

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-504099**(P2007-504099A)**(43) 公表日 **平成19年3月1日(2007.3.1)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/53 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	4 C O 8 8
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 K 36/00 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	W
A 6 1 K 36/25 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	M
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-524202 (P2006-524202)	(71) 出願人	506069239
(86) (22) 出願日	平成16年8月26日 (2004.8.26)		天津天士力製薬股▲ふん▼有限公司
(85) 翻訳文提出日	平成18年2月28日 (2006.2.28)		中華人民共和国天津市北辰科技園区新宜白
(86) 国際出願番号	PCT/CN2004/000989		大道遼河東路1号
(87) 国際公開番号	W02005/049058	(74) 代理人	100078662
(87) 国際公開日	平成17年6月2日 (2005.6.2)		弁理士 津国 肇
(31) 優先権主張番号	03155275.7	(74) 代理人	100075225
(32) 優先日	平成15年8月28日 (2003.8.28)		弁理士 篠田 文雄
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(72) 発明者	▲いえん▼希軍
(31) 優先権主張番号	200410019838.1		中華人民共和国天津市北辰科技園区新宜白
(32) 優先日	平成16年6月30日 (2004.6.30)		大道遼河東路1号
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(72) 発明者	呉▲ない▼峰
			中華人民共和国天津市北辰科技園区新宜白
			大道遼河東路1号
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 丹参、その抽出物および組成物を用いたアスピリン耐性の治療

(57) 【要約】

本発明は、丹参 (Radix Salviae Miltiorrhizae)、その抽出物及びその組成物の、アスピリン耐性疾患の治療における、特にアスピリン耐性血管心臓障害の丹参の滴下丸剤による治療における使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗アスピリン耐性の医薬の製造における、丹参 (Radix Salviae Miltiorrhizae: RSM)、その抽出物、又はそれらのいずれかまたは両方を活性成分として含む組成物の使用。

【請求項 2】

該アスピリン耐性が、アスピリン耐性心脳血管疾患である、請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

アスピリン耐性心脳血管疾患が、冠疾患及び狭心症を含む、請求項 2 記載の使用。

【請求項 4】

該組成物が RSM 又はその抽出物を含む複方調製物を含む、請求項 1 記載の使用。

10

【請求項 5】

該複方調製物が、タンホン (Danhong) 注射剤、チアンリナオシンカン (Qianglinaoxin kang)、トンシンシュー (Tongxinshu) カプセル、複方党参錠、タンシアンコワンシン (Danxiang guanxin) 注射剤、タンシエン (Danshen) 注射剤、チンチーコワンシン (Jingzhi guanxin) 顆粒、チンチーコワンシン錠、シューシントン (Shuxintong) カプセル、シンナオニン (Xinnaoning) カプセル、コワンシンタンシヤオ (Guanxin danshao) 錠、シンシンシュー (Xinxinshu) カプセル、シユンシアントンマイ (Xiongxiang tongmai) 丸剤、コワンシンタンシエン (Guanxin danshen) 錠、コワンシンタンシエン滴下丸剤、複方タンシエン滴下丸剤及び複方タンシエン錠からなる群より選択される、請求項 4 記載の使用。

20

【請求項 6】

該組成物が、RSM 30 ~ 180 部、三七人参 5 ~ 40 部、龍腦 0.3 ~ 2.5 部及び佐剤 10 ~ 40 部を含む、請求項 4 記載の使用。

【請求項 7】

該組成物が、RSM 75 ~ 115 部、三七人参 14 ~ 20 部、龍腦 0.8 ~ 1.2 部及び佐剤 15 ~ 30 部を含む、請求項 6 記載の使用。

【請求項 8】

該組成物が、RSM 90 部、三七人参 17.6 部、龍腦 1 部及び佐剤 20 部を含む、請求項 7 記載の使用。

【請求項 9】

佐剤がポリエチレングリコールを含む、請求項 6 記載の使用。

30

【請求項 10】

該組成物が、滴下丸剤、噴霧液、ベレット、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤、粉末剤及び経口液剤からなる群より選択される、請求項 4 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬に関するものである。特に本発明は、丹参 (Radix Salviae Miltiorrhizae) (RSM)、その抽出物およびそれらのいずれかまたは両方を含む組成物、特にタンシエン (丹参: Danshen) 滴下丸剤製剤 (RSM の滴下丸剤) を用いたアスピリン耐性心脳血管疾患の治療に関するものである。

40

【背景技術】

【0002】

アスピリンは、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) として公知である医薬品のクラスに属す。アスピリンは、鎮痛効果および解熱効果の両方を有する有効な抗炎症薬である。アスピリンは、プロスタグランジンの生成を遮断することによって作用する。最も一般に公知であるアスピリンの副作用には以下のものがある:

- ・ 食欲不振、消化性潰瘍、およびときに穿孔さえ起こすような消化管反応
- ・ アレルギー反応
- ・ 急性腎不全および慢性間質性腎炎など

50

【 0 0 0 3 】

研究がますます大規模になるにつれて、アスピリンの適応症は、熱症状の治療；頭痛、歯痛、神経痛、関節痛、筋肉痛および月経困難症のような軽度から中度の各種疼痛の軽減；ならびにリウマチの治療から、脳動脈硬化症、冠動脈性心疾患および心筋梗塞の治療ならびに二次予防まで拡大した。

【 0 0 0 4 】

現在では、アスピリンは心血管疾患の治療に広く使用されている。そのメカニズムは、アスピリンがインビボでトロンボキサン A₂ (TXA₂) の生成を遮断できるというものである。TXA₂ は血小板の膠着および凝固を促進できることから、アスピリンは、血小板の凝集を阻害することによって動脈硬化症および心筋梗塞の発生率を低減できる。しかし、一部の患者ではこの薬物の服用後にトロンボキサン A₂ の生合成が効果的に防止されないことが研究から見出された。すなわち、アスピリンが脳血管系および心血管系に及ぼすその防御作用を失っている。これは、アスピリン耐性 (AR) と呼ばれている。大部分の患者では、アスピリンは心血管疾患のリスクを 25 % 低下させることができるが、アスピリン耐性を有する患者ではアスピリンの投与は、心血管事象を防ぐ代わりに心筋梗塞および卒中の発生率を増加させるおそれがある。これらの発見はアスピリンの適用を制限した。

10

【 0 0 0 5 】

現在のところ、アスピリン耐性の治療についてあまり多くの報告はない。Yusuf Sらは、経皮的冠動脈インターベンションを受けている者を含む急性冠動脈症候群を有するアスピリン服用患者においてアスピリンを用いた治療に追加したクロピドグレル (clopidogrel) の投与は、心血管の主要な初期および長期事象の発生率を低下させるのに有益であると報告した。[「経皮的冠動脈インターベンションを受けている患者におけるクロピドグレルおよびアスピリンを用いた前処置後の長期療法：PCI-CURE 研究」。Lancet, 2001]。

20

【 0 0 0 6 】

現在アスピリン耐性に関する研究には、エンザイムイムノアッセイが薬物服用前の患者の尿試料中の尿中 11 - デヒドロトロンボキサン B₂ (TXB₂) レベルの測定のために通常使用される。11 - デヒドロトロンボキサン B₂ は、トロンボキサン A₂ の代謝物である。高レベルの尿中 11 - デヒドロトロンボキサン B₂ はアスピリン耐性を有する患者およびアスピリン耐性の軽減に効果を有する薬物を同定できる。本発明が完成したことはこの基礎に基づく。

30

【 0 0 0 7 】

血液障害を治療するための、特に血液循環を活性化して血液停滞を解消するための中医薬は、全ての年代の医師によって通常使用される医薬である。この種の医薬は、月経を調節するための血流の促進、疾患を排除するための血液停滞の除去、および浮腫の減退および組織の再生の促進のような多くの効果を有する。現代の薬理研究から、血液障害を治療するために使用される薬物が冠動脈の拡張、冠血流の増加、心筋の酸素消費の低下、末梢血管抵抗の低下、血小板凝集の阻害、微小循環の改善、血栓症の阻害、線維素溶解活性の増加、抗凝固系の調節、血圧低下、および平滑筋けいれんの軽減などのような多くの作用を有することが確認された。川きゅう (Rhizoma Chuanxiong)、RSM、益母草 (Herba Leonuri)、桃仁 (Semen Persicae)、紅花 (Flos Carthami)、および蛭 (Hirudo) は血液障害を治療するために使用する薬物の中に入る。それらの臨床応用は絶えず発展しており、特にRSMおよびその調製物の研究は傑出している。

40

【 0 0 0 8 】

RSMは、サルビアファミリーの宿根草であるサルビアを起原とする。RSMの味は苦、薬性は微寒である。RSMは、血液循環を活性化して血液停滞の解消、養血および精神安定、涼血および吹き出物の追放、ならびに毒素の排出および組織再生の促進という有効性を有する。RSMは、血液循環を活性化して血液停滞を解消するための中医薬に通常使用されている薬物である。RSMの主成分は、脂溶性ジテルペンおよび水溶性フェノール

50

酸である。さらに R S M は、フラボノイド、トリテルペンおよびステロールなどを含有する。R S M のジテルペン成分の中で、タンシノン I、II A、II_R、V および VI、クリプトタンシノン、イソタンシノン I、II および II B、ジヒドロタンシノン I などはキノイドまたはケト型構造を有する。フェノール酸の水溶性成分にはタンシエンシユー (danshensu)、プロトカテクアルデヒド (protocatechualdehyde)、プロトカテク酸、カフェー酸、ならびにタンシエンシユーおよびカフェー酸の誘導体、またはサルビアノール酸 (salvianolic acid) A、B、C、D、E、および G、アルカン酸 B、ローズマリー酸 (rosemary acid) ローズマリー酸メチルエステルなどのような二量体のエステル化によって形成するデブシドがある。タンシノン II A は、血液循環を活性化して血液停滞を解消するためのジテルペン有効成分の一つである。R S M は今や心血管疾患の治療に重要な漢方薬である。

10

【0009】

最新の研究は、R S M が以下のものに薬理作用を有することを確認している：

- ・ 冠動脈
- ・ 心筋の修復および再生
- ・ 微小循環
- ・ 血液レオロジー
- ・ 血液脂質。

これらは、冠動脈の拡張、抗心筋虚血、抗凝固、抗血栓症、鎮静、疼痛緩和、抗アテローム性動脈硬化症、および血液脂質の低減などに現れる。

20

【0010】

血液に及ぼす R S M の主な効果は、アデノシン二リン酸 (ADP) によって誘導される血小板凝集の阻害である。血液停滞を有する患者について、濃密で粘性の血液状態は血流を遅くし、血小板は損傷した血管内膜に付着する傾向を示す。血液循環を活性化し血液停滞を解消するために使用される薬物は、血液レオロジーを改善し、血小板の付着および凝集を低減できる。さらに、これらの薬物は血小板の界面活性を低減できる。

【0011】

血液循環を活性化して血液停滞を解消するために使用される薬物による血小板凝集阻害の作用メカニズムは、以下のとおりである：血小板凝集はプロスタグランジンおよび環状ヌクレオチド系の代謝と活性とに密接に関係する。血小板トロンボキサン (TXA₂) は、多くの段階を介して中間体としてアラキドン酸を用いてリン脂質から生合成される。この過程はホスファチダーゼ A およびシクロオキシゲナーゼによって本質的に触媒される。これらの酵素の活性、したがって TXA₂ の生合成は、これらの酵素の活性を阻害する cAMP によって調節される。cAMP が減少すれば、TXA₂ の生合成は増加する。TXA₂ は血小板中のカルシウムのレザーである筋小胞体からの Ca の放出を促進できる。Ca は濃密顆粒に作用してそこからアデノシン二リン酸 (ADP) および 5 - ヒドロキシトリプタミン (5 - HT) を放出させる。ADP および 5 - HT は、血小板凝集の強力なプロモーターであることから、cAMP の濃度は血小板凝集の重要な因子である。cAMP の増加は、血小板の凝集を低減する。さらに R S M は、プロフィブリノリジン - フィブリノリジン系を活性化することによって線維素溶解を増加させる活性を有する。また R S M は、血清プロトロンビン形成時間を短縮できる。

30

40

【0012】

三七人參 (Radix Notoginseng) は、止血のために使用される中医薬のークラスに属する。三七人參は、中医学において血液停滞を解消し止血し、浮腫を消失させ疼痛を緩和する作用を有するとみなされている。それは、出血阻止および活血の作用を有する。最新の薬理研究から、三七人參が止血作用と抗凝固作用の両方を有することが確認された。止血作用には、出血の減速および血球凝集の進行、血小板量の増加ならびに仮足の伸長、凝集および脱顆粒の発生促進などがある。三七人參は毛細血管の透過性を減らすこともできる。三七人參に含まれる抗凝固作用を有する成分には、三七人參サポニン、ノトジンセノシドジオールおよびトリオールがある。それらは全てヒトおよびウサギにおいて血小板凝集

50

を阻害する。三七人參サポニン、血液内皮細胞からの組織型プロフィブリノリジンの分泌も促進し、血栓の形成を防止する。

【0013】

龍腦 (Borneolum) は、フタバガキ科の植物から得られる樹脂であるダマールの加工によって得られる結晶生成物である。キク科植物であるタカサゴギク (Blumea balsamifera Dc) の葉から水蒸気蒸留によって得られる結晶は、タカサゴギク葉調製物 (Praeparatio Blumeae Folii) と呼ばれる。ショウノウ、テレペンテン (terebenthene) などから化学法によって合成および加工された生成物は、合成龍腦 (Borneolum Syntheticum) と呼ばれる。龍腦は、性質が辛味および苦味である。龍腦は、芳香性であることから、感覚器に強い刺激作用を有す可能性があり、滞った熱を発散する。龍腦が意識の覚醒を誘導し促進する効果は、ピンシアン (Pingxiang) (漢方薬) と同様である。龍腦の主成分は d - ボルネオールである。タカサゴギク葉調製物の主成分は l - ボルネオールである。最新の薬理研究から、龍腦が心筋虚血に効果を有し、冠血流を有意に増加できることが確認された。さらに、龍腦が血液脳関門の透過性を増加できることから、龍腦はより多くの薬物に関門を通過させることができる。

10

【0014】

近年、臨床観察および実験研究によって、R S M調製物、特に複方タンシエン滴下丸剤 (C D D P、複方 R S M滴下丸剤) の適用がさらに広がった。今や R S Mが狭心症に効果を有し、かつ心筋虚血の改善、血液の粘度および血小板凝集の低下などの効果を有することが確認された。冠状動脈性心疾患および狭心症の治療および予防のための調製物として、血液レオロジーに及ぼす C D D Pの効果が確認された。Huang Weilanらは、正常マウスおよびストレス刺激を受けたマウスにおける比較研究を実施し、C D D Pを投与された後に両群のマウスの血液レオロジー指数が有意に改善したことを見出した。例えば1分間の血小板凝集率および最大凝集率が低下し ($P < 0.05$)、血漿フィブリン含量が低下した ($P < 0.01$)。これらは、血栓傾向の弱まりを示した。ストレス刺激を受けたマウスでは切断速度は $1 \sim 100$ ($P < 0.05$) の条件の血液粘度から有意に低下し、このことは血液の循環抵抗が低下し循環が増強する過程であることを示した。さらに、流速の低下および赤血球の変形能の増大が観察されたが、充填赤血球量は不変であった。これらは、C D D Pが血液粘度の低下および循環の改善を達成することが赤血球の質の改善に作用することを示している。刺激を受けなかったマウスでは全血の粘度は低下したが、その低下は有意ではなかった ($P > 0.05$)。これは、異常な血液レオロジー条件における C D D Pによる血液レオロジーの改善は、正常血液レオロジー条件におけるよりも有意であることを意味している。最近の研究から、C D D Pが抗アテローム性動脈硬化症、血液脂質の低下、慢性肝障害の抗線維症などに効果を有することが見出された。しかし現在までに、R S M調製物、特に C D D Pがアスピリン耐性に及ぼす作用について信頼性のある報告はない。

20

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明の一面は、アスピリン耐性心血管疾患および脳血管疾患の治療における R S Mおよびその抽出物の使用に関するものである。

40

【0016】

または本発明の目的は、アスピリン耐性を治療するための薬剤の調製への R S Mおよびその抽出物の使用を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0017】

前記のアスピリン耐性は、アスピリンを服用後にトロンボキサン A_2 の生合成を効果的に阻害できないことを指す。すなわち、アスピリンは心血管および脳血管系に対する防御効果を失っている。大多数の患者においてアスピリンは、心血管脳血管疾患のリスクを25%低下できる。しかしアスピリン耐性を有する患者では、アスピリンを用いた心血管脳

50

血管疾患の治療は、患者の心血管および脳血管事象を予防できず、その代わりに心筋梗塞および卒中のリスクを増加させるおそれがある。これらの発見は、アスピリンの適用を制限した。本発明においてこれらの心血管脳血管疾患は、アスピリン耐性心血管脳血管疾患、特にアスピリン治療が無効な冠状動脈性心疾患および狭心症と呼ばれる。本発明において、アスピリン耐性心血管脳血管疾患の治療に有効な薬物は、抗アスピリン耐性薬と呼ばれ、この作用は抗アスピリン耐性効果と呼ばれる。

【0018】

本発明は、アスピリン耐性の研究のために現在通常に使用されている方法を採用する。その方法は、患者の尿試料の試験および尿中11-デヒドロトロンボキサンB₂ (TXB₂) レベルの変化の分析にエンザイムイムノアッセイを使用し、RSM調製物を服用後の患者にアスピリン耐性の低下が存在するかを決定する。本発明は、RSMおよびその抽出物がアスピリン耐性を低下させる効果を有し、抗アスピリン耐性薬として、および抗アスピリン耐性薬の調製に使用できることを、臨床研究から確認している。

10

【0019】

本発明の別の局面は、アスピリン耐性心血管脳血管疾患の治療への、RSMを有効成分として含有する組成物の使用に関するものである。本発明の組成物には、複方(複数生薬含有)RSM調製物、特にCDDPおよび複方タンシエン錠(CDT、複方RSM錠)がある。

【0020】

本発明の以下のRSM組成物が好ましい抗アスピリン耐性効果を有する：RSM30~180部、三七人參5~40部、龍腦0.3~2.5部、および佐剤10~40部。好ましい組成物は、RSM75~115部、三七人參14~20部、龍腦0.8~1.2部、および佐剤15~30部を含む。最も好ましい組成物は、RSM90部、三七人參17.6部、龍腦1部および佐剤20部を含む。

20

【0021】

本発明の組成物に使用される佐剤は、薬学の分野で通常使用される任意の佐剤でありえ、好ましくはポリエチレングリコールであり、最も好ましくはポリエチレングリコール6000である。

【0022】

RSM、その抽出物およびそれらを有効成分として含有する組成物を任意の薬学的調製物に製剤できる。好ましい調製物は、滴下丸剤、噴霧液、ペレット、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤、粉末剤および経口液剤などである。

30

【0023】

本発明の有効成分の調製のために、以下の方法を採用できる：水抽出、水抽出とエタノール沈殿の併用、抽出、含浸、パーコレーション、還流抽出、連続還流抽出、およびマクロポラス樹脂への吸着。例えば、これらの医薬品材料をすりつぶして粉末にし、均一に混合して経口投与できる粉末調製物を形成させることができる。これらの医薬品材料を水で煎じ、次に濃縮して経口液剤を形成させることもできる。しかし医薬品材料の各有効成分に最大の効果を発揮させるために、以下の抽出法を使用することが好ましい。

【0024】

RSM90g、三七人參17.6g、龍腦1g、ポリエチレングリコール6000、20gを提供する。RSMおよび三七人參を水で3回煎じる。煎汁をプールし、ろ過する。ろ液を濃縮する。95%エタノール2倍量を加え、溶液を24時間静置してからろ過する。溶液からエタノールを回収後、溶液を濃縮して比重1.33~1.35(55~60)にする。龍腦を適当な体積のエタノールに溶かす。湯浴中で融解したポリエチレングリコールに上記の抽出物溶液および龍腦溶液を加え、十分に攪拌する。結果としてもたらされた溶液を温度70±2に保つ。適当な直径のドロPPERを使うことによって、氷浴中で冷却した流動パラフィン中に1分あたり60~80滴の速度でこの溶液を滴下する。成形した後丸剤を取り出し、吸収紙で表面から流動パラフィンをぬぐう。丸剤1000個を調製する。

40

50

【 0 0 2 5 】

製造工場で使用する場合は上記構成要素の量を比例的に増加または減少できる。大規模製造の場合ならば、キログラムまたはトン単位の量を使用できる。小規模製造の場合ならば、グラム量を使用できる。各構成要素の重量を増加または減少できるが、医薬品材料の比率は不変とする。

【 0 0 2 6 】

前記 R S M、その抽出物およびそれらを含む組成物には、単味処方または R S M もしくはその抽出物を含有する複方調製物がある。これらの複方調製物は、他の中医薬または化学薬物構成要素を含有しうる。

【 発明を実施するための最良の形態 】

10

【 0 0 2 7 】

本発明を以下に詳細に述べる。どのような方法であれ利用の範囲を限定するものとして具体的な実施例または態様を解釈してはならない。

【 0 0 2 8 】

調製実施例

実施例 1 : タンホン (Danhong) 注射剤 (R S M および紅花の注射剤) の調製法

1 . R S M 7 5 0 g、紅花 2 5 0 g および注射用塩化ナトリウム 7 g を使用できる状態に準備した。

2 . 薄めた温エタノールに R S M を 1 時間浸漬してからろ過した。浸漬による抽出を繰り返した。ろ液をプールして使用に供した。R S M の残渣を紅花と合わせ、温水に 1 時間浸漬してからろ過した。浸漬による抽出を繰り返した。ろ液を全てプールし、濃縮して比重 1 . 1 0 ~ 1 . 2 0 (6 5) の透明ペーストとした。注射用塩化ナトリウムをペーストに加え等張濃度にした。p H を 6 ~ 7 に調整した後、ペーストをろ過してから 2 4 時間冷蔵した。十分量の水を加えて所望の体積にした。結果としてもたらされたスラリーをろ過し、バイアルに充填し、滅菌してタンホン注射剤を製造した。

20

【 0 0 2 9 】

実施例 2 : チアンリナオシンカン (Qianglinaoxinkang) カプセルの調製法

1 . R S M 1 5 0 0 g、ナラタケ (Armillaria Mellea) 抽出物 1 5 0 0 g およびローヤルゼリー 1 2 5 g を使用できる状態に準備した。

2 . R S M 7 5 g を粉碎して細末にし、残りの R S M を粉碎して粗粉末にした。結果としてもたらされた粉末に水を加え、1 回目および 2 回目は 2 時間、3 回目は 3 時間の 3 度煎じた。煎汁を合わせ、ろ過した。減圧条件でろ液を濃縮して比重 1 . 3 0 ~ 1 . 3 2 (7 0) の濃厚ペーストとした。減圧条件でペーストの溶媒を蒸発させ、粉碎して細末にした。減圧条件でナラタケ抽出物を濃縮して比重 1 . 3 0 ~ 1 . 3 2 (7 0) の濃厚ペーストとした。減圧条件でペーストの溶媒を蒸発させて、粉碎して細末にした。この細末を上記の細末と合わせ、十分に混合した。混合物を造粒し、乾燥させた。ローヤルゼリーを凍結乾燥して細末を得た。その粉末を上記の顆粒と合わせ、十分に混合してからカプセルに充填して標記カプセルを製造した。

30

【 0 0 3 0 】

実施例 3 : トンシンシュー (Tongxinshu) カプセルの調製法

40

1 . 沙棘 (seabuckthorn) フラボン 2 5 0 g、R S M 抽出物 2 0 g、川きゅう 1 0 g および滑石末 2 0 g を使用できる状態に準備した。

2 . 川きゅうを粉碎して細末にし、沙棘フラボンおよび R S M 抽出物と混合した。滑石末を加えてから、カプセルに充填しトンシンシューカプセルを製造した。

【 0 0 3 1 】

実施例 4 : 複方党参錠の調製法

1 . 党参 (Radix Codonopsis) 7 0 4 g、R S M 1 9 2 g、当帰 1 9 2 g、浜防風 1 2 8 g、ティノスポラの根 (Radix Tinosporae) 6 4 g、デンプン 4 . 7 g、デキストリン 9 . 4 g、滑石末 4 . 3 g およびステアリン酸マグネシウム 1 . 6 g を使用できる状態に準備した。

2 . ティノスポラの根を水に 2 時間浸漬した。R S M を含む残り四つの医薬品材料を水に

50

1 時間浸漬した。このように得られた抽出液をプールし、3 回それぞれ 1 時間煎じた。3 回の煎汁をプールしてろ過してから、濃縮して減圧条件で 85 未満の温度で乾燥させた。結果としてもたらされた乾燥抽出物を粉碎して粗粉末にしてから、デンプンおよびデキストリンを加えた。混合物を十分に混合し、造粒し、その後 85 で乾燥させた。顆粒を整粒し、滑石末およびステアリン酸マグネシウムを加えてから十分に混合した。得られた混合物を打錠し、糖衣して所望の錠剤を製造した。

【0032】

実施例 5：タンシアンコワンシン (Danxiangguanxin) 注射剤の調製法

1. R S M 1 0 0 0 g および降香 (Lignum Dalbergiae Odoriferae) 1 0 0 g を使用できる状態に準備した。

2. 降香を水に浸し、十分量の水を加えて蒸留した。蒸留物約 7 0 0 ml を集め、2 4 時間冷蔵した。油層を取り出しろ過した。水層を別の容器に集めた。R S M を水で 3 回、それぞれ 2 時間煎じた。煎汁をプールしろ過してから 5 0 0 ml に濃縮した。エタノールを加えてエタノール含量 7 5 % を得て、結果としてもたらされた溶液を 4 8 時間冷蔵してからろ過した。エタノールを回収することによってろ液を 2 0 0 ml に濃縮した。エタノールを再び加えてエタノール含量 8 5 % を得た。結果としてもたらされた溶液を 4 8 時間冷蔵してからろ過した。エタノールを回収することによってろ液を 1 2 0 ml に濃縮した。十分量の注射用水を加えて所望の体積 1 0 0 0 ml にして、1 6 時間冷蔵してからろ過した。ろ液を体積 2 5 0 ml に濃縮し、7 2 時間冷蔵した。1 0 % 水酸化ナトリウム溶液で pH を 6 . 0 ~ 6 . 8 に調整した。活性炭を医薬品材料の 0 . 1 % ~ 0 . 4 % の量となるように加えて、3 0 分間煮沸してからろ過した。希塩酸でこのろ液を pH 4 に調整した。活性炭を医薬品材料の 0 . 1 % ~ 0 . 4 % の量となるように再び加えて、3 0 分間煮沸した。結果としてもたらされた溶液を少なくとも 2 4 時間冷蔵してからろ過した。1 0 % 水酸化ナトリウム溶液でろ液の pH を 6 . 5 ~ 7 . 0 に調整した。降香の上記の蒸留物を加えた後に十分量の注射用水を加えて所望の体積とした。この溶液をろ過し、バイアルに充填し、滅菌して標記注射剤を得た。

【0033】

実施例 6：タンシエン注射剤の調製法

1. R S M 6 4 g およびグルコース 5 0 g (6 7 g) を使用できる状態に準備した。

2. R S M を水で 3 回、それぞれ 2 時間煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を濃縮して比重 1 . 1 6 (7 0) の透明ペーストとした。エタノールを加えてエタノール含量 7 5 % を得た。得られた溶液を十分に攪拌してから 2 4 時間冷蔵し、ろ過した。エタノールを回収することによってろ液を濃縮して比重 1 . 0 6 ~ 1 . 0 8 (7 8) の透明ペーストとした。4 0 % 水酸化ナトリウム溶液で pH を 9 に調整した。このペーストを 1 時間煮沸してから塩酸で pH 6 に調整し、その後ろ過した。ろ液を室温に冷まし、エタノールを加えてエタノール含量 8 5 % を得た。溶液を十分に攪拌してから 2 4 時間冷蔵し、ろ過した。エタノールを回収することによってろ液を濃縮して比重 1 . 1 1 ~ 1 . 1 3 (7 8) の透明ペーストとした。注射用水を加えてこのペーストを 4 倍に希釈した。塩酸で pH を 3 に調製した後、希釈したペーストを 7 2 時間冷蔵し、ろ過した。ろ液を煮沸後、活性炭を 0 . 1 % (g/ml) の量となるように加えた。ろ液を 1 5 分間煮沸してからろ過した。ろ液をその後の使用のために保存した。注射用水を沸騰させたものにグルコースを加え、5 0 % ~ 6 0 % の濃厚溶液を得た。塩酸適量を加え、同時に活性炭を 0 . 1 % (g/ml) となるように加えた。溶液を十分に攪拌し、1 5 分間煮沸した。熱いうちにこの溶液をろ過して活性炭を除いた。得られたろ液を R S M のろ液と合わせた。1 0 % 水酸化ナトリウム溶液で pH を 3 . 8 ~ 4 . 2 に調整した。煮沸後に、0 . 0 5 % (g/ml) となるように活性炭を加えて 3 0 分間煮沸した。得られた溶液をろ過し、十分量の注射用水を加えて所望の体積 5 0 0 ml にした。重亜硫酸ナトリウム 0 . 5 g を加えて十分混合した。1 0 % 水酸化ナトリウム溶液で pH を 5 ~ 6 に調整した。所望の体積まで注射用水を加えてからろ過し、精密ろ過し、限外ろ過した。ろ液をバイアルに充填し、滅菌して標記注射剤を製造した。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 4 】

実施例 7：チンチーコワンシン（Jingzhi Guanxin）顆粒の調製法

1．R S M 3 5 0．8 g、赤芍（Radix Paeoniae Rubra）1 7 5．4 g、川きゅう 1 7 5．4 g、紅花 1 7 5．4 g、降香 1 1 6．9 g、スクロース 8 4 1 g およびデキストリン 1 0 5 g を使用できる状態に準備した。

2．紅花以外の四つの医薬品材料を水で 3 回、1 回目は 2 時間、2 回目は 1．5 時間、最後は 1 時間煎じてからろ過した。ろ液をプールし、後に使用するために保存した。8 0 の適量の湯で 2 回、1 回目は 2 時間、2 回目は 1 時間紅花を浸漬してからろ過した。ろ液を上記のろ液と合わせ、濃縮して濃厚ペーストとした。ペーストを 8 0 で乾燥させてから粉碎して細末にした。スクロースおよびデキストリンを加え、十分に攪拌してから造粒、乾燥し、所望の顆粒を得た。

10

【 0 0 3 5 】

実施例 8：チンチーコワンシン錠の調製法

1．R S M 3 7 5 g、赤芍 1 8 7．5 g、川きゅう 1 8 7．5 g、紅花 1 8 7．5 g、降香 1 8 7．5 g、デンプン 1 2 g およびステアリン酸マグネシウム 5 g を使用できる状態に準備した。

2．降香を蒸留して揮発性油を得て、蒸留後の水溶液を別容器に集めた。R S M を含む他の四つの医薬品材料を加熱しながら 8 5 % エタノールで 2 回、1 回目は 3 時間、2 回目は 2 時間還流してからろ過した。ろ液をプールし、エタノールを回収した。ろ液を上記の水溶液と合わせ、比重 1．3 5 ~ 1．4 0 (5 0) の濃厚ペーストとなるまで減圧条件で濃縮した。デンプンを加えてから、結合剤として 5 # デンプンスラリーを使用してそのペーストを造粒した。顆粒を乾燥後、降香の揮発性油を加え、十分に攪拌した。ステアリン酸マグネシウムを加えてから打錠し、糖衣またはフィルムコートして標記錠剤を製造した。

20

【 0 0 3 6 】

実施例 9：シューシントン（Shuxintong）カプセルの調製法

1．R S M 1 8 0 g、馬齒莧（Herba Portulacae）1 8 0 g、千年健（Rhizoma Homalomenae）1 8 0 g、川きゅう 1 8 0 g、降香 2 0 0 g および龍腦 8 0 g を使用できる状態に準備した。

2．川きゅう 6 0 g、R S M 6 0 g、降香、および龍腦を粉碎してそれぞれ細末にして、後に使用するために保存した。残りの川きゅう、R S M、馬齒莧、および千年健を水で 2 回、1 回目は 1．5 時間、2 回目は 1 時間煎じた。煎汁をろ過し、ろ液をプールしてから比重 1．1 0 ~ 1．2 0 (9 0) の透明ペーストになるまで濃縮した。エタノールを加えてエタノール含量 6 0 % を得て、混合物を 4 8 時間放置してからろ過した。ろ液からエタノールを回収し、比重 1．3 1 (8 0) の濃厚ペーストを得た。上記の細末を加え十分に混合した。混合物を 8 0 未満の温度で乾燥させ、粉碎して粉末にした。粉末を十分に混合してカプセルに封入して標記カプセルを得た。

30

【 0 0 3 7 】

実施例 10：シンナオニン（Xinnaoning）カプセルの調製法

1．イチヨウ葉（Folium Ginkgo）4 0 0 g、黄楊木（Buxus microphylla）4 0 0 g、ミガオ（Migao）4 0 0 g、R S M 4 0 0 g および薤白（Bulbus Allii Macrostemi）4 0 0 g を使用できる状態に準備した。

40

2．薤白を粉碎して細末にし、篩過して使用に供した。ミガオを水蒸気蒸留し、揮発性油を回収した。ミガオの残渣をイチヨウ葉、黄楊木、R S M と合わせ 7 5 % エタノールで抽出した。抽出液を減圧条件で濃縮してエタノールを除くことによって透明ペーストとした。このペーストを後に使用するために保存した。水を残渣に加え、混合物を 1 時間煎じてからろ過した。ろ液を濃縮して比重 1．2 0 (8 0) の透明ペーストとした。このペーストを上記のペーストと合わせ、濃縮して濃厚ペーストとした。薤白の細末および揮発性油をこのペーストに加え、十分に混合してからカプセルに封入し、標記カプセルを製造した。

50

【0038】

実施例11：タンシエン混合物の調製法

1. RSM 550gおよび単シロップ（水に溶かした65wt%スクロース）265mlを使用できる状態に準備した。

2. RSMを水で2回、1回目は3時間、2回目は2時間煎じた。煎汁をプールし、ろ過した。ろ液を500mlに濃縮した。エタノールを加えてエタノール含量80%を得て、十分に攪拌してから48時間静置した。上清を分離し、エタノールを回収した。溶液を濃縮して比重1.12（60～65）の透明ペーストとした。このペーストを水で希釈してから十分に攪拌した。結果としてもたらされた溶液を48時間冷蔵してからろ過した。ろ液に単シロップを加えた後、水を加えて所望の体積にしてから十分に攪拌した。この溶液をバイアルに充填し、滅菌して標記混合物を製造した。

10

【0039】

実施例12：コワンシンタンシヤオ（Guanxin Danshao）錠の調製法

1. RSM 650g、赤芍325g、川きゅう325g、紅花325g、降香250gおよび刺五加（*Radix Acanthopanax Senticosi*）250gを使用できる状態に準備した。

2. 赤芍30gを粉砕し細末にして使用できる状態にした。降香を蒸留して揮発性油を得て、蒸留後の水溶液を別の容器に集めた。降香の残渣および赤芍295gおよびRSMを水で2回、1回目は3時間、2回目は2時間煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を後に使用するために保存した。紅花を温水（70～80）に2回、1回目は3時間、2回目は2時間浸漬してからろ過した。ろ液をプールし、後に使用するために保存した。70%エタノールを用いて2回、1回目は8時間、2回目は6時間還流することによって川きゅうを抽出した。抽出液をプールしろ過した。エタノールを回収することによってろ液を処理した。川きゅうのろ液を上記のろ液と合わせてから、濃縮して比重1.30（80）の濃厚ペーストにした。上記の粉末を加えてから、減圧条件で乾燥させた。生成物を粉砕して細末にして篩過した。粉末を十分に混合してから造粒した。得られた顆粒を乾燥後、降香の揮発性油を上にも噴霧してから十分に混合した。得られた混合物を打錠し、フィルムコートして標記錠剤を製造した。

20

【0040】

実施例13：シンシンシユー（Xinxinshu）カプセルの調製法

1. 黄耆（*Radix Astragali*）600g、地黄（*Radix Rehmanniae*）360g、五味子（*Fruitus Schisandrae*）180g、RSM 180g、赤芍360g、桂枝（*Ramulus Cinnamomi*）180gおよび人参の茎葉抽出物中の総ジンセノシド10gを使用できる状態に準備した。

30

2. 処方量の赤芍の3分の1を粉砕して細末にし、使用できる状態にした。残りの赤芍をRSMと共にエタノールで2回、それぞれ2時間還流することによって抽出した。抽出物をプールし、ろ過した。エタノールを回収することによってろ液を濃縮して比重1.36（60）の濃厚ペーストとした。このペーストを減圧乾燥させ、粉砕して細末にして使用できる状態にした。エタノール抽出の残渣および黄耆を含む残り四つの医薬を水で3回、1回目は2時間、2回目は1.5時間、3回目は1時間煎じた。煎汁をプールし、ろ過した。減圧条件でろ液を濃縮し、比重1.36（60）の濃厚ペーストとした。赤芍の細末を加え、十分に混合した。混合物を減圧乾燥し、粉砕して細末にして使用できる状態にした。人参茎葉抽出物中の総ジンセノイドを上記の二つの細末と合わせ、十分に混合した。適当な量のエタノールを使用してこの混合物を造粒してから乾燥させ、カプセルに封入して標記カプセルを得た。

40

【0041】

実施例14：タンシエン錠の調製法

1. RSM 1000gおよびデンプン210gを使用できる状態に準備した。

2. 90%エタノールを用いて1.5時間還流することによってRSMを抽出した。この抽出液をろ過し、エタノールをろ液から除去した。残渣に水を加えてから1時間煎じた。煎汁をろ過し、適当な体積まで濃縮してからエタノールによる抽出液と合わせた。この抽出液をさらに濃縮して比重1.30（90）の濃厚ペーストとした。デンプンを加えて

50

十分に混合した。混合物を乾燥させ、造粒し、打錠し、糖衣して標記錠剤を得た。

【0042】

実施例15：シюнシアントンマイ（Xiongxiang Tongmai）丸剤の調製法

1．川きゅう30g、訶子（Fructus Chebulae）20g、RSM30g、肉豆蔻（Semen Myristicae）15g、安息香（Styrax）1.5g、龍腦0.75g、じゃ香（Moschus）0.15gおよびポリエチレングリコール6000、15gを使用できる状態に準備した。

2．RSM、川きゅう、訶子、および肉豆蔻を粉碎して粗末にし、それぞれ超臨界CO₂を使用することによって抽出した。抽出物をプールし、ポリエチレングリコール6000を加えた。次に龍腦、安息香および上記の細末を連続的に加え、十分に混合した。この混合物を80～85℃に保ち、冷却剤としてメチルシリコン油を使用することによって滴下して丸剤とした。このように標記丸剤を製造した。 10

【0043】

実施例16：複方タンシエンカプセルの調製法

1．RSM450g、三七人參141g、龍腦8gおよびβ-シクロデキストリン40gを使用できる状態に準備した。

2．三七人參を粉碎して細末として、後の使用に供した。龍腦を適量のエタノールに溶かした。水をβ-シクロデキストリンに加え、この混合物を55℃の恒温水浴中に入れ、攪拌によってβ-シクロデキストリンを溶解させた。この混合物を水浴中で30分間絶えず攪拌し、龍腦のエタノール溶液を同時に滴下した。次に水浴を取り除き、この溶液を冷蔵し、ポンプでろ過した。ポンプろ過後の残渣を40℃で乾燥させ、後の利用のために保存した。RSMを以下のように3回抽出した。1回目、エタノールを用いて1.5時間還流することによってRSMを抽出した。この抽出液をろ過し、ろ液を濃縮して比重1.30（55～60℃）の濃厚ペーストとした。2回目に50％エタノールを用いて1.5時間還流することによってこのRSMを抽出し、抽出液をろ過した。3回目に、水を用いて2時間還流することによってこのRSMを抽出し、抽出液をろ過した。2回目および3回目に得たる液をプールし、濃縮して比重1.40（55～60℃）の濃厚ペーストとした。最初に得られたペーストを加え、十分に攪拌して比重1.35～1.39（55～60℃）を有する濃厚ペーストを製造した。三七人參の細末を加え十分に混合した。得られた混合物を乾燥させ、粉碎して細末とした。β-シクロデキストリン混合物を加え、十分に混合してからカプセルに封入し標記カプセルを製造した。 20 30

【0044】

実施例17：複方タンシエン滴下丸剤の調製法

1．RSM90.0g、三七人參17.6gおよび龍腦1.0gを使用できる状態に準備した。

2．RSMおよび三七人參を粉碎して粉末にし、これら医薬品材料の6倍量の水を加え、80～90℃の間の温度でこの医薬品材料を3回、1回目は3時間、2回目は2時間、3回目は1時間抽出した。この抽出液をろ過し、ろ液をプールしてから減圧条件で濃縮した。濃縮したろ液にエタノールを加え、エタノール含量55～71％を得て、その結果として沈殿がもたらされるようにした。上清を回収し、エタノールを上清から除いてから濃縮して比重1.20～1.25（50～65℃）の濃厚ペーストを得た。ペーストの7倍にあたる龍腦およびポリエチレングリコール6000を加えた。混合物を85～95℃で2～8分の流動パラフィンに滴下し、1000個の丸剤を製造した。 40

【0045】

実施例18：複方タンシエン錠（CDT）の調製法

1．RSM450g、三七人參141gおよび龍腦8gを使用できる状態に準備した。

2．RSMを以下のように3回抽出した。1回目はエタノールを用いて1.5時間還流することによってRSMを抽出した。抽出物をろ過し、ろ液からエタノールを回収してからろ液を濃縮して比重1.30（55～60℃）の濃厚ペーストとした。2回目は50％エタノールを用いて1.5時間還流することによってこのRSMを抽出し、抽出液をろ過した。3回目に、水を用いて2時間還流することによってこのRSMを抽出し、抽出液をろ 50

過した。2回目および3回目に得たる液をプールし、ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重1.40(55~60)の濃厚ペーストとした。1回目に得られたペーストを加え、十分に攪拌して比重1.35~1.39(55~60)の透明ペーストを製造した。三七人參を粉碎して細末にした。この粉末をペーストに加え十分に混合した。得られた混合物を乾燥させ造粒した。龍腦を粉碎して細末にし、この粉末を先の顆粒と合わせ、十分に混合した。この混合物を打錠して1000錠を製造し、それらを糖衣またはフィルムコートして標記錠剤を得た。

【0046】

実施例19：コワンシンタンシエン(Guanxin Danshen)錠の調製法

1. RSM 200g、三七人參 200gおよび降香油 1.75mlを使用できる状態に準備した。

10

2. 三七人參を粉碎して細末にした。RSMを粉碎して中末とし、溶媒として90%エタノールを用いてこの粉末のパーコレーションを行った。浸出液を濃縮して濃厚ペーストとした。パーコレーション後の材料の残渣を水で2回、それぞれ1時間煎じた。煎汁をプールし、ろ過してから所望の体積まで濃縮した。この濃縮したろ液に上記の細末および濃厚ペーストを加えて、十分に攪拌した。混合物を造粒し乾燥させた。降香油をこの顆粒に噴霧し、十分に混合した。混合物を打錠して1000錠を製造してから、糖衣して標記錠剤を得た。

【0047】

実施例20：コワンシンタンシエン滴下丸剤の調製法

20

1. RSM 200g、三七人參 200gおよび降香油 1.75mlを使用できる状態に準備した。

2. 三七人參を粉碎して細末にした。RSMを粉碎して中末にし、溶媒として90%エタノールを用いてこの粉末のパーコレーションを行った。浸出液を濃縮して濃厚ペーストとした。パーコレーション後の材料の残渣を水で2回、それぞれ1時間煎じた。煎汁をプールし、ろ過してから所望の体積まで濃縮した。この濃縮したろ液に上記の細末および濃厚ペーストを加えて、十分に攪拌した。ポリエチレングリコール適量を加え、降香油をそれに噴霧してから十分に混合した。混合物を融解させ、0~10の流動パラフィンに滴下して標記滴下丸剤1000個を製造した。

【0048】

30

実施例21：

(a) RSM 45g、三七人參 8g、龍腦 0.5g、キシリトール 12g、およびキサンタンガム 3gを使用できる状態に準備した。

(b) RSMおよび三七人參を水で5回煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を濃縮してから、濃縮したろ液の2倍量にあたる90%エタノールを加えた。この溶液を20時間静置し、その後ろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重1.15~1.25(50)の濃厚ペースト(1)とした。

(c) 適量のエタノールに龍腦を溶かして溶液(2)を得た。水浴中で融解したキシリトールおよびデンプンの混合物にペースト(1)および溶液(2)を加えた。この混合物を十分に攪拌して温置した。口径1.30~4.0mmを有するドロップパーでこの混合物を55~75の温度で30~60滴/minの速度でメチルシリコン油に滴下し、丸剤を作製した。丸剤1000個を製造した。丸剤が成形した後でこれらの丸剤を取り出して、吸収紙で表面をぬぐった。このように、所望の丸剤を得た。

40

【0049】

実施例22：

(a) RSM 150g、三七人參 20g、龍腦 1.5g、ラクチトール 83gおよびデンプン 17gを使用できる状態に準備した。

(b) RSMおよび三七人參を水で2回煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を濃縮し、濃縮したろ液の4倍量にあたる85~95%エタノールを加えた。溶液を36時間静置してからろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重1.10~1

50

． 25 (70 ~ 80) の透明ペースト (1) とした。

(c) 適量のエタノールに龍腦を溶かし溶液 (2) を得た。水浴中で融解したラクチトールおよびデンプンの混合物にペースト (1) および溶液 (2) を加えた。混合物を十分に攪拌し温置した。口径 1 . 10 ~ 3 . 0 mm を有するドロップパーでこの混合物を温度 65 ~ 95 の間で 20 ~ 50 滴 / min の速度で植物油に滴下して丸剤を作製した。丸剤 1000 個を製造した。丸剤が成形した後でこれらの丸剤を取り出して、吸収紙で表面をぬぐった。このように、所望の丸剤を得た。

【 0050 】

実施例 23 :

(a) R S M 100 g、三七人參 15 g、龍腦 0 . 8 g、キシリトール 37 . 5 g、およびアラビアゴム 12 . 5 g を使用できる状態に準備した。 10

(b) R S M および三七人參を水で 3 回煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を濃縮し、濃縮したろ液の 4 倍量にあたる 85 ~ 95 % エタノールを加えた。溶液を 18 時間静置してからろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重 1 . 05 ~ 1 . 15 (40 ~ 50) の濃厚ペースト (1) とした。

(c) 適量のエタノールに龍腦を溶かし溶液 (2) を得た。キシリトールおよびアラビアゴムの混合物にペースト (1) および溶液 (2) を加えた。混合物を 10 ~ 30 分間十分に攪拌し、50 ~ 95 の間で融解状態で温置した。口径 1 . 1 ~ 3 . 5 mm を有するドロップパーでこの混合物を温度 60 ~ 85 の間で 50 ~ 60 滴 / min の速度でメチルシリコン油に滴下して丸剤を作製した。丸剤 1000 個を製造した。丸剤が成形した後でこれらの丸剤を取り出して、吸収紙で表面をぬぐった。このように、所望の丸剤を得た。 20

【 0051 】

実施例 24 :

(a) R S M 75 g、三七人參 14 g、龍腦 1 . 2 g、キシリトール 30 . 7 g およびアラビアゴム 8 . 3 g を使用できる状態に準備した。

(b) R S M および三七人參を水で 3 回煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を濃縮し、濃縮したろ液の 3 倍量にあたる 95 % エタノールを加えた。溶液を 24 時間静置してからろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重 1 . 20 ~ 1 . 30 (50 ~ 75) の濃厚ペースト (1) とした。

(c) 適量のエタノールに龍腦を溶かし溶液 (2) を得た。キシリトールおよびアラビアゴムの混合物にペースト (1) および溶液 (2) を加え、十分に攪拌した。この混合物を 50 ~ 115 の温度で融解させ、10 ~ 30 分間十分に攪拌した。この混合物を温置し、口径 1 . 1 ~ 3 . 5 mm を有するドロップパーで温度 60 ~ 85 の間で 20 ~ 60 滴 / min の速度で温度 0 ~ 18 の間の流動パラフィンに滴下して丸剤を作製した。丸剤 1000 個を製造した。丸剤が成形した後でこれらの丸剤を取り出して、吸収紙で表面をぬぐった。このように、所望の丸剤を得た。 30

【 0052 】

実施例 25 :

(a) R S M 115 g、三七人參 20 g、龍腦 1 . 0 g、キシリトール 36 g およびアルファデンプン 4 g を使用できる状態に準備した。 40

(b) R S M および三七人參を水で 2 ~ 4 回煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を濃縮し、濃縮したろ液の 1 ~ 3 倍量にあたる 90 ~ 97 % エタノールを加えた。この溶液を 18 ~ 30 時間静置してからろ過した。ろ液からエタノールを回収した。このろ液を濃縮して比重 1 . 20 ~ 1 . 40 (50 ~ 75) の濃厚ペースト (1) とした。

(c) 適量のエタノールに龍腦を溶かし溶液 (2) を得た。水浴中で融解したキシリトールおよびアルファデンプンの混合物にペースト (1) および溶液 (2) を加え、十分に攪拌した。この混合物を 80 ~ 95 の温度で融解させ、10 ~ 30 分間十分に攪拌した。この混合物を温置し、口径 1 . 2 ~ 2 . 5 mm を有するドロップパーで温度 60 ~ 65 の間で 40 ~ 60 滴 / min の速度で温度 0 ~ 18 のメチルシリコンに滴下して丸剤を作製した。丸剤 1000 個を製造した。丸剤を乾燥させた後にパッケージした。このように所望 50

の丸剤を得た。

【0053】

実施例26：

(a) RSM 40g、三七人參 17.6g、龍腦 1g、ソルビトール 15.5gおよびデンプン 4.5gを使用できる状態に準備した。

(b) RSMおよび三七人參を水で3回煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を濃縮し、濃縮したろ液の2倍量にあたる95%エタノールを加えた。溶液を24時間静置してからろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重1.20~1.40(60)の濃厚ペースト(1)とした。

(c) 適量のエタノールに龍腦を溶かし溶液(2)を得た。ソルビトールおよびデンプンの混合物にペースト(1)および溶液(2)を加え、十分に攪拌した。この混合物を50~75の温度で融解させ、10~30分間十分に攪拌した。この混合物を温置し、口径1.1~3.5mmを有するドロップパーで温度60~65の間で60~80滴/minの速度で温度0~18の間の流動パラフィンに滴下して丸剤を作製した。丸剤1000個を製造した。丸剤が成形した後でこれらの丸剤を取り出して、吸収紙で表面をぬぐった。このように、所望の丸剤を得た。 10

【0054】

実施例27：

(a) RSM 90g、三七人參 17.6g、龍腦 1g、キシリトール 14.6gおよびカラゲナン 5.4gを使用できる状態に準備した。 20

(b) RSMおよび三七人參を水で3回煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を濃縮し、濃縮したろ液の2倍量にあたる95%エタノールを加えた。溶液を24時間静置してからろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重1.33~1.35(60)の濃厚ペースト(1)とした。

(c) 適量のエタノールに龍腦を溶かし溶液(2)を得た。キシリトールおよびカラゲナンの混合物にペースト(1)および溶液(2)を加え、十分に攪拌した。この混合物を80~115の間の温度で融解させ、10~30分間十分に攪拌した。この混合物を温置し、口径1.1~3.5mmを有するドロップパーで温度70±2で60~80滴/minの速度で温度0~18の間の流動植物油に滴下して丸剤を作製した。丸剤1000個を製造した。丸剤が成形した後でこれらの丸剤を取り出して、吸収紙で表面をぬぐった。このように、所望の丸剤を得た。 30

【0055】

実施例28：

(a) RSM 90g、三七人參 17.6g、龍腦 1g、ラクチトール 16gおよびデンプン 4gを使用できる状態に準備した。

(b) RSMおよび三七人參を水で3回煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を濃縮し、濃縮したろ液の2倍量にあたる95%エタノールを加えた。溶液を24時間静置してからろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重1.33~1.35(55~60)の濃厚ペースト(1)とした。

(c) 適量のエタノールに龍腦を溶かし溶液(2)を得た。ラクチトールおよびデンプンの混合物にペースト(1)および溶液(2)を加え、十分に攪拌した。この混合物を温度64で融解させ、10~30分間十分に攪拌した。この混合物を温置し、口径1.2~2.5mmを有するドロップパーで温度64で20~60滴/minの速度で温度0のメチルシリコン油に滴下して丸剤を作製した。丸剤1000個を製造した。丸剤が成形した後でこれらの丸剤を取り出して、吸収紙で表面をぬぐった。丸剤が乾燥してから、パッケージして、所望の丸剤を得た。 40

【0056】

実施例29：

(a) RSM 90g、三七人參 17.6g、龍腦 1g、キシリトール 14gおよびアラビアゴム 6gを使用できる状態に準備した。 50

(b) R S Mおよび三七人參を水で3回煎じた。煎汁をプールのろ過した。ろ液を濃縮し、濃縮したろ液の2倍量にあたる95%エタノールを加えた。溶液を24時間静置してからろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重1.33~1.35(55~60)の濃厚ペースト(1)とした。

(c) 適量のエタノールに龍腦を溶かし溶液(2)を得た。キシリトールおよびアラビアゴムの混合物にペースト(1)および溶液(2)を加え、十分に攪拌した。この混合物を温度64で融解させ、10~30分間十分に攪拌した。この混合物を温置し、口径1.2~2.5mmを有するドロップパーで温度64で20~40滴/minの速度で温度10のメチルシリコン油に滴下して丸剤を作製した。丸剤1000個を製造した。丸剤が成形した後でこれらの丸剤を取り出して、吸収紙で表面をぬぐった。丸剤を乾燥させた後で、これらをパッケージして所望の丸剤を得た。

10

【0057】

実施例30:

(a) R S M 41.06g、三七人參 8.03g、龍腦 0.46g、キシリトール 12gおよびアラビアゴム 8gを使用できる状態に準備した。

(b) R S Mおよび三七人參を粉碎し、5倍量の水と共に抽出器で2時間煎じた。煎汁をろ過した。残渣を4倍量の水と共に1時間煎じて再度抽出した。煎汁をろ過した。ろ液をプールの減圧条件で濃縮して、濃縮溶液の体積(L)と医薬品材料の重量(Kg)の間の比1:0.9~1.1を得た。95%エタノールをゆっくりと加え、エタノール含量69~71%を得た。溶液を12時間静置してエタノール沈殿を行った。上清を集め、ろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重1.32~1.40の濃厚ペースト(1)とした。

20

(c) キシリトールおよびアラビアゴムの混合物にこのペーストおよび龍腦を加え、十分に攪拌した。この混合物を温度64で融解させ、10~30分間十分に攪拌した。この混合物を温置し、口径1.2~2.5mmを有するドロップパーで温度64で温度0のメチルシリコン油に滴下して丸剤を作製した。丸剤を取り出して、吸収紙で表面をぬぐった。丸剤を乾燥させた後で、これらをパッケージして、所望の丸剤を得た。

【0058】

実施例31:

(a) R S M 59.36g、三七人參 6.38g、龍腦 0.34g、ラクチトール 11gおよびアラビアゴム 9gを使用できる状態に準備した。

30

(b) R S Mおよび三七人參を水で3回煎じた。煎汁をプールのろ過した。ろ液を濃縮し、濃縮したろ液の2倍量にあたる95%エタノールを加えた。溶液を24時間静置してからろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重1.33~1.35(55~60)の濃厚ペースト(1)とした。

(c) 適量のエタノールに龍腦を溶かし溶液(2)を得た。ラクチトールおよびアラビアゴムの混合物にペースト(1)および溶液(2)を加えた。混合物を温度75で融解し、10~30分間十分に攪拌した。この混合物を温置し、口径1.2~2.5mmを有するドロップパーで温度70で30~80滴/minの速度で温度0のメチルシリコン油に滴下して丸剤を作製した。丸剤1000個を製造した。丸剤を取り出して、吸収紙で表面をぬぐった。丸剤を乾燥させた後で、これらをパッケージして所望の丸剤を得た。

40

【0059】

実施例32:

(a) R S M 41.06g、三七人參 8.03g、龍腦 0.46g、ラクチトール 15g、カルボキシメチルデンプン 3gおよびアラビアゴム 2gを使用できる状態に準備した。

(b) R S Mおよび三七人參を粉碎し、5倍量の水と共に抽出器で2時間煎じた。煎汁をろ過した。残渣を4倍量の水と共に1時間煎じて再度抽出した。煎汁をろ過した。ろ液をプールの減圧条件で濃縮して、濃縮溶液の体積(L)と医薬品材料の重量(Kg)の間の比1:0.9~1.1を得た。95%エタノールをゆっくりと加え、エタノール含量69~71%を得た。溶液を12時間静置してエタノール沈殿を行った。上清を集め、ろ過した

50

ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重 1.32 ~ 1.40 の濃厚ペースト (1) とした。

(c) このペーストおよび龍腦をラクチトール、カルボキシメチルデンプンおよびアラビアゴムの混合物に 1 : 0.2 ~ 1 : 0.4 の重量比で加え、十分に攪拌した。この混合物を温度 80 ~ 95 で融解させ、10 ~ 30 分間十分に攪拌した。この混合物を温置し、口径 1.21 ~ 2.5 mm を有するドロップパーで温度 60 ~ 85 で温度 0 ~ 18 の植物油に滴下して丸剤を作製した。丸剤を取り出して、乾燥させ、パッケージして所望の丸剤を得た。

【0060】

実施例 33 :

(a) 実施例 28 で調製したペースト 7 g、龍腦 0.1 g、キシリトール 18.5 g およびデンプン 1.5 g を使用できる状態に準備した。

(b) キシリトールおよびデンプンを十分に混合し、ペーストと龍腦との混合物に加えた。この混合物を温度 75 で融解させ、10 ~ 30 分間十分に攪拌した。この混合物を温置し、口径 1.2 ~ 2.5 mm を有するドロップパーで温度 60 ~ 70 で 50 ~ 60 滴/min の速度で温度 0 のメチルシリコン油に滴下して丸剤を作製した。丸剤 1000 個を製造した。丸剤が成形後、丸剤を取り出して表面を吸収紙でぬぐった。丸剤を乾燥させ、パッケージして所望の丸剤を得た。

【0061】

実施例 34 :

(a) 実施例 21 で調製した R S M と三七人參とのペースト 12.5 g、龍腦 3.2 g、ラクチトール 20 g およびアラビアゴム 3.5 g を使用できる状態に準備した。

(b) ラクチトールおよびアラビアゴムを十分に混合し、温度 55 ~ 85 で融解させた。上記のペーストおよび龍腦を加え 10 ~ 30 分間十分に攪拌した。この混合物を温置し、口径 1.2 ~ 2.5 mm を有するドロップパーで温度 60 ~ 75 で 30 ~ 50 滴/min の速度で温度 5 ~ 10 の植物油に滴下して丸剤を作製した。丸剤 1000 個を製造した。丸剤を取り出して表面を吸収紙でぬぐった。丸剤を乾燥させ、パッケージして所望の丸剤を得た。

【0062】

実施例 35 :

(a) 実施例 27 で調製した R S M と三七人參とのペースト 5.5 g、龍腦 0.5 g、キシリトール 16.5 g およびデンプン 3.5 g を使用できる状態に準備した。

(b) キシリトールおよびデンプンを十分に混合し、温度 60 ~ 85 で融解させた。上記のペーストおよび龍腦を加え 10 ~ 30 分間十分に攪拌した。この混合物を温置し、口径 1.2 ~ 2.5 mm を有するドロップパーで温度 60 ~ 85 で 20 ~ 60 滴/min の速度で温度 5 ~ 15 の流動パラフィンに滴下して丸剤を作製した。丸剤 1000 個を製造した。丸剤を取り出して表面を吸収紙でぬぐった。丸剤を乾燥させ、パッケージして所望の丸剤を得た。

【0063】

実施例 36 :

(a) 実施例 24 で調製した R S M と三七人參とのペースト 4.65 g、龍腦 0.85 g、キシリトール 15.5 g およびアラビアゴム 4.5 g を使用できる状態に準備した。

(b) キシリトールおよびアラビアゴムを十分に混合し、温度 65 ~ 85 で融解させた。上記のペーストおよび龍腦を加え 10 ~ 20 分間十分に攪拌した。この混合物を温置し、口径 1.21 ~ 2.5 mm を有するドロップパーで温度 60 ~ 65 で 20 ~ 40 滴/min の速度で温度 -10 ~ 15 の植物油に滴下して丸剤を作製した。丸剤 1000 個を製造した。丸剤を取り出して表面を吸収紙でぬぐった。丸剤を乾燥させ、パッケージして所望の丸剤を得た。

【0064】

実施例 37 : C D D P の調製法

10

20

30

40

50

R S M 9 0 g、三七人參 1 7 . 6 g、龍腦 1 gおよびポリエチレングリコール 6 0 0 0、
2 0 gを使用できる状態に準備した。

【 0 0 6 5 】

R S Mおよび三七人參を水で 3 回煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を濃縮し、
濃縮したろ液の 2 倍量にあたる 9 5 %エタノールを加えた。溶液を 2 4 時間静置してから
ろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重 1 . 3 3 ~ 1 . 3 5 (5
5 ~ 6 0) のペースト (1) とした。

【 0 0 6 6 】

適量のエタノールに龍腦を溶かし溶液 (2) を得た。水浴中で融解したポリエチレン
グリコールにペースト (1) および溶液 (2) を加え、十分に攪拌した。この混合物を温度
7 0 ± 2 に保ち、適当な口径を有するドロップパーで 6 0 ~ 8 0 滴 / min の速度で氷浴で冷
却した流動パラフィンに滴下して丸剤を作製した。丸剤 1 0 0 0 個を製造した。丸剤が成
形した後に丸剤を取り出し、表面を吸収紙でぬぐい、所望の丸剤を得た。

10

【 0 0 6 7 】

実施例 3 8 : C D D P の調製法

R S M 1 8 0 g、三七人參 2 5 g、龍腦 2 gおよびポリエチレングリコール 6 0 0 0、3
0 gを使用できる状態に準備した。

【 0 0 6 8 】

R S Mおよび三七人參を水で 3 回煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を濃縮し、
濃縮したろ液の 2 倍量にあたる 9 5 %エタノールを加えた。この溶液を 2 4 時間静置して
からろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重 1 . 3 3 ~ 1 . 3 5
(5 5 ~ 6 0) のペースト (1) とした。

20

【 0 0 6 9 】

適量のエタノールに龍腦を溶かし、溶液 (2) を得た。水浴中で融解したポリエチレン
グリコールにペースト (1) および溶液 (2) を加え、十分に攪拌した。この混合物を温
度 7 0 ± 2 に保ち、適当な口径を有するドロップパーで 6 0 ~ 8 0 滴 / min の速度で氷浴中
に冷却した流動パラフィンに滴下して丸剤を作製した。丸剤 1 0 0 0 個を製造した。丸剤
が成形した後に丸剤を取り出し、表面を吸収紙でぬぐい、所望の丸剤を得た。

【 0 0 7 0 】

実施例 3 9 : C D D P の調製法

R S M 1 1 5 g、三七人參 1 4 g、龍腦 1 . 2 gおよびポリエチレングリコール 6 0 0 0、
4 0 gを使用できる状態に準備した。

【 0 0 7 1 】

R S Mおよび三七人參を水で 3 回煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を濃縮し、
濃縮したろ液の 2 倍量にあたる 9 5 %エタノールを加えた。溶液を 2 4 時間静置してから
ろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重 1 . 3 3 ~ 1 . 3 5 (5
5 ~ 6 0) のペースト (1) とした。

30

【 0 0 7 2 】

適量のエタノールに龍腦を溶かし、溶液 (2) を得た。水浴中で融解したポリエチレン
グリコールにペースト (1) および溶液 (2) を加え、十分に攪拌した。この混合物を温
度 7 0 ± 2 に保ち、適当な口径を有するドロップパーで 6 0 ~ 8 0 滴 / min の速度で氷浴中
に冷却した流動パラフィンに滴下して丸剤を作製した。丸剤 1 0 0 0 個を製造した。丸剤
が成形した後に丸剤を取り出し、表面を吸収紙でぬぐい、所望の丸剤を得た。

40

【 0 0 7 3 】

実施例 4 0 : C D D P の調製法

R S M 3 0 g、三七人參 4 0 g、龍腦 0 . 3 gおよびポリエチレングリコール 6 0 0 0、
4 0 gを使用できる状態に準備した。

【 0 0 7 4 】

R S Mおよび三七人參を水で 3 回煎じた。煎汁をプールしてろ過した。ろ液を濃縮し、
濃縮したろ液の 2 倍量にあたる 9 5 %エタノールを加えた。溶液を 2 4 時間静置してから

50

ろ過した。ろ液からエタノールを回収した。ろ液を濃縮して比重 1.33 ~ 1.35 (55 ~ 60) のペースト (1) とした。

【0075】

適量のエタノールに龍腦を溶かし溶液 (2) を得た。水浴中で融解したポリエチレングリコールにペースト (1) および溶液 (2) を加え、十分に攪拌した。この混合物を温度 70 ± 2 に保ち、適当な口径を有するドロップで 60 ~ 80 滴/min の速度で氷浴中に冷却した流動パラフィンに滴下して丸剤を作製した。丸剤 1000 個を製造した。丸剤が成形した後に丸剤を取り出し、表面を吸収紙でぬぐい、所望の丸剤を得た。

【0076】

試験実施例 1 :

10

複方タンシエン滴下丸剤によるアスピリン耐性の低減

2003 年 10 月から 2004 年 1 月の間に北京軍区に所属する 20 か所のサナトリウムにおいて退役者および退役者カップルについてアスピリン耐性のスクリーニング調査を行い、アスピリン耐性の 86 症例 (男性 56 人、女性 29 人、患者平均年齢 70.9 ± 10.9 歳) を同定した。アスピリン耐性の発生率は約 15.6% であった。我々は、アスピリン耐性の患者を 2 群、すなわち併用療法群 (患者 55 人、アスピリンおよび複方タンシエン滴下丸剤 (CDDP) を投与。以後「併用療法群」と呼ぶ)、複方タンシエン滴下丸剤群 (患者 31 人、複方タンシエン滴下丸剤のみを投与。以後「CDDP 群」と呼ぶ) に分けた。

【0077】

20

方法 :

1. 加入基準 :

- ・ 低用量アスピリンを 2 週間にわたり継続的に投与された者
- ・ アメリカ CHRON-LOG 血小板凝集計 540VS で測定したときにアラキドン酸によって誘導される血小板最大凝集率が 30% を超える者。

上記条件の両方に適合する被験者を研究に加える。

2. 排除基準 :

以下の疾患のいずれか一つを有する者 :

- a) 血液系疾患、特に出血性疾患
- b) 癌
- c) 慢性閉塞性肺疾患

30

上記基準のいずれか一つに適合する被験者を排除するものとする。

3. 群分け

併用療法群 : アスピリン耐性を有する患者 55 人をランダムに選択し、アスピリンを継続的に投与し、CDDP を 2 週間同時投与する (丸剤 30 個/日)。

4. 効果の評価基準

- ・ 著効 : 血小板最大凝集率が 30% 未満 (アスピリンの正常効果に等しい)
- ・ 有効 : 血小板最大凝集率は 30% を超えるが 80% 未満 (率は血小板活性化率の正常範囲に入るが、アスピリンの正常な阻害効果より劣る)
- ・ 無効 : 治療前後の最大凝集速度の変動が $\pm 10\%$ の間
- ・ 上昇 : 治療後の最大凝集率が 10% を超えて上昇

40

有効率 = (著効の患者数 + 有効の患者数) / 総患者数

【0078】

結果

1. 併用療法群

(1) 治療の有効率

【0079】

【表 1】

治療効果	患者	比(%)
著効	46	83
有効	1	2
無効	1	2
上昇	7	13

10

【0080】

併用療法群の有効率は85%であった(47/55)。

【0081】

(2) 治療前後の血小板最大凝集率の比較：

t検定：対応のある標本の平均を解析

【0082】

【表 2】

	変量1	変量2
平均	69.45454545	27.76363636
分散	517.8821549	714.776431
観察された値	55	55
ポアソン相関係数	-0.06556464	
推定平均偏差	0	
df	54	

20

t統計量	8.534597132
片側P(T≤t)	6.82878E-12
t片側臨界値	1.673565748
両側P(T≤t)	1.36576E-11
T両側臨界値	2.004881026

30

【0083】

上記表から治療前の血小板凝集率は69.5±22.8であり、2週間の治療後に27.8±26.7になったことがわかる(p<0.01、対応のあるt検定)。血小板凝集率の平均減少率は51.57%であった。

40

【0084】

注：減少率 = (治療前の値 - 治療後の値) / 治療前の値

【0085】

2. CDDP群

(1) 治療の有効率

【0086】

【表 3】

治療効果	患者	比率(%)
著効	12	39
有効	3	10
無効	5	16
上昇	11	35

10

【0087】

CDDP 群の有効率は 49% (15 / 31) であった。

【0088】

(2) 治療前後の血小板最大凝集率の比較

t 検定：対応のある標本の平均を解析

【0089】

【表 4】

	変量1	変量2
平均	69.45454545	27.76363636
分散	517.8821549	714.776431
観察された値	55	55
ポアソン相関係数	-0.06556464	
推定平均偏差	0	
df	54	
t統計量	8.534597132	
片側P(T≤t)	6.82878E-12	
t片側臨界値	1.673565748	
両側P(T≤t)	1.36576E-11	
T両側臨界値	2.004881026	

20

30

【0090】

上記表から治療前の血小板凝集率が 80.4 ± 12.1 であり、2週間の治療後に 62.8 ± 38.2 になったことが分かる ($P < 0.05$ 、対応のある t 検定)。血小板凝集率の平均低下は 18.75% であった。

注：(治療前の値 - 治療後の値) / 治療前の値

【0091】

結論：アスピリンおよび CDDP を同時に投与することによるアスピリン耐性の併用療法は、血小板凝集率を有意に低減できた。併用療法群において、有効率は 85% であり、平均低下は 51.57% であった。CDDP 群において有効率は 49% であり、平均低下は 18.75% であった。結果は、アスピリンおよび CDDP を同時投与することによる併用療法は、アスピリン単独を投与することによって治療できなかったアスピリン耐性患

40

50

者を治療できたことを示した。CDDPの投与も、アスピリン耐性患者を治療できたが、その効果は併用療法ほど良好ではなかった。CDDPが他の作用機作でアスピリン耐性を低下させるかどうかを知るにはさらなる研究が必要であった。

【0092】

試験実施例2

CDDPによるアスピリン耐性の低減

本研究は、再検討法を採用し、正常値はオーストラリアにおけるアスピリン耐性についての研究結果を参照した。

【0093】

一般情報

男性140人、女性38人を含む患者総数178人は、第一サナトリウムであるバフエンブー（Bafenbu）サナトリウムの退役者からの患者である。患者は年齢70～87歳で平均年齢は77.1歳であった。標本検定のために患者170人をランダムに選択し、データを受け入れられる患者の数は150人であった（IC20～IC80）。研究に加えた患者のうち、アスピリン耐性に追加して91人が高血圧に悩み、25人が高脂血症に悩み、32人が糖尿病に悩み、139人が冠状動脈性心疾患に悩み、57人が脳血管疾患に悩んでいた。アスピリン耐性を治療するために患者50人にアスピリンを投与し（アスピリン群）、患者50人にCDDPを投与し（CDDP群）、患者50人にアスピリンおよびCDDPの両方を投与した（併用療法群）。全ての患者に少なくとも半年間薬物を投与してから試料を採取した。

【0094】

材料と方法

尿試料はその日の早朝尿の中間尿とした。尿試料を採取後すぐに液体窒素に入れ、低温冷凍器で-86℃で保存した。Cayman化学会社の試薬キットを用いたエンザイムイムノアッセイで尿中11-デヒドロトロンボキサンB₂（TXB₂）を決定した。Tasly研究協会生物研究所で全ての実験を完了した。患者の群分けに関する情報は研究者および統計専門家に二重盲検とした。

【0095】

結果

群間の平均値についてt検定を行った。

【0096】

【表5】

表1. 各群の患者における尿中11-デヒドロトロンボキサンB₂の値（ng/mmol）

アスピリン群（n=50）	CDDP group（n=50）	併用療法群 （n=50）
尿中11-デヒドロ TXB ₂ （ng/mmol）	尿中11-デヒドロ TXB ₂ （ng/mmol）	尿中11-デヒドロ TXB ₂ （ng/mmol）
30.24	30.94	20.55

19.00	13.00	10.43	
18.78	19.36	30.27	
30.46	12.23	18.64	
14.23	12.63	24.02	
37.24	31.86	17.65	
12.24	13.08	21.23	10
36.00	35.64	32.77	
11.63	23.32	9.25	
37.61	10.38	11.44	
34.64	9.52	13.27	
13.41	28.60	34.98	
16.68	28.01	22.03	20
27.60	21.94	12.77	
30.12	27.32	28.92	
14.74	15.21	11.01	
15.54	34.42	28.12	
38.25	10.67	9.74	
27.68	18.80	30.25	
28.94	24.25	21.05	30
36.51	28.67	17.43	
17.45	14.25	13.33	
14.23	32.43	26.52	
39.35	10.25	8.59	
37.65	22.49	30.99	
9.25	20.52	20.66	40
14.84	11.28	29.73	
40.62	31.28	31.25	
28.43	10.53	10.27	
27.32	34.66	27.54	
12.33	17.68	11.20	

39.50	23.11	9.04	
18.25	10.99	31.75	
37.42	13.48	12.80	
26.26	19.50	14.70	
30.44	32.70	29.00	
16.82	29.82	8.23	10
9.96	23.52	26.00	
9.24	15.00	8.74	
26.43	30.24	14.70	
24.22	28.62	29.99	
30.24	15.43	27.74	
34.45	26.25	18.43	20
30.22	13.99	19.70	
9.78	35.89	22.05	
27.63	10.02	37.85	
10.10	14.23	7.90	
36.38	20.82	10.82	
45.27	21.96	26.25	30
15.24	21.45	19.07	
X±SD	25.02±10.51	21.25±8.28	20.21±8.61

【 0 0 9 7 】

結論：排泄された T X B 2 は、併用療法群とアスピリン群との間で統計的に有意に異なっていた ($t = 2.50$ $p < 0.05$)。排泄された T X B 2 は C D D P 群とアスピリン群との間で統計的に有意に異なっていた ($t = 1.99$ $p < 0.05$)。排泄された T X B 2 は併用療法群と C D D P 群との間で統計的に有意差を示さなかった ($t = 0.62$ $p < 0.05$)。

40

【 0 0 9 8 】

実験データは、C D D P が T X B 2 の尿中排泄を低下できることを実証した。いわば C D D P は、インビボでトロンボキサン A₂ (T X A₂) の生合成を遮断し血小板の膠着および凝固を低減できると思われる。したがって C D D P は、血小板の凝集を阻害し、動脈硬化症および心筋梗塞の発生率を低減できると思われる。本実験の結果は、C D D P が抗アスピリン耐性効果を有することを示した。C D D P は、心血管疾患を有するアスピリン耐性患者における生命指標を改善できると思われる。

【 0 0 9 9 】

試験実施例 3

複方タンシエン錠によるアスピリン耐性の低減

50

本研究は試験実施例2と同じ方法を使用した。

【0100】

本研究の患者150人はアスピリン耐性の傾向を有する心血管外来患者から全て選ばれた。患者全ては男性80人および女性70人を含み、年齢70～85歳、平均年齢77歳であった。アスピリン耐性を治療するために患者50人にアスピリンを投与し（アスピリン群）、患者50人に複方タンシエン錠を投与し（CDT群）、患者50人にアスピリンおよびCDTを同時投与した（併用療法群）。全ての患者に少なくとも半年間薬物を投与してから試料を採取した。

【0101】

材料と方法

尿試料はその日の早朝尿の中間尿とした。尿試料を採取後すぐに液体窒素に入れ、低温冷凍器で-86℃で保存した。Cayman化学会社の試薬キットを用いたエンザイムイムノアッセイで尿中11-デヒドロトロンボキサンB₂（TXB₂）を決定した。Tasly研究協会生物研究所で全ての実験を完了した。患者の群分けに関する情報は研究者および統計専門家に二重盲検とした。

【0102】

結果

結果を表2に示す。

【0103】

【表6】

表2. 各群の患者における尿中11-デヒドロトロンボキサンB₂の値（ng/mmol）X±SD

アスピリン群（n=50）	CDT群（n=50）	併用療法群（n=50）
尿中11-デヒドロ TXB ₂ （ng/mmol）	尿中11-デヒドロ TXB ₂ （ng/mmol）	尿中11-デヒドロ TXB ₂ （ng/mmol）
25.05±10.42	21.31±8.14	20.53±8.23

【0104】

結論：排泄されたTXB₂は、併用療法群とアスピリン群との間で統計的に有意に異なった（p<0.05）。排泄されたTXB₂は、CDT群とアスピリン群との間でも統計的に有意に異なった（p<0.05）。排泄されたTXB₂は併用療法群とCDT群との間で統計的に有意差を示さなかった（p<0.05）。

【0105】

実験データは、CDTがTXB₂の尿中排泄を低下できたことを実証した。いわばCDTは、インビボでトロンボキサンA₂（TXA₂）の生合成を遮断し血小板の膠着および凝固を低減できると思われる。したがってCDTは、血小板の凝集を阻害し、動脈硬化症および心筋梗塞の発生率を低減できると思われる。本実験結果は、CDTが抗アスピリン耐性効果を有することを示した。CDTは、心血管疾患を有するアスピリン耐性患者における生命指標を改善できると思われる。

【0106】

上記の方法により、タンホン注射剤、チアンリナオシンカン、トンシンシユーカプセル、複方タンシエン錠、タンシアンコワンシン注射剤、タンシエン注射剤、チンチーコワンシン顆粒、チンチーコワンシン錠、シユーシントンカプセル、シンナオニンカプセル、コワンシンタンシヤオ錠、シンシンシユーカプセル、シユンシアントンマイ丸剤、コワンシンタンシエン錠、コワンシンタンシエン滴下丸剤などのようなRSMを含む種々の調製物に試験が実施された。RSMを含む調製物全てが抗アスピリン耐性効果を有することが実証された。

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN 2004/000989		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC (7): A61K35/78 A61P9/00 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) WPI EPODOC PAJ CNPAT IPC (7): A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CA MEDLINE CNKI "Chinese Pharmaceutical Abstracts"				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI EPODOC PAJ CNPAT CA MEDLINE CNKI "Chinese Pharmaceutical Abstracts" Salvia Miltiorrhiza Bge. angiocardiopathy				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	《The People's Republic of China Pharmacopoeia》 Version 2000, Part One, Page 518-519 "Fufang Danshen Pian"	1-10		
X	Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, Volume 12, 2001. Liuxiaoqing et al., "The Summary of Fufang Danshen Formulations Research", page 474-475	1-10		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>			
Date of the actual completion of the international search 3.Mar.2005 (3.03.2005)		Date of mailing of the international search report 17 · MAR 2005 (17 · 03 · 2005)		
Name and mailing address of the ISA/ 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer Pan Jun Telephone No. 86-10-62085334		

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN 2004/000989

A. 主题的分类

IPC (7): A61K35/78 A61P9/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

WPI EPODOC PAJ CNPAT IPC (7): A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

CA MEDLINE CNKI 药学文摘

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI EPODOC PAJ CNPAT CA MEDLINE CNKI 药学文摘 丹参 *Salvia Miltiorrhiza* Bge. 心血管病
angiocardiopathy

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	《中华人民共和国药典》2000 年版一部第 518-519 页	1-10
X	《时珍国医国药》2001 年第 12 卷第 5 期第 474-475 页	1-10

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☐ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇
引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引
用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了
理解发明之理论或原理的在后文件“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的
发明不是新颖的或不具有创造性“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件
结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时,
要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
3.3 月.2005 (3.03.2005)国际检索报告邮寄日期
17. 3月 2005 (17. 03. 2005)中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

授权官员

电话号码: (86-10)62085384



フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/18 (2006.01) A 6 1 K 35/78 C

(81) 指定国 AP (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 叶正良
 中華人民共和国天津市北辰科技園区新宜白大道遼河東路 1 号

(72) 発明者 李旭
 中華人民共和国天津市北辰科技園区新宜白大道遼河東路 1 号

(72) 発明者 郭治 しん
 中華人民共和国天津市北辰科技園区新宜白大道遼河東路 1 号

(72) 発明者 趙 な
 中華人民共和国天津市北辰科技園区新宜白大道遼河東路 1 号

F ターム (参考) 4C088 AB12 AB16 AB38 AC11 BA08 CA05 CA06 CA13 MA07 MA13
 MA17 MA35 MA36 MA37 MA43 MA52 NA14 ZA36 ZA40