

⑬ Int. Cl. ' A 61 K 31/195 9/16 9/48

識別記号 A B E 庁内整理番号 7330-4C U-7417-4C S-7417-4C

⑭公告 平成1年(1989)12月4日

発明の枚 1 (全4頁)

⑮発明の名称 徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤

⑯特 願 昭59-167392

⑰公 開 昭61-44811

⑱出 願 昭59(1984)8月10日

⑲昭61(1986)3月4日

- ⑳発 明 者 小 野 研 二 千葉県佐倉市生谷1568-133
㉑発 明 者 堀 山 静 伍 千葉県八千代市高津1242-4
㉒発 明 者 鈴 木 稔 千葉県八千代市八千代台西8-3-19
㉓発 明 者 岩 佐 昭 千葉県四街道市鹿渡886-16
㉔出 願 人 エスエス製薬株式会社 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号
㉕代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名
㉖審 査 官 佐 伯 憲 生
㉗参 考 文 献 特開 昭57-109715 (JP, A) 特開 昭57-109716 (JP, A)
特開 昭54-129115 (JP, A) 特開 昭52-83613 (JP, A)
特開 昭58-26816 (JP, A) 特開 昭58-83613 (JP, A)
特公 昭62-32166 (JP, B2)

⑳特許請求の範囲

1 (A)速効性ジクロフェナクナトリウム、及び(B)ジクロフェナクナトリウムに溶解剤が6~7の範囲にあるメタアクリル酸-メチルメタアクリレートコポリマー、溶解剤が5.5であるメタアクリル酸-エチルアクリレートコポリマー又は溶解剤が5~5.5の範囲にあるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの腸溶性皮膜を施した遅効性ジクロフェナクナトリウムを、(A):(B)が重量比で4:6~3:7になるように組合せたことを特徴とする徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤。

発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤、更に詳細には、速効性ジクロフェナクナトリウムと遅効性ジクロフェナクナトリウムよりなる、長時間効力が持続する徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤に関する。

(従来の技術)

ジクロフェナクナトリウムは、鎮痛、抗炎症、抗リチウム作用を有する非ステロイド系薬剤で、その作用はインドメタシン等に比較しても強く、

毒性も低いことから、現在臨床において広く使用されている。

しかしながら、ジクロフェナクナトリウムは経口投与後30分以内に血中に移行し、2時間以内に最高血中濃度が得られ、その血中半減期が1.3時間と短いことが知られている(加藤隆一ら;臨床薬理5(4):393(1974))。このように吸収排泄が速いため、有効血中濃度を長時間維持することが難しく、現在市販されている錠剤では1日3回に分けて服用しなければならない状態である。

(発明が解決しようとする課題)

有効血中濃度をできるだけ長く持続させようとすると1回の服用量を多くしなければならず、その結果、血中濃度が極度に高くなり副作用及び毒性の増大等が起こりやすくなり好ましくない。そこで有効血中濃度をできるだけ長くその作用を持続させることが今日強く望まれている。

(課題を解決するための手段)

本発明者らはこのような状況下でジクロフェナクナトリウムの徐放化について研究を行った結果、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、(A)速効性ジクロフェナク

ナトリウム、及び(B)ジクロフェナクナトリウムに溶解pHが6~7の範囲にあるメタアクリル酸—メチルメタアクリレートコポリマー、溶解pHが5.5であるメタアクリル酸—エチルアクリレートコポリマー又は溶解pHが5.5の範囲にあるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート

の腸溶性皮膜を施した遅効性ジクロフェナクナトリウムを、(A):(B)が重量比で4:6~3:7になるように組合せたことを特徴とする徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤を提供するものである。

本発明の速効性ジクロフェナクナトリウムとはジクロフェナクナトリウムを未処理のまま又は粉碎等の工程を入れても良いが、これに乳糖、ブドウ糖、白糖、デキストリン、マンニトール、デンプン類等の賦形剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチン等の結合剤を使い通常の製剤手法で顆粒剤、細粒剤としたものである。また必要によりヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジェチルアミノアセテート等の胃溶性高分子を用いることもできる。

また、遅効性ジクロフェナクナトリウムは、上記の顆粒剤、細粒剤に腸溶性物質を皮膜としてコーティングすることにより得られる。

腸溶性物質としては、溶解pHが6~7の範囲に入るメタアクリル酸—メチルメタアクリレートコポリマー（商品名オイドラギットL・S）、溶解pHが5.5であるメタアクリル酸—エチルアクリレートコポリマー（商品名オイドラギットL30D）、又は溶解pHが5~5.5の範囲に入るヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（商品名HP）及びその混合物が使用される。

これらの腸溶性物質を、通常10~45w/w%のコーティングすれば遅効性ジクロフェナクナトリウムが得られるが、球形顆粒では、10~35w/w%、特に20~30w/w%が、また棒状顆粒においては25~45w/w%、特に30~40w/w%が好ましい。

コーティング液の溶媒としては、適当な可溶性溶媒を使えば良く、オイドラギットL・Sの場合には、例えばエタノール、イソプロピルアルコール、アセトン及びその混合溶媒が好ましい。またオイドラギットL30Dの場合には、界面活性剤を使い乳化重合させた水分散性のコポリマーである

ため水によるコーティングが可能である。HPの場合では、例えば、アセトン、エタノール、塩化メチレンの混合溶媒が好ましく、また水に分散させてコーティングすることも可能である。

5 可塑剤としてはグリセリン脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ヒマシ油、マクロゴール400~6000、トリアセチン、ジメチルフタレート、ジブチルフタレート、プロピレングリコール等を使用することができる。

10 (A)の速効性ジクロフェナクナトリウムと(B)の速効性ジクロフェナクナトリウムの組合せ比率は、適度な初期の血中濃度及び持続性を得るために、(A):(B)が重量比で4:6~3:7の範囲になるようにすることが必要である。

15 【作用】

以上のような腸溶性物質については、本発明者らが種々の物質についても検討を重ね、その結果メタアクリル酸—メチルメタアクリレートコポリマー（商品名オイドラギットL・S）、メタアクリル酸—エチルアクリレートコポリマー（商品名オイドラギットL30D）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（商品名HP）がすぐれた徐放性を示すことを見出したものである。つまり、上記の腸溶性物質を皮膜としてコーティングした製剤について実施例1、2の皮膜剤オイドラギットS100、HP-55の他に下記の物質についても実施例1、2と同様に製剤化を行いジクロフェナクナトリウムとして50mgをビーグル犬に経口投与したときの血中濃度を求めたところ、第1図のようになり、対照としての皮膜を施していないジクロフェナクナトリウム製剤（ジクロフェナクナトリウム25mg含有）と比較し、オイドラギットL・S、L30D、HPが良好な徐放性となつて

腸溶性物質	コーティング量	第1図内のパターン
オイドラギットS100	25w/w%	○-○
オイドラギットL30D-55	25	△-△
HP-55	25	□-□
CAP(セルロースアセテート)フタレート	25	▲-▲
セラック	25	●-●
対照	0	×-×

〔実施例〕

次に実施例を挙げて本発明を具体的に述べるが、本発明はこれによりなんら限定されるものではない。

#### 実施例 1

ジクロフェナクナトリウム500g、コーンスターチ500gを混合し微粉碎する。20~28メツシュに整粒した白糖500gを芯としてヒドロキシプロピルセルロースのイソプロピルアルコール溶液を掛けながら転動造粒を行い球形顆粒を得る。55~60°Cにて乾燥させ速効性ジクロフェナクナトリウム1420gを得た。この顆粒500gをメタアクリル酸-メチルアクリレートコポリマー（オイドラギットS100）のイソプロピルアルコール溶液によるコーティング液にて25w/w%でコーティングを行う。55~60°Cにて乾燥させ遅効性ジクロフェナクナトリウム600gを得た。これらを速効性ジクロフェナクナトリウム成分：遅効性ジクロフェナクナトリウム成分=3：7の割合で混合し、これをカプセルに充てんし徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤（1カプセル中ジクロフェナクナトリウム50mg含有）を得た。

第1図にビーグル犬の1カプセル経口投与した後の血中濃度（○—○）を示す。

#### 実施例 2

実施例1の速効性ジクロフェナクナトリウムを使用し、遅効性ジクロフェナクナトリウムとして実施例1のコーティング液のかわりにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HP-55）の塩化メチレン：エタノール=1：1の溶液を使い、以下実施例1と同様に行い徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤（1カプセル中ジクロフェナクナトリウム50mg含有）を得た。第1図にビーグル犬に1カプセル経口投与した後の血中濃度（□—□）を示す。

#### 実施例 3

ジクロフェナクナトリウム56.4g、コーンスタ

ーチ143.6dlを混合し微粉碎する。

実施例1で得られた遅効性ジクロフェナクナトリウム500gを芯としてヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液を掛けながら転動造粒を行い球形顆粒を得る。55~60°Cにて乾燥させた徐放性ジクロフェナクナトリウム700gを得た。これを分包し徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤（1包中ジクロフェナクナトリウム50mg含有）を得た。

第2図にビーグル犬に1包を経口投与した後血中濃度（○—○）、及び対照として速効性ジクロフェナクナトリウム製剤（ジクロフェナクナトリウム25mg含有）を投与した後の血中濃度（×—×）を示す。

#### 実施例 4

実施例1で得られた遅効性ジクロフェナクナトリウム500g、ジクロフェナクナトリウム56.4g、結晶セルロース380g、ステアリン酸マグネシウム2.9gを混合し、常法により1錠250mgの錠剤とすることにより、徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤（1錠中ジクロフェナクナトリウム50mg含有）を得た。

第2図にビーグル犬に1錠を経口投与した後の血中濃度（●—●）を示す。

#### 実施例 5

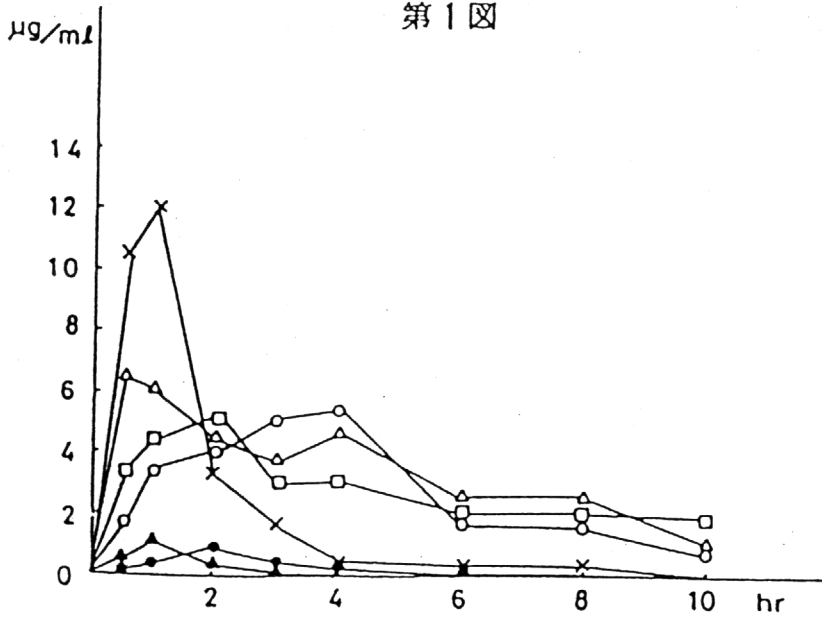
実施例1で得られた徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤1カプセル（1カプセル中ジクロフェナクナトリウム50mg含有）、及び対照として速効性ジクロフェナクナトリウム製剤（ジクロフェナクナトリウム25mg含有）を絶食時各々健康成人男子9名に経口投与し血中濃度を求めた（第3図）。

第3図から明らかなように、実施例1で得られた製剤は良好な徐放性を示した。

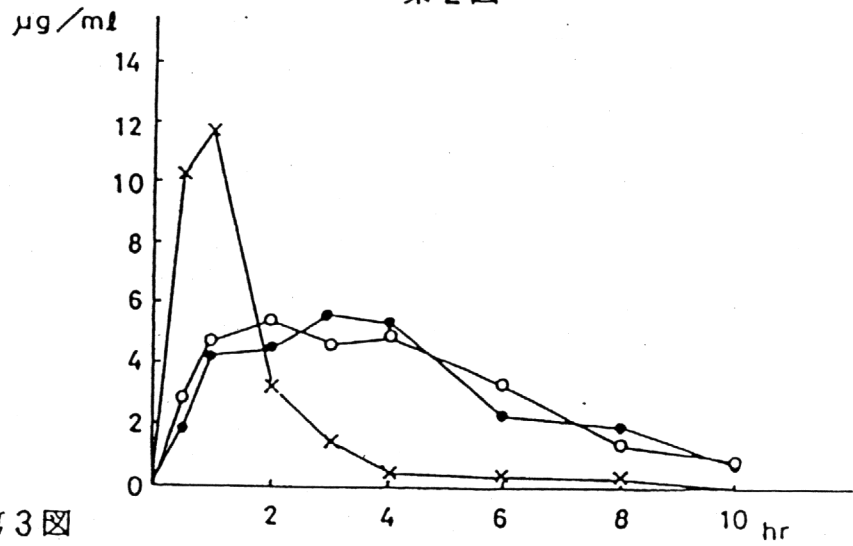
#### 図面の簡単な説明

第1~3図はジクロフェナクナトリウムの血中濃度を示す曲線である。

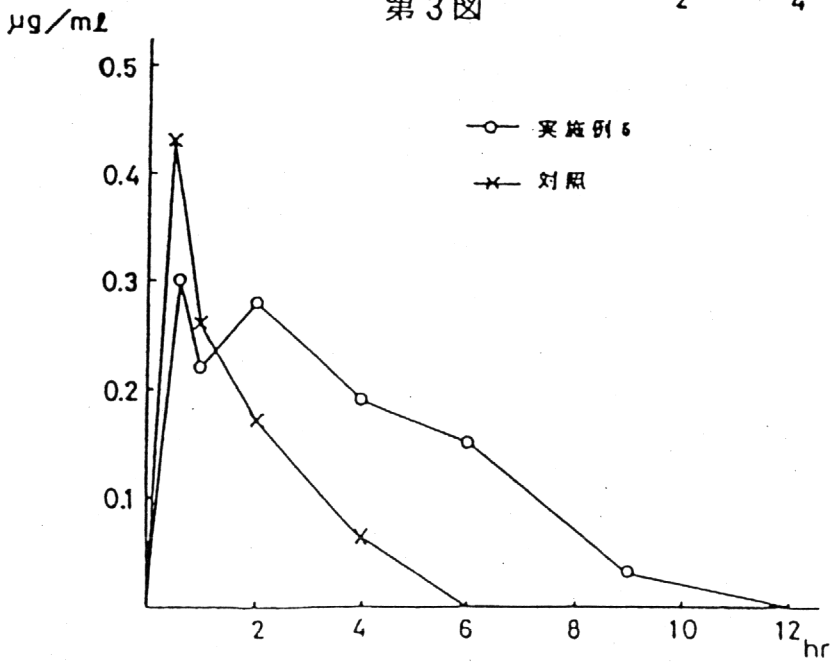
第 1 图



第 2 图

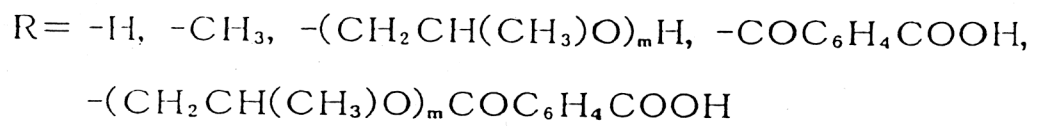
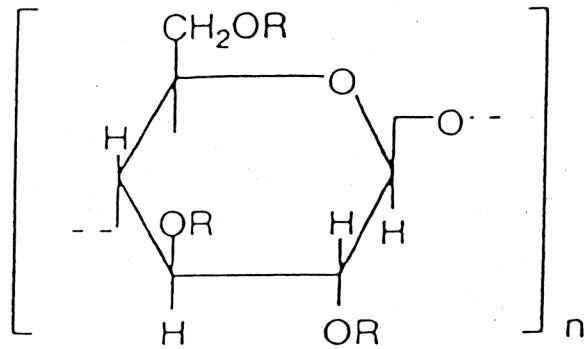


第 3 图



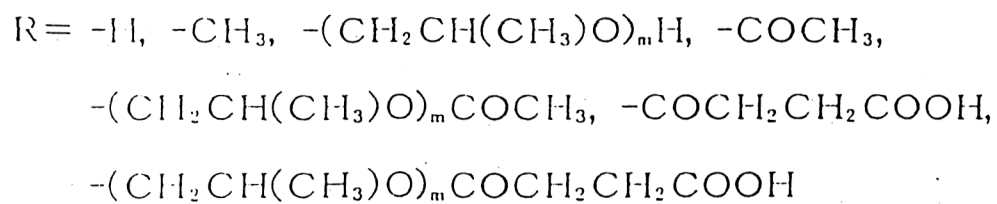
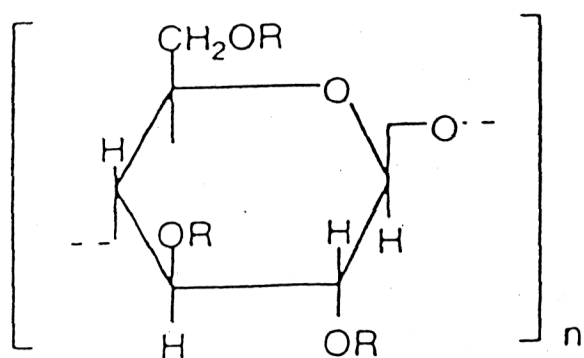
# 構造式

## 1 ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP)



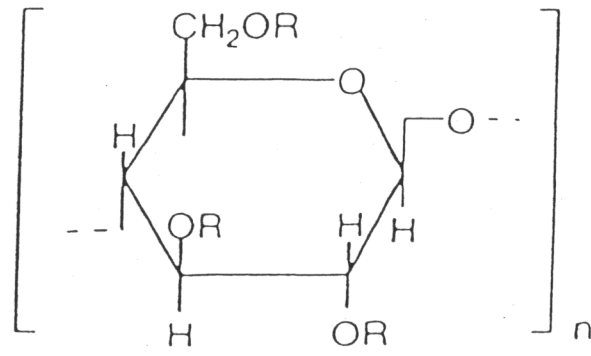
ただし、 $m$ は1以上の整数

2 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 (AS)



ただし、 $m$ は1以上の整数

3 セルロースアセテートフタレート (CAP)



R = -H, -COCH<sub>3</sub>, -COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH