

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7565143号

(P7565143)

(45)発行日 令和6年10月10日(2024.10.10)

(24)登録日 令和6年10月2日(2024.10.2)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 47/10 (2017.01)

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 9/107(2006.01)

A 6 1 K 9/107

請求項の数 3 (全13頁)

(21)出願番号	特願2018-118610(P2018-118610)	(73)特許権者	000186588 小林製薬株式会社
(22)出願日	平成30年6月22日(2018.6.22)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目4番1 0号
(65)公開番号	特開2019-218319(P2019-218319 A)	(74)代理人	100124431 弁理士 田中 順也
(43)公開日	令和1年12月26日(2019.12.26)	(74)代理人	100174160 弁理士 水谷 馨也
審査請求日	令和3年5月20日(2021.5.20)	(74)代理人	100175651 弁理士 迫田 恭子
審査番号	不服2022-17521(P2022-17521/J 1)	(72)発明者	高根 俊輔 大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 小 林製薬株式会社 中央研究所内
審査請求日	令和4年11月1日(2022.11.1)	合議体 審判長	前田 佳与子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 外用医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

イノシトールを5～8重量%含み、水中油型の乳化形態である、外用医薬組成物（但し、コエンザイムQ10及びポリグリセリン脂肪酸エステルを含む場合；炭素数1～4の1価アルコール、モノテルペン、及び増粘剤を含む場合；並びに、唇に適用される外用医薬組成物を除く）。

【請求項2】

クリーム剤である、請求項1に記載の外用医薬組成物。

【請求項3】

水中油型の乳化形態の外用医薬組成物（但し、コエンザイムQ10及びポリグリセリン脂肪酸エステルを含む場合；炭素数1～4の1価アルコール、モノテルペン、及び増粘剤を含む場合；並びに、唇に適用される外用医薬組成物を除く）の乳化安定化方法であって、前記外用医薬組成物（但し、コエンザイムQ10及びポリグリセリン脂肪酸エステルを含む場合；炭素数1～4の1価アルコール、モノテルペン、及び増粘剤を含む場合；並びに、唇に適用される外用医薬組成物を除く）にイノシトールを5～8重量%配合する、乳化安定化方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、乳化形態の外用医薬組成物に関する。より具体的には、本発明は、油相と水

10

20

相の分離を抑制でき、乳化形態を安定に維持できる外用医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

外用剤の分野において、乳化製剤は、水性成分と油性成分を含有させることができるので、広く使用されている。乳化形態の外用医薬組成物には、クリーム剤やローション剤等があり、消費者に広く受け入れられている。しかしながら、乳化形態の外用医薬組成物では、極性が異なる水性成分と油性成分を含むため、配合する成分の種類によっては、乳化形態を安定に維持できず、保存によって油相と水相の分離（相分離）が生じ易く、乳化形態が不安定化され易いという欠点がある。

【0003】

そこで、従来、乳化形態の安定化を図る製剤技術が種々提案されている。例えば、特許文献1には、非イオン性界面活性剤、炭素数16以上の直鎖状高級アルコール、及び油相を含む油相と、水を含む水相とを70以上の温度で乳化してO/W乳化物を調製し、当該O/W乳化物を攪拌しながら冷却し、水相中で油相がゲルを形成する温度領域のピーク温度以上70未満で攪拌を停止することによって、優れた乳化安定性を有する高粘度O/Wクリームが得られることが報告されている。しかしながら、特許文献1の技術では、乳化工程以降の操作が煩雑であり、製造簡便性の点で欠点がある。

【0004】

また、特許文献2には、油中水型の乳化組成物に、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、尿素、ホルムアミド、エタノール、グリセリン等の水溶性添加剤を添加することによって、優れた乳化安定性を備えさせ得ることが開示されている。しかしながら、特許文献2の製剤技術では、相分離を十分に抑制できず、乳化安定性の点で十分に満足できるものではない。

【0005】

一方、イノシトールは、保湿作用や皮脂改善作用等が知られており、化粧品分野で使用されている。しかしながら、イノシトールが、乳化製剤において如何なる作用を及ぼすかについては知られておらず、更に外用医薬組成物における使用実績もない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【文献】特開2011-72310号公報

【文献】特開2016-165716号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、乳化形態の外用医薬組成物において、油相と水相の分離を抑制でき、優れた乳化安定性を備えさせ得る製剤技術を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は、前記課題を解決すべく鋭意検討を行ったところ、乳化形態の外用医薬組成物において、イノシトールを配合することによって、油相と水相の分離を抑制でき、優れた乳化安定性を付与できることを見出した。本発明は、かかる知見に基づいて更に検討を重ねることにより完成したものである。

【0009】

即ち、本発明は、以下に掲げる態様の発明を提供する。

- 項1． イノシトールを含み、乳化形態である、外用医薬組成物。
- 項2． イノシトールを1～10重量%含む、項1に記載の外用医薬組成物。
- 項3． 水中油型の乳化形態である、項1又は2に記載の外用医薬組成物。
- 項4． クリーム剤である、項1～3のいずれかに記載の外用医薬組成物。
- 項5． 乳化形態の外用医薬組成物の乳化安定化方法であって、

10

20

30

40

50

前記外用医薬組成物にイノシトールを配合する、乳化安定化方法。

【発明の効果】

【0010】

本発明の外用医薬組成物は、油相と水相の分離を抑制でき、乳化形態を安定に維持することができる。本発明の外用医薬組成物は、イノシトールの配合という簡易な手法で、優れた乳化安定性を付与できるので、乳化工程において煩雑な操作が必要でなく、更に処方上の制約が少なく多様な製剤処方に対応できるという利点もある。

【発明を実施するための形態】

【0011】

1. 外用医薬組成物

本発明の外用医薬組成物は、乳化形態であって、イノシトールを含むことを特徴とする。以下、本発明の外用医薬組成物について詳述する。

【0012】

[含有成分]

・イノシトール

本発明の外用医薬組成物には、優れた乳化安定性を備えさせるために、イノシトールを含む。

【0013】

本発明の外用医薬組成物におけるイノシトールの含有量としては、例えば、1～10重量%が挙げられる。乳化安定性をより一層向上させるという観点から、本発明の外用医薬組成物におけるイノシトールの含有量として、好ましくは2～10重量%、更に好ましくは4～10重量%、特に好ましくは5～8重量%が挙げられる。

【0014】

・油性基剤

本発明の外用医薬組成物には、油相を形成する基剤成分として、油性基剤が含まれる。

【0015】

本発明で使用される油性基剤については、薬学的に許容されるものであることを限度として特に制限されないが、例えば、植物油、動物油、鉱物油、コレステロール、脂肪酸アルキルエステル、脂肪酸、高級アルコール、シリコンオイル等が挙げられる。

【0016】

植物油としては、具体的には、オリーブ油、小麦胚芽油、こめ油、サフラワー油、大豆油、つばき油、とうもろこし油、なたね油、ごま油、ひまし油、ひまわり油、綿実油、落花生油、ホホバ油、硬化油、アボガド油、ウイキョウ油、チョウジ油、ハッカ油、ユーカリ油、レモン油、オレンジ油、カルナウパロウ、キャンデリラロウ、コメヌカロウ、木口ウ、ライスワックス、等が挙げられる。これらの植物油は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。なお、本発明の外用医薬組成物の一態様として、ココナッツオイルを含まない態様が挙げられる。

【0017】

動物油としては、具体的には、ラード、魚油、スクワラン、蜜蝋等が挙げられる。これらの動物油は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0018】

鉱物油としては、具体的には、パラフィン、水添ポリイソブテン、流動パラフィン、ゲル化炭化水素（プラスチック等）、セレシン、マイクロクリスタリンワックス、ワセリン等が挙げられる。これらの炭化水素は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0019】

脂肪酸アルキルエステルとしては、例えば、炭素数4～30の脂肪酸と炭素数1～34のアルコールのエステルが挙げられ、具体的には、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸セチル、セバシン酸ジエチル、オレイン酸エチル等が挙げられる。これらの脂肪酸アルキルエステルは、1種単独で

10

20

30

40

50

使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0020】

脂肪酸としては、例えば、炭素数4～30の脂肪酸が挙げられ、具体的には、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、セバシン酸、オレイン酸、リノール酸等が挙げられる。これらの脂肪酸は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0021】

高級アルコールとしては、例えば、炭素数6～34の1価アルコールが挙げられ、具体的には、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ラノリンアルコール等が挙げられる。これらの高級アルコールは、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

10

【0022】

シリコンオイルとしては、具体的には、メチルポリシロキサン、ジメチルポリシロキサン、環状シリコン、アルキル変性シリコン、アミノ変性シリコン、ポリエーテル変性シリコン、ポリグリセリン変性シリコン、アクリルシリコン、フェニル変性シリコン等が挙げられる。これらのシリコンオイルは、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0023】

これらの油性基剤は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

20

【0024】

これらの油性基剤の中でも、好ましくは、動物油、鉱物油、コレステロール、脂肪酸アルキルエステル、高級アルコール、及びシリコンオイル；更に好ましくは、スクワラン、ワセリン、流動パラフィン、コレステロール、パルミチン酸セチル、セチルアルコール、ステアリルアルコール、及びジメチルポリシロキサンの挙げられる。

【0025】

本発明の外用医薬組成物における油性基剤の含有量については、乳化タイプ、製剤形態等に応じて適宜設定すればよいが、例えば、1～80重量%、好ましくは4～65重量%が挙げられる。より具体的には、本発明の外用医薬組成物が水中油型の乳化タイプの場合であれば、油性基剤の含有量として、好ましくは、5～70重量%、更に好ましくは10～50重量%が挙げられる。また、本発明の外用医薬組成物が油中水型の乳化タイプの場合であれば、油性基剤の含有量として、好ましくは、3～30重量%、更に好ましくは4～25重量%が挙げられる。

30

【0026】

・水性基剤

本発明の外用医薬組成物には、水相を形成する基剤成分として、水が含まれる。本発明の外用医薬組成物における水の含有量について、乳化タイプ、製剤形態等に応じて適宜設定すればよいが、例えば、20～97重量%、好ましくは35～90重量%が挙げられる。より具体的には、本発明の外用医薬組成物が水中油型の乳化タイプの場合であれば、水の含有量として、好ましくは、25～95重量%、更に好ましくは35～80重量%が挙げられる。また、本発明の外用医薬組成物が油中水型の乳化タイプの場合であれば、水の含有量として、好ましくは、60～97重量%、更に好ましくは60～90重量%が挙げられる。

40

【0027】

・界面活性剤

本発明の外用医薬組成物は、乳化形態に調製するために界面活性剤が含まれていることが好ましい。本発明で使用される界面活性剤の種類については、本発明の外用医薬組成物の乳化タイプに応じて適宜設定すればよいが、好ましくはノニオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤が挙げられる。

50

【 0 0 2 8 】

本発明で使用されるノニオン性界面活性剤の種類については、特に制限されず、本発明の外用医薬組成物の乳化タイプに応じて適宜選択すればよい。例えば、本発明の外用医薬組成物を水中油型にする場合であれば、主にHLB値が8～20程度（好ましくはHLB値が10～18）のノニオン性界面活性剤を使用すればよく、また本発明の外用医薬組成物を油中水型にする場合であれば、主にHLB値が2～8程度（好ましくはHLB値が2～6.5）のノニオン性界面活性剤を使用すればよい。また、HLB値が2～8のものと、HLB値が8～20のものとを併用して、使用する界面活性剤全体としてのHLB値を調整して使用することもできる。なお、本発明において、ノニオン性界面活性剤のHLB値は、川上法（ $HLB値 = 7 + 11.7 \log(\text{親水部の式量の総和} / \text{親油部の式量の総和})$ ）に従って算出される値である。

10

【 0 0 2 9 】

本発明の外用医薬組成物を水中油型にする場合に主に使用されるノニオン性界面活性剤（HLB値が8～20程度）としては、例えば、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、レシチン誘導体等が挙げられる。

【 0 0 3 0 】

グリセリン脂肪酸エステルとしては、具体的には、自己乳化型モノステアリン酸グリセリル等が挙げられる。ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、具体的には、ラウリン酸ポリグリセリル-6、ミリスチン酸ポリグリセリル-10、イソステアリン酸ポリグリセリル-10等が挙げられる。ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルとしては、具体的には、ステアリン酸PEG-5グリセリル、ステアリン酸PEG-15グリセリル、オレイン酸PEG-5グリセリル、オレイン酸PEG-15グリセリル等が挙げられる。ソルビタン脂肪酸エステルとしては、具体的には、ヤシ脂肪酸ソルビタン、パルミチン酸ソルビタン、ステアリン酸ソルビタン等が挙げられる。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、具体的には、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ステアリン酸PEG-6ソルビタン、イソステアリン酸PEG-20ソルビタン等が挙げられる。ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステルとしては、具体的には、ラウリン酸ソルベス-6、テトラソルビン酸ソルベス-6、テトラオレイン酸ソルベス-30、テトラオレイン酸ソルベス-60等が挙げられる。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、具体的には、PEG-10水添ヒマシ油、PEG-20水添ヒマシ油、PEG-30水添ヒマシ油、等が挙げられる。ポリオキシエチレンアルキルエーテルとしては、具体的には、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンベヘニルエーテル等が挙げられる。ポリエチレングリコール脂肪酸エステルとしては、具体的には、ラウリン酸PEG-10、ステアリン酸PEG-10、ステアリン酸PEG-25、ステアリン酸PEG-40、ステアリン酸PEG-45、ステアリン酸PEG-55、オレイン酸PEG-10、ジステアリン酸PEG-150、ジイソステアリン酸PEG-8等が挙げられる。レシチン誘導体としては、具体的には、水添レシチン、水添リゾレシチン等が挙げられる。

20

30

40

【 0 0 3 1 】

これらのHLB値が8～20程度のノニオン性界面活性剤は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【 0 0 3 2 】

これらのHLB値が8～20程度のノニオン性界面活性剤の中でも、好ましくは、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、及びポリエチレングリコール脂肪酸エステル；更に好ましくは、ステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、及びステアリン酸PEG-55が挙げられる。

50

【 0 0 3 3 】

本発明の外用医薬組成物を油中水型にする場合に主に使用されるノニオン性界面活性剤（HLB値が2～8程度）としては、例えば、ポリグリセリン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル等が挙げられる。

【 0 0 3 4 】

ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、具体的には、ステアリン酸ポリグリセリル - 2、オレイン酸ポリグリセリル - 2、イソステアリン酸ポリグリセリル - 2、トリイソステアリン酸ポリグリセリル - 2、ステアリン酸ポリグリセリル - 4、オレイン酸ポリグリセリル - 4、トリステアリン酸ポリグリセリル - 6、ペンタステアリン酸ポリグリセリル - 10、ペンタヒドロキシステアリン酸ポリグリセリル - 10、ペンタイソステアリン酸ポリグリセリル - 10、ペンタオレイン酸ポリグリセリル - 10、ポリリシノレイン酸ポリグリセリル - 6、ポリリシノレイン酸ポリグリセリル - 10等が挙げられる。グリセリン脂肪酸エステルとしては、具体的には、ミリスチン酸グリセリル、ステアリン酸グリセリル、イソステアリン酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル等が挙げられる。ソルビタン脂肪酸エステルとしては、具体的には、ステアリン酸ソルビタン、イソステアリン酸ソルビタン、セスキイソステアリン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、オレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。プロピレングリコール脂肪酸エステルとしては、具体的には、ステアリン酸プロピレングリコール、イソステアリン酸プロピレングリコール、オレイン酸プロピレングリコール等が挙げられる。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、具体的には、PEG - 5水添ヒマシ油等が挙げられる。ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテルとしては、具体的には、PPG - 4セテス - 1等が挙げられる。

【 0 0 3 5 】

これらのHLB値が2～8程度のノニオン性界面活性剤は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【 0 0 3 6 】

これらのHLB値が2～8程度のノニオン性界面活性剤の中でも、好ましくはグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、更に好ましくはモノオレイン酸ポリグリセリル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

【 0 0 3 7 】

また、本発明で使用されるアニオン性界面活性剤の種類については、特に制限されず、本発明の外用医薬組成物の乳化タイプに応じて適宜選択すればよいが、例えば、リン酸塩型、スルホン酸塩型、カルボン酸塩型、硫酸エステル塩型等が挙げられる。

【 0 0 3 8 】

リン酸塩型のアニオン性界面活性剤としては、具体的には、ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸、これらのナトリウム塩等のポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸及びその塩；ラウリルリン酸、ラウリルリン酸ナトリウム等のラウリルリン酸及びその塩等が挙げられる。スルホン酸塩型のアニオン性界面活性剤としては、具体的には、ジ - 2 - エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム、モノラウロイルモノエタノールアミドポリオキシエチレンスルホコハク酸ナトリウム、ラウリルポリプロピレングリコールスルホコハク酸ナトリウム等のスルホコハク酸塩；直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム等のアルキルベンゼンスルホン酸塩； - オレフィンスルホン酸ナトリウム等のオレフィンスルホン酸及びその塩等が挙げられる。カルボン酸塩型のアニオン性界面活性剤としては、具体的には、ポリオキシエチレンラウリルエーテル酢酸等のポリオキシエチレンアルキルエーテルカルボン酸及びその塩；ミリスチン酸カリウム、ラウリン酸カリウム等の脂肪酸及びその塩；ラウロイルサルコシンナトリウム、ミリストイルメチルアミノ酢酸ナトリウム等のN - アシルアミノ酸及びその塩等が挙げられる。硫酸エステル塩型のアニオン性界面活性剤としては、具体的には、ラウリル硫酸、

ラウレス硫酸、ミリスチル硫酸、セチル硫酸、オレイル硫酸等の炭素数 8 ~ 18 のアルキル硫酸エステル及びその塩；水素化ヤシ油脂肪酸モノグリセリドモノ硫酸等の脂肪酸エステル硫酸エステル及びその塩；ドデシルベンゼンスルホン酸、ドデシルベンゼンスルホン酸トリエタノールアミン等のアルキルアリールスルホン酸及びその塩等が挙げられる。

【0039】

これらのアニオン性界面活性剤は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0040】

これらのアニオン性界面活性剤の中でも、好ましくはリン酸塩型のアニオン性界面活性剤、更に好ましくはポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸及びその塩が挙げられる。

10

【0041】

これらの界面活性剤の中でも、本発明の外用医薬組成物を水中油型にする場合であれば、好ましくは、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、及びリン酸塩型のアニオン性界面活性剤；更に好ましくは、ステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ステアリン酸PEG-55、及びポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウムが挙げられる。

【0042】

本発明の外用医薬組成物における界面活性剤の含有量については、乳化タイプ、使用するアニオン性界面活性剤の種類等に応じて適宜設定すればよいが、例えば、0.1 ~ 2.0 重量%、好ましくは1 ~ 10 重量%、更に好ましくは1 ~ 5 重量%が挙げられる。

20

【0043】

・多価アルコール

本発明の外用医薬組成物には、保湿効果の付与等のために、必要に応じて多価アルコールが含まれていてもよい。

【0044】

多価アルコールとしては、薬学的に許容されることを限度として、特に制限されないが、例えば、エチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、イソプレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン等が挙げられる。これらの多価アルコールの中でも、好ましくは1,3-ブチレングリコール、グリセリンが挙げられる。

30

【0045】

これらの多価アルコールは、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0046】

本発明の外用医薬組成物に、多価アルコールを含有させる場合、その含有量については、特に制限されないが、例えば、1 ~ 15 重量%、好ましくは2 ~ 10 重量%、更に好ましくは3 ~ 8 重量%が挙げられる。

【0047】

・増粘剤

本発明の外用医薬組成物には、粘性の付与等のために、必要に応じて増粘剤が含まれていてもよい。

40

【0048】

増粘剤としては、薬学的に許容されることを限度として、特に制限されないが、例えば、カルボキシビニルポリマー、キサンタンガム、グアーガム、ローカストビーンガム、カラギーナン、デキストラン、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボ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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、アクリル酸メタクリル酸アルキル共重合体、ポリアクリル酸ナトリウムペントナイト、デキストリン脂肪酸エステル、ペクチン等が挙げられる。これら

50

の増粘剤の中でも、好ましくはカルボキシビニルポリマーが挙げられる。

【0049】

これらの増粘剤は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0050】

本発明の外用医薬組成物に、増粘剤を含有させる場合、その含有量については、特に制限されないが、例えば、0.05～5重量%、好ましくは0.1～3重量%、更に好ましくは0.1～1重量%が挙げられる。

【0051】

・その他の成分

本発明の外用医薬組成物は、前述する成分の他に、必要に応じて、薬理成分を含有することができる。このような薬理成分としては、例えば、抗炎症剤（ヘパリン類似物質、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸メチル、グリチルリチン酸ステアリル、グリチルレチン酸ピリドキシン、グリチルレチン酸ステアリル、グリチルレチン酸グリセリル、グリチルレチン酸モノグルクロニド、アラントイン、サリチル酸、サリチル酸グリコール、サリチル酸メチル、インドメタシン、フェルピナク、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム等）、ステロイド剤（デキサメタゾン、塩酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、塩酸ヒドロコルチゾン、吉草酸プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン等）、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン等）、局所麻酔剤（リドカイン、ジブカイン、プロカイン、テトラカイン、プピパカイン、メピパカイン、クロロプロカイン、プロバラカイン、メプリルカイン又はこれらの塩、安息香酸アルキルエステル（例えばアミノ安息香酸エチル、塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル）、オルソカイン、オキセサゼイン、オキシポリエントキシデカン、ロートエキス、ペルカミンパーゼ、テシットデシチン等）、殺菌剤（塩化ベンザルコニウム、塩化デカリニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、イソプロピルメチルフェノール、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、アンモニア水、スルファジアジン、乳酸、フェノール等）、鎮痒剤（クロタミトン、チアントール等）、皮膚保護剤（コロジオン、ヒマシ油等）、血行促進成分（ニコチン酸ベンジル、ノニル酸ワニリルアミド、ニコチン酸ベンジルエステル、カプサイシン、トウガラシエキス等）、脂溶性ビタミン（トコフェロール、トコフェロール酢酸エステル、トコトリエノール、レチノール、ビタミンD2、ビタミンD3、ビタミンD4等）、水溶性ビタミン（チアミン、リボフラビン、パントテン酸、ピリドキシン、ピリドキシン塩酸塩、葉酸、ジヒドロ葉酸、シアノコバラミン、メチルコバラミン、アスコルビン酸、アスコルビン酸グルコシド、アスコルビルリン酸等）、ムコ多糖類（ヘパリン類似物質、コンドロイチン硫酸ナトリウム、グルコサミン、ヒアルロン酸等）等が挙げられる。これらの薬理成分は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。また、本発明の外用医薬組成物において、これらの薬理成分を含有させる場合、その含有量については、使用する薬理成分の種類、期待する効果等に応じて適宜設定すればよい。

【0052】

また、本発明の外用医薬組成物は、必要に応じて、前述する成分の他に、製剤化等に必要とされる他の添加剤が含まれていてもよい。このような添加剤については、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロパノール等）等の水性基剤；カチオン性界面活性剤、両イオン性界面活性剤等の界面活性剤；防腐剤（メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸等）、着香剤（シト랄ール、1,8-シオネール、シトロネラール、フェルネソール等）、着色剤、pH調整剤（リン酸、塩酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン等）、湿潤剤（d1-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液、D-ソルビトール液、マクロゴール等）、安定化剤（ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒド

10

20

30

40

50

ロキシアニソール、エデト酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、L-アルギニン、L-アスパラギン酸、DL-アラニン、グリシン、エリスルビン酸ナトリウム、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、クロロゲン酸、カテキン、ローズマリー抽出物等)、酸化防止剤、紫外線吸収剤、キレート剤、緩衝剤、溶解補助剤、可溶化剤、保存剤等の添加剤が挙げられる。

【0053】

[乳化タイプ・製剤形態]

本発明の外用医薬組成物の乳化タイプは、水中油型又は油中水型のいずれであってもよいが、好ましくは水中油型が挙げられる。水中油型の場合であれば、イノシトールの作用によって、より一層効果的に乳化安定性を向上させることができる。

10

【0054】

本発明の外用医薬組成物の製剤形態については、特に制限されないが、例えば、クリーム剤、軟膏剤、乳液剤、ゲル剤、油剤、ローション剤、リニメント剤、エアゾール剤等が挙げられる。従来、クリーム剤は、十分な乳化安定性を具備させるためには界面活性剤の配合量を増加させる必要があり、界面活性剤の配合量の増加に伴って皮膚刺激性等の懸念があったが、本発明の外用医薬組成物では、界面活性剤の配合量を増加させなくても、優れた乳化安定性を備えることができる。このような本発明の効果を鑑みれば、本発明の外用医薬組成物の製剤形態の好適な例として、クリーム剤が挙げられる。

【0055】

[製造方法]

本発明の外用医薬組成物は、乳化タイプに応じて、公知の乳化製剤の製剤化手法に従って製造することができる。例えば、本発明の外用医薬組成物の製造方法としては、含有させる成分を水溶性成分と油性成分に分けて、水溶性成分を含む水相と、油性成分を含む油相とを調製し、これらを公知の手法に従って乳化させる方法が挙げられる。

20

【0056】

2. 乳化安定化方法

本発明は、更に、乳化形態の外用医薬組成物の乳化安定化方法であって、当該外用医薬組成物にイノシトールを配合することを特徴とする、乳化安定化方法を提供する。

【0057】

本発明の乳化安定化方法において、イノシトールの配合量、配合される他の成分の種類や含有量、外用医薬組成物の乳化タイプや製剤形態等については、前記「1. 外用医薬組成物」の場合と同様である。

30

【実施例】

【0058】

以下に実施例を示して本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0059】

試験例1：乳化安定性の評価

表1及び2に示す組成のクリーム剤(水中油型乳化形態の外用医薬組成物)を製造し、乳化安定性について評価した。具体的な試験方法は、以下の通りである。

40

【0060】

まず、表1中の(I)に示す成分を80℃の温度条件下で混合して溶解させて水相用組成物Iを調製した。また、別途、表1中の(II)に示す成分を80℃の温度条件下で混合して溶解させ、油相用組成物IIを調製した。次いで、水相用組成物I及び油相用組成物IIを混合して乳化させることにより、水中油型のクリーム剤を製造した。

【0061】

得られたクリーム剤は、製造直後では、いずれも油相と水相の分離が認められなかった。製造後のクリーム剤を60℃のインキュベーター内で1週間保存した。保存期間中のクリーム剤の外観性状を観察し、下記判定基準に従って、乳化安定性を評価した。

<乳化状態の判定基準>

50

：保存1週間後でも、水相と油相の分離は全く認められず、乳化安定性が極めて優れていた。

：保存1日後は水相と油相の分離は全く認められず、保存1週間後でも殆ど水相と油相が分離していない状態を保持できており、乳化安定性が優れていた。

：保存1日後は水相と油相の分離は全く認められず、保存1週間後では水相と油相が少しだけ分離した状態になっていたが、実用上許容できる乳化安定性を有していた。

×：保存1日後から明らかな水相と油相の分離が認められ、乳化安定性が劣っていた。

【0062】

得られた結果を表1及び2に示す。この結果、イノシトールを含まないクリーム剤（比較例1及び2）では、保存後直ぐに明らかな水相と油相の分離が認められたが、イノシトールを含むクリーム剤では、十分な乳化安定性を有していた（実施例1～6）。特に、イノシトールの含有量の増加と共に乳化安定性が向上し、イノシトールを2重量%以上（特に5重量%以上）含むクリーム剤では、各段に優れた乳化安定性を有していた。

【0063】

【表1】

		実施例					比較例
		1	2	3	4	5	1
(I)	イノシトール	7.0	5.0	3.0	2.0	1.0	—
	カルボキシビニルポリマー	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	d1-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	エデト酸ナトリウム水和物	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	メチルパラベン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
(II)	セタノール	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	ステアリルアルコール	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	白色ワセリン	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	流動パラフィン	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	スクワラン	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	パルミチン酸セチル	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	コレステロール	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	ジメチルポリシロキサン	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	ポリオキシエチレンステアリルエーテル	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	モノステアリン酸ソルビタン	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	1,3-ブチレングリコール	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	グリセリン	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
プロピルパラベン	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	
合計（重量%）		100	100	100	100	100	100
乳化安定性の評価		◎	◎	○	○	△	×

【0064】

10

20

30

40

50

【表 2】

		実施例 6	比較例 2
(I)	イノシトール	3.0	—
	キサントランガム	5.0	5.0
	カルボキシビニルポリマー	0.3	0.3
	エデト酸ナトリウム水和物	0.05	0.05
	ピロ亜硫酸ナトリウム	0.1	0.1
	精製水	残部	残部
(II)	ステアリン酸ポリグリセリル	0.5	0.5
	ミリスチン酸イソプロピル	0.3	0.3
	セタノール	2.0	2.0
	ステアリルアルコール	1.0	1.0
	ジメチルポリシロキサン	7.0	7.0
	トコフェロール酢酸エステル	0.15	0.15
	1,3-ブチレングリコール	3.0	3.0
	グリセリン	2.0	2.0
合計量 (重量%)		100	100
乳化安定性の評価		○	×

10

20

【 0 0 6 5 】

処方例

表 3 に示す組成のクリーム剤（水中油型乳化形態の外用医薬組成物）を前記試験例 1 と同様の方法で調製した。得られたクリーム剤を、前記試験例 1 と同様の方法で試験したところ、いずれも、優れた乳化安定性を有していた。

【 0 0 6 6 】

30

40

50

【表 3】

		処方例		
		1	2	3
(I)	イノシトール	5.0	2.0	3.0
	ヘパリン類似物質	0.3	0.3	0.3
	グリチルリチン酸ジカリウム	0.5	0.5	0.5
	キサントガム	—	—	5.0
	カルボキシビニルポリマー	0.5	0.5	0.3
	d1-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液	0.5	0.5	—
	エデト酸ナトリウム水和物	0.5	0.5	0.05
	メチルパラベン	0.1	0.1	—
	ピロ亜硫酸ナトリウム	—	—	0.1
	精製水	残部	残部	残部
(II)	トコフェロール酢酸エステル	1.0	1.0	0.15
	セタノール	3.0	3.0	2.0
	ステアリルアルコール	2.0	2.0	1.0
	白色ワセリン	4.0	4.0	—
	流動パラフィン	6.0	6.0	—
	スクワラン	1.5	1.5	—
	パルミチン酸セチル	2.5	2.5	—
	コレステロール	1.0	1.0	—
	ジメチルポリシロキサン	0.3	0.3	7.0
	ポリオキシエチレンステアリルエーテル	1.5	1.5	—
	モノステアリン酸ソルビタン	1.5	1.5	—
	ステアリン酸ポリグリセリル	—	—	0.5
	ミリスチン酸イソプロピル	—	—	0.3
	1,3-ブチレングリコール	2.0	2.0	3.0
グリセリン	3.0	3.0	2.0	
プロピルパラベン	0.05	0.05	—	
合計 (重量%)	100	100	100	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

審判官 池上 京子

審判官 藤原 浩子

(56)参考文献 特開2007-209251(JP,A)
特表2009-541222(JP,A)
特開2017-081902(JP,A)
特開2017-197452(JP,A)
国際公開第2009/145299(WO,A1)
特開2010-95466(JP,A)
特開2010-150258(JP,A)
特表2004-536838(JP,A)
特開2002-161015(JP,A)
特表2015-514777(JP,A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN),

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDREAMIII)