

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6400366号
(P6400366)

(45) 発行日 平成30年10月3日 (2018. 10. 3)

(24) 登録日 平成30年9月14日 (2018. 9. 14)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	31/445	(2006. 01)	A 6 1 K	31/445
A 6 1 K	31/192	(2006. 01)	A 6 1 K	31/192
A 6 1 K	47/02	(2006. 01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/18	(2006. 01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	9/20	(2006. 01)	A 6 1 K	9/20

請求項の数 4 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2014-149473 (P2014-149473)
 (22) 出願日 平成26年7月23日 (2014. 7. 23)
 (65) 公開番号 特開2016-23168 (P2016-23168A)
 (43) 公開日 平成28年2月8日 (2016. 2. 8)
 審査請求日 平成29年7月21日 (2017. 7. 21)

(73) 特許権者 000163006
 興和株式会社
 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫
 (74) 代理人 100117156
 弁理士 村田 正樹
 (74) 代理人 100111028
 弁理士 山本 博人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フェキソフェナジンと NSAID 含有医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フェキソフェナジン又はその塩と、イブプロフェン又はその塩と、アミノ酢酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群より選ばれる1種以上の酸中和能を有する塩基性化合物とを含有し、且つ剤形が固形製剤である、医薬組成物。

【請求項 2】

イブプロフェンの含有量が、1日あたりの摂取量として10～3000mgとなる量である請求項1に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3】

酸中和能を有する塩基性化合物が、アミノ酢酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群より選ばれる1種以上である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

酸中和能を有する塩基性化合物が、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム

20

、及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群より選ばれる１種以上である、請求項１～３のいずれか１項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、フェキソフェナジンとNSAIDを含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

フェキソフェナジンは、抗ヒスタミン作用を有する化合物であり、一般に、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、アトピー性皮膚炎）に伴う掻痒 10
に対して、フェキソフェナジン塩酸塩を１回６０ｍｇ、１日２回経口投与されている（非特許文献１）。我が国においては、２０１２年末にフェキソフェナジン塩酸塩単味成分の「アレルギー専用鼻炎薬」が、スイッチOTC医薬品として上市されている。

【０００３】

一方、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）として、イブプロフェンやロキソプロフェンといった種々の化合物が開発されている。イブプロフェンは、一般に、慢性関節リウマチ、関節痛及び関節炎、神経痛及び神経炎、背腰痛、頸腕症候群、子宮付属器炎、月経困難症、紅斑並びにその症状の消炎・鎮痛の目的で１日６００ｍｇを３回に分けて経口投与されている（非特許文献２）。我が国においては、１９８５年末にイブプロフェン単味成分の「解熱鎮痛薬」がスイッチOTC医薬品として上市され、その後、イブプロフェン 20
を配合した「総合感冒薬（かぜ薬）」や他の鎮痛成分とイブプロフェンを配合した「解熱鎮痛薬」の配合剤が上市されている。

また、フェキソフェナジン又はその塩とイブプロフェンとの配合剤が、眼下の黒ずみ、腫れや腫脹に有効であることが知られているものの（特許文献１）、イブプロフェンとフェキソフェナジンを混合して保存した場合の安定性についてはこれまで検討すらされていない。

【０００４】

また、ロキソプロフェンは、一般に、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、ロキソプロフェンナトリウム無水物として１回６０ｍｇ経口投与 30
されている（非特許文献３）。我が国においては、２０１１年にロキソプロフェンナトリウム単味成分の「解熱鎮痛薬」が、スイッチOTC医薬品として上市され、イブプロフェンの例に倣い、またセルフメディケーション促進の観点から、ロキソプロフェンやその塩を配合した「総合感冒薬（かぜ薬）」や「解熱鎮痛薬」等の配合剤の上市への期待が高まっている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【特許文献１】特表２０１１－５２１９４８号公報

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】第十六改正日本薬局方解説書 株式会社廣川書店 第Ｃ－３８６７－３
８７１頁

【非特許文献２】第十六改正日本薬局方解説書 株式会社廣川書店 第Ｃ－５７３－５
７頁

【非特許文献３】第十六改正日本薬局方解説書 株式会社廣川書店 第Ｃ－５３５９－
５３６４頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

10

20

30

40

50

本発明者が検討したところ、フェキソフェナジン又はその塩とNSAIDを混合して保存した場合に、意外にも、固化、溶融等が生じ、保存安定性に問題が生じることが判明した。

したがって、本発明が解決しようとする課題は、フェキソフェナジン又はその塩とNSAIDを含有する安定な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】

本発明者らは鋭意検討した結果、フェキソフェナジン又はその塩とNSAIDに加えて、キサンチン誘導体、トラネキサム酸又はその塩、酸中和能を有する塩基性化合物、及びアスコルビン酸又はその塩から選ばれる1種以上を共存せしめることによって、上記固化や溶融等が抑制されることを見出し、本発明を完成した。

10

【0009】

すなわち、本発明は、以下の成分(A)～(C)を含有する医薬組成物を提供するものである。

(A) フェキソフェナジン又はその塩

(B) NSAID

(C) キサンチン誘導体、トラネキサム酸又はその塩、酸中和能を有する塩基性化合物、及びアスコルビン酸又はその塩から選ばれる1種以上

【0010】

また、本発明は、フェキソフェナジン又はその塩とNSAIDを含有する医薬組成物の安定化剤であって、キサンチン誘導体、トラネキサム酸又はその塩、酸中和能を有する塩基性化合物、及びアスコルビン酸又はその塩から選ばれる1種以上を有効成分とする安定化剤を提供するものである。

20

【0011】

更に、本発明は、フェキソフェナジン又はその塩とNSAIDとともに、キサンチン誘導体、トラネキサム酸又はその塩、酸中和能を有する塩基性化合物、及びアスコルビン酸又はその塩から選ばれる1種以上を共存せしめることを特徴とする、フェキソフェナジン又はその塩とNSAIDとの相互作用抑制方法を提供するものである。

【発明の効果】

【0012】

本発明の医薬組成物は保存安定性に優れる。

また、本発明の安定化剤は、フェキソフェナジン又はその塩とNSAIDを含有する医薬組成物を安定化できる。

30

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明の医薬組成物は、(A) フェキソフェナジン又はその塩、(B) NSAID、並びに(C) キサンチン誘導体、トラネキサム酸又はその塩、酸中和能を有する塩基性化合物、及びアスコルビン酸又はその塩から選ばれる1種以上を含有する。

【0014】

<成分(A)>

本発明で用いるフェキソフェナジン又はその塩としては、フェキソフェナジンそのもののほか、フェキソフェナジンの薬学上許容される塩、さらにはこれらと水やアルコール等との溶媒和物も含まれる。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、市販のものをを用いることができる。これらの中でも、フェキソフェナジン塩酸塩が好ましく、日本薬局方フェキソフェナジン塩酸塩がより好ましい。

40

【0015】

本発明の医薬組成物中のフェキソフェナジン又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、1日あたりの服用量を適宜検討して決定すればよく、例えば、1日あたり、フェキソフェナジン塩酸塩として、10～1000mg、好ましくは30～500mg、より好ましくは50～200mg服用できる量を含有せしめるこ

50

とができる。1日あたりの服用量は、1～2回に分けて服用してもよい。1回あたりの服用量としては、フェキソフェナジン塩酸塩として20～100mgが好ましく、30mgと60mgがより好ましい。

【0016】

また、フェキソフェナジン又はその塩の含有量としては、本発明の医薬組成物全質量に対し、0.1～30質量%が好ましく、0.5～27.5質量%がより好ましく、1～20質量%がさらに好ましく、2～10質量%がさらに好ましい。

【0017】

<成分(B)>

本発明で用いるNSAIDは特に限定されないが、アクタリット、アセメタシン、アンピロキシカム、アンフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、エトドラク、ケトプロフェン、ザルトプロフェン、ジクロフェナク、スリンダク、セレコキシブ、チアプロフェン酸、テノキシカム、ナプロキセン、ピロキシカム、フェルビナク、プラノプロフェン、フルビプロフェン、メフェナム酸、メディコキシブ、メロキシカム、モフェゾラク、レフェコキシブ、ロキソプロフェン、ロベンザリット、ロルノキシカム、これらの塩等の公知のものを挙げられ、これらを1種単独で又は2種以上組み合わせて使用してよい。NSAID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。

これらの中でも好適な具体例としては、イブプロフェン、ロキソプロフェン、これらの塩が挙げられる。

【0018】

(イブプロフェン又はその塩)

上記イブプロフェン又はその塩としては、日本薬局方イブプロフェンが好ましい。

本発明の医薬組成物中のイブプロフェン又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、1日あたりの服用量を適宜検討して決定すればよく、例えば、1日あたり、イブプロフェンとして、10～3000mg、好ましくは30～2000mg、より好ましくは100～600mg服用できる量を含有せしめることができる。1日あたりの服用量は、1回又は適当回数に分けて服用してもよい。1回あたりの服用量としては、イブプロフェンとして60～200mgが好ましく、100mgと200mgがより好ましい。

また、イブプロフェン又はその塩の含有量としては、本発明の医薬組成物全質量に対し、5～60質量%が好ましく、10～55質量%がより好ましく、20～50質量%がさらに好ましい。

また、フェキソフェナジン又はその塩とイブプロフェン又はその塩との医薬組成物中の含有質量比としては、1：0.1～1：20が好ましく、1：0.5～1：10がより好ましく、1：1～1：5がさらに好ましい。

【0019】

(ロキソプロフェン又はその塩)

上記ロキソプロフェン又はその塩としては、ロキソプロフェンそのもののほか、ロキソプロフェンの薬学上許容される塩、さらにはロキソプロフェンやそ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。この中でも、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）が好ましく、日本薬局方ロキソプロフェンナトリウム水和物が好ましい。

本発明の医薬組成物中のロキソプロフェン又はその塩の含有量は特に限定されず、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く、例えば、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、好ましくは30～240mg、より好ましくは60～180mg服用できる量を含有せしめることができる。1日あたりの服用量は、1回又は適当回数に分けて服用してもよい。1回あたりの服用量としては、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で、30～120mgが好ましく、60mgがより好ましい。

また、ロキソプロフェン又はその塩の含有量としては、本発明の医薬組成物全質量に対

し、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で、1～35質量%が好ましく、2～25質量%がより好ましく、3～15質量%がさらに好ましい。

また、フェキシフェナジン又はその塩とロキソプロフェン又はその塩（ロキソプロフェンナトリウム無水物換算）との医薬組成物中の含有質量比としては、1：0.1～1：1.5が好ましく、1：0.5～1：1.0がより好ましく、1：1～1：5がさらに好ましい。

【0020】

＜成分（C）＞

本願発明の成分（C）は、キサンチン誘導体、トラネキサム酸又はその塩、酸中和能を有する塩基性化合物、及びアスコルビン酸又はその塩から選ばれる1種以上である。

10

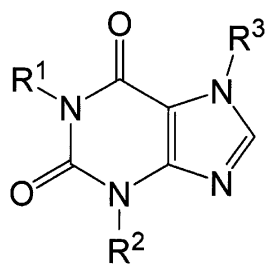
【0021】

（キサンチン誘導体）

本発明の医薬組成物で用いられるキサンチン誘導体としては、下記一般式（I）で表される化合物、該化合物の塩や複塩が好ましい。

【0022】

【化1】



(I)

20

【0023】

[式中、 R^1 及び R^2 は各々独立して水素原子又はメチル基を示す。 R^3 は水素原子、メチル基、モノヒドロキシプロピル基又はジヒドロキシプロピル基を示す。]

【0024】

上記 R^3 において、モノヒドロキシプロピル基としては、2-ヒドロキシプロピル基が好ましい。また、ジヒドロキシプロピル基としては、2,3-ジヒドロキシプロピル基が好ましい。

30

なお、上記一般式（I）において、

（1） R^1 がメチル基であり、 R^2 がメチル基であり、 R^3 がメチル基であるものは、カフェインを意味するものである。

（2） R^1 がメチル基であり、 R^2 がメチル基であり、 R^3 が水素原子であるものは、テオフィリンを意味するものである。

（3） R^1 が水素原子であり、 R^2 がメチル基であり、 R^3 がメチル基であるものは、テオプロミンを意味するものである。

（4） R^1 がメチル基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がメチル基であるものは、パラキサンチンを意味するものである。

40

（5） R^1 がメチル基であり、 R^2 がメチル基であり、 R^3 が2-ヒドロキシプロピル基であるものは、プロキシフィリンを意味するものである。

（6） R^1 がメチル基であり、 R^2 がメチル基であり、 R^3 が2,3-ジヒドロキシプロピル基であるものは、ジプロフィリンを意味するものである。

一般式（I）の化合物、とりわけ上述の化合物は公知であり、本発明においては、公知の方法により製造したもののほか、市販のものをを用いることができる。

また、前記カフェインやテオフィリンとしては、複塩を形成したもの（安息香酸ナトリウムカフェイン（安息香酸ナトリウムとカフェインの複塩）、アミノフィリン（テオフィリンとエチレンジアミンとの複塩））等を用いることもできる。

【0025】

50

本発明の医薬組成物で用いられるキサンチン誘導体としては、本発明の医薬組成物を解熱鎮痛剤や総合感冒薬等として利用した場合の観点及び保存安定性の観点から、カフェイン類が好ましい。当該カフェイン類としては、カフェイン水和物、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェイン、クエン酸カフェインが好適な具体例として挙げられる。これらの中でも、保存安定性の観点から、カフェイン水和物、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェインが好ましい。

【0026】

本発明の医薬組成物中のキサンチン誘導体の含有量は、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、1日あたりの服用量を適宜検討して決定すればよく、例えば、1日あたり、10～1000mg、好ましくは20～800mg、より好ましくは40～600mg服用できる量を含有せしめることができる。

10

【0027】

また、キサンチン誘導体の含有量としては、本発明の医薬組成物全質量に対し、1～60質量%が好ましく、5～50質量%がより好ましく、10～50質量%がさらに好ましく、20～50質量%がさらに好ましい。

また、フェキソフェナジン又はその塩とキサンチン誘導体との医薬組成物中の含有質量比としては、1：0.1～1：10が好ましく、1：0.5～1：5がより好ましく、1：1～1：3がさらに好ましい。

【0028】

(トラネキサム酸又はその塩)

20

本発明の医薬組成物で用いられるトラネキサム酸又はその塩には、トラネキサム酸そのもののほか、トラネキサム酸の薬学上許容される塩、さらにはトラネキサム酸やそ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。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、市販のものをを用いることができる。斯様なトラネキサム酸又はその塩の中でも、本発明の医薬組成物を解熱鎮痛剤や総合感冒薬等として利用した場合の観点及び保存安定性の観点から、トラネキサム酸が好ましく、日本薬局方トラネキサム酸が好ましい。

【0029】

本発明の医薬組成物中のトラネキサム酸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、1日あたりの服用量を適宜検討して決定すればよく、例えば、トラネキサム酸のフリー体換算で1日あたり、50～2000mg、好ましくは70～750mg、より好ましくは400～750mg服用できる量を含有せしめることができる。

30

【0030】

また、トラネキサム酸又はその塩の含有量としては、本発明の医薬組成物全質量に対し、10～60質量%が好ましく、15～50質量%がより好ましく、20～45質量%がさらに好ましい。

また、フェキソフェナジン又はその塩とトラネキサム酸又はその塩（トラネキサム酸フリー体換算）との医薬組成物中の含有質量比としては、1：1～1：10が好ましく、1：2～1：5がより好ましく、1：3～1：4がさらに好ましい。

【0031】

40

(酸中和能を有する塩基性化合物)

本発明の医薬組成物で用いられる酸中和能を有する塩基性化合物とは、酸中和能を有する塩基性の化合物を意味する。ここで、「酸中和能」は、第十六改正日本薬局方一般試験法に記載の制酸力試験法に従い試験を行なうことにより判定することができる。

本発明において、酸中和能を有する塩基性化合物としては、例えば、マグネシウム、アルミニウム、カルシウム等のアルカリ土類金属及び／又は土類金属系塩基性無機化合物、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属系塩基性無機化合物、アミン系塩基性無機化合物等の塩基性無機化合物；マグネシウム、アルミニウム、カルシウム等のアルカリ土類金属及び／又は土類金属系塩基性有機化合物、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属系塩基性有機化合物、アミン系塩基性有機化合物等の塩基性有機化合物が挙げられる。なお、酸

50

中和能を有する塩基性化合物は単独でもよく、2種以上を組み合わせてもよい。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】

上記アルカリ土類金属及び／又は土類金属系塩基性無機化合物は特に限定されないが、例えば、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、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、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロース、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、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、ベントナイト、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム等のマグネシウム、アルミニウム及びカルシウムから選ばれる金属の無機塩等が挙げられる。

10

また、上記アルカリ金属系塩基性無機化合物は特に限定されないが、例えば、乾燥炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、ピロリン酸四ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、無水ピロリン酸ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム等のナトリウム及びカリウムから選ばれる金属の無機塩等が挙げられる。

20

【0033】

上記のような酸中和能を有する塩基性無機化合物の中でも、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、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、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロース、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、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、ベントナイト、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、炭酸水素ナトリウムが好ましい。

30

【0034】

また、上記アルカリ土類金属及び／又は土類金属系塩基性有機化合物は特に限定されないが、例えば、アルジオキサ、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、スクラルファート水和物、パントテン酸カルシウム等が挙げられる。

また、上記アルカリ金属系塩基性有機化合物は特に限定されないが、例えば、クエン酸ナトリウム水和物、コハク酸二ナトリウム六水和物、DL-酒石酸ナトリウム、L-酒石酸ナトリウム、銅クロロフィリンナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、5'-リボヌクレオチド二ナトリウム、銅クロロフィリンカリウム等が挙げられる。

また、上記アミン系塩基性有機化合物は特に限定されないが、例えば、アミノ酢酸、L-アルギニン、メグルミン等が挙げられる。

40

上記のような酸中和能を有する塩基性有機化合物の中でも、アルジオキサ、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、スクラルファート水和物が好ましい。

【0035】

なお、本発明においては、前記塩基性化合物として、烏賊骨、石決明、ボレイ（牡蠣）等の塩基性化合物を含有する生薬を用いてもよい。

【0036】

本発明において、上記酸中和能を有する塩基性化合物の好適な具体例としては、アミノ酢酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化

50

マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群より選ばれる１種以上が挙げられ、より好ましくは、相互作用抑制の点で、アミノ酢酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群より選ばれる１種以上が挙げられる。この中でも、マグネシウムを構成成分とするものが好ましい。

【００３７】

また、上記酸中和能を有する塩基性化合物としては、制酸剤として用いられ得るものが好ましい具体例として挙げられる。制酸剤として用いられ得る酸中和能を有する塩基性化合物としては、具体的には例えば、アミノ酢酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、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アセテート、水酸化アルミナマグネシウム、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、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、炭酸水素ナトリウム、沈降炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、烏賊骨、石決明、ボレイ等が

挙げられる。制酸剤は、その性質から吸収性制酸剤と局所性制酸剤とに大別されるが、本発明においては、アルカローシス予防の観点で、局所性制酸剤が好ましい。

【００３８】

本発明の医薬組成物中の酸中和能を有する塩基性化合物の含有量は、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、１日あたりの服用量を適宜検討して決定すればよい。例えば、１日あたり、１～２００００ｍｇ、好ましくは１０～１００００ｍｇ、より好ましくは２０～５０００ｍｇ服用できる量を含むことができる。

【００３９】

なお、酸中和能を有する塩基性化合物として、アミノ酢酸を用いる場合、１日あたり１～２０００ｍｇ服用できる量が好ましく、１０～９００ｍｇ服用できる量がより好ましい。

アルジオキサを用いる場合、１日あたり１０～８００ｍｇ服用できる量が好ましく、３０～４００ｍｇ服用できる量がより好ましい。

烏賊骨を用いる場合、１日あたり１０～６０００ｍｇ服用できる量が好ましく、３０～３０００ｍｇ服用できる量がより好ましい。

乾燥水酸化アルミニウムゲルを用いる場合、１日あたり１０～６０００ｍｇ服用できる量が好ましく、３０～３０００ｍｇ服用できる量がより好ましい。

ケイ酸アルミン酸マグネシウムを用いる場合、１日あたり１０～８０００ｍｇ服用できる量が好ましく、３０～４０００ｍｇ服用できる量がより好ましい。

ケイ酸カルシウムを用いる場合、１日あたり１～６００ｍｇ服用できる量が好ましく、３０～３００ｍｇ服用できる量がより好ましい。

ケイ酸マグネシウムを用いる場合、１日あたり１０～１２０００ｍｇ服用できる量が好ましく、３０～６０００ｍｇ服用できる量がより好ましい。

ケイ酸マグネシウムアルミニウムを用いる場合、１日あたり１～５００ｍｇ服用できる量が好ましく、２０～２２５ｍｇ服用できる量がより好ましい。

合成ケイ酸アルミニウムを用いる場合、１日あたり１０～２００００ｍｇ服用できる量が好ましく、３０～１００００ｍｇ服用できる量がより好ましい。

合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロースを用いる場合、１日あたり１０～３５００ｍｇ服用できる量が好ましく、３０～１８００ｍｇ服用でき

る量がより好ましい。

合成ヒドロタルサイトを用いる場合、1日あたり10～8000mg服用できる量が好ましく、30～4000mg服用できる量がより好ましい。

酸化マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～2000mg服用できる量が好ましく、30～1000mg服用できる量がより好ましい。

ジヒドロキシアルミニウムアミノアセートを用いる場合、1日あたり10～6000mg服用できる量が好ましく、30～3000mg服用できる量がより好ましい。

水酸化アルミナマグネシウムを用いる場合、1日あたり10～8000mg服用できる量が好ましく、30～4000mg服用できる量がより好ましい。

水酸化アルミニウムゲルを用いる場合、乾燥水酸化アルミニウムゲル換算で1日あたり10～6000mg服用できる量が好ましく、30～3000mg服用できる量がより好ましい。

10

水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物を用いる場合、1日あたり10～4000mg服用できる量が好ましく、30～2000mg服用できる量がより好ましい。

水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲルを用いる場合、1日あたり10～6000mg服用できる量が好ましく、30～3000mg服用できる量がより好ましい。

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を用いる場合、1日あたり10～8000mg服用できる量が好ましく、30～4000mg服用できる量がより好ましい。

20

水酸化マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～5000mg服用できる量が好ましく、30～2400mg服用できる量がより好ましい。

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を用いる場合、1日あたり10～4000mg服用できる量が好ましく、30～2000mg服用できる量がより好ましい。

スクラルファート水和物を用いる場合、1日あたり10～6500mg服用できる量が好ましく、30～3250mg服用できる量がより好ましい。

石決明を用いる場合、1日あたり10～6000mg服用できる量が好ましく、30～3000mg服用できる量がより好ましい。

30

炭酸水素ナトリウムを用いる場合、1日あたり10～10000mg服用できる量が好ましく、30～5000mg服用できる量がより好ましい。

炭酸カルシウムを用いる場合、1日あたり10～1500mg服用できる量が好ましく、30～700mg服用できる量がより好ましい。

炭酸マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～4000mg服用できる量が好ましく、30～2000mg服用できる量がより好ましい。

沈降炭酸カルシウムを用いる場合、1日あたり10～6000mg服用できる量が好ましく、30～3000mg服用できる量がより好ましい。

ベントナイトを用いる場合、1日あたり1～200mg服用できる量が好ましく、10～100mg服用できる量がより好ましい。

40

ボレイ(牡蠣)を用いる場合、1日あたり10～6000mg服用できる量が好ましく、30～3000mg服用できる量がより好ましい。

無水リン酸水素カルシウムを用いる場合、1日あたり10～5000mg服用できる量が好ましく、30～2400mg服用できる量がより好ましい。

メタケイ酸アルミン酸マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～8000mg服用できる量が好ましく、30～4000mg服用できる量がより好ましい。

リン酸水素カルシウムを用いる場合、1日あたり10～9000mg服用できる量が好ましく、30～4500mg服用できる量がより好ましい。

【0040】

また、酸中和能を有する塩基性化合物の含有量としては、本発明の医薬組成物全質量に

50

対し、1～99質量%が好ましく、10～95質量%がより好ましく、15～90質量%がさらに好ましく、15～85質量%が更に好ましく、20～80質量%が特に好ましい。

また、フェキソフェナジン又はその塩と酸中和能を有する塩基性化合物との医薬組成物中の含有質量比としては、1：0.1～1：100が好ましく、1：0.5～1：50がより好ましく、1：1～1：40がさらに好ましく、1：1～1：35が更に好ましい。

【0041】

(アスコルビン酸又はその塩)

本発明の医薬組成物で用いられるアスコルビン酸又はその塩には、アスコルビン酸そのもののほか、アスコルビン酸の薬学上許容される塩、さらにはアスコルビン酸やそ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。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。斯様なアスコルビン酸又はその塩の中でも、本発明の医薬組成物を解熱鎮痛剤や総合感冒薬等として利用した場合の観点及び保存安定性の観点から、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウムが好ましく、日本薬局方アスコルビン酸が好ましい。

【0042】

本発明の医薬組成物中のアスコルビン酸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、1日あたりの服用量を適宜検討して決定すればよく、例えば、1日あたり、アスコルビン酸のフリー体換算で、10～1000mg、好ましくは30～750mg、より好ましくは50～500mg服用できる量を含有せしめることができる。

【0043】

また、アスコルビン酸又はその塩の含有量としては、本発明の医薬組成物全質量に対し、5～75質量%が好ましく、10～70質量%がより好ましく、20～65質量%がさらに好ましく、30～65質量%がさらに好ましい。

また、フェキソフェナジン又はその塩とアスコルビン酸又はその塩（アスコルビン酸フリー体換算）との医薬組成物中の含有質量比としては、1：2～1：7が好ましく、1：3～1：6がより好ましく、1：4～1：5がさらに好ましい。

【0044】

本発明の医薬組成物は、第十六改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法にしたがって、公知の製剤添加物を用いることにより、種々の剤形に製剤化することができる。医薬組成物の剤形は経口用医薬組成物であっても非経口用医薬組成物であってもよく、特に限定されないが、好ましくは固形製剤である。固形製剤の具体例としては、例えば、錠剤（口腔内崩壊錠、チュアブル錠、分散錠、溶解錠；トローチ剤、舌下錠、バツカル錠、付着錠、ガム剤等の口腔用錠剤も含む）、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、ドライシロップ剤、経口ゼリー剤等の経口投与製剤や坐剤、腔錠、腔用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。

また、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。さらには、フェキソフェナジン又はその塩とNSAIDとを顆粒分けしてもよい。顆粒分けすることにより、保存安定性が更に向上する。

【0045】

また、本発明の医薬組成物には、上記成分（A）～（C）以外の薬物、例えば、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。

【0046】

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、カルビノキサミンジフェニルジスルホン酸塩、カルビノキサミンマレイン酸塩、クレマスチンフマル酸塩、d1-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、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

10

20

30

40

50

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、ジフェンヒドラミン塩酸塩、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、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、エメダスチンフマル酸塩等が挙げられる。

【0047】

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、カルベタベンタンクエン酸塩、クロペラスチン塩酸塩、クロペラスチンフェンジゾ酸塩、コデインリン酸塩、ジヒドロコデインリン酸塩、ジブナートナトリウム、ジメモルファンリン酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩、デキストロメトルファン・フェノールフタリン塩、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。

10

【0048】

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。

【0049】

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ン塩酸塩、フェニレフリン塩酸塩、プソイドエフェドリン塩酸塩、プソイドエフェドリン硫酸塩、メチルエフェドリン、d l-メチルエフェドリン塩酸塩、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、メトキシフェナミン塩酸塩等が挙げられる。

【0050】

20

去痰剤としては、例えば、アンブロキソール塩酸塩、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、ブロムヘキシリン塩酸塩、メチルシステイン塩酸塩、リゾチーム塩酸塩等が挙げられる。

【0051】

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。

【0052】

ビタミン類としては、例えば、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₅、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ヘスペリジン及びその誘導体並びにそれらの塩類（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、ヘスペリジン等）等が挙げられる。

30

【0053】

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

40

【0054】

胃粘膜保護剤としては、例えば、ゲファルナート、セトラキサート塩酸塩、ソファルコン、テブレノン、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。

【0055】

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、メチルーl-ヒヨスチアミン臭化物、メチルバナクチジウム臭化物、ピレンゼピン塩酸塩

50

、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、ヨウ化イソプロバミド、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、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。

【0056】

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（黄连）、オンジ（遠志）、ガジュツ（我朮）、カノコソウ（鹿子草）、カミツレ、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（現証抛）、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（ユウタン（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（竹節人参）、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（人参）、バイモ（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）、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

20

【0057】

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

【0058】

そして、本発明の医薬組成物は保存安定性に優れる。これにより、長期保存された後や過酷な条件で保存された後であっても、フェキソフェナジンやNSAIDが有する作用や機能が十分に奏され、また、キサンチン誘導体、トラネキサム酸又はその塩、酸中和能を有する塩基性化合物、及びアスコルビン酸又はその塩から選ばれる1種以上が有する作用や機能も奏される。

30

【0059】

また、本発明の医薬組成物は、解熱鎮痛剤としての作用を有するNSAID、及び抗ヒスタミン作用を有するフェキソフェナジン又はその塩を含む。このため、本発明の医薬組成物は、総合感冒薬（かぜ薬）等として用いられるのが好ましく、その効能・効果としては、かぜの諸症状（のどの痛み、悪寒、発熱、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み）の緩和等が挙げられる。

【0060】

なお、本発明のフェキソフェナジン又はその塩とNSAIDとの相互作用抑制方法において、「共存せしめる」とは、その混合の順番の先後等を問わず、フェキソフェナジン又はその塩とNSAIDとが同一系内（例えば、組成物中、同一の密閉系内など）に存在している状態を直接的に又は間接的に作り出すことを意味する。密閉系内に存在している状態とは、具体的には、食品、サプリメント、医薬品、健康食品等の容器として使用可能な容器内に、フェキソフェナジン又はその塩とNSAIDとが存在している状態である。容器としては、定形不定形を問わず、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、保存簡便性の点から、瓶、袋が好ましい。斯様にして共存せしめる態様としては、フェキソフェナジン又はその塩とNSAIDとを医薬組成物中に含有せしめる態様が好ましい。

40

【実施例】

50

【0061】

以下、実施例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に限定されるものではない。

【0062】

試験例1 フェキソフェナジンとNSAIDの保存安定性の検討(1)

イブプロフェン1質量部をガラス瓶に入れ、80℃で保存した。また、ロキソプロフェンナトリウム水和物1質量部、フェキソフェナジン塩酸塩1質量部を各々ガラス瓶に入れ、50℃で保存した。

これらについて、保存開始直後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後及び6時間後のサンプルの状態を肉眼で観察し評価した。結果を表1に示した。

10

【0063】

【表 1】

	保存開始直後	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後	6時間後
イブプロフェン	白色粉体	白色粉体	白色粉体	粉体固化	粉体固化	粉体固化
ロキソプロフェンナトリウム水和物	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
フェキソフェナジン塩酸塩	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

10

20

30

40

【0064】

表1に示すように、イブプロフェンを単独で保存した場合は、イブプロフェンが瓶内で固化した。一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物とフェキソフェナジン塩酸塩を各々単独で保存した場合は、6時間経過しても保存開始直後から特に状態の変化が見られなか

50

った。

【0065】

試験例2 フェキソフェナジンとNSAIDとの混合物の保存安定性の検討(1)

イブプロフェン400質量部をガラス瓶に入れ、80℃で保存した(比較例1)。また同様に、イブプロフェン400質量部とフェキソフェナジン塩酸塩120質量部の混合物を別のガラス瓶に入れ、80℃で保存した(比較例2)。

これら比較例1及び2について、保存開始直後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後及び6時間後のサンプルの状態を肉眼で観察し評価した。結果を表2に示した。

【0066】

【表2】

	保存開始直後	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後	6時間後
比較例1	白色粉体	白色粉体	白色粉体	粉体固化	粉体固化	粉体固化
比較例2	白色粉体	白色粉体	白色粉体	粉体固化	粉体固化	溶融

【0067】

表2に示すように、イブプロフェンを単独で保存した場合は、粉体が固化するのに留まるのに対し(比較例1)、イブプロフェンとフェキソフェナジン塩酸塩の混合物を保存した場合は、溶融し、保存安定性に関し、深刻な問題を有することが判明した(比較例2)。

【0068】

試験例3 フェキソフェナジンとNSAIDとの混合物の保存安定性の検討(2)

イブプロフェン400質量部とフェキソフェナジン塩酸塩120質量部にさらにメタケイ酸アルミン酸マグネシウム300質量部を加えて混合し、これをガラス瓶に入れ、80℃で保存した(実施例1)。

また、イブプロフェン400質量部とフェキソフェナジン塩酸塩120質量部にさらにアスコルビン酸500質量部を加えて混合し、これをガラス瓶に入れ、80℃で保存した(実施例2)。

また、イブプロフェン400質量部とフェキソフェナジン塩酸塩120質量部にさらにトラネキサム酸420質量部を加えて混合し、これをガラス瓶に入れ、80℃で保存した(実施例3)。

これら実施例1～3について、保存開始直後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後及び6時間後のサンプルの状態を肉眼で観察し評価した。結果を表3に示した。

【0069】

【表3】

	保存開始直後	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後	6時間後
実施例1	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例2	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例3	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

【0070】

表3に示すように、イブプロフェンとフェキソフェナジン塩酸塩に、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アスコルビン酸又はトラネキサム酸を加えた3種成分の混合物は、保存開始直後の状態が維持され、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アスコルビン酸又はトラネキサム酸を用いることによって、イブプロフェンとフェキソフェナジン塩酸塩との混合物における保存安定性の問題が解消されることが判明した。

【0071】

試験例4 フェキソフェナジンとNSAIDとの混合物の保存安定性の検討(3)

以下に示す比較例 3 及び実施例 4～12 の混合物を調製し、ガラス瓶に入れ、50℃で保存した。

比較例 3：ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3 質量部（ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で 180 質量部）とフェキソフェナジン塩酸塩 120 質量部の混合物。

実施例 4：ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3 質量部とフェキソフェナジン塩酸塩 120 質量部と炭酸マグネシウム 2000 質量部の混合物。

実施例 5：ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3 質量部とフェキソフェナジン塩酸塩 120 質量部とメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 1500 質量部の混合物。

実施例 6：ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3 質量部とフェキソフェナジン塩酸塩 120 質量部とメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 300 質量部の混合物。

実施例 7：ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3 質量部とフェキソフェナジン塩酸塩 120 質量部と酸化マグネシウム 500 質量部の混合物。

実施例 8：ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3 質量部とフェキソフェナジン塩酸塩 120 質量部と合成ヒドロタルサイト 4000 質量部の混合物。

実施例 9：ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3 質量部とフェキソフェナジン塩酸塩 120 質量部と合成ヒドロタルサイト 400 質量部の混合物。

実施例 10：ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3 質量部とフェキソフェナジン塩酸塩 120 質量部と無水カフェイン 150 質量部の混合物。

実施例 11：ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3 質量部とフェキソフェナジン塩酸塩 120 質量部と安息香酸ナトリウムカフェイン 300 質量部の混合物。

実施例 12：ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3 質量部とフェキソフェナジン塩酸塩 120 質量部とアスコルビン酸 500 質量部の混合物。

これら比較例 3、実施例 4～12 の混合物について、保存開始直後、1 時間後、2 時間後、3 時間後、18 時間後、24 時間後及び 42 時間後のサンプルの状態を肉眼で観察し評価した。結果を表 4 に示した。

【0072】

【表 4】

	保存開始直後	1時間後	2時間後	3時間後	18時間後	24時間後	42時間後
比較例3	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	粉体固化	収縮固化
実施例4	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例5	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例6	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例7	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例8	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例9	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例10	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例11	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例12	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

【0073】

表 4 に示すように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とフェキソフェナジン塩酸塩の混合物を保存した場合は固化し、保存安定性の問題が生じることが判明した（比較例 3）。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物とフェキソフェナジン塩酸塩に、実施例 4～12 で使用した炭酸マグネシウム等の第三成分を加えた 3 種成分の混合物は、保存開始直後の状態が維持され、上記炭酸マグネシウム等の第三成分を用いることによって、ロキソプロフェンとフェキソフェナジン塩酸塩との混合物における保存安定性の問題が解消され

ることが判明した（実施例 4～12）。

【0074】

製造例 1 錠剤（ロキソプロフェン 204.3mg、フェキソフェナジン塩酸塩 120mg 及び炭酸マグネシウム 2000mg を含有する錠剤）

ロキソプロフェンナトリウム水和物（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）408.6質量部、フェキソフェナジン塩酸塩 240質量部、炭酸マグネシウム 4000質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-M）145.8質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）1771質量部を混合し、精製水 243質量部を添加して練合し、造粒物を
10
得た。得られた造粒物を整粒し、整粒物 4811.4質量部及びステアリン酸マグネシウム 48.1質量部（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、打錠して、錠剤を得た。

【0075】

製造例 2 錠剤（ロキソプロフェン 204.3mg、フェキソフェナジン塩酸塩 120mg 及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 300mg を含有する錠剤）

炭酸マグネシウムをメタケイ酸アルミン酸マグネシウムに換え、製造例 1 と同様にして、以下の組成の錠剤を得た。

ロキソプロフェン	204.3質量部	
フェキソフェナジン塩酸塩	120質量部	20
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	300質量部	
ヒドロキシプロピルセルロース	48.6質量部	
カルメロースカルシウム	162質量部	
結晶セルロース	738.9質量部	
ステアリン酸マグネシウム	16.2質量部	

【0076】

製造例 3 錠剤（ロキソプロフェン 204.3mg、フェキソフェナジン塩酸塩 120mg 及び酸化マグネシウム 500mg を含有する錠剤）

炭酸マグネシウムを酸化マグネシウムに換え、製造例 1 と同様にして、以下の組成の錠剤を得た。
30

ロキソプロフェン	204.3質量部	
フェキソフェナジン塩酸塩	120質量部	
酸化マグネシウム	500質量部	
ヒドロキシプロピルセルロース	48.6質量部	
カルメロースカルシウム	162質量部	
結晶セルロース	738.9質量部	
ステアリン酸マグネシウム	16.2質量部	

【0077】

製造例 4 錠剤（ロキソプロフェン 204.3mg、フェキソフェナジン塩酸塩 120mg 及び合成ヒドロタルサイト 4000mg を含有する錠剤）
40

炭酸マグネシウムを合成ヒドロタルサイトに換え、製造例 1 と同様にして、以下の組成の錠剤を得た。

ロキソプロフェン	204.3質量部	
フェキソフェナジン塩酸塩	120質量部	
合成ヒドロタルサイト	4000質量部	
ヒドロキシプロピルセルロース	48.6質量部	
カルメロースカルシウム	162質量部	
結晶セルロース	738.9質量部	
ステアリン酸マグネシウム	16.2質量部	

【0078】

製造例 5 錠剤（ロキソプロフェン 204.3 mg、フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg 及び無水カフェイン 150 mg を含有する錠剤）

炭酸マグネシウムを無水カフェインに換え、製造例 1 と同様にして、以下の組成の錠剤を得た。

ロキソプロフェン	204.3 質量部
フェキソフェナジン塩酸塩	120 質量部
無水カフェイン	150 質量部
ヒドロキシプロピルセルロース	48.6 質量部
カルメロースカルシウム	162 質量部
結晶セルロース	738.9 質量部
ステアリン酸マグネシウム	16.2 質量部

10

【0079】

製造例 6 錠剤（ロキソプロフェン 204.3 mg、フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg 及び安息香酸ナトリウムカフェイン 300 mg を含有する錠剤）

炭酸マグネシウムを安息香酸ナトリウムカフェインに換え、製造例 1 と同様にして、以下の組成の錠剤を得た。

ロキソプロフェン	204.3 質量部
フェキソフェナジン塩酸塩	120 質量部
安息香酸ナトリウムカフェイン	300 質量部
ヒドロキシプロピルセルロース	48.6 質量部
カルメロースカルシウム	162 質量部
結晶セルロース	738.9 質量部
ステアリン酸マグネシウム	16.2 質量部

20

【0080】

製造例 7 錠剤（ロキソプロフェン 204.3 mg、フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg 及びアスコルビン酸 500 mg を含有する錠剤）

炭酸マグネシウムをアスコルビン酸に換え、製造例 1 と同様にして、以下の組成の錠剤を得た。

ロキソプロフェン	204.3 質量部
フェキソフェナジン塩酸塩	120 質量部
アスコルビン酸	500 質量部
ヒドロキシプロピルセルロース	48.6 質量部
カルメロースカルシウム	162 質量部
結晶セルロース	738.9 質量部
ステアリン酸マグネシウム	16.2 質量部

30

【0081】

製造例 8 錠剤（イブプロフェン 400 mg、フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg 及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 300 mg を含有する錠剤）

ロキソプロフェンナトリウム水和物をイブプロフェンに換え、製造例 2 と同様にして、以下の組成の錠剤を得た。

40

イブプロフェン	400 質量部
フェキソフェナジン塩酸塩	120 質量部
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	300 質量部
ヒドロキシプロピルセルロース	48.6 質量部
カルメロースカルシウム	162 質量部
結晶セルロース	739.2 質量部
ステアリン酸マグネシウム	16.2 質量部

【0082】

製造例 9 錠剤（イブプロフェン 400 mg、フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg 及びアスコルビン酸 500 mg を含有する錠剤）

50

メタケイ酸アルミン酸マグネシウムをアスコルビン酸に換え、製造例 8 と同様にして、以下の組成の錠剤を得た。

イブプロフェン	4 0 0 質量部
フェキソフェナジン塩酸塩	1 2 0 質量部
アスコルビン酸	5 0 0 質量部
ヒドロキシプロピルセルロース	4 8 . 6 質量部
カルメロースカルシウム	1 6 2 質量部
結晶セルロース	7 3 9 . 2 質量部
ステアリン酸マグネシウム	1 6 . 2 質量部

【0083】

10

製造例 10 錠剤（イブプロフェン 4 0 0 m g、フェキソフェナジン塩酸塩 1 2 0 m g 及びトラネキサム酸 4 2 0 m g を含有する錠剤）

メタケイ酸アルミン酸マグネシウムをトラネキサム酸に換え、製造例 8 と同様にして、以下の組成の錠剤を得た。

イブプロフェン	4 0 0 質量部
フェキソフェナジン塩酸塩	1 2 0 質量部
トラネキサム酸	4 2 0 質量部
ヒドロキシプロピルセルロース	4 8 . 6 質量部
カルメロースカルシウム	1 6 2 質量部
結晶セルロース	7 3 9 . 2 質量部
ステアリン酸マグネシウム	1 6 . 2 質量部

20

【産業上の利用可能性】

【0084】

本発明によれば、昇華性薬物の昇華が抑制され、保存安定性に優れた、昇華性薬物を含む医薬組成物を提供することができる。昇華性薬物の昇華抑制剤として機能するロキソプロフェン又はその塩は解熱鎮痛作用を有することから、本発明の医薬組成物は昇華性薬物の作用を示すのみならず、解熱鎮痛作用も示す優れたものである。

フロントページの続き

(72)発明者 池上 祐樹

静岡県富士市大野新田332-1 興和株式会社 富士研究所内

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 特表2011-521948 (JP, A)

国際公開第2013/018765 (WO, A1)

特開2011-195558 (JP, A)

特開2012-31158 (JP, A)

特開2012-106977 (JP, A)

特開2012-106973 (JP, A)

特開2012-46514 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44

A61K 9/00-9/72

A61K 47/00-47/69

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)