

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第6991880号

(P6991880)

(45)発行日 令和4年1月13日(2022.1.13)

(24)登録日 令和3年12月10日(2021.12.10)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/27 (2006.01)

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 K 31/192

請求項の数 4 (全13頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-23998(P2018-23998)

(22)出願日 平成30年2月14日(2018.2.14)

(65)公開番号 特開2019-137651(P2019-137651
A)

(43)公開日 令和1年8月22日(2019.8.22)

審査請求日 令和3年1月15日(2021.1.15)

(73)特許権者 000102496

エスエス製薬株式会社

東京都新宿区西新宿 3 丁目 2 0 番 2 号

(74)代理人 110000590

特許業務法人 小野国際特許事務所

(72)発明者 小貫 洋一

千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス

製薬株式会社成田研究所内

(72)発明者 千葉 亮

千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス

製薬株式会社成田研究所内

(72)発明者 吉村 理

東京都中央区日本橋浜町 2 丁目 1 2 番 4

号 エスエス製薬株式会社内

審査官 藤代 亮

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩と、メトカルバモールとを組み合わせ配合する組成物において、これら両配合成分を、それぞれを別々に顆粒化し、次いで、これを組成物内部での相互作用を防ぐように製剤化したことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 2】

ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩を含む顆粒成分と、メトカルバモールを含む顆粒成分を、別々に顆粒化した後、これら顆粒を混合した顆粒剤である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩を含む顆粒成分と、メトカルバモールを含む顆粒成分を、別々に顆粒化した後、これら顆粒を硬カプセルに充填した硬カプセル剤である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩を含む顆粒成分と、メトカルバモールを含む顆粒成分を、別々に顆粒化した後、これら顆粒成分が内部で混合しない形で製剤化した、2 層若しくは多層タイプの錠剤または有核錠剤である請求項 1 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬組成物に関し、更に詳細には、ＯＴＣ医薬品（一般用医薬品）などとして、従来のものに比べ、抗炎症作用、鎮痛作用及び解熱作用が一層向上し、取り扱いが容易で、自分自身で健康管理を行い、軽い病気の症状緩和などに活用しやすくセルフメディケーションに適すると共に、流通時にも取り扱いが容易で、安全性や安定性に優れた、ロキソプロフェンを主成分として含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

ロキソプロフェンは、プロピオン酸系の非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤であり、発熱や炎症を引き起こす原因となるプロスタグランジンの生合成を抑制することによって、優れた消炎、鎮痛、解熱作用を有するため、現在、医薬として広く使用されている。

10

【０００３】

ところで、医薬品の薬効が、他の薬剤との組み合わせにより向上する場合があることが知られており、ロキソプロフェンについてもそのような配合による効果が報告されている（特許文献１～８等）。

【０００４】

本発明者もこのような見地から、ロキソプロフェンと組み合わせられることで新たな効果を得ることのできる医薬品を検索していたところ、骨格筋弛緩作用と弱い鎮痛作用を有するメトカルバモールは、ロキソプロフェンの鎮痛効果を向上させるものであることを見出した。

【０００５】

20

しかしながら、このロキソプロフェンとメトカルバモールを組み合わせた製剤についてさらに詳しく検討していくと、製剤とした場合、製造初期は問題のないものの、ある程度の期間保存すると、悪臭が発生し、商品価値を大きく低下させることを知った。

【０００６】

従って、ロキソプロフェンにメトカルバモールを配合するためには、上記した問題を解決することが必要とされる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【文献】特許第５５２５３２３号

30

特許第５５２５３２４号

特許第５６２４３６７号

特許第５７９８８００号

特許第５８９６６４５号

特開２０１０－２１５６１１

特開２０１１－６４０７

特開２０１２－４６４４５

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

40

従って本発明は、ロキソプロフェンとメトカルバモールを有しながら、悪臭等問題のない医薬組成物の提供をその課題とする。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を行っていたところ、ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩と、メトカルバモールとを組み合わせた医薬組成物において、これら成分が医薬組成物中で不必要な相互作用を起こさないよう製剤化すれば、悪臭発生の問題が防げることを見出し、本発明を完成した。

【００１０】

すなわち本発明は、ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩と、メトカルバモー

50

ルとを組み合わせ配合する組成物において、これら両配合成分を、それぞれを別々に顆粒化し、次いで、これを組成物内部での相互作用を防ぐように製剤化したことを特徴とする医薬組成物である。

【 0 0 1 1 】

また本発明は、ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩を含む顆粒成分と、メトカルバモールを含む顆粒成分を、別々に顆粒化した後、これら顆粒を混合した顆粒剤である上記の医薬組成物である。

【 0 0 1 2 】

更に本発明は、ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩を含む顆粒成分と、メトカルバモールを含む顆粒成分を、別々に顆粒化した後、これら顆粒を硬カプセルに充填した硬カプセル剤である上記の医薬組成物である。

10

【 0 0 1 3 】

更にまた本発明は、ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩を含む顆粒成分と、メトカルバモールを含む顆粒成分を、別々に顆粒化した後、これら顆粒成分が内部で混合しない形で製剤化した、2層若しくは多層タイプの錠剤または有核錠剤である前記の医薬組成物である。

【 発明の効果 】

【 0 0 1 4 】

本発明の医薬組成物は、ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩と、メトカルバモールとを組み合わせることにより、消炎鎮痛効果、特に整形領域における消炎鎮痛効果を高めたものである。

20

【 0 0 1 5 】

そして、この医薬組成物はそれぞれの成分を医薬組成物中で相互作用しないように別々に顆粒化した後、製剤化したものであるため、ロキソプロフェンと、メトカルバモールの相互作用によると考えられる悪臭の問題を防ぐことができ、商品性の高いものとしてすることができる。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 6 】

本発明の医薬組成物は、ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩と、メトカルバモールとを、これら両成分が医薬組成物中で不必要な相互作用を起こさないように製剤としたものである。

30

【 0 0 1 7 】

この医薬組成物に用いられるロキソプロフェンは、その化学名が、(RS)-2-[4-[(2-オキシシクロペンチル)メチル]フェニル]プロパン酸((RS)-2-[4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl]propanoic acid)であり、医薬としては、そのナトリウム塩の2水和物が汎用されている(分子式(Na塩): $C_{15}H_{17}O_3Na \cdot H_2O$ 、分子量(Na塩): 304.31)。ロキソプロフェンは、プロピオン酸系の非ステロイド性消炎鎮痛剤としてすでに公知の消炎鎮痛剤であり、関節リウマチ、変形性関節症、痛風発作、強直性脊椎炎、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、月経困難症、帯状疱疹の疾患の消炎、鎮痛、解熱や、外傷後並びに手術後の消炎、鎮痛、歯科・口腔外科領域における抜歯並びに小手術後の消炎、鎮痛などを目的として広く使用されているものである。

40

【 0 0 1 8 】

上記ロキソプロフェンの薬学的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、トリス塩、塩基性アミノ酸の塩等が挙げられる。

【 0 0 1 9 】

本発明の医薬組成物におけるロキソプロフェン又は薬学的に許容される塩(以下、単に「ロキソプロフェン」ともいう)の配合量は、服用者の性別、年齢、症状等によって適宜決定すればよい。例えば、OTC医薬品としての有効性及び安全性の為、成人1日当たりの服用量として、通常30~120mg、好ましくは60~70mgとなるように本発明の医薬組成物中に配合することが好ましい。また、本発明の医薬組成物の全質量に対するロ

50

キソプロフェンの含有量は、例えば、1～30質量%（以下、「%」という）が好ましく、3～15%がより好ましい。

【0020】

一方、本発明の医薬組成物において使用されるメトカルバモールは、その化学名（命名法）3-（o-メトキシフェノキシ）-2-ヒドロキシプロピル-1-カーバメート（3-(o-Methoxyphenoxy)-2-hydroxypropyl-1-carbamate）であり、分子式は、 $C_{11}H_{15}NO_5$ で、分子量は、241.24である化合物である。メトカルバモールは、骨格筋の痙攣や緊張を鎮めるために用いられる中枢性骨格筋弛緩剤の一つであり、骨格筋弛緩作用と弱い鎮静作用を持つ中枢神経抑制薬としてすでに市販されているものである。

【0021】

上記メトカルバモールの配合量としては、成人に対する1日服用量として0.3～4.5g程度、好ましくは0.5～1.5g程度となるように本発明の医薬組成物中に配合することが好ましい。

【0022】

また、本発明の医薬組成物においては、ロキソプロフェンとメトカルバモールの配合比を、ロキソプロフェン1重量部に対し、メトカルバモールの2～20重量部、更に、5～12重量部とすることが好ましい。

【0023】

本発明の医薬組成物の調製にあたっては、上記したロキソプロフェンとメトカルバモールのそれぞれ別個に顆粒化し、次いでこれを組成物内部での相互作用を防ぐように固形製剤化することが必要である。ここでいう医薬組成物内部での相互作用を防ぐとは、ロキソプロフェン及びメトカルバモールが直接接触したり、極めて近接して存在することを防ぐことであり、これらを含む顆粒が接触することまでを排除するものではない。

【0024】

本発明医薬組成物の別個の顆粒化は、ロキソプロフェン及びメトカルバモールのそれぞれに、必要な製剤成分と適当な結合液を加えた後、これを常法にしたがって造粒、乾燥することによって行われる。また、相互作用の防がれた医薬組成物の調製は、以下の方法がふくまれる。

- (1) 別個に調製された顆粒を、そのまま袋体等に充填し、顆粒剤とする方法
- (2) 別個に調製された顆粒を硬カプセルに充填し、カプセル剤とする方法
- (3) 別個に調製された顆粒の一方を錠剤化して核剤とし必要に応じてフィルムコーティングした後、他方の顆粒により外側からこの核剤を被覆し、必要に応じてフィルムコーティングする方法
- (4) 別個に調製された顆粒をそれぞれ別個の層状原料とし、二層錠ないし多層錠を形成する方法

【0025】

上記方法において、必要であれば別個の顆粒にそれぞれ任意の添加成分や、他の医薬成分を配合することもできる。また最終的な剤形としても、顆粒剤、硬カプセル剤、錠剤、カプレット、口腔内崩壊錠、チュアブル錠、トローチ剤などの内服固形製剤とすることができる。

【0026】

以上説明した各製剤化にあたっては、例えば、津田恭介・上野寿著、「医薬品開発基礎講座ⅩⅠ 薬剤製造法（上）（下）」、地人書館、1971年発行；仲井由宣著、「製剤工学ハンドブック」、地人書館、1983年発行；仲井由宣著、「医薬品の開発11 製剤の単位操作と機械」、廣川書店、1989年発行；橋田充著、「経口投与製剤の設計と評価」、薬業時報社、1995年発行；橋田充著、「経口投与製剤の処方設計」、薬業時報社、1995年発行等に記載の通常行われている方法を採用することができる。

【0027】

前記した本発明の医薬組成物に任意に配合されうる他の医薬成分の好ましい例としては、胃酸を中和するタイプの制酸剤（以下、「塩基成分」という）を挙げることができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 8 】

この塩基性成分は、ロキソプロフェンによる胃腸障害を軽減することができるものであり、その例としては、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウム・アミノ酢酸塩（アルミニウムグリシネート）、水酸化アルミニウムゲル、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウムの共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸カルシウム・炭酸マグネシウムの共沈生成物、水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム等が挙げられる。

10

【 0 0 2 9 】

上記の塩基性成分は、その種類によっても異なるが、成人に対する1日服用量として10～5000mg、さらに好ましくは16～4000mgとなるように本発明の医薬組成物中に配合することが好ましい。

【 0 0 3 0 】

前記した本発明の医薬組成物に任意に配合されうる他の医薬成分の例としては、ロキソプロフェン以外の抗炎症・解熱・鎮痛薬、中枢神経興奮薬、鎮静剤、胃粘膜保護薬、鎮痙剤、メトカルバモール以外の筋弛緩薬、片頭痛薬、生薬、ビタミン類、ムコ多糖類等を挙げることができる。

20

【 0 0 3 1 】

このうち、抗炎症・解熱・鎮痛薬としては、例えば、アセトアミノフェン、ラクチルフェネチジン、アスピリン、アスピリンアルミニウム、エテンザミド、サザピリン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、イソプロピルアンチピリン、イブプロフェン、アルミノプロフェン、ロキソプロフェン、トラネキサム酸等が挙げられる。

【 0 0 3 2 】

また、中枢神経興奮薬としては、例えば、安息香酸ナトリウムカフェイン、カフェイン、無水カフェイン等が挙げられる。これらの中でも、カフェイン及び無水カフェインが好ましい。

【 0 0 3 3 】

また、鎮静剤としては、例えば、アリルイソプロピルアセチル尿素、プロモバレリル尿素等が挙げられ、胃粘膜保護薬としては、例えば、テブレノン、アルジオキサ、スクラルファート、セトラキサート、アズレン、レバミピド等が挙げられる。

30

【 0 0 3 4 】

さらに、本発明の医薬組成物で用いられる鎮痙剤としては、例えば、ブチルスコポラミン又はその塩、臭化チメピジウム、パパベリン塩酸塩、アミノ安息香酸エチル、ロートエキス等が挙げられ、筋弛緩薬としては、例えば、トルペリゾン、クロルゾキサゾン、プリジノールメシル酸塩、クロルフェネシンカルバミン酸エステル、エペリゾン塩酸塩、アフロクアロン、チザニジン、バクロフェン等が挙げられる。

【 0 0 3 5 】

さらにまた、本発明の医薬組成物で用いられる片頭痛薬としては、例えば、ゾルミトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、塩酸ロメリジン、ジメトチアジンメシル酸塩、ジヒドロエルゴタミン等が挙げられ、生薬としては、例えば、地竜、カンゾウ、ケイヒ、シャクヤク、ボタンピ、カノコソウ、サンシュウ、ショウキョウ、チンピ等が挙げられる。

40

【 0 0 3 6 】

またさらに、ビタミン類としては、例えば、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンC、ヘスペリジン等が挙げられ、これらのビタミン類は誘導体やその塩類であってもよい。具体的には、ビタミンB₁及びその誘導体並びにそれらの塩類としては、チアミン、チアミン塩化物塩酸塩、チアミン硝酸塩、チアミンジスルフィド硝化物、チアミンジスルフィド

50

、チアミンジセチル硫酸エステル塩、ジセチアミン塩酸塩水和物、フルスルチアミン塩酸塩、フルスルチアミン、オクトチアミン、シコチアミン、ビスイブチアミン、ビスペンチアミン、プロスルチアミン、ペンフォチアミン、コカルボキシラーゼ、ジベンゾイルチアミン等を挙げることができる。また、ビタミンB₂及びその誘導体並びにそれらの塩類としては、リボフラビン、リボフラビン酪酸エステル、リン酸リボフラビンナトリウム、フラビンアデニンジヌクレオチド等を挙げることができる。さらに、ビタミンC及びその誘導体並びにそれらの塩類としては、アスコルビン酸、アスコルビン酸金属塩（アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カリウム、アスコルビン酸カルシウム、アスコルビン酸マグネシウム、アスコルビン酸アルミニウムなど）等を挙げることができる。また、さらに、ヘスペリジン及びその誘導体並びにそれらの塩類としては、ヘスペリジン、αGヘスペリジン等を挙げることができる。

10

【0037】

前記ムコ多糖類としては、例えば、グルコサミン、コンドロイチン等が挙げられる。これらのムコ多糖類は、単独で又は二種以上組み合わせて使用することができる。

【0038】

一方、前記医薬組成物に使用し得る製剤添加剤の例としては、公知の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤の他、各種担体、安定（化）剤、界面活性剤、可塑剤、滑沢化剤、可溶（化）剤、還元剤、緩衝剤、甘味剤、基剤、吸着剤、矯味剤、懸濁（化）剤、抗酸化剤、光沢化剤、コーティング剤、剤皮、湿潤剤、湿潤調整剤、充填剤、消泡剤、清涼化剤、着色剤、着香剤、香料、糖衣剤、等張化剤、軟化剤、乳化剤、粘稠化剤、粘稠剤、発泡剤、pH調整剤、稀釈剤、分散剤、崩壊補助剤、崩壊延長剤、芳香剤、防湿剤、防腐剤、保存剤、溶解剤、溶解補助剤、溶剤、流動化剤、帯電防止剤、増量剤、保湿剤、付湿剤等の製剤添加剤を挙げることができる。これらの添加剤の具体例は、薬食発1204第1号（薬事行政法令）、医薬品添加物事典2016（日本医薬品添加剤協会編集、薬事日報社）及び第8版食品添加物公定書（日本食品添加物協会）に記載されている。

20

【0039】

以上説明した本発明医薬組成物のうち、好ましい態様としては次のものを挙げることができる。

(1) ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩と、メトカルバモールとを、それぞれ別々にセルロース系結合剤を含む結合液を用いて顆粒とした後、崩壊及び滑沢剤を加えて打錠して製剤化した医薬組成物。

30

(2) ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩と、セルロース系賦形剤とを、セルロース系結合剤を含む造粒液を用いて顆粒とした後、これに崩壊剤及び滑沢剤を加え、打錠して核錠を調製し、次いでこの核錠の表面を、コーティング剤でフィルムコーティングし、更にこの核錠の外層を、メトカルバモールを、セルロース系結合剤を含む結合液を用いて顆粒とした後、崩壊剤及び滑沢剤を加えて打錠した有核錠剤。

(3) ロキソプロフェン又はその薬学的に許容される塩と、セルロース系賦形剤及びセルロース系結合剤とを結合液を用いて顆粒とした後、これに崩壊剤及び滑沢剤を加えた内層用製剤と、メトカルバモールを、セルロース系結合剤を含む結合液を用いて顆粒とした後、崩壊剤及び滑沢剤を加えた外層用製剤とを調製し、内層用製剤層を外層用製剤層で挟み込むように打錠した多層型製剤。

40

【0040】

かくして得られた本発明の医薬組成物は、ロキソプロフェンとメトカルバモールの1日投与量の範囲で、通常、2～3回に分けて服用することが好ましい。

【0041】

本発明の医薬組成物は、一般に保管、流通、販売にあたり、容器に充填されるが、その際に容器中に吸着剤を封入しておくことが好ましい。

【0042】

本発明の医薬組成物が収容される容器としては、空気の高い自由な通過を妨げるものであれば特に制約はないが、ガラス瓶、プラスチックボトル、PTP包装、アルミヒートシール包

50

装等の密閉容器を使用することができる。

【 0 0 4 3 】

また、容器中に封入する吸着剤としては特に制約はないが、ケイ酸塩若しくはアルミノケイ酸塩またはこれらと活性炭の混合物から選ばれる吸着剤を使用することが、製剤的な工夫で除去しきれなかった微量の臭気やその他の揮発性物質を除去する上で好ましい。

【 0 0 4 4 】

このような吸着剤の例としては、ケイ酸塩としては、シリカゲル等が、アルミノケイ酸塩としてはシリカアルミナゲル、天然または合成のゼオライト、モンモリロナイト等が挙げられる。またこれらと活性炭の混合は、常法により行うことができる。これら吸着剤のうち、市販品としては、ドライヤータブレットPW又はDO型、ドライヤー分包品等のシリカゲル（いずれも山仁薬品（株）製）、アロフェン（富士ゲル産業（株）製）等のシリカアルミナゲル、モレキュラーシーブ（富士ゲル産業（株）製）、MS-タブレット、MS-セラム-W（いずれも（株）東海化学工業所製）等の天然又は合成のゼオライト、Mini Pax（富士ゲル産業（株）製）等のペントナイトクレイ（モンモリロナイト）それぞれ具体例として挙げるることができる。

【 0 0 4 5 】

また、これら吸着剤の容器中での形状は、容器内の悪臭成分や、揮散成分を十分に吸着できる形状であれば特に制約されず、袋状、板状、シート型、錠剤型等を挙げることができる。

【 0 0 4 6 】

上記乾燥剤の配合量は、容器の大きさや、医薬組成物の形状によっても異なるが、一般には医薬組成物中のロキソプロフェン1質量部に対して、0.1～10質量部であり、好ましくは、0.4～5質量部である。

【実施例】

【 0 0 4 7 】

以下、本発明について実施例、比較例、試験例を示して具体的に説明するが、本発明はこれらに何ら制約されるものではない。

【 0 0 4 8 】

実施例 1

二顆粒型製剤：

以下に示す組成及び製法で、ロキソプロフェンとメトカルバモールをそれぞれ分けた状態で含む顆粒剤（二顆粒型製剤）を調製し、これを混合した後打錠して錠剤（本発明品1）を製造した。

【 0 0 4 9 】

[組 成]

（ 本発明品 1 ）

配合成分	配 合 量 (m g)
＝＝＝＝＝＝＝＝＝	
< ロキソプロフェン末 >	
ロキソプロフェンNa水和物	3 4 . 0 5
結合液 * 1	3 . 5 0
< メトカルバモール末 >	
メトカルバモール	2 5 0 . 0 0
結合液 * 1	7 5 . 0 0
< 打錠時時添加物 >	
低置換度ヒロドキシプロピル	
セルロース (LH - 1 1)	4 9 . 6 5
ステアリン酸マグネシウム	3 . 4 5

< 合 計 >	3 4 5 . 0 0

10

20

30

40

50

＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝

* 1 ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C - L ）

を、１０％濃度で９５％エタノール溶液に溶解したもの。

【 ０ ０ ５ ０ 】

[製 法]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）６８１．０ g を高速撹拌造粒機（パウレック製 V G - １０型）に投入し、９５％エタノール６３．０ g にヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C - L ）７．０ g を溶解した結合液７０ g を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を箱型乾燥機（エスベック製 P H - ２０２型）で静置乾燥後、整粒機（パウレック製 Q C - U １０型）を用いて整粒した。

10

【 ０ ０ ５ １ 】

同様にメトカルバモール（C C S B 製：商品名 メトカルバモール）２５００ g を、９５％エタノール６７５．０ g にヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C - L ）７５．０ g を溶解した結合液７５０ g を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を箱型乾燥機（エスベック製 P H - ２０２型）で静置乾燥後、整粒機（パウレック製 Q C - U １０型）を用いて整粒した。

【 ０ ０ ５ ２ 】

上記造粒ロキソプロフェン末の一部３４４．０ g 及び造粒メトカルバモール末２５７５．０ g に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業製：商品名 L H - １１）４９６．５ g 、ステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））３４．５ g を混合機（徳寿製作所製 V - １０型）に投入して混合した後、直径 9.5 mm の杵を取り付けた打錠機（菊水製作所製 V I R G 型）を用いて打錠し、１錠の質量が 345.0 mg の素錠 10000 錠を得た。

20

【 ０ ０ ５ ３ 】

比 較 例 １

以下に示す組成及び製法で、ロキソプロフェンとメトカルバモールとを混在する状態で含む顆粒剤（一颗粒型製剤）を調製し、これを打錠した錠剤（比較品 １）を製造した。

【 ０ ０ ５ ４ 】

[組 成]

30

（ 比較品 １ ）

配合成分 配 合 量 (m g)

＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝

< 造粒末 >

ロキソプロフェン N a 水和物 34.05

メトカルバモール 250.00

結合液 * 1 78.50

< 打錠時時添加物 >

低置換度ヒドロキシプロピル

セルロース (L H - １１) 49.65

ステアリン酸マグネシウム 3.45

40

< 合 計 > 345.00

＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝

* 1 上記と同じ

【 ０ ０ ５ ５ 】

[製 法]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）３４０．５ g 、メトカルバモール（C C S B 製：商品名 メトカルバモール）２５００ g を高速撹拌造粒機（パウレック製 V G - ２５型）に投入して混合し

50

、次いで 95%エタノール 706.5 g にヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）78.5 g を溶解した結合液 785 g を添加して練合し、造粒物を得た。

【0056】

この造粒物を箱型乾燥機（エスベック製 PH-202 型）で静置乾燥後、整粒機（パウレック製 QC-U10 型）を用いて整粒した。この整粒物 2919 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業製：商品名 LH-11）496.5 g、ステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））34.5 g を混合機（徳寿製作所製 V-10 型）に投入して混合した後、直径 9.5 mm の杵を取り付けた打錠機（菊水製作所製 VIRG 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 345 mg の素錠 10000 錠を得た。

10

【0057】

実施例 2

有核錠剤：

以下に示す組成及び製法で、ロキソプロフェンとメトカルバモールをそれぞれ分けた状態で含む顆粒剤を調製し、このうち、ロキソプロフェン含有顆粒を核剤、メトカルバモール含有顆粒を外層部とする有核錠剤（本発明品 2）を製造した。

【0058】

[組 成]

（ 本発明品 2 ）

配合成分 配 合 量 (mg)

20

=====

< 核錠部分 >

ロキソプロフェン Na 水和物 34.05

結晶セルロース *2 22.20

結合液 *1 11.50

< 混合時添加物 >

低置換度ヒドロキシプロピル

セルロース (LH-11) 10.50

ステアリン酸マグネシウム 2.10

30

内核素錠合計： 70.00

< フィルムコーティング層部分 >

フィルムコーティング液 *3 10.00

内核フィルムコーティング錠合計： 71.00

< 外層部分 >

メトカルバモール 250.00

結合液 *3 75.00

< 混合時添加物 >

低置換度ヒドロキシプロピル

セルロース (LH-11) 57.60

ステアリン酸マグネシウム 3.90

40

< 合 計 > 390.00

=====

*1 ヒドロキシプロピルセルロースを、10%濃度で95%エタノール溶液に溶解したもの。

*2 セオラス PH101

*3 ヒプロメロース（信越化学工業製：商品名 TC-5M）を、10%濃度で60%エタノール溶液に溶解したもの。

50

【 0 0 5 9 】

[製 法]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）681.0 gおよび結晶セルロース（旭化成製：商品名 PH-101）444.0 gを高速攪拌造粒機（パウレック製VG-10型）に投入して混合し、次いで95%エタノール207.0 gにヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）23.0 gを溶解した結合液230.0 gを添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を箱型乾燥機（エスベック製PH-202型）で静置乾燥後、整粒機（パウレック製QC-U10型）を用いて整粒した。

【 0 0 6 0 】

得られたロキソプロフェン末の一部574.0 g、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業製：商品名 LH-11）105.0 g、ステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））21.0 gを混合機（徳寿製作所製V-5型）に投入して混合した後、直径6.0 mmの杵を取り付けた打錠機（菊水製作所製VIRG型）を用いて打錠し、1錠の質量が70.0 mgの内核素錠10000錠を得た。

【 0 0 6 1 】

上記内核素錠に、60%エタノール90.0 gにヒプロメロース（信越化学工業製：商品名 TC-5M）10.0 gを溶解し調整したフィルムコーティング液100 gをコーティング装置（フロイント産業製 HC-LABO）を用い噴霧し1錠の質量が71.0 mgの内核フィルムコーティング錠を得た。

【 0 0 6 2 】

同様にメトカルバモール（CCSB製：商品名 メトカルバモール）2500 gを、95%エタノール675.0 gにヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）75.0 gを溶解した結合液750 gを添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を箱型乾燥機（エスベック製PH-202型）で静置乾燥後、整粒機（パウレック製QC-U10型）を用いて整粒した。

【 0 0 6 3 】

得られたメトカルバモール末2575.0 g、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業製：商品名 LH-11）576.0 g、ステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））39.0 gを混合機（徳寿製作所製V-10型）に投入して混合した後、外層部顆粒を得た。

【 0 0 6 4 】

次に、直径9.5 mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製HT-C18A型）を用いて打錠し、1錠の質量が390.0 mgの内核にロキソプロフェン、外層にメトカルバモールを含有する有核錠10000錠を得た。

【 0 0 6 5 】

実 施 例 3

積層錠剤：

以下に示す組成及び製法で、ロキソプロフェンとメトカルバモールをそれぞれ分けた状態で含む顆粒剤を調製し、次いで、ロキソプロフェン含有顆粒を内層、メトカルバモール含有顆粒を外層とする積層錠剤（本発明品3）を製造した。

【 0 0 6 6 】

[組 成]

（ 本発明品 3 ）

配合成分	配 合 量 (mg)
＝ ｝ 内層部分 <	
ロキソプロフェンNa水和物	34.05
結晶セルロース *1	22.20

10

20

30

40

50

ヒドロキシプロピルセルロース	1.15
結合液（95%エタノール）	12.00
< 混合時添加物 >	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（LH-11）	10.50
ステアリン酸マグネシウム	2.10

内層合計： 70.00

< 外層部分 >

メトカルバモール	250.00
結合液 * 2	75.00

10

< 混合時添加物 >

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（LH-11）	58.60
ステアリン酸マグネシウム	3.90

外層合計： 320.00

< 合 計 > 390.00

=====

* 1 旭化成製：商品名セオラスPH101

20

* 2 ヒドロキシプロピルセルロースを、10%濃度で95%エタノール溶液に溶解したもの。

【0067】

[製 法]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）681.0 g、結晶セルロース（旭化成製：商品名 PH-101）444.0 g 及びヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L 微粉）23.0 g を高速攪拌造粒機（パウレック製VG-10型）に投入して混合し、次いで95%エタノール240.0 g を結合液として添加して練合し、造粒物を箱型乾燥機（エスベック製PH-202型）で静置乾燥後、整粒機（パウレック製QC-U10型）を用いて整粒した。

30

【0068】

得られたロキソプロフェン末の一部574.0 g、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業製：商品名 LH-11）105.0 g、ステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））21.0 g を混合機（徳寿製作所製V-5型）に投入して混合し、内層打錠末700.0 g を得た。

【0069】

同様にメトカルバモール（CCSB製：商品名 メトカルバモール）250.0 g を、95%エタノール675.0 g にヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）75.0 g を溶解した結合液750 g を添加して練合し、造粒物を箱型乾燥機（エスベック製PH-202型）で静置乾燥後、整粒機（パウレック製QC-U10型）を用いて整粒した。

40

【0070】

得られたメトカルバモール末2575.0 g、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業製：商品名 LH-11）586.0 g、ステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））39.0 g を混合機（徳寿製作所製V-10型）に投入して混合し、外層打錠末3200.0 g を得た。

【0071】

次に、直径9.5 mmの杵を取り付けた打錠機（特殊計測TK-TB20KN型）を用いて打錠し、1錠の質量が390.0 mgの内層にロキソプロフェン34.05 mg、両外層に

50

メトカルバモールを各 1 2 5 m g 含有する三層錠 1 0 0 0 0 錠を得た。

【 0 0 7 2 】

試 験 例

P S - 5 K 規格ガラス瓶（約 5 0 m l 容）に実施例 1 ないし 3 で得た本発明品の錠剤各 4 0 個を充填し、金属キャップで密閉した（吸着剤は封入しない）。この金属キャップで封をされたガラス瓶を温度 6 0 で保管し、1 0 日後及び 2 1 日後にガラス瓶内の臭気を調べ、下記基準で評価した。また比較として、実施例 1 の比較品を同様な条件で保管し、その臭気及び錠剤の外観を調べた。この結果を表 1 に示す。

【 0 0 7 3 】

【表 1】

錠 剤	臭 い		
	0 日	1 0 日	2 1 日
本発明品 1	—	±	+
本発明品 2	—	—	—
本発明品 3	—	+	+
比較品 1	—	+	+++

10

【 0 0 7 4 】

[評価基準]

所定期間経過後、ガラス瓶のふたを開け、その時の臭い及び錠剤の外観を評価した。評価の段階は次のとおりである。

(臭 い)

段 階 : 内 容
 + + + : ひどい臭いあり
 + + : 臭いあり
 + : やや臭いを感じる
 - : 臭いなし

20

【 0 0 7 5 】

表 1 の結果から、ロキソプロフェンとメトカルバモールを相互作用しないように別々に顆粒化した後、製剤化することにより保存期間の経過に従って臭いの発生を明らかに防止できることがわかった。

【産業上の利用可能性】

【 0 0 7 6 】

本発明の医薬組成物は、ロキソプロフェンと、メトカルバモールの相互作用により生じる、両者を含む医薬組成物の臭気の問題を、不必要な相互作用を医薬組成物中で起こさないよう製剤化するという簡単な手段で防ぐことができるため、ロキソプロフェンの解熱鎮痛消炎効果の向上に資するものであり、また医薬としての商品性も高めることができるものである。

30

40

【 0 0 7 7 】

従って、本発明の医薬組成物は医家向け製剤として、また O T C 用製剤として有利に使用できるものである。

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 29/00

(56)参考文献

特開 2 0 1 7 - 1 1 4 7 8 9 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 6 / 0 4 6 1 8 9 (W O , A 1)

特開 2 0 1 4 - 9 4 8 9 4 (J P , A)

特開 2 0 1 2 - 1 4 0 4 1 1 (J P , A)

特開 2 0 1 4 - 1 2 6 6 0 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 6 / 0 0 1 1 3 3 (W O , A 1)

特開 2 0 1 9 - 1 1 2 3 7 3 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

・ I P C

A 6 1 K 3 1 / 2 7

A 6 1 K 9 / 1 6

A 6 1 K 9 / 2 0

A 6 1 K 9 / 4 8

A 6 1 K 3 1 / 1 9 2

A 6 1 P 2 9 / 0 0

・ D B

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)