

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6047005号  
(P6047005)

(45) 発行日 平成28年12月21日 (2016.12.21)

(24) 登録日 平成28年11月25日 (2016.11.25)

|                          |                |
|--------------------------|----------------|
| (51) Int. Cl.            | F I            |
| A 6 1 K 31/131 (2006.01) | A 6 1 K 31/131 |
| A 6 1 K 31/137 (2006.01) | A 6 1 K 31/137 |
| A 6 1 K 31/09 (2006.01)  | A 6 1 K 31/09  |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01)  | A 6 1 P 29/00  |

請求項の数 4 (全 8 頁)

|              |                               |           |                    |
|--------------|-------------------------------|-----------|--------------------|
| (21) 出願番号    | 特願2012-276634 (P2012-276634)  | (73) 特許権者 | 306014736          |
| (22) 出願日     | 平成24年12月19日 (2012.12.19)      |           | 第一三共ヘルスケア株式会社      |
| (65) 公開番号    | 特開2013-147494 (P2013-147494A) |           | 東京都中央区日本橋三丁目14番10号 |
| (43) 公開日     | 平成25年8月1日 (2013.8.1)          | (74) 代理人  | 100161160          |
| 審査請求日        | 平成27年12月2日 (2015.12.2)        |           | 弁理士 竹元 利泰          |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2011-278175 (P2011-278175)  | (74) 代理人  | 100146581          |
| (32) 優先日     | 平成23年12月20日 (2011.12.20)      |           | 弁理士 石橋 公樹          |
| (33) 優先権主張国  | 日本国 (JP)                      | (74) 代理人  | 100153039          |
|              |                               |           | 弁理士 今村 真有          |
|              |                               | (74) 代理人  | 100164460          |
|              |                               |           | 弁理士 児玉 博宣          |
|              |                               | (72) 発明者  | 杉山 大二朗             |
|              |                               |           | 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 |
|              |                               |           | 第一三共ヘルスケア株式会社内     |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安全な内服薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン、及び、去痰薬を含有する、感冒時の発熱の解熱のために用いられることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 2】

去痰薬が、アンプロキシール塩酸塩、アンモニウム塩化物、L - エチルシステイン塩酸塩、L - カルボシステイン、セネガ、フドステイン、ブロムヘキシン塩酸塩、L - メチルシステイン塩酸塩、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、及びクレゾールスルホン酸カリ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に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

去痰薬が、アンプロキシール塩酸塩又はブロムヘキシン塩酸塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

去痰薬がブロムヘキシン塩酸塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン、及び、去痰薬を含有する医薬組成物に

関する。より詳しくは、感冒時における解熱や鎮咳去痰に用いることのできる安全な経口用医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

感冒時の発熱には、非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬（以下、NSAIDsと称する場合がある）が投与されることが多いが、NSAIDs共通の副作用として、（１）胃腸障害、（２）腎障害、（３）アスピリン過敏症、（４）血液障害が知られている（例えば、非特許文献１参照）。この他にも、（５）小児でのアスピリンによるライ症候群、アセトアミノフェンとアルコール併用による肝障害も周知である。

【0003】

ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン（diisopropylamine dichloroacetate、以下、DADAと省略する場合がある）は、慢性肝疾患における肝機能の改善の効能・効果を有し、（a）肝再生促進作用、（b）抗脂肪肝作用が報告されている（例えば、非特許文献２参照）。しかし、感冒用途としてDADAが有効であるという報告は見当たらない。

去痰薬は喀痰を容易にする薬剤であるが、１）痰のジスルフィド結合を切って痰粘度を低下させる気道粘液溶解剤、２）痰中の糖蛋白の含量を正常化して痰粘度を低下させる気道粘液修復剤、３）気道分泌液の増加、痰糖蛋白の溶解作用によって痰粘稠度を低下させる気道分泌促進剤、４）肺表面活性物質（気道サーファクタント）の分泌を促進して喀痰を容易にする気道粘液潤滑剤、５）杯細胞の過形成を抑制する気道分泌細胞正常化剤、として分類されることもある。

【0004】

例えば、プロムヘキシン塩酸塩は、１）漿液性分泌増加作用、２）酸性糖蛋白溶解・低分子化作用、３）肺表面活性物質の分泌促進作用、４）線毛運動亢進作用、等が知られている去痰薬である（例えば、非特許文献２参照）。

【0005】

去痰薬が感冒時の発熱に直接的に作用して有効（解熱作用がある）という報告は見当たらないが、例えば、プロムヘキシン含有の感冒薬組成物（特許文献１の表１の比較例１）と、プロムヘキシン非含有のそれ（特許文献１の表１の比較例２）とでは、前者の方が、発熱症状に対して同等かやや劣るという結果となっていることから、プロムヘキシンについては鎮痛作用を有さないという当業者の認識が裏付けられる。

【0006】

これまでに、DADAと去痰薬を含有する解熱剤、感冒剤、鎮咳去痰剤組成物は、いずれも知られておらず、当該組み合わせが感冒時の発熱に対して有効という発想すら不可能と言える。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献１】特開２００６－８５４０

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献１】小児科，Vol.32 No.1 1991 p.11-21

【非特許文献２】２００９年版 医療用医薬品集 JAPIC ２００８

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、NSAIDsを含有しなくても、感冒時の解熱や、去痰ひいては鎮咳に有効かつ安全な解熱剤組成物を提供することが課題である。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、かかる実情に鑑み鋭意研究を進めてきた。その結果、驚くべきことに、

10

20

30

40

50

肝機能改善剤のジクロロ酢酸ジイソプロピルアミンに、解熱作用を有しない去痰薬を併用すると、優れた解熱作用が発現することを見出し、本発明を完成させた。

【 0 0 1 1 】

すなわち、本発明は下記の(1)～(5)に関するものである。

(1) ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン、及び、去痰薬を含有する、医薬組成物。

(2) 去痰薬が、アンブロキシソール塩酸塩、アンモニウム塩化物、L-エチルシステイン塩酸塩、L-カルボシステイン、セネガ、フドステイン、ブロムヘキシソール塩酸塩、L-メチルシステイン塩酸塩、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、及びクレゾールスルホン酸カリウムからなる群より選ばれる1種又は2種以上である、(1)に記載の医薬組成物。

10

(3) 去痰薬が、アンブロキシソール塩酸塩又はブロムヘキシソール塩酸塩である、(1)に記載の医薬組成物。

(4) 去痰薬がブロムヘキシソール塩酸塩である、(1)に記載の医薬組成物。

(5) 感冒時の発熱の解熱のために用いられることを特徴とする、(1)～(4)のいずれか1に記載の医薬組成物。

【発明の効果】

【 0 0 1 2 】

本発明にかかる、ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミンと去痰薬を含有する組成物は、優れた解熱作用を発現することから、普通感冒における鎮咳去痰目的のみならず解熱目的にも有用であり、かつ安全性が高い。また、当該組成物に解熱鎮痛消炎薬(NSAIDs)を配合する場合には、その減量が可能となる。

20

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 3 】

【図1】擬似感染モデル動物における、直腸温の時間変動を示した図である。

【図2】擬似感染モデル動物における、摂餌量の日変動を示した図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 4 】

本発明における去痰薬は、去痰作用を有するものであれば特に限定はないが、例えば、アンブロキシソール塩酸塩、アンモニウム塩化物、L-エチルシステイン塩酸塩、L-カルボシステイン、セネガ、フドステイン、ブロムヘキシソール塩酸塩、L-メチルシステイン塩酸塩、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、クレゾールスルホン酸カリウム等が挙げられる。好ましくは、アンブロキシソール塩酸塩、L-エチルシステイン塩酸塩、L-カルボシステイン、フドステイン、ブロムヘキシソール塩酸塩、L-メチルシステイン塩酸塩、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシンであり、好ましくは、アンブロキシソール塩酸塩及びブロムヘキシソール塩酸塩であり、より好ましくは、ブロムヘキシソール塩酸塩である。

30

本発明におけるジクロロ酢酸ジイソプロピルアミンは、日本薬局方外医薬品規格2002に記載されている。また、L-エチルシステイン塩酸塩、L-カルボシステイン、ブロムヘキシソール塩酸塩、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシンは第16改正日本薬局方に記載されている。これら以外の去痰剤も市販されており容易に入手できる。

40

【 0 0 1 5 】

本発明の組成物におけるDADAの含有量は、好ましくは、1～400mg、より好ましくは10～200mgを1日1～3回に分けて服用できるように設定すればよい。去痰薬の含有量は種類によって多少異なるが、例えば、ブロムヘキシソール塩酸塩及びアンブロキシソール塩酸塩の場合、好ましくは、0.1～200mg、より好ましくは1～100mgを1日1～3回に分けて服用できるように設定すればよい。また、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン及びL-エチルシステイン塩酸塩の場合、好ましくは、1～1000mg、より好ましくは10～500mgを1日1～3回に分けて服用できるように設定すればよい。さらにまた、L-カルボシステイン及びフドステインの場合、好ましくは、10～2500mg、より好ましくは100～1500mgを1日1～3回

50

に分けて服用できるように設定すればよい。

例えば、本発明の組成物が1日1回100mL服用する液剤であれば、その液剤におけるDADAの含有量は、好ましくは1~400mg/100mL、より好ましくは10~200mg/100mLである。また、去痰薬の含有量は、例えば、プロムヘキシン塩酸塩及びアンブロキシール塩酸塩の場合、好ましくは0.1~200mg/100mL、より好ましくは1~100mg/100mLである。

#### 【0016】

本発明の組成物は、さらに、解熱鎮痛薬、中枢神経興奮薬、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、鎮咳薬、交感神経刺激薬、抗アセチルコリン薬、ビタミン剤、生薬及び生薬抽出物を本発明の効果を妨げない範囲内で添加することができる。ここで、解熱鎮痛薬としてはアスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、ロキソプロフェン等；中枢神経興奮薬としては無水カフェイン；抗ヒスタミン薬としてはクロルフェニラミン、メキタジン、クレマスチン、カルピノキサミン、ケトチフェン、アゼラスチン、フェキソフェナジン、エピナスチン等；抗炎症薬としてはトラネキサム酸、グリチルリチン酸等；鎮咳薬としてはコデインリン酸塩、ジヒドロコデインリン酸塩、ノスカピン、ノスカピン塩酸塩、クロペラスチン塩酸塩、クロペラスチンフェンジゾ酸塩、ペントキシベリンクエン酸塩（カルベタペンタンクエン酸塩）、チベピジンクエン酸塩、チベピジンヒベンズ酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩；交感神経刺激薬としてはエフェドリン塩酸塩、メチルエフェドリン塩酸塩、メトキシフェナミン塩酸塩、プソイドエフェドリン塩酸塩または硫酸塩；抗アセチルコリン薬としてはベラドンナアルカロイド、ヨウ化イソプロパミド；ビタミン剤としてはビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンC、ビタミンP等；生薬及び生薬抽出物としてはマオウ、ケイヒ、オウヒ、カンゾウ等；を添加する薬物の好ましいものとして挙げることができる。

#### 【0017】

本発明の組成物には、本発明の効果が阻害されない限り、ミネラル類、アミノ酸類、グルコン酸等の有機酸類またはそれらの塩、賦形剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、防腐剤、着色剤、安定剤、pH調整剤、溶解補助剤、清涼剤、香料、色素・着色剤などを配合することができる。

#### 【0018】

本発明の組成物は、当該分野で公知の方法で製造することができる。例えば、本発明の組成物が錠剤である場合には、日局製剤総則「錠剤」の項に準じて製造することができる。また、液剤である場合には、日局製剤総則「液剤」の項に準じて製造することができる。なお、本発明における、DADA、去痰薬、及び上記添加成分を含有する組成物が錠剤などの固形製剤の場合、該固形製剤は常法に従って製造できるが、上記添加成分が、DADA及び/又は上記去痰薬成分との配合禁忌等の課題で、保存安定性等に課題が発生する場合には、適宜、顆粒分け、多層化等により互いに接触しないように製剤化すればよい。ここで、顆粒分け、多層化等の製剤化は公知の方法を用いればよい。また、上記製剤が吸水等により保存安定性や品質に課題が発生する場合には、乾燥剤入り包装、及び/又は、製剤や顆粒の防湿コーティング等により、適宜、対応すればよい。また、上記製剤が吸水等により保存安定性や品質に課題が発生する場合には、乾燥剤入り包装、及び/又は、製剤や顆粒の防湿コーティング等により、適宜、対応すればよい。

#### 【実施例】

#### 【0019】

本発明の実施例を以下に記載するが、これらに限定されるものではない。

#### 【0020】

（実施例1）錠剤

表1に記載の成分及び分量をとり、日局製剤総則「錠剤」の項に準じて錠剤を製造する。

#### 【0021】

（表1）

10

20

30

40

50

| 3錠中 (mg)                       | 錠剤 1 | 錠剤 2 | 錠剤 3 |    |
|--------------------------------|------|------|------|----|
| ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン               | 60   | 60   | 90   |    |
| ブロムヘキシン塩酸塩、又は、<br>アンブロキシソール塩酸塩 | 10   | -    | -    |    |
| グアイフェネシン                       | -    | 250  | -    |    |
| L-カルボシステイン                     | -    | -    | 1500 |    |
| 乳糖                             | 90   | 90   | 90   |    |
| ステアリン酸マグネシウム                   | 2    | 2    | 2    |    |
| ヒドロキシプロピルセルロース                 | 適量   | 適量   | 適量   | 10 |

## 【0022】

(実施例2) 液剤

表2に記載の成分及び分量をとり、日局製剤総則「液剤」の項に準じて液剤を製造する。

## 【0023】

(表2)

| 50mL中 (mg)                     | 液剤 1 | 液剤 2 | 液剤 3 |    |
|--------------------------------|------|------|------|----|
| ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン               | 60   | 60   | 90   |    |
| ブロムヘキシン塩酸塩、又は、<br>アンブロキシソール塩酸塩 | 10   | -    | -    | 20 |
| グアイフェネシン                       | -    | 250  | -    |    |
| L-カルボシステイン                     | -    | -    | 1500 |    |
| 白糖                             | 4000 | 4000 | 4000 |    |
| 安息香酸ナトリウム                      | 5    | 5    | 5    |    |
| pH調整剤                          | 適量   | 適量   | 適量   |    |
| 精製水                            | 残部   | 残部   | 残部   |    |

## 【0024】

(試験例) 擬似感染モデル試験

(1) 被検物質

ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン (DADA) は第一三共 (株) 製のものを使用した。また、ブロムヘキシン塩酸塩 (BHX) は第一ファインケミカル (株) 製のものを使用した。

DADA 60mg を 0.5% CMC (カルボキシメチルセルロース ナトリウム溶液) 10mL に溶解して、DADA 単剤の被験物質として使用した。DADA と BHX との合剤については、DADA 60mg と BHX 2mg を 0.5% CMC 10mL に溶解して、合剤の被験物質として使用した。

## 【0025】

(2) 動物

7週齢の S1c:SD 雄性ラットを日本チャールズリバー (株) から購入し、1週間予備飼育した後、一般状態に異常の認めない良好なものを実験に使用した。40

馴化終了後、至近の体重をもとに 1 群 3 匹の 3 群に分けた。第 1 群は陽性対照群 (擬似ウイルス接種かつ媒体投与; 図 1 における「対照」)、第 2 群は DADA 投与群 (擬似ウイルス接種かつ DADA 投与; 図 1 における「DADA 単剤」)、第 3 群は DADA と BHX の併用群 (擬似ウイルス接種かつ DADA + BHX 投与; 図 1 における「DADA + BHX」) とした。

## 【0026】

(3) 試験方法

擬似ウイルスとして poly I:C (シグマ社製) を用いて、これを生理食塩水で 5mg/mL の濃度に希釈してウイルス接種投与溶液を調製した。これを、各投与ラットの 50

最新の体重を用い、1 mL / kg となるように腹腔内投与し、擬似ウイルス感染状態を誘発した。

【0027】

(4) 被検物質の投与

擬似ウイルス接種4日前から11日間、ラット体重10g当り、上記の被験物質0.05 mL (対照群は溶媒である0.5% CMCのみを投与) を1日1回 (合計11回)、胃ゾンデ (フチガミ器械社製) と注射器 (テルモ社製) を用いて強制経口投与した。

【0028】

(5) 深部体温 (直腸温) の測定

群分け終了翌日である擬似ウイルス接種3日前より、1日1回直腸温の測定を行った。擬似ウイルス接種日は、直腸温を測定した後、poly I : C を投与し、投与後2時間おきに直腸温を測定した。投与後の直腸温変化 [  $\Delta$  (デルタ, ) ] は次式により求めて評価した。

【0029】

【数1】

$\Delta (^{\circ}\text{C}) = \text{擬似ウイルス摂取後の直腸温} - \text{擬似ウイルス摂取前3日間の平均直腸温}$

【0030】

(6) 摂餌量の測定

日本農産工業 (株) 製の粉末飼料を、試験期間を通じて自由に与えた。poly I : C を投与するまでの1日摂餌量を基準として、投与後の摂餌量変化 [  $\delta$  (デルタ, g) ] は次式により求めて評価した。

【0031】

【数2】

$\delta (\text{g}) = \text{擬似ウイルス摂取後の1日摂餌量} - \text{擬似ウイルス摂取前の1日摂餌量}$

【0032】

(7) 試験結果 < 直腸温 >

得られた結果を図1に示した。図1の横軸は擬似感染からの経過時間で、縦軸は直腸温の変化  $\Delta$  (デルタ, ) である。

媒体のみの投与群 (対照) では、poly I : C の投与により、時間とともに深部体温 (直腸温度として) が上昇することが確認できた。DADA単剤 (30 mg / kg) の投与でも解熱作用の傾向が認められたが、解熱作用を有しないプロムヘキシン塩酸塩 (BHX、1 mg / kg) を併用した場合、顕著な解熱効果が発現することが判明した。

【0033】

(8) 試験結果 < 摂餌量 >

得られた結果を図2に示した。図1の横軸は擬似感染からの経過日数で、縦軸は摂餌量の変化  $\delta$  (デルタ, g) である。

媒体のみの投与群 (対照) では、poly I : C の投与1日後において急激に摂餌量が減少し、2日後には回復するが、投与前値までには回復しなかった。DADA単剤 (30 mg / kg) の投与では、投与2日後の摂餌量は、ほぼ投与前値まで回復した。一方、DADAにプロムヘキシン塩酸塩 (BHX、1 mg / kg) を併用した場合には、投与1日後の摂餌量の減少は著しく軽減され、投与2日以降では摂餌量は投与前値を上回り、感染時の食欲低下を顕著に抑制する効果が発現することが判明した。

【産業上の利用可能性】

【0034】

本発明の組成物は、優れた解熱作用を発現することから、鎮咳及び去痰作用、ならびに解熱に有用な、安全性の高い普通感冒薬として利用できる。

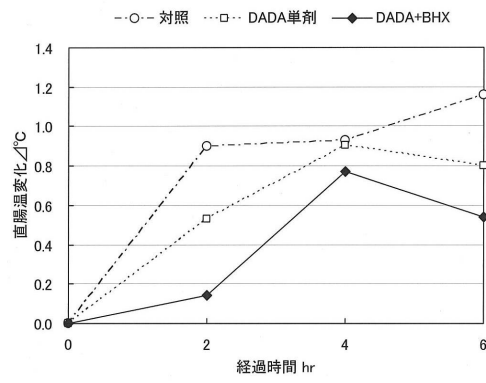
10

20

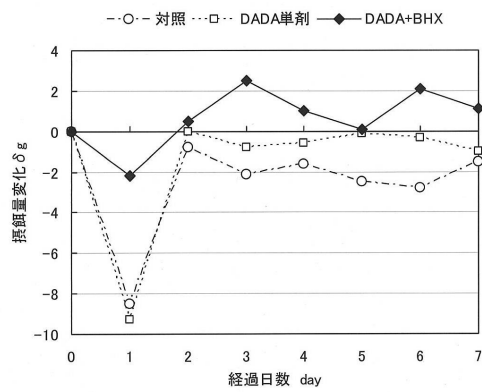
30

40

【図 1】



【図 2】



---

フロントページの続き

(72)発明者 鳥住 保博

東京都中央区日本橋3丁目14番10号 第一三共ヘルスケア株式会社内

審査官 前田 亜希

(56)参考文献 特開2010-138170(JP,A)

特開2004-331660(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/09

A61K 31/131

A61K 31/137

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus/REGISTRY(STN)