(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5915013号
(P5915013)

(45)発行日　平成28年5月11日(2016.5.11)　(24)登録日　平成28年4月15日(2016.4.15)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/192	(2006.01)	A61K	31/192
A61K 47/32	(2006.01)	A61K	47/32
A61K 9/08	(2006.01)	A61K	9/08
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00

請求項の数 4　(全 6 頁)

(21)出願番号　特願2011-160917(P2011-160917)
(22)出願日　平成23年7月22日(2011.7.22)
(65)公開番号　特開2012-46493(P2012-46493A)
(43)公開日　平成24年3月8日(2012.3.8)
審査請求日　平成26年7月8日(2014.7.8)
(31)優先権主張番号　特願2010-171849(P2010-171849)
(32)優先日　平成22年7月30日(2010.7.30)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

前置審査

(73)特許権者　000002819
大正製薬株式会社
東京都豊島区高田３丁目２４番１号
(72)発明者　深見　麻里江
東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内
(72)発明者　石田　恵美
東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内
(72)発明者　堂本　隆史
東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内
(72)発明者　上保　博子
東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】内服液剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ）ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩、及び
ｂ）ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、
を含有することを特徴とする内服液剤（ただし、ａ）ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩とｂ）ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを含む造粒物、マイクロカプセル、又はマイクロスフィアを含まない）。
【請求項２】
ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩が、ロキソプロフェンのナトリウム塩である請求項１に記載の内服液剤。
【請求項３】
ｐＨが２．５～７．０である請求項１～２のいずれか１項に記載の内服液剤。
【請求項４】
ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩を含有する内服液剤に対して、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを配合することを特徴とする、ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩の不快味が抑制された内服液剤（ただし、ａ）ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩とｂ）ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを含む造粒物、マイクロカプセル、又はマイクロスフィアを含まない）の製造方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
本発明は、ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩を含有する内服液剤に関する。
【背景技術】
【０００２】
ロキソプロフェンは優れた解熱鎮痛作用を有する化合物であり、既に錠剤または細粒剤が上市されている。また、服用の容易性からロキソプロフェン含有液剤の提供が望まれているが、不快味を有するという問題がある。
これまでに、ロキソプロフェンと甘味剤とシクロデキストリンを含有するシロップ製剤が特許文献で報告されている（特許文献１）。また、ロキソプロフェンを起因とする胃粘膜障害を軽減したシロップ剤が知られているが、服用性に関する記載はない（特許文献２、３）。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００３】
【特許文献１】特開昭61-268621
【特許文献２】特開2005-139165
【特許文献３】特開2006-52210
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
本発明は、不快味を抑制したロキソプロフェン含有内服液剤及びロキソプロフェンを含有する内服液剤の不快味抑制方法を提供することにある。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩を含有する内服液剤に、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを配合することによりロキソプロフェン含有内服液剤の不快味を抑えられることを見出し、本発明を完成するに至った。
【０００６】
即ち本発明は、
（１）ａ）ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩、及びｂ）ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを含有することを特徴とする内服液剤、
（２）ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩が、ロキソプロフェンのナトリウム塩である（１）に記載の内服液剤、
（３）ｐＨが2.5～7.0である（１）～（２）のいずれかに記載の内服液剤、
（４）ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩を含有する内服液剤に対して、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを配合することを特徴とする、ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩の不快味を抑制する方法。
である。
【発明の効果】
【０００７】
本発明により、ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩の不快味を抑制することができる。
【発明を実施するための形態】
【０００８】
ロキソプロフェンとは、2－［4－（2－オキソシクロペンタン－1－イルメチル）フェニル］プロピオン酸のことであり、その薬理上許容される塩とはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩

；アンモニウム塩のような無機塩；ｔ－オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジル－フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩を挙げることができる。好ましくはナトリウム塩である。

【０００９】

本発明におけるロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩の配合量は目的に応じ適宜選択し使用できる。例えば１日当たり10～180ｍｇ（フリー体・無水物に換算）配合することが好ましい。

【００１０】

ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートはポリビニルアルコールとアセトアルデヒドが脱水反応し、一部残りのヒドロキシル基にエチルアミノ酢酸がエステル結合されたものである。一般に市販されており、コーティング剤、結合剤などとして主に医薬品分野で使用されている。水にはほとんど溶けないが酸性（ｐＨ５．８以下）の水溶液には溶ける性質を持つ。

【００１１】

本発明の内服液剤において、ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩とポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートの配合比は、ロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩１質量部に対して通常0.01～500質量部であり、好ましくは0.03～133質量部であり、より好ましくは0.06～16.7質量部であり、最も好ましくは0.2～2.5　質量部である。

本発明にかかる内服液剤のｐＨは、2.5～7.0であり、好ましくは3.0～7.0である。ｐH2.5未満の酸性域ではロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩の溶解性の点で好ましくなく、ｐＨが7.0を越える塩基性域では、風味の点で好ましくないからである。また、ｐＨを酸性領域とすることで、内服液剤の防腐効果が得られることからも、上記範囲が好ましい。したがって、本発明の内服液剤のｐＨを上記範囲に保つために、本願発明では、必要に応じて塩酸、リン酸等の無機酸や、クエン酸、リンゴ酸等の有機酸，水酸化ナトリウム等の無機塩基やクエン酸ナトリウム、リンゴ酸ナトリウム等の有機塩基を配合しても良い。

【００１２】

本発明の内服液剤にはその他の成分として、ビタミン類、ミネラル類、アミノ酸又はその塩類、生薬、生薬抽出物、カフェイン、ローヤルゼリーなどを本発明の効果を損なわない範囲で適宜に配合することができる。

【００１３】

さらに必要に応じて、抗酸化剤、着色剤、香料、矯味剤、界面活性剤、溶解補助剤、保存剤、甘味料、酸味料などの添加物を本発明の効果を損なわない範囲で適宜に配合することができる。

【００１４】

本発明の内服液剤は、常法により調製することができ、その方法は特に限定されるものではない。通常、各成分をとり適量の精製水で溶解した後、ｐＨを調整し、残りの精製水を加えて容量調製し、必要に応じてろ過、滅菌処理することにより得られる。

【００１５】

本発明の内服液剤は、例えばシロップ剤、ドリンク剤などの医薬品や医薬部外品などに適用することができる。

【実施例】

【００１６】

以下に実施例、比較例及び試験例を挙げ、本発明をさらに詳しく説明する。

表１に実施例、表２に比較例を示した。実施例１～６、比較例１～４は、ロキソプロフェ

ンナトリウム、塩化カリウム、酒石酸、及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを精製水に溶解し、塩酸、及び水酸化ナトリウムを用いてｐＨを調整し、精製水を加えて全量を30ｍＬとし、ガラス瓶に充填しキャップを施して内服液剤を得た。実施例７および比較例５は、ロキソプロフェンナトリウム、塩化カリウム、酒石酸、及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを精製水に溶解し、塩酸、及び水酸化ナトリウムを用いてｐＨを調整し、精製水を加えて全量を10ｍＬとし、ガラス瓶に充填しキャップを施して内服液剤を得た。比較例６～９はポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートの代わりに高分子であるＰＶＰ、大豆多糖類、アルギン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウムを用い、比較例１０はポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートの代わりに砂糖を配合し、実施例１～３と同様に調整した。

【００１７】

【表１】

成分名	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
ロキソプロフェンナトリウム水和物	68.1mg	68.1mg	68.1mg	35.0mg	50.0mg	68.1mg	68.1mg
ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート	150.0mg	30.0mg	15.0mg	15.4mg	22.1mg	30.0mg	10.0mg
塩化カリウム	22.4mg	22.4mg	22.4mg	22.4mg	22.4mg	22.4mg	7.5mg
酒石酸	1.4mg	1.4mg	1.4mg	1.4mg	1.4mg	1.4mg	0.5mg
1N－HCl	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
1N－NaOH	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全量	30mL	30mL	30mL	30mL	30mL	30mL	10mL
pH	5.0	5.0	5.0	3.0	4.0	7.0	5.0
ロキソプロフェンナトリウム無水物とポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートの質量比	2.5	0.5	0.3	0.5	0.5	0.5	0.2

【００１８】

【表２】

成分名	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9	比較例10
ロキソプロフェンナトリウム水和物	68.1mg	35.0mg	50.0mg	68.1mg	68.1mg	68.1mg	68.1mg	68.1mg	68.1mg	68.1mg
PVP	–	–	–	–	–	150.0mg	–	–	–	–
大豆多糖類	–	–	–	–	–	–	150.0mg	–	–	–
アルギン酸ナトリウム	–	–	–	–	–	–	–	150.0mg	–	–
コンドロイチン硫酸ナトリウム	–	–	–	–	–	–	–	–	150.0mg	–
砂糖	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3000.0mg
塩化カリウム	22.4mg	22.4mg	22.4mg	22.4mg	7.5mg	22.4mg	22.4mg	22.4mg	22.4mg	22.4mg
酒石酸	1.4mg	1.4mg	1.4mg	1.4mg	0.5mg	1.4mg	1.4mg	1.4mg	1.4mg	1.4mg
1N－HCl	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
1N－NaOH	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全量	30mL	30mL	30mL	30mL	10mL	30mL	30mL	30mL	30mL	30mL
pH	5.0	3.0	4.0	7.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

【００１９】

試験方法

25～40歳までの4人をパネルとして、試験液約20ｍＬを服用し、調製直後のロキソプロフェンの不快味について評価した。なお、一つのサンプルを評価した後は、温湯で口中をすすぎ、十分経過してから次の試験液の評価を行った。

評価基準

実施例１～３、比較例６～１０の評価はポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを配合していない比較例１との相対評価を行い、実施例４は比較例２、実施例５は比較例３、実施例６は比較例４、実施例７は比較例５との相対評価を行った。

実施例１～３、比較例６～１０は、比較例1に比べて「非常に弱く不快味を感じる」を－３点、「弱く不快味を感じる」を－２点、「やや弱く不快味を感じる」を－１点、「同等に不快味を感じる」を０点、「やや強く不快味を感じる」を1点、「強く不快味を感じる」を２点、「非常に強く不快味を感じる」を３点とし、結果を平均値で求めた。実施例４～７はそれぞれの比較例の評価点を０点とし，比較例に比べ「非常に弱く不快味を感じる」を－３点、「弱く不快味を感じる」を－２点、「やや弱く不快味を感じる」を－１点、「同等に不快味を感じる」を０点、「やや強く不快味を感じる」を1点、「強く不快味を

感じる」を２点、「非常に強く不快味を感じる」を３点とし、結果を平均値で求めた、表３および表４に評価点として示した。

【００２０】

【表３】

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
評価点	−1.5	−1.3	−1.5	−2.0	−1.5	−1.5	−1.5

【００２１】

【表４】

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9	比較例10
評価点	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	−0.8	−0.5	−0.5	−0.5	0.3

【００２２】

表３、４から明らかなように、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを配合すると、ロキソプロフェンナトリウムの不快味が抑えられた。一方で、他の高分子を配合した比較例６～９では不快味を改善する効果は得られなかった。また、砂糖を配合した比較例１０も不快味を改善する効果は得られなかった。

【産業上の利用可能性】

【００２３】

本発明は、服用性良好なロキソプロフェン又はその薬理上許容される塩を含有した内服液剤の製造に利用可能である。

フロントページの続き

(72)発明者　武井　拓人
東京都豊島区高田３丁目２４番１号　　大正製薬株式会社内

審査官　長岡　真

(56)参考文献　特開昭６１－２６８６２１（ＪＰ，Ａ）
特開平１０－２７３４３５（ＪＰ，Ａ）
特開２００１－０３１５６２（ＪＰ，Ａ）
特開２００１－０１０９７７（ＪＰ，Ａ）
特開２００１－０１９６３９（ＪＰ，Ａ）
特開平０３－０８３９２２（ＪＰ，Ａ）
特開２００８－０３７８６３（ＪＰ，Ａ）
薬剤学，1990，vol.50，No.1，p.1-7
Journal of Pharmacy and Pharmacology，2002，vol.54，p.1323-1328

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／１９２
Ａ６１Ｋ　　９／０８
Ａ６１Ｋ　４７／３２
Ａ６１Ｐ　２９／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）