

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510112809.4

[51] Int. Cl.

A61K 35/36 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 100542543C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 37/08 (2006.01)

[22] 申请日 2005.10.12

[21] 申请号 200510112809.4

[30] 优先权

[32] 2005.6.17 [33] JP [31] 2005-177334

[73] 专利权人 日本脏器制药株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 黑桥正晴 芝山洋二

[56] 参考文献

CN1613305A 2005.5.11

CN1205233A 1999.1.20

CN1493302A 2004.5.5

审查员 董海鹏

[74] 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司

代理人 龙 淳

权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

干燥物及其制造法

[57] 摘要

本发明的目的是提供接种牛痘病毒 (*vaccinia virus*) 的兔的炎症皮肤提取液的具有阻碍类激肽释放酶物质产生活性的干燥物及其制造方法。本发明涉及一种提取液的干燥物的制造方法, 其特征在于, 为了制造将接种牛痘病毒的兔的炎症皮肤提取液作为有效成份的固体制剂而进行干燥时, 在干燥固化之前, 添加糖醇或抗坏血酸并混合, 干燥该混合物。通过本制造方法可得到提取液的具有阻碍类激肽释放酶物质产生活性的干燥物, 而且使用该干燥物可制造片剂等口服固体制剂。

1. 一种提取液干燥物的制造方法，所述干燥物具有阻碍类激肽释放酶物质产生的活性，其特征在于，在将接种了牛痘病毒的兔的炎症皮肤提取液干燥时，在干燥固化所述提取液之前，添加糖醇或抗坏血酸并混合，然后干燥该混合物。

2. 一种提取液干燥物的制造方法，所述干燥物具有阻碍类激肽释放酶物质产生的活性，其特征在于，将糖醇或抗坏血酸添加到接种了牛痘病毒的兔的炎症皮肤提取液中并混合，然后浓缩干燥该混合物。

3. 一种提取液的干燥物的制造方法，所述干燥物具有阻碍类激肽释放酶物质产生的活性，其特征在于，将接种了牛痘病毒的兔的炎症皮肤提取液浓缩，在干燥固化所述提取液之前，添加糖醇或抗坏血酸并混合，然后干燥该混合物。

4. 如权利要求 1~3 中任一项所述的干燥物的制造方法，其特征在于，所述提取液的浓缩干燥在 pH 为 8.5~9.7 的条件下进行。

5. 如权利要求 1~3 中任一项所述的干燥物的制造方法，其特征在于，作为糖醇使用选自甘露醇、麦芽糖醇、乳糖醇、帕拉金糖醇和山梨糖醇中的任一种或两种以上。

6. 如权利要求 5 所述的干燥物的制造方法，其特征在于，所述提取液的浓缩干燥在 pH 为 8.5~9.7 的条件下进行。

7. 一种干燥物，其特征在于，将接种了牛痘病毒的兔的炎症皮肤提取液干燥时，在干燥固化所述提取液之前，添加糖醇或抗坏血酸并混合，干燥该混合物而得到该提取液干燥物，所述干燥物具有阻碍类激肽释放酶物质产生的活性。

8. 一种干燥物，其特征在于，将糖醇或抗坏血酸添加到接种了

牛痘病毒的兔的炎症皮肤提取液中并混合，浓缩干燥所述混合物而得到该提取液的干燥物，所述干燥物具有阻碍类激肽释放酶物质产生的活性。

9. 一种干燥物，其特征在于，将接种了牛痘病毒的兔的炎症皮肤提取液浓缩，在干燥固化所述提取液之前，添加糖醇或抗坏血酸并混合，然后干燥所述混合物而得到该提取液的干燥物，所述干燥物具有阻碍类激肽释放酶物质产生的活性。

10. 如权利要求 7~9 中任一项所述的干燥物，其特征在于，所述提取液的浓缩干燥在 pH 为 8.5~9.7 的条件下进行。

11. 如权利要求 7~9 中任一项所述的干燥物，其特征在于，作为糖醇使用选自甘露醇、麦芽糖醇、乳糖醇、帕拉金糖醇和山梨糖醇中的任一种或两种以上。

12. 如权利要求 11 所述的干燥物，其特征在于，所述提取液的浓缩干燥在 pH 为 8.5~9.7 的条件下进行。

13. 一种干燥颗粒，其特征在于，将接种了牛痘病毒的兔的炎症皮肤提取液浓缩干燥时，在干燥固化所述提取液之前，添加含有糖醇或抗坏血酸的赋形剂并混炼，将该混合物造粒干燥得到干燥颗粒，所述提取液的干燥颗粒具有阻碍类激肽释放酶物质产生的活性。

14. 一种口服固体制剂，其特征在于，将接种了牛痘病毒的兔的炎症皮肤提取液浓缩干燥时，在干燥固化所述提取液之前，添加含有糖醇或抗坏血酸的赋形剂并混炼，将该混合物造粒干燥得到干燥颗粒，使用所述干燥颗粒制造所述口服固体制剂，所述口服固体制剂含有所述提取液作为有效成份，并具有阻碍类激肽释放酶物质产生的活性。

15. 如权利要求 14 所述的口服固体制剂，其特征在于，所述口服固体制剂为片剂。

16. 一种口服固体制剂的制造方法, 其特征在于, 将接种了牛痘病毒的家兔的炎症皮肤提取液浓缩干燥时, 在干燥固化所述提取液之前, 添加含有糖醇或抗坏血酸的赋形剂并混炼, 将该混合物造粒干燥, 得到干燥颗粒, 使用所述干燥颗粒制造含有所述提取液作为有效成份的口服固体制剂, 所述口服固体制剂具有阻碍类激肽释放酶物质产生的活性。

17. 一种干燥物, 其特征在于, 将接种了牛痘病毒的家兔的炎症皮肤提取液浓缩干燥时, 在干燥固化所述提取液之前, 添加含有糖醇或抗坏血酸的赋形剂并混炼, 将该混合物造粒干燥而得到, 所得干燥物具有阻碍类激肽释放酶物质产生的活性。

18. 一种干燥颗粒, 其特征在于, 将接种了牛痘病毒的家兔的炎症皮肤提取液浓缩干燥时, 在干燥固化所述提取液之前, 添加含有糖醇或抗坏血酸的赋形剂并混炼, 将该混合物造粒干燥得到干燥颗粒, 所述干燥颗粒具有阻碍类激肽释放酶物质产生的活性。

19. 一种口服固体制剂, 其特征在于, 将接种了牛痘病毒的家兔的炎症皮肤提取液浓缩干燥时, 在干燥固化所述提取液之前, 添加含有糖醇或抗坏血酸的赋形剂并混炼, 将该混合物造粒干燥, 得到干燥颗粒, 使用所述干燥颗粒制得口服固体制剂, 所述口服固体制剂含有所述提取液作为有效成份, 具有阻碍类激肽释放酶物质产生的活性。

干燥物及其制造法

技术领域

本发明涉及接种了牛痘病毒(vaccinia virus)的兔子的炎症皮肤提取液的干燥物以及该干燥物的制造方法。

背景技术

接种了牛痘病毒的兔子的炎症皮肤提取液（以下称为提取液）是含有从接种了牛痘病毒的兔子的炎症皮肤组织提取分离出的非蛋白性活性物质的提取液。

含有该提取液作为有效成份的医药品的接种了牛痘病毒的家兔的炎症皮肤提取液制剂（商品名：神经妥乐平）如《医疗药日本医药品集》（2004年（第27版），日本医药信息中心编，株式会社时报发行）的第2499～2501页所述，是一种被认为广泛适应于伴随着腰痛、颈肩腕综合症、症状性神经痛、肩周炎、变形性关节症、皮肤病（湿疹、皮炎、荨麻疹）的搔痒、过敏性鼻炎、亚急性脊髓视神经病后遗症的冷感·异常知觉·痛、带状疱疹后神经痛等的非常独特的制剂，作为医疗用医药品，其皮下注射、肌肉注射、静脉注射用注射剂以及片剂均得到制造许可并在市面上销售。

该提取液是来自生物体的提取液，未鉴定出其单一的有效成份。因此，有效成份的定量是通过检测其生物活性（效价）进行，具体而言，利用疼痛临界值比正常动物低的慢性应激反应动物——SART应激反应（反复寒冷负荷）鼠来求得镇痛系数的生物学试验法（《日药理志》，第72卷，第5号，573～584页，1976年）。即，用SART应激反应鼠根据炎症足加压法（Randall-Selitto法）进行镇痛试验，求得镇痛系数，根据标准品的镇痛系数求得的ED₅₀值来规定神经妥乐平单位（Neurotropin, NU）。神经妥乐平注射剂每1mL以神经妥乐平单位计，含1.2单位，神经妥乐平片剂每片含4.0神经妥乐平单位。

在出售将该提取液作为有效成份的医药品制剂的日本等地方，除

上述镇痛活性的定量以外，通过施行确认具有规定水平以上的抑制类激肽释放酶物质产生的活性（下亦称为 KPI 活性）的效能试验法，来更严格地确保药剂的品质和功效。

激肽释放酶是广泛存在于各种动物的血浆和组织中的蛋白质分解酶，已知有包括激肽释放酶-激肽系的酶系。在血浆中，通过血液凝固第 XII 因子的活化，将非活性的前激肽释放酶转换为活性型血浆激肽释放酶，该生成的血浆激肽释放酶作用于血浆中的高分子激肽原，使作为九肽化学介质的缓激肽游离出来。缓激肽具有因感觉神经刺激导致强烈痛感、因血管扩张导致血压降低、因毛细血管透过性提高导致水肿等各种作用，被认为在发痛、炎症、血液调节方面发挥着重要作用。因此，具有缓激肽游离抑制作用的药剂就表现出镇痛、消炎、抗水肿等各种药效。

该提取液已被证明具有抑制缓激肽游离的作用（Eur. J. Pharmacol., vol.157, No.1, p93~99, 1988），该药理活性基于抑制类激肽释放酶物质产生的作用。而且，还开发了可在体外（in vitro）定量测定药剂的血浆类激肽释放酶物质产生阻碍能的方法（《基础和临床》，第 20 卷，第 17 号，8889~8895 页，1986 年）。

本发明涉及在制造最终制品的中间阶段得到的干燥物及该干燥物的制造方法，该最终制品具有将接种了牛痘病毒的兔子的炎症皮肤提取液作为有效成份的口服制剂的规格和试验方法所规定的 KPI 活性。关于提取液的干燥物，在下述专利文献 1 中，仅记载了在减压下干燥固化等内容，但在由提取液制造口服制剂方面，尚不存在揭示了用于制造具有 KPI 活性的干燥物的具体方法的现有技术。

专利文献 1：特开昭 53-101515 号公报。

发明内容

当将该提取液制成片剂等用于口服的固体制剂时，需要干燥该提取液。可是，通过通常施行的浓缩干燥等得到的该提取液的干燥物被认为没有 KPI 活性，所以不能制造具有 KPI 活性的片剂等固体制剂作为最终制剂。

本公司长年致力于研究开发将已制造出售的神经妥乐平注射剂转

化为口服制剂，而当时的困难之一是得到具有 KPI 活性的最终制剂。本申请人发现，用经验性特定方法制造的最终制剂具有 KPI 活性，完成了神经妥乐平片剂的开发，但申请人将该技术作为技术秘密。本发明人等对提取液的用于得到具有 KPI 活性的干燥物的干燥方法进行了系统的研究，结果发现：在干燥固化提取液之前，添加糖醇或抗坏血酸并混合，将其干燥，由此得到具有 KPI 活性的提取液的干燥物，从而完成了本发明。

发明效果

本发明提供一种接种了牛痘病毒的兔的炎症皮肤提取液的具有阻碍类激肽释放酶物质产生活性的干燥物，该干燥物最终可用作制造具有 KPI 活性的片剂、颗粒剂、散剂、细粒等固体制剂的原料。

具体实施方式

本发明涉及一种接种了牛痘病毒的兔的炎症皮肤提取液的具有阻碍类激肽释放酶物质产生活性的干燥物以及该干燥物的制造方法。具体涉及一种提取液的干燥物的制造方法，其特征在于，当干燥提取液时，在干燥固化之前添加糖醇或抗坏血酸等添加剂并混合，干燥该混合物。利用该制造方法，可得到具有 KPI 活性的提取液的干燥物，使用该干燥物最终可制造出保持 KPI 活性的片剂等固体制剂。

接种了牛痘病毒的家兔的炎症皮肤提取液等本提取液可利用后述方法制造，本发明方法的特征在于，当干燥所得提取液时，在干燥固化提取液前，添加糖醇或抗坏血酸并混合，干燥该混合物。糖醇可举出甘露醇、麦芽糖醇、乳糖醇（lactitol）、帕拉金糖醇（palatinit）、山梨糖醇。添加剂既可使用上述的一种，也可组合使用两种以上。

糖醇或抗坏血酸的添加量可根据所用添加剂的种类、提取液浓度等适当设定，在下述实施例 1 的受验提取液的情况下，优选为 0.1 重量%以上，为得到再现性很高、且具有高 KPI 活性的提取液的干燥物，更优选添加 0.5 重量%以上。

干燥方案可采用通常的制剂调制中所采用的浓缩干燥。例如，在温和条件下的浓缩方案可举出不用加热到很高温度、在温浸（Maceration）下（35~45℃），减压蒸馏除去水分，并减压干燥的方

案。再者，将含有上述添加剂的赋形剂等添加到提取液或其浓缩液中并混炼结合后，再造粒干燥，也可得到颗粒状的本发明干燥物。提取液的浓缩优选在溶液 pH 为 10 以下的条件下进行，为得到具有高 KPI 活性的提取液的干燥物，更优选为在将 pH 调整为 8.5~9.7 的条件下进行。

本发明的糖醇或抗坏血酸的添加既可在一开始就添加到提取液中，也可在浓缩到某种程度后添加到提取液中，通常在制造固体制剂的情况下，由于在干燥固化后再添加糖类，使最终制造出的干燥物不具有 KPI 活性。根据本发明制造片剂等固体制剂时，可使用各种添加剂来制剂，如《日本药典》（第十四修正版）制剂总则所述，可举出用适当的方法使添加上述糖醇或抗坏血酸并浓缩干燥的提取液的干燥物直接形成颗粒，或在加入赋形剂、粘合剂、崩解剂或其它适当添加剂后与上述干燥物均匀混合的产物形成颗粒，然后添加润滑剂等的压缩成型方法；或将混合产物直接压缩成型的方法等。还可采用在提取液浓缩到某种程度时，添加至少含上述糖醇或抗坏血酸中的一种的赋形剂、以及粘合剂和崩解剂等添加剂均匀混合并混炼，用适当的方法造粒干燥得到干燥物，然后再加入润滑剂等压缩成型的方法，用该方法也可实施将提取液制成片剂的工艺。而且，根据需要，还可添加着色剂、矫味剂等，也可用适当涂敷剂施以剂皮。

制造本发明干燥物所用提取液可通过将牛痘病毒接种到兔子皮肤上，出了痘的炎症皮肤组织经捣碎，添加提取溶剂除去组织片后，进行除蛋白处理，然后使之吸附在吸附剂上，最后洗提出有效成份而得到。

本发明的兔子包括属于兔目的所有兔子。即，兔子可以是例如穴兔（家兔）、野兔（日本野兔）、啼兔、雪兔等任一种，日本过去饲养的家畜或作为实验用动物而繁殖的被称为家兔的兔子也很易于使用。

作为个例，提取液可按照下述工序制造。

(a) 采取接种牛痘病毒并出痘的兔子的皮肤组织，将出痘组织捣碎，在加入水、石炭酸水、生理盐水或石炭酸加甘油水等提取溶剂后，利用过滤或离心分离得到提取液（滤液或上清）。

(b) 调整上述提取液的 pH 至酸性并加热，进行除蛋白处理。然后

将经除蛋白处理的溶液调为碱性并加热后，过滤或离心分离。

(c) 使所得滤液或上清呈酸性，吸附在活性炭、高岭土等吸附剂上。

(d) 将水等提取溶剂加入上述吸附剂，调整 pH 至碱性，洗提吸附成份，由此可得到牛痘病毒接种炎症组织提取液。然后，调整 pH 为适当中性附近，即可制成制剂用的原体。

下面更具体地说明上述各工序。

关于 (a) 工序

采取将牛痘病毒接种在家兔等兔子上而出痘的炎症皮肤组织经捣碎，添加该组织量 1~5 倍量的提取溶剂，制成乳化悬浊液。提取溶剂可使用蒸馏水、生理盐水、弱酸性~弱碱性的缓冲液等，也可适当添加甘油等稳定剂，石炭酸等杀菌/防腐剂，氯化钠、氯化钾、氯化镁等盐类等。此时，通过冻结融解、超声波、细胞膜溶解酶或表面活性剂等的处理，破坏细胞组织，可更易于提取。

关于 (b) 工序

经过滤或离心分离所得乳状提取液等，除去组织片后，进行除蛋白处理。可利用常用的众所周知的方法实施除蛋白操作，如可使用加热处理、用酸、碱、尿素、胍、丙酮等有机溶剂等的蛋白质变性剂处理、等电离点沉淀、盐析等方法。接着，使用不溶物除去的常用方法例如滤纸（纤维素、硝基纤维素等）、玻璃过滤器、硅藻土、塞氏过滤板等进行过滤、超过滤、离心分离等，除去析出的不溶蛋白质。

关于 (c) 工序

使用盐酸、硫酸、氢溴酸等酸将如上所述而得的含有效成份的提取液调整为酸性，优选 pH 为 3.5~5.5，进行对吸附剂的吸附操作。可使用的吸附剂可举出活性炭、高岭土等，将吸附剂添加到提取液中并搅拌，或使提取液通过吸附剂填充柱，可使该吸附剂吸附有效成份。在将吸附剂添加到提取液中的情况下，经过滤或离心分离等除去溶液，可得到吸附了有效成份的吸附剂。

关于 (d) 工序

为了将吸附剂中的有效成份溶出（溶离），将溶离溶剂添加到上述吸附剂中，在室温下或经适当加热，或搅拌溶离，用过滤或离心分离等通常方法除去吸附剂而可达成溶离。所用的溶离溶剂可使用碱性溶

剂，例如调整 pH 至碱性的水、甲醇、乙醇、异丙醇等，或它们的适当混合溶液，可优选 pH 调整为 9~12 的水。

这样得到的提取液（溶出液）可适当调制为作为制剂用的原体或医药品制剂优选的形态。例如调整溶液的 pH 为中性附近或适当的 pH 值，作为制剂用的原体。

实施例

下面为本提取液的制造方法的实例。

参考例 1

将牛痘病毒接种在健康的成熟家兔皮肤上，剥下出痘的皮肤，将皮肤捣碎，添加石炭酸水。然后对其加压过滤，用盐酸调整所得滤液的 pH 至 5，然后在 90~100℃ 下加热处理 30 分钟。过滤除蛋白后，用氢氧化钠调整 pH 至 9，再于 90~100℃ 下加热处理 15 分钟后过滤。用盐酸调整滤液的 pH 约为 4，添加 2% 的活性炭，搅拌 2 小时后，离心分离。将水添加到所得到的活性炭中，用氢氧化钠调整 pH 至 10，在 60℃ 下搅拌 1.5 小时后，离心分离得到上清。再次将水添加到经离心分离而沉淀的活性炭中，用氢氧化钠调整 pH 至 11，在 60℃ 下搅拌 1.5 小时后，离心分离得到上清。将两次所得上清合并，用盐酸中和，得到提取液。

参考例 2

将牛痘病毒接种在健康的成熟家兔皮肤上，使之感染，然后在无菌环境下剥下出痘的皮肤，将皮肤切碎，然后添加含石炭酸的甘油水，用匀浆器磨碎成乳状。然后过滤，用盐酸调整所得滤液至弱酸性（pH4.5~5.5）后，在 100℃ 下加热处理并过滤。用氢氧化钠将滤液调至弱碱性（pH8.5~10.0），再于 100℃ 下加热处理后过滤。用盐酸将滤液的 pH 调至约为 4.5，添加约 1.5% 的活性炭，搅拌 1~5 小时后过滤。将水添加到所得到的活性炭中，用氢氧化钠调整 pH 为 9.4~10，搅拌 3~5 小时后过滤。用盐酸中和滤液到中性附近。

参考例 3

将牛痘病毒接种在健康的成熟家兔的皮肤上，使之活化后，在无菌环境下剥下活化的皮肤，将其切碎并加水，用匀浆器磨碎成乳状物。

然后对其加压过滤，用盐酸调整所得滤液的 pH 至 5.0 后，在蒸汽流通和 100℃ 下加热处理。过滤除蛋白后，用氢氧化钠调至 pH9.1，再于 100℃ 下加热处理后过滤。用盐酸调整滤液的 pH 约为 4.1，添加 2% 的活性炭并搅拌 2 小时后过滤。再将活性炭 5.5% 添加到滤液中并搅拌 2 小时后过滤。将水添加到最初得到的活性炭中，用氢氧化钠调至 pH9.9，在 60℃ 下搅拌 1.5 小时后过滤。将水添加到最初得到的活性炭和后来得到的活性炭中，用氢氧化钠调至 pH10.9，在 60℃ 下搅拌 1.5 小时后过滤。将滤液合并，用盐酸中和滤液后，用分子量为 100 的膜的电渗析法进行脱盐处理。

KPI 活性测定法

根据文献所述方法测定受验物质对血浆类激肽释放酶物质产生的阻碍活性（KPI 活性）（《基础和临床》，第 20 卷，第 17 号，8889-8895 页，1986 年）。即，如该文献 8890 页所述，将受验溶液和经生理盐水稀释的人体正常血浆混合后，向其中添加高岭土悬浊液，使产生血浆激肽释放酶的反应开始，经过一定时间后，添加利马豆胰蛋白酶抑制剂（LBTI）等活化型血液凝固第 XII 因子的特异阻碍剂，使激肽释放酶的产生反应停止后，用显色性合成基质（S-2302、chromogenix 社制）来定量所产生的激肽释放酶。合成基质 S-2302 在激肽释放酶作用下，使显色性 p-硝基苯胺游离，所以可通过在 405nm 下的吸光度测定 p-硝基苯胺量，来测定所产生的激肽释放酶量（活性量）。通过求得未添加受验物质组（对照物）和受验物质添加组的吸光度差，可判定受验物质的 KPI 活性。

另外，可适当设定是否具有 KPI 活性的判断标准，神经妥乐平制剂以吸光度差为 0.1 以上的制剂为规格，本发明干燥物也使用该标准。

实施例 1

测定根据上述参考例 1 制造的牛痘病毒接种家兔炎症皮肤提取液的干燥固化物重量，调制 1mg/mL、pH 为 9.5 的受验提取液。称量该受验提取液 100mL，在约 40℃ 的温浸下，在减压下进行浓缩干燥。将水添加到干燥物中溶解，调成 1mg/mL 的受验溶液。将该受验溶液 0.2mL 和 0.5M 氯化钠溶液 0.2mL 混合，下面，根据上述 KPI 活性测定法的试验操作实施测定试验。表 1 表示直接浓缩干燥了受验提取液的

情况（未添加添加剂）和浓缩干燥添加甘露醇、麦芽糖醇或抗坏血酸，调制各含量为1重量%的受验提取液的情况的试验结果(n=2)的一例。另外，对照物为水（下同）。

表 1

受验溶液	吸光度		吸光度差 (KPI 活性)
	实测值	平均值	
对照物	0.361	0.361	—
	0.361		
不添加添加剂	0.352	0.363	-0.002
	0.373		
对照物	0.346	0.353	—
	0.359		
添加甘露醇	0.095	0.090	0.263
	0.084		
添加抗坏血酸	0.039	0.039	0.314
	0.038		
对照物	0.336	0.343	—
	0.350		
添加麦芽糖醇	0.044	0.043	0.300
	0.041		

作为糖醇，可以使用山梨糖醇、乳糖醇（一水合物）、帕拉金糖醇（palatinit），进行如表1同样的试验（添加量也相同），结果如表2所示。

表 2

受验溶液	吸光度		吸光度差 (KPI 活性)
	实测值	平均值	
对照物	0.368	0.369	--
	0.370		
山梨糖醇	0.207	0.223	0.146
	0.239		
对照物	0.351	0.352	--
	0.352		
添加乳糖醇	0.042	0.041	0.311
	0.040		
添加帕拉金糖醇	0.114	0.115	0.237
	0.116		

上述试验系统是通过吸光度测定因产生的激肽释放酶的酶活性而导致显色性合成基质游离出的p-硝基苯胺量的测量系统。在对照物中，也产生一定量的激肽释放酶，可测定出如表1上段所述的吸光度，当

反应系统中存在阻碍激肽释放酶产生的受验物质时，随着激肽释放酶产生的降低，测定的吸光度显示出低值。即，与对照物的吸光度差大的一方显示出受验物质的 KPI 活性高。如表 1 所示，不添加甘露醇等添加剂而浓缩干燥的受验溶液的吸光度与对照物相比无变化，所以被认为毫无 KPI 活性。相对于此，如表 1 和表 2 所示，添加甘露醇、麦芽糖醇、山梨糖醇、乳糖醇、帕拉金糖醇或抗坏血酸而浓缩干燥的受验溶液却显示出：测定出明显的 KPI 活性，所以通过添加含有 1 个以上至少六单糖作为构成糖的糖类的糖醇或抗坏血酸可制造具有 KPI 活性的提取液的干燥物。

可是添加磷酸氢钙，结晶纤维素和玉米淀粉等赋形剂时（各添加 1 重量%），如表 3 所示未检出其 KPI 活性。

表 3

受验溶液	吸光度		吸光度差 (KPI 活性)
	实测值	平均值	
对照物	0.330	0.323	—
	0.315		
添加磷酸氢钙	0.283	0.289	0.034
	0.294		
对照物	0.322	0.325	—
	0.327		
添加结晶纤维素	0.273	0.277	0.048
	0.280		
对照物	0.330	0.324	—
	0.317		
添加玉米淀粉	0.280	0.303	0.021
	0.326		

配方例 1

将每片片剂中含有接种牛痘病毒的家兔的炎症皮肤提取液的干燥物 5mg、D-甘露醇 80mg、磷酸氢钙 20mg、低取代羟丙基纤维素 42mg、羟丙基纤维素 2mg 的成分练和后，造粒干燥。再添加硬脂酸镁（每片含 1mg）于该干燥颗粒，经混合，用压片机压缩成型即可制成片剂。将涂敷液（羟丙基纤维素 40g、10g 的聚乙二醇 6000、氧化钛 3g、滑石 5g、色淀染料 0.5g、净水 941.5g 的混合物）喷涂在该胚片上，制造薄膜涂布片剂。上述干燥颗粒及片剂经测定都具有 KPI 活性。

此外，本发明干燥物可经适当加工成散剂、颗粒、胶囊等口服固

体制剂。

产业上的可利用性

本发明提供一种接种了牛痘病毒的兔的炎症皮肤提取液的具有阻碍类激肽释放酶物质产生活性的干燥物，该干燥物可制成片剂等固体制剂。具有 KPI 活性的提取液的干燥物的制造方法，在制造将提取液作为有效成份的口服固体制剂中从根本上来说是最为重要的。本发明是可提供将提取液作为有效成份且具有 KPI 活性的口服固体制剂的划时代发明，另一方面，本发明是在干燥固化提取液之前和规定条件下添加糖醇或抗坏血酸并混合，再将其干燥的简便操作，便于实施。且因无需添加特殊添加剂、在经济面上也为极有用的方法。