(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3910292号
(P3910292)
(45)発行日　平成19年4月25日(2007.4.25)　(24)登録日　平成19年2月2日(2007.2.2)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 36/75	(2006.01)	A61K	35/78	K
A61K 31/255	(2006.01)	A61K	31/255	
A61K 31/405	(2006.01)	A61K	31/405	
A61P 17/00	(2006.01)	A61P	17/00	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00	

請求項の数 2　(全 8 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平10-52009
(22)出願日　平成10年3月4日(1998.3.4)
(65)公開番号　特開平11-246423
(43)公開日　平成11年9月14日(1999.9.14)
審査請求日　平成14年10月22日(2002.10.22)

(73)特許権者　306014736
第一三共ヘルスケア株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目５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】外用消炎鎮痛剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
インドメタシン及び呉茱萸又はその抽出物を含有することを特徴とする皮膚外用消炎鎮痛剤。
【請求項２】
剤型が液剤、軟膏剤、パップ剤、エアゾール剤、硬膏剤、リニメント剤及びローション剤から選ばれるものである請求項１記載の皮膚外用消炎鎮痛剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は外用消炎鎮痛剤に関する。
【０００２】
【従来の技術】
インドメタシンに代表される非ステロイド系抗炎症剤は外科領域において打撲、捻挫、筋肉痛、関節炎などの治療に内服で広く用いられ、優れた治療効果が認められている。
【０００３】
しかし、その消炎機序をプロスタグランジン合成阻害とする故に、内服では重篤な胃腸障害が惹起される。近年、その副作用を防ぐために、液剤、軟膏剤、貼付剤等の外用剤が開発されている。しかし、これらの成分は皮膚からの吸収が悪く、外用投与では内服と同等あるいはそれ以上の治療効果が得られていないのが現状であり、皮膚からの吸収改善によ

る治療効果の促進が最大の課題とされていた。

【０００４】

この課題を解決する方法としては、非ステロイド系抗炎症剤の基剤への溶解性を高める方法、皮膚からの吸収を促進させる成分を配合する方法などが知られている。しかし、これらの方法も非ステロイド系抗炎症剤の外用時の効果を十分に満足させるものではなかった。

【０００５】

また、従来の外用剤は、適用部位に発赤、かゆみを生じさせる等の問題があり、かかる皮膚刺激性の改善も求められている。

【０００６】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は非ステロイド系抗炎症剤の外用時の消炎、鎮痛効果を改善し、かつ皮膚刺激性も改善した外用消炎鎮痛剤を提供することにある。

【０００７】

【課題を解決するための手段】

そこで、本発明者らは、天然由来の生薬に着目して非ステロイド系抗炎症剤との併用による作用について種々検討してきた結果、呉茱萸又はその抽出物を非ステロイド系抗炎症剤と併用すると消炎・鎮痛効果が飛躍的に向上し、更に呉茱萸又はその抽出物が優れた抗アレルギー作用、痒み防止作用を有することから前記皮膚刺激性も改善されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【０００８】

すなわち、本発明は、インドメタシン及び呉茱萸又はその抽出物を含有することを特徴とする外用消炎鎮痛剤を提供するものである。

【００１０】

【発明の実施の形態】

本発明外用剤へのインドメタシンの配合量は、０．０１～１０重量％、特に０．５～２重量％が好ましい。

【００１１】

本発明で用いられる呉茱萸は、ミカン科エボジア属植物の果実を起源とし、第十三改正日本薬局方にはEvodia rutaecarpa 又はEvodia officinalisの果実と定義されており、局方外生薬としてEvodia rutaecarpa var. bodinieriも収載されている。漢方では健胃、鎮痛、利尿を目標に胃内停水、頭痛、嘔吐、胸満などに用いられている。呉茱萸エキスには鎮痛作用、抗炎症作用、血流増加作用などが知られているが、非ステロイド系抗炎症剤、中でもインドメタシンの消炎鎮痛効果を増強する作用は知られていない。

【００１２】

本発明においては、呉茱萸の起源植物を構成する部位全て又は葉、茎、根、花、果実、根茎などの一部をそのまま用いることができ、これらを乾燥した後、粉砕して粉末にして用いることもできる。また、本発明においては、この植物の抽出物を用いることもできる。抽出物を得る方法としては、例えばこの植物の果実、葉、根、根茎、茎、花などを水及び／又は親水性有機溶媒等の抽出溶媒を用いて抽出して抽出液を得る方法が挙げられる。親水性有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどの炭素数１～４の低級アルコール、アセトン、エーテルなどが挙げられるが、炭素数１～４の低級アルコールが好ましく、特にメタノール、エタノールが好ましい。これらの溶媒は単独でも、２種以上を組み合わせて使用してもよく、また、水とこれらの親水性有機溶媒を混合して使用してもよい。好ましい抽出溶媒としては、含水アルコールが挙げられ、特に含水エタノールが好ましい。これらの抽出溶媒の使用量は特に制限されず、抽出液を製するには、例えばエキス剤、チンキ剤などを製する際に用いられる冷浸法、温浸法、パーコレーション法などを適用することができる。

【００１３】

得られた抽出液はそのまま、又は更に濃縮したり、希釈したり、精製したりして用いるこ

とができる。更にこのような抽出液から凍結乾燥、噴霧乾燥、減圧留去などにより粉末として用いてもよい。また、呉茱萸には、エボジアミン、ルテカルピン、エボカルピン、リモニン、エボドール等の成分が含まれており、本発明においては、これら成分の単独又は２種以上を組合せて用いてもよい。これらの成分は、これらの成分を含む呉茱萸などの植物等から抽出又は化学合成することにより、得ることができる。

【００１４】

本発明において、呉茱萸又はその抽出物の配合量は外用剤に対し、起源植物換算で０．００１～３０重量％が好ましく、０．０１～１０重量％が特に好ましい。

【００１５】

本発明の外用消炎鎮痛剤の剤型としては、外用製剤であれば、いずれの剤型でも使用でき、例えば、液剤、軟膏剤、パップ剤、エアゾール剤、硬膏剤、リニメント剤、ローション剤などを挙げることができる。これらの剤型は、その剤型に応じて通常の基剤を用い、適当な添加剤を加えることができる。

【００１６】

例えば、液剤ではアラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等の懸濁化剤；ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート類、ソルビタンモノ脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル類等の乳化剤等が用いられる。

【００１７】

軟膏剤としては、油脂性基剤、水溶性基剤、乳剤性基剤又はゲル基剤のいずれでもよい。ここで油脂性基剤としては、黄色ワセリン、白色ワセリン、パラフィン、流動パラフィン、プラスチベース、シリコーン等の鉱物性基剤、植物油、豚脂、牛脂、ロウ等の動植物性基剤が挙げられる。また、乳剤性基剤としては、種々の油剤と界面活性剤と水とで構成されるクリーム剤が挙げられる。水溶性基剤としては、ポリエチレングリコールを主基剤とするものが挙げられる。また、ゲル基剤としては、カルボキシビニルポリマー、キサンタンガムなどの水溶性高分子等が挙げられる。

【００１８】

本発明の外用消炎鎮痛剤には、非ステロイド系抗炎症剤の溶解、使用感等の改善を目的として、ベンジルアルコール、クロタミトン、脂肪酸ポリエチレングリコールエステル、グリコール類（プロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコールなど）等を配合してもよい。

【００１９】

本発明の外用消炎鎮痛剤は、例えば肩、腰、肘等の消炎鎮痛を目的とする患部に適当量を１日１回～数回塗布又は貼付することが望ましい。

【００２０】

【実施例】

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

【００２１】

実施例１

（１）呉茱萸の５０％エタノール抽出エキスの調製；

中国産呉茱萸（Evodia rutaecarpa var. bodinieriの果実）を粉砕した後、１０倍量の５０％含水エタノールで２時間、２回熱時抽出した。抽出液を熱時濾過し、濾液を減圧下に濃縮し、凍結乾燥を施し、乾燥５０％エタノール抽出エキスを４４．２％の収率で得た。

【００２２】

（２）呉茱萸の７０％メタノール抽出エキスの調製；

中国産呉茱萸を粉砕した後、１０倍量の７０％含水メタノールで２時間、２回熱時抽出した。抽出液を熱時濾過し、濾液を減圧下に濃縮し、凍結乾燥を施し、乾燥７０％メタノール抽出エキスを４３．４％の収率で得た。

【００２３】

（３）軟膏の調製；
下記組成の軟膏基剤を用い、これにインドメタシン及び上記（１）の呉茱萸エキスをそれぞれ１．０重量％となるように混合攪拌してインドメタシン１．０重量％含有軟膏、呉茱萸１．０重量％含有軟膏、及びインドメタシン及び呉茱萸をそれぞれ１．０重量％含有軟膏を調製した。

【００２４】

カルボキシビニルポリマー	１．０重量％
ベンジルアルコール	０．５重量％
オクチルドデカノール	５．０重量％
ポリエチレングリコール脂肪酸エステル	０．５重量％
ジイソプロパノールアミン	０．７重量％
エデト酸塩	０．０１重量％
精製水	全量１００重量％

【００２５】
試験例１（カラゲニン浮腫試験）
Wistar系雄性ラット（１４０～１６０ｇ）の右後肢足蹠皮下に１％カラゲニン生理食塩液０．１ml／ラットを注射し、足蹠浮腫を惹起した。カラゲニン注射直前及び２、３時間後に足容積を水置換法により測定し、浮腫率を算出した。なお、被検軟膏〔実施例１（３）〕はカラゲニン注射２、１時間前に右後肢に５０mg／ラットとなるように塗布した。結果は表１に示した。

【００２６】
【表１】

被　検　体	濃　度（重量％）	浮腫率（％）	
		２時間後	３時間後
対照	－	43.9±2.2	67.7±4.2
インドメタシン	1.0	36.5±3.2	47.5±4.3*
呉茱萸	1.0	47.5±1.9	63.5±3.2
インドメタシン＋呉茱萸	1.0+1.0	22.5±5.1*,♯	39.6±2.9*

有意性；＊：p<0.01 vs. 対照群
　　♯：p<0.05 vs. インドメタシン1.0%軟膏処置群

【００２７】
その結果、呉茱萸１％単独軟膏にはカラゲニン浮腫を抑制する作用が認められなかった。インドメタシン１．０％単独軟膏は用量依存的にその浮腫を抑制した。インドメタシンと呉茱萸を併用すると、インドメタシンの抗炎症作用が顕著に増強され、その効果はインドメタシン単独群に比べて有意差が認められた。

【００２８】
試験例２（呉茱萸の抗アレルギー作用）
（１）マスト細胞からのヒスタミン遊離抑制作用；
▲１▼感作ラット腹腔マスト細胞浮遊液の調製
１mgの卵白アルブミン（以下、ＥＷＡと略記、type　Ｖ）と１０mgの水酸化アルミニウムゲルを含む生理食塩液０．５mlをWistar系雄性ラットの足蹠皮下に４分割して投与し、同時に百日咳死菌（Bordetella pertussis）２×１０^{10}個／mlを含む生理食塩液１mlを腹腔内に投与し、感作した。７日後、上述のＥＷＡ生理食塩液をラットの両大腿部筋肉内に投与し、更に百日咳死菌２×１０^{10}個／mlの生理食塩液を腹腔内に投与して追加感作した。

追加感作７日後、腹大動脈から採血して、抗ＥＷＡラット血清を得た。血清は－８０℃で凍結保存した。

【００２９】

上記の方法で作製した血清０．５mlをWistar系雄性ラットの腹腔内に投与し感作した２４時間後、ラットを断頭瀉血し、ただちにハンクス液（１０Ｕ／mlのヘパリン含有）１０mlを腹腔内に注入した。９０秒間腹部を静かにマッサージした後、腹腔内液を採取し、４０％フィコール溶液２mlに静かに重層し、室温で３０分間放置後、５℃、１，２００rpm 、１０分間遠心分離を行い、フィコール層上のマスト細胞を集めた。このマスト細胞はリン酸緩衝液（以下、ＰＢＳと略記、pH７．０）に浮遊させ、遠心分離による洗浄を３回繰り返し、再びＰＢＳに浮遊（２．９×10^6個／ml）させた。この浮遊液中のマスト細胞含有率は８５～９０％で、生存率はトルイジンブルー（０．１％、５０％エタノール溶液）染色法で９０％以上であることを確認した。

【００３０】

▲２▼ヒスタミン遊離反応試験

▲１▼で得られたマスト細胞浮游液１．８mlを３７℃、１０分間プレインキュベート後、被検液（１０％ジメチルスルホキシド（以下、ＤＭＳＯと略記）／ＰＢＳに溶解）０．１mlを加え、１０分間インキュベートし、更にＥＷＡとホスファチジル－Ｌ－セリンを混合したもの（最終濃度ＥＷＡ２mg／ml、ホスファチジル－Ｌ－セリン１００mg／ml）０．１mlを加えて１５分間インキュベートした。氷冷により反応を停止し、５℃、１，２００rpm 、５分間遠心分離を行い、上清及び沈渣を得た。上清中のヒスタミン量は、上清０．７mlに水１．４ml、１Ｎ　ＮａＯＨ０．４ml、１％ｏ－フタルジアルデヒド／メタノール溶液０．１mlを加えて４分間放置後、３Ｎ塩酸溶液０．２mlで反応を停止させた。反応終了１０分後に５℃、３，０００rpm 、５分間遠心分離し、上清の蛍光を励起波長３６０nm、蛍光波長４５０nmで測定し、既知濃度のヒスタミン検量線からヒスタミン量を求めた。また、マスト細胞に残留するヒスタミン量は沈渣にＰＢＳ２mlを加えて超音波処理、更に凍結融解を３回繰り返し、５℃、１，２００rpm 、５分間遠心分離を行い、得られた上清を同様に測定し、抗原抗体によるヒスタミン遊離率は次式によって求めた。

【００３１】

【数１】

ヒスタミン遊離率％＝（抗原処置時のヒスタミン遊離量－抗原無処置時のヒスタミン遊離量）／マスト細胞中の全ヒスタミン量×１００

【００３２】

被検体の活性は次式による抑制率で示した。

【００３３】

【数２】

抑制率％＝（被検体無処置時のヒスタミン遊離率－被検体処置時のヒスタミン遊離率）／被検体無処置時のヒスタミン遊離率×１００

【００３４】

【表２】

被検体	濃度 ($\mu g/ml$)	遊離率 (%)	阻害率 (%)
対照	－	31.5±0.9	－
呉茱萸〔実施例１（２）〕	50	27.4±0.3*	12.9
	200	18.5±2.8*	41.4

有意性；＊：$p<0.01$ vs. 対照群

【００３５】

その結果は表２に示したごとく、呉茱萸エキスは抗原抗体反応によるマスト細胞からのヒスタミン遊離を用量依存的に抑制した。

【００３６】

（２）ＩｇＥ関与ラット４８時間Homologous Passive Cutaneous Anaphylaxix（ＰＣＡ）反応試験；

抗卵白アルブミン（ＥＷＡ）ラット血清の調製は、上記の方法に従って行った。ＰＣＡ反応試験はWistar系雄性ラットの背部を剪毛し、皮内に８倍、もしくは１６倍に希釈した抗ＥＷＡラット血清を０．０５ｍｌ／siteで、それぞれ１点ずつ合計２点注射し感作した。４８時間後、ＥＷＡ２ｍｇを含む１％エバンスブルー生理食塩液０．５ｍｌを尾静脈から注射し、３０分後にラットを放血致死させ、８倍希釈の血清により生じた青斑部の面積及び漏出色素量を測定した。漏出色素量の測定はこの青斑部を切り出して、１Ｎ水酸化カリウム溶液１ｍｌを加え、３７℃、４８時間インキュベートした後、０．６Ｎリン酸２．５ｍｌで中和し、アセトン６．５ｍｌでよく混和抽出した。３，０００rpm 、１０分間遠心した後、６２０nmでその上清液の吸光度を測定し、予め作製したエバンスブルーの検量線より色素量を求めた。被検体はＰＣＡ誘発１時間前に１回経口投与した。

【００３７】

【表３】

処　置	投与量 (mg/kg)	面　積 (mm^2)	漏出色素量 (μg/site)
対照	－	75.6±10.4	8.4±1.2
呉茱萸〔実施例１（２）〕	200	80.8±7.1	6.3±1.5
	500	46.4±8.6*	2.3±0.8*

有意性；＊：$p<0.05$ vs. 対照群

【００３８】

その結果は表３に示したごとく、呉茱萸エキスはＰＣＡ反応による色素の漏出を用量依存的に抑制した。

【００３９】

（３）塩化ピクリル誘発接触性皮膚炎（以下、ＰＣ－ＣＤと略記）試験

前日に剪毛したＩＣＲ系雌性マウス（体重３０～３２ｇ）の腹部を剪毛し、７％塩化ピクリルエタノール溶液０．１ｍｌを塗布し感作した。感作６日後、１％塩化ピクリル－オリーブオイル溶液０．０２ｍｌをマウスの右耳介に塗布し誘発した。誘発２４時間後、耳介が十分に腫れているマウスを選別し、再度感作誘発を行った。ＰＣ－ＣＤによる耳介の腫脹はDial Thickness Gauge（尾崎製作所株式会社）を用い、再誘発直前及び誘発後の耳介の厚さを測定することにより浮腫率として算出した。被検体は再誘発直前及び１６時間後に２回経口投与した。

【００４０】

【表４】

処　　置	投与量 (mg/kg)	匹数	浮腫率 (%)
対照	－	16	47.3±2.6
呉茱萸〔実施例１（２）〕	200	16	40.6±4.0
	500	16	39.1±2.0*

有意性；＊：$p<0.05$ vs. 対照群

【００４１】
その結果は、表４に示したように、呉茱萸エキスはＰＣ－ＣＤによる耳浮腫を用量依存的に抑制した。
【００４２】
試験例３（呉茱萸の抗掻痒作用）
コンパウンド誘発掻痒試験；
ｄｄＹ系雄性マウス（２８～３０ｇ）に被検体を経口投与し、その１時間後に起痒物質として０．１％コンパウンド４８／８０生理食塩液０．１mlを背部皮下に注射することによりマウスの掻痒行動を惹起した。マウスの掻痒行動の判定はマウスが後肢で注射部位を引っ掻く行動を掻痒行動とし、その回数を注射直後より１０分間計数することにより評価した。
【００４３】
【表５】

処　　置	投与量 (mg/kg)	匹数	掻痒回数	阻害率 (%)
対照	－	11	59.7±7.5	－
呉茱萸〔実施例１（２）〕	200	12	48.5±6.4	18.8
	500	12	40.8±7.1*	31.7

有意性；＊：$p<0.05$ vs. 対照群

【００４４】
結果は表５に示したごとく、呉茱萸エキスはコンパウンド４８／８０によって惹起された掻痒行動を用量依存的に抑制した。
【００４５】
試験例２及び３から明らかなように、呉茱萸は抗アレルギー作用、抗掻痒作用があることから、呉茱萸と非ステロイド系抗炎症剤を配合した外用剤は、外用剤の副作用としてしばしば見られる発赤、かゆみなどの皮膚症状がおこらないことが明らかである。
【００４６】
【発明の効果】
本発明の外用消炎鎮痛剤は、消炎、鎮痛効果に優れたものであり、かつ皮膚刺激性がなく皮膚外用剤として好適に使用することができ、関節炎、リウマチ、捻挫、腰痛、筋肉痛などの炎症性疾患を改善することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C07D 209/28 (2006.01) C07D 209/28

(74)代理人 100101317
弁理士 的場 ひろみ
(74)代理人 100121153
弁理士 守屋 嘉高
(74)代理人 100134935
弁理士 大野 詩木
(74)代理人 100130683
弁理士 松田 政広
(74)代理人 100140497
弁理士 野中 信宏
(73)特許権者 598001054
久保 道徳
大阪府堺市晴美台２丁２１番８号
(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 100101317
弁理士 的場 ひろみ
(74)代理人 100106909
弁理士 棚井 澄雄
(72)発明者 久保 道▲徳▼
大阪府堺市晴美台２丁２１番８号
(72)発明者 松田 秀秋
大阪府羽曳野市はびきの４丁目１４番２３号

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 特開平０６－３１２９３２（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－１０５６２８（ＪＰ，Ａ）
特開平０９－２８６７８９（ＪＰ，Ａ）
特開昭６２－１４８４２６（ＪＰ，Ａ）
呉建新 他，呉しゅゆ由来成分の抗炎症作用について，日本生薬学会年会講演要旨集，１９９６年，Vol.43rd，Page.155

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 36/75
A61K 31/255
A61K 31/405