

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4820065号
(P4820065)

(45) 発行日 平成23年11月24日(2011.11.24)

(24) 登録日 平成23年9月9日(2011.9.9)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/196	(2006.01)	A 6 1 K 31/196
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38

請求項の数 2 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-153657 (P2004-153657)	(73) 特許権者	390009656 同仁医薬化工株式会社
(22) 出願日	平成16年5月24日(2004.5.24)		東京都中野区弥生町5丁目2番2号
(65) 公開番号	特開2005-336063 (P2005-336063A)	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(43) 公開日	平成17年12月8日(2005.12.8)	(74) 代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸
審査請求日	平成19年1月24日(2007.1.24)	(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】 消炎鎮痛外用水性液剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の成分(A)~(E)を含有する消炎鎮痛外用澄明水性液剤。

(A) ジクロフェナクナトリウム：0.1~1.0重量%

(B) アジピン酸ジイソプロピル：0.5~1.0重量%

(C) エチルアルコール及び/又はイソプロピルアルコール：1.0~7.0重量%

(D) ヒドロキシエチルセルロース：0.05~0.45重量%、及び

(E) ピロ亜硫酸ナトリウム：0.02~0.5重量%

【請求項2】

pHが5~8.5である請求項1記載の消炎鎮痛外用澄明水性液剤。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、経皮吸収性及び使用性に優れ、更に経時安定に優れた消炎鎮痛外用水性液に関する。

【背景技術】

【0002】

ジクロフェナク及びその塩は、優れた消炎鎮痛作用を有し、経口剤又は坐剤として臨床の場で広く用いられている。しかし、経口剤又は坐剤として用いた場合、消化管障害をはじめとした種々の副作用の生じることが知られている。これらの副作用を軽減するため、

20

消化管を介さずに経皮的に吸収させ、局所又は全身に作用せしめることを目的とした外用剤が提案されている。このうち、局所作用を目的とした外用剤として、非イオン性高分子を用いたゲル製剤（特許文献1、2）が開発され2000年に上市されている。

【0003】

しかしながら、このゲル製剤は経皮吸収性が優れているという特徴を有していたが、ゲル製剤であるため粘度が高くボールタックや発泡ラバーが先端についた塗布容器を使用することができず、手で塗布する必要があった。また、皮膚に塗布しても乾燥に時間がかかり、乾燥を早めるため何度も刷り込むと薬剤が浮き上がってしまう問題があった。

このようなことから、簡便に使用でき、乾燥が早く、塗布感にすぐれ、使用量もゲル製剤よりも少量でよい外用液剤の開発が望まれていた。

【特許文献1】国際公開第92/07561号パンフレット

【特許文献2】特開平7-173058号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかし、有効成分としてジクロフェナク又はその塩を配合し、さらに二塩基酸エステルをジクロフェナクの経皮吸収促進剤として、低級アルコール-水系基剤に配合した外用液剤は、消炎鎮痛剤としての有効性は高いものの、非常に不安定であって、室温でも成分が分離し、沈殿する問題がある。

従って、本発明の目的は、経皮吸収性及び使用性に優れ、経時的に安定な消炎鎮痛外用液剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

かかる実状において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、ジクロフェナク又はその塩、二塩基酸エステル、低級アルコール及び特定量の粘稠剤を配合すると、経皮吸収性及び使用性に優れ、経時的に安定な消炎鎮痛外用水性液剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明はジクロフェナク又はその塩、二塩基酸エステル、低級アルコール、及び0.05～0.45重量%の粘調剤を含有する消炎鎮痛外用水性液剤を提供するものである。

【発明の効果】

【0007】

本発明の消炎鎮痛外用水性液剤は、経時安定性、経皮吸収性及び使用性に優れ、ジクロフェナク又はその塩の薬理効果を十分に発揮させることができ、消炎鎮痛効果に優れる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明に用いるジクロフェナクの塩としては、薬学的に許容されるものならいずれでもよく、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属；アンモニウム；ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン等の第1級、第2級又は第3級のアルキルアミン；モノエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリエソプロパノールアミン等のアルカノールアミンとの塩が挙げられる。特にジクロフェナクの塩としては、ナトリウム塩及びアンモニウム塩が好ましい。

ジクロフェナク又はその塩としては、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクアンモニウムが好ましい。

【0009】

ジクロフェナク又はその塩の消炎鎮痛外用水性液剤中の含有量は、薬効を発現する量であればよく、特に制限されないが、一般には0.1～2.0重量%（以下、単に%と記載する）、更に0.1～15%、特に0.5～10%であるのが好ましい。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 0 】

二塩基酸エステルは、低級アルコール及び水の混合溶液に溶解し、ジクロフェナク又はその塩の皮膚透過性を向上させ得るものであって、例えば、炭素数 2 ~ 12 (好ましくは炭素数 2 ~ 8) のジカルボン酸の炭素数 1 ~ 12 (好ましくは炭素数 2 ~ 8) の 1 価アルコールエステルが挙げられる。二塩基酸エステルとしては、アジピン酸、コハク酸、セバシン酸のエステルが好ましく、更に、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、コハク酸ジオクチル等、特にアジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピルが好ましい。

二塩基酸エステルは 1 種又は 2 種以上を組み合わせ使用する。

【 0 0 1 1 】

二塩基酸エステルの消炎鎮痛外用水性液剤中の含有量は、所望するジクロフェナク又はその塩の吸収を達成する量を配合することが必要であるが、一般には 0.5 ~ 20%、更に 0.5 ~ 15%、特に 1.5 ~ 10% であるのが好ましい。

【 0 0 1 2 】

低級アルコールは、薬学的に許容されるものであればよく、特に制限されない。低級アルコールとしては、炭素数 1 ~ 5 の 1 価アルコールが好ましく、特に、エチルアルコール、イソプロピルアルコール又はそれらの混合物が好ましい。

【 0 0 1 3 】

低級アルコールの消炎鎮痛外用水性液剤中の含有量は、使用する粘稠剤の種類、水性液剤の pH、ジクロフェナク又はその塩及び他の液体成分の種類や量等によっても異なるが、一般には 10 ~ 80%、更に 15 ~ 75%、特に 25 ~ 70% であるのが好ましい。

【 0 0 1 4 】

粘稠剤としては、水溶性高分子が好ましく、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシブチルセルロース、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メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等が挙げられる。粘稠剤は 1 種又は 2 種以上を組み合わせ使用する。

粘稠剤としては、特に、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースが好ましい。これらは市販品を用いてもよく、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースとしては、例えば MF (ハーキュレス社製)、HF (ハーキュレス社製) 等; ヒドロキシエチルセルロースとしては、例えば CF-W (フジケミカル社製)、CF-X (フジケミカル社製) 等が挙げられる。

【 0 0 1 5 】

粘稠剤の消炎鎮痛外用水性液剤中の含有量は 0.05 ~ 0.45% であるが、更に 0.1 ~ 0.3% であるのが好ましい。0.05% 未満では水性液剤が液ダレを起こし易く、0.45% を超えると水性液剤の粘度が高くなり使用感が悪くなり、更に澄明な水性液剤が得られない。

【 0 0 1 6 】

本発明の消炎鎮痛外用水性液剤は、pH が酸又はアルカリ側にあると、水性液剤を同一部位に連続塗布したとき、ジクロフェナク又はその塩の経皮吸収性が変化したり、皮膚の刺激等の人体にとって好ましくない影響を及ぼす場合があり、更にジクロフェナク又はその塩の溶解性は溶媒の pH に影響されるため、経時的に pH の変化により結晶を析出する場合がある。このため、本発明の消炎鎮痛外用水性液剤には pH 調整剤を加え、pH を 5 ~ 8.5、好ましくは 5.5 ~ 8 の範囲に調節することが好ましい。ここで、pH はガラス電極式水素イオン濃度指示計で測定した値をいう。

【 0 0 1 7 】

pH 調整剤は、水性液剤の pH を上記の範囲に調節することができ得るものであれば特に限定されないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、塩酸等の無機の pH 調整剤、酢酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、アジピン酸、サリチル酸等の有機酸又はそれらの塩が挙げられ、これらは 1 種又は 2 種以上を組み合わせ使用

10

20

30

40

50

してもよい。更に、酸性のpH調整剤と塩基性のpH調整剤を用いて緩衝作用を有する組合せとしてもよい。

【0018】

本発明の消炎鎮痛外用水性液剤の製造法は特に限定されないが、一般的には粘調剤を精製水に溶解し、液体成分を混合し、これにジクロフェナク又はその塩を溶解させ、pH調整剤を添加してpHを調節し、水性液剤とするのが好ましいが、水性液剤の処方や製剤機器の特性等に合わせ、他の方法により製造することもできる。

【0019】

本発明の消炎鎮痛外用水性液剤には、上記成分及び水の他に、必要に応じて、保湿剤、溶解助剤、安定化剤、着香剤、着色剤、さらに必要に応じて経皮吸収性を調節する、使用感を向上させる等の目的で、界面活性剤、尿素、サリチル酸メチル、クロタミトン及びメントール等の通常外用剤に用いられる添加剤を加えてもよい。

10

安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、無水亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ロンガリット等が挙げられる。安定化剤を消炎鎮痛外用水性液剤中に配合する場合は、含有量が0.02~1%、特に0.05~0.5%となるように配合するのが好ましい。

【実施例】

【0020】

次に実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

20

【0021】

実施例1

表1~3に示す組成の消炎鎮痛外用水性液剤を製造し、その性状を観察した。
(製法) 精製水の一部にヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシエチルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースの混合物を加え攪拌した後、イソプロピルアルコール、アジピン酸ジイソプロピルを加えジクロフェナクナトリウムを溶解させ均一に攪拌した後、乳酸でpHを約7に調整し、残りの精製水をもって全量100gとして消炎鎮痛外用水性液剤を得た。

【0022】

次の基準で水性液剤及び塗布後の評価を行った。

30

・水性液剤の状態

水性液剤を製造後、ガラス容器に充填したときの状態を肉眼で観察した。

○：澄明な液

×：不透明な液

・水性液剤の塗布後の状態

水性液剤0.05mLを上腕部にマイクロピペットで塗布したときの状態を肉眼で観察した。

○：液ダレなし

×：液ダレあり

【0023】

40

【表 1】

成 分 (g)	本発明品			比較品		
	1	2	3	1	2	3
ジクロフェナクナトリウム	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
アジピン酸ジイソプロピル 乳酸	5.00 0.04	5.00 0.04	5.00 0.04	5.00 0.04	5.00 0.04	— 0.04
イソプロピルアルコール	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
ヒドロキシエチルセルロース	0.05	0.20	0.45	0.50	0.04	0.45
ピロ亜硫酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
精製水	53.86	53.71	53.46	53.41	53.87	58.46
液剤の状態	○	○	○	×	○	○
塗布後の状態	○	○	○	○	×	×

10

【 0 0 2 4 】

20

【表 2】

成 分 (g)	本発明品			比較品	
	4	5	6	4	5
ジクロフェナクナトリウム	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
アジピン酸ジイソプロピル 乳酸	5.00 0.04	5.00 0.04	5.00 0.04	5.00 0.04	5.00 0.04
イソプロピルアルコール	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
ヒドロキシプロピルセルロース	0.05	0.20	0.45	0.50	0.04
ピロ亜硫酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
精製水	53.86	53.71	53.46	53.41	53.87
液剤の状態	○	○	○	×	○
塗布後の状態	○	○	○	○	×

30

【 0 0 2 5 】

【表 3】

成 分 (g)	本発明品			比較品	
	7	8	9	6	7
ジクロフェナクナトリウム	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
アジピン酸ジイソプロピル	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
乳酸	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
イソプロピルアルコール	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
ヒドロキシエチルセルロース	0.01	0.05	0.05	0.10	0.02
ヒドロキシプロピルセルロース	0.04	0.15	0.40	0.40	0.02
ピロ亜硫酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
精製水	53.86	53.71	53.46	53.41	53.87
液剤の状態	○	○	○	×	○
塗布後の状態	○	○	○	○	×

10

20

【0026】

本発明品 1 ~ 9 は澄明な水性液剤であったが、粘調剤の重量%が 0.45% 以上の比較品 1、比較品 4 及び比較品 6 では不透明な水性液剤となった。また粘調剤の重量%が 0.05% 未満の比較品 2、比較品 5 及び比較品 7 では、粘度が低く塗布後に液ダレが認められた。

【0027】

試験例 1

実施例 1 で得られた本発明品 1 ~ 9 をガラス容器に密閉し、40℃ で 6 ヶ月保存した後の経時安定性を肉眼で観察した。その結果、いずれの本発明品についても成分の分離、沈殿の析出は認められず、経時安定性に優れたものであった。

30

【0028】

試験例 2

実施例 1 で製造した本発明品 2 又は比較品 3 の水性液剤を、ヒトの背部に試料 0.02 g を塗布し、塗布 2、4 及び 6 時間後の角質内ジクロフェナク濃度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) を HPLC 法により測定して、経皮吸収性を測定した。結果を表 4 に示す。

【0029】

【表 4】

時間 (h)	本発明品 2	比較品 3
2	3.3	0.2
4	3.6	0.1
6	4.1	0.3

($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

40

【0030】

本発明品 2 は、比較品 3 に比べ、高い角質内ジクロフェナク濃度を示し、ジクロフェナクの経皮吸収性に優れていることが確認された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/02 (2006.01) A 6 1 K 47/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 29/00

(74)代理人 100089048

弁理士 浅野 康隆

(74)代理人 100101317

弁理士 的場 ひろみ

(72)発明者 川村 豊

千葉県成田市並木町8 - 2 ライオンズガーデンシティ成田315

(72)発明者 藤田 逸朗

福島県福島市笹木野字北小針21 - 11

審査官 川崎 洋祐

(56)参考文献 特開平07 - 173058 (JP, A)

特開平01 - 143831 (JP, A)

特開平05 - 178763 (JP, A)

特開2003 - 306430 (JP, A)

医薬品開発基礎講座 XI 薬剤製造法(下), 地人書館, 1971年, p.472

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00 - 31/327

A 6 1 K 9/00 - 9/72

A 6 1 K 47/00 - 47/48

A 6 1 P 1/00 - 43/00, 171

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)