

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5571237号  
(P5571237)

(45) 発行日 平成26年8月13日 (2014. 8. 13)

(24) 登録日 平成26年7月4日 (2014. 7. 4)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/40</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/40</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/192</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/192</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/14</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/14</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/16</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/16</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>

請求項の数 10 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-182747 (P2013-182747)	(73) 特許権者	000163006
(22) 出願日	平成25年9月4日 (2013. 9. 4)		興和株式会社
(62) 分割の表示	特願2013-10266 (P2013-10266)		愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
原出願日	平成23年6月30日 (2011. 6. 30)	(74) 代理人	110000084
(65) 公開番号	特開2013-237711 (P2013-237711A)		特許業務法人アルガ特許事務所
(43) 公開日	平成25年11月28日 (2013. 11. 28)	(74) 代理人	100077562
審査請求日	平成25年12月12日 (2013. 12. 12)		弁理士 高野 登志雄
(31) 優先権主張番号	特願2010-149061 (P2010-149061)	(74) 代理人	100096736
(32) 優先日	平成22年6月30日 (2010. 6. 30)		弁理士 中嶋 俊夫
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100117156
(31) 優先権主張番号	特願2010-149089 (P2010-149089)		弁理士 村田 正樹
(32) 優先日	平成22年6月30日 (2010. 6. 30)	(74) 代理人	100111028
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 山本 博人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ロキソプロフェン含有医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

クレマスチン又はその塩と、ロキソプロフェン又はその塩とを実質的に互いに接しないように含有する医薬組成物（タベジール（登録商標）散とロキソニン（登録商標）細粒とを含有する医薬組成物を除く。）。

【請求項 2】

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 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

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、10～300mg を 1 日量として含有する請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

クレマスチン又はその塩が、クレマスチンフマル酸塩である請求項 1～3 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 5】

クレマスチン又はその塩を、クレマスチンフリー体換算で、0.01～5mg を 1 日量として含有する請求項 1～4 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 6】

ロキソプロフェン又はその塩が、ロキソプロフェン又はその塩を含有する粒状物である請求項 1～5 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

クレマスチン又はその塩が、クレマスチン又はその塩を含有する粒状物である請求項 1 ~ 6 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

(A) ロキソプロフェン若しくはその塩そのもの、又はロキソプロフェン若しくはその塩を含有する固形組成物と、(B) クレマスチン若しくはその塩そのもの、又はクレマスチン若しくはその塩を含有する固形組成物とを含有し、これらの固形組成物を構成する成分によって、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とが互いに接しないように配置されているものである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の医薬組成物（但し、成分(A) がロキソプロフェン又はその塩そのものであり、かつ成分(B) がクレマスチン又はその塩そのものである場合を除く）。

10

## 【請求項 9】

固形製剤である請求項 1 ~ 8 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

剤形が、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤又は錠剤である請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ロキソプロフェン又はその塩を含む医薬組成物に関する。

20

## 【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、カフェイン、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。

30

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シ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、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。さらに、制酸剤及びキサンチン誘導体と組み合わせることによる、ロキソプロフェン起因の胃粘膜障害抑制作用（特許文献 7）が知られている。

40

## 【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）。

また、前記のロキソプロフェンとコデイン類との組み合わせは幾つか知られている。例え

50

ば、ロキソプロフェンとジヒドロコデイン塩酸塩を組み合わせることにより、抗炎症作用が増強すること（特許文献6）、ロキソプロフェンとコデインリン酸塩を組み合わせると、気道杯細胞過形成抑制作用を示すこと（特許文献8）が知られている。

また、ロキソプロフェンとコデイン類を含む製剤については、細粒剤、カプセル剤、錠剤（特許文献2、4、6及び8）が知られている。

しかしながら、製剤中における、ロキソプロフェン又はその塩とコデイン類との間に、これら化合物の保存安定性等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、知られていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0006】

【特許文献1】特開平11-139971号公報

【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

【特許文献7】特開2006-52210号公報

【特許文献8】特開2007-314517号公報

【非特許文献】

20

【0007】

【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 株式会社学術情報センター 第289頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明者らは、まず、コデイン類、カルビノキサミン又はその塩、クレマスチン又はその塩、クロルフェニラミン又はその塩、ジフェニルピラリン又はその塩、ブロムヘキシ

又はその塩、アンブロキソール又はその塩、リゾチーム又はその塩及びデキストロメト

ルファン又はその塩からなる群より選ばれる1種以上（以下、コデイン類等とも称する）と、ロキソプロフェン又はその塩とを含有する医薬組成物を開発するため、それらの保存安定性について検討したところ、上記コデイン類等と、ロキソプロフェン又はその塩とを混合して保存すると、意外にも、固化、変色等が生じ、保存安定性に問題が生じることを見出した。

30

従って、本発明の課題は、コデイン類、カルビノキサミン又はその塩、クレマスチン又はその塩、クロルフェニラミン又はその塩、ジフェニルピラリン又はその塩、ブロムヘキシ

ン又はその塩、アンブロキソール又はその塩、リゾチーム又はその塩及びデキストロメ

トルファン又はその塩からなる群より選ばれる1種以上と、ロキソプロフェン又はその塩

とを含有する安定な医薬組成物の提供である。

40

【課題を解決するための手段】

【0009】

まず、本発明者らは、上記保存安定性の問題を解決すべくさらに検討したところ、上記コデイン類等と、ロキソプロフェン又はその塩とが接触することによる相互作用が保存安定性問題の原因であることを明らかにした。

そこで、本発明者らは、上記コデイン類等と、ロキソプロフェン又はその塩とが実質的に接触しないように医薬組成物中に含有せしめることにより、上記相互作用を抑制することができると見出した。

【0010】

50

すなわち、本発明は、コデイン類、カルビノキサミン又はその塩、クレマスチン又はその塩、クロルフェニラミン又はその塩、ジフェニルピラリン又はその塩、プロムヘキシン又はその塩、アンプロキシール又はその塩、リゾチーム又はその塩及びデキストロメトर्फアン又はその塩からなる群より選ばれる１種以上と、ロキソプロフェン又はその塩とを実質的に互いに接しないように含有する医薬組成物を提供するものである。

【発明の効果】

【００１１】

本発明の医薬組成物は、優れた保存安定性を有する。

また、本発明者らは、上記コデイン類等が、ロキソプロフェンに起因する消化管障害を軽減又は抑制することを見出している。

10

したがって、本発明によれば、保存安定性に優れるとともに、ロキソプロフェンに起因する消化管障害が軽減又は抑制された医薬組成物を提供できる。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

本発明の医薬組成物は、コデイン類、カルビノキサミン又はその塩、クレマスチン又はその塩、クロルフェニラミン又はその塩、ジフェニルピラリン又はその塩、プロムヘキシン又はその塩、アンプロキシール又はその塩、リゾチーム又はその塩及びデキストロメトर्फアン又はその塩からなる群より選ばれる１種以上と、ロキソプロフェン又はその塩とを実質的に互いに接しないように含有することを特徴とする。

まず、本発明で用いるロキソプロフェン又はその塩について説明する。

20

【００１３】

本発明の医薬組成物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、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、６０～１８０ｍｇ服用できる量がさらに好ましい。

30

本発明においては、上述の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、０．４～９０質量％含有するのが好ましく、０．４～５０質量％含有するのがより好ましく、１．２～３０質量％含有するのがさらに好ましく、１．２～２５質量％含有するのが特に好ましい。

【００１５】

本発明の医薬組成物に用いられるコデイン類とは、コデイン、ジヒドロコデイン又はこれらの塩、及びこれらの溶媒和物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。すなわち、コデイン類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が含まれる。

40

コデイン類の好適な具体例としては、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、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るが、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩が好ましい。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。

【００１６】

次に、本発明で用いるコデイン類等について詳細に説明する。

本発明の医薬組成物におけるコデイン類の含有量は、服用者の性別、年齢、症状や目し

50

たロキソプロフェン起因の消化管障害軽減・抑制効果等に応じて、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、6～26mg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は、1日当たり、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。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、0.08～4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である場合、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

#### 【0017】

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、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い。

20

#### 【0018】

本発明の医薬組成物に用いられる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。

#### 【0019】

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、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、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。

30

本発明においては、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く、0.04～1質量%含有するのが特に好ましい。なお、カルビノキサミン又はその塩の含有量は、上述した1日あたりの服用量に応じて決定すればよい。

#### 【0020】

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。

40

#### 【0021】

本発明の医薬組成物に用いられる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、クレマスチンフマル酸塩等が挙げられ、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。

50

## 【0022】

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、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、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。

本発明において、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く、0.01～0.2質量%含有するのがより好ましく、0.015～0.15質量%含有するのが特に好ましい。なお、クレマスチン又はその塩の含有量は、上述した1日あたりの服用量に応じて決定すればよい。

10

## 【0023】

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、0.0012～0.1質量部含有するものがより好ましく、0.002～0.03質量部含有するものがさらに好ましい。

## 【0024】

本発明の医薬組成物に用いられる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。

20

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、dl-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、dl-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、dl-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。

30

## 【0025】

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、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、0.1～20mg服用できる量が好ましく、0.6～12mg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、0.1～15mg服用できる量が好ましく、0.6～6mg服用できる量がより好ましく、1～5mg服用できる量がさらに好ましい。dl-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、0.5～20mg服用できる量が好ましく、1～12mg服用できる量がより好ましく、2～10mg服用できる量がさらに好ましい。

## 【0026】

40

本発明において、クロルフェニラミン又はその塩の含有量は、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く、0.02～0.8質量%含有するのがより好ましく、0.04～0.7質量%含有するのが特に好ましい。なお、クロルフェニラミン又はその塩の含有量は、上述した1日あたりの服用量に応じて決定すればよい。

## 【0027】

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

50

く、0.001～0.5質量部含有するものが特に好ましい。

【0028】

本発明の医薬組成物に用いられる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、市販のものを用いることができる。

【0029】

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、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、0.1～13.5mg服用できる量が好ましく、1～4.5mg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、0.1～12mg服用できる量が好ましく、1～4mg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、0.1～13.5mg服用できる量が好ましく、1～4.5mg服用できる量がより好ましい。

本発明において、ジフェニルピラリン又はその塩の含有量は、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く、0.004～1質量%含有するのがより好ましい。このうち、0.04～0.5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%含有するのが特に好ましい。なお、ジフェニルピラリン又はその塩の含有量は、上述した1日あたりの服用量に応じて決定すればよい。

【0030】

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、0.001～0.3質量部含有するものが特に好ましい。

【0031】

本発明の医薬組成物に用いられるブロムヘキシン又はその塩には、ブロムヘキシンそのもののほか、ブロムヘキシンの薬学上許容される塩も含まれる。ブロムヘキシン又はその塩の具体例としては例えば、ブロムヘキシン、ブロムヘキシン塩酸塩等が挙げられ、本発明においては、ブロムヘキシ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。

【0032】

本発明の医薬組成物におけるブロムヘキシ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、ブロムヘキシン又はその塩をブロムヘキシン塩酸塩に換算して0.1～50mg服用できる量が好ましく、0.5～25mg服用できる量がより好ましく、1～15mg服用できる量がさらに好ましい。本発明において、ブロムヘキシン又はその塩の含有量は、医薬組成物全質量に対して、ブロムヘキシン塩酸塩に換算して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く、0.04～1質量%含有するのがさらに好ましい。なお、ブロムヘキシン又はその塩の含有量は、上述した1日あたりの服用量に応じて決定すればよい。

【0033】

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、及びブロムヘキシ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

10

20

30

40

50

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、ブロムヘキシシン又はその塩をブロムヘキシシン塩酸塩に換算して0.0001~10質量部含有するものが好ましく、0.0005~2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い。

【0034】

本発明の医薬組成物に用いられるアンブロキシール又はその塩には、アンブロキシールそのもののほか、アンブロキシールの薬学上許容される塩も含まれる。アンブロキシール又はその塩の具体例としては例えば、アンブロキシール、アンブロキシール塩酸塩等が挙げられ、本発明においては、アンブロキシール塩酸塩が好ましい。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。

10

【0035】

本発明の医薬組成物におけるアンブロキシール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、アンブロキシール又はその塩をアンブロキシール塩酸塩に換算して0.1~150mg服用できる量が好ましく、0.5~100mg服用できる量がより好ましく、1~50mg服用できる量がさらに好ましい。

本発明において、アンブロキシール又はその塩の含有量は、医薬組成物全質量に対してアンブロキシール塩酸塩に換算して0.004~10質量%含有するのが好ましく、0.02~7質量%含有するのがより好ましく、0.04~5質量%含有するのがさらに好ましい。なお、アンブロキシール又はその塩の含有量は、上述した1日あたりの服用量に応じて決定すればよい。

20

【0036】

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、及びアンブロキシール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、アンブロキシール又はその塩をアンブロキシ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さらに好ましい。

【0037】

本発明の医薬組成物に用いられる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。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、本発明においては、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。

30

【0038】

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、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、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）服用できる量が好ましく、10~360mg（力価）服用できる量がより好ましく、15~270mg（力価）服用できる量がさらに好ましい。本発明において、リゾチーム又はその塩の含有量は、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）含有するのがさらに好ましい。なお、リゾチーム又はその塩の含有量は、上述した1日あたりの服用量に応じて決定すればよい。

40

【0039】

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、0.04~12質量部（力価）含有す

50



るものがより好ましく、0.08～5質量部（力価）含有するものがさらに好ましい。

【0040】

本発明の医薬組成物に用いられるデキストロメトルファン又はその塩には、デキストロメトルファンそのもののほか、デキストロメトルファンの薬学上許容される塩、さらにはデキストロメトルファンやデキストロメトルファ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。デキストロメトルファン又はその塩の具体例としては例えば、デキストロメトルファン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、デキストロメトルファンフェノールフタリン塩等が挙げられ、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、デキストロメトルファンフェノールフタリン塩が好ましく、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物がより好ましい。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。

10

【0041】

本発明の医薬組成物におけるデキストロメトルファ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、デキストロメトルファン又はその塩を0.1～270mg服用できるのが好ましく、0.5～180mg服用できるのがより好ましく、1～90mg服用できる量がさらに好ましい。デキストロメトルファン又はその塩がデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物である場合は、1日あたり、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物を6～60mg服用できる量が好ましく、15～60mg服用できる量がより好ましく、20～60mg服用できる量がさらに好ましい。また、デキストロメトルファン又はその塩がデキストロメトルファンフェノールフタリン塩である場合、1日あたり、デキストロメトルファンフェノールフタリン塩を9～90mg服用できる量が好ましく、22～90mg服用できる量がより好ましく、30～90mg服用できる量がさらに好ましい。

20

本発明において、デキストロメトルファン又はその塩の含有量は、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%含有するのがさらに好ましい。なお、デキストロメトルファン又はその塩の含有量は、上述した1日あたりの服用量に応じて決定すればよい。

【0042】

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ルファ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ァン又はその塩を、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さらに好ましい。

30

【0043】

また、本発明において、「実質的に互いに接しないように含有する」とは、医薬組成物中、ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類等が相互作用を発現しない程度に接触しないよう含有することを意味するが、ロキソプロフェン又はその塩とコデイン類等が接触しないよう含有することが好ましい。

40

また、本発明の医薬組成物の剤形は、特に限定されないが、服用のしやすさ等の観点から、固形製剤が好ましい。

【0044】

なお、固形製剤の具体例としては、例えば、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、ドライシロップ剤、ゼリー剤、トローチ剤等の経口投与製剤や坐剤等の非経口投与製剤が挙げられるが、経口固形製剤が好ましい。本発明の医薬組成物は、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。

【0045】

上記固形製剤としては、(A)ロキソプロフェン若しくはその塩そのもの、又はロキソプロフェン若しくはその塩を含有する固形組成物と、(B)コデイン類等そのもの、又は

50

コデイン類等を含有する固形組成物とを含有し、これらの固形組成物を構成する成分によって、ロキソプロフェン又はその塩とコデイン類等とが互いに接しないように配置されているものが挙げられる（但し、上記成分（Ａ）がロキソプロフェン若しくはその塩そのものであり、かつ成分（Ｂ）がコデイン類等そのものである場合を除く）。これらの固形組成物の形態は、粉状、粒状、錠剤状のような形態である。

【 0 0 4 6 】

上記固形製剤の具体的な形態として、以下の（イ） - （チ）等を例示することができ、これらは前述のとおり公知の方法、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、適宜製剤添加物を用いて、製造、製剤化することができる。（イ） - （チ）においては、コデイン類を例として、固形製剤の具体的な形態を例示する。コデイン類に換えて、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用を生じるクロルフェニラミン又はその塩等を用いた場合も、コデイン類と同様に固形製剤を製造、製剤化することができる。

10

【 0 0 4 7 】

（イ）ロキソプロフェン又はその塩及びコデイン類のうちいずれか一方を適当な方法で造粒して粒状物とし、これに他方のロキソプロフェン若しくはその塩又はコデイン類を造粒せずに配合し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。

（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別個に造粒して粒状物とし、これらを配合し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。

20

（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適当な方法で製錠して得た錠剤。製錠は、圧縮法のほか、適当な方法により一定の形状に成形することでも達成できる。

（ホ）ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類が実質的に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。

30

（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（芯錠、中心錠ともいう）に配置し、ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類が実質的に互いに接触しないように製した有核錠、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。

（ト）上記（イ）又は（ロ）の粒状物に換えて、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又は両方を - シクロデキストリン、 - シクロデキストリンや - シクロデキストリン等のシクロデキストリン類等で包接した包接化合物を用いた製剤。

（チ）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通常の方法で製した製剤中に含有し、糖衣層やフィルムコーティング層を設けた製剤であって、当該糖衣層やコーティング層に他方を含有し、ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類が実質的に互いに接しないように製した製剤（剤形が錠剤である場合、糖衣錠やフィルムコーティング錠と称される。）。

40

【 0 0 4 8 】

上記（イ）及び（ロ）等における粒状物は、押し出し造粒、転動造粒、攪拌造粒、流動層造粒、噴霧乾燥造粒、破碎造粒、熔融造粒等の公知の造粒方法により、適宜製剤添加物を用いて製すればよい。本発明においては、ロキソプロフェン又はその塩を含有する粒状物、及びコデイン類を含有する粒状物のいずれもが同一の造粒方法により製されていてもよいし、相異なる造粒方法により製されていてもよい。

【 0 0 4 9 】

50

ロキソプロフェン又はその塩を含有する粒状物は、公知の方法に基づき、適当な方法により造粒すれば製することができるが、市販のものをを用いることができる。

【 0 0 5 0 】

市販品としては、例えば、辰巳化学株式会社製のロゼオール（登録商標）細粒 1 0 %（当該細粒は、ロキソプロフェンナトリウム水和物、乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素、三二酸化鉄を含み、1 g 中ロキソプロフェンナトリウム水和物を 1 1 3 . 4 m g（無水物として 1 0 0 m g）含有する。）、長生堂製薬株式会社製のロキソプロフェンナトリウム細粒 1 0 %「C H」（当該細粒は、ロキソプロフェンナトリウム水和物、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、二酸化ケイ素、三二酸化鉄、ポリソルベート 4 0 を含み、1 g 中ロキソプロフェンナトリウム水和物を 1 1 3 . 4 m g（無水物として 1 0 0 m g）含有する。）、メディサ新薬株式会社製のケンタン（登録商標）細粒 1 0 %（当該細粒は、ロキソプロフェンナトリウム水和物、軽質無水ケイ酸、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、D - マンニトールを含み、1 g 中ロキソプロフェンナトリウム水和物を 1 1 3 . 4 m g（無水物として 1 0 0 m g）含有する。）、株式会社バイオメディクス製のボナペルト（登録商標）細粒 1 0 %（当該細粒は、ロキソプロフェンナトリウム水和物、乳糖水和物、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄を含み、1 g 中ロキソプロフェンナトリウム水和物を 1 1 3 . 4 m g（無水物として 1 0 0 m g）含有する。）、株式会社陽進堂製のリングリーズ（登録商標）細粒 1 0 %（当該細粒は、ロキソプロフェンナトリウム水和物、乳糖水和物、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄を含み、1 g 中ロキソプロフェンナトリウム水和物を 1 1 3 . 4 m g（無水物として 1 0 0 m g）含有する。）、第一三共株式会社製のロキソニン（登録商標）細粒 1 0 %（当該細粒は、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、三二酸化鉄、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウムを含み、1 g 中ロキソプロフェンナトリウム水和物を 1 1 3 . 4 m g（無水物として 1 0 0 m g）含有する。）、日医工株式会社製のロルフェナミン（登録商標）細粒 1 0 %（当該細粒は、ロキソプロフェンナトリウム水和物、乳糖水和物、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、三二酸化鉄を含み、1 g 中ロキソプロフェンナトリウム水和物を 1 1 3 . 4 m g（無水物として 1 0 0 m g）含有する。）等が挙げられる。なお、左記の 1 g 中にロキソプロフェンナトリウム水和物 1 1 3 . 4 m g（無水物として 1 0 0 m g）含有する細粒は、公知の方法に基づけば、適宜ロキソプロフェンナトリウム水和物の含有量を増減させたものとすることができる。

【 0 0 5 1 】

本発明の医薬組成物を製するにあたり、用いられうる製剤添加物としては、例えば、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、流動化剤、着色剤等が挙げられる。

結合剤としては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルメロースナトリウム、デキストリン、部分アルファー化デンプン、プルラン、アラビアゴム、カンテン、ゼラチン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、ポビドン、ポリビニルアルコール等が挙げられる。なお、上記（イ）及び（ロ）等における粒状物を製する際に熔融造粒を用いる場合は、常温時に固体であって、加熱により熔融又は軟化するような融点（凝固点）が低い結合剤を用いることが好ましい。このような結合剤の融点（凝固点）としては、本発明に係る成分（ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類等）の融点よりも低いものが好ましい。具体的には、融点（凝固点）が 3 0 ~ 1 0 0 の結合剤が好ましく、5 0 ~ 8 0 のものがより好ましい。このようなものとしては、例えば、マクロゴール類（例えば、マクロゴール 4 0 0 0、マクロゴール 6 0 0 0、マクロゴール 2 0 0 0 0 等）；油脂類（例えば、牛脂硬化油、硬化油、水素添加植物油、ダイズ硬化油、カルナウバロウ、サラシミツロウ、ミ

ツロウ、モクロウ等)；炭化水素類(例えば、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス等)；高級アルコール類(例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール等)；脂肪酸類(例えば、ステアリン酸等)；脂肪酸エステル類(例えば、アセチルグリセリン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリン等)等が挙げられる。

【0052】

賦形剤としては、例えば、結晶セルロース、粉末セルロース、乳糖水和物、白糖、ブドウ糖、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、トレハロース、マルチトール、ラクチトール、ソルビトール、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、無水リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素等が挙げられる。

10

【0053】

崩壊剤としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシブピルセルロース、クロスボピドン、ヒドロキシブピルスターチ等が挙げられる。

【0054】

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム等が挙げられる。

流動化剤としては、例えば、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、酸化チタン等が挙げられる。

20

着色剤としては、例えば、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、食用青色1号、食用青色2号、食用黄色4号、食用黄色5号、食用緑色3号、食用赤色2号、食用赤色3号、食用赤色102号、食用赤色104号、食用赤色105号、食用赤色106号等が挙げられる。

【0055】

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、及びコデイン類等以外の薬物、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、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よい。

【0056】

30

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。

【0057】

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、ジフェテロール塩酸塩、ジフェテロールリン酸塩、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。

40

【0058】

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、クロベラスチン塩酸塩、クロベ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、チペピジンクエン酸塩、チペピジンヒベンズ酸塩等が挙げられる。

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。

【0059】

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

50

ン塩酸塩、フェニレフリン塩酸塩、エフェドリン類（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、メチルエフェドリン、d 1 - メチルエフェドリン塩酸塩、1 - メチルエフェドリン塩酸塩、d 1 - 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。

#### 【 0 0 6 0 】

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、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、メチルシステイン塩酸塩、1 - メントール等が挙げられる。

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やブロムワレリル尿素等が挙げられる。

10

#### 【 0 0 6 1 】

ビタミン類としては、例えば、ビタミン B<sub>1</sub>、ビタミン B<sub>2</sub>、ビタミン B<sub>5</sub>、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、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

#### 【 0 0 6 2 】

抗炎症剤としては、例えば、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、セラベプターゼ、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 0 6 3 】

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。

30

#### 【 0 0 6 4 】

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 - 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。

40

#### 【 0 0 6 5 】

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

50

、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（コウタン（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（竹節人參）、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（人參）  
、パイモ（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（白し）、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

## 【0066】

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

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、カフェイン水和物、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。

20

## 【0067】

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

## 【0068】

（a）ロキソプロフェンナトリウム水和物 180mg、コデインリン酸塩 45mg、結晶セルロース 110mg、ヒドロキシプロピルセルロース 40mg、ステアリン酸マグネシウム 10mg、乳糖 適量を含む錠剤（6錠中）、

（b）ロキソプロフェンナトリウム水和物 180mg、ジヒドロコデインリン酸塩 20mg、結晶セルロース 140mg、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、D-マンニトール 190mg 及び乳糖 適量を含む細粒剤（3包中）、

30

（c）ロキソプロフェンナトリウム水和物 180mg、コデインリン酸塩 45mg、ステアリン酸マグネシウム 10mg、ポリソルベート50mg、トウモロコシデンプン 170mg 及び乳糖 適量を含むカプセル剤（6カプセル中）、

## 【0069】

（d）ロキソプロフェンナトリウム水和物 60mg（無水物換算）、ジヒドロコデインリン酸塩 10mg、ステアリン酸マグネシウム 7mg、結晶セルロース 60mg、デンプン 200mg 及び乳糖 13mg を含む錠剤（1錠350mg）、

（e）ロキソプロフェンナトリウム水和物 60mg（無水物換算）、ジヒドロコデインリン酸塩 10mg、セラペブターゼ 10mg、プロムヘキシン塩酸塩 4mg、ステアリン酸マグネシウム 7mg、結晶セルロース 60mg、デンプン 186mg 及び乳糖 13mg を含む錠剤（1錠350mg）、

40

（f）ロキソプロフェンナトリウム2水和物 60mg（無水物換算）、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、セラペブターゼ 10mg、ステアリン酸マグネシウム 7mg、結晶セルロース 60mg、デンプン 176mg 及び乳糖 13mg を含むハードカプセル剤（1カプセル350mg）、

## 【0070】

（g）ロキソプロフェンナトリウム2水和物 60mg（無水物換算）、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、セラペブターゼ 10mg、ステアリン酸マグネシウム 7mg、結晶セルロース 60mg、デンプン 17

50

6 mg 及び乳糖 13 mg を含有する錠剤 (1 錠中 350 mg)、

(h) ロキソプロフェンナトリウム 2 水和物 60 mg (無水物換算)、マレイン酸カルピ  
ノキサミン 4 mg、ステアリン酸マグネシウム 7 mg、結晶セルロース 60 mg、  
デンプン 206 mg 及び乳糖 13 mg を含有する錠剤 (1 錠中 350 mg)、

(i) ロキソプロフェンナトリウム 2 水和物 60 mg (無水物換算)、マレイン酸カルピ  
ノキサミン 4 mg、塩化リゾチーム 50 mg、ステアリン酸マグネシウム 7 mg、  
結晶セルロース 60 mg、デンプン 156 mg 及び乳糖 13 mg を含有する錠剤 (1  
錠中 350 mg)、

【0071】

(j) ロキソプロフェンナトリウム 2 水和物 60 mg (無水物換算)、マレイン酸カルピ  
ノキサミン 4 mg、dl - 塩酸メチルエフェドリン 20 mg、セラペプターゼ 10  
mg、 $\alpha$ -シクロデキストリン 254 mg、アスパルテーム 30 mg、クエン酸 9  
65 mg、炭酸水素ナトリウム 813 mg、乳糖 194 mg 及びステアリン酸マグネ  
シウム 50 mg を含有する発泡錠 (1 錠中 2400 mg)、

10

(k) ロキソプロフェンナトリウム 2 水和物 60 mg (無水物換算)、マレイン酸カル  
ピノキサミン 4 mg、dl - 塩酸メチルエフェドリン 20 mg、セラペプターゼ 1  
0 mg、 $\alpha$ -シクロデキストリン 300 mg、アスパルテーム 30 mg、マンニト  
ール 262 mg 及びステアリン酸マグネシウム 14 mg を含有する速溶錠又はチュア  
ブル錠 (1 錠中 700 mg)、

(l) ロキソプロフェンナトリウム 2 水和物 60 mg (無水物換算)、フマル酸クレマ  
スチン 5 mg、ステアリン酸マグネシウム 7 mg、結晶セルロース 60 mg、デ  
ンプン 205 mg 及び乳糖 13 mg を含有する錠剤 (1 錠中 350 mg)、

20

【0072】

(m) ロキソプロフェンナトリウム 180 mg、塩酸アンブロキソール 45 mg、結  
晶セルロース 100 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 40 mg、ステアリン酸マ  
グネシウム 10 mg 及び乳糖 適量を含有する錠剤 (6 錠中)、

(n) ロキソプロフェンナトリウム 180 mg、塩酸ブロムヘキシン 12 mg、結晶  
セルロース 100 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 40 mg、ステアリン酸マ  
グネシウム 10 mg 及び乳糖 適量を含有する錠剤 (6 錠中)、

(o) ロキソプロフェンナトリウム 180 mg、塩酸アンブロキソール 15 mg、塩  
酸ブロムヘキシン 8 mg、ベラドンナ (総) アルカロイド 0.2 mg、結晶セルロ  
ース 100 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 40 mg、ステアリン酸マグネシ  
ウム 10 mg 及び乳糖 適量を含有する錠剤 (6 錠中)、

30

【0073】

(p) ロキソプロフェンナトリウム 180 mg、塩酸アンブロキソール 45 mg、結  
晶セルロース 130 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 100 mg、ステアリン酸  
マグネシウム 10 mg、D - マンニトール 290 mg 及び乳糖 適量を含有する細粒  
剤 (3 包中)、

(q) ロキソプロフェンナトリウム 180 mg、塩酸ブロムヘキシン 12 mg、結晶  
セルロース 130 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 100 mg、ステアリン酸マ  
グネシウム 10 mg、D - マンニトール 290 mg 及び乳糖 適量を含有する細粒剤  
(3 包中)、

40

(r) ロキソプロフェンナトリウム 180 mg、塩酸アンブロキソール 15 mg、塩  
酸ブロムヘキシン 8 mg、ベラドンナ (総) アルカロイド 0.2 mg、結晶セルロ  
ース 130 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 100 mg、ステアリン酸マグネシ  
ウム 10 mg、D - マンニトール 290 mg 及び乳糖 適量を含有する細粒剤 (3 包  
中)、

【0074】

(s) ロキソプロフェンナトリウム 180 mg、塩酸アンブロキソール 45 mg、ス  
テアリン酸マグネシウム 10 mg、ポリソルベート 50 mg、トウモロコシデンプン

50

180mg及び乳糖 適量を含有するカプセル剤(6カプセル中)、  
(t)ロキソプロフェンナトリウム 180mg、塩酸プロムヘキシン 12mg、ステアリン酸マグネシウム 10mg、ポリソルベート 50mg、トウモロコシデンプン 200mg及び乳糖 適量を含有するカプセル剤(6カプセル中)、並びに  
(u)ロキソプロフェンナトリウム 180mg、塩酸アンブロキシール 15mg、塩酸プロムヘキシン 8mg、ベラドンナ(総)アルカロイド 0.2mg、ステアリン酸マグネシウム 10mg、ポリソルベート 50mg、トウモロコシデンプン 190mg及び乳糖 適量を含有する細粒剤を充填したカプセル剤(6カプセル中)。

【0075】

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膣等の非経口が挙げられるが、経口投与が好ましい。また、本発明の医薬組成物は、経口投与する場合、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。

【0076】

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。

【0077】

本発明において、乾燥剤は、特に限定されるものではない。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。

また、乾燥剤の形状も特に限定されるものではなく、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。

【0078】

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、アルブシート、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。

【0079】

本発明の医薬製剤における乾燥剤の含有量は、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、0.05~3.5質量部が好ましく、0.15~1.7質量部がより好ましい。

また、乾燥剤の含有量は、ロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類等を含有する本発明の医薬組成物1質量部に対して、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。

【0080】

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。

【0081】

10

20

30

40

50



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。

#### 【0082】

本発明の医薬組成物、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。

#### 【0083】

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、本発明のロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類等を含有する医薬組成物は、これらを含む固形製剤としたものが好ましい。

#### 【0084】

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、本発明のロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類等を含有する医薬組成物は、これらを含む固形製剤としたものが好ましい。

#### 【0085】

さらに、本発明の医薬組成物をS P包装、P T P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、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。

#### 【0086】

本発明の医薬組成物は、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、解熱鎮痛剤等として有用である。

また、本発明の医薬組成物に用いられるコデイン類等は、後記実施例からも明らかなように、ロキソプロフェンに起因する消化管障害を抑制・軽減する。従って、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る。

#### 【実施例】

#### 【0087】

以下に実施例等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等に何ら限定されるものではない。

#### 【0088】

##### 〔試験例1〕相互作用の検討

ロキソプロフェンナトリウム水和物500mg（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（参考例1）。比較対照として、ロキソプロフェンナトリウム水和物単独（対照例1）、ジヒドロコデインリン酸塩単独（対照例2）を同様に60℃で1週間保存した。保存開始直後、1日後、3日後、1週間後のガラス瓶内の状態を評価し、結果を表1に示した。

#### 【0089】

【表 1】

	保存開始直後	1日後	3日後	1週間後
対照例 1	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
対照例 2	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
参考例 1	白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化	微黄色粉体固化

## 【 0 0 9 0 】

表 1 から明らかなように、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混合物を保存すると、混合物は固化し、さらに変色した（参考例 1）。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を各々単独で保存したものには変化は生じなかった（対照例 1 及び 2）。このことから、混合物の状態変化は、ロキソプロフェンとコデイン類が相互作用を生じた結果であることが判明した。

## 【 0 0 9 1 】

## 〔試験例 2〕相互作用の検討

下記の実施例 1（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（1））と比較例 1 の組成物につき、保存開始直後、1 日後、3 日後、1 週間後のガラス瓶内の状態を評価し、結果を表 2 に示した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物 68.1 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）、29.2 g のマクロゴール 6000（日本油脂製：商品名 マクロゴール 6000 P）及びトウモロコシデンプン 24.3 g（日澱化学製：商品名 トウモロコシデンプン ST-C）を 65 ℃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、18 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」）を混合し、ガラス瓶（13 K 規格瓶）に入れ、50 ℃で 1 週間保存した（実施例 1）。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物 68.1 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）、29.2 g のマクロゴール 6000（日本油脂製：商品名 マクロゴール 6000 P）、トウモロコシデンプン 24.3 g（日澱化学製：商品名 トウモロコシデンプン ST-C）及び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」）を混合し、ガラス瓶（13 K 規格瓶）に入れ、50 ℃で 1 週間保存した（比較例 1）。

## 【 0 0 9 2 】

【表 2】

	保存開始直後	1日後	3日後	1週間後
比較例 1	白色粉体固化	白色粉体固化	白色粉体固化	白色粉体固化
実施例 1	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物

## 【 0 0 9 3 】

表 2 から明らかなように、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、保存開始 1 日後には、混合物は固化した（比較例 1）。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物を造粒して得た粒状物にジヒドロコデインリン酸塩を混合して製した粒状製剤を保存したものは、開始時と同じ状態を保ち、当該相互作用を抑制できることが判明した（実施例 1）。

## 【 0 0 9 4 】

〔実施例 2〕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（2）

ロキソプロフェンナトリウム水和物 68.1 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）、29.2 g のマクロゴール 6000（日本油脂製

：商品名 マクロゴール 6000P) 及びトウモロコシデンプン 24.3 g (日澱化学製  
：商品名 トウモロコシデンプン ST-C) を 65 湯浴上のガラスピーカー中にて攪拌  
し、次いで冷却した後、18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 81 g (五徳薬品製：商品名 ECG505)、乳糖水和物 5  
91.3 g (DMV製：商品名 乳糖 200M) 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 mm 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 270 mg の錠剤を得た。

【0095】

[実施例 3] 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 (3)

マクロゴール 6000 を硬化油 (川研ファインケミカル製：商品名 K-3 ワックス -  
200) に換える以外は同様にして、錠剤を得た。

【0096】

[実施例 4] 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 (4)

ロキソプロフェンナトリウム水和物 68.1 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)、29.2 g のマクロゴール 6000 (日本油脂製  
：商品名 マクロゴール 6000P) 及びトウモロコシデンプン 24.3 g (日澱化学製  
：商品名 トウモロコシデンプン ST-C) を 65 湯浴上のガラスピーカー中にて攪拌  
し、次いで冷却した後、18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 81 g (五徳薬品製：商品名 ECG505)、乳糖水和物 2  
95.7 g (DMV製：商品名 乳糖 200M)、結晶セルロース 295.6 g (旭化成  
ケミカルズ製：商品名 セオラス PH-101) 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 mm 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 270 mg の錠剤を得た。

【0097】

[実施例 5] 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 (5)

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」)、3.4 g のマクロゴール 6000 (日本油脂製：商品名 マクロゴール 60  
00P) 及びトウモロコシデンプン 2.9 g (日澱化学製：商品名 トウモロコシデンプ  
ン ST-C) を 65 湯浴上のガラスピーカー中にて攪拌し、次いで冷却した後、18号  
篩で篩過して、造粒物を得た。得られた造粒物に、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)  
、カルメロースカルシウム 81 g (五徳薬品製：商品名 ECG505)、乳糖水和物 6  
38.5 g (DMV製：商品名 乳糖 200M) 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 mm 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 270 mg の錠剤を得た。

【0098】

[実施例 6] 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 (6)

ロキソプロフェンナトリウム水和物 68.1 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)、ヒドロキシプロピルセルロース 24.3 g (日本  
曹達製：商品名 HPC-L)、カルメロースカルシウム 81 g (五徳薬品製：商品名  
ECG505)、結晶セルロース 620.5 g (旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス

10

20

30

40

50

PH - 101) を高速攪拌造粒機 (パウレック製: VG - 05 型) に投入して混合後、精製水 328.8 g 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 793.9 g、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」) 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)) を混合機 (コトブキ製: PM50 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: HT - AP18SS 型) を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤を得た。

【0099】

【実施例 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 (7)

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」)、ヒドロキシプロピルセルロース 24.3 g (日本曹達製: 商品名 HPC - L)、カルメロースカルシウム 81 g (五徳薬品製: 商品名 ECG505)、結晶セルロース 620.5 g (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 (パウレック製: VG - 05 型) に投入して混合後、精製水 328.8 g 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 733.8 g、ロキソプロフェンナトリウム水和物 68.1 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) 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)) を混合機 (コトブキ製: PM50 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: HT - AP18SS 型) を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤を得た。

【0100】

【実施例 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 (8)

ロキソプロフェンナトリウム水和物 68.1 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)、ヒドロキシプロピルセルロース 12.1 g (日本曹達製: 商品名 HPC - L)、カルメロースカルシウム 40.5 g (五徳薬品製: 商品名 ECG505)、結晶セルロース 280.2 g (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 (パウレック製: VG - 05 型) に投入して混合後、精製水 164.3 g 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 (整粒物 A)。また、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」)、ヒドロキシプロピルセルロース 12.1 g (日本曹達製: 商品名 HPC - L)、カルメロースカルシウム 40.5 g (五徳薬品製: 商品名 ECG505)、結晶セルロース 340.3 g (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 (パウレック製: VG - 05 型) に投入して混合後、精製水 164.3 g 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 (整粒物 B)。整粒物 A 400 g、整粒物 B 400 g 及びステアリン酸マグネシウム 8 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)) を混合機 (コトブキ製: PM50 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: HT - AP18SS 型) を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤を得た。

【0101】

【試験例 3】ロキソプロフェン誘発消化管障害抑制作用 (1)

Wistar 系ラット (Std: Wistar / ST、雄、8 週齢、体重 188.9 ~ 227.9 g) 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

10

20

30

40

50

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、72 mg / 5 mL / kg）経口投与した。

なお、対照群には溶媒（0.5% MC）のみをそれぞれ同容量（5 mL / 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120 mg / 2 mL 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10 mL 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、結果を表3に示した。

$$\text{潰瘍抑制率（\%）} = (1 - \text{被験薬物の潰瘍指数} / \text{対照群の潰瘍指数}) \times 100$$

【0102】

【表3】

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

【0103】

表3から明らかなように、ジヒドロコデインリン酸塩はロキソプロフェンに起因する胃粘膜障害を軽減した。

【0104】

〔試験例4〕相互作用の検討

ロキソプロフェンナトリウム水和物584 mg（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d-クロルフェニラミンマレイン酸塩10 mg（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）を混合し、ガラス瓶（3 K規格瓶）に入れ、60℃で1週間保存した（参考例2）。比較対照として、ロキソプロフェンナトリウム水和物単独（対照例3）、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩単独（対照例4）を同様に60℃で1週間保存した。保存開始直後、1日後、3日後、1週間後のガラス瓶内の状態を評価し、結果を表4に示した。

【0105】

【表4】

	保存開始直後	1日後	3日後	1週間後
対照例3	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
対照例4	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
参考例2	白色粉体	白色粉体湿潤	白色粉体一部固化	微黄色粉体一部固化

【0106】

表4から明らかなように、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混合物を保存すると、混合物は湿潤・固化し、さらに変色した（参考例2）。一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、クロルフェニラミンマレイン酸塩を各々単独で保存したものには変化は生じなかった（対照例3及び4）。このことから、混合物の

状態変化は、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が相互作用を生じた結果であることが判明した。

【 0 1 0 7 】

[ 試験例 5 ]

下記の実施例 9 (ロキソプロフェンナトリウムと 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 ( 1 ) ) と比較例 2 の組成物につき、保存開始直後、1 日後、3 日後、7 日後、1 4 日後、2 8 日後のガラス瓶内の状態を評価した。

すなわち、ジヒドロコデインリン酸塩 8 g を d - クロルフェニラミンマレイン酸塩 1 . 2 g ( 金剛化学製 : 商品名 D - マレイン酸クロルフェニラミン ) に換えて、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を混合したもの ( 比較例 2 ) と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 ( 実施例 9 ) を製し、また、5 0 で 2 8 日間保存し、保存開始直後、1 日後、3 日後、7 日後、1 4 日後、2 8 日後に評価した以外は、試験例 2 と同様に試験を実施した。結果を表 5 に示した。

【 0 1 0 8 】

【 表 5 】

	保存開始時	1 日後	3 日後	7 日後	1 4 日後	2 8 日後
比較例 2	白色粉末	白色粉末	白色粉末湿潤	白色粉末湿潤	白色粉末湿潤	白色粉末湿潤
実施例 9	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物

【 0 1 0 9 】

表 5 から明らかなように、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、保存開始 3 日後には、混合物は湿潤した ( 比較例 2 ) 。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物を造粒して得た粒状物にクロルフェニラミンマレイン酸塩を混合しただけで保存したものは、2 8 日経っても開始時と同じ状態を保ち、当該相互作用を抑制できることが判明した ( 実施例 9 ) 。

この結果、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とを、実施的に互いに接しないように医薬組成物に含有せしめることにより、相互作用を抑制できることが判明した。

【 0 1 1 0 】

[ 実施例 1 0 ] ロキソプロフェンナトリウムと 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 ( 2 )

ジヒドロコデインリン酸塩 8 g を d - クロルフェニラミンマレイン酸塩 1 . 2 g ( 金剛化学製 : 商品名 D - マレイン酸クロルフェニラミン ) に換えて、トウモロコシデンプンを 3 1 . 1 g に換える以外は、実施例 2 と同様にして、錠剤を得た。

【 0 1 1 1 】

[ 実施例 1 1 ] ロキソプロフェンナトリウムと 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 ( 3 )

マクロゴール 6 0 0 0 を硬化油 ( 川研ファインケミカル製 : 商品名 K - 3 ワックス - 2 0 0 ) に換える以外は実施例 1 0 と同様にして、錠剤を得た。

【 0 1 1 2 】

[ 試験例 6 ] ロキソプロフェン誘発消化管障害抑制作用 ( 2 )

被験薬物として、d - クロルフェニラミンマレイン酸塩 ( C M ) を 0 . 5 % メチルセルロース ( M C ) 溶液に懸濁したものをを用い、所定量 ( 5 、 4 0 m g / 5 m L / k g ) を経口投与することにより、試験例 3 と同様に試験を実施し、被験薬物投与における潰瘍抑制率 ( % ) を算出し、結果を表 6 に示した。

【 0 1 1 3 】

10

20

30

40

50

【表 6】

群	潰瘍指数 (mm)	潰瘍抑制率 (%)
対照 (0.5% MC)	23.6 ± 3.6	—
CM (5mg/kg)	14.1 ± 3.0	40.3
CM (40mg/kg)	1.5 ± 0.4	93.6

## 【0114】

表 6 から明らかなように、クロルフェニラミンマレイン酸塩はロキソプロフェンに起因する胃粘膜障害を軽減した。

10

## 【0115】

## [試験例 7] 相互作用の検討

ロキソプロフェンナトリウム水和物 381 mg (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) 及びクレマスチンフマル酸塩 2.5 mg (ダイト製：商品名 クレマスチンフマル酸塩) を混合し、ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、60 で 1 週間保存した (参考例 3)。比較対照として、ロキソプロフェンナトリウム水和物単独 (対照例 5)、クレマスチンフマル酸塩単独 (対照例 6) を同様に 60 で 1 週間保存した。保存開始直後、1 日後、3 日後、1 週間後のガラス瓶内の状態を評価し、結果を表 7 に示した。

## 【0116】

20

【表 7】

	保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
対照例 5	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
対照例 6	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
参考例 3	白色粉体	白色粉体	白色粉体湿潤	微褐色粉体湿潤

## 【0117】

表 7 から明らかなように、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混合物を保存すると、混合物は湿潤し、さらに変色した (参考例 3)。一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、クレマスチンフマル酸塩を各々単独で保存したものには変化は生じなかった (対照例 5 及び 6)。このことから、混合物の状態変化は、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が相互作用を生じた結果であることが判明した。

30

この結果、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とを、実施的に互いに接しないように医薬組成物に含有せしめることにより、相互作用を抑制できることが判明した。

## 【0118】

## [実施例 12] ロキソプロフェンナトリウムとクレマスチンフマル酸塩とが実質的に接しない製剤 (1)

40

ジヒドロコデインリン酸塩 8 g をクレマスチンフマル酸塩 0.5 g (ダイト製：商品名 クレマスチンフマル酸塩) に換えて、トウモロコシデンプンを 31.8 g に換える以外は、実施例 2 と同様にして、錠剤を得る。

## 【0119】

## [実施例 13] ロキソプロフェンナトリウムとクレマスチンフマル酸塩とが実質的に接しない製剤 (2)

マクロゴール 6000 を硬化油 (川研ファインケミカル製：商品名 K-3 ワックス-200) に換える以外は実施例 12 と同様にして、錠剤を得る。

## 【0120】

## [試験例 8] ロキソプロフェン誘発消化管障害抑制作用 (3)

50

被験薬物として、クレマスチンフマル酸塩（CF）を0.5%メチルセルロース（MC）溶液に懸濁したものを用い、所定量（1mg/5mL/kg）を経口投与することにより、試験例3と同様に試験を実施し、被験薬物投与における潰瘍抑制率（%）を算出し、結果を表8に示した。

【0121】

【表8】

群	潰瘍指数 (mm)	潰瘍抑制率 (%)
対照 (0.5% MC)	23.9 ± 4.4	—
CF (1mg/kg)	14.6 ± 2.7	38.9

10

【0122】

表8から明らかなように、クレマスチンフマル酸塩はロキソプロフェンに起因する胃粘膜障害を軽減した。

【0123】

〔試験例9〕相互作用の検討

ロキソプロフェンナトリウム水和物482.3mg（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）及びカルビノキサミンマレイン酸塩17.7mg（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン）を混合し、ガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、60℃で1週間保存した（参考例4）。比較対照として、ロキソプロフェンナトリウム水和物単独（対照例7）、カルビノキサミンマレイン酸塩単独（対照例8）を同様に60℃で1週間保存した。保存開始直後、1日後、2日後、1週間後のガラス瓶内の状態を評価し、結果を表9に示した。

20

【0124】

【表9】

	保存開始直後	1日後	2日後	1週間後
対照例7	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
対照例8	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
参考例4	白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化	微黄色粉体固化

30

【0125】

表9から明らかなように、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混合物を保存すると、混合物は固化し、さらに変色した（参考例4）。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を各々単独で保存したものには変化は生じなかった（対照例7及び8）。このことから、混合物の状態変化は、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が相互作用を生じた結果であることが判明した。

この結果、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とを、実施的に互いに接しないように医薬組成物に含有せしめることにより、相互作用を抑制できることが判明した。

40

【0126】

〔実施例14〕ロキソプロフェンナトリウム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（1）

ジヒドロコデインリン酸塩8gをカルビノキサミンマレイン酸塩2.5g（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン）に換えて、トウモロコシデンプンを29.8gに換える以外は、実施例2と同様にして、錠剤を得る。

【0127】

〔実施例15〕ロキソプロフェンナトリウム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（2）

マクロゴール6000を硬化油（川研ファインケミカル製：商品名 K-3ワックス -

50



200)に換える以外は実施例14と同様にして、錠剤を得る。

#### 【0128】

[試験例10]ロキソプロフェン誘発消化管障害抑制作用(4)

被験薬物として、カルピノキサミンマレイン酸塩(CAM)を0.5%メチルセルロース(MC)溶液に懸濁したものを、所定量(0.75、75mg/5mL/kg)を経口投与することにより、試験例3と同様に試験を実施し、被験薬物投与における潰瘍抑制率(%)を算出し、結果を表10に示した。

#### 【0129】

#### 【表10】

群	潰瘍指数(mm)	潰瘍抑制率(%)
対照(0.5% MC)	29.0 ± 5.7	—
CAM (0.75mg/kg)	19.6 ± 5.2	32.4
CAM (75mg/kg)	10.8 ± 6.5	62.8

10

#### 【0130】

表10から明らかなように、カルピノキサミンマレイン酸塩はロキソプロフェンに起因する胃粘膜障害を軽減した。

#### 【0131】

[試験例11]相互作用の検討

20

ロキソプロフェンナトリウム水和物490.4mg(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)及びジフェニルピラリン塩酸塩9.6mg(金剛化学製：商品名 塩酸ジフェニルピラリン)を混合し、ガラス瓶(3K規格瓶)に入れ、60℃で1週間保存した(参考例5)。比較対照として、ロキソプロフェンナトリウム水和物単独(対照例9)、ジフェニルピラリン塩酸塩単独(対照例10)を同様に60℃で1週間保存した。保存開始直後、1日後、3日後、1週間後のガラス瓶内の状態を評価し、結果を表11に示した。

#### 【0132】

#### 【表11】

	保存開始直後	1日後	3日後	1週間後
対照例9	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
対照例10	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
参考例5	白色粉体	白色粉体湿潤	白色粉体湿潤	微黄色粉体湿潤

30

#### 【0133】

表11から明らかなように、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混合物を保存すると、混合物は湿潤し、さらに変色した(参考例5)。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を各々単独で保存したものには変化は生じなかった(対照例9及び10)。このことから、混合物の状態変化は、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が相互作用を生じた結果であることが判明した。

40

この結果、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とを、実施的に互いに接しないように医薬組成物に含有せしめることにより、相互作用を抑制できることが判明した。

#### 【0134】

[試験例12]

下記の実施例16(ロキソプロフェンナトリウム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(1))と比較例3の組成物につき、保存開始直後、1日後、3日後、

50

7日後、14日後、28日後のガラス瓶内の状態を評価した。

すなわち、ジヒドロコデインリン酸塩 8 g をジフェニルピラリン塩酸塩 1.3 g (金剛化学製: 商品名 塩酸ジフェニルピラリン) に換えて、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を混合したもの(比較例 3)と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(実施例 16)を製し、また、50 で 28 日間保存し、保存開始直後、1日後、3日後、7日後、14日後、28 日後に評価した以外は、試験例 2 と同様に試験を実施した。結果を表 12 に示した。

【0135】

【表 12】

比較例 3 実施例 16	保存開始時	白色粉末	白色粉末
	1 日後	白色粉末湿潤	白色粒状物
	3 日後	白色粉末湿潤強	白色粒状物
	7 日後	白色粉末湿潤強	白色粒状物
	14 日後	白色粉末湿潤強	白色粒状物
	28 日後	白色粉末湿潤強	白色粒状物

10

20

30

40

【0136】

表 12 から明らかなように、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、保存開始 3 日後には、混合物は湿潤した(比較例 3)。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物を造粒して得た粒状物にジフェニルピラリン塩酸塩を混合しただけで保存したものは、28 日経っても開始時と同じ状態を保ち、当該

50

相互作用を抑制できることが判明した(実施例 16)。

この結果、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とを、実施的に互いに接しないように医薬組成物に含有せしめることにより、相互作用を抑制できることが判明した。

#### 【0137】

[実施例 17] ロキソプロフェンナトリウム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(1)

ジヒドロコデインリン酸塩 8 g をジフェニルピラリン塩酸塩 1.3 g (金剛化学製: 商品名 塩酸ジフェニルピラリン) に換えて、トウモロコシデンプンを 31 g に換える以外は、製造例 2 と同様にして、錠剤を得た。

#### 【0138】

[実施例 18] ロキソプロフェンナトリウム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(2)

マクロゴール 6000 を硬化油(川研ファインケミカル製: 商品名 K-3 ワックス-200) に換える以外は製造例 17 と同様にして、錠剤を得た。

#### 【0139】

[試験例 13] ロキソプロフェン誘発消化管障害抑制作用(5)

被験薬物として、ジフェニルピラリン塩酸塩(PP) を 0.5% メチルセルロース(MC) 溶液に懸濁したものを用い、所定量(3、10 mg / 5 mL / kg) を経口投与することにより、試験例 3 と同様に試験を実施し、被験薬物投与における潰瘍抑制率(%) を算出し、結果を表 13 に示した。

#### 【0140】

#### 【表 13】

群	潰瘍指数 (mm)	潰瘍抑制率 (%)
対照 (0.5% MC)	29.7 ± 8.0	—
PP (3mg/kg)	21.0 ± 4.5	29.3
PP (10mg/kg)	16.6 ± 4.4	44.1

#### 【0141】

表 13 から明らかなように、ジフェニルピラリン塩酸塩はロキソプロフェンに起因する胃粘膜障害を軽減した。

#### 【0142】

[試験例 14] 相互作用の検討

ロキソプロフェンナトリウム水和物 170 mg (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) 及びブロムヘキシン塩酸塩 10 mg (山洋化学製: 商品名 ブロムヘキシン塩酸塩) を混合し、ガラス瓶(3 K 規格瓶) に入れ、60 で 1 週間保存した(参考例 6)。比較対照として、ロキソプロフェンナトリウム水和物単独(対照例 11)、ブロムヘキシン塩酸塩単独(対照例 12) を同様に 60 で 1 週間保存した。保存開始直後、1 日後、2 日後、1 週間後のガラス瓶内の状態を評価し、結果を表 14 に示した。

#### 【0143】

#### 【表 14】

	保存開始直後	1 日後	2 日後	1 週間後
対照例 11	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
対照例 12	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
参考例 6	白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化	微黄色粉体固化

10

20

30

40

50

## 【 0 1 4 4 】

表 1 4 から明らかなように、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混合物を保存すると、混合物は固化し、さらに変色した（参考例 6）。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を各々単独で保存したものには変化は生じなかった（対照例 1 1 及び 1 2）。このことから、混合物の状態変化は、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が相互作用を生じた結果であることが判明した。

この結果、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とを実質的に接触させないことによって、相互作用を抑制できることが判明した。

## 【 0 1 4 5 】

10

## [ 試験例 1 5 ]

下記の実施例 1 9（ロキソプロフェンナトリウムとブロムヘキシン塩酸塩とが実質的に接しない製剤（1））と比較例 4 の組成物につき、保存開始直後、1 日後、3 日後、7 日後、1 4 日後、2 8 日後のガラス瓶内の状態を評価した。

すなわち、ジヒドロコデインリン酸塩 8 g をブロムヘキシン塩酸塩 4 g（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩）に換えて、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とを混合したもの（比較例 4）と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とが実質的に接しない製剤（実施例 1 9）を製し、また、5 0 で 2 8 日間保存し、保存開始直後、1 日後、3 日後、7 日後、1 4 日後、2 8 日後に評価した以外は、試験例 2 と同様に試験を実施した。結果を表 1 5 に示した。

20

## 【 0 1 4 6 】

【表 15】

	保存開始時	1日後	3日後	7日後	14日後	28日後
比較例4	白色粉末	白色粉末湿潤	白色粉末湿潤	白色粉末湿潤	白色粉末湿潤	白色粉末湿潤
実施例19	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物

10

20

30

## 【0147】

表15から明らかなように、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、保存開始1日後には、混合物は湿潤した(比較例4)。

40

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物を造粒して得た粒状物にブロムヘキシン塩酸塩を混合しただけで保存したものは、28日経っても開始時と同じ状態を保ち、当該相互作用を抑制できることが判明した(実施例19)。

この結果、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とを、実施的に互いに接しないように医薬組成物に含有せしめることにより、相互作用を抑制できることが判明した。

## 【0148】

[実施例20] ロキソプロフェンナトリウムとブロムヘキシン塩酸塩とが実質的に接しない製剤(2)

ジヒドロコデインリン酸塩8gをブロムヘキシン塩酸塩4g(山洋化学製:商品名 ブ

50

ロムヘキシシ塩酸塩)に換えて、トウモロコシデンプンを28.3gに換える以外は、製造例2と同様にして、錠剤を得た。

#### 【0149】

[実施例21] ロキソプロフェンナトリウムとブロムヘキシシ塩酸塩とが実質的に接しない製剤(3)

マクロゴール6000を硬化油(川研ファインケミカル製:商品名 K-3ワックス-200)に換える以外は製造例20と同様にして、錠剤を得た。

#### 【0150】

[試験例16] 相互作用の検討

ロキソプロフェンナトリウム水和物500mg(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)及びアンプロキソール塩酸塩500mg(静岡カフエイン工業所製:商品名 塩酸アンプロキソール)を混合し、ガラス瓶(3K規格瓶)に入れ、60℃で1週間保存した(参考例7)。比較対照として、ロキソプロフェンナトリウム水和物単独(対照例13)、アンプロキソール塩酸塩単独(対照例14)を同様に60℃で1週間保存した。保存開始直後、1日後、3日後、1週間後のガラス瓶内の状態を評価し、結果を表16に示した。

#### 【0151】

#### 【表16】

	保存開始直後	1日後	3日後	1週間後
対照例13	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
対照例14	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
参考例7	白色粉体	白色粉体固化	淡黄色粉体固化	淡黄色粉体固化

#### 【0152】

表16から明らかなように、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混合物を保存すると、混合物は固化し、さらに変色した(参考例7)。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を各々単独で保存したものには変化は生じなかった(対照例13及び14)。このことから、混合物の状態変化は、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が相互作用を生じた結果であることが判明した。

この結果、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とを実質的に接触させないことによって、相互作用を抑制できることが判明した。

#### 【0153】

[試験例17]

下記の実施例22(ロキソプロフェンナトリウムとアンプロキソール塩酸塩とが実質的に接しない製剤(1))と比較例5の組成物につき、保存開始直後、1日後、3日後、7日後、14日後、28日後のガラス瓶内の状態を評価した。

すなわち、ジヒドロコデインリン酸塩8gをアンプロキソール塩酸塩15g(静岡カフエイン工業所製:商品名 塩酸アンプロキソール)に換えて、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とを混合したもの(比較例5)と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とが実質的に接しない製剤(実施例22)を製し、また、50℃で28日間保存し、保存開始直後、1日後、3日後、7日後、14日後、28日後に評価した以外は、試験例2と同様に試験を実施した。結果を表17に示した。

#### 【0154】

【表 17】

	保存開始時	1日後	3日後	7日後	14日後	28日後
比較例5	白色粉末	白色粉末固化	白色粉末固化	白色粉末固化	白色粉末固化	白色粉末固化
実施例22	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物

10

20

30

## 【0155】

表17から明らかなように、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、保存開始1日後には、混合物は固化した(比較例5)。

40

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物を造粒して得た粒状物にアンプロキソール塩酸塩を混合しただけで保存したものは、28日経っても開始時と同じ状態を保ち、当該相互作用を抑制できることが判明した(実施例22)。

この結果、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とを、実施的に互いに接しないように医薬組成物に含有せしめることにより、相互作用を抑制できることが判明した。

## 【0156】

[実施例23] ロキソプロフェンナトリウムとアンプロキソール塩酸塩とが実質的に接しない製剤(2)

ジヒドロコデインリン酸塩 8 g をアンプロキソール塩酸塩 15 g (静岡カフェイン工業

50

所製：商品名 塩酸アンプロキシール）に換えて、マクロゴール 6000 を 25.7 g に、トウモロコシデンプンを 20.8 g に換える以外は、実施例 2 と同様にして、錠剤を得た。

【0157】

[ 実施例 24 ] ロキソプロフェンナトリウムとアンプロキシール塩酸塩とが実質的に接しない製剤 ( 3 )

マクロゴール 6000 を硬化油 ( 川研ファインケミカル製：商品名 K - 3 ワックス - 200 ) に換える以外は実施例 23 と同様にして、錠剤を得た。

【0158】

[ 試験例 18 ] 相互作用の検討

ロキソプロフェンナトリウム水和物 224.9 mg ( 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 ) 及びグアヤコールスルホン酸カリウム 275.1 mg ( 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 ) を混合し、ガラス瓶 ( 3 K 規格瓶 ) に入れ、60 で 1 週間保存した ( 参考例 8 )。比較対照として、ロキソプロフェンナトリウム水和物単独 ( 対照例 15 )、グアヤコールスルホン酸カリウム単独 ( 対照例 16 ) を同様に 60 で 1 週間保存した。保存開始直後、1 日後、3 日後、1 週間後のガラス瓶内の状態を評価し、結果を表 18 に示した。

【0159】

【表 18】

	保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
対照例 15	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
対照例 16	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
参考例 8	白色粉体	白色粉体湿潤	白色粉体湿潤	白色粉体湿潤

【0160】

表 18 から明らかなように、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混合物を保存すると、混合物は湿潤した ( 参考例 8 )。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を各々単独で保存したものには変化は生じなかった ( 対照例 15 及び 16 )。このことから、混合物の状態変化は、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が相互作用を生じた結果であることが判明した。

この結果、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とを実質的に接触させないことによって、相互作用を抑制できることが判明した。

【0161】

[ 実施例 25 ] ロキソプロフェンナトリウム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 ( 1 )

ジヒドロコデインリン酸塩 8 g をグアヤコールスルホン酸カリウム 83 g ( 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 ) に換えて、マクロゴール 6000 を 292 g に、トウモロコシデンプンを 243 g に、乳糖水和物を 34.8 g に換える以外は、実施例 2 と同様にして、錠剤を得る。

【0162】

[ 実施例 26 ] ロキソプロフェンナトリウム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 ( 2 )

マクロゴール 6000 を硬化油 ( 川研ファインケミカル製：商品名 K - 3 ワックス - 200 ) に換える以外は実施例 25 と同様にして、錠剤を得る。

【0163】

[ 試験例 19 ] 相互作用の検討

ロキソプロフェンナトリウム水和物 347.1 mg ( 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 ) 及びリゾチーム塩酸塩 152.9 mg ( エー

10

20

30

40

50



ザイ製：商品名 塩化リゾチーム）を混合し、ガラス瓶（3 K規格瓶）に入れ、60 で1週間保存した（参考例9）。比較対照として、ロキソプロフェンナトリウム水和物単独（対照例17）、リゾチーム塩酸塩単独（対照例18）を同様に60 で1週間保存した。保存開始直後、1日後、3日後、1週間後のガラス瓶内の状態を評価し、結果を表19に示した。

【0164】

【表19】

	保存開始直後	1日後	3日後	1週間後
対照例17	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
対照例18	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
参考例9	白色粉体	白色粉体湿潤	白色粉体固化	白色粉体固化

10

【0165】

表19から明らかなように、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混合物を保存すると、混合物は湿潤し、さらに固化した（参考例9）。一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、リゾチーム塩酸塩を各々単独で保存したものには変化は生じなかった（対照例17及び18）。このことから、混合物の状態変化は、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が相互作用を生じた結果であることが判明した。

この結果、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を実質的に接触させないことによって、相互作用を抑制できることが判明した。

20

【0166】

[試験例20]

下記の実施例27（ロキソプロフェンナトリウムとリゾチーム塩酸塩とが実質的に接しない製剤（1））と比較例6の組成物につき、保存開始直後、1日後、3日後、7日後、14日後、28日後のガラス瓶内の状態を評価した。

すなわち、ジヒドロコデインリン酸塩8gをリゾチーム塩酸塩30g（エーザイ製：商品名 塩化リゾチーム）に換えて、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とを混合したもの（比較例6）と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とが実質的に接しない製剤（実施例27）を製し、また、50 で28日間保存し、保存開始直後、1日後、3日後、7日後、14日後、28日後に評価した以外は、試験例2と同様に試験を実施した。結果を表20に示した。

30

【0167】

【表 20】

	保存開始時	1日後	3日後	7日後	14日後	28日後
比較例6	白色粉末	白色粉末	白色粉末湿潤	白色粉末湿潤	白色粉末湿潤	白色粉末湿潤強
実施例27	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物

10

20

30

## 【0168】

表20から明らかなように、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、保存開始3日後には、混合物は湿潤した(比較例6)。

40

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物を造粒して得た粒状物にリゾチーム塩酸塩を混合しただけで保存したものは、28日経っても開始時と同じ状態を保ち、当該相互作用を抑制できることが判明した(実施例27)。

この結果、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を、実施的に互いに接しないように医薬組成物に含有せしめることにより、相互作用を抑制できることが判明した。

## 【0169】

[実施28] ロキソプロフェンナトリウムとリゾチーム塩酸塩とが実質的に接しない製剤

50

( 2 )

ジヒドロコデインリン酸塩 8 g をリゾチーム塩酸塩 30 g (エーザイ製：商品名 塩化リゾチーム) に換えて、マクロゴール 6000 を 25.7 g に、トウモロコシデンプンを 20.8 g に換える以外は、実施例 2 と同様にして、錠剤を得た。

【 0 1 7 0 】

〔実施例 29〕ロキソプロフェンナトリウムとリゾチーム塩酸塩とが実質的に接しない製剤 ( 3 )

マクロゴール 6000 を硬化油 (川研ファインケミカル製：商品名 K-3 ワックス-200) に換える以外は実施例 68 と同様にして、錠剤を得た。

【 0 1 7 1 】

〔試験例 21〕相互作用の検討

ロキソプロフェンナトリウム水和物 500 mg (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 d l - メチルエフェドリン塩酸塩 150 mg (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) を混合し、ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、60℃ で 1 週間保存した (参考例 10)。比較対照として、ロキソプロフェンナトリウム水和物単独 (対照例 19)、d l - メチルエフェドリン塩酸塩単独 (対照例 20) を同様に 60℃ で 1 週間保存した。保存開始直後、1 日後、3 日後、1 週間後のガラス瓶内の状態を評価し、結果を表 21 に示した。

【 0 1 7 2 】

【表 21】

	保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
対照例 19	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
対照例 20	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
参考例 10	白色粉体	白色粉体湿潤	白色粉体湿潤	微黄色粉体湿潤

【 0 1 7 3 】

表 21 から明らかなように、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混合物を保存すると、混合物は湿潤し、さらに変色した (参考例 10)。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を各々単独で保存したものには変化は生じなかった (対照例 19 及び 20)。このことから、混合物の状態変化は、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が相互作用を生じた結果であることが判明した。

この結果、ロキソプロフェン又はその塩とエフェドリン類とを実質的に接触させないことによって、相互作用を抑制できることが判明した。

【 0 1 7 4 】

〔実施例 30〕ロキソプロフェンナトリウムと d l - メチルエフェドリン塩酸塩とが実質的に接しない製剤 ( 1 )

ジヒドロコデインリン酸塩 8 g を d l - メチルエフェドリン塩酸塩 20 g (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) に換えて、マクロゴール 6000 を 23.2 g に、トウモロコシデンプンを 18.3 g に換える以外は、実施例 2 と同様にして、錠剤を得る。

【 0 1 7 5 】

〔実施例 31〕ロキソプロフェンナトリウムと d l - メチルエフェドリン塩酸塩とが実質的に接しない製剤 ( 2 )

マクロゴール 6000 を硬化油 (川研ファインケミカル製：商品名 K-3 ワックス-200) に換える以外は実施例 30 と同様にして、錠剤を得る。

【 0 1 7 6 】

〔試験例 22〕ロキソプロフェン誘発消化管障害抑制作用 ( 6 )

被験薬物として、d l - メチルエフェドリン塩酸塩 (ME) を 0.5% メチルセルロー

10

20

30

40

50

ス（MC）溶液に懸濁したものをを用い、所定量（20、60、180 mg / 5 mL / kg）を経口投与することにより、試験例3と同様に試験を実施し、被験薬物投与における潰瘍抑制率（%）を算出し、結果を表22に示した。

【0177】

【表22】

群	潰瘍指数 (mm)	潰瘍抑制率 (%)
対照 (0.5% MC)	28.5 ± 4.5	—
ME (20mg/kg)	18.3 ± 5.0	35.8
ME (60mg/kg)	13.2 ± 1.7	53.7
ME (180mg/kg)	8.9 ± 2.1	68.8

10

【0178】

表22から明らかなように、d1 - メチルエフェドリン塩酸塩はロキソプロフェンに起因する胃粘膜障害を軽減した。

【0179】

[試験例23] 相互作用の検討

ロキソプロフェンナトリウム水和物404.9 mg（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）及びデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物95.1 mg（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）を混合し、ガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、60℃で1週間保存した（参考例11）。比較対照として、ロキソプロフェンナトリウム水和物単独（対照例21）、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物単独（対照例22）を同様に60℃で1週間保存した。保存開始直後、1日後、3日後、1週間後のガラス瓶内の状態を評価し、結果を表23に示した。

20

【0180】

【表23】

	保存開始直後	1日後	3日後	1週間後
対照例21	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
対照例22	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
参考例11	白色粉体	白色粉体湿潤	白色粉体湿潤	白色粉体湿潤

30

【0181】

表23から明らかなように、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混合物を保存すると、混合物は湿潤した（参考例11）。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を各々単独で保存したものには変化は生じなかった（対照例21及び22）。このことから、混合物の状態変化は、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が相互作用を生じた結果であることが判明した。

40

この結果、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を実質的に接触させないことによって、相互作用を抑制できることが判明した。

【0182】

[試験例24]

下記の実施例32（ロキソプロフェンナトリウムとデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物とが実質的に接しない製剤（1））と比較例7の組成物につき、保存開始直後、1日後、3日後、7日後、14日後、28日後のガラス瓶内の状態を評価した。

すなわち、ジヒドロコデインリン酸塩8 gをデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物16 g（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）に換え

50

て、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とを混合したもの（比較例 7）と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とが実質的に接しない製剤（実施例 32）を製し、また、50 で 28 日間保存し、保存開始直後、1 日後、3 日後、7 日後、14 日後、28 日後に評価した以外は、試験例 2 と同様に試験を実施した。結果を表 24 に示した。

【0183】

【表 24】

比較例 7 実施例 32	保存開始時	1 日後	3 日後	7 日後	14 日後	28 日後
	白色粉体	白色粉体湿潤	白色粉体湿潤強	白色粉体湿潤強	白色粉体湿潤強	微黄色粉体湿潤強
	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物	白色粒状物

10

20

30

40

【0184】

表 24 から明らかなように、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、保存開始 1 日後には、混合物は湿潤した（比較例 7）。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物を造粒して得た粒状物にデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物を混合しただけで保存したものは、28 日経っても開始時と同じ状態を保ち、当該相互作用を抑制できることが判明した（実施例 32）。

50

この結果、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を、実施的に互いに接しないように医薬組成物に含有せしめることにより、相互作用を抑制できることが判明した。

【 0 1 8 5 】

[ 実施例 3 3 ] ロキソプロフェンナトリウムとデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物とが実質的に接しない製剤 ( 2 )

ジヒドロコデインリン酸塩 8 g をデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 1 6 g ( 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 H B R ) に換えて、マクロゴール 6 0 0 0 を 2 5 . 2 g に、トウモロコシデンプンを 2 0 . 3 g に換える以外は、実施例 2 と同様にして、錠剤を得る。

10

【 0 1 8 6 】

[ 実施例 3 4 ] ロキソプロフェンナトリウムとデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物とが実質的に接しない製剤 ( 3 )

マクロゴール 6 0 0 0 を硬化油 ( 川研ファインケミカル製 : 商品名 K - 3 ワックス - 2 0 0 ) に換える以外は実施例 3 3 と同様にして、錠剤を得る。

【 0 1 8 7 】

[ 試験例 2 5 ] 相互作用の検討

ロキソプロフェンナトリウム水和物 2 2 4 . 9 m 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 ) 及びグアイフェネシン 2 2 4 . 9 m g ( アルプス薬品製 : 商品名 グアイフェネシン ) を混合し、ガラス瓶 ( 3 K 規格瓶 ) に入れ、6 0 で 1 週間保存した ( 参考例 1 2 ) 。比較対照として、ロキソプロフェンナトリウム水和物単独 ( 対照例 2 3 ) 、グアイフェネシン単独 ( 対照例 2 4 ) を同様に 6 0 で 1 週間保存した。保存開始直後、1 日後、3 日後、1 週間後のガラス瓶内の状態を評価し、結果を表 2 5 に示した。

20

【 0 1 8 8 】

【表 2 5 】

	保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
対照例 23	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
対照例 24	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
参考例 12	白色粉体	透明液体	透明液体	透明液体

30

【 0 1 8 9 】

表 2 5 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアイフェネシンの混合物を保存すると、混合物は透明液体に変化した ( 参考例 1 2 ) 。一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、グアイフェネシンを各々単独で保存したものには変化は生じなかった ( 対照例 2 3 及び 2 4 ) 。このことから、混合物の状態変化は、ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアイフェネシンが相互作用を生じた結果であることが判明した。

この結果、ロキソプロフェン又はその塩とグアイフェネシンとを実質的に接触させないことによって、相互作用を抑制できることが判明した。

40

【 0 1 9 0 】

[ 実施例 3 5 ] ロキソプロフェンナトリウムとグアイフェネシンとが実質的に接しない製剤 ( 1 )

ジヒドロコデインリン酸塩 8 g をグアイフェネシン 8 3 g ( アルプス薬品製 : 商品名 グアイフェネシン ) に換えて、マクロゴール 6 0 0 0 を 2 9 2 g に、トウモロコシデンプンを 2 4 3 g に、乳糖水和物を 3 4 . 8 g に換える以外は、実施例 2 と同様にして、錠剤を得る。

【 0 1 9 1 】

[ 実施例 3 6 ] ロキソプロフェンナトリウムとグアイフェネシンとが実質的に接しない製

50

剤 ( 2 )

マクロゴール 6 0 0 0 を硬化油 ( 川研ファインケミカル製 : 商品名 K - 3 ワックス - 2 0 0 ) に換える以外は実施例 3 5 と同様にして、錠剤を得る。

【産業上の利用可能性】

【 0 1 9 2 】

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等とが実質的に互いに接しないように医薬組成物中に含有させることにより、保存安定な医薬組成物を提供することができる。

従って、本発明によれば、保存安定性が優れ、またロキソプロフェンに起因する消化管障害が軽減又は抑制された、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	
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48	
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

(31)優先権主張番号 特願2010-149115(P2010-149115)  
 (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2010-170600(P2010-170600)  
 (32)優先日 平成22年7月29日(2010.7.29)  
 (33)優先権主張国 日本国(JP)  
 (31)優先権主張番号 特願2010-170642(P2010-170642)  
 (32)優先日 平成22年7月29日(2010.7.29)  
 (33)優先権主張国 日本国(JP)

## 早期審査対象出願

(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  
 東京都中央区日本橋本町三丁目 4 番 1 4 号 興和株式会社内  
 (72)発明者 高宮 雅哉  
 東京都中央区日本橋本町三丁目 4 番 1 4 号 興和株式会社内

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 特開 2 0 0 0 - 1 4 3 5 0 5 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 8 - 2 8 5 4 7 5 ( J P , A )  
 「おくすりナビ」サイトに掲載された「薬と健康 Q & A」, 2 0 0 4 年, U R L , <http://www.okusurinavi.com/QA/show/2004061000016.html>  
 第一三共株式会社, 医薬品インタビューフォーム「ロキソニン錠、ロキソニン細粒」, 2 0 0 7 年, 第 3 版, p.10-11  
 牧亨, 一般薬の製剤設計方略, 医薬品製剤化方略と新技術, 2 0 0 7 年, p.25-29  
 「おくすりナビ」サイトに掲載された「薬と健康ニュース」, U R L , <http://www.okusurinavi.com/news/show/d200802060001.html>

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2 ,  
 A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0 ,  
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8 ,  
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0