

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7673337号

(P7673337)

(45)発行日 令和7年5月9日(2025.5.9)

(24)登録日 令和7年4月28日(2025.4.28)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/485(2006.01)

A 6 1 K 31/485

A 6 1 K 31/196(2006.01)

A 6 1 K 31/196

A 6 1 K 31/192(2006.01)

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/135(2006.01)

A 6 1 K 31/135

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/20

請求項の数 3 (全11頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-186450(P2020-186450)

(22)出願日 令和2年11月9日(2020.11.9)

(65)公開番号 特開2021-75528(P2021-75528A)

(43)公開日 令和3年5月20日(2021.5.20)

審査請求日 令和5年11月8日(2023.11.8)

(31)優先権主張番号 特願2019-202314(P2019-202314)

(32)優先日 令和1年11月7日(2019.11.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者 525045979

アリナミン製薬株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目8番2号

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 糸川 昌太

大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17

番85号 武田コンシューマーヘルスケ

ア株式会社内

審査官 新熊 忠信

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

イブプロフェン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、及びデキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物、並びにトラネキサム酸を含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】

感冒用に用いられる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

医薬組成物の剤形が、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又は丸剤である、請求項1又は2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、イブプロフェンを含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

イブプロフェンは、プロピオン酸系に分類される非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAID）の1種であり、シクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害することにより、プロスタグランジンの生成を抑制し、解熱鎮痛作用を示す。イブプロフェンは、医療用医薬品ばかりでなく、総合感冒薬等の一般医薬品の有効成分としても広く流通している。

【0003】

総合感冒薬の有効成分として使用される薬剤には、イブプロフェンの他に、例えば、鎮咳剤のデキストロメトルフアン、抗ヒスタミン剤のジフェンヒドラミン等が知られている。

特許文献1には、痛みを伴う睡眠障害の用途ではあるが、第一層にイブプロフェンを含み、第二層にジフェンヒドラミン又はその塩を含む、二層錠剤または二層カプレットが開示されている。この製剤は、イブプロフェンとジフェンヒドラミンの間のネガティブな相互作用を解消するために開発されている。

【0004】

また、特許文献2には、医薬有効成分とケイ酸処理結晶セルロース（ケイ化結晶セルロース）を含む安定な医薬組成物が開示されており、医薬有効成分の例として、イブプロフェン、デキストロメトルフアン、ジフェンヒドラミンなどが列挙されている。

10

【0005】

特許文献3には、ジフェンヒドラミンなどの抗ヒスタミン剤の催眠作用の発現を有効に利用しつつ、カフェインの作用を際立たせ、総合感冒薬の有用性をQOLの観点から向上させることを目的とした製剤として、抗ヒスタミン剤を処方した第1の総合感冒薬と、催眠作用の発現割合が異なる別の抗ヒスタミン剤を処方した第2の総合感冒薬とを含む組合せ製剤が開示されている。また、同様の目的の製剤として、特許文献4には、抗ヒスタミン剤を第1の用量で処方した第1の総合感冒薬と、該抗ヒスタミン剤を第1の用量とは異なる第2の用量で処方した第2の総合感冒薬を含む組合せ製剤が開示されている。これらの文献には、該製剤がイブプロフェン、デキストロメトルフアン等をさらに含んでもよいことが記載されている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【文献】特表2004-521104

【文献】特表2008-523044

【文献】特開2007-302578

【文献】特開2008-100924

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

30

上記の文献のいずれも、総合感冒薬等の医薬品に複数の有効成分を配合し得ることを示しているが、（a）イブプロフェン、（b）ジフェンヒドラミン又はその塩、及び（c）デキストロメトルフアン又はその塩を同時配合すると、これらの薬剤の相互作用により湿潤及び／又は溶解を引き起こし、外観品質を損ねる問題については全く記載も示唆もない。

本発明の課題は、上記三成分（a）～（c）を同時配合した際の相互作用による湿潤及び／又は溶解を抑制し、外観品質の劣化を抑制した医薬組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は鋭意検討した結果、上記三成分（a）～（c）に加えて、トラネキサム酸又はその塩を配合することで、上記問題を解決できることを見出し、本発明を完成させるに至った。

40

すなわち、本発明は、以下の態様を含む。

〔1〕 イブプロフェン、ジフェンヒドラミン又はその塩、及びデキストロメトルフアン又はその塩、並びにトラネキサム酸又はその塩を含有することを特徴とする医薬組成物。

〔2〕 ジフェンヒドラミン又はその塩が、ジフェンヒドラミン塩酸塩である、〔1〕に記載の医薬組成物。

〔3〕 デキストロメトルフアン又はその塩が、デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物である、〔1〕または〔2〕に記載の医薬組成物。

〔4〕 トラネキサム酸又はその塩が、トラネキサム酸である、〔1〕～〔3〕いずれか記載の医薬組成物。

50

〔5〕 感冒用に用いられる、〔1〕～〔4〕いずれか記載の医薬組成物。

〔6〕 医薬組成物の剤形が、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又は丸剤である、〔1〕～〔5〕いずれか記載の医薬組成物。

【発明の効果】

【0009】

本発明によれば、(a) イブプロフェン、(b) ジフェンヒドラミン又はその塩、及び(c) デキストロメトルフアン又はその塩を同時配合した医薬組成物において、トラネキサム酸又はその塩をさらに配合することにより、これらの薬剤の相互作用による湿潤及び／又は溶解を抑制し、外観品質の劣化を抑制することができる。したがって、本発明によれば、上記三成分(a)～(c)を含み、外観品質の劣化が抑制された医薬組成物を提供することができる。

10

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明の医薬組成物は、イブプロフェン、ジフェンヒドラミン又はその塩、及びデキストロメトルフアン又はその塩、並びにトラネキサム酸又はその塩を含有することを特徴とする。

【0011】

本発明における「イブプロフェン」は、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。例えば、日本薬局方に準拠したイブプロフェンを用いることができる。

20

本発明におけるイブプロフェンの投与量は、服用者の年齢、症状などに応じて、適宜検討して決定すればよいが、例えば、1日あたり、50～600mgを1回又は2ないし3回に分けて投与するのが好ましい。

本発明の医薬組成物中に含まれるイブプロフェンの含量は、特に限定されず、上記投与量に基づいて適宜検討して決定すればよいが、例えば、医薬組成物全体の1～60質量%、好ましくは5～50質量%、より好ましくは10～30質量%である。

【0012】

本発明における「ジフェンヒドラミン又はその塩」は、ジフェンヒドラミン及びその薬学的に許容される塩、並びにジフェンヒドラミン及びその薬学的に許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物を含む。ジフェンヒドラミン又はその塩としては、例えば、ジフェンヒドラミン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ジフェンヒドラミンクエン酸塩、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、ジフェンヒドラミンラウリル硫酸塩等が挙げられ、好ましくは、ジフェンヒドラミン塩酸塩である。これらは、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。例えば、日本薬局方に準拠したジフェンヒドラミン又はその塩を用いることができる。

30

本発明におけるジフェンヒドラミン又はその塩の投与量は、服用者の年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよいが、例えば、ジフェンヒドラミン塩酸塩の場合、1日あたり、12.5mg～100mg、好ましくは25mg～75mgを1回又は2ないし3回に分けて投与するのが好ましい。

本発明の医薬組成物中に含まれる「ジフェンヒドラミン又はその塩」の含量は、特に限定されず、上記投与量に基づいて適宜検討して決定すればよいが、例えば、医薬組成物全体の0.1～20質量%、好ましくは0.5～10質量%である。

40

【0013】

本発明における「デキストロメトルフアン又はその塩」は、デキストロメトルフアン及びその薬学的に許容される塩、並びにデキストロメトルフアン及びその薬学的に許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物を含む。デキストロメトルフアン又はその塩としては、例えば、デキストロメトルフアン、デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物、デキストロメトルフアンフェノールフタリン塩等が挙げられ、好ましくは、デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物である。これらは、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。例えば、日本薬局方に準拠したデキストロメトルフアン又

50

はその塩を用いることができる。

本発明におけるデキストロメトルファン又はその塩の投与量は、服用者の年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよいが、例えば、1日あたり、0.1～270mg、好ましくは0.5～180mg、より好ましくは1～90mgを1回又は2ないし3回に分けて投与するのが好ましい。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臭化水素酸塩水和物である場合、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として6～60mg、好ましくは15～60mg、より好ましくは20～60mgを投与するのが好ましい。さらに、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として9～90mg、好ましくは22～90mg、より好ましくは30～90mgを投与するのが好ましい。

10

本発明の医薬組成物中に含まれる「デキストロメトルファン又はその塩」の含量は、特に限定されず、上記投与量に基づいて適宜検討して決定すればよいが、例えば、医薬組成物全体の0.1～5質量%、好ましくは0.5～3質量%である。

【0014】

本発明における「トラネキサム酸又はその塩」は、は、トラネキサム酸及びその薬学的に許容される塩、並びにトラネキサム酸及びその薬学的に許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物を含む。トラネキサム酸又はその塩としては、例えば、トラネキサム酸、並びにトラネキサム酸の塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩等が挙げられ、好ましくは、トラネキサム酸である。これらは、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。例えば、日本薬局方に準拠したトラネキサム酸又はその塩を用いることができる。

20

本発明におけるトラネキサム酸又はその塩の投与量は、服用者の年齢、症状などに応じて、適宜検討して決定すればよいが、例えば、トラネキサム酸の場合、1日あたり、50～2000mgを1回又は2ないし3回に分けて投与するのが好ましい。

本発明の医薬組成物中に含まれるトラネキサム酸又はその塩の含量は、特に限定されず、上記投与量に基づいて適宜検討して決定すればよいが、例えば、医薬組成物全体の1～80質量%、好ましくは5～60質量%、より好ましくは10～40質量%である。

【0015】

30

本発明の医薬組成物に含まれるイブuproフェンとジフェンヒドラミン又はその塩の質量比は、特に限定されないが、例えば、イブuproフェンの1質量部に対して、ジフェンヒドラミン又はその塩が、例えば、その下限として0.01質量部以上、好ましくは0.02質量部以上であり、その上限として2質量部以下、好ましくは1.5質量部以下である。

【0016】

本発明の医薬組成物に含まれるイブuproフェンとデキストロメトルファン又はその塩の質量比は、特に限定されないが、例えば、イブuproフェンの1質量部に対して、デキストロメトルファン又はその塩が、例えば、その下限として0.01質量部以上、好ましくは0.02質量部以上であり、その上限として2質量部以下、好ましくは1.5質量部以下である。

40

【0017】

本発明の医薬組成物に含まれるイブuproフェンとトラネキサム酸又はその塩の質量比は、特に限定されないが、例えば、イブuproフェンの1質量部に対して、トラネキサム酸又はその塩が、例えば、その下限として0.1質量部以上、好ましくは0.5質量部以上であり、その上限として10質量部以下、好ましくは5質量部以下である。

【0018】

本発明の医薬組成物に含まれるジフェンヒドラミン又はその塩とトラネキサム酸又はその塩の質量比は、特に限定されないが、例えば、ジフェンヒドラミン又はその塩の1質量部に対して、トラネキサム酸又はその塩が、例えば、その下限として1質量部以上、好ましくは5質量部以上であり、その上限として100質量部以下、好ましくは20質量部以

50

下である。

【0019】

本発明の医薬組成物に含まれるデキストロメトルファン又はその塩とトラネキサム酸又はその塩の質量比は、特に限定されないが、例えば、デキストロメトルファン又はその塩の1質量部に対して、トラネキサム酸又はその塩が、例えば、その下限として1質量部以上、好ましくは5質量部以上であり、その上限として100質量部以下、好ましくは20質量部以下である。

【0020】

本発明の医薬組成物に含まれるイブプロフェン、ジフェンヒドラミ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組合せと、トラネキサム酸又はその塩の質量比は、特に限定されないが、例えば、上記組合せ1質量部に対して、トラネキサム酸又はその塩が、例えば、その下限として0.05質量部以上、好ましくは0.1質量部以上であり、その上限として10質量部以下、好ましくは5質量部以下である。

10

【0021】

本発明の課題である（a）イブプロフェン、（b）ジフェンヒドラミン又はその塩、及び（c）デキストロメトルファン又はその塩を同時配合した際の湿潤及び／又は溶解、それに基づく外観品質の劣化は、成分（a）～（c）が物理的に接触することにより生じていると考えられる。したがって、本発明の医薬組成物としては、特に、成分（a）～（c）が物理的に分離されておらず、接触し得る状態で含まれる医薬組成物が挙げられる。このような医薬組成物としては、例えば、これらの成分を、同群で混合・造粒し、打錠して得られる錠剤、あるいはこれらの成分を、別群で造粒後、それらの造粒末を混合し、打錠して得られる錠剤等が含まれる。

20

【0022】

本発明の医薬組成物には、本発明の効果を阻害しない限り、上記有効成分以外の有効成分、例えば、解熱鎮痛剤、鼻炎用薬、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、去痰剤、気管支拡張剤、胃粘膜保護剤、ビタミン類、催眠鎮静薬、喀痰溶解剤、抗炎症剤、抗コリン剤、生薬類、漢方処方などを配合してもよい。

【0023】

解熱鎮痛剤としては、例えば、アスピリン（アセチルサリチル酸）、アスピリンアルミニウム、アセトアミノフェン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、エテンザミド、サザピリン、ラクチルフェネチジン、ケトプロフェン、イソプロピルアンチピリン、ロキソプロフェンナトリウムなどが例示できる。

30

鼻炎用薬として、塩酸プソイドエフェドリン、d-ル-マレイン酸クロルフェニラミン、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ベラドンナ総アルカロイド、ヨウ化イソプロパミド、グリチルリチン酸ジカリウム等が挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えば、酒石酸アリメマジン、塩酸イソチペンジル、プロメタジンメチレンニサリチル酸塩、ジフェニルピラリン塩酸塩、ジフェニルピラリンテオクル酸塩、塩酸イソチペンジル、塩酸ジフェテロール、リン酸ジフェテロール、トリプロリジン塩酸塩水和物、塩酸トリペレナミン、塩酸トンジルアミン、塩酸フェネタジン、塩酸メトジラジン、ジフェニルジスルホン酸カルビノキサミン、ナパジシル酸メブヒドロリン、マレイン酸カルビノキサミン、塩酸イプロヘプチン、塩酸プロメタジン、ジフェニルジスルホン酸カルビノキサミン、酒石酸アリメマジン、タンニン酸フェネタジン、プロメタジンメチレンニサリチル酸塩、クレマスチンフマル酸塩、メキタジンなどが例示できる。

40

麻薬性鎮咳剤としては、例えば、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩などが例示できる。

非麻薬性鎮咳剤としては、例えば、アロクラミド、イソアミニル、エブラジノン、オキセラジン、クロフェダノール、クロブチノール、クロペラスチン、ジブナート、ジメモルファン、チベピジン、ノスカピン、ヒドロコタルニン、ペントキシベリン、ベンプロペリン及びホミノベン、並びにそれらの塩及び水和物が挙げられ、それらの塩及び水和物としては、例えば、塩酸アロクラミド、クロペラスチン塩酸塩、クロペラスチンフェンジソ酸

50

塩、ジブナートナトリウム、ジメモルファンリン酸塩、チペピジンヒベンズ酸塩、チペピジンクエン酸塩、ペントキシベリンクエン酸塩及びそれらの水和物が例示できる。

去痰剤としては、グアヤコールスルホン酸カリウム、ブロムヘキシン塩酸塩、グアイフェネシン、クエン酸チペピジン、L-カルボシステイン、塩化アンモニウム、L-メントール、アンモニア・ウイキョウ精、クレゾールスルホン酸カリウムなどが例示できる。

気管支拡張剤としては、例えば、d l-メチルエフェドリン塩酸塩、d l-メチルエフェドリンサッカリン塩、塩酸トリメトキノール、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸メトキシフェナミン、L-塩酸メチルエフェドリン、塩酸プソイドエフェドリン、アミノフィリン、ジプロフィリン、テオフィリン、プロキシフィリンなどが例示できる。

胃粘膜保護剤としては、例えば、グリシン、アミノ酢酸、ケイ酸マグネシウム、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、水酸化アルミニウムゲル、乾燥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、炭酸マグネシウムなどが例示できる。

ビタミン類としては、例えば、ビタミンB₁類またはその誘導体若しくはそれらの塩、ビタミンB₂類またはその誘導体若しくはそれらの塩、ビタミンC類またはその誘導体若しくはそれらの塩、ビタミンP（ヘスペリジン）またはその誘導体若しくはそれらの塩などが例示できる。

催眠鎮静薬として、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が例示できる。

喀痰溶解剤としては、塩化リゾチーム、L-エチルシステイン塩酸塩、塩酸メチルシステインなどが例示できる。

抗炎症剤としては、塩化リゾチーム、セラブターゼ、及びグリチルリチン酸及びその塩などが例示できる。

抗コリン剤としては、ベラドンナ総アルカロイド、ヨウ化イソプロパミドなどが例示できる。

生薬類としては、マオウ、ナンテンジツ、オウヒ、オンジ、カンゾウ、キキョウ、シャゼンシ、シャゼンソウ、セキサン、セネガ、バイモ、ウイキョウ、オウバク、オウレン、ガジュツ、カミツレ、ケイヒ、ゲンチアナ、ゴオウ、獣胆（ユウタン含む）、シャジン、ショウキョウ、ソウジュツ、チョウジ、チンピ、ビャクジュツ、ジリュウ、チクセツニンジン、ニンジンなどが例示できる。

漢方処方としては、根湯、根湯加桔梗、桂皮湯、香蘇散、柴胡桂皮湯、小柴胡湯、小青竜湯、麦門冬湯、半夏厚朴湯、麻黄湯などが例示できる。

【0024】

本発明の医薬組成物は、好ましくはカフェイン類を含まない。

カフェイン類としては、カフェイン、カフェイン水和物、無水カフェイン、カフェインの薬学的に許容される塩（安息香酸ナトリウムカフェイン等）等が挙げられる。

【0025】

本発明の医薬組成物は、上記有効成分と製剤技術分野において慣用の薬学的に許容される担体又は添加剤とともに製剤化された形態であり得る。

上記担体又は添加剤としては、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、着色剤、pH調整剤、界面活性剤、安定化剤、矯味剤、香料などが挙げられる。これら添加剤は、製剤技術分野において慣用の量が用いられる。

【0026】

賦形剤としては、例えば、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギコデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、有孔デンプンなどのデンプン類；乳糖水和物、精製白糖、果糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、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、粉末還元麦芽糖水アメ、

10

20

30

40

50

ラクチトールなどの糖又は糖アルコール類；無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、粉末セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸カルシウムなどが挙げられる。

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、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポリビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（Ｌ－ＨＰＣ）、ヒドロキシプロピルスターチなどが用いられ、好ましくは、クロスカルメロースナトリウム、Ｌ－ＨＰＣである。

結合剤としては、例えば、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、ポリビニルピロリドン、コポリビドン、ポリビニルアルコール、アラビアゴム末、メチルセルロース、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などが用いられ、好ましくは、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である。

流動化剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、カオリン、タルク等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、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、タルク、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。

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、食用レーキ色素、リボフラビン、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、酸化チタンなどが挙げられる。

pH調整剤としては、例えば、クエン酸、リン酸、炭酸、酒石酸、フマル酸、酢酸、アミノ酸及びそれらの塩などが挙げられる。

界面活性剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート８０、ポリオキシエチレン（１６０）ポリオキシプロピレン（３０）グリコールなどが挙げられる。

安定化剤としては、例えばトコフェロール、エデト酸四ナトリウム、ニコチン酸アミド、シクロデキストリン類などが挙げられる。

矯味剤としては、例えば、アスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、スクラロース、ステビアエキスなどが挙げられる。

香料としては、例えば、Ｌ－メントール、ハッカ油、レモン油、バニリンなどが挙げられる。

上記した担体又は添加剤は、１種であっても、２種以上を適宜、混合して用いてもよい。

【００２７】

本発明の医薬組成物の製剤化は、造粒ハンドブック（日本粉体工業技術協会編、オーム社）、経口投与製剤の処方設計（京都大学大学院薬学研究科教授橋田充編、薬業時報社）、粉体の圧縮成形技術（粉体工学・製剤と粒子設計部会編、日刊工業新聞社）、製剤機械技術ハンドブック（第２版、製剤機械技術研究会設立２０周年記念出版編集委員会編、製剤機械技術研究会）のような刊行物に記載されている一般的な方法を用いればよく、特別な制限はない。

【００２８】

例えば、本発明の医薬組成物を錠剤に製剤化する場合、上記有効成分と慣用の薬学的に許容される担体又は添加剤を混合・造粒した後、製剤一般に用いられる各種打錠機（例えば、ロータリー式打錠機など）を使用して打錠し、錠剤とすることができる。また、本発明の医薬組成物をカプセル剤に製剤化する場合、上記有効成分と慣用の薬学的に許容される担体又は添加剤を混合・造粒した後、造粒物をカプセルに充填しカプセル剤とすることができる。

【００２９】

本発明の医薬組成物は、種々の製剤の形態をとり得るが、固形製剤の形態が好ましい。固形製剤としては、例えば、錠剤（素錠、コーティング錠、フィルムコーティング錠、糖衣錠、薄層糖衣錠、口腔内崩壊錠、チュアブル錠などを含む）、カプセル剤（軟カプセル

10

20

30

40

50

剤、硬カプセル剤などを含む)、顆粒剤、散剤、丸剤が挙げられ、好ましくは、錠剤が挙げられる。

【0030】

上記固形製剤は、通常配合されるコーティング基剤を用いて常法によりコーティングされてもよい。例えば、錠剤を、コーティング基剤を用いてコーティングし、フィルムコーティング錠としてもよい。

コーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポビドン、コポリビドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール共重合体、マクロゴールなどの水溶性基剤、エチルセルロースなどの水不溶性基剤、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、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、メタクリル酸コポリマー、アクリル酸コポリマー、カルボキシビニルポリマーなどの腸溶性基剤、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、ポリビニルアセタートジエチルアミノアセテートなどの胃溶性基剤、アラビアゴム、プルラン、カルナウバロウ、セラック、マクロゴール類、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウムなどが挙げられる。

また、本発明において、コーティング基剤は、1種であっても2種以上であってもよい。

さらに、コーティングにコーティング添加剤を用いてもよい。コーティング添加剤としては、例えば、遮光剤、流動化剤、着色剤、可塑剤などが挙げられる。

可塑剤としては、例えば、コポリビドン、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、ポリソルベートなどが挙げられる。

【0031】

また、本発明は、(a) イブプロフェン、(b) ジフェンヒドラミン又はその塩、及び(c) デキストロメトर्फアン又はその塩を含む医薬組成物の外観劣化を抑制する方法であって、トラネキサム酸又はその塩を配合することを特徴とする方法についても提供するものである。この方法における各要件（各成分、その使用量、その使用割合等）は、本発明の医薬組成物について記載したとおりである。

【実施例】

【0032】

以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されない。

【0033】

(実施例1～2および比較例1～2)

表1に示す主薬成分を所定量秤量し、少量の精製水を用いて乳鉢にて造粒後、乾燥することで造粒物を得た。

【表1】

単位(g)				
	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2
イブプロフェン	3.00	6.00	3.00	6.00
ジフェンヒドラミン塩酸塩	0.50	0.50	0.50	0.50
デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物	0.50	0.50	0.50	0.50
トラネキサム酸	7.50	7.50	—	—

【0034】

(試験例)

上記で得られた造粒物（実施例1～2および比較例1～2）をガラス瓶に入れ密栓し、60℃条件下で1週間保存した。保存後の造粒物の性状について保存開始直後と比較評価

を行った。

【表 2】

	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2
トラネキサム酸の配合有無	あり		なし	
保存開始直後	白色の造粒物	白色の造粒物	白色の造粒物	白色の造粒物
60℃1週間保存	変化なし	変化なし	湿潤・溶融を認める	湿潤・溶融を認める

10

【0035】

表 2 に示すとおり、トラネキサム酸配合群では 60℃1 週間保存でも造粒物の状態が保たれることを確認した（実施例 1、2）。その一方で、トラネキサム酸非配合群では造粒物の湿潤ならびに溶融が認められ、造粒物として状態の保持が困難であった（比較例 1、2）。

以上から、トラネキサム酸又はその塩がイブプロフェン、ジフェンヒドラミン又はその塩、及びデキストロメトルファン又はその塩の相互作用を抑制する効果を有することが明らかとなった。

【0036】

（製造例 1～5）

下表 3 の区分 A に示した処方および配合比にしたがって各成分を混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠を、区分 B に示した処方にしたがってコーティングし、コーティング剤を得た。

20

30

40

50

【表 3】

区分	成分名	単位(mg/錠)				
		製剤例1	製剤例2	製剤例3	製剤例4	製剤例5
A	イブプロフェン	75	50	75	75	75
	トラネキサム酸	75	96.7	70	70	70
	デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物	8	5.3	8	8	8
	ジフェンヒドラミン塩酸塩	12.5	8.3	12.5	12.5	12.5
	グアイフェネシン	41.7	27.8	41.7	41.7	41.7
	d-メチルエフェドリン塩酸塩			10	10	10
	リボフラビン	2	1.3	2	2	2
	トウモロコシデンプン	7.5	5			
	クロスカルメロースナトリウム	17.8	11.9	16.5	16	16
	軽質無水ケイ酸			30	14	16
	ケイ酸カルシウム	18.7	18			
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	6	5	15		3.5
	ポリビニルアルコール			2.5	2.5	3
	ヒドロキシプロピルセルロース	12.3	9.2	12.2	6	6
	結晶セルロース	92.5	56.5	47.6	35.8	33.8
B	ステアリン酸マグネシウム (植物性高滑沢)	6	5	7	6.5	7.5
	エリスリトール	45	30	30	16	16
	結晶セルロース	4.5	3.0	3		
	酸化チタン	4.5	3.0	4.5	3	3
	アラビアゴム末	13.5	9.0	9	0	0
	ポリビニルアルコール			4.5	8	8
	ヒプロメロース			7.5	0	0
	滅菌タルク	22.5	15.0	16.5	3	3

【産業上の利用可能性】

【0037】

本発明によれば、トラネキサム酸又はその塩によって、(a) イブプロフェン、(b) ジフェンヒドラミン又はその塩、及び(c) デキストロメトर्फアン又はその塩の相互作用による湿潤及び／又は溶解が抑制され、外観品質の劣化が抑制された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)国際特許分類

F I

A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/16 (2006.01)	A 6 1 K	9/16	
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	
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 2 1

(56)参考文献

特開 2 0 0 7 - 0 9 1 6 3 3 (J P , A)
 特開平 0 9 - 1 5 7 1 6 2 (J P , A)
 特開平 1 1 - 3 3 5 2 7 9 (J P , A)
 特表昭 6 1 - 5 0 1 9 1 3 (J P , A)
 特表 2 0 0 4 - 5 2 1 1 0 4 (J P , A)
 特表平 1 0 - 5 0 5 0 8 7 (J P , A)
 特開平 0 9 - 0 4 8 7 2 8 (J P , A)
 特開 2 0 1 9 - 0 1 9 1 2 8 (J P , A)
 特開 2 0 0 8 - 1 0 0 9 2 4 (J P , A)
 特表 2 0 1 3 - 5 1 5 0 0 2 (J P , A)
 特開 2 0 0 6 - 0 9 6 7 4 9 (J P , A)
 特開 2 0 1 7 - 0 0 2 0 3 8 (J P , A)
 特開 2 0 0 7 - 1 4 5 7 5 8 (J P , A)
 特開 2 0 2 0 - 0 2 6 4 3 3 (J P , A)
 特開 2 0 2 1 - 0 7 5 5 2 9 (J P , A)
 特開 2 0 2 1 - 0 7 5 5 3 0 (J P , A)
 特開 2 0 0 7 - 3 0 2 5 7 8 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 4 3 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)