

(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2016-3230

(P2016-3230A)

(43) 公開日 平成28年1月12日(2016.1.12)

(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 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	4 C 0 8 6
A 6 1 K 38/48 (2006.01)	A 6 1 K 37/54	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/51 (2006.01)	A 6 1 K 31/51	

審査請求 未請求 請求項の数 4 書面 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-136267 (P2014-136267)  
 (22) 出願日 平成26年6月13日 (2014.6.13)

(71) 出願人 596178408  
 滋賀県製薬株式会社  
 滋賀県甲賀市甲賀町滝879番地  
 (72) 発明者 石田 克史  
 滋賀県甲賀市甲賀町滝879 滋賀県製薬  
 株式会社内  
 (72) 発明者 福永 恵子  
 滋賀県甲賀市甲賀町滝879 滋賀県製薬  
 株式会社内  
 (72) 発明者 黒岩 覚  
 滋賀県甲賀市甲賀町滝879 滋賀県製薬  
 株式会社内  
 Fターム(参考) 4C076 AA53 BB01 CC04 CC22 CC32  
 DD27A DD41C EE32A EE38Q FF04  
 FF36 FF63  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定なカプセル剤

(57) 【要約】

【課題】本発明の目的は、イブuproフェン、リゾチーム塩酸塩及びビタミンB1類を配合したカプセル剤において、リゾチーム塩酸塩及びビタミンB1類の安定性が改善されたカプセル剤を提供することである。

【解決手段】イブuproフェン、リゾチーム塩酸塩及びビタミンB1類を配合したカプセル剤に、賦形剤としてデンプン類を配合してカプセル剤を調製する。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

イブプロフェン、リゾチーム塩酸塩、ビタミン B 1 類及び賦形剤としてデンプン類を配合するカプセル剤。

**【請求項 2】**

ビタミン B 1 類が、チアミン、チアミンジスルフィド、ベンフォチアミン、フルスルチアミン、ビスベンチアミン、ジセチアミン、チアミンエチルジスルフィド、チアミンプロピルジスルフィド及びこれらの生理学的に許容される塩から選ばれる 1 種以上である請求項 1 に記載のカプセル剤。

**【請求項 3】**

デンプン類がトウモロコシデンプン、パレイショデンプン、コメデンプン及びコムギデンプンから選ばれる 1 種以上である請求項 1 又は 2 に記載のカプセル剤。

**【請求項 4】**

総合感冒薬である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のカプセル剤。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、イブプロフェン、リゾチーム塩酸塩及びビタミン B 1 類を配合したカプセル剤の安定性改善に関するものである。

**【背景技術】****【0002】**

現在、総合感冒薬は発熱や鼻水、せき等を緩和する薬効成分を複数配合した一般用医薬品として広く使用されている。総合感冒薬に限らず、一般用医薬品を製造する際の配合ルールは一般用医薬品製造（輸入）承認基準（以下、承認基準と略す）で規定されているが、近年では、医療用医薬品だけでなく一般用医薬品としても使用が許可された成分（スイッチ成分）や承認基準外の成分の配合を特長とする商品が続々と発売され、消費者の支持を得ている。このため、より高い効果を期待して、スイッチ成分や承認基準外の成分を単独又は複数配合した商品が求められている。

**【0003】**

カプセル剤は医薬品の剤型の 1 つであり、特に硬カプセル剤は、粉末又は粒状に成形した医薬品をカプセルに充填したシンプルな製剤である。硬カプセル剤は、散剤や細粒剤の服用性が改善され、味や匂いのマスキングも可能であり、コーティングを施した錠剤と比べて製造コストは同等もしくはそれ以下となる。このため、低価格で高品質の商品を開発する上でカプセル剤は有用な剤型となるが、カプセル自体が多く水分を保持しており、水に不安定な成分は製剤化に困難を伴う。

**【0004】**

イブプロフェンは、1985年にスイッチ成分として承認されて以降、解熱鎮痛薬だけでなく総合感冒薬にも配合されるようになり、現在では一般用医薬品の主要な解熱鎮痛成分として認知されている。一方でイブプロフェンは、苦味と粘膜刺激性があり、さらには特定の成分（特に抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬、消化薬など）との配合で製剤化が困難になる場合が多数あることも知られている。

**【0005】**

総合感冒薬に配合可能なリゾチーム塩酸塩及びビタミン B 1 類においてもイブプロフェンとの配合で製剤化が困難となる。特許文献 1 では、イブプロフェンをリゾチーム塩酸塩と配合した場合にリゾチーム塩酸塩の含量低下を生じ、アセトアミノフェンを製剤中に配合することでこの問題を解決している。さらに、特許文献 2 では、イブプロフェンをチアミン硝化物と配合した場合にチアミン硝化物の含量低下を生じ、トレハロースを製剤中に配合することでこの問題を解決している。

**【0006】**

しかし、特許文献 1 及び特許文献 2 は、イブプロフェンにリゾチーム塩酸塩又はビタミ

10

20

30

40

50

ンB1類のどちらか一方と配合した製剤に限られており、イブプロフェンにリゾチーム塩酸塩とビタミンB1類を同時配合した製剤、特に硬カプセル剤については言及されていない。さらに、承認基準外成分のリゾチーム塩酸塩は、水に不安定な成分の1つであり、剤型をカプセル剤にする際は製剤的工夫が必要不可欠となる。このため、特別な製造機械や製造工程を必要とせず、より簡便にリゾチーム塩酸塩とビタミンB1類の安定性を改善したイブプロフェン配合のカプセル剤が待ち望まれていた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特許第4983750号

【特許文献2】特許第4864369号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

従って本発明の目的は、イブプロフェン、リゾチーム塩酸塩及びビタミンB1類を配合したカプセル剤において、リゾチーム塩酸塩とビタミンB1類の安定性が改善されたカプセル剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記の目的で鋭意検討を行った結果、イブプロフェン、リゾチーム塩酸塩及びビタミンB1類を配合したカプセル剤に、賦形剤としてデンプンを配合した結果、リゾチーム塩酸塩及びビタミンB1類の安定性が改善されるだけでなく、変色が軽度な優れた安定性を有するカプセル剤が得られることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【発明の効果】

【0010】

本発明により、イブプロフェン、リゾチーム塩酸塩及びビタミンB1類を同一カプセル剤中に配合可能となる。色の変化にも優れた安定性を兼ね備えており、特にイブプロフェン、リゾチーム塩酸塩及びビタミンB1類を配合した総合感冒薬に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明に使用するイブプロフェン及びリゾチーム塩酸塩は、第十六改正日本薬局方に準じるものであればよい。

【0012】

本発明のビタミンB1類とは、チアミン、チアミンジスルフィド、ベンフォチアミン、フルスルチアミン、ビスベンチアミン、ジセチアミン、チアミンエチルジスルフィド、チアミンプロピルジスルフィド及びこれらの生理学的に許容される塩等が例示される。

【0013】

本発明に使用するデンプン類は、その起源については特に制限されず、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、コメデンプン及びコムギデンプン等が例示される。これらのデンプン類は、1種類を単独で使用してもよく、2種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。デンプン類の配合量は特に制限されないが、イブプロフェン1重量部に対してデンプン類を1.5重量部以上配合することが望ましい。

【0014】

かくして得られる本発明カプセル剤は、必要に応じて公知の薬効成分、例えば解熱鎮痛成分（エテンザミドなど）、鎮咳成分（リン酸ジヒドロコデイン、臭化水素酸デキストロメトルファン、ヒベンズ酸チペピジンなど）、去痰成分（グアヤコールスルホン酸カリウムなど）、ビタミン類（ビタミンB2、ビタミンCなど）、胃粘膜保護成分（乾燥水酸化アルミニウムゲル、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなど）を加えることができる。また、必要に応じて公知の添加剤、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、流動化剤等も加えることができる。

10

20

30

40

50

## 【実施例】

## 【0015】

以下、実施例と比較例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 【実施例1】

## 【0016】

イブプロフェン75g、ブロムヘキシン塩酸塩2g、クレマスチンフマル酸塩0.22g、d1-メチルエフェドリン塩酸塩10g、無水カフェイン12.5g、カンゾウ乾燥エキス31.25g、チアミン硝酸化物4g、リボフラビン2g、トウモロコシデンブン109.45g、軽質無水ケイ酸20gを万能混合攪拌機5DM（（株）品川工業所製）に投入して混合し、適量の精製水にヒドロキシプロピルセルロース5.12gをあらかじめ溶解させた結合液を加えて造粒した。その造粒物を棚型乾燥機（ヤマト科学（株）製）で乾燥させ、目開き0.8mmのスクリーンを装着したフラッシュミルFL-200（不二パウダル（株）製）で整粒し、顆粒を得た。製造した顆粒にバレイショデンブン105.46g、リゾチーム塩酸塩15g、ステアリン酸マグネシウム4g、ケイ酸カルシウム4gを加えてポリ袋中で混合し、カプセル充填用顆粒とした。このカプセル充填用顆粒を簡易カプセル充填機（カプセル・ジャパン（株）製）を用いて、表に記載の組成を有する1カプセル400mgのカプセル剤を製造した。

10

## 【0017】

## （比較例1）

イブプロフェン75g、ブロムヘキシン塩酸塩2g、クレマスチンフマル酸塩0.22g、d1-メチルエフェドリン塩酸塩10g、無水カフェイン12.5g、カンゾウ乾燥エキス31.25g、チアミン硝酸化物4g、リボフラビン2g、乳糖水和物109.45g、軽質無水ケイ酸20gを万能混合攪拌機5DMに投入して混合し、適量の精製水にヒドロキシプロピルセルロース5.12gをあらかじめ溶解させた結合液を加えて造粒した。その造粒物を棚型乾燥機で乾燥させ、目開き0.8mmのスクリーンを装着したフラッシュミルFL-200で整粒し、顆粒を得た。製造した顆粒にバレイショデンブン105.46g、リゾチーム塩酸塩15g、ステアリン酸マグネシウム4g、ケイ酸カルシウム4gを加えてポリ袋中で混合し、カプセル充填用顆粒とした。このカプセル充填用顆粒を簡易カプセル充填機を用いて、表に記載の組成を有する1カプセル400mgのカプセル剤を製造した。

20

30

## 【0018】

## （比較例2）

イブプロフェン75g、ブロムヘキシン塩酸塩2g、クレマスチンフマル酸塩0.22g、d1-メチルエフェドリン塩酸塩10g、無水カフェイン12.5g、カンゾウ乾燥エキス31.25g、チアミン硝酸化物4g、リボフラビン2g、沈降炭酸カルシウム175.39g、軽質無水ケイ酸16.67gを万能混合攪拌機5DMに投入して混合し、適量の精製水にヒドロキシプロピルセルロース5.12gをあらかじめ溶解させた結合液を加えて造粒した。その造粒物を棚型乾燥機で乾燥させ、目開き0.8mmのスクリーンを装着したフラッシュミルFL-200で整粒し、顆粒を得た。製造した顆粒にバレイショデンブン42.85g、リゾチーム塩酸塩15g、ステアリン酸マグネシウム4g、ケイ酸カルシウム4gを加えてポリ袋中で混合し、カプセル充填用顆粒とした。このカプセル充填用顆粒を簡易カプセル充填機を用いて、表に記載の組成を有する1カプセル400mgのカプセル剤を製造した。

40

## 【実施例2】

## 【0019】

イブプロフェン843.75g、ブロムヘキシン塩酸塩22.50g、クレマスチンフマル酸塩2.51g、d1-メチルエフェドリン塩酸塩112.5g、無水カフェイン140.63g、カンゾウ乾燥エキス351.56g、チアミン硝酸化物45g、リボフラビン22.5g、トウモロコシデンブン1231.33g、軽質無水ケイ酸225gをハイ

50

スピードミキサーFS-10型（深江パウテック（株）製）に投入して混合し、適量の精製水にヒドロキシプロピルセルロース57.56gをあらかじめ溶解させた結合液を加えて造粒した。その造粒物を流動層造粒乾燥機FLO-5（フロイント産業（株）製）で乾燥させ、目開き0.8mmのスクリーンを装着したフラッシュミルFL-200で整粒し、顆粒を得た。製造した顆粒にバレイショデンブン1186.41g、リゾチーム塩酸塩168.75g、ステアリン酸マグネシウム45g、ケイ酸カルシウム45gを加えてポリ袋中で混合し、カプセル充填用顆粒とした。このカプセル充填用顆粒を簡易カプセル充填機を用いて、表に記載の組成を有する1カプセル400mgのカプセル剤を製造した。

【0020】

（試験例）

10

1. 安定性試験：カプセル内容物の変色

実施例1及び2、比較例1及び2のカプセル剤をそれぞれガラス瓶に入れ、冷蔵庫（5）及び苛酷条件（50）にて2週間保存した。保存終了後、冷蔵庫保存品に対するカプセル内容物の変色を評価した。カプセル内容物に対する目視での評価は、下記の4段階の基準を用いた。さらに、カプセル内容物の変色の度合いは分光式色差計SE-2000（日本電色産業（株）製）にて $L^*$ 、 $a^*$ 、 $b^*$ の値を測定し、 $E^*$ （ $L^*$ 、 $a^*$ 、 $b^*$ 表色系での座標間距離で定義される値）を算出して評価した。なお、 $E^*$ は数値が大きくなるほど変色の度合いが大きいことを意味する。結果を表に示す。

-：冷蔵庫保存品に対して、変色を認めない

±：冷蔵庫保存品に対して、わずかな変色を認める

＋：冷蔵庫保存品に対して、変色が認められる

＋＋：冷蔵庫保存品に対して、著しく変色を認める

20

【0021】

2. 安定性試験：リゾチーム塩酸塩の含量変化

実施例1及び2、比較例1及び2のカプセル剤をそれぞれガラス瓶に入れ、冷蔵庫（5）及び苛酷条件（50）にて2週間保存した。保存終了後、冷蔵庫保存品及び苛酷条件保存品のリゾチーム塩酸塩含量を測定し、残存率を計算した。結果を表に示す。

【0022】

3. 安定性試験：チアミン硝化物の含量変化

実施例1及び2、比較例1及び2のカプセル剤をそれぞれガラス瓶に入れ、冷蔵庫（5）及び苛酷条件（50）にて2週間保存した。保存終了後、冷蔵庫保存品及び苛酷条件保存品のチアミン硝化物含量を測定し、残存率を計算した。結果を表に示す。

30

【0023】

【表】

		含有量 (6カプセル中) (mg)				
		実施例 1	比較例 1	比較例 2	実施例 2	
処方	イブプロフェン	450	450	450	450	
	ブロムヘキシン塩酸塩	12	12	12	12	
	リゾチーム塩酸塩	90	90	90	90	
	クレマスチンフマル酸塩 (クレマスチンとして)	1.34 (1)	1.34 (1)	1.34 (1)	1.34 (1)	
	dl-メチルエフェドリン塩酸塩	60	60	60	60	
	無水カフェイン	75	75	75	75	
	カンゾウ乾燥エキス (カンゾウとして)	187.5 (937.5)	187.5 (937.5)	187.5 (937.5)	187.5 (937.5)	
	チアミン硝酸物	24	24	24	24	
	リボフラビン	12	12	12	12	
	バレイショデンブ	632.75	632.75	257.1	632.75	
	トウモロコシデンブ	656.71	-	-	656.71	
	乳糖水和物	-	656.71	-	-	
	沈降炭酸カルシウム	-	-	1052.36	-	
	ヒドロキシプロピルセルロース	30.7	30.7	30.7	30.7	
	軽質無水ケイ酸	120	120	100	120	
	ケイ酸カルシウム	24	24	24	24	
	ステアリン酸マグネシウム	24	24	24	24	
	合計	2400	2400	2400	2400	
製造	スケール		400g	400g	400g	4500g
	使用 機械	混合・造粒	万能混合 攪拌機	万能混合 攪拌機	万能混合 攪拌機	ハイス ピードミ キサー
		乾燥	棚型 乾燥機	棚型 乾燥機	棚型 乾燥機	流動層造 粒乾燥機
		整粒	フラッ シュミル	フラッ シュミル	フラッ シュミル	フラッ シュミル
		カプセル充填	簡易カプセル 充填機	簡易カプセル 充填機	簡易カプセル 充填機	簡易カプセル 充填機
安定性試験	【カプセル内容物の変色】	目視 $\Delta E^*$	-	-	±	-
	【リゾチーム塩酸塩の残存率】 (%)		96.2	93.9	87.0	99.6
	【チアミン硝酸物の残存率】 (%)		90.5	84.3	79.6	98.9

10

20

30

40

## 【0024】

比較例1はチアミン硝酸物の含量低下、比較例2はリゾチーム塩酸塩及びチアミン硝酸物の含量低下に加えてカプセル内容物の変色が生じた。一方で、本発明のカプセル剤である実施例1は、リゾチーム塩酸塩及びチアミン硝酸物の含量低下が改善され、尚且つカプセル内容物の変色が軽度であった。さらに、実施例1よりも大きな製造スケールで、造粒及び乾燥時の使用機械も異なる実施例2においても、実施例1と同等の安定性であった。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0025】

本発明のカプセル剤は、簡易な製造設備と製造工程により提供され、製造コストを抑えることができる。さらに本発明のカプセル剤は、一般的に使用される添加剤だけで実施可能であり、必要に応じて薬理活性成分をさらに配合することも可能である。

---

 フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P	29/00	
<b>A 6 1 P 31/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P	31/04	
<b>A 6 1 P 3/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P	3/02	1 0 5
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P	43/00	1 2 1

Fターム(参考)	4C084	AA01	BA01	BA22	BA26	DC22	MA02	MA37	NA03	ZB352	ZC751
	4C086	AA10	BC83	GA07	GA10	MA03	MA05	MA09	MA37	NA03	ZC25
			ZC75								
	4C206	AA10	DA24	MA03	MA05	MA12	NA03	ZA07	ZA08	ZB11	ZC75