

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-106977

(P2012-106977A)

(43) 公開日 平成24年6月7日(2012. 6. 7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-122253 (P2011-122253)	(71) 出願人	000163006 興和株式会社
(22) 出願日	平成23年5月31日 (2011. 5. 31)		愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
(31) 優先権主張番号	特願2010-124223 (P2010-124223)	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(32) 優先日	平成22年5月31日 (2010. 5. 31)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100077562 弁理士 高野 登志雄
(31) 優先権主張番号	特願2010-124255 (P2010-124255)	(74) 代理人	100096736 弁理士 中嶋 俊夫
(32) 優先日	平成22年5月31日 (2010. 5. 31)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100117156 弁理士 村田 正樹
(31) 優先権主張番号	特願2010-124333 (P2010-124333)	(74) 代理人	100111028 弁理士 山本 博人
(32) 優先日	平成22年5月31日 (2010. 5. 31)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ロキソプロフェンを含有する医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】ロキソプロフェン又はその塩と、相互作用性成分との間の相互作用が抑制された医薬組成物の提供。

【解決手段】ロキソプロフェン又はその塩、相互作用性成分、及び酸中和能を有する塩基性化合物を含有する医薬組成物。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

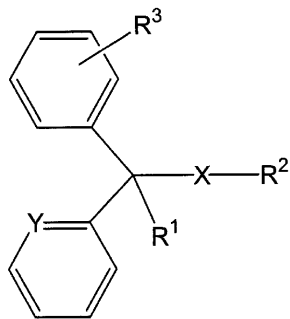
次の成分 (A)、(B) 及び (C) :

(A) ロキソプロフェン又はその塩

(B) 次の成分 (B - 1) ~ (B - 9) からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上

(B - 1) 下記一般式 (1)

【化 1】



10

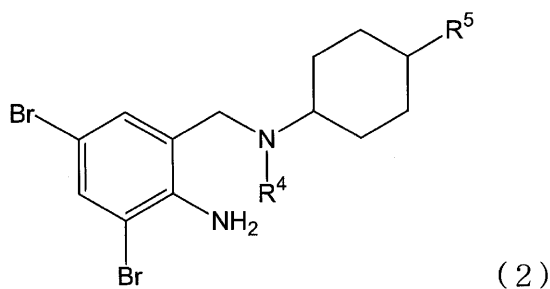
[式 (1) 中、X は単結合又は酸素原子を示し、Y はメチン基又は窒素原子を示し、R¹ は水素原子、水酸基又はアルキル基を示し、R² は置換基を有していてもよい環状アミノ基、又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、R³ は水素原子又はハロゲン原子を示す。]

20

で表される化合物又はその塩

(B - 2) 下記一般式 (2)

【化 2】



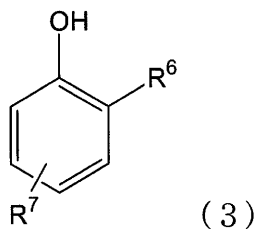
30

[式 (2) 中、R⁴ は水素原子又はメチル基を示し、R⁵ は水素原子又は水酸基を示す。]

で表される化合物又はその塩

(B - 3) 下記一般式 (3)

【化 3】



40

[式 (3) 中、R⁶ はアルキル基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基を示し、R⁷ は水素原子又はスルホ基を示す。なお、式 (3) 中のフェノール性水酸基はエーテル化されていてもよい。]

で表される化合物又はその塩

(B - 4) リゾチーム又はその塩

50

(B - 5) コデイン類
 (B - 6) エフェドリン類
 (B - 7) デキストロメトルフアン又はその塩
 (B - 8) キサンチン誘導体
 (B - 9) イソバレリル尿素誘導体
 (C) 酸中和能を有する塩基性化合物
 を含有する医薬組成物。

【請求項 2】

成分 (B) が、次の成分からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上
 (B - 1 - 1) クロルフェニラミン又はその塩、 (B - 1 - 2) クレマスチン又はその塩
 、 (B - 1 - 3) カルピノキサミン又はその塩、 (B - 1 - 4) ジフェニルピラリン又は
 その塩、 (B - 2 - 1) ブロムヘキシシン又はその塩、 (B - 2 - 2) アンブロキソール又
 はその塩、 (B - 3 - 1) グアヤコール誘導体又はその塩、 (B - 3 - 2) クレゾール誘
 導体又はその塩、 (B - 4) リゾチーム又はその塩、 (B - 5) コデイン類、 (B - 6 -
 1) エフェドリン、ノルエフェドリン及びメチルエフェドリン並びにこれらの塩からなる
 群より選ばれる 1 種以上、 (B - 7) デキストロメトルフアン又はその塩、 (B - 8 - 1)
 カフェイン、 (B - 9 - 1) ブロムワレリル尿素及びアリルイソプロピルアセチル尿素
 からなる群より選ばれる 1 種以上
 である、請求項 1 記載の医薬組成物。

10

【請求項 3】

成分 (B) が、次の成分からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上
 (B - 1 - 1) クロルフェニラミン又はその塩、 (B - 1 - 2) クレマスチン又はその塩
 、 (B - 1 - 4) ジフェニルピラリン又はその塩、 (B - 2 - 1) ブロムヘキシシン又はそ
 の塩、 (B - 2 - 2) アンブロキソール又はその塩、 (B - 3 - 1) グアヤコール誘導体
 又はその塩、 (B - 3 - 2) クレゾール誘導体又はその塩、 (B - 4) リゾチーム又はそ
 の塩、 (B - 5) コデイン類、 (B - 7) デキストロメトルフアン又はその塩、 (B - 9
 - 1) ブロムワレリル尿素及びアリルイソプロピルアセチル尿素からなる群より選ばれる
 1 種以上
 である、請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物。

20

【請求項 4】

成分 (B) が、クロルフェニラミン又はその塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記
 載の医薬組成物。

30

【請求項 5】

成分 (C) が、アルカリ土類金属及び / 又は土類金属系塩基性無機化合物、アルカリ金
 属系塩基性無機化合物、アミン系塩基性無機化合物、アルカリ土類金属及び / 又は土類金
 属系塩基性有機化合物、アルカリ金属系塩基性有機化合物並びにアミン系塩基性有機化
 合物からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載
 の医薬組成物。

【請求項 6】

成分 (C) が、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシ
 ウムアルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、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、合成ヒドロタルサイト、メタケ
 イ酸アルミン酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、
 合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロース、水酸化アルミ
 ナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共
 沈生成物、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・
 炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、ベントナイト、ケイ酸カルシウム、炭酸
 カルシウム、沈降炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、
 炭酸水素ナトリウム、アルジオキサ、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、スク
 ラルファート水和物、烏賊骨、石決明及びボレイからなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以

40

50

上である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 7】

成分 (C) が、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上である、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 8】

固形製剤である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 9】

剤形が、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤又は細粒剤である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ロキソプロフェン又はその塩を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、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID) の一種であり、関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛、急性上気道炎、手術後・外傷後・抜歯後等の消炎・鎮痛・解熱に有効なものとして知られており (非特許文献 1)、その優れた解熱鎮痛作用から、総合感冒薬や解熱鎮痛剤等への配合も期待される。 20

【0003】

一方、これまでに、総合感冒薬、解熱鎮痛剤においては、解熱鎮痛成分のほか、抗ヒスタミン成分、去痰成分、消炎酵素成分、鎮咳成分、中枢神経興奮成分、催眠鎮静成分、抗アセチルコリン成分、抗プラスミン成分、生薬成分など多種多様の成分の組み合わせが配合されている。

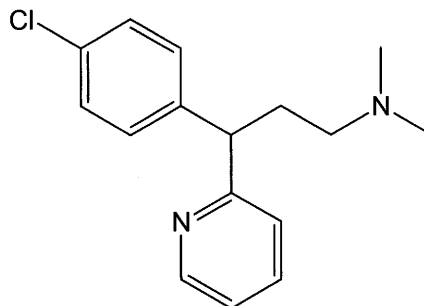
【0004】

抗ヒスタミン成分としては、具体的には例えば、クロルフェニラミン又はその塩；クレマスチン又はその塩；カルピノキサミン又はその塩；ジフェニルピラリン又はその塩等が挙げられ、総合感冒薬のほか、鼻炎用内服薬、アレルギー用剤など様々の医薬品に用いられている (非特許文献 2 ～ 5)。 30

上記のうち、クロルフェニラミンは、下記式

【0005】

【化 1】



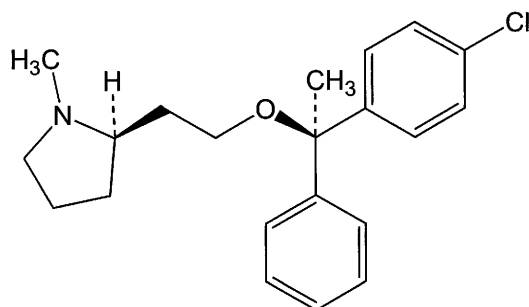
【0006】

で表される化合物である。

また、クレマスチンは、下記式

【0007】

【化 2】



10

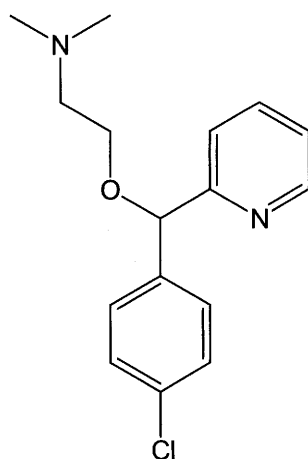
【0008】

で表される化合物である。

また、カルビノキサミンは、下記式

【0009】

【化 3】



20

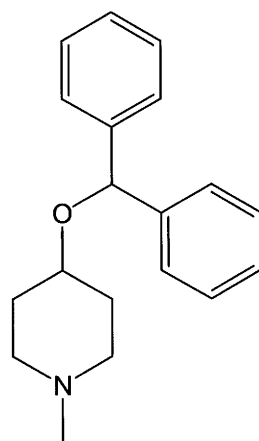
【0010】

で表される化合物である。

また、ジフェニルピラリンは、下記式

【0011】

【化 4】



40

【0012】

で表される化合物である。これらの化合物はいずれもジアリールメチル構造をその共通骨格として有し、化学構造が相互に極めて類似している。

【0013】

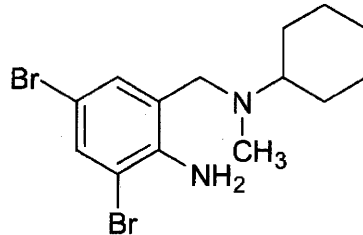
50

去痰成分としては、具体的には例えば、ブロムヘキシン又はその塩；アンブロキシソール又はその塩；グアヤコールスルホン酸又はその塩、グアイフェネシン、クレゾールスルホン酸又はその塩等のフェノール誘導体又はその塩などが挙げられる。

上記のうち、ブロムヘキシンは、下記式

【 0 0 1 4 】

【 化 5 】



10

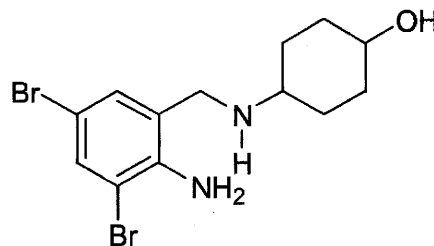
【 0 0 1 5 】

で表される化合物であり、気道粘膜の分泌促進による粘液の希釈をはかる粘稠調整作用に基づく去痰作用を有し、スイッチOTC薬物として認可され、総合感冒薬に用いられるほか、医療用としては、急性・慢性気管支炎や塵肺症等の去痰に用いられている（非特許文献6）。

また、アンブロキシソールは、下記式

【 0 0 1 6 】

【 化 6 】



20

【 0 0 1 7 】

で表される化合物であり、去痰成分である上記ブロムヘキシンの活性代謝物として知られ、粘膜潤滑成分とも呼ばれている。スイッチOTC薬物として認可され、総合感冒薬に用いられるほか、医療用としては、急性・慢性気管支炎や塵肺症等の去痰に用いられる（非特許文献7）。

【 0 0 1 8 】

また、グアヤコールスルホン酸又はその塩、グアイフェネシン、クレゾールスルホン酸又はその塩等のフェノール誘導体又はその塩は、気道分泌促進作用等を有する成分である（非特許文献8）。

【 0 0 1 9 】

消炎酵素成分としては、具体的には例えば、リゾチーム又はその塩などが挙げられる。これらは、ムコ多糖分解作用や抗炎症作用等を示し、ムコ多糖分解作用による痰や鼻汁の膿粘液の分解や抗炎症作用を期待して、総合感冒薬のほか、鎮咳去痰剤や鼻炎用内服薬等にも用いられる薬物である（非特許文献9）。

【 0 0 2 0 】

鎮咳成分としては、具体的には例えば、コデイン類；エフェドリン類；デキストロメトルファン又はその塩等が挙げられる。

上記のうち、コデイン類は、咳中枢の機能を抑制することによる鎮咳作用を有する麻薬性鎮咳成分であることが知られている。そして、この作用に基づき、総合感冒薬のほか、鎮咳去痰薬等にも用いられている薬物である（非特許文献10）。

30

40

50

また、エフェドリン類は、交感神経興奮作用に基づく気管支拡張作用により、鎮咳作用をもたらすことが知られている。そして、鎮咳成分として、総合感冒薬、鎮咳去痰薬に用いられるほか、血管収縮作用による鼻づまりの緩和を目的として鼻炎用内服薬等にも用いられている薬物である（非特許文献 11 及び 12）。

また、デキストロメトルファン又はその塩は、中枢性非麻薬性鎮咳成分であり、咳中枢に直接作用し、咳反射を抑制することで鎮咳作用を示すことが知られている。そして、この作用に基づき、総合感冒薬のほか、鎮咳去痰薬にも用いられている薬物である（非特許文献 11）。

【0021】

中枢神経興奮成分としては、具体的には例えば、カフェインを始めとするキサンチン誘導体が挙げられる。カフェインは中枢興奮作用、強心・利尿作用、胃酸分泌亢進作用、平滑筋弛緩作用等を示し、総合感冒薬のほか、解熱鎮痛剤、鎮咳去痰薬等に用いられる薬物である（非特許文献 13）。また、カフェインと類似の構造を有するテオフィリン、パラキサンチン、テオプロミン、アミノフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン等の他のキサンチン誘導体も、カフェインと類似の薬理作用を有する。テオフィリンは中枢興奮作用、強心・利尿作用、平滑筋弛緩作用等を示し、鎮咳去痰薬や鎮量薬等に用いられる薬物である。アミノフィリンはテオフィリンとエチレンジアミンの複塩であり、テオフィリンと同様の作用を示し、ジプロフィリンも、テオフィリンと同様の作用を示す（非特許文献 14）。プロキシフィリンもテオフィリンと同様の作用を示し（非特許文献 15）、パラキサンチンやテオプロミンも同様の作用を示す。

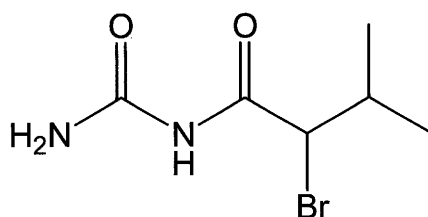
【0022】

催眠鎮静成分としては、具体的には例えば、ブロムワレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素等のイソバレリル尿素誘導体が挙げられる。

上記のうち、ブロムワレリル尿素は、下記式

【0023】

【化 7】



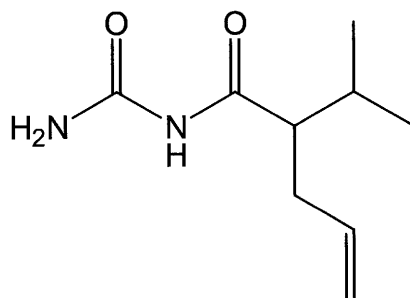
【0024】

で表される化合物である。

また、アリルイソプロピルアセチル尿素は、下記式

【0025】

【化 8】



【0026】

で表される化合物である。これらのイソバレリル尿素誘導体はいずれも鎮静作用を有し、

解熱鎮痛剤等に配合される薬物である（非特許文献 16）。

【0027】

ロキソプロフェンは、その優れた薬理作用から、様々な薬物と組み合わせることが検討されており、上述した総合感冒薬に用いられる成分等との組み合わせも種々知られている。

例えば、特許文献 1 には、（1）クレマスチン類、フェニラミン類、マレイン酸カルビノキサミン、エフェドリン類、コデイン類、塩酸フェニルプロパノールアミン、セラペターゼ、塩化リゾチーム及び塩酸ブロムヘキシシンより選択される 1 種又は 2 種以上の薬剤、並びに（2）ロキソプロフェン類を有効成分として含有する医薬組成物が記載され、当該文献には、マレイン酸カルビノキサミン、d - マレイン酸クロルフェニラミン又は塩酸フェニルプロパノールアミンと組み合わせることによる鎮痛作用の増強作用；リン酸ジヒドロコデイン、マレイン酸カルビノキサミン又は塩酸ブロムヘキシシンと組み合わせることによる抗炎症作用の増強作用；マレイン酸カルビノキサミン又は塩化リゾチームと組み合わせることによる解熱作用の増強作用；フマル酸クレマスチン又は d - マレイン酸クロルフェニラミンと組み合わせることによる抗ヒスタミン作用の増強作用などが開示されている。

10

【0028】

また、特許文献 2 には、（a）ロキソプロフェン類並びに（b）抗アレルギー薬及び抗ヒスタミン薬からなる群から選ばれる少なくとも 1 種を配合してなる感冒・鼻炎用組成物が記載されており、マレイン酸カルビノキサミン又はマレイン酸クロルフェニラミンと組み合わせることによる鼻閉症状の改善作用が開示されている。

20

また、特許文献 3 には、去痰薬、及びロキソプロフェン又はその塩類を配合することを特徴とする風邪用組成物が記載されており、塩酸ブロムヘキシシン又はアンブロキシオールと組み合わせることによる咳嗽症状に対する効果の増強作用が開示されている。

30

【0029】

また、特許文献 4 には、ロキソプロフェンと、アンブロキシオール又はブロムヘキシシンから選ばれる 1 種又は 2 種以上とを含有する去痰又は気道の杯細胞過形成を抑制するための医薬組成物が記載され、塩酸アンブロキシオール又は塩酸ブロムヘキシシンと組み合わせることにより杯細胞過形成抑制作用が発現することが開示されている。

40

また、特許文献 5 には、ロキソプロフェン並びに、カフェイン類、エフェドリン類及びコデイン類から選ばれる 1 種又は 2 種以上を含有する鎮咳又は去痰のための医薬組成物が記載され、リン酸コデイン又は無水カフェインと組み合わせることによる杯細胞過形成抑制作用の発現が開示されている。

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0030】

【特許文献 1】特開 2000 - 143505 号公報

【特許文献 2】特開 2001 - 199882 号公報

【特許文献 3】特開 2001 - 172175 号公報

【特許文献 4】特開 2008 - 13542 号公報

【特許文献 5】特開 2007 - 314517 号公報

40

【非特許文献】

【0031】

【非特許文献 1】第 15 改正日本薬局方解説書 株式会社廣川書店 第 C - 4790 - 4795 頁

【非特許文献 2】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター 第 230 頁

【非特許文献 3】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター 第 231 頁

【非特許文献 4】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター 第 232 頁

【非特許文献 5】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター

50

第 3 6 5 頁

【非特許文献 6】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター
第 2 9 2 頁

【非特許文献 7】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター
第 2 3 5 頁

【非特許文献 8】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター
第 2 9 1 - 2 9 2 頁

【非特許文献 9】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター
第 2 3 2 頁

【非特許文献 10】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター 10
第 2 8 9 頁

【非特許文献 11】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター
第 2 9 0 頁

【非特許文献 12】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター
第 3 6 9 頁

【非特許文献 13】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター
第 1 9 8 - 1 9 9 頁

【非特許文献 14】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター
第 2 9 2 - 2 9 4 頁

【非特許文献 15】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター 20
第 6 8 8 頁

【非特許文献 16】OTC ハンドブック 2008 - 09 株式会社学術情報流通センター
第 1 9 9 - 2 0 0 頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0032】

しかしながら、ロキソプロフェン又はその塩と下記の 1 ~ 9 から選ばれる成分の 1 種以上との間に、保存安定性に影響を与えるような相互作用が生じるか否かについては、一切知られていない。

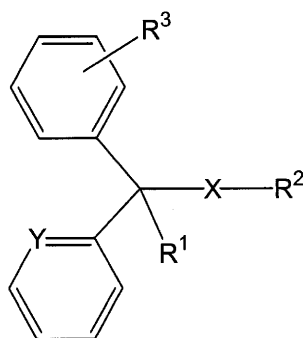
そこで、本発明者らは、まず、ロキソプロフェン又はその塩と種々の成分の保存安定性について検討したところ、ロキソプロフェン又はその塩と以下の成分 1 ~ 9 のうちいずれか： 30

【0033】

1 クロルフェニラミン又はその塩、クレマスチン又はその塩、カルビノキサミン又はその塩、ジフェニルピラリン又はその塩などを包含する、下記一般式 (1)

【0034】

【化 9】



(1)

40

【0035】

[式 (1) 中、X は単結合又は酸素原子を示し、Y はメチン基又は窒素原子を示し、R¹ は水素原子、水酸基又はアルキル基を示し、R² は置換基を有していてもよい環状アミノ

50

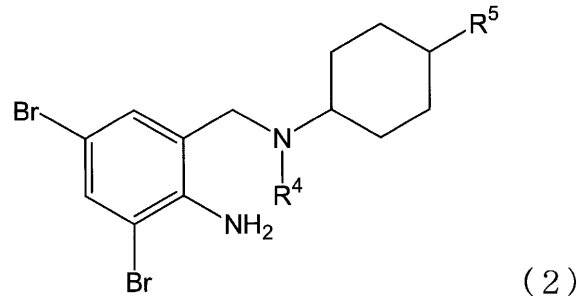
基、又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、 R^3 は水素原子又はハロゲン原子を示す。]

で表される化合物又はその塩

2 ブロムヘキシシン又はその塩、アンブロキシソール又はその塩などを包含する、下記一般式(2)

【0036】

【化10】



10

【0037】

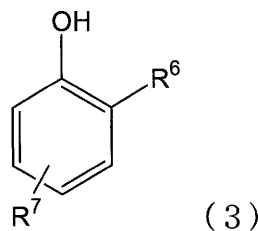
[式(2)中、 R^4 は水素原子又はメチル基を示し、 R^5 は水素原子又は水酸基を示す。]

で表される化合物又はその塩

3 グアヤコールスルホン酸又はその塩、グアイフェネシン、クレゾールスルホン酸又はその塩などを包含する、下記一般式(3)

【0038】

【化11】



30

【0039】

[式(3)中、 R^6 はアルキル基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基を示し、 R^7 は水素原子又はスルホ基を示す。なお、式(3)中のフェノール性水酸基はエーテル化されていてもよい。]

で表される化合物又はその塩

4 リゾチーム又はその塩

5 コデイン類

6 エフェドリン類

7 デキストロメトर्फアン又はその塩

8 キサンチン誘導体

9 イソバレリル尿素誘導体

(なお、本明細書において、上記1~9から選ばれる成分の1種以上を「相互作用性成分」と称することがある。)

【0040】

とを混合して保存すると、意外にも、これらの成分の間に相互作用が生じ、この相互作用により、混合物の経時的な湿潤、固化及び変色等の状態変化が生じ、安定性に問題が生じることを見出した。

【0041】

従って、本発明の課題は、ロキソプロフェン又はその塩と上記相互作用性成分との間の

50

相互作用が抑制された医薬組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0042】

そこで、本発明者らは、この問題を解決すべくさらに検討したところ、ロキソプロフェン又はその塩及び上記相互作用性成分に、酸中和能を有する塩基性化合物を共存せしめることにより、相互作用を抑制することができることを見出し、本発明を完成した。

【0043】

すなわち、本発明は、次の成分（A）、（B）及び（C）：

（A）ロキソプロフェン又はその塩

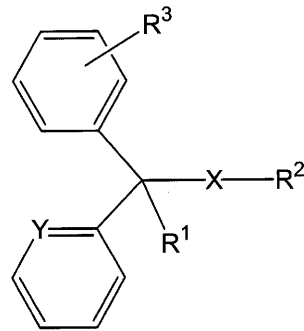
（B）次の成分（B-1）～（B-9）からなる群より選ばれる1種又は2種以上

10

（B-1）下記一般式（1）

【0044】

【化12】



20

【0045】

[式（1）中、Xは単結合又は酸素原子を示し、Yはメチン基又は窒素原子を示し、R¹は水素原子、水酸基又はアルキル基を示し、R²は置換基を有していてもよい環状アミノ基、又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、R³は水素原子又はハロゲン原子を示す。]

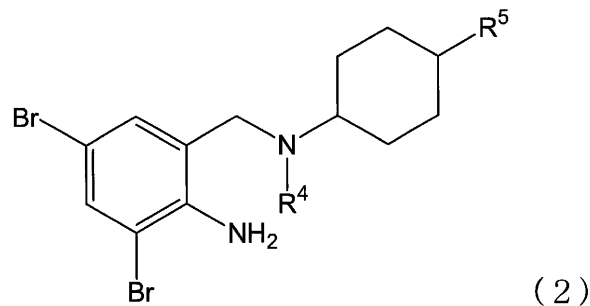
で表される化合物又はその塩

（B-2）下記一般式（2）

30

【0046】

【化13】



40

【0047】

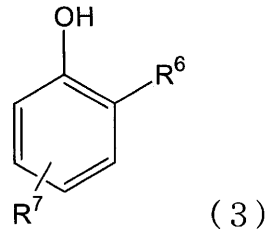
[式（2）中、R⁴は水素原子又はメチル基を示し、R⁵は水素原子又は水酸基を示す。]

で表される化合物又はその塩

（B-3）下記一般式（3）

【0048】

【化 1 4】



【0049】

[式(3)中、 R^6 はアルキル基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基を示し、 R^7 は水素原子又はスルホ基を示す。なお、式(3)中のフェノール性水酸基はエーテル化されていてもよい。]

で表される化合物又はその塩

(B-4) リゾチーム又はその塩

(B-5) コデイン類

(B-6) エフェドリン類

(B-7) デキストロメトルファン又はその塩

(B-8) キサンチン誘導体

(B-9) イソバレリル尿素誘導体

(C) 酸中和能を有する塩基性化合物

を含有する医薬組成物に関する。

【発明の効果】

【0050】

本発明によれば、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分との相互作用を抑制できる。従って、保存安定性が優れた、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分を含有する医薬組成物を提供することができる。

また、複雑な工程を経ることなく、簡便かつ安価に、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分を含有する、相互作用が抑制された医薬組成物を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【0051】

< 医薬組成物 >

まず、本発明の医薬組成物について説明する。

本発明の成分(A)は、ロキソプロフェン又はその塩である。

本発明において、「ロキソプロフェン又はその塩」には、ロキソプロフェンそのもののほか、ロキソプロフェンの薬学上許容される塩、さらにはロキソプロフェンやその薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれる。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。本発明において、ロキソプロフェン又はその塩としては、ロキソプロフェンナトリウム水和物(化学名: Monosodium 2-[4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl]propanoate dihydrate)が好ましい。

【0052】

本発明の医薬組成物におけるロキソプロフェン又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で10～300mg、より好適には30～240mg、特に好適には60～180mg服用できる量を含むことができる。本発明においては、ロキソプロフェン又はその塩を医薬組成物全質量に対して、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で0.4～50質量%含有するのが好ましく、1.2～30質量%含有するのがより好ましく、1.2～25質量%含有するのがさらに好ましい。このうち、1.2～20質量%含有するのがより好ましく、2.4～15質量%含有するの

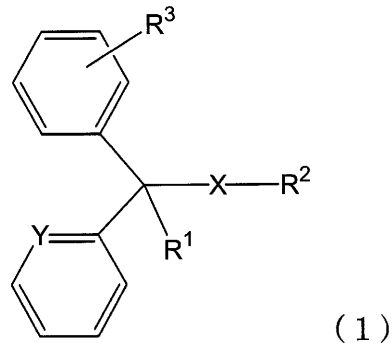
がさらにより好ましく、2.4～12質量%含有するのが特に好ましい。

【0053】

次に、本発明の成分(B)について詳細に説明する。

本発明において、一般式(1)

【化15】



10

【0054】

[式(1)中、Xは単結合又は酸素原子を示し、Yはメチン基又は窒素原子を示し、R¹は水素原子、水酸基又はアルキル基を示し、R²は置換基を有していてもよい環状アミノ基、又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、R³は水素原子又はハロゲン原子を示す。]

20

で表される化合物又はその塩には、上記一般式(1)で表される化合物そのもののほか、一般式(1)で表される化合物の薬学上許容される塩も含まれる。一般式(1)で表される化合物又はその塩の具体例としては例えば、一般式(1)で表される化合物、一般式(1)で表される化合物の無機酸塩や有機酸塩(例えば、塩酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ジフェニルジスルホン酸塩、テオクル酸塩、サリチル酸塩、タンニン酸塩、ベシル酸塩、リン酸塩など)等が挙げられる。また、一般式(1)で表される化合物の化学構造中、不斉炭素が存する場合は、種々の光学異性体を有するが、本発明においては、いずれの光学異性体をも含み、単一の光学異性体でもよく、各種光学異性体の混合物でもよい。さらに、一般式(1)で表される化合物又はその塩は溶媒和物の状態にあってもよく、一般式(1)で表される化合物やその塩と水やアルコール等との溶媒和物も「一般式(1)で表される化合物又はその塩」に含まれる。

30

【0055】

上記R¹において、アルキル基としては、直鎖又は分枝鎖の炭素数1～3のアルキル基が好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基が挙げられるが、メチル基が好ましい。

また、上記R¹としては、水素原子、アルキル基が好ましく、水素原子、メチル基がより好ましい。

【0056】

上記R²において、置換基を有していてもよい環状アミノ基における「環状アミノ基」とは、環構成原子として窒素原子を少なくとも1個、好適には1又は2個有する5～7員の脂環式基を意味する。

40

このような環状アミノ基としては、具体的には例えば、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ホモピペリジニル基、ホモピペラジニル基等が挙げられる。中でも、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基が好ましく、ピペリジニル基、ピペラジニル基がより好ましい。

【0057】

また、置換基を有していてもよい環状アミノ基における「置換基」としては、例えば、アルキルベンゾイル基、1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン-1-イル基、カルボキシアルコキシ基、カルボキシシル基、カルボキシアルキルフェニル基及び

50

水酸基から選ばれる 1 種以上の基が置換していてもよいアルキル基等が挙げられる。中でも、アルキル基、カルボキシアルコキシアルキル基、カルボキシアルキルフェニル（ヒドロキシ）アルキル基が好ましい。

上記「置換基」の具体例としては、例えば、メチル基、3 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) プロピル基、3 - (1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン - 1 - イル) プロピル基、2 - (カルボキシメトキシ) エチル基、4 - [4 - (2 - カルボキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 4 - ヒドロキシブチル基、3 - カルボキシプロピル基等が挙げられる。

【 0 0 5 8 】

上記 R^2 において、「置換基を有していてもよい環状アミノ基」としては、1 - メチルピペリジン - 4 - イル基、4 - メチルホモピペラジン - 1 - イル基、1 - [3 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) プロピル] ピペリジン - 4 - イル基、4 - [3 - (1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン - 1 - イル) プロピル] ピペラジン - 1 - イル基、4 - [2 - (カルボキシメトキシ) エチル] ピペラジン - 1 - イル基、1 - { 4 - [4 - (2 - カルボキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 4 - ヒドロキシブチル } ピペリジン - 4 - イル基、1 - (3 - カルボキシプロピル) ピペリジン - 4 - イル基が好ましい。

10

【 0 0 5 9 】

上記 R^2 において、置換基を有していてもよいアミノアルキル基における「アミノアルキル基」は、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基（当該「環状アミノ基」は、上記した「置換基を有していてもよい環状アミノ基」における「環状アミノ基」と同義である。）が置換したアルキル基を意味する。中でも、ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基が置換したアルキル基が好ましい。なお、当該環状アミノ基としては、ピロリジニル基が好ましい。

20

このようなアミノアルキル基としては、具体的には例えば、2 - (ジメチルアミノ) エチル基、2 - (ピロリジン - 2 - イル) エチル基、2 - [(イソプロピル) (メチル) アミノ] エチル基等が挙げられる。また、置換基を有していてもよいアミノアルキル基における「置換基」としては、例えば、水酸基、フェニル基、アルキル基等が挙げられる。

【 0 0 6 0 】

上記 R^2 において、「置換基を有していてもよいアミノアルキル基」としては、2 - (ジメチルアミノ) エチル基、2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチル基、2 - [(メチル) (1 - フェニル - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ] エチル基が好ましい。

30

【 0 0 6 1 】

なお、上記 R^2 において、「アルキル基」、「アルキルベンゾイル基」、「カルボキシアルキルフェニル基」、「アミノアルキル基」、「モノアルキルアミノ基」、「ジアルキルアミノ基」におけるアルキル基部分としては、炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基が好ましく、具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

また、上記 R^2 において、「カルボキシアルコキシ基」におけるアルコキシ基部分としては、炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基が好ましく、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

40

【 0 0 6 2 】

上記 R^3 において、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、本発明においては、塩素原子が好ましい。また、一般式 (1) において R^3 のフェニル基上の置換位置は特に限定されないが、4 位に置換するのが好ましい。

【 0 0 6 3 】

また、X、Y、 R^1 、 R^2 及び R^3 の組み合わせとしては、以下の (i) ~ (iv) が好ま

50

しい。

(i) Xが単結合であり、Yが窒素原子であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換基を有していてもよいアミノアルキル基であり、 R^3 がハロゲン原子である組み合わせ

(ii) Xが酸素原子であり、Yがメチン基であり、 R^1 がアルキル基であり、 R^2 が置換基を有していてもよいアミノアルキル基であり、 R^3 がハロゲン原子である組み合わせ

(iii) Xが酸素原子であり、Yが窒素原子であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換基を有していてもよいアミノアルキル基であり、 R^3 がハロゲン原子である組み合わせ

(iv) Xが酸素原子であり、Yがメチン基であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換基を有していてもよい環状アミノ基であり、 R^3 が水素原子である組み合わせ

【0064】

本発明において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としては、ジアリールメチル構造をその共通骨格として有する化合物、具体的には例えば、エバスチン又はその塩；オキサトミド又はその塩；カルビノキサミンジフェニルジスルホン酸塩、カルビノキサミンマレイン酸塩等のカルビノキサミン又はその塩；クレマスチンフマル酸塩等のクレマスチン又はその塩；d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、d1-クロルフェニラミンマレイン酸塩等のクロルフェニラミン又はその塩；ジフェテロール塩酸塩、ジフェテロールリン酸塩等のジフェテロール又はその塩；ジフェニルピラリン塩酸塩、ジフェニルピラリンテオクル酸塩等のジフェニルピラリン又はその塩；ジフェンヒドラミン塩酸塩、ジフェンヒドラミンサリチル酸塩、ジフェンヒドラミンタンニン酸塩等のジフェンヒドラミン又はその塩；セチリジン塩酸塩等のセチリジン又はその塩；フェキシフェナジン又はその塩；

ベポタスチンベシル酸塩等のベポタスチン又はその塩；ホモクロルシクリジン塩酸塩等のホモクロルシクリジン又はその塩等が挙げられる。

【0065】

本発明の医薬組成物における一般式(1)で表される化合物又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、一般式(1)で表される化合物又はその塩を0.01~400mg、より好適には0.03~300mg、特に好適には0.1~200mg服用できる量を含むことができる。なお、一般式(1)で表される化合物又はその塩として具体的な成分を用いる場合における好適な含有量を以下に例示するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。

【0066】

本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としてエバスチン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0.1~50mg服用できる量が好ましく、0.5~30mg服用できる量がより好ましく、1~20mg服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としてオキサトミド又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0.3~200mg服用できる量が好ましく、1~100mg服用できる量がより好ましく、6~60mg服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としてカルビノキサミン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0.1~60mg服用できる量が好ましく、0.5~30mg服用できる量がより好ましく、1~16mg服用できる量がさらに好ましい。

【0067】

本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としてクレマスチン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、クレマスチンのフリー体換算で、0.01~5mg服用できる量が好ましく、0.05~3mg服用できる量がより好ましく、0.1~2mg服用できる量がさらに好ましい。なお、クレマスチンフマル酸

10

20

30

40

50

塩 1 . 3 4 m g はクレマスチンのフリー体として 1 m g に相当するものである。

本発明の医薬組成物において、一般式 (1) で表される化合物又はその塩としてクロルフェニラミン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0 . 1 ~ 2 0 m g 服用できる量が好ましく、0 . 6 ~ 1 2 m g 服用できる量がより好ましい。なお、クロルフェニラミン又はその塩として、d - クロルフェニラミンマレイン酸塩を用いる場合、1日あたり、0 . 1 ~ 1 5 m g 服用できる量が好ましく、0 . 6 ~ 6 m g 服用できる量がより好ましく、1 ~ 5 m g 服用できる量がさらに好ましい。d l - クロルフェニラミンマレイン酸塩を用いる場合は、1日あたり、0 . 5 ~ 2 0 m g 服用できる量が好ましく、1 ~ 1 2 m g 服用できる量がより好ましく、2 ~ 1 0 m g 服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式 (1) で表される化合物又はその塩としてジフェテロール又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、1 ~ 3 0 0 m g 服用できる量が好ましく、5 ~ 1 5 0 m g 服用できる量がより好ましく、1 0 ~ 1 0 0 m g 服用できる量がさらに好ましい。

【 0 0 6 8 】

本発明の医薬組成物において、一般式 (1) で表される化合物又はその塩としてジフェニルピラリン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0 . 1 ~ 1 3 . 5 m g 服用できる量が好ましく、1 ~ 4 . 5 m g 服用できる量がより好ましい。なお、ジフェニルピラリン又はその塩として、ジフェニルピラリン塩酸塩を用いる場合、1日あたり、0 . 1 ~ 1 2 m g 服用できる量が好ましく、1 ~ 4 m g 服用できる量がより好ましい。ジフェニルピラリンテオクル酸塩を用いる場合は、1日あたり、0 . 1 ~ 1 3 . 5 m g 服用

できる量が好ましく、1 ~ 4 . 5 m g 服用できる量がより好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式 (1) で表される化合物又はその塩としてジフェンヒドラミン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、1 ~ 3 0 0 m g 服用できる量が好ましく、5 ~ 2 0 0 m g 服用できる量がより好ましく、1 5 ~ 1 5 0 m g 服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式 (1) で表される化合物又はその塩としてセチリジン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0 . 1 ~ 5 0 m g 服用できる量が好ましく、0 . 3 ~ 3 0 m g 服用できる量がより好ましく、1 ~ 2 0 m g 服用できる量がさらに好ましい。

【 0 0 6 9 】

本発明の医薬組成物において、一般式 (1) で表される化合物又はその塩としてフェキソフェナジン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0 . 3 ~ 2 0 0 m g 服用できる量が好ましく、1 ~ 1 0 0 m g 服用できる量がより好ましく、6 ~ 6 0 m g 服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式 (1) で表される化合物又はその塩としてベポタスチン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0 . 1 ~ 4 0 m g 服用できる量が好ましく、0 . 5 ~ 3 0 m g 服用できる量がより好ましく、2 ~ 2 0 m g 服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式 (1) で表される化合物又はその塩としてホモクロルシクリジン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0 . 3 ~ 1 8 0 m g 服用できる量が好ましく、1 ~ 9 0 m g 服用できる量がより好ましく、3 ~ 6 0 m g 服用できる量がさらに好ましい。

【 0 0 7 0 】

本発明においては、一般式 (1) で表される化合物又はその塩として、「クロルフェニラミン又はその塩」、「クレマスチン又はその塩」、「カルビノキサミン又はその塩」又は「ジフェニルピラリン又はその塩」を用いるのが好ましい。

【 0 0 7 1 】

本発明において、「クロルフェニラミン又はその塩」には、クロルフェニラミンそのもののほか、クロルフェニラミンの薬学上許容される塩も含まれる。

クロルフェニラミンには不斉炭素が存するため、光学異性体を有するが、本発明におい

10

20

30

40

50

ては、いずれの光学異性体をも含み、単一の光学異性体でもよく、各種光学異性体の混合物でもよい。これらのうち、本発明においては、d - 体、d 1 - 体が好ましい。当該クロルフェニラミン又はその塩の具体例としては例えば、クロルフェニラミン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、d - クロルフェニラミンマレイン酸塩、d 1 - クロルフェニラミンマレイン酸塩等が挙げられる。本発明においては、d - クロルフェニラミンマレイン酸塩、d 1 - クロルフェニラミンマレイン酸塩が好ましく、d - クロルフェニラミンマレイン酸塩が特に好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

【0072】

本発明の医薬組成物におけるクロルフェニラミン又はその塩の含有量は特に限定されず、上述した1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、クロルフェニラミン又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.004～1.5質量%含有するのが好ましい。このうち、医薬組成物が示す薬理作用を考慮すると、0.02～0.8質量%含有するのが好ましく、0.04～0.7質量%含有するのがより好ましい。

10

【0073】

本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びクロルフェニラミン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、クロルフェニラミン又はその塩を0.0001～1.5質量部含有するものが好ましく、0.0005～0.7質量部含有するものがより好ましく、0.001～0.5質量部含有するものが特に好ましい。

20

【0074】

本発明において、「クレマスチン又はその塩」には、クレマスチンそのもののほか、クレマスチンの薬学上許容される塩も含まれる。クレマスチン又はその塩の具体例としては例えば、クレマスチン、クレマスチンの鉍酸塩（塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩など）、クレマスチンの有機酸塩（フマル酸塩、メタンスルホン酸塩など）等が挙げられ、本発明においては、クレマスチンフマル酸塩が好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

【0075】

本発明の医薬組成物におけるクレマスチン又はその塩の含有量は特に限定されず、上述した1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、クレマスチン又はその塩を医薬組成物全質量に対してクレマスチンのフリー体換算で0.008～0.4質量%含有するのが好ましい。このうち、医薬組成物が示す薬理作用を考慮すると、0.01～0.2質量%含有するのが好ましく、0.015～0.15質量%含有するのがより好ましい。なお、クレマスチンフマル酸塩1.34mgはクレマスチンのフリー体として1mgに相当するものである。

30

【0076】

本発明の医薬組成物におけるロキソプロフェン又はその塩とクレマスチン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、クレマスチン又はその塩をクレマスチンのフリー体換算で0.0006～0.5質量部含有するものが好ましく、0.0012～0.3質量部含有するものがより好ましく、0.002～0.1質量部含有するものがさらに好ましい。

40

【0077】

本発明において、「カルビノキサミン又はその塩」には、カルビノキサミンそのもののほか、カルビノキサミンの薬学上許容される塩も含まれる。カルビノキサミン又はその塩の具体例としては例えば、カルビノキサミン、カルビノキサミンマレイン酸塩、カルビノキサミンジフェニルジスルホン酸塩等が挙げられ、本発明においては、カルビノキサミンマレイン酸塩がより好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

50

【 0 0 7 8 】

本発明の医薬組成物におけるカルビノキサミン又はその塩の含有量は特に限定されず、上述した1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、カルビノキサミン又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.004～4質量%含有するのが好ましく、0.02～2質量%含有するのがより好ましい。このうち、医薬組成物が示す薬理作用を考慮すると、0.04～1質量%含有するのが好ましい。

【 0 0 7 9 】

本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びカルビノキサミン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、カルビノキサミン又はその塩を0.0003～6質量部含有するものが好ましく、0.002～1質量部含有するものがより好ましく、0.005～0.3質量部含有するものがさらに好ましい。

10

【 0 0 8 0 】

本発明において、「ジフェニルピラリン又はその塩」には、ジフェニルピラリンそのもののほか、ジフェニルピラリンの薬学上許容される塩も含まれる。ジフェニルピラリン又はその塩の具体例としては例えば、ジフェニルピラリン、ジフェニルピラリン塩酸塩、ジフェニルピラリンテオクル酸塩等が挙げられ、本発明においては、ジフェニルピラリン塩酸塩、ジフェニルピラリンテオクル酸塩が好ましく、ジフェニルピラリン塩酸塩が特に好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを

20

【 0 0 8 1 】

本発明の医薬組成物におけるジフェニルピラリン又はその塩の含有量は特に限定されず、上述した1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ジフェニルピラリン又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.004～1質量%含有するのが好ましい。このうち、医薬組成物が示す薬理作用を考慮すると、0.004～0.5質量%含有するのが好ましく、0.04～0.3質量%含有するのがより好ましく、0.06～0.25質量%含有するのがさらに好ましい。

【 0 0 8 2 】

本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びジフェニルピラリン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、ジフェニルピラリン又はその塩を0.0001～3質量部含有するものが好ましく、0.0005～2.5質量部含有するものがより好ましく、0.001～1質量部含有するものがさらに好ましく、0.001～0.5質量部含有するものが特に好ましい。

30

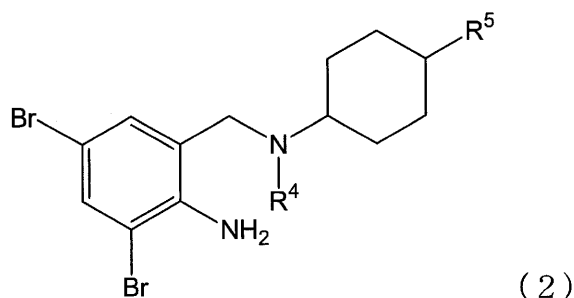
【 0 0 8 3 】

本発明において、一般式(2)

【 0 0 8 4 】

【 化 1 6 】

40



【 0 0 8 5 】

50

[式 (2) 中、 R^4 は水素原子又はメチル基を意味し、 R^5 は水素原子又は水酸基を示す。
]

で表される化合物又はその塩には、一般式 (2) で表される化合物そのもののほか、一般式 (2) で表される化合物の薬学上許容される塩も含まれる。一般式 (2) で表される化合物又はその塩の具体例としては例えば、一般式 (2) で表される化合物、一般式 (2) で表される化合物の塩酸塩等の無機酸塩や有機酸塩が挙げられ、一般式 (2) で表される化合物の塩酸塩がより好ましい。

【 0 0 8 6 】

一般式 (2) で表される化合物又はその塩としては、

(a) プロムヘキシシ (R^4 がメチル基であり、 R^5 が水素原子である化合物) 又はその塩 10

(b) アンプロキシソール (R^4 が水素原子であり、 R^5 が水酸基である化合物) 又はその塩

(c) R^4 がメチル基であり、 R^5 が水酸基である化合物又はその塩

(d) R^4 及び R^5 が水素原子である化合物又はその塩

が挙げられるが、(a) プロムヘキシシ又はその塩、(b) アンプロキシソール又はその塩が好ましく、プロムヘキシシ塩酸塩、アンプロキシソール塩酸塩が特に好ましい。

【 0 0 8 7 】

また、一般式 (2) において、 R^5 が水酸基である場合は、当該置換基の炭素は不斉中心となり、S 体及び R 体から選ばれる異性体が存在するが、本発明においては、それらのいずれでもよく、また、それらの混合物であってもよい。なお、これらの化合物は、単独で用いてもよく、二種以上を混合して用いてもよい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。 20

【 0 0 8 8 】

本発明の医薬組成物における一般式 (2) で表される化合物又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、一般式 (2) で表される化合物又はその塩がプロムヘキシシ又はその塩の場合、1 日あたり、プロムヘキシシ又はその塩をプロムヘキシシ塩酸塩に換算して 0 . 1 ~ 5 0 m g、より好適には 0 . 5 ~ 2 5 m g、特に好適には 1 ~ 1 5 m g 服用できる量を含むことができる。また、一般式 (2) で表される化合物又はその塩がアンプロキシソール又はその塩の場合、1 日あたり、アンプロキシソール又はその塩をアンプロキシソール塩酸塩に換算して 0 . 1 ~ 1 5 0 m g、より好適には 0 . 5 ~ 1 0 0 m g、特に好適には 1 ~ 5 0 m g 服用できる量を含むことができる。 30

【 0 0 8 9 】

本発明においては、一般式 (2) で表される化合物又はその塩を医薬組成物全質量に対して 0 . 0 0 1 ~ 2 0 質量% 含有するのが好ましい。また、一般式 (2) で表される化合物又はその塩がプロムヘキシシ又はその塩の場合、医薬組成物全質量に対してプロムヘキシシ塩酸塩に換算して 0 . 0 0 4 ~ 4 質量% 含有するのが好ましく、0 . 0 2 ~ 2 質量% 含有するのがより好ましく、0 . 0 4 ~ 1 質量% 含有するのが特に好ましい。さらに、一般式 (2) で表される化合物又はその塩がアンプロキシソール又はその塩の場合、医薬組成物全質量に対してアンプロキシソール塩酸塩に換算して 0 . 0 0 4 ~ 1 0 質量% 含有するのが好ましい。このうち、医薬組成物が示す薬理作用を考慮すると、0 . 0 2 ~ 7 質量% 含有するのが好ましく、0 . 0 4 ~ 5 質量% 含有するのがより好ましい。 40

【 0 0 9 0 】

本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及び一般式 (2) で表される化合物又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の 1 日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、一般式 (2) で表される化合物又はその塩がプロムヘキシシ又はその塩である場合、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で 1 質量部に対し、プロムヘキシシ又はその塩をプロムヘキシシ塩酸塩に換算して 0 . 0 0 0 1 ~ 1 0 質量部含有するものが好ましく、0 . 0 0 0 5 ~ 2 質量部含有するものがより好ましく、0 . 0 0 1 ~ 1 質量部含有するものが特に好ましい。また、一般式 (2) で表される化合物又はその塩がアンプロキシソール又はその塩である場合 50

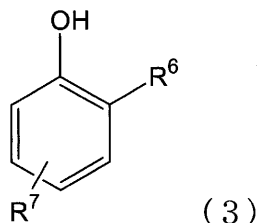
、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、アンプロキソール又はその塩をアンプロキソール塩酸塩に換算して0.0001～10質量部含有するものが好ましく、0.0005～5質量部含有するものがより好ましく、0.001～3質量部含有するものが特に好ましい。

【0091】

本発明において、下記一般式(3)

【0092】

【化17】



10

【0093】

[式(3)中、 R^6 はアルキル基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基を示し、 R^7 は水素原子又はスルホ基を示す。なお、式中のフェノール性水酸基はエーテル化されても良い。]

で表される化合物又はその塩には、一般式(3)で表される化合物そのもののほか、一般式(3)で表される化合物の薬学上許容される塩も含まれる。当該一般式(3)で表される化合物又はその塩の具体例としては例えば、一般式(3)で表される化合物、一般式(3)で表される化合物のカリウム塩等のアルカリ金属塩が挙げられ、一般式(3)で表される化合物のカリウム塩がより好ましい。

20

【0094】

上記 R^6 において、アルキル基としては、直鎖又は分枝鎖の炭素数1～6のアルキル基が好ましく、具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。本発明においては、メチル基が好ましい。

また、アルコキシ基としては、直鎖又は分枝鎖の炭素数1～6のアルコキシ基が好ましく、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。本発明においては、メトキシ基が好ましい。

30

当該アルコキシ基に置換し得る基としては、水酸基；臭素原子、塩素原子、フッ素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子が挙げられ、これらを1個又は複数個有していてもよい。

【0095】

上記一般式(3)において、フェノール性水酸基がエーテル化された場合としては、例えば、直鎖又は分枝鎖の炭素数1～3の一価アルコールでフェノール性水酸基がエーテル化されたもの、直鎖又は分枝鎖の炭素数1～3の多価アルコールでフェノール性水酸基がエーテル化されたもの等が挙げられる。一価アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノールが挙げられる。また、多価アルコールとしては、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン等が挙げられる。本発明においては、直鎖又は分枝鎖の炭素数1～3の多価アルコール、中でもグリセリンでフェノール性水酸基がエーテル化されたものが好ましい。なお、フェノール性水酸基がエーテル化された場合において、エーテル化反応は特に限定されるものではない。

40

【0096】

また、式(3)中のフェノール性水酸基、 R^6 及び R^7 の組み合わせとしては、以下の(v)～(vii)が好ましい。

(v) フェノール性水酸基が、エーテル化されていないフェノール性水酸基であり、 R^6 が、置換基を有していてもよいアルコキシ基であり、 R^7 が、スルホ基である組み合わせ

(vi) フェノール性水酸基が、エーテル化されているフェノール性水酸基であり、 R^6 が、置換基を有していてもよいアルコキシ基であり、 R^7 が、水素原子である組み合わせ

50

(vii) フェノール性水酸基が、エーテル化されていないフェノール性水酸基であり、 R^6 が、アルキル基であり、 R^7 が、スルホ基である組み合わせ

【0097】

本発明の一般式(3)で表される化合物又はその塩としては、2-メトキシフェノール誘導体(グアヤコール誘導体)又はその塩、2-メチルフェノール誘導体(クレゾール誘導体)又はその塩が好適な具体例として挙げられる。

グアヤコール誘導体又はその塩としては、グアイフェネシン(グアヤコールグリセリンエーテル;(2RS)-3-(2-メトキシフェノキシ)プロパン-1,2-ジオール)又はその塩;グアヤコールスルホン酸、グアヤコールスルホン酸カリウム等のグアヤコールスルホン酸又はその塩が好ましい。また、クレゾール誘導体又はその塩としては、クレゾールスルホン酸(2-メチルフェノールスルホン酸)、クレゾールスルホン酸カリウム等のクレゾールスルホン酸又はその塩が好ましい。

また、一般式(3)で表される化合物又はその塩としては、グアヤコール誘導体又はその塩が好ましく、グアヤコールスルホン酸又はその塩、グアイフェネシンがより好ましく、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシンが特に好ましい。

これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

【0098】

本発明の医薬組成物における一般式(3)で表される化合物又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、一般式(3)で表される化合物又はその塩を5~600mg、より好適には10~450mg、特に好適には25~300mg服用できる量を含むことができる。なお、一般式(3)で表される化合物又はその塩として、グアヤコール誘導体又はその塩を用いる場合、1日あたり、グアヤコール誘導体又はその塩を10~600mg、より好適には20~450mg、特に好適には30~300mg服用できる量を含むのが好ましい。また、一般式(3)で表される化合物又はその塩として、クレゾール誘導体又はその塩を用いる場合、1日あたり、クレゾール誘導体又はその塩を5~550mg、より好適には10~400mg、特に好適には25~270mg服用できる量を含むのが好ましい。

本発明においては、一般式(3)で表される化合物又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.2~40質量%含有するのが好ましい。また、一般式(3)で表される化合物又はその塩がグアヤコール誘導体又はその塩である場合、医薬組成物全質量に対して0.4~40質量%含有するのが好ましく、0.8~30質量%含有するのがより好ましい。このうち、医薬組成物が示す薬理作用を考慮すると、1.2~25質量%含有するのが好ましい。さらに、一般式(3)で表される化合物又はその塩がクレゾール誘導体又はその塩である場合、医薬組成物全質量に対して0.2~35質量%含有するのが好ましく、0.4~25質量%含有するのがより好ましく、1~20質量%含有するのが特に好ましい。

【0099】

本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及び一般式(3)で表される化合物又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、一般式(3)で表される化合物又はその塩を0.015~60質量部含有するものが好ましく、0.04~15質量部含有するものがより好ましく、0.13~5質量部含有するものがさらに好ましい。

【0100】

本発明において、「リゾチーム又はその塩」には、リゾチームそのもののほか、リゾチームの薬学上許容される塩も含まれる。当該リゾチーム又はその塩の具体例としては例えば、リゾチーム、リゾチーム塩酸塩等が挙げられ、リゾチーム塩酸塩が好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

【0101】

本発明の医薬組成物におけるリゾチーム又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、リゾチーム又はその塩をリゾチーム塩酸塩の力価換算で、5～450mg（力価）、より好適には10～360mg（力価）、特に好適には15～270mg（力価）服用できる量を含むことができる。なお、リゾチーム又はその塩として、リゾチーム塩酸塩を用いる場合、1日あたり、リゾチーム塩酸塩を5～450mg（力価）、より好適には10～360mg（力価）、特に好適には15～270mg（力価）服用できる量を含むのが好ましい。

本発明においては、リゾチーム又はその塩を医薬組成物全質量に対してリゾチーム塩酸塩の力価換算で、0.2～30質量%（力価）含有するのが好ましく、0.4～25質量%（力価）含有するのがより好ましく、0.6～20質量%（力価）含有するのが特に好ましい。

【0102】

本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びリゾチーム又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、リゾチーム又はその塩をリゾチーム塩酸塩の力価換算で、0.01～45質量部（力価）含有するものが好ましく、0.03～30質量部（力価）含有するものがより好ましく、0.04～12質量部（力価）含有するものがさらに好ましく、0.08～5質量部（力価）含有するものが特に好ましい。

【0103】

本発明において、「コデイン類」とは、コデイン、ジヒドロコデイン及びこれらの塩並びにこれらの溶媒和物からなる群より選ばれる1種以上のものを意味する。この群にはコデインやジヒドロコデインそのもののほか、コデインやジヒドロコデインの薬学上許容される塩やこれらの溶媒和物も含まれる。コデイン類の具体例としては例えば、コデイン、ジヒドロコデイン、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩等が挙げられ、本発明の医薬組成物を総合感冒薬等として利用した場合の観点から、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩がより好ましく、ジヒドロコデインリン酸塩がさらに好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

【0104】

本発明の医薬組成物におけるコデイン類の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、コデイン類を2～60mg、より好適には4～48mg、特に好適には6～36mg服用できる量を含むことができる。なお、コデイン類として、コデインリン酸塩水和物を用いる場合、1日あたり、コデインリン酸塩水和物を4～60mg、より好適には8～48mg、特に好適には12～36mg服用できる量を含むのが好ましい。また、ジヒドロコデインリン酸塩を用いる場合は、1日あたり、ジヒドロコデインリン酸塩を2～30mg、より好適には4～24mg、特に好適には6～24mg服用できる量を含むのが好ましい。

本発明においては、コデイン類を医薬組成物全質量に対して、0.08～8質量%含有するのが好ましい。このうち、医薬組成物が示す薬理作用を考慮すると、0.08～4質量%含有するのが好ましい。また、コデイン類がコデインリン酸塩水和物である場合、医薬組成物全質量に対して0.15～4質量%含有するのが好ましく、0.3～3質量%含有するのがより好ましく、0.5～2.5質量%含有するのが特に好ましい。さらに、コデイン類がジヒドロコデインリン酸塩である場合、医薬組成物が示す薬理作用を考慮すると、医薬組成物全質量に対して0.08～2質量%含有するのが好ましく、0.16～1.5質量%含有するのがより好ましく、0.24～1.5質量%含有するのがさらに好ましい。

10

20

30

40

50

【0105】

本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて、適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、コデイン類を0.005～4質量部含有するものが好ましく、0.01～2質量部含有するものがより好ましく、0.02～1質量部含有するものが特に好ましい。

【0106】

本発明において、「エフェドリン類」とは、エフェドリン及びエフェドリンの誘導体並びにそれらの塩からなる群より選ばれる1種以上を意味する。ここで、エフェドリンの誘導体としては、ノルエフェドリン（フェニルプロパノールアミン）、メチルエフェドリン等が挙げられる。また、塩としては、薬学上許容される無機酸や有機酸の塩が挙げられ、好適な具体例としては、塩酸塩、硫酸塩、サッカリン塩が挙げられる。また、エフェドリンには2つの不斉炭素が存するため、種々の光学異性体が存するが、本発明においては、いずれの光学異性体をも含み、単一の光学異性体でもよく、各種光学異性体の混合物でもよい。本発明においては、1-体、d1-体が好ましい。

10

【0107】

本発明において、エフェドリン類の具体例としては例えば、1-メチルエフェドリン塩酸塩、d1-メチルエフェドリン塩酸塩、1-メチルエフェドリンサッカリン塩、d1-メチルエフェドリンサッカリン塩、ブソイドエフェドリン塩酸塩、ブソイドエフェドリン硫酸塩等が挙げられ、これらを単独で、又は2種以上を組合わせて用いることができる。なお、エフェドリンとブソイドエフェドリンは互いにエナンチオマーの関係にあるものである。これらのうち、本発明においては、d1-メチルエフェドリン塩酸塩が好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

20

【0108】

また、本発明において「エフェドリン類」としては、これらを成分として含有するマオウ（麻黄）も用いることができる。

マオウは、第十五改正日本薬局方に掲載されているとおり、*Ephedra sinica* Stapf、*Ephedra intermedia* Schrenk et C. A. Meyer又は*Ephedra equisetina* Bunge (Ephedraceae)の地上茎を意味する。マオウは必要に応じてその形態を調節することができ、小片、小塊に切断若しくは破碎、又は粉末に粉碎することができる。例えば、マオウの粉末は「マオウ末」という。

30

また、マオウは、第十五改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法に基づき、適当な大きさとした後に、適当な浸出剤を加えて浸出した液や浸出液を濃縮した液、すなわち「エキス」や「チンキ」等としてもよい。浸出剤としては、メタノール、エタノール及びn-ブタノール等の低級一価アルコール；エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール及びグリセリン等の低級多価アルコール；ジエチルエーテル等のエーテル類；アセトン及びエチルメチルケトン等のケトン類；酢酸エチルエステル等のエステル類；ジクロロメタン及びクロロホルム等のハロゲノアルカン類；ベンゼン及びトルエン等の芳香族炭化水素；及び水等が挙げられる。これらは各々単独で用いてもよいし、2種以上を混合して用いてもよい。さらにエキスは乾燥することもできる。

40

【0109】

本発明において、エフェドリン類としてマオウを用いる場合、マオウ末、マオウ流エキス、マオウ軟エキス、マオウ乾燥エキス、マオウエキス等が好ましく、これらを単独で、又は2種以上を組み合わせ用いることができる。さらに、マオウを用いる場合は、マオウを含む漢方処方である、カッコントウ（葛根湯）、ショウセイリユウトウ（小青竜湯）、マオウトウ（麻黄湯）等を用いることもできる。これらは、公知の方法により製造してもよいし、市販品を用いてもよい。

【0110】

50

本発明の医薬組成物におけるエフェドリン類の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、エフェドリン類を5～500mg、より好適には10～360mg、特に好適には20～240mg服用できる量を含むことができる。

なお、エフェドリン類の一部又は全ては、上述のマオウに代替することができる。エフェドリン類としてマオウを用いる場合は、例えば、1日あたり、マオウを0.1～25g（原生薬換算量）、より好適には0.25～10g（原生薬換算量）、特に好適には0.4～4g（原生薬換算量）服用できる量を含むことができる。

本発明においては、エフェドリン類を医薬組成物全質量に対して0.1～40質量%含有するのが好ましく、0.5～20質量%含有するのがより好ましく、1～10質量%含有するのがさらに好ましく、2～10質量%含有するのが特に好ましい。また、エフェドリン類としてマオウを用いる場合は、マオウを医薬組成物全質量に対して1～98質量%含有するのが好ましく、2～50質量%含有するのがより好ましく、4～20質量%含有するのが特に好ましい。

【0111】

本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びエフェドリン類の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて、適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、エフェドリン類を、0.001～50質量部含有するものが好ましく、0.005～50質量部含有するものがより好ましく、0.015～50質量部含有するものがさらに好ましい。このうち、0.05～12質量部含有するものがより好ましく、0.1～4質量部含有するものが特に好ましい。

【0112】

本発明において、「デキストロメトर्फアン又はその塩」には、デキストロメトर्फアンそのもののほか、デキストロメトर्फアンの薬学上許容される塩、さらにはデキストロメトर्फアンやデキストロメトर्फアンの薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれる。デキストロメトर्फアン又はその塩の具体例としては例えば、デキストロメトर्फアン、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物、デキストロメトर्फアンフェノールフタリン塩等が挙げられ、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物、デキストロメトर्फアンフェノールフタリン塩が好ましく、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物が特に好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

【0113】

本発明の医薬組成物におけるデキストロメトर्फアン又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、デキストロメトर्फアン又はその塩を0.1～270mg、より好適には0.5～180mg、特に好適には1～90mg服用できる量を含むことができる。なお、デキストロメトर्फアン又はその塩がデキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物である場合、1日あたり、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物を6～60mg、より好適には15～60mg、特に好適には20～60mg服用できる量を含むのが好ましい。また、デキストロメトर्फアン又はその塩がデキストロメトर्फアンフェノールフタリン塩である場合、1日あたり、デキストロメトर्फアンフェノールフタリン塩を9～90mg、より好適には22～90mg、特に好適には30～90mg服用できる量を含むのが好ましい。

本発明においては、デキストロメトर्फアン又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.004～20質量%含有するのが好ましく、0.02～15質量%含有するのがより好ましく、0.04～10質量%含有するのが特に好ましい。

【0114】

本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びデキストロメトर्फアン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じ

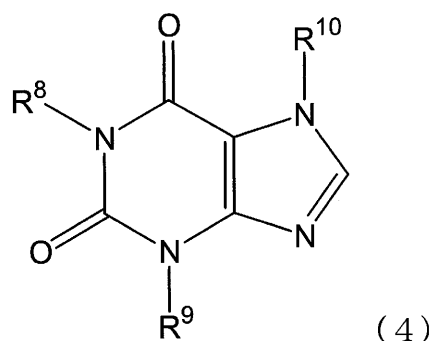
て、適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、デキストロメトルフアン又はその塩を、0.0001～20質量部含有するものが好ましく、0.0005～10質量部含有するものがより好ましく、0.001～5質量部含有するものが特に好ましい。

【0115】

本発明において、「キサンチン誘導体」としては、下記一般式(4)で表される化合物が好ましい。

【0116】

【化18】



10

20

【0117】

[式(4)中、 R^8 及び R^9 は各々独立して水素原子又はメチル基を示し、 R^{10} は水素原子、メチル基、モノヒドロキシプロピル基又はジヒドロキシプロピル基を示す。]

【0118】

式(4)中、 R^{10} において、モノヒドロキシプロピル基としては、2-ヒドロキシプロピル基が好ましい。また、ジヒドロキシプロピル基としては、2,3-ジヒドロキシプロピル基が好ましい。

【0119】

なお、上記一般式(4)において、

(1) R^8 がメチル基であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} がメチル基であるものは、カフェインを意味するものである。

30

(2) R^8 がメチル基であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} が水素原子であるものは、テオフィリンを意味するものである。

(3) R^8 が水素原子であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} がメチル基であるものは、テオブロミンを意味するものである。

(4) R^8 がメチル基であり、 R^9 が水素原子であり、 R^{10} がメチル基であるものは、パラキサンチンを意味するものである。

(5) R^8 がメチル基であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} が2-ヒドロキシプロピル基であるものは、プロキシフィリンを意味するものである。

(6) R^8 がメチル基であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} が2,3-ジヒドロキシプロピル基であるものは、ジプロフィリンを意味するものである。

40

【0120】

一般式(4)の化合物、とりわけ上述の化合物は公知であり、本発明においては、公知の方法により製造したもののほか、市販のものを用いることができる。

なお、キサンチン誘導体としては、上記一般式(4)で表される化合物そのもののほか、その薬学上許容される塩(例えば、複塩を形成したもの(安息香酸ナトリウムカフェイン(安息香酸ナトリウムとカフェインの複塩)、アミノフィリン(テオフィリンとエチレンジアミンとの複塩))等)、一般式(4)で表される化合物又はその塩と水やアルコール等との溶媒和物を用いることもでき、これらも「キサンチン誘導体」に包含され、上述の化合物(カフェイン、テオフィリン、テオブロミン、パラキサンチン、プロキシフィリ

50

ン及びジプロフィリン)には、当該化合物、その塩やそれらの溶媒和物も包含される。なお、本発明においては、これらキサンチン誘導体のうち、１種又は２種以上を用いることができる。

【０１２１】

本発明においてキサンチン誘導体としては、カフェイン、テオフィリン、テオブロミン、パラキサンチン、プロキシフィリン及びジプロフィリンからなる群より選ばれる１種以上が好ましく、特に、本発明の医薬組成物を解熱鎮痛剤や総合感冒薬等として利用した場合の観点から、カフェインが好ましい。当該カフェインとしては、カフェイン水和物、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェイン、クエン酸カフェインが好適な具体例として挙げられ、このうち、カフェイン水和物、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェ

10

【０１２２】

本発明の医薬組成物におけるキサンチン誘導体の含有量は、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、１日あたり、キサンチン誘導体を１０～１０００ｍｇ、より好適には２０～８００ｍｇ、特に好適には３０～６００ｍｇ服用できる量を含むことができる。本発明においては、キサンチン誘導体を医薬組成物全質量に対して０．４～６５質量％含有するのが好ましく、０．８～５０質量％含有するのがより好ましく、１．６～４０質量％含有するのが特に好ましい。

【０１２３】

また、本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びキサンチン誘導体の配合比は、上述した各成分の１日あたりの服用量に応じて、適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で１質量部に対し、キサンチン誘導体を、０．０３～１００質量部含有するものが好ましく、０．０８～２７質量部含有するものがより好ましく、０．２～１０質量部含有するものがさらに好ましい。

20

【０１２４】

本発明において「イソバレリル尿素誘導体」とは、ブロムワレリル尿素及びアリルイソプロピルアセチル尿素並びにそれらの塩からなる群より選ばれる１種以上を意味する。このうち、ブロムワレリル尿素が好ましい。

なお、イソバレリル尿素誘導体には不斉炭素が存するため、種々の光学異性体が存するが、本発明においては、いずれの光学異性体をも含み、単一の光学異性体でもよく、各種光学異性体の混合物でもよい。

30

【０１２５】

本発明の医薬組成物におけるイソバレリル尿素誘導体の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定すればよい。例えば、イソバレリル尿素誘導体がブロムワレリル尿素又はその塩である場合、１日あたり、ブロムワレリル尿素をフリー体換算で１０～１０００ｍｇ、より好適には３０～８００ｍｇ、特に好適には６０～６００ｍｇ服用できる量を含むことができる。また、イソバレリル尿素誘導体がアリルイソプロピルアセチル尿素又はその塩である場合、１日あたり、アリルイソプロピルアセチル尿素をフリー体換算で１～５００ｍｇ、より好適には１０～３００ｍｇ、特に好適には２０～１８０ｍｇ服用できる量を含むことができる。

40

【０１２６】

本発明においては、イソバレリル尿素誘導体を医薬組成物全質量に対して０．１～９５質量％含有するのが好ましい。特に、イソバレリル尿素誘導体がブロムワレリル尿素又はその塩である場合、医薬組成物全質量に対してブロムワレリル尿素をフリー体換算で１～９５質量％含有するのが好ましく、４～９０質量％含有するのがより好ましく、８～８０質量％含有するのが特に好ましい。また、イソバレリル尿素誘導体がアリルイソプロピルアセチル尿素又はその塩である場合、医薬組成物全質量に対してアリルイソプロピルアセチル尿素をフリー体換算で０．１～７０質量％含有するのが好ましく、１～４０質量％含有するのがより好ましく、２～２４質量％含有するのが特に好ましい。

50

【 0 1 2 7 】

本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びイソバレリル尿素誘導体の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、イソバレリル尿素誘導体がブロムワレリル尿素又はその塩である場合、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、ブロムワレリル尿素又はその塩をフリー体換算で0.03～100質量部含有するものが好ましく、0.05～50質量部含有するものがより好ましく、0.1～30質量部含有するものがさらに好ましく、0.3～10質量部含有するものが特に好ましい。また、イソバレリル尿素誘導体がアリルイソプロピルアセチル尿素又はその塩である場合、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、アリルイソプロピルアセチル尿素又はその塩をフリー体換算で0.003～50質量部含有するものが好ましく、0.04～10質量部含有するものがより好ましく、0.1～3質量部含有するものが特に好ましい。

10

【 0 1 2 8 】

次に、本発明の成分(C)について詳細に説明する。

成分(C)は、酸中和能を有する塩基性化合物である。ここで、本発明において「酸中和能を有する塩基性化合物」とは、酸中和能を有する塩基性の化合物を意味する。ここで、「酸中和能」は、第十五改正日本薬局方 一般試験法に記載の制酸力試験法に従い試験を行なうことにより判定することができる。

20

【 0 1 2 9 】

本発明において、酸中和能を有する塩基性化合物としては例えば、マグネシウム、アルミニウム、カルシウム等のアルカリ土類金属及び/又は土類金属系塩基性無機化合物、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属系塩基性無機化合物、アミン系塩基性無機化合物等の塩基性無機化合物；マグネシウム、アルミニウム、カルシウム等のアルカリ土類金属及び/又は土類金属系塩基性有機化合物、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属系塩基性有機化合物、アミン系塩基性有機化合物等の塩基性有機化合物が挙げられる。

30

【 0 1 3 0 】

上記塩基性無機化合物において、アルカリ土類金属及び/又は土類金属系塩基性無機化合物としては、例えば、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、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、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロース、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、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・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、ベントナイト、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム等のマグネシウム、アルミニウム及びカルシウムから選ばれる金属の無機塩等が挙げられる。

40

また、アルカリ金属系塩基性無機化合物としては、例えば、乾燥炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、ピロリン酸四ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、無水ピロリン酸ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム等のナトリウム及びカリウムから選ばれる金属の無機塩等が挙げられる。

【 0 1 3 1 】

本発明において、酸中和能を有する塩基性無機化合物としては、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、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、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシブ

50

ロピルスターチ・結晶セルロース、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、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・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、ベントナイト、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、炭酸水素ナトリウムが好ましい。

【0132】

また、上記塩基性有機化合物において、アルカリ土類金属及び／又は土類金属系塩基性有機化合物としては、例えば、アルジオキサ、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、スクラルファート水和物、パントテン酸カルシウム等が挙げられる。

また、アルカリ金属系塩基性有機化合物としては、例えば、クエン酸ナトリウム水和物、コハク酸二ナトリウム六水和物、DL-酒石酸ナトリウム、L-酒石酸ナトリウム、銅クロロフィリンナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、5'-リボヌクレオチド二ナトリウム、銅クロロフィリンカリウム等が挙げられる。

また、アミン系塩基性有機化合物としては、例えば、アミノ酢酸、L-アルギニン、メグルミン等が挙げられる。

【0133】

本発明において、酸中和能を有する塩基性有機化合物としては、アルジオキサ、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、スクラルファート水和物が好ましい。

【0134】

なお、本発明においては、前記塩基性化合物として、烏賊骨、石決明、ボレイ（牡蠣）等の塩基性化合物を含有する生薬を用いてもよい。

【0135】

本発明において、前記酸中和能を有する塩基性化合物の好適な具体例としては、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群より選ばれる１種以上が挙げられ、特に好ましくは、相互作用抑制の点で、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群より選ばれる１種以上が挙げられる。

なお、前記塩基性化合物は単独でもよく、２種以上を組み合わせてもよい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

【0136】

また、前記酸中和能を有する塩基性化合物としては、制酸剤として用いられ得るものが好ましい具体例として挙げられる。制酸剤として用いられ得る酸中和能を有する塩基性化合物としては、具体的には例えば、アミノ酢酸、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、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アセテート、水酸化アルミナマグネシウム、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、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、炭酸水素ナトリウム、沈降炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、烏賊骨、石決明、ボレイ等が挙げられる。制酸剤は、その性質から吸収性制酸剤と局所性制酸剤とに大別されるが、本発明においては、アルカロース予防の観点で、局所性制酸剤が好ましい。

【0137】

本発明の医薬組成物における酸中和能を有する塩基性化合物の含有量は特に限定されず、ロキソプロフェンと相互作用性成分との相互作用の抑制効果に応じて、適宜検討して決

定すればよい。例えば、1日あたり、1～20000mg服用する量が好ましく、10～10000mg服用する量がより好ましく、20～5000mg服用する量が特に好ましい。本発明においては、酸中和能を有する塩基性化合物を医薬組成物全質量に対して0.04～99.9質量%含有するのが好ましく、0.4～99.9質量%含有するのがより好ましく、0.8～99.9質量%含有するのが特に好ましい。

【0138】

なお、酸中和能を有する塩基性化合物として、アルジオキサを用いる場合、1日あたり10～800mg服用する量が好ましく、30～400mg服用する量がより好ましい。烏賊骨を用いる場合、1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量がより好ましい。

乾燥水酸化アルミニウムゲルを用いる場合、1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量がより好ましい。

ケイ酸アルミン酸マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～8000mg服用する量が好ましく、30～4000mg服用する量がより好ましい。

ケイ酸カルシウムを用いる場合、1日あたり1～600mg服用する量が好ましく、30～300mg服用する量がより好ましい。

ケイ酸マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～12000mg服用する量が好ましく、30～6000mg服用する量がより好ましい。

ケイ酸マグネシウムアルミニウムを用いる場合、1日あたり1～500mg服用する量が好ましく、20～225mg服用する量がより好ましい。

合成ケイ酸アルミニウムを用いる場合、1日あたり10～20000mg服用する量が好ましく、30～10000mg服用する量がより好ましい。

合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロースを用いる場合、1日あたり10～3500mg服用する量が好ましく、30～1800mg服用する量がより好ましい。

【0139】

合成ヒドロタルサイトを用いる場合、1日あたり10～8000mg服用する量が好ましく、30～4000mg服用する量がより好ましい。

酸化マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～2000mg服用する量が好ましく、30～1000mg服用する量がより好ましい。

ジヒドロキシアルミニウムアミノアセートを用いる場合、1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量がより好ましい。

水酸化アルミナマグネシウムを用いる場合、1日あたり10～8000mg服用する量が好ましく、30～4000mg服用する量がより好ましい。

水酸化アルミニウムゲルを用いる場合、乾燥水酸化アルミニウムゲル換算で1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量がより好ましい。

水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物を用いる場合、1日あたり10～4000mg服用する量が好ましく、30～2000mg服用する量がより好ましい。

水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲルを用いる場合、1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量がより好ましい。

水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物を用いる場合、1日あたり10～8000mg服用する量が好ましく、30～4000mg服用する量がより好ましい。

水酸化マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～5000mg服用する量が好ましく、30～2400mg服用する量がより好ましい。

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を用いる場合、1日あたり10～4000mg服用する量が好ましく、30～2000mg服用する量がより好ましい。

【0140】

10

20

30

40

50

スクラルファート水和物を用いる場合、1日あたり10～6500mg服用する量が好ましく、30～3250mg服用する量がより好ましい。

石決明を用いる場合、1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量がより好ましい。

炭酸水素ナトリウムを用いる場合、1日あたり10～10000mg服用する量が好ましく、30～5000mg服用する量がより好ましい。

炭酸カルシウムを用いる場合、1日あたり10～1500mg服用する量が好ましく、30～700mg服用する量がより好ましい。

炭酸マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～4000mg服用する量が好ましく、30～2000mg服用する量がより好ましい。

沈降炭酸カルシウムを用いる場合、1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量がより好ましい。

ベントナイトを用いる場合、1日あたり1～200mg服用する量が好ましく、10～100mg服用する量がより好ましい。

ボレイ(牡蠣)を用いる場合、1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量がより好ましい。

【0141】

無水リン酸水素カルシウムを用いる場合、1日あたり10～5000mg服用する量が好ましく、30～2400mg服用する量がより好ましい。

メタケイ酸アルミン酸マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～8000mg服用する量が好ましく、30～4000mg服用する量がより好ましい。

リン酸水素カルシウムを用いる場合、1日あたり10～9000mg服用する量が好ましく、30～4500mg服用する量がより好ましい。

【0142】

本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及び酸中和能を有する塩基性化合物の含有比は特に限定されず、ロキソプロフェンと相互作用性成分の相互作用の抑制効果に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、酸中和能を有する塩基性化合物を0.003～2000質量部含有するものが好ましく、0.01～100質量部含有するものがより好ましく、0.02～30質量部含有するものが特に好ましい。

【0143】

本発明の医薬組成物としては、次の成分(A)、(B)及び(C)：

(A) ロキソプロフェン又はその塩；

(B) 次の成分(B-1-1)～(B-9-1)からなる群より選ばれる1種又は2種以上；

(B-1-1) クロルフェニラミン又はその塩、(B-1-2) クレマスチン又はその塩、(B-1-3) カルピノキサミン又はその塩、(B-1-4) ジフェニルピラリン又はその塩、(B-2-1) プロムヘキシシン又はその塩、(B-2-2) アンプロキシオール又はその塩、(B-3-1) グアヤコール誘導体又はその塩、(B-3-2) クレゾール誘導体又はその塩、(B-4) リゾチーム又はその塩、(B-5-1) コデイン、ジヒドロコデイン及びこれらの塩並びにこれらの溶媒和物からなる群より選ばれる1種以上、(B-6-1) エフェドリン、ノルエフェドリン及びメチルエフェドリン並びにこれらの塩からなる群より選ばれる1種以上、(B-7) デキストロメトर्फアン又はその塩、(B-8-1) カフェイン、(B-9-1) プロムワレリル尿素及びアリルイソプロピルアセチル尿素からなる群より選ばれる1種以上

(C) 酸中和能を有する塩基性化合物；

を含有する医薬組成物が好ましく、

次の成分(A)、(B)及び(C)：

(A) ロキソプロフェン又はその塩；

(B) 次の成分(B-1-1)～(B-9-1-1)からなる群より選ばれる1種又は2

10

20

30

40

50

種以上；

(B - 1 - 1) クロルフェニラミン又はその塩、(B - 1 - 2) クレマスチン又はその塩、(B - 1 - 3) カルビノキサミン又はその塩、(B - 1 - 4) ジフェニルピラリン又はその塩、(B - 2 - 1) プロムヘキシン又はその塩、(B - 2 - 2) アンプロキシオール又はその塩、(B - 3 - 1 - 1) グアイフェネシン又はその塩、(B - 3 - 1 - 2) グアヤコールスルホン酸又はその塩、(B - 3 - 2 - 1) クレゾールスルホン酸又はその塩、(B - 4) リゾチーム又はその塩、(B - 5 - 1 - 1) ジヒドロコデイン又はその塩、(B - 6 - 1 - 1) メチルエフェドリン又はその塩、(B - 7) デキストロメトルファン又はその塩、(B - 8 - 1) カフェイン、(B - 9 - 1 - 1) プロムワレリル尿素

(C) 酸中和能を有する塩基性化合物；

を含有する医薬組成物が特に好ましい。

【0144】

本発明の医薬組成物は、例えば、第十五改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法により製造することができる。また、剤形は、特に限定されるものではなく、固形状、半固形状、液状のいずれの形状であってもよく、その利用目的等に応じて医薬品において通常利用される形状とすることができる。当該剤形としては、具体的には例えば、錠剤（チュアブル錠、発泡錠、口腔内崩壊錠などを含む）、トローチ剤、ドロップ剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、丸剤、ドライシロップ剤、坐剤、パップ剤、プラスター剤などの固形製剤；舐剤、チューインガム剤、ゼリー剤、ゼリー状ドロップ剤、ホイップ剤、軟膏剤、クリーム剤、フォーム剤、インヘラー剤、ナザールジェル剤などの半固形製剤；シロップ剤、ドリンク剤、懸濁剤、酒精剤、液剤、点眼剤、エアゾール剤、噴霧剤、スプレー剤などの液状製剤などの、第十五改正日本薬局方 製剤総則等に記載の剤形が挙げられる。これらの中でも、固形製剤が好ましく、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤及び細粒剤からなる群より選ばれる固形製剤がより好ましく、錠剤又はカプセル剤がさらに好ましく、錠剤が特に好ましい。この点に関し、固形製剤は一般的に服用の簡便性や薬物服用量の管理等の点で有利であるのみならず、下記試験例14に具体的に記載されているとおり、本発明の医薬組成物が固形製剤である場合、その経時的な膨張が抑制されることが明らかとなった。従って、本発明によれば、コーティングや糖衣を施した場合や、カプセルへの充填等をした場合に、コーティング、糖衣やカプセルの割れや欠けが生じにくい、安定性に優れた固形製剤を提供できる。

【0145】

本発明の医薬組成物が固形製剤である場合においては、相互作用抑制の点で、固形製剤中のロキソプロフェン又はその塩及び相互作用性成分を実質的に互いに接触しないように含有せしめ、製造、製剤化したものがより好ましい。当該実質的に互いに接触しないように含有せしめて製した製剤とは、一般の製剤技術研究者であれば、容易に理解されうるものであり、公知の方法に基づき、適宜製剤添加物を用いて製造、製剤化できる。具体的には、固形製剤の形態としては、以下の(イ) - (ヘ)を例示することができ、これらは公知の方法により製造、製剤化できる。

【0146】

(イ) ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分のいずれか一方を適当な方法で造粒して粒状物とし、これに他方を造粒せずに含有せしめて製した散剤や顆粒剤等、並びに当該粒状物を更に適当な方法で被覆した製剤。なお、本発明で用いられる酸中和能を有する塩基性化合物は粒状物中に含有させてもよいし、粒状物とは別に含有させてもよい。

(ロ) ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分をそれぞれ適当な方法で別個に造粒して粒状物とし、これらを含有せしめて製した散剤や顆粒剤等、並びに当該粒状物を更に適当な方法で被覆した製剤。なお、本発明で用いられる酸中和能を有する塩基性化合物はいずれか一方の粒状物中に含有させてもよいし、両方の粒状物中に含有させてもよいし、また、これら粒状物とは別に含有させてもよい。

(ハ) 上記(イ)又は(ロ)で製した散剤や顆粒剤等をカプセルに充填したカプセル剤。

(ニ) 上記(イ)又は(ロ)で製した粒状物等を製錠して得た錠剤。

(ホ)ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分が互いに接触しないように製した多層錠、並びに当該多層錠を更に適当な方法で被覆した製剤。当該多層錠としては、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分を、互いに異なる層に位置させたものが好ましく、三層以上の多層錠として、ロキソプロフェン又はその塩を含む層と相互作用性成分を含む層が互いに接しないように位置させたものがより好ましい。なお、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分として、上記(イ)や(ロ)で製した粒状物を用いることができる。多層錠において、酸中和能を有する塩基性化合物はロキソプロフェン又はその塩を含む層か、相互作用性成分を含む層のいずれかに位置させてもよいし、分けて、両方の層に位置させてもよい。さらに、いずれかの層の中間層に位置させてもよい。

(ヘ)ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分のいずれか一方を核錠に配置した有核錠、並びに当該有核錠を更に適当な方法で被覆した製剤。なお、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分として、上記(イ)や(ロ)で製した粒状物を用いることができる。有核錠において、酸中和能を有する塩基性化合物は核錠に位置させてもよいし、外殻に位置させてもよいし、分けて、核錠と外殻のいずれにも位置させてもよい。

上述の固形製剤は、公知の方法により、糖衣やフィルムコーティング等により、被覆されていてもよい。

【0147】

本発明の医薬組成物の服用経路としては、経口及び経直腸や経膈等の非経口が挙げられ、本発明においては、経口投与製剤が好ましい。また、本発明の医薬組成物は、1日につき1～4回程度に分けて、食前、食間、食後、就寝前等に服用することができる。

【0148】

本発明の医薬組成物には、医薬成分として、ロキソプロフェン又はその塩、相互作用性成分、及び酸中和能を有する塩基性化合物以外の薬物、例えば、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、ノスカピン類、気管支拡張剤、去痰剤、ビタミン類、抗炎症剤、胃粘膜保護剤、抗コリン剤、生薬類、漢方処方等からなる群より選ばれる1種又は2種以上を含んでいても良い。これら成分は、上記固形製剤中に配合するのが好ましい。

【0149】

解熱鎮痛剤としては、例えば、アスピリン、アスピリンアルミニウム、アセトアミノフェン、イソプロピルアンチピリン、イブプロフェン、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、チアラミド塩酸塩、ラクチルフェネチジン等が挙げられる。

【0150】

抗ヒスタミン剤としては、例えば、アゼラスチン塩酸塩、アリメマジン酒石酸塩、イソチペンジル塩酸塩、イプロヘブチン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、エメダスチンフマル酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、トリプロリジン塩酸塩、トリペレナミン塩酸塩、トンジルアミン塩酸塩、フェネタジン塩酸塩、プロメタジン塩酸塩、プロメタジンメチレンニサリチル酸塩、メキタジン、メトジラジン塩酸塩、メブヒドロリンナパジシル酸塩等が挙げられる。

【0151】

鎮咳剤としては、例えば、アロクラミド塩酸塩、エブラジノン塩酸塩、カルベタペンタンクエン酸塩、クロペラスチン塩酸塩、クロペラスチンフェンジゾ酸塩、ジブナートナトリウム、ジメモルファンリン酸塩、チペピジクエン酸塩、チペピジンヒベンズ酸塩等が挙げられる。

【0152】

ノスカピン類としては、例えば、ノスカピン塩酸塩、ノスカピン等が挙げられる。

気管支拡張剤としては、例えば、トリメトキノール塩酸塩、フェニレフリン塩酸塩、メトキシフェナミン塩酸塩等が挙げられる。

【0153】

去痰剤としては、例えば、アンモニア・ウイキョウ精、エチルシステイン塩酸塩、塩化アンモニウム、カルボシステイン、メチルシステイン塩酸塩、1-メントール等が挙げら

10

20

30

40

50

れる。

【 0 1 5 4 】

ビタミン類としては、ビタミン B₁、ビタミン B₂、ビタミン B₅、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂、ビタミン C、ヘスペリジン及びその誘導体並びにそれらの塩類等（例えば、チアミン、チアミン塩化物塩酸塩、チアミン硝化物、ジセチアミン塩酸塩、セトチアミン塩酸塩、フルスルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩、オクトチアミン、シコチアミン、チアミンジスルフィド、ビスイブチアミン、ビスベンチアミン、プロスルチアミン、ベンフォチアミン、リボフラビン、リボフラビンリン酸エステル、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、ピリドキシン塩酸塩、ピリドキサルリン酸エステル、シアノコバラミン、メコバラミン、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、ヘスペリジン等）が挙げられる。

10

【 0 1 5 5 】

抗炎症剤としては、グリチルリチン酸及びその誘導体並びにそれらの塩類（例えば、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム等）、セアブローゼ、セミアルカリプロティナーゼ、セラペプターゼ、トラネキサム酸、プロクターゼ、プロナーゼ、プロメライン等が挙げられる。

【 0 1 5 6 】

胃粘膜保護剤としては、ゲファルナート、セトラキサート塩酸塩、ソファルコン、テブレノン、メチルメチオニンスルホニウムクロリド等が挙げられる。

【 0 1 5 7 】

抗コリン薬としては、オキシフェンサイクリミン塩酸塩、ジサイクロミン塩酸塩、メチキセン塩酸塩、スコポラミン臭化水素酸塩、ダツラエキス、チペビジウム臭化物、メチルアトロピン臭化物、メチルアニソトロピン臭化物、メチルスコポラミン臭化物、メチル-1-ヒオスチアミン臭化物、メチルベナクチジウム臭化物、ピレンゼピン塩酸塩、ブチルスコポラミン臭化物、ベラドンナアルカロイド、ベラドンナエキス、ベラドンナ総アルカロイド、ヨウ化イソプロパミド、ヨウ化ジフェニルピペリジノメチルジオキサラン、ロートエキス、ロート根、ロート根総アルカロイドクエン酸塩等が挙げられる。

20

【 0 1 5 8 】

生薬類としては、アカメガシワ（赤芽柏）、アセンヤク（阿仙薬）、インヨウカク（淫羊藿）、ウイキョウ（茴香）、エンゴサク（延胡索）、オウゴン（黄芩）、オウセイ（黄精）、オウバク（黄柏）、オウヒ（桜皮）、オウレン（黄連）、オンジ（遠志）、ガジュツ（我朮）、カノコソウ（鹿子草）、カミツレ、カロニン（か楼仁）、キキョウ（桔梗）、キョウニン（杏仁）、クコシ（枸杞子）、クコヨウ（枸杞葉）、ケイガイ（荊芥）、ケイヒ（桂皮）、ケツメイシ（決明子）、ゲンチアナ、ゲンノショウコ（現証拠）、コウブシ（香附子）、ゴオウ（牛黄）、ゴミシ（五味子）、サイシン（細辛）、サンショウ（山椒）、シオン（紫苑）、ジコッピ（地骨皮）、シャクヤク（芍薬）、ジャコウ（麝香）、シャジン（沙参）、シャゼンシ（車前子）、シャゼンソウ（車前草）、獣胆（ユウタン（熊胆）を含む）、ショウキョウ（生姜）、ジリュウ（地竜）、シンイ（辛夷）、セキサン（石蒜）、セネガ、センキュウ（川きゅう）、ゼンコ（前胡）、センブリ（千振）、ソウジュツ（蒼朮）、ソウハクヒ（桑白皮）、ソヨウ（蘇葉）、タイサン（大蒜）、チクセツニンジン（竹節人参）、チョウジ（丁子）、チンピ（陳皮）、トウキ（当帰）、トコン（吐根）、ナンテンジツ（南天実）、ニンジン（人参）、パイモ（貝母）、バクモンドウ（麦門冬）、ハンゲ（半夏）、バンコウカ（番紅花）、ハンピ（反鼻）、バクシ（白朮）、バクジュツ（白朮）、ブクリョウ（茯苓）、ボタンピ（牡丹皮）、ロクジョウ（鹿茸）等の生薬及びこれらの抽出物（エキス、チンキ、乾燥エキス等）等が挙げられる。

30

40

【 0 1 5 9 】

漢方処方としては、ケイシトウ（桂枝湯）、コウソサン（香蘇散）、サイコケイシトウ（柴胡桂枝湯）、ショウサイコトウ（小柴胡湯）、バクモンドウトウ（麦門冬湯）、ハンゲコウボクトウ（半夏厚朴湯）等が挙げられる。

【 0 1 6 0 】

50

なお、本発明の医薬組成物としては、以下の(a)～(l)以外のものが好ましい。

(a) 1錠当たりロキソプロフェンナトリウム2水和物 45mg(無水物として換算)、エテンザミド 125mg、無水カフェイン 80mg、シクロデキストリン 254mg、アスパルテム 30mg、クエン酸 965mg、炭酸水素ナトリウム 813mg、乳糖 38mg及びステアリン酸マグネシウム 50mgを含有する、2400mgの発泡錠。

(b) 1錠当たりロキソプロフェンナトリウム2水和物 60mg(無水物として換算)、マレイン酸カルビノキサミン 4mg、dl-塩酸メチルエフェドリン 20mg、セラペプターゼ 10mg、シクロデキストリン 254mg、アスパルテム 30mg、クエン酸 965mg、炭酸水素ナトリウム 813mg、乳糖 194mg及びステアリン酸マグネシウム 50mgを含有する、2400mgの発泡錠。

(c) 6錠(合計1400mg)中に塩酸ブソイドエフェドリン 180mg、ロキソプロフェンナトリウム 180mg、酸化マグネシウム 400mg、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 140mg、結晶セルロース 120mg、コーンスターチ 140mg、ヒドロキシプロピルセルロース 60mg、クロスカルメロースナトリウム 15mg、ステアリン酸マグネシウム 25mg、トリアセチン 6mg及び乳糖 適量を含有する錠剤。

(d) 6錠(合計1400mg)中に塩酸ブソイドエフェドリン 180mg、ロキソプロフェンナトリウム 90mg、イブプロフェン 225mg、酸化マグネシウム 350mg、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 140mg、結晶セルロース 120mg、コーンスターチ 140mg、ヒドロキシプロピルセルロース 60mg、クロスカルメロースナトリウム 15mg、ステアリン酸マグネシウム 25mg、トリアセチン 6mg及び乳糖 適量を含有する錠剤。

(e) 3包(合計4500mg)中に塩酸ブソイドエフェドリン 180mg、ロキソプロフェンナトリウム 180mg、酸化マグネシウム 400mg、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 140mg、精製白糖 1400mg、ステビア抽出生成物 15mg、トウモロコシデンプン 1200mg、ポリソルベート80 80mg、ステアリン酸マグネシウム 25mg及び乳糖 適量を含有する細粒剤。

(f) 3包(合計4500mg)中に塩酸ブソイドエフェドリン 180mg、ロキソプロフェンナトリウム 90mg、イブプロフェン 225mg、酸化マグネシウム 400mg、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 140mg、精製白糖 1400mg、ステビア抽出生成物 15mg、トウモロコシデンプン 1100mg、ポリソルベート80 80mg、ステアリン酸マグネシウム 25mg及び乳糖 適量を含有する細粒剤。

(g) 6カプセル(合計2500mg)中に塩酸ブソイドエフェドリン 180mg、ロキソプロフェンナトリウム 180mg、酸化マグネシウム 400mg、トウモロコシデンプン 600mg、ポリソルベート80 50mg、ステアリン酸マグネシウム 25mg、乳糖 適量及びカプセル 480mgを含有する硬カプセル剤。

(h) 6カプセル(合計2500mg)中に塩酸ブソイドエフェドリン 180mg、ロキソプロフェンナトリウム 90mg、イブプロフェン 225mg、酸化マグネシウム 400mg、トウモロコシデンプン 500mg、ポリソルベート80 50mg、ステアリン酸マグネシウム 25mg、乳糖 適量及びカプセル 480mgを含有する硬カプセル剤。

(i) 1乃至2錠中にロキソプロフェンナトリウム・2水和物 60mg、酸化マグネシウム 240mg、カフェイン又はテオフィリン 30mg、ヒドロキシプロピルセルロース 50mg及びステアリン酸マグネシウム 適量を含有する錠剤。

(j) 1包中にロキソプロフェンナトリウム・2水和物 60mg、酸化マグネシウム 240mg、カフェイン又はテオフィリン 30mg、ヒドロキシプロピルセルロース 100mg、ステアリン酸マグネシウム 10mg及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 適量を含有する細粒剤。

(k) 1乃至2カプセル中にロキソプロフェンナトリウム・2水和物 60mg、酸化マ

10

20

30

40

50

グネシウム 240 mg、カフェイン又はテオフィリン 30 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 50 mg、ステアリン酸マグネシウム 10 mg、ポリソルベート 80 15 mg 及びトウモロコシデンプン 適量を含むカプセル剤。

(1) 60 mL 中にロキソプロフェンナトリウム・2水和物 60 mg、酸化マグネシウム 240 mg、カフェイン又はテオフィリン 30 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 50 mg、安息香酸ナトリウム 140 mg、クエン酸 80 mg、濃グリセリン 530 mg、ポリビニルアルコール 100 mg、エタノール(95%) 220 mg 及び精製水 残部を含むシロップ剤。

【0161】

本発明の医薬組成物は、相互作用抑制の点から、さらに乾燥剤存在下で保存してもよい。以下、本発明の医薬組成物及び乾燥剤を容器中に含むものを、本発明の「医薬製剤」ということもある。

【0162】

< 医薬製剤 >

次に、上記医薬製剤について説明する。

本発明の医薬製剤において、乾燥剤は特に限定されるものではない。当然にその形状も限定されず、例えば、板状や袋状のシート型、円柱状(錠剤型)に成形されたもの等が挙げられ、円柱状のものにペーパーラッピングやフィルムコーティングを施したものでよい。

【0163】

乾燥剤としては、具体的には例えば、シリカゲル、シリカアルミナゲル(アロフェン)、天然ゼオライト、合成ゼオライト(モレキュラーシーブ)、塩化カルシウム、生石灰(酸化カルシウム)、ベントナイトクレイ(モンモリロナイト)、塩化マグネシウム、酸化マグネシウム等が挙げられ、これらと活性炭を混合したものであってもよい。これらのうち、シリカゲル、シリカアルミナゲル(アロフェン)、合成ゼオライト(モレキュラーシーブ)、及び塩化カルシウムからなる群より選ばれる1種以上がより好ましい。

【0164】

乾燥剤としては市販品を用いることができ、市販品としては例えば、株式会社東海化学工業所製のシブレット、MS-タブレット、MS-セラムW、トーカイゲル、デシカイト25、アルプシート、山仁薬品株式会社製のドライヤーン(登録商標)分包品、ドライヤーン(登録商標)タブレット、ドライヤーン(登録商標)シート、品川化成株式会社製のセカード、アロシート、ゼオシート、株式会社OZO化学技研製のOZO、株式会社アイディ製のアイディシート、アイディパッキング乾燥剤等が挙げられる。

【0165】

本発明の医薬製剤において、乾燥剤の含有量は適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩1質量部に対して、0.05~35質量部が好ましく、0.15~17質量部がより好ましい。

また、本発明の医薬組成物1質量部に対しては、0.001~1質量部が好ましく、0.004~0.4質量部がより好ましい。

【0166】

本発明の医薬製剤に用いられる容器は、食品、サプリメント、医薬品や健康食品等の容器として使用可能なものであれば特に限定されないが、定形容器、不定形容器のいずれも用いることができ、密閉可能なものが好ましい。当該定形容器としては、例えば、瓶、缶、箱等が挙げられる。不定形容器としては、例えば、袋(ピロー包装、スティック包装、PTP包装、SP包装等)等が挙げられる。これら容器のうち、具体的には瓶、袋が好ましい。

【0167】

容器の形成部材は、特に限定されるものではなく、例えば、紙、ガラス、樹脂若しくは樹脂フィルム、又は金属若しくは金属フィルム等の部材を挙げることができ、これら部材を適宜組み合わせた複合構造や多層構造としたものでよい。また、紙などの透湿性を有

10

20

30

40

50

する部材については透湿防止処理が施されていることが好ましい。

当該容器は透明、半透明、不透明のいずれでもよい。

【0168】

本発明の医薬組成物と乾燥剤を容器中へ収納する方法は、特に限定されるものではなく、いずれをも容器内へ投入等の適当な手段により配置することで達成できる。

【0169】

容器内への収納は、例えば、容器が瓶の場合、乾燥剤（好ましくは、円柱状（錠剤型））を瓶内に配置、又は瓶蓋の裏側（内キャップ）に格納するとともに、本発明の医薬組成物を瓶内に格納する等により達成できる。瓶内に格納するに際して、本発明の医薬組成物の剤形としては、固形製剤であるのが好ましい。

10

【0170】

また、容器が袋の場合は、乾燥剤（好ましくは、板状や袋状のシート型）と本発明の医薬組成物を袋内に格納する等により達成できる。袋内に格納するに際して、本発明の医薬組成物の剤形としては、固形製剤であるのが好ましい。

【0171】

さらに、本発明の医薬組成物をSP包装、PTP包装や袋により一旦包装し、次いで包装された医薬組成物と乾燥剤を袋に同封した形態とすることもできる。より具体的には、SP包装又はPTP包装した医薬組成物と、板状や袋状のシート型乾燥剤とを併せてピロー包装する形態等が挙げられる。さらに当該ピロー包装形態のものは箱等に格納されてもよい。医薬組成物をSP包装、PTP包装や袋により一旦包装するに際して、本発明の医薬組成物の剤形としては、固形製剤であるのが好ましい。

20

【0172】

本発明の医薬組成物は、NSAIDの一種であるロキソプロフェン又はその塩を含有することから、頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽頭痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛、悪寒・発熱時の解熱、かぜの諸症状（のどの痛み、悪寒、発熱、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み）等に効能又は効果を有し、総合感冒薬（かぜ薬）や解熱鎮痛薬として有用である。

【実施例】

【0173】

以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

30

〔試験例1〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とクロルフェニラミンマレイン酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物1-A～1-Eをそれぞれ調製後、ガラス瓶（3K規格瓶）に入れ60で1週間保存し、保存開始直後、1日後、2日後及び1週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表1に示す。

【0174】

〔混合物1-A〕

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）491.6mg及びd-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）8.4mgを混合し、混合物1-Aを得た。

40

〔混合物1-B〕

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）491.6mg、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）8.4mg及び水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマゲ）500mgを混合し、混合物1-Bを得た。

【0175】

〔混合物1-C〕

50

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物1-Bと同様の方法により、混合物1-Cを得た。

〔混合物1-D〕

水酸化マグネシウムの代わりに無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H）500mgを用いたほかは混合物1-Bと同様の方法により、混合物1-Dを得た。

〔混合物1-E〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物1-Bと同様の方法により、混合物1-Eを得た。

10

【0176】

【表1】

混合物の種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1日後	2日後	1週間後
1-A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	白色粉体 固化
1-B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1-C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1-D	無水リン酸水素 カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1-E	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

20

30

【0177】

表1に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とd-クロルフェニラミンマレイン酸塩のみを混合した混合物1-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が固化することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物1-B、1-C、1-D及び1-Eにおいては、1週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、1-B～1-Eで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、クロルフェニラミン又はその塩を包含する一般式(1)で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

40

【0178】

〔試験例2〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とクレマスチンフマル酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物2-A～2-Fをそれぞれ調製後、ガラス瓶（3K規格瓶）に入れて60℃で1週間保存し、保存開始直後、1日後、2日後及び1週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表2に示す。

【0179】

〔混合物2-A〕

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 ロキソブ

50

ロフェンナトリウム水和物) 496.7 mg 及びクレマスチンフマル酸塩(ダイト製: 商品名 クレマスチンフマル酸塩) 3.3 mg を混合し、混合物 2 - A を得た。

〔混合物 2 - B〕

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) 496.7 mg、クレマスチンフマル酸塩(ダイト製: 商品名 クレマスチンフマル酸塩) 3.3 mg 及び水酸化マグネシウム(協和化学工業製: 商品名 キョーワスイマグ) 500 mg を混合し、混合物 2 - B を得た。

〔混合物 2 - C〕

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム(富田製薬製: 商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム) 500 mg を用いたほかは混合物 2 - B と同様の方法により、混合物 2 - C を得た。

【0180】

〔混合物 2 - D〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム(富田製薬製: 商品名 重質酸化マグネシウム) 500 mg を用いたほかは混合物 2 - B と同様の方法により、混合物 2 - D を得た。

〔混合物 2 - E〕

水酸化マグネシウムの代わりにメタケイ酸アルミン酸マグネシウム(富士化学工業製: 商品名 ノイシリン UFL2) 500 mg を用いたほかは混合物 2 - B と同様の方法により、混合物 2 - E を得た。

〔混合物 2 - F〕

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム(三共精粉製: 商品名 沈降炭酸 C A) 500 mg を用いたほかは混合物 2 - B と同様の方法により、混合物 2 - F を得た。

【0181】

【表 2】

混合物の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1 日後	2 日後	1 週間後
2 - A	無し	白色粉体	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤
2 - B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
2 - C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
2 - D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
2 - E	メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
2 - F	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

【0182】

表 2 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とクレマスチンフマル酸塩のみを混合した混合物 2 - A においては、相互作用が生じ、混合物が湿潤することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム、クレマスチンフマル酸塩に、さらに酸中和能を有

する塩基性化合物を加えて混合した混合物 2 - B、2 - C、2 - D、2 - E 及び 2 - F においては、1 週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、2 - B ~ 2 - F で用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、クレマスチン又はその塩を包含する一般式 (1) で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

【0183】

〔試験例 3〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とカルビノキサミンマレイン酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物 3 - A ~ 3 - E をそれぞれ調製後、ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れて 60 で 1 週間保存し、保存開始直後、1 日後、2 日後及び 1 週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表 3 に示す。

【0184】

〔混合物 3 - A〕

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) 482.3 mg 及びカルビノキサミンマレイン酸塩 (金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン) 17.7 mg を混合し、混合物 3 - A を得た。

〔混合物 3 - B〕

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) 482.3 mg、カルビノキサミンマレイン酸塩 (金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン) 17.7 mg 及び水酸化マグネシウム (協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ) 500 mg を混合し、混合物 3 - B を得た。

【0185】

〔混合物 3 - C〕

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム (富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム) 500 mg を用いたほかは混合物 3 - B と同様の方法により、混合物 3 - C を得た。

〔混合物 3 - D〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム (富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム) 500 mg を用いたほかは混合物 3 - B と同様の方法により、混合物 3 - D を得た。

〔混合物 3 - E〕

水酸化マグネシウムの代わりにメタケイ酸アルミン酸マグネシウム (富士化学工業製：商品名 ノイシリン UFL2) 500 mg を用いたほかは混合物 3 - B と同様の方法により、混合物 3 - E を得た。

【0186】

10

20

30

【表 3】

混合物の 種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始 直後	1 日後	2 日後	1 週間後
3 - A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	微黄色粉体 固化
3 - B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
3 - C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
3 - D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
3 - E	メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

10

【0187】

20

表 3 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とカルビノキサミンマレイン酸塩のみを混合した混合物 3 - A においては、相互作用が生じ、混合物が固化し、その後変色することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、カルビノキサミンマレイン酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 3 - B、3 - C、3 - D 及び 3 - E においては、1 週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、3 - B ~ 3 - E で用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、カルビノキサミン又はその塩を包含する一般式 (1) で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

30

【0188】

〔試験例 4〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とジフェニルピラリン塩酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物 4 - A ~ 4 - E をそれぞれ調製後、ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れて 60 で 1 週間保存し、保存開始直後、1 日後、3 日後及び 1 週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表 4 に示す。

【0189】

〔混合物 4 - A〕

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) 490.4 mg 及びジフェニルピラリン塩酸塩 (金剛化学製: 商品名 塩酸ジフェニルピラリン) 9.6 mg を混合し、混合物 4 - A を得た。

40

〔混合物 4 - B〕

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) 490.4 mg、ジフェニルピラリン塩酸塩 (金剛化学製: 商品名 塩酸ジフェニルピラリン) 9.6 mg 及び水酸化マグネシウム (協和化学工業製: 商品名 キョーワスイマグ) 500 mg を混合し、混合物 4 - B を得た。

【0190】

〔混合物 4 - C〕

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム (富田製薬製: 商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム) 500 mg を用いたほかは混合物 4 - B と同様の方法に

50

より、混合物 4 - C を得た。

〔混合物 4 - D〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500mg を用いたほかは混合物 4 - B と同様の方法により、混合物 4 - D を得た。

〔混合物 4 - E〕

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸 C A）500mg を用いたほかは混合物 4 - B と同様の方法により、混合物 4 - E を得た。

【0191】

【表 4】

10

混合物の 種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始 直後	1 日後	3 日後	1 週間後
4 - A	無し	白色粉体	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤	微黄色粉体 湿潤
4 - B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
4 - C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
4 - D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
4 - E	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

20

【0192】

表 4 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とジフェニルピラリン塩酸塩のみを混合した混合物 4 - A においては、相互作用が生じ、混合物が湿潤し、その後変色することが判明した。

30

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジフェニルピラリン塩酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 4 - B、4 - C、4 - D 及び 4 - E においては、1 週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、4 - B ~ 4 - E で用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、ジフェニルピラリン又はその塩を包含する一般式（1）で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

【0193】

〔試験例 5〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシシン塩酸塩の相互作用の検討

40

以下に示す混合物 5 - A ~ 5 - D をそれぞれ調製後、ガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れて 60 で 1 週間保存し、保存開始直後、1 日後、2 日後及び 1 週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表 5 に示す。

【0194】

〔混合物 5 - A〕

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）472.3mg 及びブロムヘキシシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシシン塩酸塩）27.7mg を混合し、混合物 5 - A を得た。

〔混合物 5 - B〕

50

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）472.3mg、ブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩）27.7mg及び水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）500mgを混合し、混合物5-Bを得た。

【0195】

〔混合物5-C〕

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物5-Bと同様の方法により、混合物5-Cを得た。

〔混合物5-D〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物5-Bと同様の方法により、混合物5-Dを得た。

【0196】

【表5】

混合物の種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始 直後	1日後	2日後	1週間後
5-A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	微黄色粉体 固化
5-B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
5-C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
5-D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

【0197】

表5に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシン塩酸塩のみを混合した混合物5-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が固化し、その後変色することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ブロムヘキシン塩酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物5-B、5-C及び5-Dにおいては、1週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、5-B～5-Dで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、ブロムヘキシン又はその塩を包含する一般式(2)で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

【0198】

〔試験例6〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とアンプロキソール塩酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物6-A～6-Cをそれぞれ調製後、ガラス瓶（3K規格瓶）に入れて60で1週間保存し、保存開始直後、1日後、3日後及び1週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表6に示す。

【0199】

〔混合物6-A〕

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

10

20

30

40

50

ロフェンナトリウム水和物) 409.8 mg 及びアンプロキソール塩酸塩(静岡カフェイン工業所製: 商品名 塩酸アンプロキソール) 90.2 mg を混合し、混合物 6 - A を得た。

〔混合物 6 - B〕

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) 409.8 mg、アンプロキソール塩酸塩(静岡カフェイン工業所製: 商品名 塩酸アンプロキソール) 90.2 mg 及びケイ酸アルミン酸マグネシウム(富田製薬製: 商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム) 500 mg を混合し、混合物 6 - B を得た。

〔混合物 6 - C〕

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム(富田製薬製: 商品名 重質酸化マグネシウム) 500 mg を用いたほかは混合物 6 - B と同様の方法により、混合物 6 - C を得た。

【0200】

【表 6】

混合物の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
6 - A	無し	白色粉体	白色粉体湿潤	白色粉体湿潤	微黄褐色粉体湿潤
6 - B	ケイ酸アルミン酸マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
6 - C	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

【0201】

表 6 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とアンプロキソール塩酸塩のみを混合した混合物 6 - A においては、相互作用が生じ、混合物が強度に湿潤し、その後変色することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アンプロキソール塩酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 6 - B 及び 6 - C においては、1 週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、6 - B 及び 6 - C で用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、アンプロキソール又はその塩を包含する一般式(2)で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

【0202】

〔試験例 7〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアヤコールスルホン酸カリウムの相互作用の検討

以下に示す混合物 7 - A ~ 7 - E をそれぞれ調製後、ガラス瓶(3 K 規格瓶)に入れて 60 で 1 週間保存し、保存開始直後、1 日後、3 日後及び 1 週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表 7 に示す。

【0203】

〔混合物 7 - A〕

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) 224.9 mg 及びグアヤコールスルホン酸カリウム(米沢浜理薬品工業製: 商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム) 275.1 mg を混合し、

混合物 7 - A を得た。

〔混合物 7 - B〕

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）224.9 mg、グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム）275.1 mg 及び水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）500 mg を混合し、混合物 7 - B を得た。

【0204】

〔混合物 7 - C〕

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物 7 - B と同様の方法により、混合物 7 - C を得た。

〔混合物 7 - D〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物 7 - B と同様の方法により、混合物 7 - D を得た。

〔混合物 7 - E〕

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸 C A）500 mg を用いたほかは混合物 7 - B と同様の方法により、混合物 7 - E を得た。

【0205】

【表 7】

混合物の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
7 - A	無し	白色粉体	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤
7 - B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
7 - C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
7 - D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
7 - E	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

【0206】

表 7 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアヤコールスルホン酸カリウムのみを混合した混合物 7 - A においては、相互作用が生じ、混合物が湿潤することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、グアヤコールスルホン酸カリウムに、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 7 - B、7 - C、7 - D 及び 7 - E においては、1 週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、7 - B ~ 7 - E で用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、グアヤコールスルホン酸又はその塩を包含する一般式 (3) で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

。

【 0 2 0 7 】

[試験例 8] ロキソプロフェンナトリウム水和物とリゾチーム塩酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物 8 - A ~ 8 - F をそれぞれ調製後、ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れて 6 0 で 1 週間保存し、保存開始直後、1 日後、3 日後及び 1 週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表 8 に示す。

【 0 2 0 8 】

[混合物 8 - A]

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) 3 4 7 . 1 m g 及びリゾチーム塩酸塩 (エーザイ製 : 商品名 塩化リゾチーム) 1 5 2 . 9 m g を混合し、混合物 8 - A を得た。

10

[混合物 8 - B]

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) 3 4 7 . 1 m g 、リゾチーム塩酸塩 (エーザイ製 : 商品名 塩化リゾチーム) 1 5 2 . 9 m g 及び水酸化マグネシウム (協和化学工業製 : 商品名 キョーワスイマグ) 5 0 0 m g を混合し、混合物 8 - B を得た。

[混合物 8 - C]

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム (富田製薬製 : 商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム) 5 0 0 m g を用いたほかは混合物 8 - B と同様の方法により、混合物 8 - C を得た。

20

【 0 2 0 9 】

[混合物 8 - D]

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム (富田製薬製 : 商品名 重質酸化マグネシウム) 5 0 0 m g を用いたほかは混合物 8 - B と同様の方法により、混合物 8 - D を得た。

[混合物 8 - E]

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム (三共精粉製 : 商品名 沈降炭酸 C A) 5 0 0 m g を用いたほかは混合物 8 - B と同様の方法により、混合物 8 - E を得た。

[混合物 8 - F]

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸マグネシウム (富田製薬製 : 商品名 ケイ酸マグネシウム (軽質)) 5 0 0 m g を用いたほかは混合物 8 - B と同様の方法により、混合物 8 - F を得た。

30

【 0 2 1 0 】

【表 8】

混合物の 種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始 直後	1 日後	3 日後	1 週間後
8 - A	無し	白色粉体	白色粉体 湿潤	白色粉体 固化	白色粉体 固化
8 - B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
8 - C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
8 - D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
8 - E	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
8 - F	ケイ酸マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

10

20

【0211】

表 8 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とリゾチーム塩酸塩のみを混合した混合物 8 - A においては、相互作用が生じ、混合物が湿潤し、その後固化することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、リゾチーム塩酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 8 - B、8 - C、8 - D、8 - E 及び 8 - F においては、1 週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、8 - B ~ 8 - F で用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩とリゾチーム又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

30

【0212】

〔試験例 9〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物 9 - A ~ 9 - C をそれぞれ調製後、ガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れて 60 で 1 週間保存し、保存開始直後、1 日後、2 日後及び 1 週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表 9 に示す。

【0213】

〔混合物 9 - A〕

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）447.4 mg 及びジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」）52.6 mg を混合し、混合物 9 - A を得た。

40

〔混合物 9 - B〕

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）447.4 mg、ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」）52.6 mg 及びケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500 mg を混合し、混合物 9 - B を得た。

〔混合物 9 - C〕

50

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物9-Bと同様の方法により、混合物9-Cを得た。

【0214】

【表9】

混合物の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1日後	2日後	1週間後
9-A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	微黄色粉体 固化
9-B	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
9-C	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

10

【0215】

20

表9に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩のみを混合した混合物9-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が固化し、その後変色することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジヒドロコデインリン酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物9-B及び9-Cにおいては、1週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、9-B及び9-Cで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩とコデイン類との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

【0216】

30

〔試験例10〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とd1-メチルエフェドリン塩酸塩の相互作用の検討

以下に示すサンプル10-A～10-Gをそれぞれ調製後、ガラス瓶（3K規格瓶）に入れて50℃で6日間保存し、保存開始直後、1日後、2日後及び6日後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表10に示す。

【0217】

〔混合物10-A〕

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）225mg及びd1-メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d1-塩酸メチルエフェドリン末）25mgを混合し、混合物10-Aを得た。

40

〔混合物10-B〕

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）225mg、d1-メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d1-塩酸メチルエフェドリン末）25mg及び水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）500mgを混合し、混合物10-Bを得た。

〔混合物10-C〕

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物10-Bと同様の方法

50

により、混合物 10 - C を得た。

【 0 2 1 8 】

〔混合物 10 - D 〕

水酸化マグネシウムの代わりに無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS - H）500mg を用いたほかは混合物 10 - B と同様の方法により、混合物 10 - D を得た。

〔混合物 10 - E 〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500mg を用いたほかは混合物 10 - B と同様の方法により、混合物 10 - E を得た。

10

〔混合物 10 - F 〕

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸 CA）500mg を用いたほかは混合物 10 - B と同様の方法により、混合物 10 - F を得た。

〔混合物 10 - G 〕

水酸化マグネシウムの代わりにメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン UFL 2）500mg を用いたほかは混合物 10 - B と同様の方法により、混合物 10 - G を得た。

【 0 2 1 9 】

【表 10】

20

混合物の 種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始 直後	1 日後	2 日後	6 日後
10 - A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	白色粉体 固化
10 - B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
10 - C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
10 - D	無水リン酸水素 カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
10 - E	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
10 - F	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
10 - G	メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

30

40

【 0 2 2 0 】

表 10 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物と d l - メチルエフェドリン塩酸塩のみを混合した混合物 10 - A においては、相互作用が生じ、混合物が固化することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、d l - メチルエフェドリン塩酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 10 - B、10 - C、10 - D、10 - E、10 - F 及び 10 - G においては、6 日間保存後も保存開始直後と同様に白

50

色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、10-B～10-Gで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、エフェドリン類との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

【0221】

〔試験例11〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物の相互作用の検討

以下に示す混合物11-A～11-Eをそれぞれ調製後、ガラス瓶（3K規格瓶）に入れて60で1週間保存し、保存開始直後、1日後、3日後及び1週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表11に示す。

【0222】

〔混合物11-A〕

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）404.9mg及びデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物（第一ファインケミカル製：商品名 デキストロメトルファン HBR）95.1mgを混合し、混合物11-Aを得た。

〔混合物11-B〕

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）404.9mg、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物（第一ファインケミカル製：商品名 デキストロメトルファン HBR）95.1mg及び水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）500mgを混合し、混合物11-Bを得た。

〔混合物11-C〕

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物11-Bと同様の方法により、混合物11-Cを得た。

【0223】

〔混合物11-D〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物11-Bと同様の方法により、混合物11-Dを得た。

〔混合物11-E〕

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA）500mgを用いたほかは混合物11-Bと同様の方法により、混合物11-Eを得た。

【0224】

10

20

30

【表 1 1】

混合物の 種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始 直後	1 日後	3 日後	1 週間後
1 1 - A	無し	白色粉体	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤
1 1 - B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1 1 - C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1 1 - D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1 1 - E	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

10

【0 2 2 5】

表 1 1 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物のみを混合した混合物 1 1 - A においては、相互作用が生じ、混合物が湿潤することが判明した。

20

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 1 1 - B、1 1 - C、1 1 - D 及び 1 1 - E においては、1 週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、1 1 - B ~ 1 1 - E で用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩とデキストロメトルファン又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

【0 2 2 6】

30

[試験例 1 2] ロキソプロフェンナトリウム水和物と安息香酸ナトリウムカフェインの相互作用の検討

以下に示す混合物 1 2 - A ~ 1 2 - F をそれぞれ調製後、ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ 6 0 で 1 週間保存し、保存開始直後、1 日後、3 日後及び 1 週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表 1 2 に示す。

【0 2 2 7】

[混合物 1 2 - A]

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) 2 0 2 . 6 m g 及び安息香酸ナトリウムカフェイン (静岡カフェイン製 : 商品名 安息香酸ナトリウムカフェイン) 2 9 7 . 4 m g を混合し、混合物 1 2 - A を得た。

40

[混合物 1 2 - B]

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) 2 0 2 . 6 m g 、安息香酸ナトリウムカフェイン (静岡カフェイン製 : 商品名 安息香酸ナトリウムカフェイン) 2 9 7 . 4 m g 及び水酸化マグネシウム (協和化学工業製 : 商品名 キョーワスイマグ) 5 0 0 m g を混合し、混合物 1 2 - B を得た。

[混合物 1 2 - C]

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム (富田製薬製 : 商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム) 5 0 0 m g を用いたほかは混合物 1 2 - B と同様の方法

50

により、混合物 12 - C を得た。

【 0 2 2 8 】

[混合物 12 - D]

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500mg を用いたほかは混合物 12 - B と同様の方法により、混合物 12 - D を得た。

[混合物 12 - E]

水酸化マグネシウムの代わりにメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン U F L 2 ）500mg を用いたほかは混合物 12 - B と同様の方法により、混合物 12 - E を得た。

[混合物 12 - F]

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸 C A ）500mg を用いたほかは混合物 12 - B と同様の方法により、混合物 12 - F を得た。

【 0 2 2 9 】

【表 12】

混合物の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
12 - A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	白色粉体 固化
12 - B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
12 - C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
12 - D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
12 - E	メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
12 - F	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

【 0 2 3 0 】

表 12 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物と安息香酸ナトリウムカフェインのみを混合した混合物 12 - A においては、相互作用が生じ、混合物が固化することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム、安息香酸ナトリウムカフェインに、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 12 - B、12 - C、12 - D、12 - E 及び 12 - F においては、1 週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、12 - B ~ 12 - F で用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩とキサンチン誘導体との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

【 0 2 3 1 】

[試験例 13] ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムワレリル尿素の相互作用の検

討

以下に示す混合物 13 - A ~ 13 - D をそれぞれ調製後、ガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ 60 で 1 週間保存し、保存開始直後、1 日後、3 日後及び 1 週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表 13 に示す。

【0232】

〔混合物 13 - A〕

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）127mg 及びブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素 P）373mg を混合し、混合物 13 - A を得た。

〔混合物 13 - B〕

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）127mg、ブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素 P）373mg 及びケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500mg を混合し、混合物 13 - B を得た。

〔混合物 13 - C〕

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりにメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン UFL2）500mg を用いたほかは混合物 13 - B と同様の方法により、混合物 13 - C を得た。

〔混合物 13 - D〕

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりにケイ酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸マグネシウム（軽質））500mg を用いたほかは混合物 13 - B と同様の方法により、混合物 13 - D を得た。

【0233】

【表 13】

混合物の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
13 - A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	白色粉体 固化
13 - B	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
13 - C	メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
13 - D	ケイ酸マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

【0234】

表 13 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムワレリル尿素のみを混合した混合物 13 - A においては、相互作用が生じ、混合物が固化することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ブロムワレリル尿素に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 13 - B、13 - C 及び 13 - D においては、1 週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、13 - B ~ 13 - D で用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、

ロキソプロフェン又はその塩とイソバレリル尿素誘導体との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

【0235】

[試験例14] ロキソプロフェンナトリウム水和物と相互作用性成分を含有する錠剤の膨張の検討

試験例1～13で確認されたロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分との間の相互作用（固化、湿潤等の状態変化）が固形製剤に与える影響を確認するため、ロキソプロフェンナトリウム水和物と相互作用性成分を含有する錠剤を製造し、その経時的な膨張の有無を確認した。

具体的には、以下に示す錠剤14-A～14-Cをそれぞれ調製後、60℃で1ヶ月間保存し、調製直後及び1ヶ月保存後の錠剤の厚みを測定し、さらに下記式に従って膨張率（％）を算出した。結果（各種錠剤当たり3錠の膨張率の平均値）を表14に示す。

【0236】

膨張率（％）＝{（1ヶ月保存後の錠剤の厚み）－（調製直後の錠剤の厚み）}／（調製直後の錠剤の厚み）×100

【0237】

[錠剤14-A]

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）340.5g、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）5.8g、dl-メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 dl-塩酸メチルエフェドリン末）100.0g、グアイフェネシン（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 グアイフェネシン）416.7g、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）66.7g、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）121.5g、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）405g、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖200M）494.3g、及び結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）1917.0gを高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合後、精製水230gを添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10型）を用いて整粒した。この整粒物3867.5g及び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））182.5gを混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

【0238】

[錠剤14-B]

結晶セルロースの代わりに酸中和能を有する塩基性化合物である無水リン酸水素カルシウムを用いたほかは錠剤14-Aと同様の方法により、錠剤14-Bを得た。

具体的には、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）340.5g、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）5.8g、dl-メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 dl-塩酸メチルエフェドリン末）100.0g、グアイフェネシン（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 グアイフェネシン）416.7g、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）66.7g、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）121.5g、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）405g、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖200M）494.3g、及び無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H）1917.0gを高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合後、精製水300gを添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フ

ロイント産業製：F L O - 5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D - 1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 3 8 6 7 . 5 g 及び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））1 8 2 . 5 g を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8 . 5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T - A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

【 0 2 3 9 】

[錠剤 1 4 - C]

結晶セルロースの代わりに酸中和能を有する塩基性化合物である無水リン酸水素カルシウムとメタケイ酸アルミン酸マグネシウムの組み合わせを用いたほかは錠剤 1 4 - A と同様の方法により、錠剤 1 4 - C を得た。

具体的には、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）3 4 0 . 5 g、d - クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D - マレイン酸クロルフェニラミン）5 . 8 g、d l - メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l - 塩酸メチルエフェドリン末）1 0 0 . 0 g、グアイフェネシン（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 グアイフェネシン）4 1 6 . 7 g、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）6 6 . 7 g、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）1 2 1 . 5 g、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5）4 0 5 g、乳糖水和物（D M V 製：商品名 乳糖 2 0 0 M）4 9 4 . 3 g、無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム G S - H）1 4 3 3 . 7 g、及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン U F L 2）4 8 3 . 3 g を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G - 2 5 型）に投入して混合後、精製水 1 5 0 0 g を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O - 5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D - 1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 3 8 6 7 . 5 g 及び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））1 8 2 . 5 g を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8 . 5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T - A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

【 0 2 4 0 】

【表 1 4】

錠剤の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	膨張率 (%)
1 4 - A	無し	2 . 5
1 4 - B	無水リン酸水素カルシウム	- 0 . 6
1 4 - C	無水リン酸水素カルシウム + メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	- 0 . 9

【 0 2 4 1 】

表 1 4 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物と相互作用性成分を含有し、かつ、酸中和能を有する塩基性化合物を含有しない錠剤 1 4 - A においては、時間の経過に伴い錠剤が膨張することが明らかとなった。一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、相互作用性成分及び酸中和能を有する塩基性化合物を含有する錠剤 1 4 - B、1

4 - Cにおいては、錠剤の膨張が抑制されることが明らかとなった。

以上の試験結果から、ロキソプロフェン又はその塩、相互作用性成分及び酸中和能を有する塩基性化合物を含有する固形製剤は、経時的な膨張が抑制された、安定性に優れたものであることが明らかとなった。

【0242】

[実施例1]

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）408.6g、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）7g、水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）400g、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8g、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486g、及び結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）3364gを高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合後、精製水1972.6gを添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10型）を用いて整粒した。この整粒物4811.4g及び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））48.6gを混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤18000錠を得た。

10

20

【0243】

[実施例2]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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）204.3mg

d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）3.5mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2）200mg

30

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1682mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0244】

[実施例3]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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）204.3mg

40

d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）3.5mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA）200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1682mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0245】

[実施例4]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造し

50

た。

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） 204.3 mg

d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン） 3.5 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1682 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

10

【0246】

[実施例5]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

クレマスチンフマル酸塩（ダイト製：商品名 クレマスチンフマル酸塩） 1.34 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200 mg

20

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1684.16 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0247】

[実施例6]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

30

カルビノキサミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン） 7.5 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1678 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0248】

[実施例7]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

40

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） 204.3 mg

カルビノキサミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン） 7.5 mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1678 mg

50

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0249】

[実施例8]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例4と同様の方法により製造した。

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) 204.3 mg

カルビノキサミンマレイン酸塩(金剛化学製:商品名 マレイン酸カルビノキサミン) 7.5 mg

酸化マグネシウム(富田製薬製:商品名 重質酸化マグネシウム) 200 mg

10

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1678 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0250】

[実施例9]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3 mg

20

ジフェニルピラリン塩酸塩(金剛化学製:商品名 塩酸ジフェニルピラリン) 4 mg

無水リン酸水素カルシウム(協和化学工業製:商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1681.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0251】

[実施例10]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

30

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) 204.3 mg

ジフェニルピラリン塩酸塩(金剛化学製:商品名 塩酸ジフェニルピラリン) 4 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(富士化学工業製:商品名 ノイシリンUFL2) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1681.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

40

【0252】

[実施例11]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3 mg

ブロムヘキシン塩酸塩(山洋化学製:商品名 ブロムヘキシン塩酸塩) 12 mg

無水リン酸水素カルシウム(協和化学工業製:商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

50

カルメロースカルシウム 243 mg
 結晶セルロース 1673.5 mg
 ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0253】

[実施例12]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3 mg

ブロムヘキシン塩酸塩(山洋化学製:商品名 ブロムヘキシン塩酸塩) 12 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(富士化学工業製:商品名 ノイシリンUFL2) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1673.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0254】

[実施例13]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3 mg

ブロムヘキシン塩酸塩(山洋化学製:商品名 ブロムヘキシン塩酸塩) 12 mg

沈降炭酸カルシウム(三共精粉製:商品名 沈降炭酸CA) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1673.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0255】

[実施例14]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3 mg

アンプロキソール塩酸塩(静岡カフェイン工業所製:商品名 塩酸アンプロキソール) 45 mg

無水リン酸水素カルシウム(協和化学工業製:商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1640.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0256】

[実施例15]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3 mg

アンプロキソール塩酸塩(静岡カフェイン工業所製:商品名 塩酸アンプロキソール) 45 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン U F L 2 ）
2 0 0 m g
ヒドロキシプロピルセルロース 7 2 . 9 m g
カルメロースカルシウム 2 4 3 m g
結晶セルロース 1 6 4 0 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム 2 4 . 3 m g

【 0 2 5 7 】

[実施例 1 6]

9 錠（ 1 日量 ）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 と同様の方法により製造した。

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） 2 0 4 . 3 m g

アンプロキシール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アンプロキシール） 4 5 m g

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸 C A ） 2 0 0 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 7 2 . 9 m g

カルメロースカルシウム 2 4 3 m g

結晶セルロース 1 6 4 0 . 5 m g

ステアリン酸マグネシウム 2 4 . 3 m g

【 0 2 5 8 】

[実施例 1 7]

9 錠（ 1 日量 ）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 と同様の方法により製造した。

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） 2 0 4 . 3 m g

グアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン） 2 5 0 m g

水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ） 2 0 0 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 7 2 . 9 m g

カルメロースカルシウム 2 4 3 m g

結晶セルロース 1 4 3 5 . 5 m g

ステアリン酸マグネシウム 2 4 . 3 m g

【 0 2 5 9 】

[実施例 1 8]

9 錠（ 1 日量 ）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 と同様の方法により製造した。

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） 2 0 4 . 3 m g

グアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン） 2 5 0 m g

ケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム） 2 0 0 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 7 2 . 9 m g

カルメロースカルシウム 2 4 3 m g

結晶セルロース 1 4 3 5 . 5 m g

ステアリン酸マグネシウム 2 4 . 3 m g

【 0 2 6 0 】

[実施例 1 9]

9 錠（ 1 日量 ）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 と同様の方法により製造した。

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） 2 0 4 . 3 m g

グアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン）250mg
 無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム G
 S - H）200mg
 ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg
 カルメロースカルシウム 243mg
 結晶セルロース 1435.5mg
 ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0261】

[実施例20]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。 10

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）204.3mg
 グアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン）250mg
 酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）200mg
 ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg
 カルメロースカルシウム 243mg
 結晶セルロース 1435.5mg
 ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0262】

20

[実施例21]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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）204.3mg
 グアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン）250mg
 メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2）
 200mg
 ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg
 カルメロースカルシウム 243mg
 結晶セルロース 1435.5mg
 ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

30

【0263】

[実施例22]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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）204.3mg
 グアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン）250mg
 沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA）200mg
 ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg
 カルメロースカルシウム 243mg
 結晶セルロース 1435.5mg
 ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

40

【0264】

[実施例23]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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）204.3mg

50

グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム）250mg

水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1435.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0265】

[実施例24]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。 10

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）204.3mg

グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム）250mg

ケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1435.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0266】

[実施例25]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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）204.3mg

グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム）250mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H）200mg 30

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1435.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0267】

[実施例26]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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）204.3mg 40

グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム）250mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1435.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0268】

[実施例27]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

グアヤコールスルホン酸カリウム(米沢浜理薬品工業製:商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム) 250mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(富士化学工業製:商品名 ノイシリンUFL2) 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1435.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0269】

[実施例28]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

グアヤコールスルホン酸カリウム(米沢浜理薬品工業製:商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム) 250mg

沈降炭酸カルシウム(三共精粉製:商品名 沈降炭酸CA) 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1435.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0270】

[実施例29]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

ジヒドロコデインリン酸塩(塩野義製薬製:商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」) 24mg

水酸化マグネシウム(協和化学工業製:商品名 キョーワスイマグ) 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1661.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0271】

[実施例30]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

ジヒドロコデインリン酸塩(塩野義製薬製:商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」) 24mg

無水リン酸水素カルシウム(協和化学工業製:商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H) 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

10

20

30

40

50

結晶セルロース 1661.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0272】

[実施例31]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

ジヒドロコデインリン酸塩(塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」) 24mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2) 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1661.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0273】

[実施例32]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

ジヒドロコデインリン酸塩(塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」) 24mg

沈降炭酸カルシウム(三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA) 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1661.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0274】

[実施例33]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例4と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

ジヒドロコデインリン酸塩(塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」) 24mg

酸化マグネシウム(富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム) 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 1661.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0275】

[実施例34]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

d1-メチルエフェドリン塩酸塩(アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d1-塩酸メチルエフェドリン末) 60mg

水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ） 200mg
 ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg
 カルメロースカルシウム 243mg
 結晶セルロース 1625.5mg
 ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0276】

[実施例35]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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） 204.3mg 10

d1-メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d1-塩酸メチルエフェドリン末） 60mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1625.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0277】

20

[実施例36]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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） 204.3mg

d1-メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d1-塩酸メチルエフェドリン末） 60mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg 30

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1625.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0278】

[実施例37]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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） 204.3mg

d1-メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d1-塩酸メチルエフェドリン末） 60mg 40

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1625.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0279】

[実施例38]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例4と同様の方法により製造した。

50

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） 204.3 mg

d l - メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l - 塩酸メチルエフェドリン末） 60 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1625.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0280】

10

[実施例 39]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 150 mg

水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

20

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0281】

[実施例 40]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 150 mg

ケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム） 200 mg

30

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0282】

[実施例 41]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

40

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 150 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0283】

[実施例 42]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造し

50

た。

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） 204.3 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 150 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0284】

10

[実施例43]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 150 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

20

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0285】

[実施例44]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 150 mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200 mg

30

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0286】

[実施例45]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

40

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 150 mg

乾燥水酸化アルミニウムゲル（協和化学工業製：商品名 乾燥水酸化アルミニウムゲル） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0287】

[実施例46]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造し

50

た。

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） 204.3 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 150 mg

合成ヒドロタルサイト（富田製薬製：商品名 合成ヒドロタルサイト） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0288】

10

[実施例47]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

ブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素P） 600 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

20

結晶セルロース 1085.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0289】

[実施例48]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

ブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素P） 600 mg

30

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1085.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0290】

[実施例49]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

40

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） 204.3 mg

ブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素P） 600 mg

乾燥水酸化アルミニウムゲル（協和化学工業製：商品名 乾燥水酸化アルミニウムゲル） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1085.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

50

【 0 2 9 1 】

[実施例 5 0]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

ブロムワレリル尿素(八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素P) 600mg

合成ヒドロタルサイト(富田製薬製：商品名 合成ヒドロタルサイト) 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

10

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1085.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【 0 2 9 2 】

[実施例 5 1]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

アリルイソプロピルアセチル尿素(金剛化学製：商品名 アリプロナール「コンゴー」) 180mg

20

酸化マグネシウム(富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム) 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1505.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【 0 2 9 3 】

[実施例 5 2]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

30

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) 204.3mg

アリルイソプロピルアセチル尿素(金剛化学製：商品名 アリプロナール「コンゴー」) 180mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2) 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1505.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

40

【 0 2 9 4 】

[実施例 5 3]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

アリルイソプロピルアセチル尿素(金剛化学製：商品名 アリプロナール「コンゴー」) 180mg

乾燥水酸化アルミニウムゲル(協和化学工業製：商品名 乾燥水酸化アルミニウムゲル) 200mg

50

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg
 カルメロースカルシウム 243 mg
 結晶セルロース 1505.5 mg
 ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0295】

[実施例54]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3 mg

アリルイソプロピルアセチル尿素(金剛化学製:商品名 アリプロナール「コンゴー」) 180 mg

合成ヒドロタルサイト(富田製薬製:商品名 合成ヒドロタルサイト) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1505.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0296】

[実施例55]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

クレマスチンフマル酸塩(ダイト製:商品名 クレマスチンフマル酸塩) 1.34 mg

リゾチーム塩酸塩(エーザイ製:商品名 塩化リゾチーム) 90 mg

ベラドンナ総アルカロイド 0.3 mg

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) 204.3 mg

ジヒドロコデインリン酸塩(塩野義製薬製:商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」) 24 mg

ノスカピン 48 mg

d1-メチルエフェドリン塩酸塩(アルプス薬品工業製:商品名 日本薬局方 d1-塩酸メチルエフェドリン末) 60 mg

無水カフェイン(静岡カフェイン工業所製:商品名 無水カフェイン) 75 mg

ベンフォチアミン(ビタミンB1誘導体) 24 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(富士化学工業製:商品名 ノイシリンUFL2) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1362.86 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0297】

[実施例56]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

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) 204.3 mg

アンプロキソール塩酸塩(静岡カフェイン工業所製:商品名 塩酸アンプロキソール) 45 mg

ジヒドロコデインリン酸塩(塩野義製薬製:商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」) 24 mg

d 1 - メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d 1 - 塩酸メチルエフェドリン末） 6 0 m g

d 1 - クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸クロルフェニラミン） 7 . 5 m g

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 7 5 m g

チアミン硝化物（ビタミン B 1 硝酸塩） 2 4 m g

リボフラビン（ビタミン B 2 ） 1 2 m g

アスコルビン酸（ビタミン C ） 5 0 0 m g

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン U F L 2 ） 2 0 0 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 7 2 . 9 m g

カルメロースカルシウム 2 4 3 m g

結晶セルロース 9 3 8 m g

ステアリン酸マグネシウム 2 4 . 3 m g

【 0 2 9 8 】

[実施例 5 7]

9 錠（ 1 日量 ）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 と同様の方法により製造した。

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） 2 0 4 . 3 m g

エテンザミド 2 5 2 m g

ブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素 P ） 6 0 0 m g

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 1 5 0 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 7 2 . 9 m g

カルメロースカルシウム 2 4 3 m g

結晶セルロース 8 8 3 . 5 m g

ステアリン酸マグネシウム 2 4 . 3 m g

【 0 2 9 9 】

[実施例 5 8]

9 錠（ 1 日量 ）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 と同様の方法により製造した。

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） 2 0 4 . 3 m g

アリルイソプロピルアセチル尿素（金剛化学製：商品名 アリプロナール「コンゴー」） 1 8 0 m g

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 2 4 0 m g

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 3 0 0 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 7 2 . 9 m g

カルメロースカルシウム 2 4 3 m g

結晶セルロース 1 1 6 5 . 5 m g

ステアリン酸マグネシウム 2 4 . 3 m g

【 0 3 0 0 】

[実施例 5 9]

実施例 1 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6）をガラス瓶（ 3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 0 1 】

[実施例 6 0]

実施例 2 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6）をガラス瓶（ 3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

10

20

30

40

50

【 0 3 0 2 】

[実施例 6 1]

実施例 3 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 0 3 】

[実施例 6 2]

実施例 4 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 0 4 】

[実施例 6 3]

実施例 5 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 0 5 】

[実施例 6 4]

実施例 6 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 0 6 】

[実施例 6 5]

実施例 7 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 0 7 】

[実施例 6 6]

実施例 8 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 0 8 】

[実施例 6 7]

実施例 9 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 0 9 】

[実施例 6 8]

実施例 1 0 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 1 0 】

[実施例 6 9]

実施例 1 1 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 1 1 】

[実施例 7 0]

実施例 1 2 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 1 2 】

[実施例 7 1]

実施例 1 3 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 1 3 】

[実施例 7 2]

実施例 1 4 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 1 4 】

[実施例 7 3]

10

20

30

40

50

実施例 15 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0315】

[実施例 74]

実施例 16 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0316】

[実施例 75]

実施例 17 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

10

【0317】

[実施例 76]

実施例 18 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0318】

[実施例 77]

実施例 19 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0319】

[実施例 78]

20

実施例 20 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0320】

[実施例 79]

実施例 21 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0321】

[実施例 80]

実施例 22 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

30

【0322】

[実施例 81]

実施例 23 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0323】

[実施例 82]

実施例 24 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0324】

[実施例 83]

40

実施例 25 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0325】

[実施例 84]

実施例 26 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0326】

[実施例 85]

実施例 27 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

50

【 0 3 2 7 】

[実施例 8 6]

実施例 2 8 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 2 8 】

[実施例 8 7]

実施例 2 9 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 2 9 】

[実施例 8 8]

実施例 3 0 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

10

【 0 3 3 0 】

[実施例 8 9]

実施例 3 1 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 3 1 】

[実施例 9 0]

実施例 3 2 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

20

【 0 3 3 2 】

[実施例 9 1]

実施例 3 3 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 3 3 】

[実施例 9 2]

実施例 3 4 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 3 4 】

[実施例 9 3]

実施例 3 5 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

30

【 0 3 3 5 】

[実施例 9 4]

実施例 3 6 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 3 6 】

[実施例 9 5]

実施例 3 7 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

40

【 0 3 3 7 】

[実施例 9 6]

実施例 3 8 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 3 8 】

[実施例 9 7]

実施例 3 9 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 3 9 】

[実施例 9 8]

50

実施例 40 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS
- W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0340】

[実施例 99]

実施例 41 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS
- W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0341】

[実施例 100]

実施例 42 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS
- W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

10

【0342】

[実施例 101]

実施例 43 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS
- W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0343】

[実施例 102]

実施例 44 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS
- W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0344】

[実施例 103]

実施例 45 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS
- W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

20

【0345】

[実施例 104]

実施例 46 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS
- W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0346】

[実施例 105]

実施例 47 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS
- W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

30

【0347】

[実施例 106]

実施例 48 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS
- W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0348】

[実施例 107]

実施例 49 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS
- W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0349】

[実施例 108]

実施例 50 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS
- W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

40

【0350】

[実施例 109]

実施例 51 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS
- W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【0351】

[実施例 110]

実施例 52 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS
- W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

50

【 0 3 5 2 】

[実施例 1 1 1]

実施例 5 3 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 5 3 】

[実施例 1 1 2]

実施例 5 4 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 5 4 】

[実施例 1 1 3]

実施例 5 5 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 5 5 】

[実施例 1 1 4]

実施例 5 6 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 5 6 】

[実施例 1 1 5]

実施例 5 7 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 5 7 】

[実施例 1 1 6]

実施例 5 8 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

【 0 3 5 8 】

[実施例 1 1 7] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩とが実質的に接しない製剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物 6 8 . 1 g (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)、2 9 . 2 g のマクロゴール 6 0 0 0 (日本油脂製：商品名 マクロゴール 6 0 0 0 P) 及びトウモロコシデンプン 2 4 . 3 g (日澱化学製：商品名 トウモロコシデンプン S T - C) を 6 5 湯浴上のガラスビーカー中にて攪拌し、次いで冷却した後、1 8 号篩で篩過して、造粒物を得た。得られた造粒物にジヒドロコデインリン酸塩 8 g (塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」)、カルメロースカルシウム 8 1 g (五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5)、乳糖水和物 5 2 4 . 6 g (D M V 製：商品名 乳糖 2 0 0 M)、水酸化マグネシウム 6 6 . 7 g (協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ) 及びステアリン酸マグネシウム 8 . 1 g (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)) を混合した後、直径 8 . 5 m m の杵を取り付けた打錠機 (畑鉄工所製：H T - A P 1 8 S S 型) を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

【 0 3 5 9 】

[実施例 1 1 8] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩とが実質的に接しない製剤

9 錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例 1 1 7 と同様の方法により製造した。

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) 2 0 4 . 3 m g

ジヒドロコデインリン酸塩 (塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」) 2 4 m g

マクロゴール 6 0 0 0 8 7 . 6 m g

トウモロコシデンプン 7 2 . 9 m g

10

20

30

40

50

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1573.9 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2）
200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0360】

〔実施例119〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24 mg

硬化油（川研ファインケミカル製：商品名 K-3ワックス-200） 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1573.9 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0361】

〔実施例120〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24 mg

マクロゴール6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1573.9 mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0362】

〔実施例121〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24 mg

硬化油 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1573.9 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0363】

[実施例122] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24 mg

マクロゴール6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1573.9 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0364】

[実施例123] ロキソプロフェンナトリウム水和物とd-クロルフェニラミンマレイン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン） 3.5 mg

マクロゴール6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1594.4 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0365】

[実施例124] ロキソプロフェンナトリウム水和物とd-クロルフェニラミンマレイン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン） 3.5 mg

硬化油 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1594.4 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0366】

[実施例125] ロキソプロフェンナトリウム水和物とクレマスチンフマル酸塩とが実質的に接しない製剤

10

20

30

40

50

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

クレマスチンフマル酸塩(ダイト製:商品名 クレマスチンフマル酸塩) 1.34mg

硬化油 87.6mg

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 1596.6mg

無水リン酸水素カルシウム(協和化学工業製:商品名 無水リン酸水素カルシウム GS - H) 200mg 10

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0367】

[実施例126]ロキソプロフェンナトリウム水和物とカルビノキサミンマレイン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

カルビノキサミンマレイン酸塩(金剛化学製:商品名 マレイン酸カルビノキサミン) 7.5mg 20

マクロゴール6000 87.6mg

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 1590.4mg

無水リン酸水素カルシウム(協和化学工業製:商品名 無水リン酸水素カルシウム GS - H) 200mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0368】

[実施例127]ロキソプロフェンナトリウム水和物とカルビノキサミンマレイン酸塩とが実質的に接しない製剤 30

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

カルビノキサミンマレイン酸塩(金剛化学製:商品名 マレイン酸カルビノキサミン) 7.5mg

硬化油 87.6mg

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg 40

乳糖水和物 1590.4mg

沈降炭酸カルシウム(三共精粉製:商品名 沈降炭酸CA) 200mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0369】

[実施例128]ロキソプロフェンナトリウム水和物とカルビノキサミンマレイン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg 50

カルビノキサミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン）
7.5 mg

マクロゴール 6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1590.4 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0370】

[実施例 129] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジフェニルピラリン塩酸塩とが実質的に接しない製剤 10

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 117と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

ジフェニルピラリン塩酸塩（金剛化学製：商品名 塩酸ジフェニルピラリン） 4 mg

マクロゴール 6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1593.9 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0371】

[実施例 130] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジフェニルピラリン塩酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 117と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

ジフェニルピラリン塩酸塩（金剛化学製：商品名 塩酸ジフェニルピラリン） 4 mg

硬化油 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1593.9 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン UFL2） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0372】

[実施例 131] ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシシン塩酸塩とが実質的に接しない製剤 40

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 117と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

ブロムヘキシシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシシン塩酸塩） 12 mg

マクロゴール 6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1585.9 mg

50

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS - H） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0373】

[実施例132] ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシシン塩酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

ブロムヘキシシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシシン塩酸塩） 12 mg

硬化油 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1585.9 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0374】

[実施例133] ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシシン塩酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

ブロムヘキシシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシシン塩酸塩） 12 mg

硬化油 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1585.9 mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0375】

[実施例134] ロキソプロフェンナトリウム水和物とアンブロキソール塩酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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） 204.3 mg

アンブロキソール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アンブロキソール） 45 mg

マクロゴール6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1552.9 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

【0376】

[実施例135] ロキソプロフェンナトリウム水和物とアンブロキソール塩酸塩とが実質的に接しない製剤

10

20

30

40

50

的に接しない製剤

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

アンプロキシール塩酸塩(静岡カフェイン工業所製:商品名 塩酸アンプロキシール) 45mg

硬化油 87.6mg

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 1552.9mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(富士化学工業製:商品名 ノイシリンUFL2) 200mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0377】

[実施例136]ロキソプロフェンナトリウム水和物とアンプロキシール塩酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

アンプロキシール塩酸塩(静岡カフェイン工業所製:商品名 塩酸アンプロキシール) 45mg

マクロゴール6000 87.6mg

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 1552.9mg

沈降炭酸カルシウム(三共精粉製:商品名 沈降炭酸CA) 200mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0378】

[実施例137]ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアヤコールスルホン酸カリウムとが実質的に接しない製剤

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

グアヤコールスルホン酸カリウム(米沢浜理薬品工業製:商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム) 250mg

マクロゴール6000 87.6mg

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 1347.9mg

水酸化マグネシウム(協和化学工業製:商品名 キョーワスイマグ) 200mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0379】

[実施例138]ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアヤコールスルホン酸カリウムとが実質的に接しない製剤

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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

10

20

30

40

50

フェンナトリウム水和物) 204.3mg
 グアヤコールスルホン酸カリウム(米沢浜理薬品工業製:商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム) 250mg
 硬化油 87.6mg
 トウモロコシデンプン 72.9mg
 カルメロースカルシウム 243mg
 乳糖水和物 1347.9mg
 ケイ酸アルミン酸マグネシウム(富田製薬製:商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム) 200mg
 ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

10

【0380】

[実施例139]ロキソプロフェンナトリウム水和物と安息香酸ナトリウムカフェインとが実質的に接しない製剤

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

安息香酸ナトリウムカフェイン(静岡カフェイン製:商品名 安息香酸ナトリウムカフェイン) 300mg

マクロゴール6000 87.6mg

20

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 1297.9mg

無水リン酸水素カルシウム(協和化学工業製:商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H) 200mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【0381】

[実施例140]ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムワレリル尿素とが実質的に接しない製剤

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

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) 204.3mg

ブロムワレリル尿素(八代製薬製:商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素P) 600mg

硬化油 87.6mg

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 997.9mg

酸化マグネシウム(富田製薬製:商品名 重質酸化マグネシウム) 200mg

40

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

【産業上の利用可能性】

【0382】

本発明によれば、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分との相互作用を抑制できる。従って、保存安定性が優れた、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分を含む医薬組成物を提供することができる。

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 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	
A 6 1 K 31/17 (2006.01)	A 6 1 K 31/17	
A 6 1 K 38/46 (2006.01)	A 6 1 K 37/54	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/402 (2006.01)	A 6 1 K 31/402	
A 6 1 K 31/4465 (2006.01)	A 6 1 K 31/4465	
A 6 1 K 31/136 (2006.01)	A 6 1 K 31/136	
A 6 1 K 31/085 (2006.01)	A 6 1 K 31/085	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 3
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 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	

- (31)優先権主張番号 特願2010-124653(P2010-124653)
 (32)優先日 平成22年5月31日(2010.5.31)
 (33)優先権主張国 日本国(JP)
 (31)優先権主張番号 特願2010-149207(P2010-149207)
 (32)優先日 平成22年6月30日(2010.6.30)
 (33)優先権主張国 日本国(JP)
 (31)優先権主張番号 特願2010-149235(P2010-149235)
 (32)優先日 平成22年6月30日(2010.6.30)
 (33)優先権主張国 日本国(JP)
 (31)優先権主張番号 特願2010-149286(P2010-149286)
 (32)優先日 平成22年6月30日(2010.6.30)
 (33)優先権主張国 日本国(JP)
 (31)優先権主張番号 特願2010-149303(P2010-149303)
 (32)優先日 平成22年6月30日(2010.6.30)
 (33)優先権主張国 日本国(JP)
 (31)優先権主張番号 特願2010-171741(P2010-171741)
 (32)優先日 平成22年7月30日(2010.7.30)
 (33)優先権主張国 日本国(JP)
 (31)優先権主張番号 特願2010-242977(P2010-242977)
 (32)優先日 平成22年10月29日(2010.10.29)
 (33)優先権主張国 日本国(JP)

- (72)発明者 薄井 俊樹
 静岡県富士市大野新田 3 3 2 - 1 興和株式会社富士研究所内
 (72)発明者 春原 政明
 静岡県富士市大野新田 3 3 2 - 1 興和株式会社富士研究所内
 (72)発明者 高宮 雅哉
 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 4 番 1 4 号 興和株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA30 AA31 AA36 AA54 BB01 CC03 CC04 CC15 CC50 DD25Z
 DD26Z DD27Z DD29Z DD30Z DD41C DD67 EE31 EE32 EE38 FF36
 FF61 FF66

4C084	AA02	AA03	BA44	DC22	MA02	MA05	MA35	MA37	MA41	MA43
	MA52	NA03	NA05	ZB111	ZB112	ZC132	ZC801	ZC802		
4C086	AA01	AA02	BC07	BC17	BC21	BC27	CB07	CB23	MA03	MA04
	MA05	MA08	MA09	MA10	MA34	MA35	MA37	MA41	MA43	MA52
	NA03	NA05	ZB11	ZC13	ZC80					
4C206	AA01	AA02	CA27	DA23	FA09	FA10	FA31	HA28	KA12	MA03
	MA05	MA12	MA17	MA55	MA57	MA61	MA63	MA72	NA03	NA05
	ZB11	ZC13	ZC80							