

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7166929号
(P7166929)

(45)発行日 令和4年11月8日(2022.11.8)

(24)登録日 令和4年10月28日(2022.10.28)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18

請求項の数 19 (全28頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2018-554375(P2018-554375)	(73)特許権者	516089784 チア タイ ティエンチン ファーマシュー ティカル グループ カンパニー リミ テッド Chia Tai Tianqing P harmaceutical Group Co., Ltd. 中華人民共和国 222062 江蘇省連雲 港市郁州南路 369号 No. 369 Yuzhou South Rd., Lianyungang, Ji angsu 222062 China 110001508弁理士法人 津国 グウ, ホンメイ 中華人民共和国、ジャンスー 2220
(86)(22)出願日	平成29年4月14日(2017.4.14)		
(65)公表番号	特表2019-511556(P2019-511556 A)		
(43)公表日	平成31年4月25日(2019.4.25)		
(86)国際出願番号	PCT/CN2017/080583		
(87)国際公開番号	WO2017/177966		
(87)国際公開日	平成29年10月19日(2017.10.19)		
審査請求日	令和2年4月3日(2020.4.3)		
(31)優先権主張番号	201610237175.3	(74)代理人	
(32)優先日	平成28年4月15日(2016.4.15)	(72)発明者	
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		

(54)【発明の名称】 イソグリチルリチン酸またはその塩の吸入製剤および呼吸器疾患を治療する薬物の製造におけるそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

有効成分がイソグリチルリチン酸マグネシウムであることを特徴とする、去痰のための、吸入製剤。

【請求項2】

微粉化されたイソグリチルリチン酸マグネシウムと、1種または複数種の薬学的に許容される担体とを含むドライパウダー式吸入剤であり、前記イソグリチルリチン酸マグネシウムの粒径は、0.5～10 μmであることを特徴とする請求項1に記載の吸入製剤。

【請求項3】

前記イソグリチルリチン酸マグネシウムの粒径は、0.5～5 μmであることを特徴とする請求項2に記載の吸入製剤。

【請求項4】

前記薬学的に許容される担体は、研磨乳糖、篩い分け乳糖または篩い分け乳糖と細粒乳糖の混合物であり、研磨乳糖の粒径分布範囲は、1～350 μmにあり、篩い分け乳糖の粒径分布範囲は、1～200 μmにあり、細粒乳糖の粒径分布範囲は、1～60 μmにあることを特徴とする請求項2または3に記載の吸入製剤。

【請求項5】

前記研磨乳糖はX₅₀ < 30～110 μmの粒度分布を有し、前記篩い分け乳糖はX₅₀ < 35～115 μmの粒度分布を有し、前記細粒乳糖はX₉₀ < 45 μmの粒度分布を有することを特徴とする請求項4に記載の吸入製剤。

【請求項 6】

微粉化されたイソグリチルリチン酸マグネシウムと担体とを混合してカプセルまたはプリスター パックに充填することを特徴とする請求項 4 または 5 に記載の吸入製剤。

【請求項 7】

1 カプセルまたはプリスター パックあたり、微粉化されたイソグリチルリチン酸マグネシウム 1 ~ 50 mg と、乳糖 0 ~ 50 mg とを含むことを特徴とする請求項 6 に記載の吸入製剤。

【請求項 8】

1 カプセルまたはプリスター パックあたり、微粉化されたイソグリチルリチン酸マグネシウム 1 ~ 30 mg と、乳糖 1 ~ 40 mg とを含むことを特徴とする請求項 7 に記載の吸入製剤。

10

【請求項 9】

前記ドライパウダー式吸入剤は、1 種または複数種の薬学的に許容される添加剤をさらに含み、前記添加剤は、界面活性剤、潤滑剤、及び矯味剤から選ばれる 1 種または複数種であることを特徴とする請求項 2 ~ 請求項 8 のいずれか一項に記載の吸入製剤。

【請求項 10】

前記界面活性剤はリン脂質であり、および / または前記潤滑剤はステアリン酸マグネシウムであることを特徴とする請求項 9 に記載の吸入製剤。

【請求項 11】

イソグリチルリチン酸マグネシウムと、等張剤と、pH 調節剤と、注射用水とを含み、pH が 6.0 ~ 8.0 であるネプライザ用液体製剤であり、前記ネプライザは、連続式ネプライザまたは定量式ネプライザであることを特徴とする請求項 1 に記載の吸入製剤。

20

【請求項 12】

前記イソグリチルリチン酸マグネシウムの含有量は、0.1 ~ 5 mg / mL であることを特徴とする請求項 11 に記載の吸入製剤。

【請求項 13】

前記イソグリチルリチン酸マグネシウムの含有量は、0.1 ~ 2.5 mg / mL であることを特徴とする請求項 12 に記載の吸入製剤。

【請求項 14】

前記等張剤は、グルコース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、またはマンニトールから選ばれる 1 種または複数種の組合せであることを特徴とする請求項 11 に記載の吸入製剤。

30

【請求項 15】

前記 pH 調節剤は、水酸化ナトリウム、アンモニア水、塩酸、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、希硫酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酒石酸、酢酸ナトリウム、またはリン酸水素二ナトリウムから選ばれる 1 種または複数種の組合せであることを特徴とする請求項 11 に記載の吸入製剤。

【請求項 16】

前記 pH は、6.5 ~ 7.0 であることを特徴とする請求項 11 に記載の吸入製剤。

【請求項 17】

1 mL、2 mL または 5 mL の仕様の包装により単回投与量で提供されることを特徴とする請求項 11 に記載の吸入製剤。

40

【請求項 18】

2 mL の仕様の包装により単回投与量で提供されることを特徴とする請求項 17 に記載の吸入製剤。

【請求項 19】

去痰のための吸入用薬の製造におけるイソグリチルリチン酸マグネシウムの使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

「関連出願の相互参照」

50

本出願は、2016年4月15日に出願された中国特許出願第201610237175.3号の優先権を主張し、当該出願のすべての内容を参照によりここに援用する。

【0002】

本願発明は、医薬分野に属し、イソグリチルリチン酸またはその塩の吸入製剤に関する。詳しく言えば、イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤および呼吸器疾患を治療する薬物の製造におけるその使用に関する。

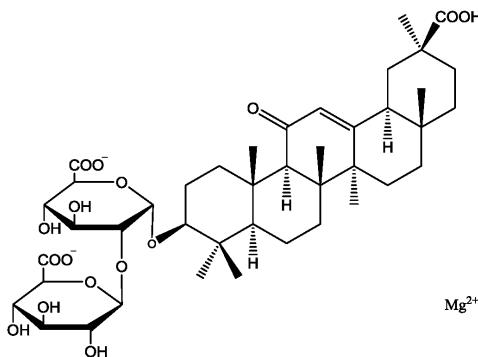
【背景技術】

【0003】

カンゾウ（甘草、Glycyrrhiza）は、よく利用されている薬用植物であり、その主な有効成分はグリチルリチン酸類、すなわち18-配置のグリチルリチン酸と18-配置のグリチルリチン酸（イソグリチルリチン酸とも呼ばれる）である。中国特許ZL02111693.8には、イソグリチルリチン酸マグネシウム（式Iに示す構造を有し、分子量は845である）という新規な化合物が開示されていた。当該化合物に対して多くの薬理学的および生化学的実験を行ったところ、種々の肝毒性薬による肝損傷動物モデル（例えば、D-ガラクトサミン誘発ラット急性肝不全、四塩化炭素誘発ラット慢性肝不全、四塩化炭素誘発ラット肝硬変およびGal/ICA誘発クロマウス免疫性肝不全）で、動物の血清トランスアミナーゼ增加抑制、肝細胞の変性、壞死と炎症細胞浸潤の軽減、および肝細胞の再生促進などの役割が確実に認められていた。イソグリチルリチン酸マグネシウムの肝損傷軽減効果は、天然のグリチルリチン酸よりも顕著に優れている。

【0004】

【化1】



【0005】

カンゾウは、幅広い薬理学的效果を有する。例えば、中国伝統医学では、カンゾウとの抽出物が心機能強化、去痰、鎮咳、喘息緩和、肺保護および広域抗菌、抗ウイルスなど多くの効能を有するとされている。その有効成分の薬力学および新規剤形に関する研究は、多くの注目を集めしており、ますます高度化になってきている。

【0006】

例えば、中国特許ZL200410041923.8には、イソグリチルリチン酸マグネシウムのゲル製剤および乾癬、慢性湿疹皮膚炎、接触皮膚炎とその他のアレルギー性皮膚疾患を治療する薬物の製造におけるその使用が開示されていた。中国特許ZL200510106108.Xには、イソグリチルリチン酸マグネシウムの静脈内投与製剤および肝疾患を治療する薬物の製造におけるその使用が開示されていた。中国特許ZL200510106110.7には、イソグリチルリチン酸マグネシウムの経口製剤および肝疾患、湿疹、皮膚炎、乾癬と蕁麻疹を治療する薬物の製造におけるその使用が開示されていた。中国特許ZL200510106110.7には、イソグリチルリチン酸マグネシウムの外用製剤および乾癬、慢性湿疹皮膚炎、接触皮膚炎とその他のアレルギー性皮膚疾患を治療する薬物におけるその使用が開示されていた。中国特許ZL200610098077.2には、イソグリチルリチン酸マグネシウムの凍結乾燥粉末注射剤およびその製造方法が開示されていた。

10

20

30

40

50

【0007】

ウイルス性肝炎は、各種の肝炎ウイルスが誘発した肝病変を主な特徴とする感染症の一つである。その臨床症状には、主に食欲不振、嘔気、上腹部不快感、肝部痛覚、倦怠感などがある。一部の患者には黄疸性発熱や肝機能障害を伴う肝臓拡大が認められている。ウイルス性肝炎が半年以上続く場合は、慢性ウイルス性肝炎と診断される。イソグリチルリチン酸マグネシウムは、臨床上慢性ウイルス性肝炎が適応症で、肝機能障害を改善可能であるものの、静脈内投与を受ける患者は、コンプライアンスが悪いという問題があった。これを受け、米国と欧州の学者らは1980年代に逐次療法という新たな治療方法を提案した。これはすなわち、薬物で疾患を治療する場合、初期に非経口投与（例えば静脈注射）を2～3日施行し、臨床症状がほぼ安定し症状の改善があると、経口薬物治療に切り替えるという方法である。静脈内点滴投与は、経口投与を受けられない患者を適時に治療できるが、これに伴う輸液反応、血管刺激や静脈炎などの有害事象は避けられず、患者に苦痛をもたらしていた。逐次療法は、静脈内投与の期間を短縮し、輸液に関連する有害事象の発生を軽減し、患者の入院時間を大幅に短縮し、患者自身と医療機関の費用支出を減少できるので、経済性が図られるとともに、患者の入院による関連労働資源の減少などの状況を緩和している。現在、臨床上推奨されている慢性肝炎の逐次療法は種類が比較的少なく、そのうち多く利用されているのは、イソグリチルリチン酸マグネシウムの静脈内点滴投与にグリチルリチン酸二アンモニウムカプセルの経口投与という方法である。一方、肝細胞は肝炎ウイルスの唯一の宿主細胞ではないため、グリチルリチン酸二アンモニウム製剤でウイルス性肝炎を治療する場合、バイオアベイラビリティが低いという問題があり、所望の治療効果を達成するためには投与量を追加する必要がある。それはまた、薬物が有害事象を誘発するリスクを上昇させるという問題をもたらした。したがって、より優れたイソグリチルリチン酸マグネシウムの薬物製剤を開発し、バイオアベイラビリティの高い慢性ウイルス性肝炎の逐次療法を提供する必要がある。

10

20

30

40

【0008】

吸入製剤とは、特定の装置を用いて薬物をミスト状の形態で気道および/または肺に送達して局所的または全身的において効能を発揮させるための製剤のことをいう。薬物自体の性質も、その吸収過程に大きな影響を与えている。微粒の投与量は吸入製剤の有効性を評価するための一つの重要なパラメータであり、粉末粒子の空気動力学径を制御し、その表面特性を変え、担体の種類とサイズを調整するなどは、微粒の投与量と肺沈着率を高め、さらにはバイオアベイラビリティを高めることができる。乾燥粉末吸入剤を使用する場合に、薬物粒子の吸湿性が高いと、薬物の製造と保管過程に薬物粒子の凝集、粒径増加と層化が起こりやすく、薬物粒子の肺沈着量、さらに薬効に影響を与える可能性は極めて高い。呼吸器系（例えば、気道分泌物または肺胞液）に適切な溶解度を有する薬物は効果的に吸収される。肺における薬物の吸収は受動拡散であるため、薬物分子の脂溶性はその拡散において重要な役割を果たしている。脂溶性薬物は大半、肺胞上皮細胞の脂質二重層膜を介して拡散または吸収されるため、油/水分配係数の高い薬物であるほど速く吸収される。また、薬物の肺への吸収効果はその分子量にも関係しており、小分子薬物は大半、肺胞上皮細胞上の膜孔から吸収されるため、一般的に分子量の小さい薬物であるほど速く吸収される。イソグリチルリチン酸マグネシウムを吸入製剤として製造し、疾患の治療に用いる例はまだ報告されておらず、これはイソグリチルリチン酸マグネシウムの分子量が中程度であり、吸入製剤として製造する際に大きな困難があるためと考えられる。

【0009】

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease、以下COPD）は、呼吸器系に頻発する疾患であり、部分的な非可逆性と持続的な気流閉塞を特徴としている。気流閉塞の進行に伴い、有害な粒子またはガスに起因する気道と肺の慢性炎症応答が強まり、急性増悪と合併症が発生し、患者における疾患全体の重篤度に影響を与える。関連記事によれば、COPDは、発症率と死亡率が近年増加する傾向にあり、現在では世界的に4番目の疾患による死因となっている。人々の健康に深刻な影響を与えるだけでなく、社会的および経済的に大きな負担をもたらすため、公

50

衆衛生分野では大きな課題として取り扱われている。COPDの症状は、安定期と急性増悪期に分かれている。安定期COPDの場合に、その治療方法は薬物治療と非薬物治療を含む。薬物治療には、主に気管支拡張薬、グルココルチコイド、去痰薬（粘液溶解薬）、抗酸化剤、免疫調節剤、ワクチンなどの投与があり、そのうちグルココルチコイドの長期間規則吸入は、重症COPD（II期）と最重症（IV期）患者（FEV1 < 50%予測値）に適用する。当該治療により急性増悪の発生頻度を低減し、生活の質を改善することが可能である。非薬物治療は、症状の緩和、健康状態の改善、免疫力の向上、疾患の進行防止、急性発作の回数低減、死亡率の低減、活動時の耐久力向上と生活の質の改善などを図るために行われる関連宣伝と健康管理、職場環境または周囲環境の汚染抑制、酸素療法、リハビリテーション療法と外科的治療などを含む。しかしながら、関連研究によると従来の治療方法は、COPD患者の長期的な肺機能低下を緩和できず、特に安定期の進行的な肺機能低下に対する効果的な予防と治療方法はまだ見つかなかった。また、グルココルチコイドおよび2受容体アゴニストを長期間投与すると、いくつかの有害事象は避けられず、そのためより優れたCOPDを治療する薬物と製剤を開発する必要がある。

【0010】

咳、喀痰と喘息は、呼吸器系に最もよくみられる3つの症状であり、この3つの症状は常に併発し、互いに強化し合う性質があり、患者に苦痛をもたらすだけでなく、命が脅されることさえある。去痰薬は、痰液を薄めて粘度を低減することでその排出を促すとともに、呼吸器粘膜の粘液纖毛の運動を促進して痰の移転機能を改善し、呼吸器粘膜への刺激を緩和することにより、間接的に鎮咳と喘息緩和の効果を果たし、二次感染の抑制に寄与する薬物である。

【0011】

喀痰、喘息、COPDなどよくみられる呼吸器疾患の治療分野では、噴霧吸入療法が幅広く利用されている。これに伴い吸入製剤の大きな需要は見込まれるが、去痰薬物およびCOPDを治療する薬物の製造におけるグリシルリジン酸類吸入製剤の使用に関しては、報告されていないのが現状である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本願発明の一態様は、イソグリチルリチン酸またはその塩の吸入製剤を提供する。

【0013】

本態様に係る発明の一つの実施形態では、前記塩は、マグネシウム塩、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、または各種のアミノ酸塩であり、マグネシウム塩、アンモニウム塩、カリウム塩、またはナトリウム塩であることが好ましく、マグネシウム塩であることがより好ましい。

【0014】

本態様に係る発明の一つの実施形態では、前記吸入製剤は、エアゾール式吸入剤、ドライパウダー式吸入剤、ネブライザ用液体製剤、または蒸気に変換可能な製剤から選ばれ、ドライパウダー式吸入剤またはネブライザ用液体製剤から選ばれることが好ましい。

【0015】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記吸入製剤は、微粉化されたイソグリチルリチン酸マグネシウムと、1種または複数種の薬学的に許容される担体とを含むドライパウダー式吸入剤であり、前記微粉化されたイソグリチルリチン酸マグネシウムの粒径は、0.5～10μmであり、0.5～5μmであることが好ましい。

【0016】

本明細書に記載された「イソグリチルリチン酸マグネシウムの粒径は、0.5～10μmである」とは、イソグリチルリチン酸マグネシウムの原薬の粒径は、ほぼすべて0.5～10μmの範囲にあり、さらにいえばイソグリチルリチン酸マグネシウムの粒径分布は、X₁₀ 0.5μm、かつX₈₀ 10μmに限定されることをいう。本明細書に記載された「X₁₀」とは、粒径分布が10%である粒径、すなわち当該粒径より小さい粒子の

10

20

30

40

50

体積含有量が粒子全体の 10 % を占めることをいい、「 X_{50} 」とは、粒径分布が 50 % である粒径、すなわち当該粒径より小さい粒子の体積含有量が粒子全体の 50 % を占めることをいい、「 X_{80} 」とは、粒径分布が 80 % である粒径、すなわち当該粒径より小さい粒子の体積含有量が粒子全体の 80 % を占めることをいい、「 X_{90} 」とは、粒径分布が 90 % である粒径、すなわち当該粒径より小さい粒子の体積含有量が粒子全体の 90 % を占めることをいう。

【0017】

本明細書に記載された「薬学的に許容される担体」は、乳糖、マンニトール、トレハロース、またはグリシンから選ばれ、乳糖であることが好ましく、研磨乳糖、篩い分け乳糖、または篩い分け乳糖と細粒乳糖の混合物であることがより好ましい。研磨乳糖の粒径分布範囲は、1 ~ 350 μm にあり、ただし $X_{50} < 30 ~ 110 \mu\text{m}$ の粒度分布を有することが好ましく、篩い分け乳糖の粒径分布範囲は、1 ~ 200 μm にあり、ただし $X_{50} < 35 ~ 115 \mu\text{m}$ の粒度分布を有することが好ましく、細粒乳糖の粒径分布範囲は、1 ~ 60 μm にあり、ただし $X_{90} < 45 \mu\text{m}$ の粒度分布を有することが好ましい。

10

【0018】

本明細書に記載された「研磨乳糖」とは、機械研磨により得られる様々な細かさを有しており、かつ異なる等級では粒度分布が異なる乳糖のことをいう。具体的には、粒径分布範囲が 1 ~ 350 μm にあり、 $X_{50} < 30 ~ 110 \mu\text{m}$ の粒度分布を有する乳糖である。本明細書に記載された「篩い分け乳糖」とは、篩い分けにより得られる比較的狭い粒度分布を有する乳糖のことをいう。具体的には、粒径分布範囲が 1 ~ 200 μm にあり、 $X_{50} < 35 ~ 115 \mu\text{m}$ の粒度分布を有する乳糖である。本明細書に記載された「細粒乳糖」は、粒度分布の比較的狭い細粒研磨乳糖と、微粉化された細粒乳糖とを含む。具体的には、粒径分布範囲が 1 ~ 60 μm にあり、 $X_{90} < 45 \mu\text{m}$ の粒度分布を有する乳糖である。

20

【0019】

本態様に係る発明の一つの実施形態では、前記微粉化されたイソグリチルリチン酸マグネシウムと担体を混合してカプセルまたはブリスター・パックに充填する。さらなる実施形態では、1カプセルまたはブリスター・パックあたり、微粉化されたイソグリチルリチン酸マグネシウム 1 ~ 50 mg と、乳糖 0 ~ 50 mg とを含み、微粉化されたイソグリチルリチン酸マグネシウム 1 ~ 30 mg と、乳糖 1 ~ 40 mg とを含むことが好ましい。

30

【0020】

本態様に係る発明のもう一つの好ましい実施形態では、前記ドライパウダー式吸入剤は、1種または複数種の薬学的に許容される添加剤をさらに含む。

【0021】

本明細書に記載された「薬学的に許容される添加剤」は、界面活性剤、潤滑剤、矫味剤のうち 1種または複数種を含む。

【0022】

本態様に係る発明のいくつかの実施形態では、前記薬学的に許容される添加剤は、界面活性剤であり、例えば、リン脂質、ポロキサマー (Poloxamer) が挙げられる。

【0023】

本態様に係る発明のいくつかの実施形態では、前記薬学的に許容される添加剤は、潤滑剤であり、例えば、ステアリン酸マグネシウム、微粉化されたシリカゲル、タルク粉が挙げられる。

40

【0024】

本態様に係る発明のいくつかの実施形態では、前記薬学的に許容される添加剤が天然芳香剤と、人工合成されたフレグランスとからなる矫味剤である。前記天然芳香剤は、例えば、ハッカ油、オレンジ油、シナモン油、スペアミント油、ミントウォーター、オレンジピールの濃縮エタノール複合溶液が挙げられる。前記人工合成されたフレグランスは、例えば、バナナフレーバー、パイナップルフレーバー、オレンジフレーバーが挙げられる。

【0025】

50

本態様に係る発明のもう一つの好ましい実施形態では、前記吸入製剤は、ネイソグリチルリチン酸マグネシウムと、等張剤と、pH調節剤と、注射用水とを含み、pHが6.0～8.0であるプライザ用液体製剤であり、前記ネプライザは、連続式ネプライザまたは定量式ネプライザである。

【0026】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記イソグリチルリチン酸マグネシウムの含有量は、0.1～5mg/mLであり、0.1～2.5mg/mLであることが好ましい。いくつかの実施形態では、イソグリチルリチン酸マグネシウムの含有量は、0.1～0.5mg/mLであり、またいくつかの実施形態では、同含有量は、0.5～2.5mg/mLである。

10

【0027】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記等張剤は、グルコース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールのうち1種または複数種の組合せから選ばれ、塩化ナトリウムであることが好ましい。

【0028】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記pH調節剤は、水酸化ナトリウム、アンモニア水、塩酸、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、希硫酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酒石酸、酢酸ナトリウム、またはリン酸水素二ナトリウムから選ばれる1種または複数種の組合せであり、アンモニア水または水酸化ナトリウムであることが好ましい。

20

【0029】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記pHは、6.5～7.0である。

【0030】

なお、1mL、2mLまたは5mLの仕様の包装により単回投与量で提供されるネプライザ用液体製剤であることが好ましく、そのうち2mLであることが好ましい。

【0031】

本態様に係る発明のいくつかの実施形態では、前記吸入製剤は、10mL、20mLまたは30mLの仕様の包装により反復投与量で提供されるネプライザ用液体製剤である。

【0032】

本態様に係る発明のいくつかの実施形態では、前記ネプライザ用液体製剤は、天然芳香剤と、人工合成されたフレグランスとからなる香味剤を含む。前記天然芳香剤は、例えば、ハッカ油、オレンジ油、シナモン油、スペアミント油、ミントウォーター、オレンジピールの濃縮エタノール複合溶液が挙げられる。前記人工合成されたフレグランスは、例えば、バナナフレーバー、パイナップルフレーバー、オレンジフレーバーが挙げられる。

30

【0033】

本願発明のもう一つの態様は、イソグリチルリチン酸またはその塩の吸入製剤の投与形態を提供する。前記投与形態は、前記吸入製剤を被験者に投与する頻度を含む。前記頻度は、1日3回、1日2回、1日1回、または2日1回から選ばれ、1日2回であることが好ましい。

【0034】

本願発明のさらにもう一つの態様は、慢性ウイルス性肝炎を治療する薬物の製造におけるイソグリチルリチン酸またはその塩の吸入製剤の使用を提供する。前記イソグリチルリチン酸またはその塩は、イソグリチルリチン酸マグネシウムであることが好ましい。

40

【0035】

本願発明のまたさらにもう一つの態様は、逐次療法で慢性ウイルス性肝炎を治療する薬物の製造におけるイソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤の使用を提供する。前記逐次療法では、イソグリチルリチン酸マグネシウム注射液とイソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤を用いる。

【0036】

本願発明のまたさらにもう一つの態様は、イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤

50

と、イソグリチルリチン酸マグネシウム注射液とを含む配合を提供する。

【0037】

本願発明のまたさらにもう一つの態様は、慢性ウイルス性肝炎を治療する方法を提供する。前記方法は、慢性ウイルス性肝炎患者に治療有効量のイソグリチルリチン酸またはその塩の吸入製剤を投与することを含む。いくつかの実施例では、前記吸入製剤は、エアゾール式吸入剤、ドライパウダー式吸入剤、ネブライザ用液体製剤、または蒸気に変換可能な製剤から選ばれ、ドライパウダー式吸入剤またはネブライザ用液体製剤から選ばれることが好ましい。

【0038】

本願発明のまたさらにもう一つの態様は、1つまたは複数の単回投与量で包装されるイソグリチルリチン酸またはその塩を含む吸入製剤と、投与用具と、取扱説明書と、適切なパッケージとを含むキットを提供する。いくつかの実施例では、前記吸入製剤は、エアゾール式吸入剤、ドライパウダー式吸入剤、ネブライザ用液体製剤、または蒸気に変換可能な製剤から選ばれ、ドライパウダー式吸入剤またはネブライザ用液体製剤から選ばれることが好ましい。いくつかの実施例では、ネブライザ用液体製剤の投与用具は、ネブライザであり、前記ネブライザは、連続式ネブライザまたは定量式ネブライザである。いくつかの実施例では、前記取扱説明書には慢性ウイルス性肝炎を治療する方法が記載され、そのうち慢性ウイルス性肝炎患者に治療有効量のイソグリチルリチン酸またはその塩の吸入製剤を投与することを含む。

10

【0039】

本願発明のまたさらにもう一つの態様は、COPDを治療する薬物の製造におけるイソグリチルリチン酸またはその塩の吸入製剤の使用を提供する。前記イソグリチルリチン酸またはその塩は、イソグリチルリチン酸マグネシウムであることが好ましい。

20

【0040】

本態様に係る発明の一つの実施形態では、前記吸入製剤は、エアゾール式吸入剤、ドライパウダー式吸入剤、ネブライザ用液体製剤、または蒸気に変換可能な製剤から選ばれ、ドライパウダー式吸入剤またはネブライザ用液体製剤から選ばれることが好ましく、ネブライザ用液体製剤であることが最も好ましい。

【0041】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記吸入製剤は、イソグリチルリチン酸マグネシウムと、等張剤と、pH調節剤と、注射用水とを含み、pHが6.0~8.0であるネブライザ用液体製剤であり、前記ネブライザは、連続式ネブライザまたは定量式ネブライザである。

30

【0042】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記イソグリチルリチン酸マグネシウムの含有量は、0.1~5mg/mLであり、0.1~2.5mg/mLであることが好ましい。いくつかの実施形態では、イソグリチルリチン酸マグネシウムの含有量は、0.1~0.5mg/mLであり、またいくつかの実施形態では、同含有量は、0.5~2.5mg/mLである。

【0043】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記等張剤は、グルコース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールのうち1種または複数種の組合せから選ばれ、塩化ナトリウムであることが好ましい。

40

【0044】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記pH調節剤は、水酸化ナトリウム、アンモニア水、塩酸、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、希硫酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酒石酸、酢酸ナトリウム、またはリン酸水素二ナトリウムから選ばれる1種または複数種の組合せであり、アンモニア水または水酸化ナトリウムであることが好ましい。

【0045】

50

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記pHは、6.5～7.0である。

【0046】

なお、1mL、2mLまたは5mLの仕様の包装により単回投与量で提供されるネブライザ用液体製剤であることが好ましく、そのうち2mLであることが好ましい。

【0047】

本態様に係る発明のいくつかの実施形態では、前記吸入製剤は、10mL、20mLまたは30mLの仕様の包装により反復投与量で提供されるネブライザ用液体製剤である。

【0048】

本態様に係る発明のいくつかの実施形態では、前記ネブライザ用液体製剤が天然芳香剤と、人工合成されたフレグランスとからなる矯味剤を含む。前記天然芳香剤は、例えば、ハッカ油、オレンジ油、シナモン油、スペアミント油、ミントウォーター、オレンジピールの濃縮エタノール複合溶液が挙げられる。前記人工合成されたフレグランスは、例えば、バナナフレーバー、パイナップルフレーバー、オレンジフレーバーが挙げられる。

10

【0049】

本態様に係る発明の一つの実施形態では、前記吸入製剤を被験者に投与する投与頻度は、1日3回、1日2回、1日1回、または2日1回から選ばれ、1日2回であることが好ましい。

【0050】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、タバコ煙の吸入誘発ラットCOPD動物モデルを用い、イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤の気管投与と霧化投与の2種の投与経路を用いてイソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤の薬理学的作用を評価する。

20

【0051】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、リポ多糖(LPS)誘発マウスCOPD動物モデルを用い、イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤の1日1回および1日2回の霧化投与という投与経路を用いて投与量を低、中、高の3段階(0.5、1.5と5mg/mL)に分けてイソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤の薬理学的作用を評価する。

【0052】

本願発明のまたさらにもう一つの態様は、COPDを治療する方法を提供する。前記方法は、COPD患者に治療有効量のイソグリチルリチン酸またはその塩の吸入製剤を投与することを含む。いくつかの実施例では、前記吸入製剤は、エアゾール式吸入剤、ドライパウダー式吸入剤、ネブライザ用液体製剤、または蒸気に変換可能な製剤から選ばれ、ドライパウダー式吸入剤またはネブライザ用液体製剤から選ばれることが好ましく、ネブライザ用液体製剤であることが最も好ましい。いくつかの実施形態では、前記吸入製剤を被験者に投与する投与頻度は、1日3回、1日2回、1日1回、または2日1回から選ばれ、1日2回であることが好ましい。

30

【0053】

本願発明のまたさらにもう一つの態様は、1つまたは複数の単回投与量で包装されるイソグリチルリチン酸またはその塩を含む吸入製剤と、投与用具と、取扱説明書と、適切なパッケージとを含むキットを提供する。いくつかの実施例では、前記吸入製剤は、エアゾール式吸入剤、ドライパウダー式吸入剤、ネブライザ用液体製剤、または蒸気に変換可能な製剤から選ばれ、ドライパウダー式吸入剤またはネブライザ用液体製剤から選ばれることが好ましく、ネブライザ用液体製剤であることが最も好ましい。いくつかの実施例では、ネブライザ用液体製剤の投与用具は、ネブライザであり、前記ネブライザは、連続式ネブライザまたは定量式ネブライザである。いくつかの実施例では、前記取扱説明書にはCOPDを治療する方法が記載され、そのうちCOPD患者に治療有効量のイソグリチルリチン酸またはその塩の吸入製剤を提供することを含む。

40

【0054】

本願発明のまたさらにもう一つの態様は、去痰薬物の製造におけるイソグリチルリチン

50

酸またはその塩の吸入製剤の使用を提供する。前記去痰薬物とは、痰液を薄めて粘度を低減することでその排出を促す薬物のことをいう。当該去痰薬物に含まれるイソグリチルリチン酸またはその塩は、イソグリチルリチン酸マグネシウムであることが好ましい。

【0055】

本態様に係る発明の一つの実施形態では、前記吸入製剤は、エアゾール式吸入剤、ドライパウダー式吸入剤、ネブライザ用液体製剤、または蒸気に変換可能な製剤から選ばれ、ドライパウダー式吸入剤またはネブライザ用液体製剤から選ばれることが好ましく、ネブライザ用液体製剤であることが最も好ましい。

【0056】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記吸入製剤は、イソグリチルリチン酸マグネシウムと、等張剤と、pH調節剤と、注射用水とを含み、pHが6.0～8.0であるネブライザ用液体製剤であり、前記ネブライザは、連続式ネブライザまたは定量式ネブライザである。

10

【0057】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記イソグリチルリチン酸マグネシウムの含有量は、0.1～5mg/mLであり、0.2～2.5mg/mLであることが好ましい。いくつかの実施形態では、イソグリチルリチン酸マグネシウムの含有量は、0.2～0.5mg/mLであり、またいくつかの実施形態では、同含有量は、0.5～2.5mg/mLである。

【0058】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記等張剤は、グルコース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールのうち1種または複数種の組合せから選ばれ、塩化ナトリウムであることが好ましい。

20

【0059】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記pH調節剤は、水酸化ナトリウム、アンモニア水、塩酸、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、希硫酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酒石酸、酢酸ナトリウム、またはリン酸水素二ナトリウムから選ばれる1種または複数種の組合せであり、アンモニア水または水酸化ナトリウムであることが好ましい。

【0060】

30

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、前記pHは、6.5～7.0である。

【0061】

なお、1mL、2mLまたは5mLの仕様の包装により単回投与量で提供されるネブライザ用液体製剤であることが好ましく、そのうち2mLであることが好ましい。

【0062】

本態様に係る発明のいくつかの実施形態では、前記吸入製剤は、10mL、20mLまたは30mLの仕様の包装により反復投与量で提供されるネブライザ用液体製剤である。

【0063】

本態様に係る発明のいくつかの実施形態では、前記ネブライザ用液体製剤は、天然芳香剤と、人工合成されたフレグランスとからなる矯味剤を含む。前記天然芳香剤は、例えば、ハッカ油、オレンジ油、シナモン油、スペアミント油、ミントウォーター、オレンジピールの濃縮エタノール複合溶液が挙げられる。前記人工合成されたフレグランスは、例えば、バナナフレーバー、パイナップルフレーバー、オレンジフレーバーが挙げられる。

40

【0064】

本態様に係る発明の一つの好ましい実施形態では、マウスフェノールレッド排泄実験法を用いて、イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤がマウスの気管分泌に与える影響を評価する。

【0065】

本願発明のまたさらにもう一つの態様は、去痰方法を提供する。前記方法は、痰分泌異常または痰排出機能不良の患者に治療有効量のイソグリチルリチン酸またはその塩の吸入

50

製剤を投与することを含む。いくつかの実施例では、前記吸入製剤は、エアゾール式吸入剤、ドライパウダー式吸入剤、ネブライザ用液体製剤、または蒸気に変換可能な製剤から選ばれ、ドライパウダー式吸入剤またはネブライザ用液体製剤から選ばれることが好ましく、ネブライザ用液体製剤であることが最も好ましい。

【0066】

本願発明のまたさらにもう一つの態様は、1つまたは複数の単回投与量で包装されるイソグリチルリチン酸またはその塩を含む吸入製剤と、投与用具と、取扱説明書と、適切なパッケージとを含むキットを提供する。いくつかの実施例では、前記吸入製剤は、エアゾール式吸入剤、ドライパウダー式吸入剤、ネブライザ用液体製剤、または蒸気に変換可能な製剤から選ばれ、ドライパウダー式吸入剤またはネブライザ用液体製剤から選ばれることが好ましく、ネブライザ用液体製剤であることが最も好ましい。いくつかの実施例では、ネブライザ用液体製剤の投与用具は、ネブライザであり、前記ネブライザは、連続式ネブライザまたは定量式ネブライザである。いくつかの実施例では、前記取扱説明書には去痰方法が記載され、そのうち痰分泌異常または痰排出機能不良の患者に治療有効量のイソグリチルリチン酸またはその塩の吸入製剤を投与することを含む。

【0067】

本明細書に記載された「イソグリチルリチン酸」という用語の化学名は、(18, 20) - 20 - カルボキシル - 11 - オキソ - 30 - ノルオレアナ - 12 - エン - 3 - イル - 2 - O - - D - グルコピラヌロノシル - - D - グルコピラノシドウロン酸を指す。

【0068】

「イソグリチルリチン酸マグネシウム」という用語の化学名は、(18, 20) - 20 - カルボキシル - 11 - オキソ - 30 - ノルオレアナ - 12 - エン - 3 - イル - 2 - O - - D - グルコピラヌロノシル - - D - グルコピラノシドウロン酸マグネシウムを指し、その構造は上記式Iに示すとおりである。当該用語にはその水和物、例えば、四水和物も含まれる。

【0069】

本願発明者は鋭意研究を行ったところ、中分子量のイソグリチルリチン酸マグネシウムを吸入製剤として製造することが可能で、当該製剤の排出率が高くかつ微粒割合が高く、吸入投与する場合にイソグリチルリチン酸マグネシウムが肺から迅速に血液に入り、そして血液循環に従って全身において役割を果たすという知見を意外に見出した。イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤は、一般的な経口製剤よりバイオアベイラビリティが有意に高くなり、そのため投与量を低減して毒性と有害事象が発生するリスクを低減することが可能である。注射製剤と比べて、イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤はほぼ同等なバイオアベイラビリティを有しており、しかも薬物は自動的に摂取されるまたは受動的に吸い込まれて投与されるので、注射に伴う痛みを大幅に軽減でき、投与時のコンプライアンスが向上する。したがって、本願発明に係る吸入製剤は、注射投与を併用する逐次療法にとりわけ好適であり、薬効の発揮が確保されながらも薬物の注射投与に伴う痛みを軽減し治療費を減らすことは可能である。

【0070】

タバコ煙の吸入誘発ラットCOPD動物モデルでは、イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤がCOPDラットの臨床症状を緩和し、COPDラットにおける好中球をメインとする炎症性因子の浸潤を抑制し、肺の炎症を有意に緩和し、気管支壁の状態を改善する効果を有し、気管支の粘液分泌物を減少し、肺気腫を緩和する効果は認められた。関連実験により、COPDの治療に有意な効果が認められた。また、イソグリチルリチン酸マグネシウムの投与経路により、その薬効にも影響を与えることが判明した。霧化吸入の投与経路(イソグリチルリチン酸マグネシウムのネブライザ用液体製剤0.4mg/mL、30min)は、炎症軽減の効果が最も優れていた。

【0071】

LPS誘発マウスCOPD動物モデルでは、イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製

10

20

30

40

50

剤の全投与量群はモデル群と比べて、マウスの気管支気道における白血球数の顕著な減少が認められた。イソグリチルリチン酸マグネシウムのネブライザ用液体製剤を1日2回吸入する低投与量群と中投与量群では、陽性対照群と同等な治療効果が認められ、高投与量群では、治療効果が低投与量と中投与量群よりやや劣っていた。また、同等投与量においては、イソグリチルリチン酸マグネシウムの1日2回投与が1日1回より治療効果が優れていた。

【0072】

マウスフェノールレッド排泄実験法で、イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤がマウス気管分泌に与える影響を評価した。その結果、霧化投与15min(イソグリチルリチン酸マグネシウムのネブライザ用液体製剤0.2mg/mL)におけるフェノールレッド排泄量は対照群の同排泄量より有意に増加した($p < 0.01$)。

10

【発明を実施するための形態】

【0073】

本項では、具体的な実施例を用いて本願発明をさらに説明する。なおこれらの実施例は、本願発明にて保護を請求する範囲を限定するものではなく、説明目的で用いることを理解されたい。

【0074】

下記の実施例に関する記載では、具体的な条件を明記しない試験方法は、通常の条件またはメーカーが推奨する条件に基づいて実施してもよい。他に定義された場合を除き、本明細書で用いる専門用語と科学用語は、いずれも当業者において知られた意味と同一のものである。

20

【0075】

【実施例1】

イソグリチルリチン酸マグネシウムのドライパウダー式吸入剤

【0076】

イソグリチルリチン酸マグネシウムを微粉化し、次表に示す異なる粒径範囲を有する試料を得た。

【表1】

有効成分の粒径	$X_{10}/\mu\text{m}$	$X_{50}/\mu\text{m}$	$X_{90}/\mu\text{m}$
大粒径	1.47	5.75	17.24
中粒径	1.38	5.08	12.64
小粒径	0.58	2.03	5.69

30

【0077】

【実施例1a】

【表2】

【配合】

イソグリチルリチン酸マグネシウム(大粒径)	1g
乳糖A	2g
製造量	100錠

40

【0078】

【製造プロセス】

- 所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、所定量の乳糖とを秤量する。
- 篩い分けて混合する。
- 1カプセルにイソグリチルリチン酸マグネシウム10mgを含んで、30mg/粒でカプセルに充填する。

4) 「中国薬典(中国薬局方)」四部通則0111の関連記載に準拠してドライパウダ

50

一式吸入剤の主要品質指標を測定する。

【0079】

[実施例1b]

【表3】

[配合]

イソグリチルリチン酸マグネシウム (中粒径)	1g
乳糖 A	2g
製造量	100 錠

10

【0080】

[製造プロセス]

- 1) 所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、所定量の乳糖とを秤量する。
- 2) 篩い分けて混合する。
- 3) 1カプセルにイソグリチルリチン酸マグネシウム 10 mg を含んで、30 mg / 粒でカプセルに充填する。
- 4) 「中国薬典」四部通則 0111 の関連記載に準拠してドライパウダー式吸入剤の主要品質指標を測定する。

【0081】

[実施例1c]

20

【表4】

[配合]

イソグリチルリチン酸マグネシウム (小粒径)	1g
乳糖 A	2g
製造量	100 錠

【0082】

[製造プロセス]

- 1) 所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、所定量の乳糖とを秤量する。
- 2) 篩い分けて混合する。
- 3) 1カプセルにイソグリチルリチン酸マグネシウム 10 mg を含んで、30 mg / 粒でカプセルに充填する。
- 4) 「中国薬典」四部通則 0111 の関連記載に準拠してドライパウダー式吸入剤の主要品質指標を測定する。

30

【表5】

[主要品質指標の比較]

品質指標	実施例 1a	実施例 1b	実施例 1c
排出率	99%	99%	99%
微粒割合	13%	20%	32%

40

【0083】

微粒の投与量が吸入製剤の有効性を評価する重要なパラメータであり、イソグリチルリチン酸マグネシウムの粒径はドライパウダー式吸入剤の主要品質指標である微粒割合に大きな影響を与えることが判明した。イソグリチルリチン酸マグネシウムの粒径を 0.5 ~ 10 μm の範囲に制御して 15 % より大きい微粒割合を得たということは、「中国薬典」の関連規定に合致している。

【0084】

[実施例2]

50

イソグリチルリチン酸マグネシウムのドライパウダー式吸入剤

【0085】

異なる種類と異なる粒径範囲の乳糖がイソグリチルリチン酸マグネシウムのドライパウダー式吸入剤の主要品質指標に与える影響を比較した。

【表6】

乳糖の種類	説明	粒径/ μm
乳糖 A	粒度分布が比較的狭い篩い分け乳糖	$X_{10}:30\sim60; X_{50}:70\sim110; X_{90}:110\sim150$
乳糖 B		$X_{10}:7\sim22; X_{50}:40\sim70; X_{90}:80\sim120$
乳糖 C	平均粒径が厳密に制御された研磨乳糖	$X_{10}:5\sim15; X_{50}:50\sim100; X_{90}:120\sim160$
乳糖 D	粒度分布が比較的広い研磨乳糖	40%～60% < 45; 75%～100% < 100; 90%～100% < 150; 99.5%～100% < 315
乳糖 E	粒度分布が比較的狭い細研磨乳糖	90%～100% < 45; 98%～100% < 63; 100% < 150
乳糖 F	微粉化された細粒乳糖	$X_{50}<5; X_{90}<10$

注：乳糖 D の一つの代表的な粒径範囲は、 $X_{10}:1\sim10\text{ }\mu\text{m}$ 、 $X_{50}:30\sim50\text{ }\mu\text{m}$ 、 $X_{90}:70\sim150\text{ }\mu\text{m}$ である。

10

20

【0086】

[実施例2a]

【表7】

[配合]

イソグリチルリチン酸マグネシウム (小粒径)	1g
乳糖 B	2g
製造量	100錠

【0087】

30

[製造プロセス]

- 所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、所定量の乳糖とを秤量する。
- 篩い分けて混合する。
- 1カプセルにイソグリチルリチン酸マグネシウム 10mg を含んで、30mg / 粒でカプセルに充填する。
- 「中国薬典」四部通則 0111 の関連記載に準拠してドライパウダー式吸入剤の主要品質指標を測定する。

【0088】

[実施例2b]

【表8】

[配合]

イソグリチルリチン酸マグネシウム (小粒径)	1g
乳糖 C	2g
製造量	100錠

【0089】

40

[製造プロセス]

- 所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、所定量の乳糖とを秤量する。
- 篩い分けて混合する。

50

3) 1カプセルにイソグリチルリチン酸マグネシウム 10mg を含んで、30mg / 粒でカプセルに充填する。

4) 「中国薬典」四部通則 0111 の関連記載に準拠してドライパウダー式吸入剤の主要品質指標を測定する。

【0090】

【実施例 2c】

【表 9】

【配合】

イソグリチルリチン酸マグネシウム (小粒径)	1g
乳糖 D	2g
製造量	100 錠

10

【0091】

【製造プロセス】

1) 所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、所定量の乳糖とを秤量する。

2) 篩い分けて混合する。

3) 1カプセルにイソグリチルリチン酸マグネシウム 10mg を含んで、30mg / 粒でカプセルに充填する。

4) 「中国薬典」四部通則 0111 の関連記載に準拠してドライパウダー式吸入剤の主要品質指標を測定する。

20

【0092】

【実施例 2d】

【表 10】

【配合】

イソグリチルリチン酸マグネシウム (小粒径)	1g
乳糖 E	2g
製造量	100 錠

30

【0093】

【製造プロセス】

1) 所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、所定量の乳糖とを秤量する。

2) 篩い分けて混合する。

3) 1カプセルにイソグリチルリチン酸マグネシウム 10mg を含んで、30mg / 粒でカプセルに充填する。

4) 「中国薬典」四部通則 0111 の関連記載に準拠してドライパウダー式吸入剤の主要品質指標を測定する。

【0094】

【実施例 2e】

40

【表 11】

【配合】

イソグリチルリチン酸マグネシウム (小粒径)	1g
乳糖 A	1.5g
乳糖 F	0.5g
製造量	100 錠

【0095】

【製造プロセス】

50

- 1) 所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、所定量の乳糖とを秤量する。
- 2) 篩い分けて混合する。
- 3) 1カプセルにイソグリチルリチン酸マグネシウム 10 mg を含んで、30 mg / 粒でカプセルに充填する。
- 4) 「中国薬典」四部通則 0111 の関連記載に準拠してドライパウダー式吸入剤の主要品質指標を測定する。

【0096】

[実施例 2f]

【表 12】

[配合]

イソグリチルリチン酸マグネシウム (小粒径)	1g
乳糖 B	1.5g
乳糖 F	0.5g
製造量	100 錠

10

【0097】

[製造プロセス]

- 1) 所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、所定量の乳糖とを秤量する。
- 2) 篩い分けて混合する。
- 3) 1カプセルにイソグリチルリチン酸マグネシウム 10 mg を含んで、30 mg / 粒でカプセルに充填する。
- 4) 「中国薬典」四部通則 0111 の関連記載に準拠してドライパウダー式吸入剤の主要品質指標を測定する。

20

【表 13】

[主要品質指標の比較]

品質指標	実施例 2a	実施例 2b	実施例 2c	実施例 2d	実施例 2e	実施例 2f
排出率	99%	97%	97%	90%	97%	98%
微粒割合	35%	40%	46%	48%	43%	45%

30

【0098】

異なる種類と異なる粒径の乳糖はドライパウダー式吸入剤の主要品質指標に極めて大きな影響を与えることが判明した。篩い分け乳糖単独と有効成分で製造された試料における微粒割合は比較的低かったが、一定量の細粒乳糖を加えた試料は微粒割合が顕著に上昇し、研磨乳糖と有効成分で製造された試料は微粒割合が比較的高かった。

【0099】

[実施例 3]

イソグリチルリチン酸マグネシウムのネブライザ用液体製剤

40

【表 14】

[配合]

イソグリチルリチン酸マグネシウム	10g
塩化ナトリウム	18g
アンモニア水	適量
注射用水追加後体積	2000mL
製造量	1000 本

50

【0100】

[製造プロセス]

所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、塩化ナトリウムとを秤量し、注射用水1800mLに加えて完全に溶解するまで攪拌し、アンモニア水を加えて溶液のpHを6.5～7.0に調整することにより溶液を得、前記溶液に注射用水を加えて2000mLとし、濾過と滅菌を行い、2mL/本で充填すると、イソグリチルリチン酸マグネシウム10mgを含むネプライザ用液体製剤を得た。

【表15】

[主要技術評価指標]

期間	0日	加速1か月	加速2か月	加速3か月	長期3か月
微粒割合	38%	38%	39%	37%	38%

10

【0101】

[実施例4]

イソグリチルリチン酸マグネシウムのネプライザ用液体製剤

【表16】

[配合]

イソグリチルリチン酸マグネシウム	5g
塩化ナトリウム	18g
アンモニア水	適量
注射用水追加後体積	2000mL
製造量	1000本

20

【0102】

[製造プロセス]

所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、塩化ナトリウムとを秤量し、注射用水1800mLに加えて完全に溶解するまで攪拌し、アンモニア水を加えて溶液のpHを6.5～7.0に調整することにより溶液を得、前記溶液に注射用水を加えて2000mLとし、濾過と滅菌を行い、2mL/本で充填すると、イソグリチルリチン酸マグネシウム5mgを含むネプライザ用液体製剤を得た。

30

【0103】

【表17】

[主要技術評価指標]

期間	0日	加速1か月	加速2か月	加速3か月	長期3か月
微粒割合	39%	38%	36%	37%	40%

30

【0104】

40

[実施例5]

イソグリチルリチン酸マグネシウムのネプライザ用液体製剤

50

【表 1 8】

[配合]

イソグリチルリチン酸マグネシウム	1g
塩化ナトリウム	18g
アンモニア水	適量
注射用水追加後体積	2000mL
製造量	1000 本

【0105】

10

[製造プロセス]

所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、塩化ナトリウムとを秤量し、注射用水 1800mL に加えて完全に溶解するまで攪拌し、アンモニア水を加えて溶液の pH を 6.5 ~ 7.0 に調整することにより溶液を得、前記溶液に注射用水を加えて 2000mL とし、濾過と滅菌を行い、2mL / 本で充填すると、イソグリチルリチン酸マグネシウム 1mg を含むネプライザ用液体製剤を得た。

【0106】

【表 1 9】

[主要技術評価指標]

期間	0 日	加速 1 か月	加速 2 か月	加速 3 か月	長期 3 か月
微粒割合	42%	38%	39%	39%	40%

20

【0107】

[実施例 6]

イソグリチルリチン酸マグネシウムのネプライザ用液体製剤

【表 2 0】

[配合]

イソグリチルリチン酸マグネシウム	0.4g
塩化ナトリウム	18g
アンモニア水	適量
注射用水追加後体積	2000mL
製造量	1000 本

30

【0108】

[製造プロセス]

所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、塩化ナトリウムとを秤量し、注射用水 1800mL に加えて完全に溶解するまで攪拌し、アンモニア水を加えて溶液の pH を 6.5 ~ 7.0 に調整することにより溶液を得、前記溶液に注射用水を加えて 2000mL とし、濾過と滅菌を行い、2mL / 本で充填すると、イソグリチルリチン酸マグネシウム 0.4mg を含むネプライザ用液体製剤を得た。

40

【0109】

【表 2 1】

[主要技術評価指標]

期間	0 日	加速 1 か月	加速 2 か月	加速 3 か月	長期 3 か月
微粒割合	40%	39%	37%	41%	38%

50

【0110】

[実施例7]

イソグリチルリチン酸マグネシウムのネプライザ用液体製剤

【表22】

[配合]

イソグリチルリチン酸マグネシウム	0.2g
塩化ナトリウム	18g
水酸化ナトリウム溶液	適量
注射用水追加後体積	2000mL
製造量	1000 本

10

【0111】

[製造プロセス]

所定量のイソグリチルリチン酸マグネシウムと、塩化ナトリウムとを秤量し、注射用水1800mLに加えて完全に溶解するまで攪拌し、アンモニア水を加えて溶液のpHを6.5~7.0に調整することにより溶液を得、前記溶液に注射用水を加えて2000mLとし、濾過と滅菌を行い、2mL/本で充填すると、イソグリチルリチン酸マグネシウム0.2mgを含むネプライザ用液体製剤を得た。

【0112】

20

【表23】

[主要技術評価指標]

期間	0日	加速1か月	加速2か月	加速3か月	長期3か月
微粒割合	40%	43%	42%	39%	40%

【0113】

[実施例8]

ラット吸入/胃内投与後の薬物動態学評価

【0114】

30

体重223~252gの健常SD系雄ラット8匹を用い、毎日定時的にラット用標準レシピ粒状飼料を給餌し、実験前に16h絶食を施行し、投与から4h経過後に給餌を回復した。実験前後と実験中に飲水制限をかけなかった。前記SD系雄ラット8匹を4匹ずつに無作為に群分けし、それぞれ単回投与量でイソグリチルリチン酸マグネシウムのネプライザ用液体製剤(2.5mg/mL)を吸入投与し、イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤(5.0mg/mL、イソグリチルリチン酸基準での含有量は4.486mg/mL)を胃内投与した。吸入投与群では、ラットのそれぞれにイソグリチルリチン酸マグネシウムのネプライザ用液体製剤200μL(ラットへの実際投与量は2.24~2.49mg/kg)を投与し、胃内投与群では、10.0mg/kg投与した。投与前(0h)および投与から0.0833h、0.25h、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h経過後にそれぞれラットの眼窩静脈叢から約0.2~0.3mL採血し、EDTA-K2で抗凝固し、血漿を遠心分離して正確に50μLを秤量した。内部標準溶液10μLを加えて均一になるまでボルテックス混合したのち、メタノール200μLを加え、ボルテックスミキサーを用いて3min高速で均一混合し、10min(4,13000rpm)遠心分離し、上澄み液を分離し、同100μLを96ウェルプレートに移し、超純水50μLを加えて均一になるまでボルテックス混合した。LC-MS/MSにて試料を加えて測定し、クロマトグラムを記録した。

40

【0115】

イソグリチルリチン酸マグネシウムのネプライザ用液体製剤吸入後およびイソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤胃内投与後の薬物動態学結果を次表に示す。

50

【表 2 4】

群	吸入投与			胃内投与		
サンプル量	N=4			N=4		
PK パラメータ	Mean	SD	RSD%	Mean	SD	RSD%
投与量 (mg/kg)	2.4	0.1		10	0	
Cmax (μ g/L)	3113	712	22.9%	27.3	17.2	63.0%
AUC(0-t) (μ g*h/L)	14567	6427	44.1%	89.8	105	118%
AUC(0-∞) (μ g*h/L)	14593	6427	44.0%	102	102	100%
MRT(0-t) (h)	3.52	1.09	31.0%	2.35	1.58	67.1%
t1/2 z(h)	2.13	0.69	32.3%	1.88	1.47	78.4%
Tmax(h)	0.81	0.80	98.5%	1.75	2.84	162%
CLz/F(L/h/kg)	0.195	0.103	53.0%	162	90.1	55.7%
Cmax /Dose	1315	306	23.3%	2.73	1.72	63.0%
AUC(0-t) /Dose	6108	2577	42.2%	8.98	10.5	118%
F%相対	68052%					

【0 1 1 6】

また、吸入投与の薬物動態パラメータと関連文献に記された静脈内投与の平均薬物動態パラメータとを比較し、その結果を次表に示す。

【表 2 5】

群	吸入投与(N=4)	静脈内投与(N=6)
投与量 (mg/kg)	2.37±0.13	30.0
Cmax (μ g/L)	3113±712	354500
AUC(0-t) (μ g*h/L)	14567±6427	209591
AUC(0-∞) (μ g*h/L)	14593±6427	212295
MRT(0-t) (h)	3.52±1.09	1.71
t1/2 z(h)	2.13±0.69	2.06
Tmax(h)	0.81±0.8	0.0833
CLz/F(L/h/kg)	0.195±0.103	141.3
Cmax /Dose	1315±306	11817
AUC(0-t) /Dose	6108±2577	6986
F%相対	87%	

【0 1 1 7】

胃内投与に比して吸入投与ラットでは、イソグリチルリチン酸マグネシウムに対する相対的バイオアベイラビリティが 68052% と高く、静脈内投与に対する同バイオアベイラビリティが 87% であったことから、吸入投与は、胃内投与よりイソグリチルリチン酸マグネシウムのバイオアベイラビリティが顕著に高く、静脈内投与とほぼ同等なレベルを有することが判明した。

【0 1 1 8】

【実施例 9】

COPD ラットにおけるイソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤の薬力学実験

【0 1 1 9】

9.1 実験方法

SD 系雄ラットを用い、タバコの煙を吸入させて COPD 誘発モデルを構築した。のち

10

20

30

40

50

に体重基準でラットを無作為に6群に分け、1群10匹とした。それぞれ高投与量気管点滴群(1.67mg/mLイソグリチルリチン酸マグネシウム、100μL/匹)、低投与量気管点滴群(1.67mg/mL、25μL/匹)、霧化吸入群、モデル群およびプランク群であった。実験期間中、プランク群およびモデル群で生理食塩水を気管投与し、残り各群で15d連続的に薬物を投与した。投与期間中、各投与群では投与から30min経過後に煙刺激をかけた。毎日ラットの精神状態、呼吸状態、活動状態、毛髪の光沢、体重増加を記録した。最終回投与から12h経過後に、ラットの眼窩から全血を採取して白血球数の計測および細胞分類比較に用いる。ラットを殺し、開胸して気管と肺を露出させ、肺と気管の形態を肉眼で観察した。右肺を右主気管支にて結紮し、左肺で生理食塩水2mLを用いる肺胞洗浄を3回施行し、回収率は約80%であった。肺胞洗浄液(BALF)を得て白血球数の計測と細胞分類比較(白血球、好中球、リンパ球および単球)に用いる。最後に10%ホルマリンを用いてラットの右肺を固定し、HE染色をかけ、顕微鏡下において肺の傷害状態を観察し、病理学的に病変を評点した。すべての得点を加算し、各群における動物それぞれの平均得点を計算した(*mean ± SD*)。

【0120】

評価指標：(1)小気道腔内に粘液と細胞閉塞が認められたか否か、(2)小気道上皮に壊死性糜爛が認められたか否か、(3)小気道上皮細胞の杯細胞化生、(4)小気道上皮細胞扁平上皮化生(5)小気道壁炎症細胞浸潤、(6)小気道壁線維性結合組織過形成、(7)小気道壁平滑筋過形成、(8)小気道壁色素沈着、(9)肺気腫。病変の評点基準：病変程度の重い順に、軽度または非常に少量が認められる場合は「0.5点」、軽度または少量が認められる場合は「1点」、中度または比較的多く認められる場合は「2点」、重度または多く認められる場合は「3点」、非常に重度または大量が認められる場合は「4点」、明らかな病変が認められない場合は「0点」とする。

【0121】

9.2 実験結果

実験結果データを*mean ± SD*で示す。Post-Hoc(LSD法)を組み合わせた単因子分散分析(One-way ANOVA)を用いて群間差異を分析した。P値が0.05未満であれば、統計的に有意差があると認める。モデル群とプランク群を比較したところ、# $p < 0.05$ 、## $p < 0.01$ であった。イソグリチルリチン酸マグネシウムの各投与群とモデル対照群との比較では、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ であった。

【0122】

9.2.1 イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤がCOPDラットの体重に与える影響

実験結果(表1)によると、COPDモデルの構築に成功したのち、プランク群と比べて各投与群のラットは、体重増加が遅く有意差があった($p < 0.01$)。投与から16d経過後にモデル群と比べてイソグリチルリチン酸マグネシウムの高投与量、低投与量気管点滴群および霧化吸入群は、いずれも体重増加が遅かった。そのうち、霧化吸入群の体重増加が比較的高く、各群とプランク群の間に有意差があった($p < 0.01$)。

【0123】

【表26】

イソグリチルリチン酸マグネシウムがCOPDラットの体重に与える影響

群	投与量	動物数	体重	
			初期体重	最終体重
プランク群	0.9%NS	5	395.40 ± 16.50	460.60 ± 22.68
モデル群	0.9%NS	10	316.30 ± 20.06##	343.00 ± 22.93##
高投与量気管点滴群	1.67mg/mL、100μL	10	324.6 ± 12.22**	358.20 ± 16.17**
低投与量気管点滴群	1.67mg/mL、25μL	10	317.60 ± 24.23**	350.80 ± 27.79**
霧化吸入群	0.4mg/mL、30min	9	319.22 ± 10.43**	360.11 ± 18.84**

【0124】

9.2.2 イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤がCOPDラットの一般症状に与える影響

実験結果によると、プランク対照群は活動が正常であり、応答に異常はなく、体格が太く、咳、くしゃみと呼吸困難等症状が認められなかった。モデル群ではモデル構築に成功したのち、ラットがうつ伏せ姿勢を保ったまま身動きせず、精神が沈滞し、表情が鈍く、目を細めた状態が続き、集結する傾向にあり、歩調が安定せず、体重増加が遅く、毛色が薄暗い黄色を呈し、咳、くしゃみと呼吸困難等症状が認められた。高投与量と低投与量イソグリチルリチン酸マグネシウム気管点滴および霧化吸入治療を与える各群では症状がモデル群と比べて軽減し、そのうちイソグリチルリチン酸マグネシウム霧化吸入群が他の群より症状軽減が顕著であった。

【0125】

9.2.3 イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤がCOPDラットの血液中白血球数と細胞分類比較に与える影響

【0126】

実験結果(表2)によると、モデル群ラットの血液中における好中球数と好中球割合はいずれも上昇しており、有意差があった($p < 0.05$ または $p < 0.01$)。これは、COPDラットモデルの構築に成功したのち好中球浸潤をメインとする炎症反応が生じたことを示唆した。薬効的にみると、イソグリチルリチン酸マグネシウムの高投与量、低投与量気管点滴群および霧化吸入群では、いずれもCOPDラットの血液中における好中球をメインとする炎症性因子が有意に抑えられ、有意な効果があった($p < 0.05$ または $p < 0.01$)。そのうちイソグリチルリチン酸マグネシウム霧化吸入群(0.4mg/mL、30min)の効果が最も優れていた。効果の高い順は、イソグリチルリチン酸マグネシウム霧化吸入群>高投与量気管点滴群>低投与量気管点滴群となった。

【0127】

【表27】

イソグリチルリチン酸マグネシウムがCOPDラットの血液中白血球数と細胞分類比較に与える影響

群	投与量	動物数	(mean \pm SD)		
			白血球数 (10/ μ L)	好中球数 (10/ μ L)	好中球割合 (%)
プランク群	-	5	1399.00 \pm 167.15	130.33 \pm 14.01	9.40 \pm 1.97
モデル群	-	10	1277.50 \pm 141.21	208.50 \pm 44.83 [#]	16.39 \pm 3.63 [#]
高投与量気管点滴群	1.67mg/mL 100 μ L	10	1395.13 \pm 270.32	153.25 \pm 40.12*	11.31 \pm 3.55*
低投与量気管点滴群	1.67mg/mL 25 μ L	10	1135.13 \pm 155.73	155.13 \pm 26.25*	13.80 \pm 2.24*
霧化吸入群	0.4mg/mL、30min	9	1123.33 \pm 170.54	123.67 \pm 23.24**	11.05 \pm 1.61**

【0128】

9.2.4 イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤がCOPDラットのBALF中白血球数と細胞分類比較に与える影響

実験結果(表3)によると、モデル群ラットのBALF中白血球数および好中球数と割合はいずれも上昇しており、有意差があった($p < 0.05$ または $p < 0.01$)。これは、COPDラットモデルの構築に成功したのち、肺で好中球浸潤をメインとする炎症反応が生じたことを示唆した。薬効的にみると、イソグリチルリチン酸マグネシウム霧化吸入は、好中球数と好中球割合を低減している。

【0129】

10

20

30

40

50

【表 28】

イソグリチルリチン酸マグネシウムが C O P D ラットの B A L F 中白血球数
および細胞分類比較に与える影響

群	投与量	動物数	(mean±SD)		
			白血球数 (10/ μ L)	好中球数 (10/ μ L)	好中球割合 (%)
ブランク群	-	5	55.67±9.87	21.67±5.69	38.57±3.59
モデル群	-	10	155.38±31.99 ^{##}	62.38±27.62 [#]	39.18±12.36
高投与量気管点滴群	1.67mg/mL 100 μ L	10	184.38±32.15	89.88±21.57 [*]	48.89±9.69
低投与量気管点滴群	1.67mg/mL 25 μ L	10	172.50±26.52	66.38±25.46	38.08±12.86
霧化吸入群	0.4mg/mL、30min	9	170.33±55.17	57.83±20.78	38.83±21.02

【0130】

9.2.5 イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤が C O P D ラットに与える病理学的影響

実験結果(表4)は、ブランク群ラットでは肺組織が肺胞、肺内気管支枝と間質組織からなり、構造がはっきりしていて肺気腫は認められず、非常に少量の炎症細胞浸潤と杯細胞過形成が起きたことを示めした。モデル群ラットの肺組織における病変は主に間質性肺炎、血管周囲組織の浮腫、炎症細胞浸潤の併発、肺内気管支壁における杯細胞の増加および気管支壁細胞の変性と壊死であり、一部気管支腔内に少量の滲出が認められ、肺気腫と炎症細胞浸潤が特に有意であった($p < 0.01$ または $p < 0.05$)。イソグリチルリチン酸マグネシウム高投与量、低投与量気管点滴群および霧化吸入群では、いずれも肺部炎症が軽減し気管支壁状態が改善し、気管支粘液分泌が低減し肺気腫が緩和されるなどの効果が有意に認められ、そのうちイソグリチルリチン酸マグネシウム霧化吸入群(0.4mg/mL、30min)の炎症浸潤軽減効果が最も優れていた。

【0131】

【表 29】

イソグリチルリチン酸マグネシウムが C O P D ラットに与える病理学的影響

群	投与量	動物数	総合得点	病理的得点 (mean±SD)		
				肺気腫	炎症細胞浸潤	気管支粘液分泌物
ブランク群	-	5	0.50±0.60	0.000±0.000	0.200±0.274	0.100±0.224
モデル群	-	10	2.20±0.80 ^{##}	0.450±0.369 [#]	1.100±0.615 ^{##}	0.550±0.438
高投与量気管点滴群	1.67mg/mL 100 μ L	10	0.90±0.52 [*]	0.300±0.422	0.450±0.550 [*]	0.050±0.158 ^{**}
低投与量気管点滴群	1.67mg/mL 25 μ L	10	0.80±0.50 [*]	0.150±0.337	0.400±0.394 ^{**}	0.200±0.350
霧化吸入群	0.4mg/mL、30min	9	0.89±0.65 [*]	0.222±0.441	0.389±0.333 ^{**}	0.278±0.363

【0132】

[実施例 10]

C O P D マウスにおけるイソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤の薬力学的実験

【0133】

10.1 実験方法

体重 18 ~ 22 g の I C R 系雄性マウス 90 匹を 9 群に分けた。それぞれブランク群、モデル群、イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤低投与量群(0.5mg/mL、q. d.)、中投与量群(1.5mg/mL、q. d.)、高投与量群(5.0mg/mL、q. d.)、低投与量群(0.5mg/mL、b. i. d.)、中投与量群(1.5mg/mL、b. i. d.)、高投与量群(5.0mg/mL、b. i. d.)および陽性対照群(A r f

10

20

30

40

50

ormoterol) であった。マウスに麻酔をかけたのち、LPS 30 μL を気管点滴してモデルを構築し、30 min 経過後に霧化吸入装置を用いて薬物 10 mL を投与、霧化時間は 30 min とした。低投与量群 (0.5 mg / mL, b.i.d.)、中投与量群 (1.5 mg / mL, b.i.d.)、高投与量群 (5.0 mg / mL, b.i.d.) および陽性対照群で、LPS モデル構築成功から 6 h 経過後に再び霧化吸入装置を用いて薬物 10 mL を投与し、24 h にマウスに麻酔をかけ肺組織洗浄を行った。肺胞洗浄液を回収して炎症細胞数を計測し、肺組織を一部採取して HE 染色をかけ病理スライドを作製し、炎症細胞の変化状況を測定した。

【0134】

【表30】

LPS が気管支気道内炎症細胞（白血球）数に与える影響

群	白血球 (10 ⁹ /L)	増加 (%)
プランク群	0.1350±0.0778	-
モデル群	0.7971±0.1931	490.48

【0135】

【表31】

イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤が気管支気道内炎症細胞（白血球）に与える影響

群	白血球 (10 ⁹ /L)	減少 (%)
モデル群	0.7971±0.1931	-
陽性対照群 b.i.d.	0.5310±0.1424	33.39
低投与量群 b.i.d.	0.5644±0.1599	29.19
中投与量群 b.i.d.	0.5350±0.1277	32.89
高投与量群 b.i.d.	0.6710±0.1723	15.82
低投与量群 q.d.	0.6511±0.2319	18.32
中投与量群 q.d.	0.6622±0.1895	16.93
高投与量群 q.d.	0.6730±0.1665	15.57

【0136】

10.2 実験結果

実験結果（表5-1）によると、LPS 誘発モデル群マウスでは気管支気道に大量の炎症細胞（白血球）が生成し、プランク群より 490 % 増加し、COPD 誘発モデルの構築に成功したことを示した。またマウスの肺組織構造に対する組織病理学的検査では、モデル群動物に顕著な炎症反応が認められ、炎症細胞浸潤が顕著であった。肺胞内と肺胞中隔の結合組織に滲出性炎症細胞が認められ、特に肺血管と各レベルの気管支あたりに好中球の保持と凝集が顕著に認められた。

【0137】

実験結果（表5-2）によると、LPS 誘発マウス COPD モデル実験では、イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤の各投与量群とモデル群の白血球数比較で有意差があった。イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤の 1 日 2 回低投与量群（白血球 29 % 減少）と中投与量群（白血球 33 % 減少）では、陽性対照群（白血球 33 % 減少）と同等な治療効果が認められ、高投与量群の効果が低投与量群と中投与量群よりやや劣っていた。同等な投与量においては、イソグリチルリチン酸マグネシウム 1 日 2 回投与が 1 日 1 回より治療効果が優れていた。また組織病理学的検査では、イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤の各投与量群に顕著な炎症反応は認められなかった。

【0138】

10

20

30

40

50

[実施例 11]

イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤が気道分泌量に与える影響

【0139】

11.1 実験方法

体重 21 g 前後の雄性 ICR 系マウス 50 匹を用い、無作為に 5 群に分けた。それぞれ対照群 1 (生理食塩水、NS)、対照群 2 (生理食塩水、NS)、陽性群 (塩化アンモニウム、1 g / kg)、投与群 1 (イソグリチルリチン酸マグネシウムのネブライザ用液体製剤 0.2 mg / mL、霧化 30 min)、投与群 2 (イソグリチルリチン酸マグネシウムのネブライザ用液体製剤 0.2 mg / mL、霧化 15 min) であった。対照群 1 および陽性群は薬物を胃内投与し (0.1 mL / 10 g)、対照群 2 および投与群 1 はネブライザを用いて 30 min 霧化投与し、投与群 2 は 15 min 霧化投与した。6 d 連続で毎日 1 回投与した。6 回目投与直前にマウスを 16 ~ 18 h 絶食させ、水だけ摂取させ、投与から 30 min 経過後に 1% フェノールレッド生理食塩水溶液を i.p. し (0.2 mL / 10 g)、フェノールレッド注射から 30 min 経過後に頸椎脱臼により安樂死を施行した。頸部皮膚を切る際に顕著な出血がないようしばらく待ち、マウス体内の血液を凝固させた (洗浄液への血液中フェノールレッド混入を避けるため)、気管を分離して気管挿管を行い (針先を事前に磨いた 6 番針を用いて喉頭から気管内約 3 mm に挿入し、ワイヤーで結紮して固定した)、注射器をつなげ、5% NaHCO₃ 0.6 mL を気管に徐々に注入して軽く吸引し、このように 3 回繰り返した。3 回の洗浄液を合わせて 4000 r.p.m で 5 min 遠心分離し上澄み液を得た。

【0140】

11.2 測定指標とその計算方法

[フェノールレッド検量線のプロット]

フェノールレッド 1.95 mg を秤量し、5% NaHCO₃ を加えて溶解し 3.9 mL とし、フェノールレッドを 0.5 mg / mL 含む原液を作製した。原液 0.1 mL に 5% NaHCO₃ 3.9 mL を加えて 12.5 μg / mL とし、順に 10 μg / mL、7.5 μg / mL、5 μg / mL、2.5 μg / mL、1.25 μg / mL および 0.625 μg / mL に希釈した。マイクロプレートリーダーを用いて波長 546 nm にて比色し OD 値を測定することでフェノールレッド検量線をプロットした。

【0141】

マイクロプレートリーダーを用いて波長 546 nm にて試料の OD 値を測定し、フェノールレッド検量線に基づき試料のフェノールレッド含有量を計算した。

【0142】

11.3 実験結果

実験結果データを mean ± SD で示す。P 値が 0.05 未満であれば統計的に有意差があると認める。各投与群は対照群 2 と比べて $p < 0.01$ であった。実験結果を表 6 に示す。投与群 2 (イソグリチルリチン酸マグネシウムのネブライザ用液体製剤 0.2 mg / mL、霧化 15 min) は対照群 2 と比べてフェノールレッド排泄量が有意に増加した。

【0143】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

イソグリチルリチン酸マグネシウム吸入製剤がマウスの気管分泌に与える
影響 (mean \pm SD)

群	投与量	投与経路	動物数	フェノールレッド 排泄量 (μ g/mL)
対照群 1 (NS)	-	i. g. 6d	9	0.3962 \pm 0.1715
対照群 2 (NS)	-	霧化吸入 30min*6d	10	0.3723 \pm 0.1801
陽性群 (塩化アンモニウム)	1.0g/kg/d*6d	i. g. 6d	9	0.5924 \pm 0.3781
投与群 1	約 6mg/kg/d*6d	霧化吸入 30min*6d	7	0.5381 \pm 0.2307
投与群 2	約 6mg/kg/d*6d	霧化吸入 15min*6d	10	0.6926 \pm 0.1792 \triangle

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 61 K	47/24 (2006.01)	F I	A 61 K	47/24
A 61 K	47/26 (2006.01)		A 61 K	47/26
A 61 P	11/10 (2006.01)		A 61 P	11/10

62、リエンウンガン、ハイヂョウ・ディストリクト、ユーデョウ・サウス・ロード ナンバー 3
69

(72)発明者 ワン, シャンチュン

中華人民共和国、ジャンスー 222062、リエンウンガン、ハイヂョウ・ディストリクト、ユーデョウ・サウス・ロード ナンバー 369

(72)発明者 チャン, シーチュエン

中華人民共和国、ジャンスー 222062、リエンウンガン、ハイヂョウ・ディストリクト、ユーデョウ・サウス・ロード ナンバー 369

(72)発明者 ファン, レイ

中華人民共和国、ジャンスー 222062、リエンウンガン、ハイヂョウ・ディストリクト、ユーデョウ・サウス・ロード ナンバー 369

(72)発明者 シュウ, ホンジャン

中華人民共和国、ジャンスー 222062、リエンウンガン、ハイヂョウ・ディストリクト、ユーデョウ・サウス・ロード ナンバー 369

(72)発明者 ソン, ウェイ

中華人民共和国、ジャンスー 222062、リエンウンガン、ハイヂョウ・ディストリクト、ユーデョウ・サウス・ロード ナンバー 369

(72)発明者 ドン, ピン

中華人民共和国、ジャンスー 222062、リエンウンガン、ハイヂョウ・ディストリクト、ユーデョウ・サウス・ロード ナンバー 369

(72)発明者 スン, ジョンイン

中華人民共和国、ジャンスー 222062、リエンウンガン、ハイヂョウ・ディストリクト、ユーデョウ・サウス・ロード ナンバー 369

(72)発明者 チャン, イン

中華人民共和国、ジャンスー 222062、リエンウンガン、ハイヂョウ・ディストリクト、ユーデョウ・サウス・ロード ナンバー 369

(72)発明者 チェン, ドオヤン

中華人民共和国、ジャンスー 222062、リエンウンガン、ハイヂョウ・ディストリクト、ユーデョウ・サウス・ロード ナンバー 369

審査官 金子 亜希

(56)参考文献 中国特許出願公開第103156930(CN, A)
中国特許出願公開第101190232(CN, A)
国際公開第2005/004914(WO, A1)
特表2009-513529(JP, A)
特表2015-509972(JP, A)
別冊・医学のあゆみ 呼吸器疾患, 1991年, 246-249

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 61 K	31 / 704
A 61 K	9 / 72
A 61 K	47 / 02
A 61 K	47 / 12
A 61 K	47 / 18
A 61 K	47 / 24
A 61 K	47 / 26
A 61 P	11 / 10

JST Plus / JMED Plus / JST 7580 (JDream III)
Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (ST
N)