

(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2012-140410

(P2012-140410A)

(43) 公開日 平成24年7月26日 (2012.7.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	4 C 2 0 6
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 K 9/26 (2006.01)	A 6 1 K 9/26	
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 9 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-271598 (P2011-271598)	(71) 出願人	306014736
(22) 出願日	平成23年12月12日 (2011.12.12)		第一三共ヘルスケア株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2010-276615 (P2010-276615)		東京都中央区日本橋三丁目14番10号
(32) 優先日	平成22年12月13日 (2010.12.13)	(74) 代理人	100161160
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 竹元 利泰
		(74) 代理人	100146581
			弁理士 石橋 公樹
		(74) 代理人	100153039
			弁理士 今村 真有
		(74) 代理人	100160462
			弁理士 中村 有希子
		(74) 代理人	100164460
			弁理士 児玉 博宣
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ロキソプロフェンナトリウム及びトラネキサム酸を含有する固形製剤

(57) 【要約】

【課題】ロキソプロフェンナトリウムとトラネキサム酸を含有する、変色や含量低下等がない安定な固形製剤を提供する。

【解決手段】ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸を含有する固形製剤において、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸が、製剤中で実質的に接触することなく存在することを特徴とする固形製剤。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸を含有する固形製剤において、

ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸が、製剤中で実質的に接触することなく存在することを特徴とする固形製剤。

【請求項 2】

ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物を含む顆粒 a、及びトラネキサム酸を含む顆粒 b を含有することにより、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸が、製剤中で実質的に接触することなく存在する請求項 1 に記載の固形製剤。

10

【請求項 3】

顆粒 a 及び顆粒 b が、セルロース誘導体を含むものである請求項 2 に記載の固形製剤。

【請求項 4】

ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物が、ロキソプロフェンナトリウム 2 水和物である請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

【請求項 5】

固形製剤が、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤又は錠剤である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

【請求項 6】

固形製剤が錠剤である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

20

【請求項 7】

少なくとも、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物を含む層 a と、トラネキサム酸を含む層 b の 2 層以上からなる多層錠であり、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸が、製剤中で実質的に接触することなく存在する請求項 6 に記載の固形製剤。

【請求項 8】

ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸を含有する固形製剤の製造方法において、

ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸が、製剤中で実質的に接触することなく存在することを特徴とする固形製剤の製造方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、安定性に優れたロキソプロフェンナトリウムを含有する固形製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

現在、総合感冒薬や解熱鎮痛剤等については、複数の薬効成分を配合した製剤が広く使用されている。例えば、総合感冒薬においては、解熱鎮痛薬、鎮咳去痰薬、鼻炎薬など多くの成分が配合されていることが知られている。これらの薬剤は、一般用医薬品として広く販売されており、有効性及び安全性の観点から、製剤としての安定性に優れている必要がある。

40

【0003】

ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物は、非ステロイド系解熱鎮痛薬として臨床で広く使用されている。また、トラネキサム酸は、炎症を抑える抗炎症剤として、総合感冒薬等の有効成分として配合されている。

【0004】

ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物と、トラネキサム酸との併用や、それらを組み合わせた医薬組成物については、すでに報告があるが（特許文献 1 参照）、この文献には、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物とトラネキサム酸の配合変化等に関する記載がないことから、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物と、トラネキサム酸

50

とを配合した製剤の安定性は知られていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開2010-83882号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明者らは、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物とトラネキサム酸を含む物理混合物を調製後、これを保存した際、経時的に色調の変化及び性状の変化が発生する問題があることを見い出した。したがって、本発明の課題は、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物とトラネキサム酸を含有する固形製剤において、変色や含量低下等がなく安定性に優れた固形製剤を提供することである。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記課題を解決すべく製剤の試行錯誤を重ねた結果、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物とトラネキサム酸を、製剤中で実質的に接触することなく存在するように配合することによって、安定した製剤が得られることを見い出し、本発明を完成させた。

【0008】

20

すなわち、本発明は以下の(1)～(8)を提供する。

(1)：ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸を含有する固形製剤において、

ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸が、製剤中で実質的に接触することなく存在することの特徴とする固形製剤。

(2)：ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物を含む顆粒a、及びトラネキサム酸を含む顆粒bを含有することにより、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸が、製剤中で実質的に接触することなく存在する(1)に記載の固形製剤。

(3)：顆粒a及び顆粒bが、セルロース誘導体を含むものである(2)に記載の固形製剤。

30

(4)：ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物が、ロキソプロフェンナトリウム2水和物である(1)～(3)のいずれか1に記載の固形製剤。

(5)：固形製剤が、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤又は錠剤である(1)～(4)のいずれか1に記載の固形製剤。

(6)：固形製剤が錠剤である(1)～(4)のいずれか1に記載の固形製剤。

(7)：少なくとも、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物を含む層aと、トラネキサム酸を含む層bの2層以上からなる多層錠であり、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸が、製剤中で実質的に接触することなく存在する(6)に記載の固形製剤。

40

(8)：ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸を含有する固形製剤の製造方法において、

ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸が、製剤中で実質的に接触することなく存在することの特徴とする固形製剤の製造方法。

【発明の効果】

【0009】

本発明によりロキソプロフェンナトリウム又はその水和物及びトラネキサム酸を含有し、保存安定性に優れた固形製剤を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【0010】

50

本発明における「ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物」は、ロキソプロフェンナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム 1 水和物、ロキソプロフェンナトリウム 2 水和物を含む。ロキソプロフェンナトリウム 2 水和物は、ロキソプロフェンナトリウム水和物として、第 15 改正日本薬局方に収載されており、容易に入手可能である。

【0011】

本発明における「トラネキサム酸」は、第 15 改正日本薬局方に収載されており、容易に入手可能である。

【0012】

本発明の固形製剤が、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸の含有比は、本発明の効果に影響がない限り特に限定されないが、ロキソプロフェンナトリウム 2 水和物 1 重量部に対して、トラネキサム酸の含有比率としては、0.1～10 重量部が好ましく、0.1～5 重量部がより好ましい。

10

【0013】

本発明の「固形製剤」としては、具体的には、第 15 改正日本薬局方に記載されている顆粒剤、散剤、カプセル剤、錠剤、又は丸剤等を挙げることができる。本発明の「固形製剤」は、好適には、顆粒剤、散剤、カプセル剤又は錠剤であり、より好適には、錠剤を挙げることができる。

【0014】

また、本発明の顆粒剤又は錠剤の態様として、水溶性の高分子などで製剤をコーティングしたものや、糖で錠剤をコーティングしたものも好適である。すなわち、フィルムコーティング顆粒、フィルムコーティング錠、糖衣錠等が好ましい顆粒剤及び錠剤の態様として挙げることができる。

20

【0015】

本発明の固形製剤が錠剤の場合、組成の異なる粉末又は顆粒を 2 層又は 3 層以上に積み重ねて圧縮成型した多層錠も好ましい態様として挙げることができる。

【0016】

本発明の「製剤中で実質的に接触することなく存在する」とは、固形製剤中に複数の薬剤等が存在する場合に、共存が好ましくない薬剤が均一に混合して存在することがなく、すなわち当該薬剤同士が直接接触して相互作用をすることなく、同一の固形製剤中に存在する状態をいう。例えば、当該薬剤の間に結合剤や賦形剤等の薬剤と反応しない不活性添加物質が存在したり、当該薬剤が異なる顆粒中に存在する複数の顆粒として存在したり、或いは当該薬剤が異なる層に存在する多層錠の形態を有する固形製剤が挙げられる。具体的な態様としては、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物とトラネキサム酸を、各々別の顆粒に配合し混合した顆粒剤や、当該顆粒を圧縮成型した錠剤でもよく、また、本発明の固形製剤が錠剤であって多層錠や有核錠の場合、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物を含む層 a とトラネキサム酸を含む層 b とに、分けて配合した錠剤であってもよい。

30

【0017】

このように薬剤が「製剤中で実質的に接触することなく存在する」ことにより、複数の薬剤が同一の固形製剤中に存在しても、当該薬剤同士の相互作用による固形製剤の変色や有効成分の含量低下を抑制することができる。

40

【0018】

本発明の固形製剤の調製方法としては特に限定されないが、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物含む顆粒と、トラネキサム酸を含む顆粒を分離して配合する場合には、必要により、各々の顆粒に、本発明に影響のない範囲で他の薬効成分を配合し、さらに必要に応じて製剤添加剤を添加して、常法に従って製造すればよい。

【0019】

例えば、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物含む顆粒と、トラネキサム酸を含む顆粒を分離して配合されたフィルムコーティング錠を調製する方法としては、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物及び製剤添加剤を含む顆粒と、トラネキサム酸及び製

50

剤添加剤を含む顆粒を調製し、各々の顆粒と滑沢剤を混合後に打錠し錠剤を調製する。錠剤の調製後にフィルムコーティング機に投入、フィルムコーティング液を噴霧しフィルムコーティング錠を調製すればよい。

【0020】

ここで、固形製剤の製剤化に使用される製剤添加剤としては、薬学的に許容される担体、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊補助剤、滑沢剤、流動化剤、光沢化剤、発泡剤、防湿剤、界面活性剤、安定化剤、乳化剤、抗酸化剤、充填剤、防腐剤、保存剤、甘味剤、矯味剤、清涼化剤、香料、芳香剤、着色剤、コーティング剤、分散剤、消泡剤等が挙げられ、従来公知の固形製剤に使用しうる製剤添加剤を上記の目的で使用しうる。

【0021】

本発明において、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物を含む顆粒aと、トラネキサム酸を含む顆粒bに使用される製剤添加剤としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊補助剤、流動化剤、発泡剤、防湿剤、界面活性剤、安定化剤、抗酸化剤、甘味剤、矯味剤、清涼化剤、香料、芳香剤、着色剤、等が挙げられる。

【0022】

特に本発明において、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物を含む顆粒aと、トラネキサム酸を含む顆粒bに使用される製剤添加剤としては賦形剤を含有することが好ましく、賦形剤としては、セルロース誘導体から選ばれる1種又は2種以上を含有することが好ましい。ここで、セルロース誘導体としては、例えば、カルボキシメチルエチルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、微結晶セルロース、結晶セルロース（微粒子）、結晶セルロース（粒）、粉末セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、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2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、及びエチルセルロース等から選ばれる1種又は2種以上を挙げることができ；カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、微結晶セルロース、結晶セルロース（微粒子）、結晶セルロース（粒）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種又は2種以上が好ましい。

【0023】

本発明においては、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物及びセルロース誘導体を含む顆粒a、ならびにトラネキサム酸及びセルロース誘導体を含む顆粒bを含有する固形製剤を調製することが好ましく、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物及び結晶セルロースを含む顆粒a、ならびにトラネキサム酸及び結晶セルロースを含む顆粒bを含有する固形製剤を調製することがより好ましい。

【0024】

本発明に配合される製剤添加物の配合量については、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物と、トラネキサム酸が、製剤中で実質的に接触することなく存在すれば、特に限定されないが、製剤添加物がセルロース誘導体の場合、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物1重量部に対して、セルロース誘導体を0.05～100重量部を配合するのが好ましく、0.1～50重量部配合するのがより好ましく、0.1～10重量部配合するのがさらに好ましい。

【0025】

本発明の固形製剤に配合できる、ロキソプロフェンナトリウム又はその水和物、及びトラネキサム酸以外の薬効成分としては、クロルフェニラミンマイレン酸塩、クレマスチンフマル酸塩、メキタジン等の抗ヒスタミン剤、アンブロキシール塩酸塩、ブロムヘキシン塩酸塩等の去痰剤、ベラドンナ総アルカロイド、ベラドンナエキス、スコポラミン臭化水素酸塩等の副交感神経抑制剤、ジヒドロコデインリン酸塩、デキストロメトルファン臭化

10

20

30

40

50

水素酸塩、ノスカピン、d l -メチルエフェドリン塩酸塩等の鎮咳薬、無水カフェイン、カフェイン等の中枢神経抑制剤、チアミン硝化物、ベンフォチアミン、フルスルチアミン、リボフラビン、アスコルビン酸、アスコルビン酸カルシウム等のビタミン剤等を挙げることができる。

【実施例】

【0026】

本発明をより詳細に説明するため、以下に実施例を記載するが、本発明は、以下の実施例になんら限定されるものではない。

【0027】

試験例1：配合成分の物理混合物での配合変化試験

10

1. 比較サンプル、参考サンプルの調製

(比較例1)

ロキソプロフェンナトリウム2水和物（第一三共プロファーマ株式会社製）2.0gとトラネキサム酸（第一三共プロファーマ株式会社製）6.0gを乳鉢にて混合した後に、少量の水を添加し練合してサンプルを調製した。

【0028】

(参考例1) ロキソプロフェンナトリウム2水和物8.0gを試料とし、少量の水を添加し練合してサンプルを調製した。

【0029】

(参考例2) トラネキサム酸8.0gを試料とし、少量の水を添加し練合してサンプルを調製した。

20

【0030】

2. 試験方法

比較例1の物理混合物をガラス瓶（1k規格瓶）に充填し50℃開放で2ヶ月間保存した。保管後に冷蔵庫保存品を対照として色調変化、性状変化を確認した。

【0031】

色調変化の評価は；A：変色なし、B：わずかな変色、C：変色あり、D：著しい変色、の4段階である。

【0032】

性状変化の評価は；A：変化なし、B：わずかな変化、C：変化あり、D：著しい変化、の4段階である。

30

【0033】

3. 試験結果

結果を表1に示す。ロキソプロフェンナトリウム2水和物とトラネキサム酸を含む物理混合物は、色調変化「D」及び性状変化「C」が発生した

【0034】

【表1】

物理混合物での配合変化試験結果

試験項目（成分）	比較例1	参考例1	参考例2
（ロキソプロフェンナトリウム2水和物）	○*	○	—*
（トラネキサム酸）	○	—	○
50℃密栓2M結果			
色調変化	D	B	A
性状変化	C	A	A

40

*：○は含有、—は非含有を示す。

【0035】

試験例2：錠剤での比較試験

50

1. 錠剤の調製方法

下記の（A）～（C）の工程により、錠剤を製造した。

（A）顆粒 a の製造：流動層造粒機にロキソプロフェンナトリウム 2 水和物（第一三共プロファーマ株式会社製）102.9 g、下記の実施例に記載された（薬効成分 A）、製剤添加剤としての結晶セルロース（旭化成ケミカルズ株式会社製）適量及び D-マンニトール（三菱商事フードテック株式会社製）適量を投入、混合し、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達株式会社製）の水溶液を噴霧し顆粒 a を得た。

（B）顆粒 b の製造：流動層造粒機にトラネキサム酸（第一三共プロファーマ株式会社製）375.0 g、下記の実施例に記載された（薬効成分 B）、及び製剤添加剤としての結晶セルロース適量を投入、混合し、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を噴霧し顆粒 b を得た。

（C）錠剤の製造：該顆粒 a、b とクロスカルメロースナトリウム（旭化成ケミカルズ株式会社製）、及びステアリン酸マグネシウム（メルクジャパン株式会社製）を混合後、打錠して錠剤を得た。

【0036】

上述の錠剤の調整方法にて、下記の実施例 1～4 の錠剤を製造した。

【0037】

（実施例 1）

（薬効成分 A）：ノスカピン 24.0 g、リボフラビン 3.0 g。

（薬効成分 B）：ブロムヘキシン塩酸塩 6.0 g、メキタジン 3.0 g、d l-メチルエフェドリン塩酸塩 30.0 g、無水カフェイン 37.5 g。

【0038】

（実施例 2）

（薬効成分 A）：無水カフェイン 37.5 g。

（薬効成分 B）：ブロムヘキシン塩酸塩 6.0 g、クレマスチンフマル酸塩 0.67 g、ジヒドロコデインリン酸塩 12.0 g、d l-メチルエフェドリン塩酸塩 30.0 g、ベンフォチアミン 12.5 g、リボフラビン 6.0 g。

【0039】

（実施例 3）

（薬効成分 A）：ジヒドロコデインリン酸塩 6.0 g、ベラドンナ総アルカロイド 0.15 g、リボフラビン 3.0 g。

（薬効成分 B）：アンブロキシール塩酸塩 10.0 g、クロルフェニラミンマレイン酸塩 7.5 g、ノスカピン 24.0 g、無水カフェイン 37.5 g、ベンフォチアミン 12.5 g、リボフラビン 3.0 g。

【0040】

（実施例 4）

（薬効成分 A）：なし

（薬効成分 B）：クレマスチンフマル酸塩 0.67 g、ベンフォチアミン 12.5 g、リボフラビン 6.0 g。

【0041】

2. 試験方法

実施例で製造した錠剤をガラス瓶（6 k 規格瓶）に充填し 60℃密栓、50℃密栓の条件で 2 週間放置した。保管後に冷蔵庫保存品を対照としてロキソプロフェンナトリウム 2 水和物及びトラネキサム酸の含量、錠剤外観の色調変化、及び性状変化を確認した。

【0042】

色調変化は；A：変色なし、B：わずかな変色、C：変色あり、D：著しい変色、の 4 段階で評価した。

【0043】

性状変化は；A：変化なし、B：わずかな変化、C：変化あり、D：著しい変化、の 4 段階で評価した。

10

20

30

40

50

【0044】

3. 試験結果

実施例で製造した錠剤は、50℃密栓及び60℃密栓という苛酷条件下で2週間保存しても、色調や性状にほぼ変化は認められなかった。また、ロキソプロフェンナトリウム2水和物及びトラネキサム酸の含量低下も認められなかった。この結果より、ロキソプロフェンナトリウム2水和物とトラネキサム酸を含有する、2種の顆粒を配合した錠剤は、保存安定性に優れていることがわかった。

【産業上の利用可能性】

【0045】

本発明により、保存安定性に優れたロキソプロフェンナトリウム2水和物及びトラネキサム酸を含有した固形製剤を提供することができ、総合感冒薬又はかぜ薬として有用である。

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	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
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

(72)発明者 松下 剛士
 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号 第一三共ヘルスケア株式会社内

(72)発明者 望月 裕介
 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号 第一三共ヘルスケア株式会社内

F ターム (参考) 4C076 AA30 AA31 AA41 BB01 CC01 DD38 DD41 EE31 EE32 EE45
 FF63 GG13 GG14
 4C206 AA10 DA23 FA44 MA02 MA03 MA04 MA05 MA55 MA56 MA57
 MA61 MA63 MA72 NA03 ZA07 ZA08 ZC75