

(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 I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/439	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 33/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 33/10	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 33/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 33/00	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 31/495 (2006.01)</b>	A 6 1 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
(22) 出願日	平成24年4月11日 (2012.4.11)		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
		(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100100158
			弁理士 鮫島 睦
		(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。

**【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。

**【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 ~ 3 0 0 0 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 ~ 5 0 0 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 . 0 1 ~ 0 . 5 0 m g、(b) 成分 0 . 0 1 ~ 1 5 0 0 m g、(c) 成分 0 . 0 1 ~ 2 5 0 m g である請求項 2 ~ 9 のいずれかの医薬組成物。

**【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】**

固形剤である請求項 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 19】

抗ヒスタミン剤がメクリジン又はその塩である、請求項 18 の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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】

【0002】

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

【0003】

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

【0004】

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】

【0005】

【特許文献 1】特開 2002 - 255797 号

【特許文献 2】特開 2002 - 363105 号

【特許文献 3】特開平 9 - 20653 号

【特許文献 4】特表 2008 - 531681 号

【特許文献 5】特開 2005 - 272401 号

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

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。

【課題を解決するための手段】

50

## 【 0 0 0 7 】

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

## 【 0 0 0 8 】

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。

## 【 0 0 0 9 】

[ 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。

## 【 0 0 1 0 】

[ 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。

## 【 0 0 1 1 】

[ 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 [ 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

## 【 0 0 1 2 】

[ 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。

## 【 0 0 1 3 】

[ 項 8 ] ( a ) 成分１重量部に対し、( b ) 成分が１重量部 ~ 3 0 0 0 重量部で含有する [ 項 1 ] ~ [ 項 7 ] のいずれかの医薬組成物。

[ 項 9 ] ( a ) 成分１重量部に対し、( c ) 成分が１重量部 ~ 5 0 0 重量部で含有する [ 項 2 ] ~ [ 項 8 ] のいずれかの医薬組成物。

[ 項 1 0 ] 成人 １日あたりの配合量が、( a ) 成分 0 . 0 1 ~ 0 . 5 0 m g、( b ) 成分 0 . 0 1 ~ 1 5 0 0 m g、( c ) 成分 0 . 0 1 ~ 2 5 0 m g である [ 項 2 ] ~ [ 項 9 ] のいずれかの医薬組成物。

40

## 【 0 0 1 4 】

[ 項 1 1 ] [ 項 1 ] ~ [ 項 1 0 ] のいずれかの医薬組成物を含む鎮量剤。

[ 項 1 2 ] 固形剤である [ 項 1 1 ] の鎮量剤。

[ 項 1 3 ] チュアブル錠である [ 項 1 2 ] の鎮量剤。

## 【 0 0 1 5 】

[ 項 1 4 ] 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 1 5 ] さらに抗ヒスタミン剤を含有する、項 1 4 の苦味緩和剤。

[ 項 1 6 ] 抗ヒスタミン剤がメクリジン又はその塩である、項 1 5 の苦味緩和剤。

50

## 【 0 0 1 6 】

【 項 1 7 】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 1 8 】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 1 9 】抗ヒスタミン剤がメグリジン又はその塩である、項 1 8 の使用。

## 【 発 明 の 効 果 】

## 【 0 0 1 7 】

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量作用を利用した鎮量剤として、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 】

## 【 0 0 1 8 】

【 図 1 】試験 1 における実施例 1 A ~ 1 B および比較例 1 A ~ 1 D 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 3 A ~ 3 B の苦味の強さを示す。

【 図 4 】試験 2 における実施例 4 および比較例 4 A ~ 4 B の苦味の強さを示す。

20

【 図 5 】試験 2 における実施例 5 および比較例 5 A ~ 5 B の苦味の強さを示す。

## 【 発 明 を 実 施 す る た め の 形 態 】

## 【 0 0 1 9 】

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 ~ 0.5 mg / 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量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 ~ 0.25 mg、好ましくは 0.1 ~ 0.25 mg 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、0.0015 W / W % ~ 1.0 W / W % であり、好ましくは、0.01 W / W % ~ 0.6 W / 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。

## 【 0 0 2 0 】

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、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、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、烏賊骨、石決明、ボレイ、アミノ酢酸、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセレ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、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミ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 0.01～0.50 mg に対し、0.01～1500 mg であり、好ましくは 0.01～1000 mg 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 0.01～0.50 mg に対し、(b) 成分の総量は 0.01～1500 mg であり、好ましくは 0.01～1000 mg である。

10

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、0.0015 W/W%～82.5 W/W% であり、好ましくは、0.005 W/W%～60 W/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。

20

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。

30

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 0.01～0.50 mg に対し、0.01～250 mg であり、好ましくは 0.01～180 mg 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 0.01～0.50 mg に対し、(c) 成分の総量は 0.01～250 mg であり、好ましくは 0.01～180 mg 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、0.0015 W/W%～90 W/W% であり、好ましくは、0.05 W/W%～90 W/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。

40

#### 【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、ペラドンナエキス、ヨウ化イソプロパミド、ヨウ化ジフェニルペリジノメチルジオキソラン、ロートエキスなど。

50

鎮痙薬：例えば、塩酸パパリンなど。

鎮吐薬：例えば、アミノ安息香酸エチル、シュウ酸セリウム、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、ブ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種以上含んでもよい。

10

#### 【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、口腔内速崩壊錠、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】

20

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チ、カルボキシメチルスターチナトリウム、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。

30

#### 【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、 $\alpha$ -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。

40

#### 【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。

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。

矯味剤：アスパルテム、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ブ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、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。

【 0 0 3 8 】

#### 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、各成分の効果を調製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。

【 0 0 3 9 】

(官能試験)

ビジュアルアナログスケール ( V A S ) 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 1 0 c m の直線を引き、この直線の左端 ( 0 c m ) を 0 点 ( 全く苦味がない )、右端 ( 1 0 c m ) を 1 0 点 ( 非常に強い苦味 ) とし、上記試料 ( 混合粉 ) を 1 回あたり 0 . 4 g 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 1 A 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ずるものとした。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

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 )。

【 0 0 4 0 】

(結果)

臭化水素酸スコポラミン ( 比較例 1 A ) 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 1 A )。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 1 B )、臭化水素酸スコポラミン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 1 A 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	—

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 1 A 又は 2 の苦味の強さ (スコア値平均) を用いた。

【 0 0 4 1 】

#### 試験 2

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。

【 0 0 4 2 】

(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。

【 0 0 4 3 】

(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
	制酸剤	炭酸マグネシウム	10	0	0	0
		炭酸水素ナトリウム	0	0	10	10
		沈降炭酸カルシウム	0	0	0	0
		合成ヒドロタルサイト	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、3 A、4 A、5 A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
	制酸剤	炭酸マグネシウム	0	0	0	0	0
		炭酸水素ナトリウム	0	0	0	0	0
		沈降炭酸カルシウム	10	0	0	0	0
		合成ヒドロタルサイト	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

【 0 0 4 4 】

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

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	0.15
	制酸剤(重量部)	10	—	—	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、同処方で、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。

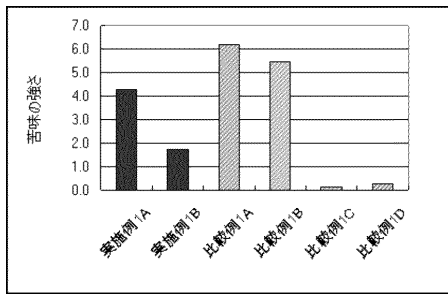
以上のように、本発明の表 4 の製剤においては、水なしで服用するのに支障がない程、苦味は緩和されることが確認された。

【表 4】

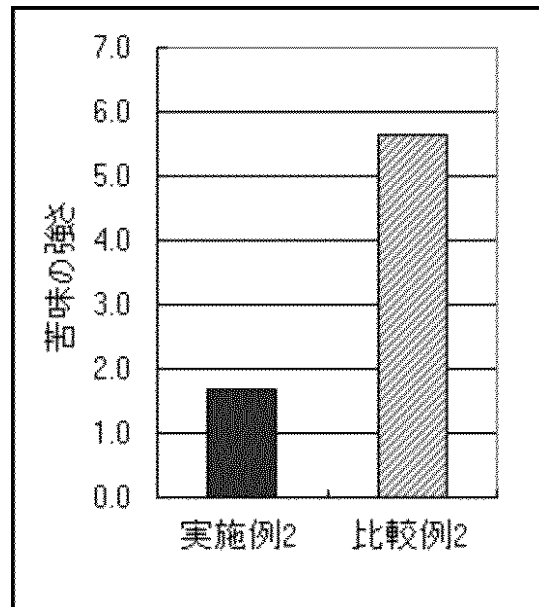
表 4. 処方例

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

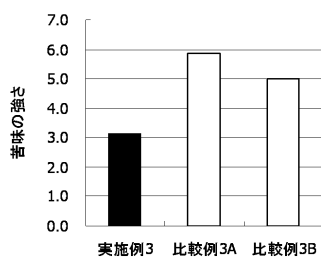
【図 1】



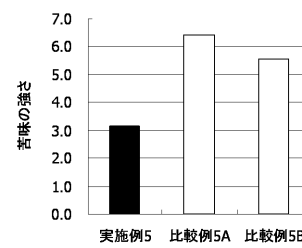
【図 2】



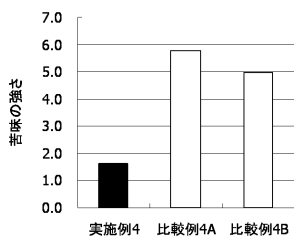
【図 3】



【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 ロート製薬株式会社内

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