(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3802105号
(P3802105)
(45)発行日　平成18年7月26日(2006.7.26)　(24)登録日　平成18年5月12日(2006.5.12)

| (51)Int.Cl. | | F I | |
|---|---|---|---|
| A61K 31/196 | (2006.01) | A61K | 31/196 |
| A61K 9/107 | (2006.01) | A61K | 9/107 |
| A61K 47/10 | (2006.01) | A61K | 47/10 |
| A61K 47/14 | (2006.01) | A61K | 47/14 |
| A61K 47/44 | (2006.01) | A61K | 47/44 |

請求項の数 2　(全 9 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平7-160592
(22)出願日　平成7年6月27日(1995.6.27)
(65)公開番号　特開平9-12452
(43)公開日　平成9年1月14日(1997.1.14)
審査請求日　平成14年4月2日(2002.4.2)

(73)特許権者　305004457
久光メディカル株式会社
東京都千代田区丸の内１丁目１１番１号
(74)代理人　110000084
特許業務法人アルガ特許事務所
(74)代理人　100068700
弁理士　有賀　三幸
(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】ジクロフェナクナトリウム含有乳化外用剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
ジクロフェナクナトリウム、カルボン酸ジアルキルエステル、オレイルアルコール２～１２重量％並びにプロピレングリコール及び１，３－ブチレングリコールから選ばれる多価アルコール１０～３０重量％を含有する乳化外用剤。
【請求項２】
更にハッカ油又はｌ－メントールを含有する請求項１記載の乳化外用剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性に優れ、皮膚刺激がなく使用感に優れた乳化外用剤に関する。
【０００２】
【従来の技術】
ジクロフェナクナトリウムは、優れた非ステロイド性消炎鎮痛剤として知られており、経口剤あるいは坐剤として用いられている。しかし、経口剤として用いる場合は、胃腸障害等の副作用が問題となっている。
【０００３】
斯かる副作用を回避するためには、外用剤とすることが考えられる。外用剤としては、ジクロフェナクナトリウムが水及び低級アルコールに溶解することを利用したゲル製剤（特

開昭５９－７６０１３号公報）、プロピレングリコール等の溶解助剤を用いた油性軟膏（特開昭５９－３３２１１号公報）及び使用性を重視した乳化外用剤（特開昭６４－１３０２０号公報）等が知られている。

【０００４】

これらの外用剤のうちゲル製剤は、経皮吸収性に優れるが、多量の低級アルコールを用いるため、皮膚刺激やかぶれ等の問題があった。

【０００５】

一方、乳化外用剤は、皮膚刺激がなく、使用感に優れるが、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性は必ずしも満足できるものではなかった。

【０００６】

【発明が解決しようとする課題】

従って本発明の目的は、経皮吸収性に優れ、皮膚刺激がなく、使用感に優れるジクロフェナクナトリウム含有外用剤を提供することにある。

【０００７】

【課題を解決するための手段】

斯かる実情に鑑み本発明者らは皮膚刺激の少ない乳化型であり、しかも経皮吸収性に優れたジクロフェナクナトリウム外用剤を開発すべく鋭意研究を行った結果、ジクロフェナクナトリウムを、カルボン酸ジアルキルエステル、オレイルアルコール及び多価アルコールを組み合わせた乳化基剤に配合することにより、経皮吸収性に優れ、皮膚刺激が少なく、かつ安定な乳化外用剤が得られることを見出し本発明を完成した。

【０００８】

すなわち本発明は、ジクロフェナクナトリウム、カルボン酸ジアルキルエステル、オレイルアルコール２～１２重量％並びにプロピレングリコール及び１，３－ブチレングリコールから選ばれる多価アルコール１０～３０重量％を含有する乳化外用剤を提供するものである。

【０００９】

本発明乳化外用剤の有効成分であるジクロフェナクナトリウムの配合量は、０．１～３重量％（以下、単に「％」で示す）、特に０．５～１％とすることが薬効の面で好ましい。

【００１０】

本発明乳化外用剤の基剤として配合される成分の一つであるカルボン酸ジアルキルエステルとしては、例えばアジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル等が挙げられる。本発明外用剤中のカルボン酸ジアルキルエステルの配合量は０．５～１５％、特に３～１０％とすることが本発明の効果のため好ましい。

【００１１】

本発明乳化外用剤中のオレイルアルコールの配合量は２～１２％、特に４～６％とすることが本発明の効果を得る上で好ましい。

【００１２】

本発明で用いる多価アルコールは、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコールである。多価アルコールの配合量は１０～３０％、特に１５～２０％とすることが好ましい。

【００１３】

本発明の乳化外用剤は、重量比がカルボン酸ジアルキルエステル１に対し、オレイルアルコールが０．５～２、好ましくは１、多価アルコールが２～４、好ましくは３のとき、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収が優れたものとなる。

【００１４】

本発明の乳化外用剤には、更に少量のハッカ油又はｌ－メントールを添加し、皮膚に清涼感を与えたり、経皮吸収を高めたりすることができる。これらの本発明乳化外用剤への配合量は０．１～３％、特に０．５～１％とすることが好ましい。

【００１５】

本発明の乳化外用剤に用いる乳化剤としては、親水性のものが好ましく、これには、例えばポリエチレングリコール脂肪酸エステル、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アルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられる。乳化剤の配合量は０．２～１０％、特に２～５％とすることが好ましい。

【００１６】

本発明の乳化外用剤には、乳化安定性を更に向上させるため、例えばセタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、更に一般に化粧品や外用剤に用いられる流動パラフィン、スクワランの他、ミリスチン酸イソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリド等の油剤を配合してもよい。油剤の量が少ないと、安定性、使用感の向上が望めず、多すぎるとジクロフェナクナトリウムの溶解性が悪くなることがある。

【００１７】

本発明の乳化外用剤には、安定性及び使用感を向上させるため、ゲル化剤を配合することができる。ゲル化剤としては例えば、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース等が挙げられる。ゲル化剤の配合量は０．４～３％、特に０．５～１％とすることが好ましい。

【００１８】

本発明の乳化外用剤のpHは６～８、特にpH６．５～７．５の範囲内とすることが好ましい。pH調整のために用いられる弱塩基性物質としては、例えば１～３級のアルカノールアミン又はアルキルアミン等が挙げられる。アルカノールアミンの具体例としては、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン等が挙げられ、またアルキルアミンとしては、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が挙げられる。

【００１９】

本発明の乳化外用剤には、更に必要に応じて、例えばジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール等の酸化防止剤（配合量は０．０１～０．１２％）、エデト酸ナトリウム、、エデト酸三ナトリウム等の有機薬品（配合量は０．０１～０．０８％）、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等の無機薬品（配合量は０．０１～０．０８％）、パラオキシ安息香酸エステル類等の防腐剤（配合量は０．１～０．５％）を添加して、安定性等を増加させることができる。

【００２０】

本発明の乳化外用剤は、常法により、水相成分と油相成分を混合し乳化させることにより製造することができる。なお、本発明の乳化外用剤にゲル化剤を配合した場合には、ゲル状乳化外用剤となる。

【００２１】

【発明の効果】

本発明の乳化外用剤は、多量の低級アルコールを用いないため皮膚刺激がなく使用感に優れ、かつジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性に優れる。

【００２２】

【実施例】

以下に、実施例、比較例及び試験例を挙げて、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【００２３】

実施例１～３、比較例１～４

各実施例又は比較例に示す組成及び製法により、乳化外用剤を製造した。

【００２４】

実施例１

【表１】

（組成）

（１）ジクロフェナクナトリウム　　１ｇ

（２）セタノール　４ｇ
（３）スクワラン　３ｇ
（４）ミリスチン酸イソプロピル　５ｇ
（５）セバシン酸ジエチル　５ｇ
（６）オレイルアルコール　５ｇ
（７）プロピレングリコール　１５ｇ
（８）ｌ－メントール　１ｇ
（９）ステアリン酸ポリエチレングリコール(40E.0.)　３ｇ
（10）防腐剤　適量
（11）亜硫酸水素ナトリウム　０．０２ｇ
（12）ジブチルヒドロキシトルエン　０．０３ｇ
（13）エデト酸ナトリウム　０．０２ｇ
（14）カルボキシビニルポリマー　０．７ｇ
（15）トリエタノールアミン　０．７ｇ
（16）精製水にて全量１００ｇとする。

【００２５】
（製法）
成分（２）～（６）、（８）、（９）、（１２）を７０～７５℃で溶解して油相とする。成分（７）、（１０）、（１１）、（１３）を（１６）に７０～７５℃で溶解させ、これに（１）を加えて溶解し水相とし、これを油相に加えて乳化した。冷却後、更に（１６）の一部で膨潤させた（１４）を加えて攪拌し、最後に（１５）を加えて均一になるまで攪拌し、乳化外用剤を製した。

【００２６】
実施例２
【表２】
（組成）
（１）ジクロフェナクナトリウム　１ｇ
（２）セタノール　４ｇ
（３）スクワラン　３ｇ
（４）ミリスチン酸イソプロピル　５ｇ
（５）セバシン酸ジエチル　５ｇ
（６）オレイルアルコール　５ｇ
（７）プロピレングリコール　１５ｇ
（８）ステアリン酸ポリエチレングリコール(40E.0.)　３ｇ
（９）防腐剤　適量
（10）亜硫酸ナトリウム　０．０５ｇ
（11）ジブチルヒドロキシトルエン　０．０３ｇ
（12）カルボキシビニルポリマー　０．７ｇ
（13）トリエタノールアミン　０．７ｇ
（14）精製水にて全量１００ｇとする。

【００２７】
（製法）
実施例１と同様の方法により、乳化外用剤を製した。

【００２８】
実施例３
【表３】
（組成）
（１）ジクロフェナクナトリウム　１ｇ
（２）セタノール　３ｇ
（３）スクワラン　３ｇ

（４）ミリスチン酸イソプロピル　５ｇ
（５）セバシン酸ジエチル　５ｇ
（６）オレイルアルコール　１０ｇ
（７）プロピレングリコール　１５ｇ
（８）ｌ－メントール　１ｇ
（９）ステアリン酸ポリエチレングリコール(40E.0.)　３ｇ
（10）防腐剤　適量
（11）亜硫酸水素ナトリウム　０．０２ｇ
（12）エデト酸ナトリウム　０．０２ｇ
（13）カルボキシビニルポリマー　０．７ｇ
（14）トリエタノールアミン　０．７ｇ
（15）精製水にて全量１００ｇとする。

【００２９】
（製法）
実施例１と同様の方法により、乳化外用剤を製した。
【００３０】
比較例１
【表４】
（組成）
（１）ジクロフェナクナトリウム　１ｇ
（２）セタノール　３ｇ
（３）スクワラン　３ｇ
（４）ミリスチン酸イソプロピル　５ｇ
（５）セバシン酸ジエチル　５ｇ
（６）プロピレングリコール　１０ｇ
（７）ｌ－メントール　１ｇ
（８）ステアリン酸ポリエチレングリコール(40E.0.)　３ｇ
（９）防腐剤　適量
（10）亜硫酸ナトリウム　０．０５ｇ
（11）ジブチルヒドロキシトルエン　０．０３ｇ
（12）カルボキシビニルポリマー　０．７ｇ
（13）トリエタノールアミン　０．７ｇ
（14）精製水にて全量１００ｇとする。

【００３１】
（製法）
実施例１と同様の方法により、乳化外用剤を製した。
【００３２】
比較例２
【表５】
（組成）
（１）ジクロフェナクナトリウム　１ｇ
（２）セタノール　７ｇ
（３）白色ワセリン　５ｇ
（４）中鎖脂肪酸トリグリセリド　６ｇ
（５）オレイン酸　７．５ｇ
（６）プロピレングリコール　２０ｇ
（７）モノステアリン酸グリセリン　１ｇ
（８）ポリオキシエチレンセチルエーテル(25E.0.)　２ｇ
（９）ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル(5E.0.)　５ｇ
（10）防腐剤　適量

（11）亜硫酸水素ナトリウム　０．０２ｇ
（12）エデト酸ナトリウム　０．０２ｇ
（13）乳酸　適量
（14）精製水にて全量１００ｇとする。
【００３３】
（製法）
成分（２）～（５）、（７）～（９）を７０～７５℃で溶解して油相とする。成分（６）、（１０）～（１３）を（１４）に７０～７５℃で溶解させ、これに（１）を加えて溶解し水相とし、これを油相に加えて乳化し、徐々に冷却して乳化外用剤を製した。
【００３４】
比較例３
【表６】
（組成）
（１）ジクロフェナクナトリウム　１ｇ
（２）セタノール　８ｇ
（３）白色ワセリン　５ｇ
（４）中鎖脂肪酸トリグリセリド　６ｇ
（５）オレイルアルコール　１０ｇ
（６）プロピレングリコール　２０ｇ
（７）モノステアリン酸グリセリン　４ｇ
（８）ポリオキシエチレンセチルエーテル(25E.0.)　２ｇ
（９）防腐剤　適量
（10）亜硫酸水素ナトリウム　０．０２ｇ
（11）エデト酸ナトリウム　０．０２ｇ
（12）乳酸　適量
（13）精製水にて全量１００ｇとする。
【００３５】
（製法）
比較例２と同様の方法により、乳化外用剤を製した。
【００３６】
比較例４
【表７】
（組成）
（１）ジクロフェナクナトリウム　１ｇ
（２）セタノール　８ｇ
（３）白色ワセリン　３ｇ
（４）サラシミツロウ　４ｇ
（５）オレイン酸　１２ｇ
（６）クロタミトン　６ｇ
（７）ミリスチン酸イソプロピル　３ｇ
（８）セバシン酸ジエチル　５ｇ
（９）１，３－ブチレングリコール　３０ｇ
（10）モノステアリン酸グリセリン　３ｇ
（11）ポリオキシエチレンオレイルエーテル(2E.0.)　３ｇ
（12）ポリオキシエチレンオレイルエーテル(50E.0.)　５ｇ
（13）防腐剤　適量
（14）亜硫酸水素ナトリウム　０．０２ｇ
（15）エデト酸ナトリウム　０．０２ｇ
（16）精製水にて全量１００ｇとする。
【００３７】

（製法）
比較例２と同様の方法により、乳化外用剤を製した。
【００３８】
比較例５

| | |
|---|---|
| ジクロフェナクナトリウム | １ｇ |
| セタノール | ７ｇ |
| 白色ワセリン | ５ｇ |
| 中鎖脂肪酸トリグリセリド | ６ｇ |
| オレイン酸 | ５ｇ |
| モノステアリン酸グリセリン | ４ｇ |
| ポリオキシエチレンセチルエーテル（25E.0.） | ２ｇ |
| 防腐剤 | 適量 |
| 乳酸 | 適量 |
| 亜硫酸水素ナトリウム | ０．０２ｇ |
| エデト酸ナトリウム | ０．０２ｇ |

精製水にて全量１００ｇとする。
【００３９】
（製法）
比較例２と同様の方法により、乳化外用剤を製した。
【００４０】
試験例１
実施例１～３及び比較例１～４で得られた製剤のモルモットでの経皮吸収を検討した。
試験方法
予め麻酔下で頸静脈にカニューレを挿入したハートレー系雄性モルモット（５週令）の剪毛した背部（５×６cm）に製剤１ｇ（ジクロフェナクナトリウムとして１０mg）を塗布し、経時的に８時間まで採血し、ＨＰＬＣにて血漿中ジクロフェナク濃度を測定した。実験終了後、塗布部直下筋肉を摘出し、ＨＰＬＣにて筋肉中ジクロフェナク濃度を測定した。この結果を表８及び表９に示す。
【００４１】
【表８】

血漿中（μg／mℓ）

| | 実施例 | | | 比較例 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2時間 | 0.11 | 0.10 | 0.09 | 0.09 | 0.02 | 0.01 | 0.02 | 0.03 |
| 4時間 | 0.27 | 0.26 | 0.24 | 0.17 | 0.03 | 0.05 | 0.09 | 0.04 |
| 6時間 | 0.47 | 0.39 | 0.33 | 0.22 | 0.07 | 0.11 | 0.19 | 0.05 |
| 8時間 | 0.50 | 0.45 | 0.37 | 0.24 | 0.09 | 0.18 | 0.21 | 0.06 |

【００４２】
【表９】

筋肉中（μg／g）

| | |
|---|---|
| 実施例１ | 0.39 |
| 実施例２ | 0.42 |
| 実施例３ | 0.33 |
| 比較例１ | 0.20 |
| 比較例２ | 0.19 |
| 比較例３ | 0.21 |
| 比較例４ | 0.13 |
| 比較例５ | 0.10 |

【００４３】
以上のように本発明の乳化外用剤は良好な経皮吸収性を示した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
***Ａ６１Ｐ 29/00 (2006.01)*** Ａ６１Ｐ 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
(74)代理人 100134935
弁理士 大野 詩木
(72)発明者 鳴井 隆
千葉県佐倉市大崎台４－１２－４
(72)発明者 大塚 茂則
千葉県千葉市中央区寒川町３－６０
(72)発明者 松本 一騎
千葉県千葉市稲毛区黒砂台３－７－２１ ハッコー稲毛マンション４０１
(72)発明者 倉住 敏明
千葉県成田市玉造７－１５－５７
(72)発明者 岩佐 曜
千葉県四街道市鹿渡８８６－１６

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特開昭６４－０１３０２０（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－０３２５４４（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－０６９８７１（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－０４８２５８（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－０２５０４６（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K