

(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2013-216632  
(P2013-216632A)

(43) 公開日 平成25年10月24日(2013.10.24)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61K 31/439 (2006.01)</b>	A 61 K 31/439	4 C 076
<b>A61K 33/10 (2006.01)</b>	A 61 K 33/10	4 C 084
<b>A61K 45/06 (2006.01)</b>	A 61 K 45/06	4 C 086
<b>A61K 33/00 (2006.01)</b>	A 61 K 33/00	4 C 206
<b>A61K 31/495 (2006.01)</b>	A 61 K 31/495	

審査請求 未請求 請求項の数 19 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-90158 (P2012-90158)	(71) 出願人	000115991 ロート製薬株式会社 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
(22) 出願日	平成24年4月11日 (2012.4.11)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恒生
		(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
		(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
		(74) 代理人	100150500 弁理士 森本 靖
		(72) 発明者	矢田 幸 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

## (57) 【要約】

【課題】スコポラミン類の苦味を緩和した医薬組成物を提供する。

【解決手段】本発明は、スコポラミン類に炭酸マグネシウム等の制酸剤、適宜メクリジン等の抗ヒスタミン剤を含有する医薬組成物である。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

(a) スコポラミン、メチルスコポラミン及びそれらの塩からなる群から選ばれる1種又は2種以上、及び(b)炭酸マグネシウムを含有する医薬組成物。

**【請求項 2】**

(a) スコポラミン、メチルスコポラミン及びそれらの塩からなる群より選ばれる1種又は2種以上、(b)制酸剤、及び(c)抗ヒスタミン剤を含有する医薬組成物。

**【請求項 3】**

(b) 制酸剤が無機系制酸剤のマグネシウム、アルミニウム、ナトリウム、カルシウムの塩、並びに、合成ヒドロタルサイト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2の医薬組成物。  
10

**【請求項 4】**

(b) 制酸剤が炭酸マグネシウムである請求項2の医薬組成物。

**【請求項 5】**

(c) 抗ヒスタミン剤が、メクリジン、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、ジメンヒドリナート、フェネタジン、プロメタジン、ジフェニドール、フェニラミン、ジフェニルピラリン及びそれらの塩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2~4のいずれかの医薬組成物。

**【請求項 6】**

(c) 抗ヒスタミン剤がメクリジン又はその塩である請求項2~4のいずれかの医薬組成物。  
20

**【請求項 7】**

(a) 成分が臭化水素酸スコポラミンである請求項1~6のいずれかの医薬組成物。

**【請求項 8】**

(a) 成分1重量部に対し、(b)成分が1重量部~3000重量部で含有する請求項1~7のいずれかの医薬組成物。

**【請求項 9】**

(a) 成分1重量部に対し、(c)成分が1重量部~500重量部で含有する請求項2~8のいずれかの医薬組成物。

**【請求項 10】**

成人1日あたりの配合量が、(a)成分0.01~0.50mg、(b)成分0.01~1500mg、(c)成分0.01~250mgである請求項2~9のいずれかの医薬組成物。  
30

**【請求項 11】**

請求項1~10のいずれかの医薬組成物を含む鎮量剤。

**【請求項 12】**

固体剤である請求項11の鎮量剤。

**【請求項 13】**

チュアブル錠である請求項12の鎮量剤。

**【請求項 14】**

炭酸マグネシウムを含有する、スコポラミンもしくはその塩またはメチルスコポラミンもしくはその塩の苦味緩和剤。

**【請求項 15】**

さらに抗ヒスタミン剤を含有する、請求項14の苦味緩和剤。

**【請求項 16】**

抗ヒスタミン剤がメクリジン又はその塩である、請求項15の苦味緩和剤。

**【請求項 17】**

スコポラミンもしくはその塩またはメチルスコポラミンもしくはその塩の苦味を緩和するための炭酸マグネシウムの使用。

**【請求項 18】**

10

20

30

40

50

スコポラミンもしくはその塩またはメチルスコポラミンもしくはその塩の苦味を緩和するための炭酸マグネシウム及び抗ヒスタミン剤の組み合わせの使用。

【請求項 1 9】

抗ヒスタミン剤がメクリジン又はその塩である、請求項 1 8 の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、有効成分としてスコポラミンもしくはその誘導体、及び制酸剤を含む医薬組成物であり、詳しくは、スコポラミン、メチルスコポラミン及びそれらの塩からなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上、及び炭酸マグネシウム等の制酸剤を含み、適宜抗ヒスタミン剤を含有する医薬組成物であり、スコポラミンの苦味を炭酸マグネシウムで抑制することで経口で服用可能な医薬組成物に関する。 10

【背景技術】

【0 0 0 2】

スコポラミン類は、乗り物酔い止め薬、すなわち鎮量剤の有効成分として使用される成分であり、また高い鎮量作用を得るために、スコポラミンと抗ヒスタミン剤であるメクリジン等を組み合わせて配合される例も多い。

一方、スコポラミンや種々の抗ヒスタミン剤は不快な味を有するため、経口固形製剤として使用するためには、コーティングを施したりカプセル剤とする等の製剤設計に基づく方法（特許文献 1 など）や、甘味剤を配合する方法（特許文献 2、特許文献 3 など）など、苦味成分を物理的にマスキングすることが多い。しかしながら、コーティングやカプセル化などは煩雑な工程が必要でコストもかかり、また、スコポラミン等に糖アルコール、多価アルコール等甘味剤を配合してもその効果は十分とは言えなかった。 20

【0 0 0 3】

また、鎮量剤を服用するにあたっては、車中であるなどのため水などの飲み物を用意できない場合も多く、水なしで服用可能なチュアブル錠などが望ましい。しかし、チュアブル錠は口内で咀嚼して服用するため、製剤の味を感知しやすく、苦味など不快な味の強い製剤は使用者への負担が大きくなる。特に、乗り物酔い状態やそれに近い状態で服用すると、却って吐き気を催すことなどもあり、これらの課題を克服した鎮量剤の開発が望まれていた。 30

【0 0 0 4】

一方、制酸剤を含有するチュアブル錠として、特許文献 4、特許文献 5 などが知られているが、いずれにおいても、苦味をマスキングする作用については、記載も示唆もない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 5】

【特許文献 1】特開 2 0 0 2 - 2 5 5 7 9 7 号

【特許文献 2】特開 2 0 0 2 - 3 6 3 1 0 5 号

【特許文献 3】特開平 9 - 2 0 6 5 3 号

【特許文献 4】特表 2 0 0 8 - 5 3 1 6 8 1 号

【特許文献 5】特開 2 0 0 5 - 2 7 2 4 0 1 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 6】

本発明は、有効成分として不快な味を有するスコポラミン類を含む医薬組成物であって、不快な味をマスキングした経口固形製剤を完成させることを目的とする。具体的には、有効成分としてスコポラミンもしくはその誘導体、またはスコポラミンもしくはその誘導体および抗ヒスタミン剤の組み合わせを含む経口用組成物であって、不快な味をマスキングできる経口用組成物を提供することを目的とするものである。 40

【課題を解決するための手段】

50

20

30

40

50

## 【0007】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討したところ、スコポラミンもしくはその誘導体に、炭酸マグネシウム等の制酸剤を含有させることで、スコポラミン等の不快な味をマスキングできることを見出した。具体的には、スコポラミン、メチルスコポラミン及びそれらの塩からなる群から選ばれる1種又は2種以上、及び炭酸マグネシウム等の制酸剤を含有する医薬組成物であって、スコポラミン等の不快な味をマスキングできる経口用組成物を見出した。また、これら医薬用組成物においては、更にメクリジン等の抗ヒスタミン剤を含んでいてもよく、またこれらの抗ヒスタミン剤を含むことで更にそのマスキング作用が強まることを見出した。本発明は、これらの知見に基づいて完成したものである。

10

## 【0008】

本発明は、以下の組成物を提供するものである。

[項1] (a)スコポラミン、メチルスコポラミン及びそれらの塩からなる群から選ばれる1種又は2種以上、及び(b)炭酸マグネシウムを含有する医薬組成物。

## 【0009】

[項2] (a)スコポラミン、メチルスコポラミン及びそれらの塩からなる群より選ばれる1種又は2種以上、(b)制酸剤、及び(c)抗ヒスタミン剤を含有する医薬組成物。

## 【0010】

[項3] (b)制酸剤が無機系制酸剤のマグネシウム、アルミニウム、ナトリウム、カルシウムの塩、並びに、合成ヒドロタルサイトからなる群より選ばれる1種又は2種以上である[項2]の医薬組成物。

20

[項4] (b)制酸剤が炭酸マグネシウムである[項2]の医薬組成物。

## 【0011】

[項5] (c)抗ヒスタミン剤が、メクリジン、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラン、ジフェニルピラリン、ジメンヒドリナート、フェネタジン、プロメタジン、ジフェニドール、フェニラミン、ジフェニルピラリン及びそれらの塩からなる群より選ばれる1種又は2種以上である[項2]～[項4]のいずれかの医薬組成物。

[項6] (c)抗ヒスタミン剤がメクリジン又はその塩である[項2]～[項4]のいずれかの医薬組成物。

30

## 【0012】

[項7] (a)成分が臭化水素酸スコポラミンである[項1]～[項6]のいずれかの医薬組成物。

## 【0013】

[項8] (a)成分1重量部に対し、(b)成分が1重量部～3000重量部で含有する[項1]～[項7]のいずれかの医薬組成物。

40

[項9] (a)成分1重量部に対し、(c)成分が1重量部～500重量部で含有する[項2]～[項8]のいずれかの医薬組成物。

[項10] 成人 1日あたりの配合量が、(a)成分 0.01～0.50mg、(b)成分 0.01～1500mg、(c)成分 0.01～250mgである[項2]～[項9]のいずれかの医薬組成物。

## 【0014】

[項11] [項1]～[項10]のいずれかの医薬組成物を含む鎮量剤。

[項12] 固形剤である[項11]の鎮量剤。

[項13] チュアブル錠である[項12]の鎮量剤。

## 【0015】

[項14] 炭酸マグネシウムを含有する、スコポラミンもしくはその塩またはメチルスコポラミンもしくはその塩の苦味緩和剤。

[項15] さらに抗ヒスタミン剤を含有する、項14の苦味緩和剤。

[項16] 抗ヒスタミン剤がメグリジン又はその塩である、項15の苦味緩和剤。

50

## 【0016】

[項17]スコポラミンもしくはその塩またはメチルスコポラミンもしくはその塩の苦味を緩和するための炭酸マグネシウムの使用。

[項18]スコポラミンもしくはその塩またはメチルスコポラミンもしくはその塩の苦味を緩和するための炭酸マグネシウム及び抗ヒスタミン剤の組み合わせの使用。

[項19]抗ヒスタミン剤がメグリジン又はその塩である、項18の使用。

## 【発明の効果】

## 【0017】

本発明により、医薬成分として有用なスコポラミン類を含有する医薬組成物において、その不快な苦味を、コーティング等することなく、また甘味剤等を配合しなくても緩和することが可能である。特に、スコポラミン類の有する鎮暈作用を利用した鎮暈剤として、車中など水など飲み物を用意できない場合でも水なしで服用可能なチュアブル錠としての製剤化が可能となる。但し、本発明の苦み抑制方法は、コーティングや甘味剤の配合等、従来の苦み抑制方法と組み合わせても用いられ得る。

10

## 【図面の簡単な説明】

## 【0018】

【図1】試験1における実施例1A～1Bおよび比較例1A～1Dの苦味の強さを示す。

【図2】試験1における実施例2および比較例2の苦味の強さを示す。

【図3】試験2における実施例3および比較例3A～3Bの苦味の強さを示す。

20

【図4】試験2における実施例4および比較例4A～4Bの苦味の強さを示す。

【図5】試験2における実施例5および比較例5A～5Bの苦味の強さを示す。

20

## 【発明を実施するための形態】

## 【0019】

本発明で用いられるスコポラミン、メチルスコポラミン、及びそれらの塩としては（以下、（a）成分と記すことがある）、スコポラミン及びその塩として、スコポラミン、臭化水素酸スコポラミン、塩酸スコポラミンなどが、メチルスコポラミン又はその塩として、メチルスコポラミン、臭化メチルスコポラミン、硝酸メチルスコポラミンなどが具体例として挙げられる。本発明においてはこれら（a）成分の2種以上を含有していてもよい。

スコポラミン類のヒトへの投与量としては、成人の場合、0.01～0.5mg/1日で、1日1～3回に分けて投与され得る。スコポラミン類を鎮暈剤として用いる場合、1投与単位あたりのスコポラミン類の含有量は0.01～0.25mg、好ましくは0.1～0.25mgである。

30

本発明における（a）成分の1製剤単位あたりの濃度は、通常、0.0015W/W%～1.0W/W%であり、好ましくは、0.01W/W%～0.6W/W%である。（a）成分を2種以上組み合わせる場合は、その総量の含有量である。

## 【0020】

本発明で用いられる制酸剤（以下、（b）成分と記すことがある）としては、炭酸マグネシウム、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、ケイ酸アルミニン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニナマグネシウム、炭酸水素ナトリウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウムゲル、合成ヒドロタルサイト、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物乾燥ゲル、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、鳥賀骨、石決明、ボレイ、アミノ酢酸、ジヒドロキシリアルミニウムアミノアセテートなどが挙げられる。好ましくは、無機化合物系制酸剤が挙げられ、マグネシウム、アルミニウム、ナトリウム、カルシウムの塩、並びに、合成ヒドロタルサイトであり、その中でも炭酸マグネシウム、ケイ酸アルミニン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウムが特に好ましい。本発明においてはこれらの制酸剤の2種以上を含有していてもよい。

40

50

本発明における(b)成分：制酸剤の含有量は、(a)成分1重量部に対し、1重量部～3000重量部であり、好ましくは、1重量部～1000重量部である。

(a)成分もしくは(b)成分を2種以上組み合わせる場合は、(a)成分の総量1重量部に対し、(b)成分の総量は1重量部～3000重量部であり、好ましくは、1重量部～1000重量部である。

本発明における制酸剤の含有量は、(a)成分0.01～0.50mgに対し、0.01～1500mgであり、好ましくは0.01～1000mgである。

(a)成分もしくは(b)成分を2種以上組み合わせる場合は、(a)成分の総量0.01～0.50mgに対し、(b)成分の総量は0.01～1500mgであり、好ましくは0.01～1000mgである。

本発明における(b)成分の1製剤単位あたりの濃度は、通常、0.0015W/W%～82.5W/W%であり、好ましくは、0.005W/W%～60W/W%である。(b)成分を2種以上組み合わせる場合は、その総量の含有量である。

#### 【0021】

本発明で用いられる抗ヒスタミン剤(以下、(c)成分と記すことがある)としては、例えば、メクリジン、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、ジメンヒドリナート、フェネタジン、プロメタジン、ジフェニドール、フェニラミン、ジフェニルピラリン、又はそれらの塩が挙げられ、それらの抗ヒスタミン剤の2種以上を含有していてもよい。好ましくは、メクリジンおよびその塩、ジフェンヒドラミンおよびその塩、並びに、クロルフェニラミンおよびその塩が挙げられ、その中でも具体的には、塩酸メクリジン、d1マレイン酸クロルフェニラミン、dマレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸フェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、フマル酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェニルピラリン、タンニン酸フェネタジン、テオクル酸ジフェニルピラリン、塩酸プロメタジン、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩、ジメンヒドリナートなどが特に好ましい。また、(a)成分：スコポラミン類の苦味緩和効果の点からは、特に塩酸メクリジンが好ましい。

本発明における(c)成分：抗ヒスタミン剤の含有量は、スコポラミン類1重量部に対し、1重量部～500重量部であり、好ましくは、10重量部～350重量部である。

(a)成分もしくは(c)成分を2種以上組み合わせる場合は、(a)成分の総量1重量部に対し、(c)成分の総量は1重量部～500重量部であり、好ましくは、10重量部～350重量部である。

本発明における(c)成分の含有量は、(a)成分：スコポラミン類0.01～0.50mgに対し、0.01～250mgであり、好ましくは0.01～180mgである。

(a)成分もしくは(c)成分を2種以上組み合わせる場合は、(a)成分の総量0.01～0.50mgに対し、(c)成分の総量は0.01～250mgであり、好ましくは0.01～180mgである。

本発明における(c)成分の1製剤単位あたりの濃度は、通常、0.0015W/W%～90W/W%であり、好ましくは、0.05W/W%～90W/W%である。(c)成分を2種以上組み合わせる場合は、その総量の含有量である。

#### 【0022】

本発明は更に別の薬効成分を含んでいてもよい。このような成分の種類は特に制限されず、例えば、スコポラミン以外の副交感神経遮断薬、鎮痙薬、鎮吐薬、鎮静薬、強心利尿薬などが例示できる。本発明において好適な成分としては、例えば、次のような成分が挙げられる。これらを2種以上含んでいてもよい。

スコポラミン以外の副交感神経遮断薬：例えば、塩酸オキシフェンサイクリミン、塩酸ジサイクロミン、塩酸メチキセン、臭化メチルアトロピン、臭化メチルアニソトロピン、臭化メチル-1-ヒヨスチアミン、臭化メチルベナクチジウム、ベラドンナエキス、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ソラン、ロートエキスなど。

10

20

20

30

40

50

鎮痙薬：例えば、塩酸パバリンなど。

鎮吐薬：例えば、アミノ安息香酸エチル、シウ酸セリウム、ピペリジルアセチルアミノ安息香エチルなど。

鎮静薬：例えば、アリルイソプロピルアセチル尿素、プロムワレリル尿素など

強心利尿薬：例えば、カフェイン、クエン酸カフェイン、無水カフェイン、アミノフィリン、ジプロフィリン、テオフィリンなど。

これらの薬効成分で苦味が更に強くなった場合でも、本発明によりその苦味を緩和され得る。

#### 【0023】

本発明においては、甘味成分や清涼化成分を含有して、その苦味を更に緩和してもよい。甘味成分や清涼化成分としては、例えば、糖、糖アルコール、ハッカ油、ハッカ水、d 1 - メントール、1 - メントールなどが挙げられ、それらを2種以上含んでいてもよい。

#### 【0024】

本発明の医薬組成物は、固形製剤であることが好ましい。固形製剤としては、散剤、粉末剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップ、丸剤、トローチ剤、錠剤〔素錠、糖衣錠、口腔内速崩錠、チュアブル錠、発泡錠、トローチ剤、フィルムコーティング錠等を含む〕、カプセル剤などが挙げられ、好ましくは顆粒剤および錠剤である。錠剤としては、口腔内崩壊錠、特にチュアブル錠が好ましい。

また、本発明の医薬組成物は、更に常法によりコーティング等を施してもよい。

#### 【0025】

本発明の医薬組成物は、前記以外の他の製剤成分として、医薬部外品や医薬品又は食品などに使用される慣用の成分、例えば、崩壊剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、矯味剤、可塑剤、甘味剤、香料、溶剤、pH調整剤、懸濁化剤、消泡剤、粘稠剤、溶解補助剤、持続化剤、安定(化)剤、キレート剤、還元剤、流動化剤、光沢化剤、界面活性剤、可溶(化)剤、等を含有してもよい。

以下に任意に配合できる慣用成分を具体的に例示するが、本発明に用いられる成分はこれらに限定されるものではない。

#### 【0026】

崩壊剤：デンプン類(トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルスターーチ、カルボキシメチルスターーチナトリウム、部分アルファー化デンプンなど)、セルロース類(カルボキシメチルセルロースカルシウム、結晶セルロース、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、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など)、形質無水ケイ酸など。本発明には好ましくはトウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが用いられる。

#### 【0027】

賦形剤：ブドウ糖、白糖、乳糖、果糖などの糖類、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、リン酸水素カルシウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン、-シクロデキストリン、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、タルク、カオリンなど。

#### 【0028】

結合剤：セルロース誘導体(メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど)、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アクリル酸系高分子、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、アルファー化デンプン、カンテン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステルなど。

#### 【0029】

滑沢剤：ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、セタノール、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、ミツロウ、サラシミツロウなど。

10

20

30

40

50

抗酸化剤：ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、トコフェロール、クエン酸など。

【0030】

コーティング剤：ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸コポリマー、ポリビニルアセタートジエチルアミノアセテート、セラックなど。

10

【0031】

着色剤：食用赤色2号、食用赤色3号、食用赤色102号、食用黄色4号、食用黄色5号、食用青色1号、食用黄色4号金属レーキ、銅クロロフィンナトリウム、リボフラビン、ウコン抽出液、カロチン液など。

香味剤：アスパルテーム、アスコルビン酸、ステビア、メントール、カンゾウ粗エキス、単シロップなど。

【0032】

可塑剤：クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、トリアセチン、セタノールなど。

甘味剤：ショ糖、アスパルテームなどの天然又は合成甘味剤。

20

香料：カンフル、ボルネオール、シンナムアルデヒドなど。

【0033】

溶剤：水、エタノール、イソプロパノール、ラウリルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ラノリンアルコール、ベヘニルアルコール、2-ヘキシルデカノール、イソステアリルアルコール、2-オクチルドデカノールなど。

【0034】

pH調整剤：クエン酸、リンゴ酸、リン酸水素ナトリウム、リン酸二カリウムなど。

懸濁化剤：カオリン、カルメロースナトリウム、キサンタンガム、メチルセルロース、トラガントなど。

消泡剤：ジメチルポリシロキサン、シリコン消泡剤など。

30

粘稠剤：キサンタンガム、トラガント、メチルセルロース、デキストリンなど。

溶解補助剤：エタノール、ショ糖脂肪酸エステル、マクロゴールなど。

【0035】

上述のような慣用成分の配合割合は、医薬組成物の剤形や大きさ、用途などによって適宜選択でき、例えば、固形製剤の場合、製剤全体に対して0.001～97重量%、好ましくは0.01～90重量%などであり得る。

【0036】

本発明の医薬組成物は、その薬効成分であるスコポラミン類の有する薬効に基づく薬剤として用いられ、例えば、乗り物酔いによるめまい、吐き気、頭痛の予防及び緩和等に用いられ得る。

40

本発明の医薬組成物は、通常の医薬組成物と同様の方法で投与することができる。

本発明の医薬組成物の投与量は、その形態、投与方法、投与目的及び当該組成物の投与対象者の年齢、体重、症状によって適宜設定される。また、本発明の医薬組成物の経口投与は、所望の投与量範囲内において、1日あたり単回で、又は数回に分けて行ってもよく、食前、食間、食後、又は食事と同時に投与されてもよい。なお、本明細書中の用語「投与」は、「服用」を包含することを意図して用いられる。なお、本明細書中の用語は「経口投与」、「内服」と互換的に用いられ得る。

【実施例】

【0037】

以下に、実施例に基づいて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例によって制限

50

されるものではない。

【0038】

試験1

炭酸マグネシウムによるスコポラミンの苦味の緩和効果を確認するために、下記の表1に従い、各成分を秤量し、常法に従い混合したものを、試料として調製した。なお、各成分の効果を確認する際に調製した個々の成分を除いた混合試料では、除いた成分の代わりに乳糖またはバレイショデンプンを用いた。

【0039】

(官能試験)

ビジュアルアナログスケール(VAS)法を用いて、各試料の苦味の強さを評価した。  
具体的には、調査シートに10cmの直線を引き、この直線の左端(0cm)を0点(全く苦味がない)、右端(10cm)を10点(非常に強い苦味)とし、上記試料(混合粉)を1回あたり0.4g服用した時に感じられる「苦味」について、パネラーが感じた程度を調査シートに記載した。なおパネラーは、比較例1Aを服用するとき、苦味の強さ(スコア値)4.0点以上の苦味を感じるものとした。また、苦味の評価は、4人のパネラーのスコア平均値及び苦味抑制率を算出することにより行った。苦味抑制率は、下記の式1により算出した。

式1：苦味抑制率(%) =

[1 - (実施例の苦味の強さ : スコア値平均) / (比較例の苦味の強さ : スコア値平均)]  
× 100

10

20

結果を表1に示し、各試料の苦味の強さをグラフにまとめた(図1および図2)。

【0040】

(結果)

臭化水素酸スコポラミン(比較例1A)では、いずれのパネラーも強い苦味を感じた。この苦味は、炭酸マグネシウムが加わることにより軽減した(実施例1A)。さらにメクリジン塩酸塩が加わることにより、さらに苦味は軽減され(実施例1B)、臭化水素酸スコポラミに炭酸マグネシウム及びメクリジン塩酸塩が加わることにより、より高い苦味緩和作用を得ることが出来た。

なお、乳糖に代えてバレイショデンプンで倍散とした場合も、臭化水素酸スコポラミン苦味は軽減されず(比較例1Aと比較例2との比較)、乳糖、バレイショデンプン共に苦味の緩和作用がないことを確認した。

【表1】

表1. 組成(単位:重量部)及び苦味の評価結果

		実施 例1A	実施 例1B	比較 例1A	比較 例1B	比較 例1C	比較 例1D	実施 例2	比較 例2
組成	臭化水素酸スコポラミン	0.15	0.15	0.15	0.15	0	0	0.15	0.15
	塩酸メクリジン	0	15	0	15	15	15	15	0
	炭酸マグネシウム	10	10	0	0	0	10	10	0
	乳糖	15	0	25	10	10.15	0.15	0	0
	バレイショデンプン	0	0	0	0	0	0	0	25
	合計	25.15	25.15	25.15	25.15	25.15	25.15	25.15	25.15
苦味の強さ(スコア値平均)		4.3	1.7	6.2	5.5	0.1	0.3	1.7	5.6
苦味抑制率(%)		30.6	72.6	—	—	—	—	69.6	—

30

40

注) 苦味抑制率の算出には、比較例の苦味の強さ(スコア値平均と)して、比較例1A又は2の苦味の強さ(スコア値平均)を用いた。

【0041】

試験2

50

各種制酸剤によるスコポラミンの苦味の緩和効果を確認するために、下記の表2-1及び表2-2に従い、各成分を秤量し、常法に従い混合したものを、試料として調製した。

【0042】

(官能試験)

試験1と同様の方法で行った。結果を表2-1及び表2-2に示し、各試料の苦味の強さをグラフにまとめた(図2～図5)。なお、実施例2と比較例2の結果は、試験1の結果を用いた。

【0043】

(結果)

炭酸マグネシウムに代えて、種々の制酸剤を臭化水素酸スコポラミン及びメクリジン塩酸塩に配合し、苦味を評価した。いずれの制酸剤の場合にも、臭化水素酸スコポラミンの苦味が低減した。炭酸マグネシウムの場合に、最も顕著な苦味緩和作用がみられた。

【表2-1】

表2-1. 組成(単位:重量部)及び苦味の評価結果

制酸剤		炭酸マグネシウム		炭酸水素ナトリウム		
		実施例2	比較例2	実施例3	比較例3A	比較例3B
組成	臭化水素酸スコポラミン	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
	塩酸メクリジン	15	0	15	0	0
	炭酸マグネシウム	10	0	0	0	0
	炭酸水素ナトリウム	0	0	10	0	10
	沈降炭酸カルシウム	0	0	0	0	0
	合成ヒドロタルサイト	0	0	0	0	0
	バレイショデンプン	0	25	0	25	15
合計		25.15	25.15	25.15	25.15	25.15
苦味の強さ(スコア値平均)		1.0	5.6	3.1	5.9	5.0
苦味抑制率(%)		82.1	—	47.5	—	15.3

注) 苦味抑制率は試験1と同様の方法により算出。臭化水素酸スコポラミンのみを含む比較例は、比較例2、3A、4A、5Aを用いた。

【表2-2】

表2-2. 組成(単位:重量部)及び苦味の評価結果

制酸剤		沈降炭酸カルシウム			合成ヒドロタルサイト		
		実施例4	比較例4A	比較例4B	実施例5	比較例5A	比較例5B
組成	臭化水素酸スコポラミン	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
	塩酸メクリジン	15	0	0	15	0	0
	炭酸マグネシウム	0	0	0	0	0	0
	炭酸水素ナトリウム	0	0	0	0	0	0
	沈降炭酸カルシウム	10	0	10	0	0	0
	合成ヒドロタルサイト	0	0	0	10	0	10
	バレイショデンプン	0	25	15	0	25	15
合計		25.15	25.15	25.15	25.15	25.15	25.15
苦味の強さ(スコア値平均)		1.6	5.8	5.0	3.1	6.4	5.6
苦味抑制率(%)		72.4	—	13.8	51.6	—	12.5

【0044】

なお、抗ヒスタミン剤を含まない場合の、種々の制酸剤によるスコポラミン類の苦味緩和効果を確認するために、上記表2及び表4の結果から抗ヒスタミン剤を含まない臭化水素酸スコポラミンと各制酸剤との組み合わせの結果を下記の表3にまとめた。各種制酸剤

10

20

30

40

50

の中で、抗ヒスタミン剤を含まない場合にも、炭酸マグネシウムが最も顕著なスコポラミン類の苦味緩和作用を示した。

【表3】

表3. 苦味の評価

制酸剤	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		合成ヒドロタルサイト	
	実施例1A	比較例1A	比較例3A	比較例3B	比較例4A	比較例4B	比較例5A	比較例5B
組成	臭化水素酸スコポラミン(重量部)	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
	制酸剤(重量部)	10	—	—	10	—	10	—
苦味の強さ(スコア値平均)	4.3	6.2	5.9	5.0	5.8	5.0	6.4	5.6
苦味抑制率(%)	30.6	—	—	15.3	—	13.8	—	12.5

注) 苦味抑制率は試験1と同様の方法により算出。

【0045】

下記の表4に従い、各成分を秤量し、常法でチュアブル錠を調製した。調製した各チュアブル錠をヒトに水なしで服用させたが、いずれの場合にも、結果として苦味をほとんど感じることなく、支障なく服用することができた。

また、同处方で、常法で顆粒剤を調製した。顆粒剤の場合も同様に、ヒトに水なしで服用させたが、いずれの場合にも、結果として苦味をほとんど感じることなく、支障なく服用することができた。

以上のように、本発明の表4の製剤においては、水なしで服用するのに支障がない程、苦味は緩和されることが確認された。

【表4】

表4. 処方例

mg/回	処方例1	処方例2	処方例3	処方例4	処方例5	処方例6	処方例7	処方例8
臭化水素酸スコポラミン	0.15	0.125	0.25	0.15	0.15	0.125	0.2	0.125
炭酸マグネシウム	17.5	6	250	100	150	17.5	150	6
塩酸メクリジン	12.5	1.25	50	5	50	12.5	50	1.25
塩酸ピリドキシジン	12	1.5	1.5	15	0	12	0	0
無水カフェイン	0	50	0	10	25	0	15	0
ジプロフィリン	0	0	0	0	0	100	60	100
D-マンニトール	適量	適量	0	適量	適量	適量	適量	適量
ブドウ糖	0	適量	0	0	0	0	0	適量
結晶セルロース	適量	適量	適量	適量	0	適量	適量	適量
ヒドロキシプロピルセルロース	0	12	0	0	100	0	0	12
無水軽質ケイ酸	5	5	0	5	15	5	5	5
デンプン	0	0	適量	0	0	0	0	0
ステアリン酸カルシウム	0	0	10	0	0	0	0	0
ステアリン酸マグネシウム	7.5	6.5	0	45	0	7.5	7.5	6.5
香料	0	0	10	5	10	2	2	0
スクラロース	0	0	1	3	0	0	0	0
アスパルテーム	2.5	0	0	1	2	2.5	2.5	—
合計	345	300	730	425	1225	380	400	325

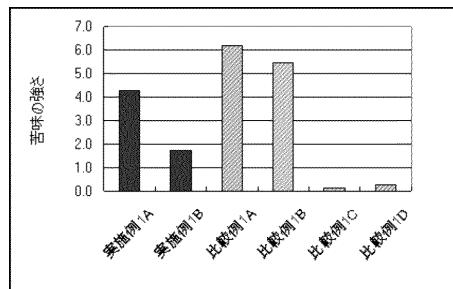
10

20

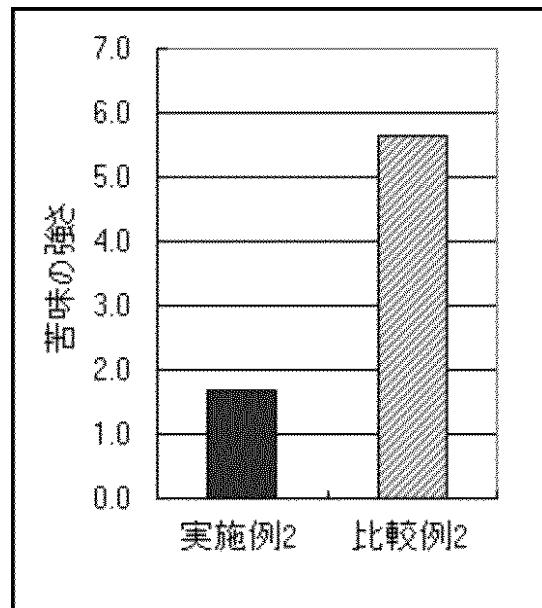
30

40

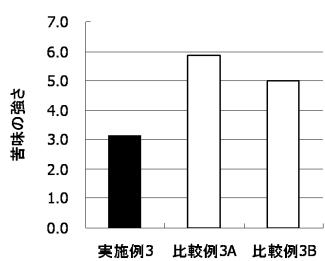
【図1】



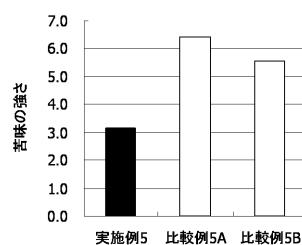
【図2】



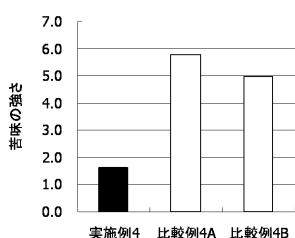
【図3】



【図5】



【図4】



## 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 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 K 31/4453 (2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	

(72)発明者 弘津 史恵

大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 口一ト製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA36 CC16 DD29 DD41 DD67 EE31 EE38 EE41 FF04 FF09

FF52

4C084 AA23 MA35 NA09 ZA66

4C086 AA01 AA02 BC17 BC21 BC50 BC89 CB05 CB07 MA02 MA03

MA04 MA35 NA09 ZA66

4C206 AA01 AA02 FA05 MA02 MA03 MA04 MA55 NA09 ZA66