

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4220426号
(P4220426)

(45) 発行日 平成21年2月4日(2009.2.4)

(24) 登録日 平成20年11月21日(2008.11.21)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 36/18 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	C
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

請求項の数 26 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2004-104489 (P2004-104489)	(73) 特許権者	390023582
(22) 出願日	平成16年3月31日(2004.3.31)		財団法人工業技術研究院
(65) 公開番号	特開2005-194256 (P2005-194256A)		INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE
(43) 公開日	平成17年7月21日(2005.7.21)		台湾新竹縣竹東鎮中興路四段195號
審査請求日	平成16年3月31日(2004.3.31)		195 Chung Hsing Rd.
(31) 優先権主張番号	092137522		, Sec. 4, Chutung, Hsin-Chu, Taiwan R. O. C
(32) 優先日	平成15年12月30日(2003.12.30)	(74) 代理人	100082304
(33) 優先権主張国	台湾(TW)		弁理士 竹本 松司
		(74) 代理人	100088351
			弁理士 杉山 秀雄
		(74) 代理人	100093425
			弁理士 湯田 浩一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肝臓病治療用医薬組成物及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、
 (a) 植物を粉碎後、水で湿潤させ並びに煎煮し水抽出液を形成する工程、
 (b) 該水抽出液を濃縮して第1濃縮液となす工程、
 (c) 該第1濃縮液にエタノールを加えて沈殿物を生成させ、分離した固相と液相を形成し、液相層を収集する工程、
 (d) 液相層を濃縮して第2濃縮液となす工程、
 (e) 第2濃縮液を大孔吸着樹脂或いはイオン交換樹脂に通す工程、
 を有し、該植物は学名 *Boehmeria frutescens* Thunberg 或いは *Boehmeria nivea* より選択することを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

10

【請求項2】

請求項1記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(a)の工程で湿潤時間は8 - 24時間とすることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

【請求項3】

請求項1記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(a)の工程で前記植物を複数回煮沸及び攪拌し、毎回水抽出液を収集することを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

【請求項4】

請求項1記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(b)の工程で水抽出液

20

を濃縮して固形含有率 1 - 50 重量%の濃縮液とすることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

【請求項 5】

請求項 1 記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(c)の工程で 95%エタノールを加え、並びにエタノールの最終濃度を 40 ~ 80 重量%とすることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

【請求項 6】

請求項 1 記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(c)の工程で遠心濾過方式で固相と液相を分離することを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

【請求項 7】

請求項 1 記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(d)の工程の濃縮で固形含有率 5 ~ 50 重量%の濃縮液を形成することを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

【請求項 8】

請求項 1 記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、第 2 濃縮液を乾燥、粉碎、造粒並びにカプセル封入する工程を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

【請求項 9】

請求項 8 記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、第 2 濃縮液の乾燥は冷凍乾燥或いは噴霧造粒乾燥或いは流動ベッド乾燥とすることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

【請求項 10】

請求項 1 記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(e)の工程の後に、更に、

(f) 水、水/エタノール混合液、及びエタノールで溶離させる工程、
を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

【請求項 11】

請求項 10 記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(f)の工程の後に、更に、

(g) 水/エタノール混合液の溶離留分とエタノール溶離留分を収集並びに合併する工程、

を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

【請求項 12】

請求項 11 記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(g)の工程の後に、更に、

(h) 合併した溶離留分を濃縮して第 3 濃縮液となす工程、

を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

【請求項 13】

請求項 12 記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(h)の工程の後に、更に、

(i) 第 3 濃縮液を乾燥並びに粉碎する工程、

を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

【請求項 14】

請求項 13 記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(i)の工程の乾燥は冷凍乾燥或いは噴霧造粒乾燥或いは流動ベッド乾燥とすることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法。

【請求項 15】

肝臓病治療用医薬組成物であり、

(a) 学名 Boehmeria frutescens Thunberg 或いは Boehmeria nivea を粉碎し、水で 8 ~ 24 時間湿潤させた後、煎煮して水抽出液を形成する工程、

10

20

30

40

50

(b) 水抽出液を濃縮して第 1 濃縮液を形成する工程、
(c) 該第 1 濃縮液にエタノールを加えて沈殿物を生成させ、分離した固相と液相を形成し、液相層を収集する工程、
(d) 液相層を濃縮して第 2 濃縮液となし、その後、該第 2 濃縮液を乾燥させる工程、
(e) 第 2 濃縮液を大孔吸着樹脂或いはイオン交換樹脂に通す工程、
以上の工程により製造されることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 15 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(a) の工程で前記植物を複数回煮沸及び攪拌し、毎回水抽出液を収集することを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 15 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(b) の工程で水抽出液を濃縮して固形含有率 1 - 50 重量%の濃縮液とすることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 15 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(c) の工程で 95%エタノールを加え、並びにエタノールの最終濃度を 40 ~ 80 重量%とすることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 15 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(c) の工程で遠心濾過方式で固相と液相を分離することを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 15 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(d) の工程の濃縮で固形含有率 5 ~ 50 重量%の濃縮液を形成することを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 15 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、第 2 濃縮液を乾燥、粉碎、造粒並びにカプセル封入する工程を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 15 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(e) の工程の後に、更に、(f) 水、水/エタノール混合液、及びエタノールで溶離させる工程、
を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物。

【請求項 23】

請求項 22 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(f) の工程の後に、更に、(g) 水/エタノール混合液の溶離留分とエタノール溶離留分を収集並びに合併する工程、
を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 23 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(g) の工程の後に、更に、(h) 合併した溶離留分を濃縮して第 3 濃縮液となす工程、
を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 24 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(h) の工程の後に、更に、(i) 第 3 濃縮液を乾燥並びに粉碎する工程、
を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物。

【請求項 26】

請求項 25 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(i) の工程の乾燥は冷凍乾燥或いは噴霧造粒乾燥或いは流動ベッド乾燥とすることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明は一種の肝臓病治療用医薬組成物及びその製造方法に関し、特にイラクサ科植物を利用した肝臓病治療用医薬組成物及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

慢性肝臓病（慢性肝炎、肝硬変及び肝癌）は人類の健康の天敵であり、肝臓病はその病因によりウイルス性肝臓病、エタノール性肝臓病、薬物或いは毒物性肝臓病及び新陳代謝異常性肝臓病に分けられる。世界には現在約3億5千万人の慢性B型肝炎の帯菌者がおり、270万人の慢性C型肝炎の帯菌者がいる。台湾では、肝臓病は相当に多く、B型肝炎の帯菌率は約15～20%、全台湾で2～4%の人口がC型肝炎ウイルスに感染しており、このため肝炎用医薬品の発展市場は極めて大きい。

10

【0003】

現在、医者が肝臓病治療に使用する医薬組成物或いは抗ウイルス薬物或いは免疫調節剤等は、一定の治療効果を有するが、B型肝炎治療用インターフェロン及びラミブジン（Lamivudine）等のように、副作用が大きく且つ費用が高い。インターフェロンは1992年に米国FDAが慢性B型肝炎治療薬として使用許可したが、副作用が非常に大きく、B型肝炎患者の僅かに20%にしか反応がなく、一方、ラミブジンはB型肝炎ウイルスの突然変異を引き起こしやすく、このため治療の効果が下がる。

【0004】

漢方医による肝臓病治療は、ほとんどが伝統処方或いは民間療法を採用しているが、治療率は低く、再現性が低く（製造工程を掌握できず、一定の品質に管理できない）、且つ弁証論での治療は治療を誤ったり延長させやすく、このため漢方薬には肝臓上の治療上、往々にしてネックと盲点がある。

20

【0005】

しかし漢方薬は肝臓病治療にある程度の貢献を有し、肝臓病治療の有効な組成物及び有効な治療成分の取り出し技術を提供しており、薬物或いはその他の化学性（例えばエタノール性肝臓病）の引き起こす肝炎現象に対して、肝臓保護の作用を有し、臨床上慢性肝炎患者の治療の参考に値する。

【0006】

一般に使用される漢方薬の多くは全ての薬剤を水で煎じる方式で飲用する。ただしこの方法は往々にして十分な量の活性成分を得ることができず、且つある薬物の活性成分は高温で煮ると活性を失い、薬効を発揮できなくなる。文献には多くの肝臓病治療用の医薬組成物の製造方法が記載されているが、その薬材種類は非常に多く、且つ伝統的な技術で製造されるため、上述の問題を解決できない。このため、有機溶剤で漢方薬中の活性物質を抽出する技術も提供されているが、使用する有機溶剤例えばメタノール、アセトン、クロロホルム等は人体に対する毒性が相当に大きく、徹底的に除去しなければ人体に不適用である。これにより、現在市場には新たな肝臓病治療用の医薬組成物とその製造方法に対する需要がある。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明者は研究の結果、イラクサ科の植物が良好な肝臓病治療の効果を有することを発見した。しかし前述したように、伝統的な口服用に煎じた薬物の効果は有限であり、工業上は有毒の有機溶剤で抽出する工程が行なわれ、且つその過程で活性物質が活性を失うことがよくある。このため、現在市場において新たな肝臓病治療用の医薬組成物とその製造方法が求められている。イラクサ科の植物の抽出物を肝臓病治療に用い、且つその製品の含有する有効成分を伝統的な製造方法による製品より高くして更に多くの活性物質を保留すれば、更に良好な治療効果を上げることができ、且つ過程中に有毒な有機溶剤を使用しないようにすれば、薬物の安全性を高めることができる。

40

【0008】

ゆえに、本発明の主要な目的は、一種の肝臓病治療用医薬組成物及びその製造方法を提

50

供することにあり、それは肝臓機能を保護し、これにより慢性肝炎患者の治療薬物とすることができる肝臓病治療用医薬組成物及びその製造方法であるものとする。

【0009】

本発明のもう一つの目的は、一種の肝臓病治療用医薬組成物及びその製造方法を提供することにあり、それは植物中の活性物質を有効に抽出し、且つ有機溶剤を含有させないようにして製造した医薬組成物及びその製造方法であるものとする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

請求項1の発明は、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、

(a) 植物を粉碎後、水で湿潤させ並びに煎煮し水抽出液を形成する工程、

(b) 該水抽出液を濃縮して第1濃縮液となす工程、

(c) 該第1濃縮液にエタノールを加えて沈殿物を生成させ、分離した固相と液相を形成し、液相層を収集する工程、

(d) 液相層を濃縮して第2濃縮液となす工程、

(e) 第2濃縮液を大孔吸着樹脂或いはイオン交換樹脂に通す工程、

を有し、該植物は学名 *Boehmeria frutescens* Thunberg 或いは *Boehmeria nivea* より選択することを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。

請求項2の発明は、請求項1記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(a)の工程で湿潤時間は8 - 24時間とすることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。

請求項3の発明は、請求項1記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(a)の工程で前記植物を複数回煮沸及び攪拌し、毎回水抽出液を収集することを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。

請求項4の発明は、請求項1記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(b)の工程で水抽出液を濃縮して固形含有率1 - 50重量%の濃縮液とすることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。

請求項5の発明は、請求項1記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(c)の工程で95%エタノールを加え、並びにエタノールの最終濃度を40 ~ 80重量%とすることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。

請求項6の発明は、請求項1記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(c)の工程で遠心濾過方式で固相と液相を分離することを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。

請求項7の発明は、請求項1記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(d)の工程の濃縮で固形含有率5 ~ 50重量%の濃縮液を形成することを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。

請求項8の発明は、請求項1記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、第2濃縮液を乾燥、粉碎、造粒並びにカプセル封入する工程を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。

請求項9の発明は、請求項8記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、第2濃縮液の乾燥は冷凍乾燥或いは噴霧造粒乾燥或いは流動ベッド乾燥とすることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。

請求項10の発明は、請求項1記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(e)の工程の後に、更に、

(f) 水、水/エタノール混合液、及びエタノールで溶離させる工程、

を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。

請求項11の発明は、請求項10記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、(f)の工程の後に、更に、

(g) 水/エタノール混合液の溶離留分とエタノール溶離留分を収集並びに合併する工程、

を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。

10

20

30

40

50

請求項 1 2 の発明は、請求項 1 1 記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、
(g) の工程の後に、更に、

(h) 合併した溶離留分を濃縮して第 3 濃縮液となす工程、

を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。

請求項 1 3 の発明は、請求項 1 2 記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、
(h) の工程の後に、更に、

(i) 第 3 濃縮液を乾燥並びに粉碎する工程、

を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。

請求項 1 4 の発明は、請求項 1 3 記載の肝臓病治療用医薬組成物の製造方法において、
(i) の工程の乾燥は冷凍乾燥或いは噴霧造粒乾燥或いは流動ベッド乾燥とすることを特
徴とする、肝臓病治療用医薬組成物の製造方法としている。 10

請求項 1 5 の発明は、肝臓病治療用医薬組成物であり、

(a) 学名 *Boehmeria frutescens* Thunberg 或いは *Boehmeria nivea* を粉碎し、水で 8
~ 24 時間湿潤させた後、煎煮して水抽出液を形成する工程、

(b) 水抽出液を濃縮して第 1 濃縮液を形成する工程、

(c) 該第 1 濃縮液にエタノールを加えて沈殿物を生成させ、分離した固相と液相を形
成し、液相層を収集する工程、

(d) 液相層を濃縮して第 2 濃縮液となし、その後、該第 2 濃縮液を乾燥させる工程、

(e) 第 2 濃縮液を大孔吸着樹脂或いはイオン交換樹脂に通す工程、

以上の工程により製造されることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物としている。 20

請求項 1 6 の発明は、請求項 1 5 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(a) の工
程で前記植物を複数回煮沸及び攪拌し、毎回水抽出液を収集することを特徴とする、肝臓
病治療用医薬組成物としている。

請求項 1 7 の発明は、請求項 1 5 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(b) の工
程で水抽出液を濃縮して固形含有率 1 - 50 重量%の濃縮液とすることを特徴とする、肝
臓病治療用医薬組成物としている。

請求項 1 8 の発明は、請求項 1 5 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(c) の工
程で 95% エタノールを加え、並びにエタノールの最終濃度を 40 ~ 80 重量%とすること
を特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物としている。

請求項 1 9 の発明は、請求項 1 5 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(c) の工
程で遠心濾過方式で固相と液相を分離することを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物と
している。 30

請求項 2 0 の発明は、請求項 1 5 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(d) の工
程の濃縮で固形含有率 5 ~ 50 重量%の濃縮液を形成することを特徴とする、肝臓病治療
用医薬組成物としている。

請求項 2 1 の発明は、請求項 1 5 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、第 2 濃縮液
を乾燥、粉碎、造粒並びにカプセル封入する工程を更に具えたことを特徴とする、肝臓病
治療用医薬組成物としている。

請求項 2 2 の発明は、請求項 1 5 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(e) の工
程の後に、更に、

(f) 水、水/エタノール混合液、及びエタノールで溶離させる工程、

を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物としている。

請求項 2 3 の発明は、請求項 2 2 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(f) の工
程の後に、更に、

(g) 水/エタノール混合液の溶離留分とエタノール溶離留分を収集並びに合併する工
程、

を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物としている。

請求項 2 4 の発明は、請求項 2 3 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(g) の工
程の後に、更に、

(h) 合併した溶離留分を濃縮して第 3 濃縮液となす工程、

を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物としている。

請求項 25 の発明は、請求項 24 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(h) の工程の後に、更に、

(i) 第 3 濃縮液を乾燥並びに粉碎する工程、

を更に具えたことを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物としている。

請求項 26 の発明は、請求項 25 記載の肝臓病治療用医薬組成物において、(i) の工程の乾燥は冷凍乾燥或いは噴霧造粒乾燥或いは流動ベッド乾燥とすることを特徴とする、肝臓病治療用医薬組成物としている。

【発明の効果】

【0011】

本発明は、肝臓機能を保護し、これにより慢性肝炎患者の治療薬物とすることができる肝臓病治療用医薬組成物及びその製造方法を提供している。

【0012】

本発明は、植物中の活性物質を有効に抽出し、且つ有機溶剤を含有させないようにした肝臓病治療用医薬組成物及びその製造方法を提供している。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明は肝臓病治療用医薬組成物の製造方法を提供し、それによると、植物を粉碎後、水で湿潤させ並びに煎煮し水抽出液を形成した後、水抽出液を濃縮して第 1 濃縮液となし、エタノールを加えて沈殿物を生成させる。液相層を取り濃縮して第 2 濃縮液となし並びにこれを乾燥させる。そのうち、植物は学名 *Boehmeria frutescens Thunberg*, *Boehmeria nivea* 或いはその他のイラクサ科の植物とされる。

【0014】

本発明は肝臓病治療用医薬組成物の製造方法を提供し、それによると、上述の第 2 濃縮液を樹脂塔に通し、さらに水、水/エタノール混合溶液及びエタノールで溶離し、水/エタノール及びエタノール溶離留分を収集して混合し、並びに混合液を濃縮して第 3 濃縮液となし、最後に第 3 濃縮液を乾燥させる。

【0015】

本発明はまた上述の方法により得た肝臓病治療用医薬組成物を提供し、その成分は学名 *Boehmeria frutescens Thunberg*, *Boehmeria nivea* その他のイラクサ科の植物より抽出される。

【0016】

本発明の肝臓病治療用医薬組成物及びその製造方法中、湿潤の時間に制限はないが、好ましくは 8 ~ 24 時間とされる。煎煮工程は更に植物に対する複数回の煮沸と攪拌工程を具え、並びに毎回形成する浸膏を収集して水抽出液を形成する。その第 1 濃縮液は固形含有量が 1 - 50 重量%の濃縮液とするのが好ましく、濃縮液に沈殿物を発生させるエタノールは開始濃度を 95 重量%とし、最終濃度を 40 ~ 80 重量%とするのが好ましい。第 2 濃縮液の濃度は固形含有率 5 ~ 50 重量%の濃縮液とするのが好ましい。

【0017】

本発明の肝臓病治療用医薬組成物のさらなる純化工程中で、攪拌時間及び温度に制限はないが、好ましくは 0.5 ~ 5 時間及び摂氏 15 ~ 60 度とし、固相と液相の分離方式に制限はないが、好ましくは遠心分離を採用する。使用する樹脂塔は、そのうちの樹脂の種類に制限はないが、好ましくは大孔吸着樹脂或いはイオン交換樹脂とする。製品を溶離するエタノール濃度に制限はないが、好ましくは 95 ~ 100 %エタノールとする。水/エタノール混合溶液の水とエタノールの比例に制限はないが、好ましくは 1 : 4 ~ 4 : 1 とする。第 3 濃縮液は好ましくは固形含有率が 5 ~ 50 重量%の濃縮液であるものとする。

【0018】

本発明の肝臓病治療用医薬組成物の製造工程中、固相と液相の分離方式に制限はないが、好ましくは遠心方式で分離する。最後に製品を乾燥させる方式に制限はないが、好まし

10

20

30

40

50

くは冷凍乾燥、噴霧造粒乾燥或いは流動ベッド乾燥とする。本発明の製造方法中、選択的に最終製品を乾燥粉碎、造粒並びにカプセル封入する。

【 0 0 1 9 】

実施例 1 . Boehmeria frutescens Thunberg 抽出物の製造 ・ ・ J M :

Boehmeria frutescens Thunberg 根 3 . 6 k g に 3 . 6 L の水を加え、2 時間浸漬する。その後、摂氏 1 0 0 度で二時間煎煮し、濾過して煎煮液を得る。さらに薬剤中に 2 . 2 L の水を加え、摂氏 1 0 0 度で約 2 時間煎煮した後、濾過してもう一つの煎煮液を得る。二つの煎煮液を混合し、さらに減圧濃縮して 0 . 2 1 8 k g とする。測定したその固形含有率は 1 5 . 3 % であった。冷凍乾燥後に製品 J M 3 3 g を得る。

【 0 0 2 0 】

実施例 2 . Boehmeria frutescens Thunberg 抽出物の製造 ・ ・ B M E C - 1 :

Boehmeria frutescens Thunberg 根 1 5 k g に 1 5 0 L の水を加え、8 - 1 6 時間浸漬する。その後、摂氏 1 0 0 度で二時間煎煮し、濾過して煎煮液を得る。さらに薬剤中に 1 5 0 L の水を加え、摂氏 1 0 0 度で約 2 時間煎煮した後、濾過してもう一つの煎煮液を得る。二つの煎煮液を混合して 2 6 6 k g の煎煮液を得て、それをさらに減圧濃縮して 8 . 3 k g とする。測定したその固形含有率は 1 7 . 6 % であった。濃縮液を攪拌し並びに蠕動ポンプを使用し 1 5 L の 9 5 % エタノールでエタノール沈殿させる。最後に遠心分離機を使用してエタノール沈殿液を分離し、上澄み液を収集し、減圧濃縮、冷凍乾燥後に製品 B M E C - 1 を、全部で 1 . 0 1 3 k g 得る。

【 0 0 2 1 】

実施例 3 . Boehmeria frutescens Thunberg 抽出物の製造 ・ ・ B M E C - 1 0 1 :

Boehmeria frutescens Thunberg 根 9 5 k g に 8 0 0 L の水を加え、8 - 1 6 時間浸漬する。その後、摂氏 1 0 0 度で二時間煎煮し、濾過して煎煮液を得る。さらに薬剤中に 7 0 0 L の水を加え、摂氏 1 0 0 度で約 2 時間煎煮した後、濾過してもう一つの煎煮液を得る。二つの煎煮液を混合して 1 3 4 0 k g の煎煮液を得て、それをさらに減圧濃縮して 4 2 k g とする。測定したその固形含有率は 2 5 % であった。濃縮液を攪拌し並びに蠕動ポンプを使用し 7 0 L の 9 5 % エタノールでエタノール沈殿させる。遠心分離機を使用してエタノール沈殿液を分離し、上澄み液を収集し、減圧濃縮して 1 2 . 5 k g (第 2 濃縮液) とする。その固形含有率は 1 5 % であった。さらに第 2 濃縮液を遠心分離して固相と液相を分離し、上澄み液を収集して H P 2 0 樹脂塔を通し (三菱化学株式会社製の多孔性、スチレン系の吸着 / 脱着樹脂) で吸着させ、並びに 3 0 L の水で溶離させる。3 0 L の 5 0 % エタノール (9 5 % エタノール / 水 = 1 体積 / 1 体積) で溶離させ、5 0 % エタノール溶離液 2 9 . 1 k g を得る。1 5 L のエタノール (9 5 % エタノール) で溶離させ、エタノール溶離液 1 2 . 3 k g を得る。5 0 % エタノール溶離液とエタノール溶離液を収集並びに合併し、減圧濃縮して 1 . 9 k g とする (第 3 濃縮液) 。その固形含有率は 2 1 . 6 % であった。冷凍乾燥後に製品 0 . 4 1 5 k g を得た (コード番号 B M E C - 1 0 1) 。

【 0 0 2 2 】

実施例 4 . 各工程の純化倍率の比較 :

表 1 を参照されたい。薬材抽出より開始し、各段階の純化工程により、各段階の製品の相対収率もまた改変し、薬材 1 0 0 % で開始し、粗抽出 (水抽出) で J M とした後、その濃縮倍率は 1 0 倍である。エタノール沈殿純化により B M E C - 1 とした後、その濃縮倍率は 2 0 倍に達する。最後に樹脂吸着純化後の製品 B M E C - 1 0 1 はその濃縮倍率が 2 0 0 倍に達する。

【表 1】

製品コード	薬材	JM	BMEC-1	BMEC-101
重量 (kg)	100	10	5	0.5
純化倍率	1	10	20	200

【0023】

実施例 5 . 動物試験 (in vivo) . . . d - ガラクトサミン (g - galactosamine) 誘発急性肝炎 (参考薬物グループはグアニン (guanine) を投与) :

雄ラット各 5 匹を一グループとし、各一匹は約 200 ± 20 g とする。実験時に制御グループと毒薬グループに蒸留水を経口投与し、薬物グループに異なる工程で製造した薬物或いは剤量を経口投与する (薬物を蒸留水に溶かした後に投与)。参考薬物グループにはグアニン (300 mg / kg) を経口投与し、投剂量はいずれも 10 mg / kg である。

0 . 5 時間後、制御グループ以外の各グループに d - ガラクトサミン (500 mg / kg) を腹腔注射する。d - ガラクトサミン注射後 4 時間、8 時間に、更に一回投薬し、剤量は同じである。d - ガラクトサミン注射後 24 時間に、動物犠牲採血し、HITACHI 社の自動分析システム (model 7050) に UV 法を組合せ、血清中の GOT と GPT の活性を測定した。

【0024】

実施例 6 . 動物試験 . . . d - ガラクトサミン誘発急性肝炎 (二グループの参考薬物グループに、それぞれシリマリン (silymarin) とグアニン (guanine) を経口投与 :

ラット各 6 匹を一グループとする。実験前に 24 時間禁食し、実験時に制御グループと毒薬グループに蒸留水を投与し、薬物グループに 1 g / kg を経口投与する。参考薬物グループにシリマリン (200 mg / kg) とグアニン (300 mg / kg) を経口投与し、一時間後に、各グループに d - ガラクトサミン (400 mg / kg) を腹腔注射し、制御グループには生理食塩水を腹腔注射する。d - ガラクトサミン注射後 4 時間、8 時間の薬物グループ及び参考薬物グループそれぞれに再度一回投薬し、剤量は同上である。d - ガラクトサミン注射後 24 時間に、動物にエーテル麻酔し、頸動脈より採血し、血清を分離し、血清を室温中で 1 時間静かに置き、遠心分離機内 (Backman, GS - 6R, 3000 rpm) で 10 分間遠心分離する。血清中の GOT と GPT の活性を測定する。

【0025】

実施例 7 . 病理組織標本の製造 :

d - ガラクトサミン誘発急性肝炎試験採血完了した実験動物を解剖し、肝臓を取り出し、約 0.5 cm³ の肝組織を取り、10% の中性ホルマリンで肝組織を固定し 1 から 2 週間後に、さらにこれらの肝組織を脱水浸口ウ機で脱水、パラフィンで被包し、被包後に回転式切片機で約 $4 \sim 5$ μm の肝組織切片に切る。肝組織切片をハエマトキシリン (Haematoxylin) 及びエオシン (Eosin) で染色し、光学顕微鏡で肝組織切片病理変化を観察する。

【0026】

実施例 8 . 実験結果 :

肝臓細胞が損傷を受ける時、肝臓内の酵素は大量に血清中に放出され、血清中の GOT と GPT 値を上昇させる。これにより Boehmeria frutescens Thunberg 抽出物処理の前後のラット血清中の GOT と GPT の変化を比較することにより、Boehmeria frutescens Thunberg 抽出物の肝臓損害に対する修復の影響を推測できる。並びに肝重量の比較により

ラットの肝肥大の状況を推測できる。その結果は以下のとおりである。

(a) 表 2 は *Boehmeria frutescens* Thunberg (J M) の d - ガラクトサミン誘発急性肝炎の動物に対する影響結果を示す

【表 2】

	剂量 (mg / kg)	GOT (U/L)	GPT (U/L)
制御グループ	--	180.0±24.2	84.8±8.9
d-ガラクトサミン (Gal)	500	1298.0±57.3	871.2±58.9
Gal+グアニン	300×3	980.0±92.5***	589.6±54.6***
Gal+JM	1000×3	849.6±202.6**	396.0±59.2***

(サンプル数 = 5、数値は平均値 ± 標準差で表示、d - ガラクトサミングループと p < 0 . 0 5 , ** p < 0 . 0 1 , *** p < 0 . 0 0 1 を比較、グループ t - t e s t で分析し、GOTとGPTの下降程度は30%あるいはそれ以上であり、即ち顕著な肝臓保護効果を具備することを示す) 20

Boehmeria frutescens Thunberg 抽出物 (J M) は d - ガラクトサミンが誘発する血清中の高いGOTとGPT値に対して明らかな降下作用を有する (GOTとGPT値がそれぞれ35%及び55%の降下を達成) 。参考薬物対照グループ (グアニン経口投与、GOTとGPT値はそれぞれ24%及び32%降下) と比較すると、JMはd - ガラクトサミンにより誘発される肝損傷に対して有効な保護或いは修復の機能を有する。

(b) 表 3 は *Boehmeria frutescens* Thunberg 抽出物 (B M E C - 1) の d - ガラクトサミン誘発急性肝炎の動物に対する影響の結果を示す。

【表 3】

	剂量 (mg / kg)	GOT (U/L)	GPT (U/L)
制御グループ	--	110.4±8.2	39.6±1.3
d-ガラクトサミン (Gal)	500	1727.6±182.9	1255.2±125.1
Gal+グアニン	300×3	954.8±122.1***	514.4±78.2***
Gal+BMEC-1	1000×3	618.4±102.8***	414.0±67.6***

(サンプル数 = 5、数値は平均値 ± 標準差で表示、d - ガラクトサミングループと p < 0 . 0 5 , ** p < 0 . 0 1 , *** p < 0 . 0 0 1 を比較、グループ t - t e s t で分析し、GOTとGPTの下降程度は30%あるいはそれ以上であり、即ち顕著な肝臓保護効果を具備することを示す)

実施例 2 で製造した *Boehmeria frutescens* Thunberg 抽出物 (B M E C - 1) 1 0 0 0

× 3 mg / kg を経口投与した後、d - ガラクトサミンが誘発する血清中の高い GOT と GPT 値は明らかな降下作用を有する (GOT と GPT 値がそれぞれ 64 % 及び 67 % の降下を達成)。参考薬物対照グループ (グアニン経口投与、GOT と GPT 値はそれぞれ 24 % 及び 32 % 降下) と比較すると、BMEC - 1 は d - ガラクトサミンにより誘発される肝損傷を有効に防止する。

(c) 表 4 は異なるバッチの *Boehmeria frutescens* Thunberg 抽出物 (BMEC - 1) 及び使用する剤量の d - ガラクトサミン誘発急性肝炎の動物に対する影響の結果を示す。

実施例 2 で製造した BMEC - 1 の工程の安定性を了解いただくよう、実施例 2 の工程を利用して連続して二つのバッチを製造し、その工程製品の一致性を観察するほか、本工程で製造する製品の異なる剤量の d - ガラクトサミン誘発急性肝炎の動物に対する試験状況により検討を行ない、その結果を表 4 に示す。表 4 は異なるバッチの BMEC - 1 及びその使用剤量の d - ガラクトサミン誘発急性肝炎の動物に対する影響を示す。

【表 4】

バッチ 1	剤量 (mg/kg)	GOT (U/L)	GPT (U/L)
制御グループ	--	140.8±11.6	41.2±3.2
d - ガラクトサミン (Gal)	500	2054.8±227.9	1187.6±156.8
Gal+ グアニン	300×3	1055.6±150.1***	699.2±103.6***
Gal+BMEC-1	1000×3	887.6±120.1***	478.4±70.4***
Gal+BMEC-1	300×3	1132.4±143.0***	780.8±80.2**
Gal+BMEC-1	100×3	1623.2±165.5**	906.4±73.4*
バッチ 2	剤量 (mg/kg)	GOT (U/L)	GPT (U/L)
制御グループ	--	123.6±4.7	32.0±2.8
d - ガラクトサミン (Gal)	500	1872.8±246.6	1137.2±125.4
Gal+ グアニン	300×3	1080.0±181.7***	584.0±114.9***
Gal+BMEC-1	1000×3	966.4±151.6***	525.6±101.1***
Gal+BMEC-1	300×3	1238.0±164.1**	646.8±86.5**
Gal+BMEC-1	100×3	1645.2±185.6	995.6±117.7

(サンプル数 = 5、数値は平均値 ± 標準差で表示、d - ガラクトサミングループと p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 を比較、グループ t - test で分析し、GOT と GPT の下降程度は 30 % あるいはそれ以上であり、即ち顕著な肝臓保護効果を具備することを示す)

実施例 2 で製造したバッチ 1 の *Boehmeria frutescens* Thunberg 抽出物 (コード番号 BMEC - 1) 1000 × 3 mg / kg を経口投与した後、d - ガラクトサミンが誘発する血清中の高い GOT と GPT 値は、参考薬物対照グループ (グアニン 300 × 3 mg / k

gを経口投与、GOTとGPT値はそれぞれ49%及び41%低下)に較べ、明らかな降下作用を有する(GOTとGPT値がそれぞれ57%及び60%の降下を達成)。この結果から判断し、肝臓の保護及び修復機能方面に対して、Boehmeria frutescens Thunberg 水抽出後にエタノール沈殿後の上澄み液(BMEC-1)は有効にd-ガラクトサミンが誘発する肝損傷を防止できる。

同様に、実施例2で製造したバッチ2のBoehmeria frutescens Thunberg 抽出物(コード番号BMEC-1)1000×3mg/kgを経口投与した後、d-ガラクトサミンが誘発する血清中の高いGOTとGPT値は、参考薬物対照グループ(グアニン300×3mg/kgを経口投与、GOTとGPT値はそれぞれ42%及び49%低下)に較べ、明らかな降下作用を有する(GOTとGPT値がそれぞれ48%及び54%の降下を達成)。
10

この結果から判断し、肝臓の保護及び修復機能方面に対して、Boehmeria frutescens Thunberg 水抽出後にエタノール沈殿後の上澄み液(BMEC-1)は有効にd-ガラクトサミンが誘発する肝損傷を防止できる。

剤量方面では、二つのバッチのサンプルの試験データはいずれもこの肝臓保護の動物試験モード中において、BMEC-1が剤量反応(三種類の剤量:100×3mg/kg、300×3mg/kg、1000×3mg/kg)を有し、肝臓保護の降下は剤量の増加により高まることを示す。

(d)表5は再純化工程(実施例3)で製造したBoehmeria frutescens Thunberg 抽出物(BMEC-101)及び使用する剤量のd-ガラクトサミン誘発急性肝炎の動物に対する影響を示す。
20

Boehmeria frutescens Thunberg 抽出物の活性成分は有効に保留と濃縮され、服用剤量は大幅に下げることができる。本発明は実施例2の工程を修正及び改良して実施例3とすることができ、これにより更に純化した活性組合せ物を開発でき、並びにd-ガラクトサミン誘発急性肝炎の動物に対する試験を行ない、その結果を表5に示す。

【表5】

	(mg/kg)	GOT (U/L)	GPT (U/L)
	--	131.2±2.0	43.6±4.6
(Gal)	400	528.8±66.3	259.6±42.2
Gal+ guanine	300×3	160.7±33.5**	55.1±19.2*
Gal+ silymarin	200×3	153.8±8.9***	31.1±1.3**
Gal+BMEC-1	500×3	280.9±31.9	150.1±19.8
Gal+BMEC-101	50×3	106.0±3.3***	37.2±4.8**

(サンプル数=6、数値は平均値±標準差で表示、* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001とd-ガラクトサミングループを比較、Sheffé's test後に独立サンプルに単変因変異数分析one way ANOVAを行なう)

実施例3で製造したBoehmeria frutescens Thunberg 水抽出後にエタノール及び樹脂で部分純化した製品(BMEC-101)を50×3mg/kgを経口投与した後、d-ガラクトサミンが誘発する血清中の高いGOTとGPT値は、明らかな降下作用を有する(GOTとGPT値はそれぞれ80%及び36%低下)。参考薬物対照グループ(グアニン300×3mg/kgを経口投与、GOTとGPT値はそれぞれ70%及び79%低下; シリマリン200×3mg/kg経口投与、GOTとGPT値はそれぞれ71%及び88
50

% 降下) に較べ、本発明の実施例 3 で製造した製品 (B M E C - 1 0 1) は肝臓の保護と修復機能を具備することが示される。且つその服用剂量は僅かに $50 \times 3 \text{ mg / kg}$ であり、シリマリンの $200 \times 3 \text{ mg / kg}$ 、グアニンの $300 \times 3 \text{ mg / kg}$ の対照グループ、及び B M E C - 1 の $500 \times 3 \text{ mg / kg}$ に較べて少なく、B M E C - 1 0 1 は良好な肝臓保護効果を有する。低剂量で効果を達成できることから、Boehmeria frutescens Thunberg より抽出した活性成分が有効に保留及び濃縮されていることが示される。

(e) 病理組織標本

【表 6】

	正常	Gal	Silymarin	Guanine	BMEC-1	BMEC-101
		200mg/kg	300mg/kg	500mg/kg	50mg/kg	
細胞発炎 Inflammation	1	3	1	1	2	1
細胞壊死 Necrosis	0	3	0	0	2	0
脂肪変性 Fatty change	0	1	1	1	1	1
気張様変性 Balloon degeneration	0	0	0	0	0	0
胆管増生 Bile duct proliferation	0	3	2	1	2	2
有糸分裂 Mitosis	0	0	0	0	0	0
肝繊維化 Fibrosis	0	2	1	1	1	1

(肝損傷評価 : 0 = 未観測 a b s e n t ; 1 = 軽微程度 t r a c e ; 2 = 微弱程度 w e a k ; 3 = 温和程度 m o d e r a t e ; 4 = 嚴重程度 s t r o n g)

(肝繊維評価 : 0 = 正常 ; 1 = 膠原繊維増生 , ただし中隔の形成はない ; 2 = 中央静脈と門脈区の両者が分離 ; 3 = 完全な中隔形成 , 中間は相互に接続し並びに肝臓が多くの節片に分割されるが、中隔は非常に薄い ; 4 = 完全な中隔形成 , 且つ中隔が厚くなる , 肝硬変)

表 6 と図 1 から図 6 に示されるように、毒薬グループの d - ガラクトサミンが誘発する肝損傷は細胞発炎、細胞壊死と胆管増生の現象を形成しうる (図 2) 。且つ軽微な脂肪変性、及び中央静脈と門脈の両者を分ける肝繊維化程度が観測される。薬物グループ (B M E C - 1 (図 5) 及び B M E C - 1 0 1 (図 6)) 、参考薬物グループ (シリマリン (図 3) 、グアニン (図 4)) 及び毒薬グループ (d - ガラクトサミン (図 2)) と比較すると、表 6 と表 1 から B M E C - 1 0 1 と B M E C - 1 の両者は気張様変性と有糸分裂部分のいずれにも損傷の状況を観察できない。且つ B M E C - 1 0 1 処理の剂量は僅かに 50 mg / kg であり、シリマリン (200 mg / kg) とグアニン (300 mg / kg) 対照グループに較べ、B M E C - 1 0 1 はシリマリンよりも良好な肝臓保護効果を有することが示され、また、活性成分が有効に保留及び濃縮されていることが示される。脂肪変性、肝繊維化、細胞発炎、細胞壊死及び胆管増生の方面で、両者は参考薬物グループと同様、毒薬グループと比較して、軽微或いは微弱程度の損害しか現出しない。

上述の結果から、本発明により製造される Boehmeria frutescens Thunberg 抽出物は、血清中の G O T と G P T 値に対して明らかな降下作用を有し、即ち損害を受けた肝臓に対して修復の作用を有し、且つ降下比例は伝統的な抽出物を遥かに超え、その修復効果が良好であることが示され、また Boehmeria frutescens Thunberg 抽出物の活性成分が有効に保留及び濃縮されていることが示される。これから、本発明の製造方法は新規性を有し、且つ大量に有効物質を抽出でき、並びに有効物質を完全に保存し、それに活性を喪失させないことが分かる。

このほか、本発明は有毒の有機溶媒による抽出を行わず、医薬レベルのエタノール及

30

40

50

び水で植物中の有効物質を抽出純化しており、人体に対して無害である。且つこの技術の属する分野の者なら分かるように、僅かにエタノールを使用するだけでは良好な抽出効果を得られない。本発明は大量の有効物質を得られるエタノール濃度の正確な範囲を見つけ、且つ動物実験でその効果が確実に良好であることを証明した。この技術の提示により、有毒なメタノール、クロロホルム或いはアセトン等の溶剤を使用することがなく、肝臓病治療に有効な製品を得ることができ、ゆえに本発明はこの技術領域の革命的技術である。また濃縮工程での濃縮物の固形含有率は有効物質比例を高めるのに相当重要であることが発見されたが、これはまた周知の技術では記載されていない技術である。

【 0 0 2 7 】

総合すると、本発明はその目的、手段、作用効果のいずれにおいても従来の技術とは異なっており、肝臓病治療用医薬組成物及びその製造方法の革新的技術を提供するものである。 10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 8 】

【 図 1 】 本発明の病理組織標本写真である。

【 図 2 】 本発明の病理組織標本写真である。

【 図 3 】 本発明の病理組織標本写真である。

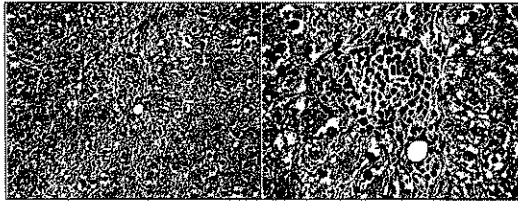
【 図 4 】 本発明の病理組織標本写真である。

【 図 5 】 本発明の病理組織標本写真である。

【 図 6 】 本発明の病理組織標本写真である。 20

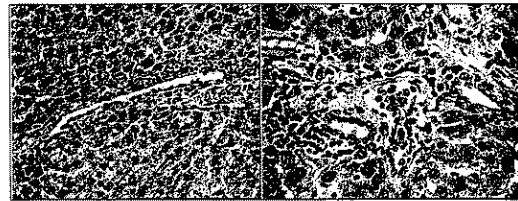
【 図 1 】

Control



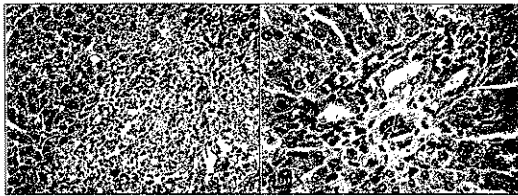
【 図 4 】

参考薬物組 Guanine (300mg/kg)



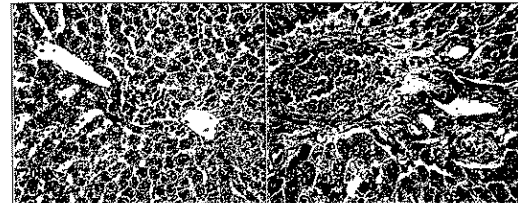
【 図 2 】

d-Galactosamine (400mg/kg)



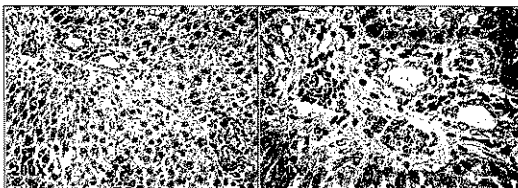
【 図 5 】

BMEC-1 (500mg/kg)



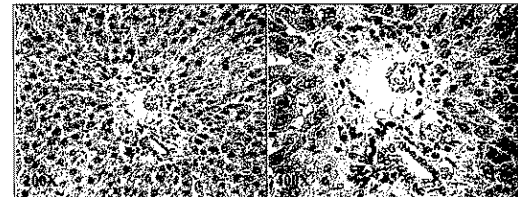
【 図 3 】

Control with drugs (Silymarin) (200mg/kg)



【 図 6 】

BMEC-101 (50mg/kg)



フロントページの続き

- (74)代理人 100102495
弁理士 魚住 高博
- (74)代理人 100112302
弁理士 手島 直彦
- (72)発明者 潘 一紅
台湾新竹市豊功里 2 3 鄰建中一路 3 7 號 6 F - 2
- (72)発明者 謝 右銘
台湾台中市西區民龍里 4 鄰大和路 3 8 號
- (72)発明者 黄 志傑
台湾南投縣魚池鄉水社村中山路 5 2 6 號
- (72)発明者 邱 惜禾
台湾新竹縣竹東鎮東寧路 3 段 3 8 號
- (72)発明者 朱 朝庭
台湾新竹市北區福林里 1 3 鄰東大路 2 段 1 7 3 巷 2 弄 4 4 號
- (72)発明者 呂 居勳
台湾高雄市左營區新上里 3 鄰天祥 2 路 6 1 巷 1 2 弄 1 3 號
- (72)発明者 蔡 佩宜
台湾高雄市苓雅區意誠里 1 2 鄰中華四路 3 2 號
- (72)発明者 范 い 倫
台湾苗栗縣竹南鎮龍鳳里 1 5 鄰 2 3 6 號
- (72)発明者 彭 文煌
台湾台中縣大里市新南路 7 4 號 1 1 F
- (72)発明者 謝 明村
台湾台中市北區健行路 4 0 1 號

審査官 鶴見 秀紀

- (56)参考文献 Lin, Chun-Ching et al , Evaluation of the hepatoprotective and antioxidant activity of *Boehmeria nivea* var. *nivea* and *B. nivea* var. *Tenacissima* , Journal of Ethnopharmacology , 1 9 9 8 年 , Vol.60, No.1 , pp.9-17

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 6 / 1 8
A 6 1 K 9 / 4 8
B I O S I S / M E D L I N E / W P I D S (S T N)
C A p l u s (S T N)
J S T P l u s (J D r e a m I I)
J M E D P l u s (J D r e a m I I)
J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I)