

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4024810号
(P4024810)

(45) 発行日 平成19年12月19日(2007.12.19)

(24) 登録日 平成19年10月12日(2007.10.12)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 35/36 (2006.01)	A 6 1 K 35/36
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 17 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2005-298472 (P2005-298472)	(73) 特許権者	000231796
(22) 出願日	平成17年10月13日(2005.10.13)		日本臓器製薬株式会社
(65) 公開番号	特開2007-23015 (P2007-23015A)		大阪府大阪市中央区平野町2丁目1番2号
(43) 公開日	平成19年2月1日(2007.2.1)	(74) 代理人	100125427
審査請求日	平成19年2月13日(2007.2.13)		弁理士 藤井 郁郎
(31) 優先権主張番号	特願2005-177334 (P2005-177334)	(72) 発明者	黒橋 正晴
(32) 優先日	平成17年6月17日(2005.6.17)		兵庫県小野市古川町南山1093-1 日
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		本臓器製薬株式会社 小野緑園工場内
早期審査対象出願		(72) 発明者	芝山 洋二
			兵庫県加東郡社町木梨川北山442-1
			日本臓器製薬株式会社 生物活性科学研究
			所内
		審査官	佐久 敬
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 乾燥物及びその製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液にアスコルビン酸を加えて混合し、これを濃縮乾燥する該抽出液のカリクレイン様物質産生阻害活性を有する乾燥物の製造方法。

【請求項2】

ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液を濃縮し、該抽出液が乾固する前にアスコルビン酸を加えて混合し、これを乾燥する該抽出液のカリクレイン様物質産生阻害活性を有する乾燥物の製造方法。

【請求項3】

ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液を、アスコルビン酸の存在下に濃縮乾燥する該抽出液のカリクレイン様物質産生阻害活性を有する乾燥物の製造方法。

【請求項4】

該抽出液の濃縮乾燥を10以下のpHにて行うことを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項に記載の乾燥物の製造方法。

【請求項5】

該抽出液の濃縮乾燥をpH8.5乃至9.7にて行うことを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項に記載の乾燥物の製造方法。

【請求項6】

ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液にアスコルビン酸を加えて混合し

10

20

、これを濃縮乾燥して得られる該抽出液のカリクレイン様物質産生阻害活性を有する乾燥物。

【請求項 7】

ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液を濃縮し、該抽出液が乾固する前にアスコルビン酸を加えて混合し、これを乾燥して得られる該抽出液のカリクレイン様物質産生阻害活性を有する乾燥物。

【請求項 8】

ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液を、アスコルビン酸の存在下に濃縮乾燥して得られる該抽出液のカリクレイン様物質産生阻害活性を有する乾燥物。

【請求項 9】

該抽出液の濃縮乾燥を10以下のpHにて行うことを特徴とする請求項6乃至8のいずれか1項に記載の乾燥物。

【請求項 10】

該抽出液の濃縮乾燥をpH8.5乃至9.7にて行うことを特徴とする請求項6乃至8のいずれか1項に記載の乾燥物。

【請求項 11】

ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液を濃縮し、該抽出液が乾固する前にアスコルビン酸を含む賦形剤を加えて練合し、これを造粒乾燥して得られる該抽出液のカリクレイン様物質産生阻害活性を有する乾燥顆粒。

【請求項 12】

ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液を濃縮し、該抽出液が乾固する前にアスコルビン酸を含む賦形剤を加えて練合し、これを造粒乾燥して得られる乾燥顆粒を用いて製造した、該抽出液を有効成分として含有するカリクレイン様物質産生阻害活性を有する経口用固形製剤。

【請求項 13】

錠剤である請求項12記載の経口用固形製剤。

【請求項 14】

ワクシニアウイルスを接種した家兎の炎症皮膚抽出液を濃縮し、該抽出液が乾固する前にアスコルビン酸を含む賦形剤を加えて練合し、これを造粒乾燥して得られる乾燥顆粒を用いて製造することによる、該抽出液を有効成分として含有するカリクレイン様物質産生阻害活性を有する経口用固形製剤の製造方法。

【請求項 15】

ワクシニアウイルスを接種した家兎の炎症皮膚抽出液を濃縮し、該抽出液が乾固する前にアスコルビン酸を含む賦形剤を加えて練合し、これを造粒乾燥して得られるカリクレイン様物質産生阻害活性を有する乾燥物。

【請求項 16】

ワクシニアウイルスを接種した家兎の炎症皮膚抽出液を濃縮し、該抽出液が乾固する前にアスコルビン酸を含む賦形剤を加えて練合し、これを造粒乾燥して得られるカリクレイン様物質産生阻害活性を有する乾燥顆粒。

【請求項 17】

ワクシニアウイルスを接種した家兎の炎症皮膚抽出液を濃縮し、該抽出液が乾固する前にアスコルビン酸を含む賦形剤を加えて練合し、これを造粒乾燥して得られる乾燥顆粒を用いて製造することによる、該抽出液を有効成分として含有するカリクレイン様物質産生阻害活性を有する経口用固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液の乾燥物及び該乾燥物の製造方法に関するものである。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液（以下、本抽出液ともいう）は、ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚組織から抽出分離した非蛋白性の活性物質を含有するものである。

【0003】

本抽出液を有効成分として含有する医薬品であるワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液製剤（製品名：ノイロトロピン）は、医療薬日本医薬品集〔2004（第27版）、日本医薬情報センター編、株式会社じほう発行〕の2499-2501頁に記載されているように、腰痛症、頸肩腕症候群、症候性神経痛、肩関節周囲炎、変形性関節症、皮膚疾患（湿疹、皮膚炎、じんま疹）に伴う掻痒、アレルギー性鼻炎、スモン後遺症状の冷感・異常知覚・痛み 10

【0004】

本抽出液は生体由来のものであって、単一の有効成分は同定されていない。従って、有効成分の定量は、その生物活性（力価）を検定することによって行われており、具体的には、疼痛閾値が正常動物より低下した慢性ストレス動物であるSARTストレス（反復寒冷負荷）マウスを用いて鎮痛係数を求める生物学的試験法が用いられている（「日薬理誌」、第72巻、第5号、573-584頁、1976年）。つまり、SARTストレスマウスを用いてラン 20

【0005】

本抽出液については、これを有効成分とする医薬品製剤が販売されている日本等において、上記鎮痛活性の定量に加えて、カリクレイン様物質産生阻害活性（以下、KPI活性ともいう）を規定レベル以上有することを確認する力価試験法を行うことによって、薬剤としての品質、有効性をより厳格に担保している。

【0006】

カリクレインは種々の動物の血漿中及び組織中に広範に存在する蛋白質分解酵素であり 30

、カリクレイン・キニン系なる酵素系が知られている。血漿中においては、血液凝固第XI因子の活性化を介して不活性なプレカリクレインが活性型の血漿カリクレインに変換され、この生成した血漿カリクレインが血漿中の高分子キニノーゲンに作用して、ノナペプチドのケミカルメディエーターであるブラジキニンが遊離される。ブラジキニンは知覚神経刺激による強力な発痛、血管拡張による血圧降下、毛細管の透過性上昇による浮腫の発現など種々の作用を有し、発痛、炎症、血流調節に重要な役割を果たしていると考えられている。従って、ブラジキニン遊離抑制作用を有する薬剤は、鎮痛、抗炎症、抗浮腫等の各種薬効を発現することが示されている。

【0007】

本抽出液は、ブラジキニン遊離抑制作用を有することが明らかにされ（Eur. J. Pharmacol., vol.157, No.1, p93-99, 1988）、この薬理活性はカリクレイン様物質の産生阻害作用に基づくものであることが示された。そして、薬剤の血漿カリクレイン様物質産生阻害能をin vitroで定量的に測定可能な方法が開発された（「基礎と臨床」、第20巻、第17号、8889-8895頁、1986年）。 40

【0008】

本発明は、ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液を有効成分とする経口製剤の規格及び試験方法に規定されているKPI活性を有する最終製品を製造する中間段階で得られる乾燥物及び該乾燥物を製造する方法に関するものである。本抽出液の乾燥物に関しては、下記特許文献1において、減圧下に乾固する等と記載されているのみであり、本抽出液から経口製剤を製造する上で、KPI活性を有する乾燥物を製造するための 50

具体的な方法を開示している従来技術は存しない。

【0009】

【特許文献1】特開昭53-101515号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本抽出液を錠剤等の経口用固形製剤として製剤化するときには、該抽出液を乾燥する必要がある。ところが、通常行われる濃縮乾燥等によって得られる本抽出液の乾燥物においては、K P I 活性が認められないため、最終製剤としてK P I 活性を有する錠剤等の固形製剤を製造することはできなかった。

10

【課題を解決するための手段】

【0011】

出願人会社は、その製造販売していたノイロトロピン注射剤の経口製剤化に長年の研究開発を強いられたが、その際の困難のひとつがK P I 活性を有する最終製剤を得ることであった。経験的に一定の方法で製造した最終製剤にK P I 活性が存することが見出されノイロトロピン錠剤の開発は成し遂げられたが、出願人はこれをノウハウとして保有してきた。本発明者らは本抽出液に関してK P I 活性を有する乾燥物を得るための乾燥方法につき体系的に研究を行った結果、本抽出液を乾固する前にアスコルビン酸を加えて混合し、これを乾燥することによって、K P I 活性を有する本抽出液の乾燥物が得られること等を見出し、本発明を完成させた。

20

【発明の効果】

【0012】

本発明は、ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液のカリクレイン様物質産生阻害活性を有する乾燥物を提供するものであり、この乾燥物は最終的にK P I 活性を有する錠剤、顆粒剤、散剤、細粒等の固形製剤を製造する原料として使用することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明は、ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液のカリクレイン様物質産生阻害活性を有する乾燥物及び該乾燥物の製造方法に関する。具体的には、本抽出液を乾燥するとき、乾固する前にアスコルビン酸を添加剤として加えて混合し、これを乾燥することを特徴とする本抽出液の乾燥物の製造方法に関する。該製造方法により、K P I 活性を有する本抽出液の乾燥物を得ることができ、これを用いて最終的にK P I 活性を保持した錠剤等の固形製剤を製造することが可能である。

30

【0014】

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液等の本抽出液は、後述する方法によって製造することができるが、本発明方法は得られた本抽出液を乾燥する際に、本抽出液が乾固する前にアスコルビン酸を加えて混合し、これを乾燥するのが特徴である。

【0015】

アスコルビン酸の添加量は、使用する添加剤の種類、抽出液の濃度等によって適宜設定可能であるが、下記実施例1の被験抽出液の場合には、好ましくは0.1重量%以上が好ましく、再現性よく高いK P I 活性を有する本抽出液の乾燥物を得るためには、0.5重量%以上を添加するのがより好ましい。

40

【0016】

乾燥手段としては、通常の製剤調製において使用されている濃縮乾燥が利用できる。例えば、温和な条件で濃縮する手段としては、あまり高温に加熱せずに、温浸下（35～45℃）で減圧して水分を留去して除去する減圧乾燥を挙げることができる。また、本抽出液又はその濃縮液に上記添加剤を含む賦形剤等を加え練合後、造粒乾燥して顆粒状の本発明乾燥物を得ることもできる。本抽出液の濃縮においては、溶液のp Hを10以下で行うのが好ましく、高いK P I 活性を有する本抽出液の乾燥物を得るためには、p Hを8.5乃至9.7に

50

調整して行うのがより好ましい。

【0017】

本発明におけるアスコルビン酸の添加は、本抽出液に最初から添加してもよいし、ある程度濃縮してから添加してもよいが、通常の固形製剤製造の場合のように、乾固した後に添加することによっては、最終的に製造される乾燥物にKPI活性が得られない。本発明に基づき錠剤等の固形製剤を製造する際には種々の添加剤を用いて製剤化できるが、例えば、日本薬局方（第十四改正）の製剤総則に記載されているように、アスコルビン酸を添加して濃縮乾燥させた本抽出液の乾燥物をそのまま、又は賦形剤、結合剤、崩壊剤若しくはその他の適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒状とした後、滑沢剤などを加え圧縮成型する方法、或いは混和したものを直接圧縮成型する方法などが

10

【0018】

本発明乾燥物の製造に用いられる本抽出液は、ワクシニアウイルスをウサギの皮膚に接種して発痘した炎症皮膚組織を破碎し、抽出溶媒を加えて組織片を除去した後、除蛋白処理を行い、これを吸着剤に吸着させ、次いで有効成分を溶出することによって得ることができる。

20

【0019】

ここで、ウサギはウサギ目に属するものすべてを包含している。すなわち、ウサギは、例えば、アナウサギ（カイウサギ）、ノウサギ（ニホンノウサギ）、ナキウサギ、ユキウサギ等のいずれであってもよく、日本では過去から飼育され家畜又は実験用動物として繁殖されている家兎（イエウサギ）と呼ばれるものが用いやすい。

【0020】

本抽出液は、例えば、以下の工程で製造される。

(a) ワクシニアウイルスを接種し発痘させたウサギの皮膚組織を採取し、発痘組織を破碎し、水、フェノール水、生理食塩液又はフェノール加グリセリン水等の抽出溶媒を加えた後、濾過又は遠心分離することによって抽出液（濾液又は上清）を得る。

30

(b) 前記抽出液を酸性のpHに調整して加熱し、除蛋白処理する。次いで除蛋白した溶液をアルカリ性に調整して加熱した後に濾過又は遠心分離する。

(c) 得られた濾液又は上清を酸性とし活性炭、カオリン等の吸着剤に吸着させる。

(d) 前記吸着剤に水等の抽出溶媒を加え、アルカリ性のpHに調整し、吸着成分を溶出することによってワクシニアウイルス接種炎症組織抽出液を得ることができる。その後、適宜中性付近のpHに調整して、製剤用原体とすることもできる。

上記各工程を更に詳しく述べると次のとおりである。

【0021】

(a) について

ワクシニアウイルスを家兎等のウサギに接種して発痘させた炎症皮膚組織を採取して破碎し、その1乃至5倍量の抽出溶媒を加えて乳化懸濁液とする。抽出溶媒としては、蒸留水、生理食塩水、弱酸性乃至弱塩基性の緩衝液などを用いることができ、グリセリン等の安定化剤、フェノール等の殺菌・防腐剤、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム等の塩類などを適宜添加してもよい。この時、凍結融解、超音波、細胞膜溶解酵素又は界面活性剤等の処理により細胞組織を破壊して抽出を容易にすることもできる。

40

【0022】

(b) について

得られた乳状抽出液を濾過又は遠心分離等によって組織片を除去した後、除蛋白処理を行う。除蛋白操作は、通常行われている公知の方法により実施でき、加熱処理、蛋白質変性剤、例えば、酸、塩基、尿素、グアニジン、アセトン等の有機溶媒などによる処理、等電

50

点沈澱、塩析等の方法を適用することができる。次いで、不溶物を除去する通常の方法、例えば、濾紙（セルロース、ニトロセルロース等）、グラスフィルター、セライト、ザイツ濾過板等を用いた濾過、限外濾過、遠心分離等により析出してきた不溶蛋白質を除去する。

【0023】

(c) について

こうして得られた有効成分含有抽出液を、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の酸を用いて酸性、好ましくはpH3.5乃至5.5に調整し、吸着剤への吸着操作を行う。使用可能な吸着剤としては、活性炭、カオリン等を挙げることができ、抽出液中に吸着剤を添加し攪拌するか、抽出液を吸着剤充填カラムに通過させて、該吸着剤に有効成分を吸着させることができる。抽出液中に吸着剤を添加した場合には、濾過や遠心分離等によって溶液を除去して、有効成分を吸着させた吸着剤を得ることができる。

10

【0024】

(d) について

吸着剤より有効成分を溶出（脱離）させるには、前記吸着剤に溶出溶媒を加え、室温又は適宜加熱して或いは攪拌して溶出し、濾過や遠心分離等の通常の方法で吸着剤を除去して達成できる。用いられる溶出溶媒としては、塩基性の溶媒、例えば塩基性のpHに調整した水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等又はこれらの適当な混合溶液を用いることができ、好ましくはpH9乃至12に調整した水を使用することができる。

【0025】

このようにして得られた抽出液（溶出液）は、製剤用原体や医薬品製剤として好ましい形態に適宜調製することができる。例えば、溶液のpHを中性付近或いは適当なpHに調整して製剤用原体とすることもできる。

20

【実施例】

【0026】

以下に、本抽出液の製造方法の実例を示す。

参考例 1

健康な成熟家兎の皮膚にワクシニアウイルスを接種し、発痘した皮膚を剥出し、これを破砕してフェノール水を加えた。次いでこれを加圧濾過し、得られた濾液を塩酸でpH5に調整した後、90～100℃で30分間加熱処理した。濾過して除蛋白した後、水酸化ナトリウムでpH9とし、さらに90～100℃で15分間加熱処理した後濾過した。濾液を塩酸で約pH4に調整し、2%の活性炭を加えて2時間攪拌した後、遠心分離した。採取した活性炭に水を加え、水酸化ナトリウムでpH10とし、60℃で1.5時間攪拌した後、遠心分離して上清を得た。遠心分離で沈澱した活性炭に再び水を加え、水酸化ナトリウムでpH11とし、60℃で1.5時間攪拌した後、遠心分離して上清を得た。両上清を合せて、塩酸で中和し、本抽出液を得た。

30

【0027】

参考例 2

健康な成熟家兎の皮膚にワクシニアウイルスを接種し感染させた後、発痘した皮膚を無菌的に剥出しこれを細切した後フェノール加グリセリン水を加え、ホモゲナイザーで磨碎し乳状とした。次いでこれを濾過し、得た濾液を塩酸で弱酸性（pH4.5乃至5.5）に調整した後、100℃で加熱処理し濾過した。濾液を水酸化ナトリウムで弱アルカリ性（pH8.5乃至10.0）とし、さらに100℃で加熱処理した後濾過した。濾液を塩酸で約pH4.5とし、約1.5%の活性炭を加えて1乃至5時間攪拌した後濾過した。濾取した活性炭に水を加え水酸化ナトリウムでpH9.4乃至10に調整し、3乃至5時間攪拌した後、濾過した。濾液を塩酸で中性付近に中和した。

40

【0028】

参考例 3

健康な成熟家兎の皮膚にワクシニアウイルスを接種し、活性化させた後、活性化した皮膚を無菌的に剥出し、これを細切して水を加え、ホモゲナイザーで磨碎し乳状物とした。次

50

いでこれを加圧濾過し、得られた濾液を塩酸でpH5.0に調整した後、流通蒸気下100℃で加熱処理した。濾過して除蛋白した後、水酸化ナトリウムでpH9.1とし、さらに100℃で加熱処理した後濾過した。濾液を塩酸でpH4.1に調整し、活性炭2%を加えて2時間攪拌した後濾過した。濾液は更に活性炭5.5%を加えて2時間攪拌した後濾過した。最初に濾取した活性炭に水を加え、水酸化ナトリウムでpH9.9とし、60℃で1.5時間攪拌した後濾過した。最初の活性炭及び次の活性炭に水を加え、水酸化ナトリウムでpH10.9とし、60℃で1.5時間攪拌した後濾過した。濾液を合わせ塩酸で中和した後、分子量100の膜を用いた電気透析法で脱塩処理を行った。

【0029】

KPI 活性測定法

血漿カリクレイン様物質産生に対する被験物質の阻害活性（KPI 活性）を、文献記載の方法に従って測定した（「基礎と臨床」、第20巻、第17号、8889-8895頁、1986年）。即ち、同文献8890頁に詳述されているように、被験溶液と生理食塩水で希釈したヒト正常血漿を混合し、これにカオリン懸濁液を加えて血漿カリクレインの産生反応を開始させ、一定時間後にリマ豆トリプシンインヒビター（LBTI）等の活性型血液凝固第XII因子に対する特異的阻害剤を添加してカリクレインの産生反応を停止させた後、産生したカリクレインを発色性合成基質（S-2302、chromogenix社製）を用いて定量した。合成基質S-2302はカリクレインによって発色性のp-ニトロアニリンを遊離するため、遊離してくるp-ニトロアニリン量を405nmにおける吸光度で測定することにより産生したカリクレインの量（活性量）を測定できる。被験物質のKPI 活性は、被験物質を添加しない群（コントロール）と被験物質添加群の吸光度差を求めることによって判定することができる。

【0030】

なお、KPI 活性を有するか否かの判断基準は適宜設定できるが、ノイロトロピン製剤にあっては、この吸光度差が0.1以上であることが規格とされており、本発明乾燥物においても、当該基準が用いられている。

【0031】

実施例 1

上記参考例 1 に従って製造したワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液の乾固物重量を測定し、1mg/mL、pH9.5となるように被験抽出液を調製した。該被験抽出液100mLを量りとり、約40℃の温浸下で減圧下濃縮乾燥を行った。乾燥物に水を加えて溶かし1mg/mLの被験溶液とした。この被験溶液0.2mLと0.5M塩化ナトリウム溶液0.2mLを混和し、以下、上述したKPI 活性測定法の試験操作に従って測定試験を実施した。表 1 は被験抽出液をそのまま濃縮乾燥した場合（添加剤非添加）とアスコルビン酸を各1重量%となるように添加して調製した被験抽出液を濃縮乾燥した場合の試験結果（n=2）の一例を示すものである。なお、コントロールは水である（以下、同じ）。

【0032】

10

20

30

【表 1】

被験溶液	吸光度		吸光度差 (KPI 活性)
	実測値	平均値	
コントロール	0.361	0.361	—
	0.361		
添加剤非添加	0.352	0.363	-0.002
	0.373		
コントロール	0.346	0.353	—
	0.359		
アスコルビン酸添加	0.039	0.039	0.314
	0.038		

10

【0033】

上記試験系は、産生したカリクレインの酵素活性によって発色性合成基質から遊離する p-ニトロアニリン量を吸光度によって測定する系である。コントロールにおいては一定量のカリクレインが産生しており、表 1 上段のような吸光度が測定されるが、反応系中にカリクレイン産生を阻害する被験物質が存在すると、カリクレイン産生の低下に伴い、測定される吸光度は低値を示す。即ち、コントロールとの吸光度差が大きい方が、被験物質の K P I 活性が高いことを示す。表 1 に示したように、アスコルビン酸を添加しないで濃縮乾燥した被験溶液の吸光度はコントロールと変わらず、全く K P I 活性は認められなかった。これに対して、表 1 に示したように、アスコルビン酸を添加して濃縮乾燥した被験溶液では、明らかな K P I 活性が測定されることから、アスコルビン酸の添加によって K P I 活性を有する本抽出液の乾燥物を製造できることが示された。

20

【0034】

しかし、リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、トウモロコシデンプン等の賦形剤を用いた場合（いずれも 1 重量% 添加）には、表 2 に示したとおり K P I 活性は認められなかった。

30

【表 2】

被験溶液	吸光度		吸光度差 (KPI 活性)
	実測値	平均値	
コントロール	0.330	0.323	—
	0.315		
リン酸水素カルシウム添加	0.283	0.289	0.034
	0.294		
コントロール	0.322	0.325	—
	0.327		
結晶セルロース添加	0.273	0.277	0.048
	0.280		
コントロール	0.330	0.324	—
	0.317		
トウモロコシデンプン添加	0.280	0.303	0.021
	0.326		

10

20

【0035】

本発明乾燥物は、適宜、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の経口用固形製剤に加工することができる。

【産業上の利用可能性】

【0036】

本発明は、ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚抽出液のカリクレイン様物質産生阻害活性を有する乾燥物を提供するものであり、この乾燥物は錠剤等の固形製剤の製剤化に利用することができる。KPI 活性を有する本抽出液の乾燥物の製造方法は、本抽出液を有効成分とする経口用固形製剤の製造において本質的に重要である。本発明は、本抽出液を有効成分とし KPI 活性を有する経口用固形製剤の提供を可能とする画期的な発明である一方、本抽出液を乾固する前に所定の条件でアスコルビン酸を加えて混合し、これを乾燥するという簡便な操作で実施可能であり、特殊な添加剤等が必要としない経済的にも極めて有用な方法である。

30

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開2004-300146 (JP, A)
特開平11-080005 (JP, A)
特開平10-194978 (JP, A)
特表平10-505591 (JP, A)
特開2004-010501 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K9/00-9/72
A61K35/00-35/76
A61K36/00-36/9068
A61K38/00-38/58
A61K39/00-39/44
A61K48/00
BIOSIS (STN)
CA (STN)
EMBASE (STN)
MEDLINE (STN)
JSTPlus (JDream2)