃度を測定する。ELISA(MyBioSource, San Diego, CA, USA)もまた、血清ミオグロビン濃度の測定において使用される。

【0114】

筋組織中のマロンジアルデヒド(MDA)レベルを、高速液体クロマトグラフィー(Shimadzu, 東京, 日本)により、Shimadzu UV-vis SPD-10AVP検出器およびC18 ODS-3、5μm、4.6mm×250mmカラムを使用して測定した。スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)、カタラーゼ(CAT)、およびグルタチオンペルオキシダーゼ(GSH-Px)の活性を、製造者の手順に従い、市販のキット(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA)を用いて決定した。

10

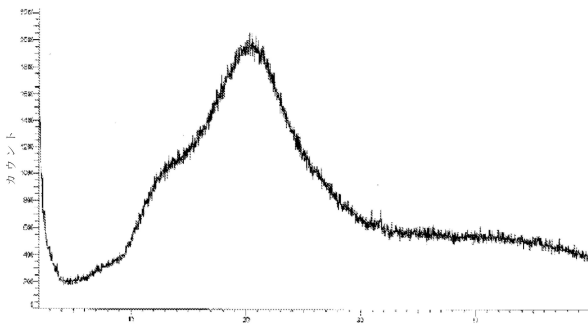
【0115】

本発明は例示的な実施例の詳細に制限されないこと、および、本発明はその必須属性から逸脱せずに他の特定の形態で具体化され得ることが当業者には明らかなはずである。そのため、本実施形態および実施例は、あらゆる点で例示であり、制限するものではないと考えることが望ましく、上記記載ではなく、むしろ、添付の特許請求の範囲が参照されるべきであり、そのため、特許請求の範囲の等価物の意味および範囲内にある全ての変更は、特許請求の範囲内に包含されることが意図される。

【図面】

【図1】

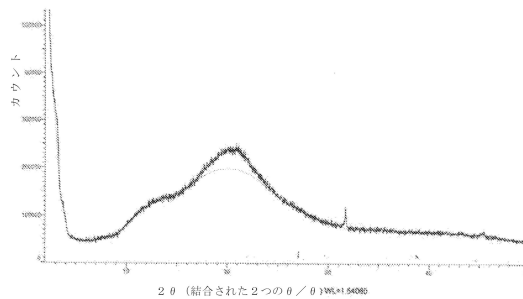
実施例01により調製した組成物のX線回折(XRD)グラフ



%結晶	%アモルファス
1.20%	98.80%

【図2】

実施例02により調製した組成物の粉末X線回折(XRD)グラフ



%結晶	%アモルファス
1.20%	98.80%

20

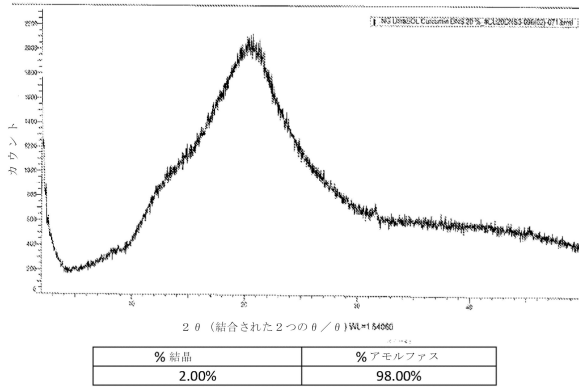
30

40

50

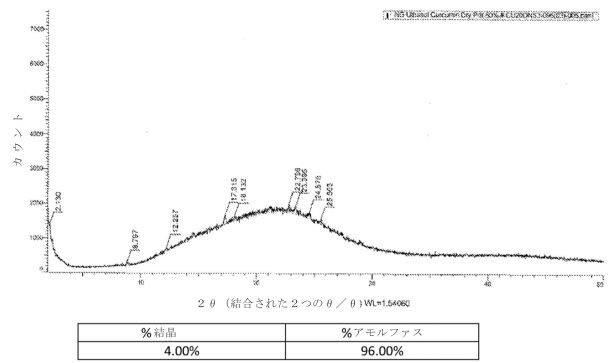
【 図 3 】

実施例 0 3 により調製した組成物の X 線回折 (X R D) グラフ



【 図 4 】

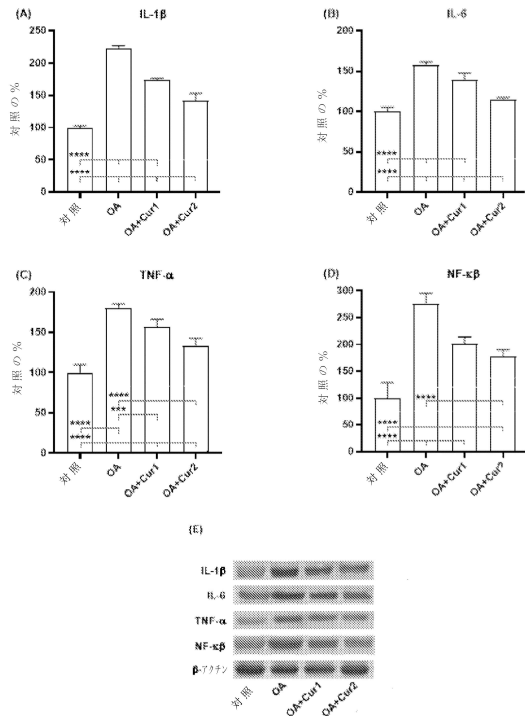
実施例 0 4 により調製した組成物の X 線回折 (X R D) グラフ



10

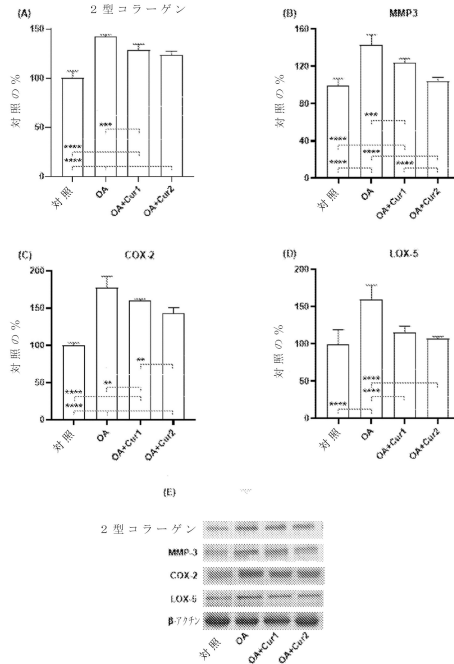
【 図 5 】

ヨード酢酸モノナトリウム (M I A) 誘発変形性関節症 (O A) ラットにおける I L - β (A)、 I L - 6 (B)、 T N F - α (C) および N F - κ β (D) レベルの膝関節タンパク質発現に対するクルクミン (C u r) の効果



【 図 6 】

ヨード酢酸モノナトリウム (M I A) 誘発変形性関節症 (O A) ラットにおける 2 型コラーゲン (A)、 M M P - 3 (B)、 C O X - 2 (C) および L O X - 5 (D) レベルの膝関節タンパク質発現に対するクルクミン (C u r) の効果



20

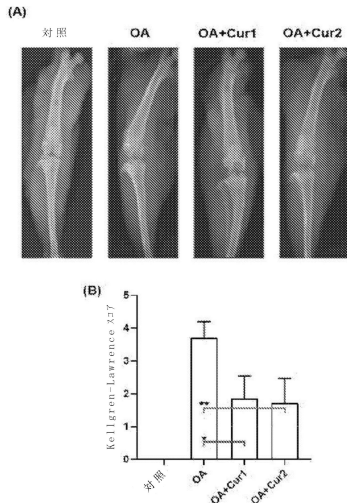
30

40

50

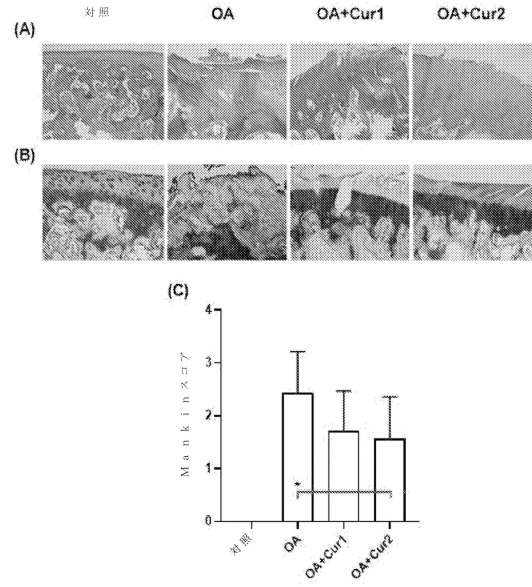
【 図 7 】

ヨード酢酸モノナトリウム (MIA) 誘発変形性関節症 (OA) ラットにおける、膝関節に対するクルクミン (Cur) の効果



【 図 8 】

ヨード酢酸モノナトリウム (MIA) 誘発変形性関節症 (OA) ラットにおける膝関節の病理組織診断に対するクルクミン (Cur) の効果

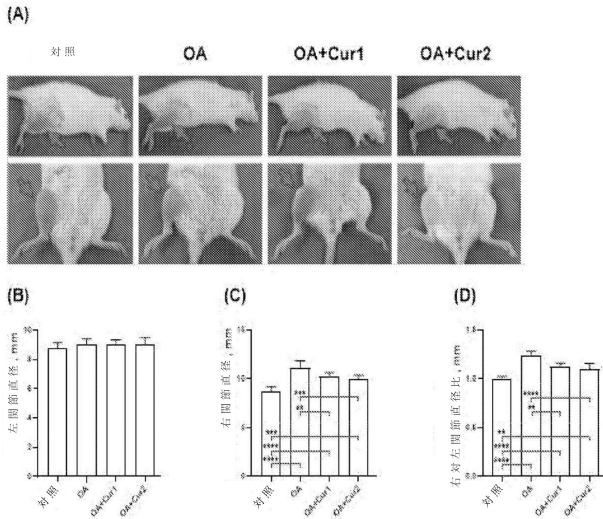


10

20

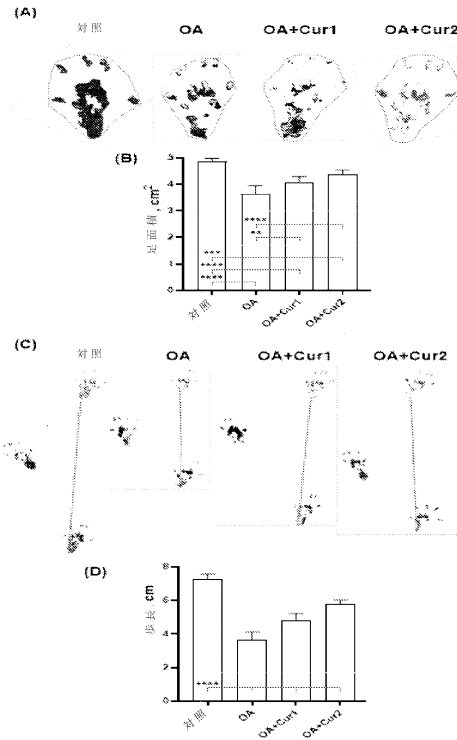
【 図 9 】

ヨード酢酸モノナトリウム (MIA) 誘発変形性関節症 (OA) ラットにおける、膝腫脹 (A)、左膝関節直径 (B) 右膝関節直径 (C) および右対左直径値の比 (D) に対するクルクミン (Cur) の効果



【 図 10 】

ヨード酢酸モノナトリウム (MIA) 誘発変形性関節症 (OA) ラットにおける、足面積 (B) および歩長 (D) に対するクルクミン (Cur) の効果



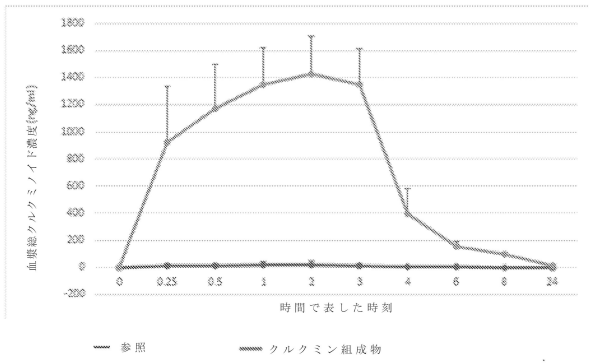
30

40

50

【 図 1 1 】

クルクミン組成物対参照の血漿総クルクミノイド濃度



10

20

30

40

50

【手続補正書】【提出日】令和4年9月15日(2022.9.15)【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】

i) (a) 組成物の0% w/w ~ 15% w/wの範囲の結晶多形形態のクルクミノイド および (b) 組成物の85% w/w ~ 100% w/wの範囲のアモルファス多形形態のクルクミノイドを含むクルクミン、ならびに、

ii) 親水性担体、抗酸化剤、安定剤、pH調整剤、可溶化剤、脂肪、および固化防止剤からなる群から選択される少なくとも1つ以上の薬学的にまたは栄養補助食品学的に許容できる材料成分

を含む、増強されたバイオアベイラビリティを有する安定なクルクミン組成物。

【請求項2】

前記クルクミノイドは、クルクミン、デメトキシクルクミン、ビスデメトキシクルクミンおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項3】

前記クルクミノイドは、組成物の10% w/w ~ 組成物の90% w/wの範囲で存在する、請求項1に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項4】

前記組成物は、参照に対して60 ~ 70倍の増加したバイオアベイラビリティを有する、請求項1に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項5】

前記親水性担体は、セルロース、デンプンおよびそれらの誘導体からなる群から選択され、前記組成物の1% w/w ~ 90% w/wの範囲で存在する、請求項1に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項6】

前記抗酸化剤は、トコフェロール、混合トコフェロール、パルミチン酸アスコルビル、カテキン、およびアスコルビン酸からなる群から選択され、前記組成物の0.1% w/w ~ 10% w/wの範囲で存在する、請求項1に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項7】

前記安定剤は、モノステアリン酸グリセリル、糖アルコール、およびトリグリセリドからなる群から選択され、前記組成物の0.1% w/w ~ 10% w/wの範囲で存在する、請求項1に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項8】

前記pH調整剤は、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、乳酸、および炭酸マグネシウムからなる群から選択され、前記組成物の0.1% w/w ~ 10% w/wの範囲で存在する、請求項1に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項9】

前記可溶化剤は、レシチン、d-リモネン、アルギン酸プロピレングリコール、およびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選択され、前記組成物の0.1% w/w ~ 40% w/wの範囲で存在する、請求項1に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項10】

前記脂肪は、中鎖トリグリセリド、テルペン、および植物油からなる群から選択され、前記組成物の0.1% w/w ~ 40% w/wの範囲で存在する、請求項1に記載の安定なクルクミン組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

前記固化防止剤は、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、およびマンニトールからなる群から選択され、前記組成物の 0.1% w/w ~ 10% w/w の範囲で存在する、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 1 2】

前記組成物は、錠剤、カプセル、ブレンド粉末、リカップ、軟膏剤、ペースト、ローション、リニメント剤、口腔洗浄薬、含嗽薬、消費ドライシロップ、液体シロップ、ドリンク剤、ダイエット飲料、フルーツジュース、ソフトドリンクなどからなる群から選択される形態である、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 1 3】

前記組成物は、顆粒、粉末、およびそれらの混合物からなる群から選択される形態である、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 1 4】

被験体における、変形性関節症の防止、改善、および/または維持のための方法であって、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 1 5】

被験体における、関節可動性の改善、関節の柔軟性の改善、関節硬直の低減、歩行能力の改善、軟骨破壊の低減、および/または炎症の低減のための方法であって、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 1 6】

前記組成物を投与することは、
(a) 腫瘍壊死因子 - (TNF -)、インターロイキン 1 (IL - 1)、インターロイキン - 6 (IL - 6)、2 型コラーゲン、マトリックスメタロプロテイナーゼ - 3 (MMP3)、シクロオキシゲナーゼ - 2 (COX - 2)、5 - リポキシゲナーゼ (5 - LOX)、軟骨オリゴマー基質タンパク質 (COMP) ; C 反応性タンパク質 (CRP)、およびマロンジアルデヒド (MDA) からなる群から選択される 1 つ以上の炎症マーカーを減少させる、ならびに/または

(b) インターロイキン - 10 (IL - 10)、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、グルタチオンペルオキシダーゼ (GSH - Px)、およびカタラーゼ (CAT) からなる群から選択される 1 つ以上の抗酸化マーカーを増加させる、
 請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

被験体における、筋力の改善、筋肉性能の改善、筋痛の低減、筋損傷の低減、および/またはより速い筋肉回復の促進のための方法であって、請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 1 8】

前記被験体は、ヒトおよび/または動物である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 9】

用量は、10 ~ 1000 mg / kg である、投与形態における請求項 1 に記載の安定なクルクミン組成物。

【請求項 2 0】

(a) 組成物の 0% w/w ~ 15% w/w の範囲の結晶多形形態のクルクミノイド、および

(b) 組成物の 85% w/w ~ 100% w/w の範囲のアモルファス多形形態のクルクミノイド
を含む、増強されたバイオアベイラビリティを有する安定なクルクミン組成物。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/IB2020/061351
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K36/9066, A61K36/00, A61P19/02 Version=2021.01		
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)		
A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
TotalPatent One, IPO Internal Database, TKDL Database		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO2018211380A1 (INVENTIA HEALTHCARE PRIVATE LIMITED [IN]) 22 Nov 2018 (22-11-2018). page 5, lines 21-31; page 5, line 32- page 6, line 5; page 8, line 35- page 9, line 4; page 7, line 33 - 36; claims; see page 4, lines 4-7; page 9, lines 25-27, 34-35	1-15, 18-19
Y	abstract; claims; page 7, line 36; page 3, lines 27-30;	16-17, 20
X	WO2012049253A1 (ABBOTT GMBH & CO KG et al.) 19 Apr 2012 (19-04-2012). claims; abstract; page 11, para last -page 12, para 01; page 11, para 04	1-4, 6-8, 10, 12-15, 18-19
Y	abstract; claims; page 7, para 03; page 13, para 01; page 12, para 02 and page 07, para 02	5, 9, 11, 16-17, 20
Y	Chin, Kok-Yong. "The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis." Drug design, development and therapy 10 (2016): 3029-3042. 20 Sep 2016 (20-09-2016). page 3031, right column,	1-20
<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:		"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"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
"D" document cited by the applicant in the international application		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"&" document member of the same patent family
"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		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
19-03-2021	19-03-2021	
Name and mailing address of the ISA/ Indian Patent Office Plot No.32, Sector 14, Dwarka, New Delhi-110075 Facsimile No.	Authorized officer Suresh Kumar Telephone No. +91-1125300200	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2020/061351

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>para last, lines 08-09; page 3034, right column, para last, lines 04-08; page 3034, left column, para 01, lines 11-15; page 3037, right column, para 02, lines 01-08; page 3031, para clinical studies, lines 01-15</p> <p>-----</p> <p>TKDL 1: RG9/70 Nisa Guna, knowledge known since 500 years whole document</p>	1-20

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2020/061351

Citation	Pub.Date	Family	Pub.Date
WO 2012049253 A1	19-04-2012	EP 2627195 A1	21-08-2013
		JP 2014503470 A	13-02-2014
		US 2013303628 A1	14-11-2013
		BR 112013008737 A2	01-09-2015
		CA 2813510 A1	19-04-2012
		CN 103237458 A	07-08-2013

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/16 (2006.01)	A 6 1 K	9/16	
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14	
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	47/06 (2006.01)	A 6 1 K	47/06	
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20	
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 三好 玲奈

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 アチャリヤ, マヌトッシュ

インド国, ターナー (ダブリュー) 4 0 0 6 0 4, マハーラーシュトラ, ワグル インダストリアル
エステイト, ロード ナンバー 1, プロット ナンバー 1 0, ニュー テクノロジー センター,
オムニアクティブ ヘルス テクノロジーズ リミテッド

(72)発明者 シン, プラフル ダット

インド国, ターナー (ダブリュー) 4 0 0 6 0 4, マハーラーシュトラ, ワグル インダストリアル
エステイト, ロード ナンバー 1, プロット ナンバー 1 0, ニュー テクノロジー センター,
オムニアクティブ ヘルス テクノロジーズ リミテッド

(72)発明者 バヌース, プラカシュ

インド国, ターナー (ダブリュー) 4 0 0 6 0 4, マハーラーシュトラ, ワグル インダストリアル
エステイト, ロード ナンバー 1, プロット ナンバー 1 0, ニュー テクノロジー センター,
オムニアクティブ ヘルス テクノロジーズ リミテッド

F ターム (参考) 4C076 AA06 AA12 AA16 AA30 AA31 AA36 AA53 BB01 BB22 CC01
CC04 CC09 CC26 DD25Z DD29 DD34 DD34E DD38 DD38Q DD41 DD43Z
DD46 DD46Q DD55E DD59S DD63E EE31 EE36E EE38 EE53 FF15 FF34
FF51 FF61 FF63
4C206 AA01 CB14 KA01 MA02 MA05 MA37 MA43 MA48 MA55 MA57
MA61 MA63 MA72 MA77 NA10 NA11 ZA08 ZA21 ZA67 ZA94 ZA96
ZB11 ZB21