

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4125367号
(P4125367)

(45) 発行日 平成20年7月30日(2008.7.30)

(24) 登録日 平成20年5月16日(2008.5.16)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 36/00 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 W
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 Y
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	G 0 1 N 33/15 Z
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
	A 6 1 P 37/08

請求項の数 8 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平8-502912
 (86) (22) 出願日 平成7年6月23日(1995.6.23)
 (65) 公表番号 特表平10-502072
 (43) 公表日 平成10年2月24日(1998.2.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB1995/001471
 (87) 国際公開番号 WO1996/000078
 (87) 国際公開日 平成8年1月4日(1996.1.4)
 審査請求日 平成14年5月27日(2002.5.27)
 (31) 優先権主張番号 9412755.2
 (32) 優先日 平成6年6月24日(1994.6.24)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 506410671
 フィトテック・リミテッド
 PHYTOTECH LTD.
 イギリス、ビーイー18・8エイチジー、
 カンプス、ゴッドマンチェスター、ウエス
 ト・ストリート9番、コーパス・クリステ
 イ・ハウス
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稜

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 中国薬草抽出物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の中国薬草：

防風
 疾藜子
 委陵菜
 川木通
 懷慶地黄
 甘草
 赤芍
 白鮮皮
 淡竹葉
 荊芥穗

を含む混合物の凍結乾燥煎じ汁から抽出できる、該凍結乾燥煎じ汁を水性溶液で希釈し、ブタノール、エタノールおよび水の4：1：1比率の溶媒混合物を用いて、10時間、Whatman 2 cm x 5.5 cm 3 MMセルロースストリップのクロマトグラフィーにかけた場合、Rf値が0.00から0.100、0.167から0.300、0.400から0.533、0.700から0.833または0.900から0.967の範囲にある凍結乾燥煎じ汁に存在する1種またはそれ以上の成分を含む、アトピー性疾患を治療または予防するための組成物。

【請求項2】

Rf値が0.00から0.100の範囲にある凍結乾燥煎じ汁に存在する1種またはそれ以上の成分を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項3】

クロマトグラフィーストリップから水で抽出され得るRf値が0.00から0.100、0.167から0.300、0.400から0.533、0.700から0.833または0.900から0.967の範囲である1種またはそれ以上の成分を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項4】

請求項1または3記載のRf値が0.700から0.833または0.900から0.967の範囲に対応するクロマトグラフィーストリップからメタノールで抽出され得る1種またはそれ以上の成分を含む、請求項1記載の組成物。

10

【請求項5】

凍結乾燥煎じ汁が、ヘキサンまたは他の非極性溶媒で抽出可能な成分を除去したものである、請求項1から4のいずれかに記載の組成物。

【請求項6】

クロマトグラフィーストリップから抽出されるRf値が0.00から0.100、0.167から0.300、0.400から0.533、0.700から0.833または0.900から0.967の範囲である、請求項1から5のいずれかに記載の組成物。

【請求項7】

薬学的に許容し得る担体または希釈剤を含む、請求項1から6のいずれかに記載の組成物。

20

【請求項8】

経口、非経口または局所投与のために調剤される、請求項7記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、伝統的な中国薬草およびそれを含有する医薬組成物に関し、この組成物は、アトピー性疾患の処置、特にアトピー湿疹、および非アトピー性湿疹および乾癬などの他の皮膚疾患の処置に有用である。

中国薬草なる用語は、伝統的医術を行っている者が用いるいかなる薬草をも意味し、中国産に限られるものでないと理解されるべきである。

30

伝統的中医師は、欧米とまったく異なる解剖および診断系を用いて、疾患を処置する。処方される療法は常に中国薬草からなっており、それは服用のために伝統的な煎じる方法、すなわち水で薬草を煮る事により製造される。薬草は取り除かれ、液が患者に適切に経口、非経口または局所投与すべく用いられる。

この種の療法でなされる処方には、十種以上の薬草を要することがあり、伝統的中医術では、このすべての薬草がバランスのとれた処方をつくるために必要とされている。処方、疾患の種々の証および症状を処置する際に様々な機能をもたらす薬草のヒエラルキーからなるバランスのとれた全体であるとみられる。

特定のヒトの疾患に受け入れられる臨床効果を有し、同時に毒性が低い薬草の検証は長年、観察と試行錯誤でなされてきた。ある症例においては、伝統的な中国薬草の処方、西洋医学が適切に対処できなかった疾患を効果的に治療できる。

40

複数の中国薬草の使用に適応するとみられる疾患は、あいまいで複雑な病変がある疾患である。典型例はアトピー性湿疹であり、多くの種々のメディエータ、そのいくつかのみが知られている、により引き起こされ、維持される皮膚の慢性炎症が存在する。あるものは、抗原-抗体反応に関する。他の多くは疑われているが、はっきりしていない。単一の治療剤、例えば、プロスタグランジンなどの特別のメディエータと相互作用を起こす非ステロイド抗炎症剤は、重いアトピー性湿疹に効かない。他方、コルチコステロイドは、多様な薬力学的作用を有し、湿疹に有効である。それ故に、重いアトピー性湿疹の治療の処置は、おそらく細胞および体液内で免疫過程に関係するであろう多くの病理的变化を同時に攻撃することを要する。コルチコステロイドおよびいくつかの免疫抑制剤は、かかる攻撃

50

に要する広い活性領域を有しているが、その毒性のために使用は限られている。湿疹の治療に知られている伝統的中国薬草療法は、コルチコステロイドと免疫抑制剤の必要とする活性を有し、毒性がない。

下記の薬草およびそのピンイン (Pin yin) 等価物またはその薬物学に名称があがっているもの：防風 (Radix Lebebouriella)、疾藜子 (疾藜子) (Fructus Tribuli)、委陵菜 (Herba Potentilla Chinensis)、川木通 (Caulis Clematis armandii)、懷慶地黄 (Radix Rehmannia)、甘草 (Radix Glycyrrhiza)、赤芍 (Radix Paeonia rubra)、白鮮皮 (Cortex Dictamni radices)、淡竹葉 (Herba Lopatheri) および荊芥穗 (Spika Schizonepetae) のいずれかより選択された一つの中国薬草の処方は、アトピー性湿疹および乾癬を効果的に処置するのに用いられて来た。アトピー性湿疹の小児におけるかかる処方の臨床効果は、シーハン等 (Sheehan et al) により British Journal of Dermatology (1992) 126 pp179-184 に、成人についてもシーハン等が The Lancet (1992) July 4th pp13-17 に、記載している。アトピー性湿疹および他の皮膚炎症疾患に使用するこれら 10 種の薬草の抽出物の特定の製法は、GB - A - 2 2 5 4 7 8 3 に記載されている。

10

上記の 10 種の薬草の煎じ汁は有効であることが知られているが、複数の薬草を含む複合処方の使用は高価であり、それゆえに、もし効力および安全性を損なわないのであれば、処方を単純化することが望まれる。また、処方を、中国から輸入するよりイギリスまたはヨーロッパで産する薬草に限るのが、望ましい。伝統的な中国医学の処方における活性原理を確認するため、多くの試みがなされている。しかし、湿疹の場合、薬草からつくられた分画または純物質における臨床効力を確認するために用いることのできる有益な動物または in vitro モデルがないので、困難である。

20

しかし、ここにおいて、アトピー性湿疹および他のアトピー性疾患の臨床効力を予測できるような in vitro 検定法が開発され、それにより本発明者らは、上記の 10 種の薬草の凍結乾燥煎じ汁 (以下、P S E 2 2 2 という) 中の活性成分を検出することができた。

伝統的な中国の学識は、複数の薬草を必要とすることを述べているが、この in vitro 法の使用および in vivo 臨床試験による確認は、望ましい臨床作用がこの 10 種の薬草のサブセットおよびその中での個々の成分により再現されることを示している。さらに、この方法により、P S E 2 2 2 の中でアトピーの状態を悪化せしめることがあり、薬学的使用の抽出物から除かれるのが望ましい成分を確認できる。

30

効力に関する in vitro 試験は、アトピー性疾患および特にアトピー性湿疹において、皮膚細胞およびヒト末梢血からの単核球が細胞表面マーカー抗体 CD 2 3 を発現すること、および CD 2 3 の発現は湿疹の成功的な処置においては阻害されるか、減少していることに基づいている。(参照 Takigawa et al, Clin. Exp. Immunol. (1991) 84 pp275-282)。

CD 2 3 発現もサイトカイン インターロイキン 4 (IL 4) にさらされることによりヒト単核球における in vitro で誘発され得、そして上記 Takigawa 記載の in vitro の状態と平行して、この誘発がアトピー性疾患に有用と知られている化合物により阻害される。したがって、これらの観察は簡単な in vitro 検定の基礎を提供し、そこではヒト末梢血からつくられた単核球が IL 4 および試験対象の活性薬剤と同時に接触するようにされる。CD 2 3 発現の量は、CD 2 3 に対する標識モノクローナル抗体を用いて測定され、いかなる作用も試験物質を生理食塩水または薬草のプラセボ製剤で置き換えた対照と比較した CD 2 3 発現の阻害率として示される。この in vitro 試験における CD 2 3 の有意な阻害が臨床効力の予測になるということは、アトピー性湿疹に対し成功裡に臨床的に用いられている上記 10 種の薬草から製造された抽出物 P S E 2 2 2 が検定 CD 2 3 発現の 50 から 60 % の阻害を示すという事実により明らかにされる。

40

上記の検定を用い、本発明者らは、一般的にアトピー性疾患に、および非アトピー性湿疹および乾癬などの特定の皮膚疾患の処置に対する臨床使用に適した P S E 2 2 2 中の成分を確定した。

本発明の第一点では、アトピー性疾患、非アトピー性湿疹または乾癬の処置に適した物質を提供し、これは、下記中国薬草を含む混合物の凍結乾燥煎じ汁から抽出される。

50

防風
 疾藜子
 委陵菜
 川木通
 懷慶地黄
 甘草
 赤芍
 白鮮皮
 淡竹葉
 荊芥穗

10

この物質は、この凍結乾燥煎じ汁を水に溶かし、ブタノール、エタノールおよび水の4 : 1 : 1比率の溶媒混合物を用いて、10時間、Watman 2cm x 55cm 3MMセルロースストリップのクロマトグラフィーに、かけると、Rf値が0.00-0.100、0.167-0.300、0.400-0.533、0.700-0.833または0.900-0.967の範囲にある1またはそれ以上の成分を含む。

望ましい物質は、Rf値が0.00-0.100にある凍結乾燥煎じ汁に存在する1またはそれ以上の成分を含む。

溶媒先端が大体30cmに達した後にセルロースストリップを水で抽出すると、上記範囲のRfを大略有する水抽出成分は、IL4でin vitro処理したヒト単核球でのCD23抗原の有意な減少をもたらす。セルロースストリップをその後エタノールで抽出すると、0.700-0.833または0.900-0.967の範囲のRf値を大略有する成分のメタノール抽出物がin vitroでのCD23発現の有意な減少をもたらす。

20

さらに、そして驚くべきことに、セルロースストリップの水抽出および続くメタノール抽出の後に、Rf値が0.067-0.333および0.533-0.700の範囲にある成分のメタノール抽出物は、CD23検定において対照に比してCD23抗原の発現を増進あるいは増加する。アトピー性または非アトピー性湿疹または他のアトピー性疾患に対する製剤における"増進"効力の存在は明らかに望ましくなく、増進される臨床効果はその除去において期待される。有意な量の"増進"効果がヘキサンの非極性溶媒で処理したPSE222の抽出または上記10種の薬草の他の調製により除去され得る。

従って、本発明の第二の点として、アトピー性湿疹、非アトピー性湿疹または乾癬の処置のための物質が提供され、それは、ヘキサンまたは他の非極性溶媒で抽出され得る成分が除去された上記10種の中国薬草を含む煎じ汁すなわち抽出混合物からなる。このように処理された煎じ汁すなわち抽出物は、その潜在的臨床効力の指標である、上記in vitro検定におけるヒト単核球のCD23発現を有意に阻害することを示す。

30

上記10種からの個々の薬草の煎じ汁について、in vitroCD23発現を阻害するその効力が試験され、そしてこれは優れた臨床効力を有すると予測される薬草のサブセットを示唆する。

本発明の第三点では、アトピー性疾患、非アトピー性湿疹または乾癬の処置のための、中国薬草の下記組み合わせの1またはそれ以上の煎じ汁すなわち抽出物からなる物質を提供する。

(a) 赤芍

40

甘草
 懷慶地黄

(b) 白鮮皮

赤芍
 甘草
 懷慶地黄

防風

疾藜子

または

(c) 赤芍

50

甘草

荊芥穂

これらは、実質的に他の中国薬草を含まない。望ましくは、この煎じ汁すなわち抽出物はヘキサンまたは他の非極性溶媒で抽出される成分が除去されるように処理される。上記（a）および（c）で特定される薬草の組み合わせは、このすべての薬草がヨーロッパで生育可能であるという利点を有する。

本発明の第四点では、アトピー性疾患、非アトピー性湿疹または乾癬の処置のための、自鮮皮、赤芍、懷慶地黄、甘草または荊芥穂の1またはそれ以上の煎じ汁すなわち抽出物からなり、実質的に他の中国薬草を含まない物質を提供する。さらに、これらの抽出物もしくは煎じ汁は、ヘキサンなどの非極性溶媒での抽出に供するのが好ましい。

商業的規模でのPSE222の活性成分の生産は、凍結乾燥煎じ汁を繊維性セルロースに接触させることによりなされ、市販使用に適した品質については、上記ブタノール/エタノール/水の混合物またはブタノール/IMS/水の比率4:1:1の混合物などの適当な溶媒と混合して、バルクおよび不活性物質が除かれる。混合物の遠心分離で沈殿が得られ、これを乾燥および水と混合する前に数回、上記溶媒混合物で再抽出し、医薬製剤の製造のための活性成分を抽出する。本発明の第一、第二、第三および第四点の物質は、上記商業的方法で製造しようが、しなかりうが、適当な薬学的基材または希釈剤、その大部分は既知のものであるが、と混合することにより医薬組成物として適切に製造される。一般的にはアトピー性疾患、特定的にはアトピー性湿疹または非アトピー性湿疹または乾癬の処置に適した組成物は、経口、局所、非経口投与のために製剤され得る。経口用製剤は、単位用量形態、例えば、錠剤、粉末または顆粒としてつくられ、飲用する液剤でもあり得る。

上記in vitro検定は、アトピー性湿疹および地理的または植物学的起源に関係のない皮膚炎に対して臨床的に有効であろう化合物または製剤の指標として用い得ることが評価されるであろう。

本発明の第五点では、アトピー性湿疹または皮膚炎に対する化合物または製剤の臨床活性を表示する方法を提供する。それは次の工程を含む。

(a) 末梢血単核球をin vitroで、インターロイキン4 (IL4) および効力試験をする化合物または製剤を同時にあるいは順次に添加し、これらと共にインキュベートし、
(b) この単核球における細胞表面マーカーCD23の発現を測定し、
(c) 試験化合物または製剤の存在または不存在における単核球のIL4誘導CD23発現の程度を比較して、工程(b)で得た測定値をアトピー性湿疹または皮膚炎に対する該化合物または製剤の潜在的臨床効力の指標として用いる。

25%以上のCD23の阻害は、統計学的に有意であり、臨床的に有用であろう化合物および製剤を示す。

下記の実施例および図面を引用して、本発明を説明する。

図1aは、アトピー性湿疹の患者からの単核球を用いて、PSE222の検定に使用する試験物質() およびプラセボ薬草の混合物(○)の濃度に対するCD14+23+単核球の百分率のプロットである。

図1bは、図1aと同じデータを示し、CD23発現の阻害百分率をヒストグラムとしてy軸方向に示す。斜線棒グラフはPSE222を、白棒グラフはプラセボ対照を示す。

図1cは、正常人からの単核球のCD23発現におけるPSE222の効果を示す、図1aと同様のプロットである、

図1dは、図1cと同じデータを、図1bと同様のヒストグラムで示す、

図2は、水でセルロースクロマトグラフィーストリップから抽出した30フラクションのそれぞれのヒト単核球におけるin vitroでのCD23発現の阻害パーセントを示す、

図3は、メタノールでセルロースクロマトグラフィーストリップから抽出した30フラクションのそれぞれのヒト単核球におけるin vitroでのCD23発現の阻害パーセントを示す、および

図4は、PSE222のヘキサン抽出物のin vitroでのCD23発現における効果を示す。

10

20

30

40

50

実施例 1

以下の薬草の全重量 38.8 g を水 300 ml 中で 1 時間半煎じた： -

防風

疾藜子

委陵菜

川木通

懷慶地黄

甘草

赤芍

白鮮皮

淡竹葉

荊芥穗

薬草を除去し、煎じ汁を沸騰させることにより最終量 50 ml まで濃縮し、次いで凍結乾燥した。凍結乾燥抽出物 PSE222 中に、約 5 g の薬草から抽出した 1 g の乾燥抽出物が水中に含まれる。

アトピー性湿疹に対する既知の効果がない“プラセボ”薬草の煎じ汁を、上記と同じ方法で製造した。

PSE222 およびプラセボ煎じ汁の活性を、下記のように行った CD 2 3 阻害検定で試験した。

血液をボランティアから採血し、ヘパリン処理し、フィコール勾配で分離し、末梢血単核細胞（単核球）を単離した。次いで、単核球を一晩、IL 4 添加 RPM I で、PSE222 またはプラセボ製剤存在下または非存在下に一晚培養した。その後、単核球を洗浄し、単核球抗原 CD 1 4 および CD 2 3 に対するフルオレッセン標識モノクローナル抗体を使用して 2 重染色した。存在する場合、単核球の存在を確認する CD 1 4 は有用なマーカーである。フルオレッセンのレベルを、FAC Scan 分析を使用して測定し、単核球による CD 2 3 発現のレベルの表示を得た。

結果は図 1 a から d に示す。図 1 a および 1 c に見られるように、PSE222 は、アトピー性湿疹患者（1 a）および正常人（1 c）の単核球の両方で IL 4 誘発の CD 2 3 発現を阻害した。更に、効果は用量依存的であり、PSE222 およびプラセボ処置の間に統計的に有意な差異（ $P < 0.001$ ）があった。図 1 b および 1 d は、約 25 から 30 % の統計的に有意な CD 2 3 の阻害が、アトピー性湿疹の患者由来の単核球で、0.125 mg/ml ほど低い PSE222 濃度で起こることを確認する。正常患者由来の単核球の場合、PSE222 濃度が 0.25 mg/ml になるまで統計的に有意な阻害は起こらなかった。

上記結果を基本にして、25 から 30 % の間の CD 2 3 発現の阻害パーセントを、別の試験製剤の臨床的活性を評価および予測する基準として使用する。

重症アトピー性湿疹の患者で行った臨床試験において、PSE222 製剤では、2 / 3 から 3 / 4 の患者で湿疹の重症度が減少したが、プラセボでは減少しなかった。この結果は統計的に有意である（ $P = 0.01$ ）。

実施例 2

表 1 に列記した個々の薬草の煎じ汁を実施例 1 の記載の方法により製造し、乾燥抽出物を各薬草について製造した。各抽出物の 1 mg 量（5 mg の生薬草と同等および PSE222 製剤と同等の濃度まで希釈）を、また、実施例 1 の記載のように *in vitro* での CD 2 3 発現阻害について試験した。結果を下記表 1 に示し、示した各値は 5 回の実験の平均である。

表 I

濃度 ^a mg/ml	薬草/成分	CD23/CD14の阻害%	
	I L 4 (対照、基線)	0	
1 (a)	I L 4 + PSE222	55.8	
1 (b)	I L 4 + プラセボ薬草	3.4	
0.12 (c)	白鮮皮	43.6	10
0.11 (d)	赤芍	48.0	
0.05 (e)	甘草	47.0	
0.30 (f)	懷慶地黄	20.5	
0.07 (g)	防風	3.0	
0.06 (h)	蒺藜子	4.6	
0.08 (i)	委陵菜	6.6	20
0.03 (j)	川木通	16.0	
0.04 (k)	荊芥穗	43.6	
0.15 (l)	淡竹葉	16.6	

表 I に列記の薬草 (c) から (l) のあるサブセットについての臨床効果を試験し、結果を表 II に示す。

表 II

薬草群	臨床活性	統計的有意	
a (PSE222)	++++	P < 0.01	
e	±		
d、e、f	+++		
c、d、e、f、g、h	++	P < 0.05	
d、e、k	+++	P < 0.05	40

注 +++++ 全湿疹得点の > 70% 減少

+++ 全湿疹得点の 60 - 70% 減少

++ 全湿疹得点の < 60% 減少

± 明白な改善無し

薬草 (e)、甘草について、成分は、局所投与した場合にある臨床活性があることが知られているが、ステロイド様副作用のため (例えば、それは電解質障害物である)、単独で

、経口で多量を投与できない。

表Iおよび表IIに記載の結果は、in vitroでのCD23阻害は、アトピー性湿疹における臨床効果を非常に予測することを確認する。

実施例 3

PSE222 7.5mgをRPMI 1640インキュベーション培地に添加し、最終量10mlにし、37℃で時々攪拌しながらインキュベートし、遠心して細かい物および他の破片を除去した。得られた溶液の1:10希釈500μlをWhatman 3MM×2cm×5.5cmセルロースストリップに掛けた。ストリップの充填末端を、4:4:1の比率のブタノール/エタノール/水の中に置き、溶媒を毛細管現象により10時間動かし、その時間の後、溶媒先端は約30cm動いた。ストリップを一晩乾燥させ、次いで2×1cm片に切った。これらの切片を、各々20μl/cm²の水で溶出し、溶出液を蒸発乾固し、RPMI 1640インキュベーション培地500μlに再懸濁し、CD23検定を試験した。全29フラクションを製造し、図2は、各および完全PSE222およびプラセボ薬草のCD23阻害活性を示す。溶媒先端に対応するストリップ30をCD23発現の内部対照として使用した。

図2から見るように、阻害活性のピークは、特にフラクションA0(基点)および、次いでフラクション1、3、6、7、8、14、15、21、24および29で見られた(フラクション番号は基点からのcmに対応)。これらのフラクションは、Rf値0.00、0.033、0.100、0.200、0.233、0.267、0.467、0.500、0.700、0.833および0.967にそれぞれ対応する。

上記のように2×1cm片を水で抽出し溶出液を試験後、切片を乾燥させ、次いで20μl/cm²のメタノールで溶出した。溶出物を再び蒸発乾固し、CD23検定のためにRPMI 1640インキュベーション培地500μlに再懸濁した。メタノール抽出に続く各フラクションCD23阻害活性のレベルを図3に示す。Rf値0.833、0.900および0.967に対応する25、27および29に阻害活性の明白なピークが見られた。

図2および3に示す活性フラクションの組成は、アトピー性湿疹および他のアトピー性疾患および乾癬の処置のための医薬組成物への使用に好適である。

興味深いことに、上記のように、水および続くメタノール抽出後、Rf範囲それぞれ0.067から0.300および0.533から0.700に対応するフラクション2から9および16から21は、CD23検定で試験した場合、阻害よりむしろ著しくCD23発現を促進した。

実施例 4

実施例1に記載のように製造したPSE222の溶液をヘキサンで抽出した。ヘキサンでフラクションを上記のように蒸発乾固し、再懸濁し、CD23検定で試験した。ヘキサン抽出物は、著しくCD23発現を対照よりも増加させた。しかしながら、ヘキサン抽出PSE222の続く水抽出は、CD23発現の予期された阻害を示した。結果を図4に示す。

本実施例は、可能な医薬組成物から望ましくない成分を除去するために非極性溶媒でのPSE222の10種の薬草の抽出が有用であることを確認する。

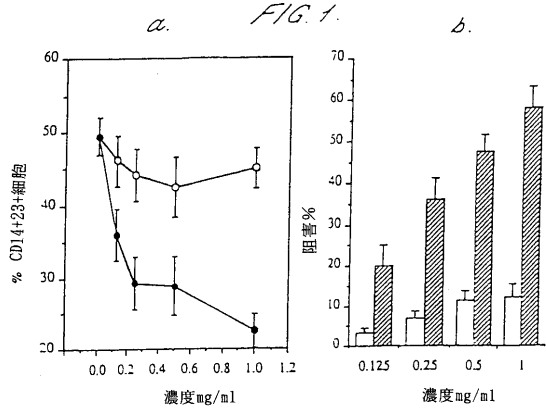
実施例 5

実施例1に記載のような最終粉末凍結乾燥抽出物1gを、繊維状セルロース10gとよく混合した。シグマセルロース#6663が好適なグレードである。4:4:1の割合のブタノール:工業用メチル化スピリット:水(BIW)の混合物70mlをセルロース混合物に添加し、10分攪拌した。混合物を遠心した(5分、6,000rpm)。沈殿をBIW 30mlに再懸濁し、再遠心した。この操作を繰り返し、沈殿を真空オーブンで60-70℃で乾燥した。

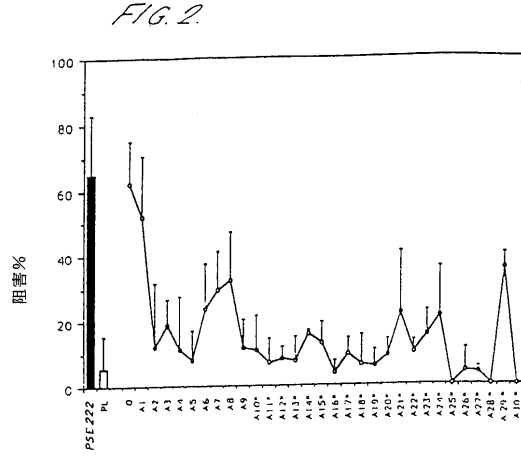
次いで、乾燥セルロース混合物を蒸留水に再懸濁し、10分攪拌し、遠心した。次いで、沈殿を更に3用量の水で洗浄し、遠心し、上清をプールのした。合わせた上清を蒸発乾固し、茶色固体約20mgを得た。

この物質は、賦形剤と調剤し、カプセルに満たし、錠剤に成形するかまたは薬学的に許容可能な溶媒に溶解した場合、重症アトピー性湿疹の患者の処置に好適である。上記実施例は、商業的規模でのPSE222の活性成分の薬学的製剤の製造法を提供する。

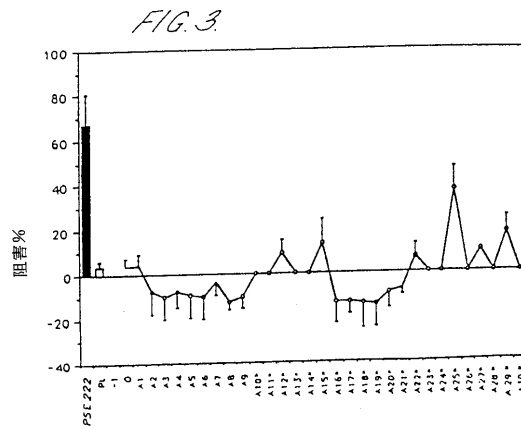
【 図 1 】



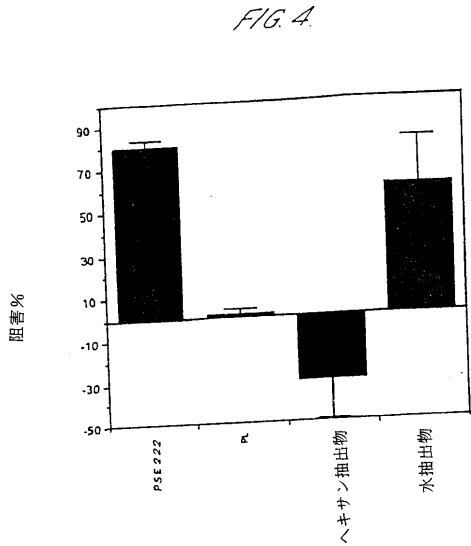
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



フロントページの続き

(72)発明者 ホワイトル, ブライアン・アンソニー
イギリス、エイチユー18・1アールティ、イースト・ヨークシャー、ホーンシー、フル・ロード
、メクローズ(番地の表示なし)

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 特開平02-040394(JP,A)
特開平02-085211(JP,A)
特開昭58-055420(JP,A)
特開平01-311048(JP,A)
原田正敏, 芍薬の薬理, 現代東洋医学, 1985年, Vol.6, No.1, pp.45-50
奥田拓男編, 天然薬物事典, 東京廣川書店, 1986年, 第127頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 36/00

A61P 17/00

A61P 37/08