

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5525323号
(P5525323)

(45) 発行日 平成26年6月18日 (2014. 6. 18)

(24) 登録日 平成26年4月18日 (2014. 4. 18)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/485 (2006. 01) A 6 1 K 31/485
A 6 1 K 31/192 (2006. 01) A 6 1 K 31/192
A 6 1 P 29/00 (2006. 01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 25/04 (2006. 01) A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 11/14 (2006. 01) A 6 1 P 11/14

請求項の数 13 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-103086 (P2010-103086)	(73) 特許権者	000163006 興和株式会社
(22) 出願日	平成22年4月28日 (2010. 4. 28)		愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
(65) 公開番号	特開2011-116733 (P2011-116733A)	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(43) 公開日	平成23年6月16日 (2011. 6. 16)		
審査請求日	平成25年3月4日 (2013. 3. 4)	(74) 代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸
(31) 優先権主張番号	特願2009-109338 (P2009-109338)	(74) 代理人	100077562 弁理士 高野 登志雄
(32) 優先日	平成21年4月28日 (2009. 4. 28)	(74) 代理人	100096736 弁理士 中嶋 俊夫
(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2009-250654 (P2009-250654)	(74) 代理人	100111028 弁理士 山本 博人
(32) 優先日	平成21年10月30日 (2009. 10. 30)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ロキソプロフェン含有医薬製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ロキソプロフェン又はその塩、コデイン類及び乾燥剤を容器中に含む医薬製剤。

【請求項 2】

ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類を含有する固形製剤と乾燥剤とを容器中に含む医薬製剤。

【請求項 3】

容器が瓶である請求項 1 又は 2 記載の医薬製剤。

【請求項 4】

スティック包装、P T P 包装又は S P 包装された、ロキソプロフェン又はその塩及びコデイン類を含有する固形製剤と、ピロー包装又はスティック包装された乾燥剤とを含む請求項 2 又は 3 記載の医薬製剤。

【請求項 5】

乾燥剤が、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）、塩化マグネシウム及び酸化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 ～ 4 いずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 6】

ロキソプロフェン又はその塩が、ロキソプロフェンナトリウム水和物である請求項 1 ～ 5 いずれか 1 項記載の医薬製剤。

10

20

【請求項 7】

ロキソプロフェンナトリウム水和物を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で、10～300mgを1日量として含有する請求項6記載の医薬製剤。

【請求項 8】

コデイン類が、コデインリン酸塩水和物又はジヒドロコデインリン酸塩である請求項1～7いずれか1項記載の医薬製剤。

【請求項 9】

コデインリン酸塩水和物を、4～60mgを1日量として含有する請求項8記載の医薬製剤。

【請求項 10】

ジヒドロコデインリン酸塩を、2～30mgを1日量として含有する請求項8記載の医薬製剤。

【請求項 11】

ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類を、乾燥剤存在下で保存する工程を含むことを特徴とする、相互作用が抑制されたロキソプロフェン又はその塩及びコデイン類を含有する固形製剤の製造方法。

【請求項 12】

前記保存が、容器中での保存であることを特徴とする請求項11記載の製造方法。

【請求項 13】

ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類を含有する固形製剤を乾燥剤存在下で保存する工程を含むことを特徴とする、ロキソプロフェン又はその塩及びコデイン類を含有する固形製剤と乾燥剤とを容器中に含む医薬製剤の製造方法。

【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及びコデイン類を含む医薬製剤に関する。

【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いる（非特許文献1）。

【0003】

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いる。当該組み合わせにより得られる作用としては、例えば、エテンザミドやアセトアミノフェンと組み合わせることによる消炎・鎮痛・解熱効果の増強作用（特許文献1）、カルピノキサミンマレイン酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、メキタジンやエピナスチン塩酸塩と組み合わせることによる鼻閉症状の改善作用（特許文献2）、アゼラスチン塩酸塩やメキタジンと組み合わせることによる杯細胞過形成抑制作用（特許文献3）などが挙げられる。

また、ロキソプロフェンをブロムヘキシン塩酸塩やアンブロキソール塩酸塩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（特許文献4）及び杯細胞過形成抑制作用（特許文献5）並びにロキソプロフェンをブロムヘキシン塩酸塩と組み合わせることによる消炎・鎮痛・解熱効果の増強作用（特許文献6）等が知られている。

【0004】

また、ロキソプロフェンが、クロルフェニラミンマレイン酸塩やクレマスチンフマル酸塩の抗ヒスタミン作用を増強すること（特許文献6）も知られている。当該特許文献においては、ロキソプロフェンと様々な薬物との組み合わせが検討されており、またロキソプロフェンと様々な薬物を組み合わせた製剤例が記載されている。

【0005】

一方、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、鎮咳成分として、総合感冒薬や鎮咳去痰薬に用いられている薬物である（非特許文献2ほか）。

【0006】

しかしながら、製剤中において、ロキソプロフェン又はその塩とコデイン類とが相互作用するか否かは、知られていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特開平11-139971号公報

10

【特許文献2】特開2001-199882号公報

【特許文献3】特開2008-169193号公報

【特許文献4】特開2001-172175号公報

【特許文献5】特開2008-13542号公報

【特許文献6】特開2000-143505号公報

【非特許文献】

【0008】

【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289頁

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明者らは、まず、ロキソプロフェン又はその塩とコデイン類とを含有する固形製剤を開発するため、それら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コデイン類とを混合又は製剤化して保存すると、意外にも、これらの化合物の間に相互作用が生じ、この相互作用により、固化、変色等を生じ、安定性に問題が生じることを見出した。

従って、本発明の課題は、ロキソプロフェン又はその塩とコデイン類を含有する安定な固形製剤の提供である。

30

【課題を解決するための手段】

【0010】

そこで、本発明者らは、この問題を解決すべく検討したところ、ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類を、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の乾燥剤存在下で保存することにより、当該相互作用を抑制することができることを見出した。

【0011】

40

すなわち、本発明は、ロキソプロフェン又はその塩、コデイン類及び乾燥剤を容器中に含む医薬製剤を提供するものである。

また、本発明は、ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類を、乾燥剤存在下で保存する工程を含むことを特徴とする、相互作用が抑制されたロキソプロフェン又はその塩とコデイン類を含有する固形製剤の製造方法を提供するものである。

また、本発明は、ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類を含有する固形製剤を乾燥剤存在下で保存する工程を含むことを特徴とする、ロキソプロフェン又はその塩及びコデイン類を含有する固形製剤と乾燥剤とを容器中に含む医薬製剤の製造方法を提供するものである。

【発明の効果】

50

【0012】

本発明によれば、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、及びコデイン類を含む固形製剤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、及びコデイン類を含む、相互作用が抑制された固形製剤を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明の医薬製剤は、ロキソプロフェン又はその塩、コデイン類及び乾燥剤を含む。

本発明の医薬製剤に用いられるロキソプロフェン又はその塩には、ロキソプロフェンのみならず、ロキソプロフェンの薬学上許容される塩、さらには水やアルコール等との溶媒和物が含まれる。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。

【0014】

本発明の医薬製剤におけるロキソプロフェン又はその塩の含有量は、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が、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服用できる量が好ましく、30～240mg服用できる量がより好ましく、30～180mg服用できる量がさらに好ましく、60～180mg服用できる量が特に好ましい。

【0015】

本発明の医薬製剤に用いられるコデイン類とは、コデイン及びジヒドロコデイン並びにこれらの塩からなる群より選ばれる1種又は2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が含まれる。当該群における好適な具体例としては、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、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、市販のものをを用いることができる。

【0016】

本発明の医薬製剤におけるコデイン類の含有量は、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が、1日あたり、2～60mg服用できる量が好ましく、4～48mg服用できる量がより好ましく、6～36mg服用できる量がさらに好ましい。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日当り、4～60mg服用できる量が好ましく、8～48mg服用できる量がより好ましく、12～36mg服用できる量がさらに好ましい。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、2～30mg服用できる量が好ましく、4～24mg服用できる量がより好ましく、6～24mg服用できる量がさらに好ましい。

【0017】

本発明の医薬製剤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、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さらに好ましい。

【0018】

本発明の医薬製剤に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類は、服用の簡便性や薬物服用量の管理等の点で、ロキソプロフェン又はその塩とコデイン類を含む固形製剤であるのが好ましい。

本発明の固形製剤は、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製造、製剤化することができる。固形製剤の剤形としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、

10

20

30

40

50

細粒剤、丸剤、カプセル剤等が挙げられる。

当該固形製剤としては、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コデイン類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。

【0019】

（イ）ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類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。

10

（ロ）ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類をそれぞれ適当な方法で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。

（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錠剤して得た錠剤。

（ホ）ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類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、及びコデイン類を、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コデイン類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、及びコデイン類として、上記（イ）や（ロ）で製した粒状物を用いることができる。

20

（ヘ）ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類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、及びコデイン類として、上記（イ）や（ロ）で製した粒状物を用いることができる。

【0020】

本発明の固形製剤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、上述した1日あたりの服用量に応じて適宜決定すればよいが、固形製剤全質量に対して、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好ましく、2.4～12質量%含有するのが特に好ましい。

30

【0021】

本発明の固形製剤におけるコデイン類の含有量は特に限定されず、固形製剤全質量に対して、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、固形製剤全質量に対して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%含有するのがさらに好ましい。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、固形製剤全質量に対して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。

40

【0022】

本発明の固形製剤の服用経路としては、経口及び経直腸や経膣等の非経口が挙げられ、本発明に係る固形製剤としては、経口投与製剤が好ましい。また、本発明に係る固形製剤は、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。

【0023】

本発明において乾燥剤は、ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類とともに保存

50

した際に、相互作用を抑制ないし改善できるものであれば、特に限定されない。また、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。

【0024】

乾燥剤としては、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）、塩化マグネシウム及び酸化マグネシウムから選択される1種又は2種以上を挙げられ、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選択される1種又は2種以上がより好ましく、相互作用抑制の点で、合成ゼオライトが特に好ましい。

10

【0025】

乾燥剤は種々市販されており、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。

【0026】

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。

20

また、ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類を含有する固形製剤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。

【0027】

本発明の医薬製剤には、医薬成分として、ロキソプロフェン又はその塩とコデイン類以外の薬物、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、催眠鎮静剤、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、カフェイン類及びキサンチン系成分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、上記固形製剤中に含有するのが好ましい。

30

【0028】

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。

【0029】

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、イプロヘプチン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、エメダスチンフマル酸塩、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、クレマスチンフマル酸塩、d1-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、ケトチフェンフマル酸塩、ジフェテロール塩酸塩、ジフェテロールリン酸塩、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、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、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二サリチル酸塩、メキタジン、メトジラジン塩酸塩、メブヒドロリンナバジシル酸塩等が挙げられる。

40

【0030】

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

50

リウム、ジメモルファンリン酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩、デキストロメトルファン・フェノールフタリン塩、チペピジンクエン酸塩、チペピジンヒベンズ酸塩等が挙げられる。

【0031】

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、フェニルプロパノールアミン塩酸塩、フェニレフリン塩酸塩、プソイドエフェドリン塩酸塩、プソイドエフェドリン硫酸塩、メチルエフェドリン、d l-メチルエフェドリン塩酸塩、l-メチルエフェドリン塩酸塩、d l-メチルエフェドリンサッカリン塩、メトキシフェナミン塩酸塩等が挙げられる。

10

【0032】

去痰剤としては、例えば、アンブロキシール塩酸塩、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、グアイフェネシン、グアヤコールスルホン酸カリウム、クレゾールスルホン酸カリウム、ブロムヘキシン塩酸塩、メチルシステイン塩酸塩、l-メントール等が挙げられる。

【0033】

催眠鎮静剤としては、例えば、アリルイソプロピルアセチル尿素、ブロムワレリル尿素等が挙げられる。

ビタミン類としては、例えば、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミン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、パンテノール、パンテチン、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、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。

20

【0034】

抗炎症剤としては、例えば、塩化リゾチーム、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）、セアプローゼ、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。

30

【0035】

胃粘膜保護剤としては、例えば、アミノ酢酸、アルジオキサ、ケイ酸マグネシウム、ゲファルナート、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウム・アミノ酢酸塩（アルミニウムグリシネート）、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウムの共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸カルシウム・炭酸マグネシウムの共沈生成物、水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物、スクラルファート、セトラキサート塩酸塩、ソファルコン、炭酸マグネシウム、テプレノン、銅クロロフィリンカリウム、銅クロロフィリンナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、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。

40

【0036】

抗コリン薬としては、例えば、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、チペピジウム臭化物、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、メチルー l-ヒヨスチアミン臭化物、メチルバ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

50

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。

【0037】

生薬類としては、例えば、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）、ウコン（鬱金）、エンゴサク（延胡索）、エンメイソウ（延命草）、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）、カンゾウ（甘草）、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（現証拋）、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）、バイモ（貝母）、バクモンドウ（麦門冬）、ハッカ（薄荷）、ハンゲ（半夏）、バンコウカ（番紅花）、ハンピ（反鼻）、ビャクシ（白朮）、ビャクジュツ（白朮）、ブクリョウ（茯苓）、ボタンピ（牡丹皮）、ボレイ（牡蠣）、マオウ（麻黄）、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。

10

20

【0038】

漢方処方としては、例えば、葛根湯、桂枝湯、香蘇散、柴胡桂枝湯、小柴胡湯、小青竜湯、麦門冬湯、半夏厚朴湯、麻黄湯等が挙げられる。

カフェイン類としては、例えば、安息香酸ナトリウムカフェイン、カフェイン、無水カフェイン等が挙げられる。

キサンチン系成分としては、例えば、アミノフィリン、ジプロフィリン、テオフィリン、プロキシフィリン等が挙げられる。

【0039】

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ず、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。

30

【0040】

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もよい。また、紙などの透湿性を有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。

40

【0041】

本発明に用いられる、ロキソプロフェン又はその塩、コデイン類及び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。

【0042】

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、ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類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、ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類は、これらを含む固形製剤としたものが好ましい。

50

【0043】

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）とロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類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、ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類は、これらを含む固形製剤としたものが好ましい。

【0044】

さらに、本発明の固形製剤をS P包装、P T P包装や袋等により一旦包装し、次いで包装された固形製剤と乾燥剤を容器中に同封した形態とすることもできる。例えば、スティック包装、P T P包装又はS P包装された、ロキソプロフェン又はその塩及びコデイン類を含有する固形製剤と、ピロー包装又はスティック包装された乾燥剤とを含む形態が挙げられる。より具体的には、S P包装又はP T P包装した固形製剤と、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。

10

【0045】

本発明の医薬製剤は、N S A I Dの一種であるロキソプロフェン又はその塩、及び鎮咳作用を有するコデイン類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、せき、悪寒、発熱、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み）、せき等に効能又は効果を有し、かぜ薬として有用である。

20

また、本発明の医薬製剤に係るコデイン類は、ロキソプロフェンに起因する消化管障害（胃粘膜刺激、小腸での潰瘍形成等）を軽減又は抑制する。従って、ロキソプロフェン又はその塩とコデイン類を含有する本発明の固形製剤は、消化性潰瘍の罹患者や既往歴のある患者も、ロキソプロフェンに起因する消化管障害の虞なく、ロキソプロフェン又はその塩を服用することができ、有用なものである。

【実施例】

【0046】

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。

〔試験例1〕相互作用の検討

30

ロキソプロフェンナトリウム水和物0.5g（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）及びジヒドロコデインリン酸塩60mg（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」）を混合し、ガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、60℃で1週間保存した。別途、さらに乾燥剤として合成ゼオライト1g（新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6）を入れ、同様に60℃で1週間保存した。各々につき、保存開始直後、1日後、3日後、1週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表1に示した。

【0047】

【表1】

40

乾燥剤の有無	保存開始直後	1日後	3日後	1週間後
無	白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化	微黄色粉体固化
有	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

【0048】

表1から明らかなように、ロキソプロフェンとコデイン類を混合しただけで保存したものは、相互作用が生じた結果、混合物は固化し、さらに変色した。これに対し、乾燥剤を加えたものは、開始時と同じ状態を保ち、当該相互作用を抑制し、改善することができることが判明した。

50

【0049】

〔試験例2〕 コデインによるロキソプロフェン誘発消化管障害抑制作用

Wistar系ラット（Std:Wistar/ST、雄、8週齢、体重188.9～227.9g）を用い、1群6匹として試験を実施した。ラットは、試験開始前日（16時間以上）より絶食とした。水の摂取は試験開始前1時間までは自由摂取とし、以後絶水とした。

被験薬物として、ジヒドロコデインリン酸塩（DP）を0.5%メチルセルロース（MC）溶液に懸濁し、所定量（8、24、72mg/kg）経口投与した。また、対照群には溶媒（0.5%MC溶液）のみをそれぞれ同容量（5mL/kg）経口投与した。

被験薬物投与1時間後に、ロキソプロフェンナトリウム水和物120mg/2mL生理食塩水/kgを各群のラットに経口投与し、胃粘膜障害を誘発した。ロキソプロフェンナトリウム水和物の投与5時間後、ラットを頸椎脱臼により安楽死させ、噴門部を結紮し胃を摘出した。幽門部から胃内に1%ホルマリン溶液10mLを注入し、幽門部を結紮後、胃全体を同ホルマリン溶液中に約20分間浸漬して軽度固定した。

胃粘膜障害の程度の評価は、胃を大弯に沿って切開した後、実体顕微鏡下にて腺胃部に発生した個々の損傷（びらん）の長さ（mm）を測定することにより行い、ラット1匹当たりの損傷の総和を潰瘍指数として算出した。次式に従い被験薬物における潰瘍抑制率（%）を算出した。結果を表2に示した。

【0050】

潰瘍抑制率（%）＝{1－（被験薬物の潰瘍指数／対照群の潰瘍指数）}×100

【0051】

【表2】

群	潰瘍指数（mm）	潰瘍抑制率（%）
対照（0.5%MC）	18.1 ± 2.7	—
DP（8mg/kg）	5.2 ± 2.1	71.3
DP（24mg/kg）	2.6 ± 1.3	85.6
DP（72mg/kg）	2.1 ± 1.6	88.4

【0052】

表2から、コデイン類は、ロキソプロフェンに起因する消化管障害を抑制することが判明した。

【0053】

〔製造例1〕

ロキソプロフェンナトリウム水和物1123.7g（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）、ジヒドロコデインリン酸塩41.3g（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」）、ヒドロキシプロピルセルロース123.8g（日本曹達製：商品名 HPC-M）、カルメロースカルシウム412.5g（五徳薬品製：商品名 ECG505）、結晶セルロース2382.4g（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）を高速攪拌造粒機（深江工業製：FS-10型）に投入して混合後、精製水206.3gを添加して練合した。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4083.7g及びステアリン酸マグネシウム41.3g（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））を混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8.0mm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250mgの錠剤16500錠を得た。

【0054】

〔実施例 1〕

製造例 1 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－W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

【産業上の利用可能性】

【0055】

本発明によれば、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、及びコデイン類を含む固形製剤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
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 J	1/03	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/24	
A 6 1 J	1/00	3 7 0 A
A 6 1 J	1/00	3 7 0 B
A 6 1 K	9/20	

(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

審査官 田村 直寛

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 0 9 3 4 9 8 (WO, A 1)

特開 2 0 0 0 - 9 5 6 8 2 (JP, A)

特開 2 0 1 0 - 8 3 8 8 2 (JP, A)

特開 2 0 1 1 - 6 4 0 7 (JP, A)

特開 2 0 1 0 - 2 1 5 6 1 1 (JP, A)

特開 2 0 0 0 - 1 4 3 5 0 5 (JP, A)

特開 2 0 1 0 - 2 3 5 5 9 9 (JP, A)

特開 2 0 0 7 - 5 5 9 2 4 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 J 1 / 0 3

A 6 1 K 9 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)