(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4990530号
(P4990530)
(45)発行日　平成24年8月1日(2012.8.1)　(24)登録日　平成24年5月11日(2012.5.11)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 47/08 (2006.01)　A61K 47/08
A61K 31/192 (2006.01)　A61K 31/192

請求項の数 3　(全 21 頁)

(21)出願番号　特願2005-513673 (P2005-513673)
(86)(22)出願日　平成16年9月3日(2004.9.3)
(86)国際出願番号　PCT/JP2004/012819
(87)国際公開番号　WO2005/023307
(87)国際公開日　平成17年3月17日(2005.3.17)
審査請求日　平成19年8月28日(2007.8.28)
(31)優先権主張番号　特願2003-311904 (P2003-311904)
(32)優先日　平成15年9月3日(2003.9.3)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　000160522
久光製薬株式会社
佐賀県鳥栖市田代大官町４０８番地
(74)代理人　100102842
弁理士　葛和　清司
(72)発明者　吉武　和久
茨城県つくば市観音台１丁目２５番１１号
久光製薬株式会社　筑波研究所内
(72)発明者　新　　健治
茨城県つくば市観音台１丁目２５番１１号
久光製薬株式会社　筑波研究所内
(72)発明者　桑原　哲治
茨城県つくば市観音台１丁目２５番１１号
久光製薬株式会社　筑波研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
光感受性の非ステロイド系消炎鎮痛剤と、該消炎鎮痛剤の光毒性および光アレルギーの両方を抑制するＵＶＡ遮断剤とを含有する外用経皮製剤であって、前記非ステロイド系消炎鎮痛剤が、ケトプロフェンであり、前記ＵＶＡ遮断剤が、４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタンである、前記外用経皮製剤。
【請求項２】
４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタンの含有量が製剤全体を基準として０．０１～２０重量％である、請求項１に記載の外用経皮製剤。
【請求項３】
フィチン酸を含有しないことを特徴とする、請求項１または２に記載の外用経皮製剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤に関する。
【背景技術】
【０００２】
ケトプロフェン等の非ステロイド系消炎鎮痛剤は、優れた抗炎症作用および鎮痛作用を有するため、湿布剤やプラスター剤等の貼付剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、リニメント剤等の各種形態の外用経皮製剤に薬効成分として含有されている。しかし、非ステロイ

ド系消炎鎮痛剤の外用経皮製剤には光感受性のものがあり、副作用として極稀に光線過敏症を発現することが報告されている。

【０００３】

光線過敏症を抑制する試みとして、これまで、ケトプロフェン含有外用製剤に紫外線吸収剤を配合し、ケトプロフェンの光分解を防止することで、光分解物の生成を抑制しようとした例（特許文献１参照）や、非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する貼付剤の支持体に紫外線遮蔽加工を施した例（特許文献２参照）、また、抗炎症皮膚外用剤に酸化チタンを配合した例（特許文献３参照）が報告されているが、いずれも光線過敏症の発現防止に十分なものとはいえず、より一層の製剤的改善が望まれている。

【特許文献１】特開昭６０－１５５１１１号公報

【特許文献２】国際公開第０１／６８０６１号パンフレット

【特許文献３】特開平９－１６９６５８号公報

【特許文献４】特開昭５３－９９３１６号公報

【特許文献５】特開昭５６－２２７１１号公報

【特許文献６】特開２０００－１３６１２２号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

本発明は、光感受性の非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤において、光線過敏症をより確実に防止することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【０００５】

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意検討を行う中で、薬剤性の光線過敏症には、薬剤が日光照射を受けた際に発生した活性酸素が組織・細胞に傷害をもたらす、非免疫学的機序により生ずる光毒性と、日光への曝露によりハプテン化した薬剤が、免疫学的機序を介し組織・細胞に障害をもたらす光アレルギーとがあり、前者は、個体の素因とは無関係に、十分な紫外線照射を受ければ誰にでも発症する可能性があるのに対し、後者は、ハプテン化した薬剤にアレルギー性に感作された一部の個体のみに発症し、症状は薬剤の用量や日光照射量とは無関係に発現するものであるから、光線過敏症を確実に防止するにはこの両方の機序を抑制する必要があることに着目した。

かかる着眼点を基にさらに研究を進めた結果、紫外線のうち、とくに長波長紫外線（ＵＶＡ：波長３２０～４００ｎｍ）を遮断するＵＶＡ遮断剤を製剤に配合することにより、薬剤性の光線過敏症の原因と考えられる光毒性と光アレルギーの両方を抑制することが可能であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【０００６】

すなわち、本発明は、光感受性の非ステロイド系消炎鎮痛剤と、該消炎鎮痛剤の光毒性および光アレルギーの両方を抑制するＵＶＡ遮断剤とを含有する、外用経皮製剤に関する。

また本発明は、非ステロイド系消炎鎮痛剤が、ケトプロフェン、チアプロフェン酸、スプロフェン、トルメチン、カルプロフェン、ベノキサプロフェン、ピロキシカム、ベンジダミン、ナプロキセン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ジフルニサール、アザプロパゾン、およびそれらの薬学的に許容し得る塩からなる群から選択される、前記外用経皮製剤に関する。

【０００７】

本発明はさらに、ＵＶＡ遮断剤が無機系ＵＶＡ遮断剤および／または有機系ＵＶＡ遮断剤である、前記外用経皮製剤に関する。

本発明はまた、無機系ＵＶＡ遮断剤が酸化亜鉛である、前記外用経皮製剤に関する。

さらに本発明は、有機系ＵＶＡ遮断剤が、ジベンゾイルメタン誘導体、ベンゾフェノン誘導体、ケイ皮酸誘導体、カンファー誘導体、ベンゾトリアゾール誘導体、アミノ酸系化合物、ベンゾイルピナコロン誘導体からなる群から選択される、前記外用経皮製剤に関す

る。
【０００８】
本発明は、さらにまた、有機系ＵＶＡ遮断剤が、４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタン、２－（４－ジエチルアミノ－２－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸ｎ－ヘキシルエステル、４－ヒドロキシ－３－メトキシケイ皮酸、４－ヒドロキシ－３－メトキシケイ皮酸の分枝鎖状アルキルエステル、テレフタリリデン－３，３’－ジカンファー－１０，１０’－ジスルホン酸、２－（２Ｈ－ベンゾトリアゾール－２－イル）－４－メチル－６－［２－メチル－３－［１，３，３，３－テトラメチル－１－［（トリメチルシリル）オキシ］ジシロキサニール］プロピル］フェノール、ジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸２－ヘキシルエステル、１－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジメチル－１，３－ペンタンジオンからなる群から選択される、前記外用経皮製剤にも関する。
【発明の効果】
【０００９】
本発明の外用経皮製剤においては、光感受性の非ステロイド系消炎鎮痛剤による光線過敏症の発現が顕著に抑制される。すなわち、本発明では、ＵＶＡを吸収あるいは散乱等により遮断するＵＶＡ遮断剤により、光線過敏症の原因とされる、光感受性薬剤からの活性酸素や生体蛋白と反応し悪影響をもたらすフリーラジカルの発生、並びに該薬剤のハプテン化が効果的に抑制される。
【００１０】
これまで、紫外線吸収剤を配合した外用剤は知られていたが（特許文献１、３～６参照）、そのいずれにおいても、光毒性および光アレルギーの両方を抑制したという報告はなく、かかる効果を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤の外用経皮製剤は、本発明において初めて実現されたものである。
【００１１】
ＵＶＡ遮断剤と非ステロイド系消炎鎮痛剤とを含有する本発明の外用経皮製剤は、光毒性あるいは光アレルギーに起因する接触皮膚炎・光線過敏症等の皮膚疾患の発現を十分に防止しつつ消炎鎮痛効果を奏することができるものであり、安全性が極めて高い医薬品としての応用が期待されるものである。
【発明を実施するための最良の形態】
【００１２】
以下、本発明の外用経皮製剤の好適な実施について詳細に説明する。
本発明の外用経皮製剤は、光感受性の非ステロイド系消炎鎮痛剤と、ＵＶＡ遮断剤とを含有することを特徴とするものである。
【００１３】
本発明の外用経皮製剤に用いられるＵＶＡ遮断剤は、無機系ＵＶＡ遮断剤、または、ジベンゾイルメタン誘導体、ベンゾフェノン誘導体、ケイ皮酸誘導体、カンファー誘導体、ベンゾトリアゾール誘導体、アミノ酸系化合物、ベンゾイルピナコロン誘導体等の有機系ＵＶＡ遮断剤であってもよい。本発明の外用経皮製剤において、無機系ＵＶＡ遮断剤としては、酸化亜鉛、ジベンゾイルメタン誘導体としては、４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタン、ベンゾフェノン誘導体としては、２－（４－ジエチルアミノ－２－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸ｎ－ヘキシルエステル、ケイ皮酸誘導体およびそのエステルとしては、４－ヒドロキシ－３－メトキシケイ皮酸、４－ヒドロキシ－３－メトキシケイ皮酸イソステアリル等の４－ヒドロキシ－３－メトキシケイ皮酸の分枝鎖状アルキルエステル、カンファー誘導体としては、テレフタリリデン－３，３’－ジカンファー－１０，１０’－ジスルホン酸、ベンゾトリアゾール誘導体としては、２－(２Ｈ－ベンゾトリアゾール－２－イル)－４－メチル－６－［２－メチル－３－［１，３，３，３－テトラメチル－１－［（トリメチルシリル）オキシ］ジシロキサニール］プロピル］フェノール、アミノ酸系化合物としては、ジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸２－エチルヘキシルエステル、ベンゾイルピナコロン誘導体としては、１－

（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジメチル－１，３－ペンタンジオンが、それぞれ好ましい。

本発明の外用経皮製剤において、特に好ましいＵＶＡ遮断剤は４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタンである。

【００１４】

本発明の外用経皮製剤における上記ＵＶＡ遮断剤の配合量は特に制限されないが、製剤全量を基準として０．０１～２０重量％であることが好ましい。ＵＶＡ遮断剤の配合量が前記下限未満では光毒性および光アレルギーの低減効果が十分に発揮されなくなる傾向にあり、他方、前記上限を超えると皮膚炎や過敏症を引き起こす恐れがある。

【００１５】

本発明は、前述の通り、薬効成分として非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤において、光毒性および光アレルギーによる光線過敏症をより確実に防止するものである。このような非ステロイド系消炎鎮痛剤としては、光線過敏症を発現する可能性があるものであれば特に制限されず、例えば、ケトプロフェン、チアプロフェン酸、スプロフェン、トルメチン、カルプロフェン、ベノキサプロフェン、ピロキシカム、ベンジダミン、ナプロキセン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ジフルニサール、アザプロパゾンおよび／またはそれらの薬学的に許容できる塩が挙げられ、中でも構造中にベンゾフェノン類似骨格を有するケトプロフェン、チアプロフェン酸、スプロフェン、トルメチンが好ましく、ベンゾフェノン骨格を有するケトプロフェンが特に好ましい。このような非ステロイド系消炎鎮痛剤は、１種を単独で用いてもよく、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

【００１６】

本発明の外用経皮製剤における上記非ステロイド系消炎鎮痛剤の配合量は特に制限されないが、製剤全量を基準として０．１～１０重量％であることが好ましい。非ステロイド系消炎鎮痛剤の配合量が前記下限未満では消炎鎮痛効果が十分に発揮されなくなる傾向にある。

本発明において、「抑制する」とは、本発明のＵＶＡ遮断剤を含有することにより、光溶血試験（実施例１参照）、耳介光照射試験（実施例２参照）等で評価された光毒性に関する数値、および、局所リンパ節試験（実施例３参照）、皮膚光感作性試験（実施例４参照）等で評価された光アレルギーに関する数値が、上記ＵＶＡ遮断剤を含有しない場合に比べそれぞれ減少していることを意味する。減少の程度（抑制率）は、好ましくは３０％以上、より好ましくは４０％以上、さらに好ましくは５０％以上、最も好ましくは６０％以上である。

【００１７】

本発明の外用経皮製剤においては、上述の必須成分（前記本発明にかかる非ステロイド系消炎鎮痛剤、ＵＶＡ遮断剤）に加えて、その製剤の剤型に応じて各製剤の基剤が含有されることが好ましい。本発明の外用経皮製剤の剤型としては、湿布剤またはプラスター剤といった貼付剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、リニメント剤等が挙げられる。以下に本発明の外用経皮製剤の各剤型に応じた基剤並びに処方例について説明する。

【００１８】

先ず、湿布剤について説明する。本発明の湿布剤に用いられる湿布基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このような湿布基剤に含有される成分としては、例えば、増粘剤（ポリアクリル酸ソーダ、ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルメタアクリレート等の合成水溶性高分子、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン等の天然物、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール等）、充填剤（カオリン、タルク、ベンナイト、エポキシ樹脂類、有機酸（クエン酸、酒石酸、マレイン酸、無水マレイン酸、コハク酸等）、カルシウム、マグネシウム、アルミニウ

ム等）、水、溶解補助剤（炭酸プロピレン、クロタミトン、ジイソプロピルアジペート等）、かぶれ防止剤（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、グリチルリチン酸、デキサメタゾン、ベタメタゾン、フルオシノロンアセトニド等）、その他の添加剤（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、ｌ－メントール、カンフル、ノニル酸ワニリルアミド、トウガラシエキス、ハッカ油、エイゾン（登録商標）等）等が挙げられ、これらの中から選択される諸成分を混合してなる湿布基剤に前述の必須成分を配合することにより、本発明の湿布剤を得ることができる。

【００１９】

次に、湿布剤の好適な一製造例（処方例）を示す。すなわち、先ず、前記非ステロイド系消炎鎮痛剤０．１～１０重量部、前記ＵＶＡ遮断剤０．０１～２０重量部を溶解補助剤０．５～８重量部に混合溶解し、均一な混合物Ａを得る。一方、増粘剤５～２０重量部（好ましくは１０～１５重量部）を湿潤剤５～４０重量部および水１０～８０重量部に混合分散溶解し、さらに充填剤２０重量部以下を加えて均一な練合物Ｂを得る。次いで、混合物Ａを練合物Ｂに加えて混合し、均一な練合物を得る。得られた練合物を通常の方法で支持体上に展延塗布した後、その上に剥離被覆物を貼付することにより本発明の湿布剤が得られる。なお、支持体としては、伸縮性または非伸縮性の支持体を用いることができる。かかる支持体としては、具体的には、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート、またはこれらの複合素材からなるもの等が挙げられる。また、剥離被覆物としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、シリコン加工紙からなるもの等が挙げられる。

【００２０】

次に、プラスター剤について説明する。本発明のプラスター剤に用いられるプラスター基剤は特に限定されず、通常使用されているものの中より選択される。このようなプラスター基剤に含有される成分としては、例えば、高分子基剤（メタアクリル酸エステル類、アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル等のビニルモノマーとの共重合物であるアクリル系組成物、シリコン樹脂、ポリイソプレンゴム、天然ゴム、アクリルゴム、スチレン－ブタジエン－スチレンブロック共重合体、スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体等）、油脂または高級脂肪酸（アーモンド油、オリーブ油、つばき油、パーシック油、ラッカセイ油、オレイン油、流動パラフィン、ポリブテン等）、粘着付与剤（ロジン、ロジン変性マレイン酸、水添ロジンエステル等）、脂肪酸金属塩（ウンデシレン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸ナトリウム、ラウリン酸亜鉛等）、かぶれ防止剤、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、１－メントール、カンフル、ノニル酸ワニリルアミド、トウガラシエキス、ハッカ油、エイゾン（登録商標）等）等が挙げられ、これらの中から選択される諸成分を混合してなるプラスター基剤に前述の必須成分を配合することにより、本発明のプラスター剤を得ることができる。

【００２１】

次に、プラスター剤の好適な一製造例（処方例）を示す。すなわち、先ず、ホットメルト法で製造する場合は、先ず、ニーダー、ミキサー等の混合機を用い１２０～１６０℃で前記高分子基剤５～４０重量部、前記油脂または高級脂肪酸２０～７０重量部、前記粘着付与剤１０～４０重量部および前記脂肪酸金属塩０．１～１０重量部を加熱混合し、次いで前記非ステロイド系消炎鎮痛剤０．１～１０重量部、前記ＵＶＡ遮断剤０．０１～２０重量部を添加混合する。得られた混合物を、直接支持体上に展延するか、あるいは離型処理の施された紙、フィルム等の上に、一旦展延した後に所望の支持体を覆った状態として圧着転写させてもよい。他方、溶剤法で製造する場合は、防爆対応のミキサー等の混合機を用いて前記成分をトルエン、ヘキサン、塩化メチレン等の溶媒中で溶解し、得られた溶液を離型処理の施された紙、フィルム等の上に展延し、乾燥機で溶媒を留去させた後、所

望の支持体を覆った状態として圧着転写させる。支持体上の展延塗布上に剥離被覆物を貼付することにより本発明のプラスター剤が得られる。かかる支持体としては、具体的には、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート、またはこれらの複合素材からなるもの等が挙げられる。また、剥離被覆物としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、シリコン加工紙からなるもの等が挙げられる。

【００２２】

次に、軟膏剤について説明する。本発明の軟膏剤に用いられる軟膏基剤は特に限定されず、通常使用されているものの中より選択される。このような軟膏基剤に含有される成分としては、例えば、高級脂肪酸またはそれらのエステル類（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等）、ロウ類（鯨ロウ、ミツロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（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等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、グリコールメチルポリシロキサン、シリコングリコールポリマー等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、水、吸収促進剤（炭酸プロピレン、ジイソプロピルアジペート、クロタミトン、エイゾン（登録商標）等）、保湿剤（グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール等）、かぶれ防止剤、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、ｌ－メントール、カンフル、ハッカ油等）等が挙げられ、これらの中から選択される諸成分を混合してなる軟膏基剤に前述の必須成分を配合することにより、本発明の軟膏剤を得ることができる。

【００２３】

次に、軟膏剤の好適な一製造例（処方例）を示す。すなわち、先ず、高級脂肪酸エステル５～１５重量部、界面活性剤１～１０重量部に前記非ステロイド系消炎鎮痛剤０．１～１０重量部、前記ＵＶＡ遮断剤０．０１～２０重量部を室温または加熱下に混合し、ロウ類４～１０重量部、炭化水素５０～９０重量部を加えて加熱し、５０～１００℃に保つ。全成分が透明溶解液となった後、ホモミキサーで均一に混和する。その後、得られた混和物を攪拌しながら室温まで下げることにより本発明の軟膏剤が得られる。

【００２４】

次に、ゲル剤について説明する。本発明のゲル剤に用いられるゲル基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このようなゲル基剤に含有される成分としては、例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロパノール等）、水、ゲル化剤（カルボキシビニル重合体、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、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、アルギン酸プロピレングリコールエステル等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム等）、界面活性剤（セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、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ラウリルエーテル等）、吸収促進剤（炭酸プロピレン、ジエチルセパケート、ジイソプロピルアジペート、クロタミトン、エイゾン（登録商標）、プロピレングリコール等）、溶解剤（エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、バチルアルコール、ベヘニルアルコール、オレイルアルコール、ヘキサデシルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸セチル、ミリスチン酸ミリスチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、オレイン酸オレイル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル、中鎖脂肪酸トリグリセライド、プロピレング

リコール脂肪酸エステル等の脂肪酸エステル、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、トリアセチン、ベンジルアルコール、ラノリンアルコール、１－メンチルグリセリルエーテル等）、グリコール類（グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビトール、１，３－ブチレングリコール、ジプロピレングリコール等）、かぶれ防止剤、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、１－メントール、カンフル、ハッカ油等）等が挙げられ、これらの中から選択される諸成分を混合してなるゲル基剤に前述の必須成分を配合することにより、本発明のゲル剤を得ることができる。

【００２５】

次に、ゲル剤の好適な一製造法（処方例）を示す。すなわち、先ず、水５５重量部以下にゲル化剤０．５～５重量部を加えて膨潤させて膨潤物Ａを得る。一方、前記非ステロイド系消炎鎮痛剤０．１～１０重量部、前記ＵＶＡ遮断剤０．０１～２０重量部を溶解剤０．１～１０重量部に溶解もしくは懸濁し、さらにこれをグリコール類４０重量部以下と低級アルコール６０重量部以下との混合物に溶解して溶解物Ｂを得る。次いで、溶解物Ｂを膨潤物Ａに加えた後に、中和剤を添加してｐＨ値が４～７になるように調整することにより、本発明のゲル剤が得られる。

【００２６】

次に、クリーム剤について説明する。本発明のクリーム剤に用いられるクリーム基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このようなクリーム基剤に含有される成分としては、例えば、高級脂肪酸エステル類（アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等）、低級アルコール（エタノール、イソプロパノール等）、炭水化物（流動パラフィン、スクワラン等）、多価アルコール（プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール等）、高級アルコール（２－ヘキシルデカノール、セタノール、２－オクチルドデカノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等）、防腐剤（パラオキシ安息香酸エステル等）、吸収促進剤（炭酸プロピレン、ジエチルセパケート、ジイソプロピルアジペート、クロタミトン、エイゾン（登録商標）、プロピレングリコール等）、かぶれ防止剤、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、１－メントール、カンフル、ハッカ油等）等が挙げられ、これらの中から選択される諸成分を混合してなるクリーム基剤に前述の必須成分を配合することにより、本発明のクリーム剤を得ることができる。また、クリーム剤とゲル剤の中間の性質を有するゲル状クリーム剤とするためには、上記のクリーム剤にゲル化剤（カルボキシビニル重合体、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、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、アルギン酸プロピレングリコールエステル等）、および中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム等）を加え、ｐＨを４～８（好ましくは５～６．５）に調整することにより、本発明のゲル状クリーム剤を得ることができる。

【００２７】

次に、ゲル状クリーム剤の好適な一製造例（処方例）を示す。すなわち、先ず、前記非ステロイド系消炎鎮痛剤０．１～１０重量部、前記ＵＶＡ遮断剤０．０１～２０重量部を高級脂肪酸エステル２５重量部以下と低級アルコール４０重量部以下の混合物に溶解し、さらに防腐剤０．５重量部以下、乳化剤５重量部以下を加えて混合物Ａを得る。一方、水に濃度が０．５～５重量部となるようにゲル化剤を加えて膨潤させて膨潤物Ｂを得る。次いで、膨潤物Ｂを混合物Ａに加えてホモミキサーで均一に乳化させた後、得られた乳化物に中和剤を添加してｐＨ値が４～８になるように調整することにより、本発明のゲル状クリーム剤が得られる。

【００２８】

次に、リニメント剤について説明する。本発明のリニメント剤に用いられるリニメント基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このようなリニメ

ント基剤に含有される成分としては、例えば、アルコール類（エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の１価のアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等の多価アルコール等）１０～７０重量部、脂肪酸エステル（アジピン酸、セバシン酸、ミリスチン酸の各種エステル等）６０重量部以下、界面活性剤（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硬化ヒマシ油等）１０重量部以下を混合してなるものが挙げられ、このようなリニメント基剤に前記非ステロイド系消炎鎮痛剤０．１～１０重量部、前記ＵＶＡ遮断剤０．０１～２０重量部を配合することにより、本発明のリニメント剤を得ることができる。なお、本発明のリニメント剤においては、必要に応じてｐＨ調整のための中和剤あるいはメチルセルロース等の粘性付与剤、かぶれ防止剤、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、１－メントール、カンフル、ハッカ油、トウガラシエキス、ノニル酸ワニリルアミド、クロタミトン、エイゾン（登録商標）、炭酸プロピレン、ジイソプロピルアジペート等）等を配合してもよい。

【００２９】

上記処方例および製造法は単なる一例であり、当然公知のリニメントの製造法で本願発明のリニメント剤は得ることができるものである。又、配合組成においても、公知のリニメント剤の薬効成分をケトプロフェン等に置換し、ＵＶＡ遮断剤を配合することにより、簡単に本願発明のリニメント剤を得ることができる。

【００３０】

以上、本発明の外用経皮製剤の各剤型に応じた基剤並びに処方例の好適な実施形態について説明したが、剤型並びに処方例はこれらのものに限定されず、各成分の配合順序も特に限定されるものではない。例えば、従来公知の点眼剤の処方、あるいは従来公知のエアゾール剤の処方において、薬効成分を前記非ステロイド系消炎鎮痛剤０．１～１０重量部に置換し、さらに前記ＵＶＡ遮断剤０．０１～２０重量部を配合することにより、本発明の点眼剤あるいはエアゾール剤を得ることができる。

【００３１】

また、本発明の外用経皮製剤においては、上記処方に加えてさらに抗酸化剤が配合されてもよい。このような抗酸化剤としては、ｔｅｒｔ－ブチルヒドロキシアニソール、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルヒドロキシトルエン、チモール、没食子酸プロピル等のフェノール誘導体、トコフェロールおよびそのエステル誘導体、アスコルビン酸およびそのエステル誘導体等が好ましい。このような抗酸化剤は、１種を単独で用いてもよく、２種以上を組み合わせて用いてもよい。その配合量は特に制限されないが、製剤全量を基準として０～１０重量％であることが好ましく、０～５重量％であることがより好ましい。

【実施例】

【００３２】

以下、実施例に基づいて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。また以下の実施例において、特に断らない限り「％」は「重量％」を意味する。

【００３３】

実施例１（ｉｎ ｖｉｔｒｏによる光毒性試験）

以下の実験を、“Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ ｂａｓｉｃ ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｔｅｓｔｓ ｏｆ ｍｅｄｉｃａｌ ｍａｔｅｒｉａｌｓ ａｎｄ ｄｅｖｉｃｅ”，ｐａｒｔ ＶＩＩ“Ｈｅｍｏｌｙｓｉｓ Ｔｅｓｔ”に準拠して行った。すなわち、各試験物質｛４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタン（ＢＭ－ＤＢＭ）、テレフタリリデン－３，３’－ジカンファー－１０，１０’－ジスルホン酸（ＴＰ－ＤＣＳ）、２－（４－ジエチルアミノ－２－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸ｎ－ヘキシルエステル（ＤＨＢ－ＢＨ）｝およびケトプロフェン（ＫＰ）は、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）を用いて溶解した後、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で試験濃度の２倍濃度に希釈調製した。これを２４穴マルチウェルプレートに各１ｍＬ分取した後、５ｍＬあたり４０μＬのヘパリン加ウサギ静脈血（全血）を添加したＰＢＳ１ｍＬずつを加え反

応液とした。なお、ＫＰの最終濃度は５０μｇ／ｍＬとした。またコントロールとして、試験物質溶液の代わりにＤＭＦのみ加えたウェルを用意した。反応液を入れたプレートは蓋を外し、３７℃で紫外線照射装置（ＵＶＰ　Ｌａｍｐ　Ｆｉｘｔｕｒｅ，ＵＶＰ）を用いてＵＶＡを７．５Ｊ／ｃｍ^{2}照射した。紫外線照射の際、光源と反応液の間には厚さ３ｍｍのガラス板を置き、波長３２０ｎｍ以下の紫外線をカットした。保温時間は、照射時間を含め６０分間とした。反応終了後遠心し、得られた上清１００μＬを９６穴アッセイプレートに取り５４０ｎｍの吸光度（Ａｂｓ$_{540}$）で測定して溶血の指標とした。各試験物質のＫＰによる光溶血反応に及ぼす影響はＡｂｓ$_{540}$を用いて評価し、コントロール群に対する溶血阻害率（％）より５０％阻害投与量（ＩＤ$_{50}$値）を算出した。得られた結果を表１に示す。

【００３４】

【表１】

試験物質	ＩＤ$_{50}$値（μｇ／ｍＬ）
ＢＭ－ＤＢＭ	２．７
ＴＰ－ＤＣＳ	５．４
ＤＨＢ－ＢＨ	２．１

【００３５】

表１に示した結果から明らかな通り、薬効成分としてケトプロフェンを含有する外用経皮製剤においてＵＶＡ遮断剤を配合すると、光毒性が顕著に低減されることが確認された。

【００３６】

実施例２（in vivoによる光毒性試験）

以下の実験を、Gerberickらの方法（Food Chem. Toxicol., 27, 813-819 (1989)）を参考にし、一部改良して行った。すなわち、試験動物としてBalb/ｃマウス（雌性、９～１１週齢）を用い、エタノールにて溶解調製した各試験物質｛４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタン（ＢＭ－ＤＢＭ）、ジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸２－エチルヘキシルエステル（ＤＢ－ＤＩＨ）、テレフタリリデン－３，３’－ジカンファー－１０，１０’－ジスルホン酸（ＴＰ－ＤＣＳ）、２－（４－ジエチルアミノ－２－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸ｎ－ヘキシルエステル（ＤＨＢ－ＢＨ）｝並びに２％ケトプロフェン（ＫＰ）を耳介に塗布した後に、ＵＶＡを４０Ｊ／ｃｍ^{2}照射した。ＵＶＡ照射２４時間後の耳厚を測定し、試験開始前の耳厚からの増加分を算出した。各試験物質のＫＰによる光毒性抑制効果は、ＫＰによる耳厚増加分をどの程度抑制できたかという指標、すなわちＫＰ群に対する耳浮腫抑制率（％）で評価した。得られた結果を表２および表３に示す。

【００３７】

【表２】

試験物質（濃度：0.5%）	耳浮腫抑制率（%）
ＢＭ－ＤＢＭ	９８
ＤＢ－ＤＩＨ	３４
ＴＰ－ＤＣＳ	６５
ＤＨＢ－ＢＨ	８４

【００３８】
【表３】

試験物質（濃度：%）	耳浮腫抑制率（%）
BM－DBM (0.1)	４１
BM－DBM (0.3)	８１
BM－DBM (0.5)	９８

【００３９】
表２および表３に示した結果から明らかな通り、薬効成分としてケトプロフェンを含有する外用経皮製剤においてＵＶＡ遮断剤を配合すると、光毒性が顕著に低減されることが確認された。
【００４０】
実施例３（ｉｎ　ｖｉｖｏによる光アレルギー試験１）
Ｔｈｅ　Ｉｎｔｅｒａｇｅｎｃｙ　Ｃｏｏｒｄｉｎａｔｉｎｇ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ　ｏｎ　ｔｈｅ　Ｖａｌｉｄａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅ　Ｍｅｔｈｏｄｓ（ＩＣＣＶＡＭ）で提案されたＭｕｒｉｎｅ　Ｌｏｃａｌ　Ｌｙｍｐｈ　Ｎｏｄｅ　Ａｓｓａｙ（ＬＬＮＡ）を参考に改良し、ＫＰ光アレルギーを検出試験として行った。すなわち、試験動物としてＢａｌｂ／ｃマウス（雌性、８～１２週齢）を用い、アセトン－オリーブ油（４：１、ｖ／ｖ）にて溶解調製した試験物質｛４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタン（ＢＭ－ＤＢＭ）｝並びに２％ケトプロフェン（ＫＰ）を耳翼背部に塗布した後に、ＵＶＡを２０Ｊ／ｃｍ^{2}照射した。この感作誘導処置を３日間連続して施した。感作開始５日後に、マウス１例当たり２０μＣｉの^{3}Ｈ－メチルチミジン（^{3}Ｈ－ＴｄＲ）／ＰＢＳ溶液を尾静注し、５時間後に耳介リンパ節を摘出した。摘出したリンパ節をセルストレイナーで単一リンパ細胞懸濁液とした後、ＰＢＳで２回洗浄後、５％トリクロロ酢酸（ＴＣＡ）溶液に４℃で一夜静置し、ＤＮＡを沈殿させた。沈殿物を１ｍＬの５％ＴＣＡ溶液に懸濁後、液体シンチレーションカウンターにて放射活性を測定した。試験物質のＫＰによる光アレルギー抑制効果は、ＫＰによる^{3}Ｈ－ＴｄＲ取込増加分をどの程度抑制できたかという指標、すなわちＫＰ群に対する^{3}Ｈ－ＴｄＲ取込抑制率（％）で評価した。得られた結果を表４に示す。
【００４１】

【表４】

ＢＭ－ＤＢＭ濃度（％）	^{3}H-ＴｄＲ取込抑制率（％）
０．０６	３０
０．１３	５１
０．２５	２４
０．５０	９４
１．００	９９

【００４２】

表４に示した結果から明らかな通り、薬効成分としてケトプロフェンを含有する外用経皮製剤において、ＵＶＡ遮断剤を配合することにより、光アレルギーが顕著に低減されることが確認された。

【００４３】

実施例４（ｉｎ　ｖｉｖｏによる光アレルギー試験２）

モルモットを用いた皮膚光アレルギー試験を、佐藤らによるＡｄｊｕｖａｎｔ　ａｎｄ　Ｓｔｒｉｐ法（西日本皮膚科，４２，８３１－８３７（１９８０））を参考に一部改良して行った。すなわち、ハートレー系白色雌モルモット（一群８匹）の頚背部を除毛し、アジュバントを２×２ｃｍの４隅に投与、エタノールに溶解した２％のケトプロフェン（ＫＰ）あるいは２％ＫＰ＋２％試験物質｛４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタン（ＢＭ－ＤＢＭ）｝溶液を２×２ｃｍ部分に開放塗布し、１時間後にＵＶＡ（１０Ｊ／ｃｍ^{2}）を照射した。この感作誘導処置を、５日間連続して施した。感作開始３週間後に腰背部を除毛し、２×２ｃｍの領域に感作時と同溶液を開放塗布し、１時間後にＵＶＡ（１０Ｊ／ｃｍ^{2}）を照射し光惹起を行った。照射２４、４８時間後の皮膚反応を、上記佐藤らの基準に従い評価した。ＢＭ－ＤＢＭのＫＰによる光アレルギー抑制効果は、ＫＰ群に対する紅斑および浮腫の抑制率（％）で評価した。得られた結果を表５に示す。

【００４４】

【表５】

試験物質	紅斑・浮腫の抑制率（％）	
	２４時間後	４８時間後
ＢＭ－ＤＢＭ	６９	７４

【００４５】

表５に示した結果から明らかな通り、薬効成分としてケトプロフェンを含有する外用経皮製剤において、ＵＶＡ遮断剤を配合することにより、光アレルギーが顕著に低減されることが確認された。

【００４６】

次に本発明の外用経皮製剤の処方例を示すが、本発明は下記の処方に限定されるものではない。

処方例１（プラスター剤）

スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体（ＳＩＳ５２００Ｐ：ジェイエスアール製）１６重量部、ポリイソブチレン１０重量部（Ｌ－１００：エクソンモービル製）、石油樹脂（アルコンＰ－７０：荒川化学工業製）１９重量部、流動パラフィン（クリストールＪ－３５２：エッソ石油製）４５重量部および合成ケイ酸アルミニウム１．９９重

量部を、窒素ガス雰囲気下で加熱撹拌して溶解物を得た（工程Ａ）。撹拌時の温度は１１０～２００℃であり、撹拌時間は３０～１２０分間である。次に、クロタミトン３重量部、４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタン０．０１重量部、ケトプロフェン２重量部および１－メントール３重量部を、上記溶解物の撹拌時温度が１１０～２００℃の範囲内で添加し、５～３０分間混合して均一な溶解物としてのプラスター剤用基剤を得た（工程Ｂ）。該基剤を重量が７０ｃｍ^{2}あたり１ｇとなるように、シリコン処理したポリエステルフィルムに展延した後、ポリエステル織布で覆い圧着転写させ、所望の大きさに裁断し、本発明のプラスター剤を得た。

【００４７】

処方例２～１０（プラスター剤）

表６に示す成分および配合量で処方例１と同様に調製し、本発明のプラスター剤を得た。

【表６】

	処方例2	処方例3	処方例4	処方例5	処方例6	処方例7	処方例8	処方例9	処方例10
ケトプロフェン*	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	
ジクロフェナク*									2.00
4－tert－ブチル－4'－メトキシジベンゾイルメタン*		5.00	20.00	3.00	3.00		3.00		5.00
2－(4－ジエチルアミノ－2－ヒドロキシベンゾイル)安息香酸n－ヘキシルエステル*	3.00					3.00			
酸化亜鉛*								5.00	
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体**	15.00	17.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	26.00
ポリイソブチレン**	9.00	9.00	8.00	10.00	10.00	8.00	8.00	7.00	9.00
石油樹脂**									20.00
流動パラフィン**	50.00	50.00	40.00	50.00	45.00	50.00	50.00	50.00	35.00
合成ケイ酸アルミニウム**						1.49			3.00
マレイン酸水添ロジンエステル**	14.00	11.00	10.00	13.00		15.00		10.00	
ステアリン酸ナトリウム**	2.00						4.00		
ステアリン酸亜鉛**		1.00			2.00				
ステアリン酸マグネシウム**			1.00					2.00	
ステアリン酸カルシウム**				1.99					
水添ロジングリセリンエステル**					13.00		10.00		
クロタミトン*				2.00	2.00			1.00	
l－メントール*	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	
セバシン酸ジエチル*	2.00								
プロピレングリコール*		2.00							
アジピン酸ジイソプロピル*			1.00			1.00			
没食子酸プロピル*				0.01		0.01	2.00	2.00	
ジ－tert－ブチルヒドロキシトルエン*					5.00	1.50	3.00	3.00	
ジプロピレングリコール*							1.50		1.00
全量(wt%)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

* 工程Bで添加

** 工程Aで混合

【００４８】

処方例１１（プラスター剤）

アクリル酸２－エチルヘキシルエステル５０重量部、アクリル酸メトキシエチルエステル２５重量部、酢酸ビニル１４．７重量部、アゾビスイソブチロニトリル０．３重量部、合成ケイ酸アルミニウム３重量部、および酢酸エチル１００重量部を反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて６５℃に昇温して重合を開始させ、１０時間反応を続け、さらに８０℃で２時間熟成して共重合体溶液を得た。得られた共重合体溶液に４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタン５重量部、ケトプロフェン２重量部を添加混合し、均一な混合溶液としてのプラスター剤用基剤を得た。得られた基剤を、重量が７０ｃｍ^{2}あたり１ｇとなるようにシリコン処理したポリエステルフィルムに展延し、酢酸エチルを熱風で輝散させた後、ポリエステル織布で覆い、圧着転写させ、所望の大きさに裁断し、本発明のプラスター剤を得た。

【００４９】

処方例１２（プラスター剤）

アクリル酸２－エチルヘキシルエステル４５重量部、アクリル酸メトキシエチルエステル２５重量部、ビニルピロリドン１２重量部、過酸化ベンゾイル１重量部、合成ケイ酸アルミニウム３重量部、４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタン５重量部、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルヒドロキシトルエン５重量部、および酢酸エチル１００重量部を反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて６５℃に昇温して重合を開始させ、１０時間反応を続け、さらに８０℃で２時間熟成して共重合体溶液を得た。得られた共重合体溶液にケトプロフェン４重量部を添加混合し、均一な混合溶液としてのプラスター剤用基剤とした。得られた基剤を、重量が７０ｃｍ^{2}あたり１ｇとなるようにシリコン処理したポリエステルフィルムに展延し、酢酸エチルを熱風で輝散させた後、ポリエステル織布で覆い、圧着転写させ、所望の大きさに裁断し、本発明のプラスター剤を得た。

【００５０】

処方例１３（湿布剤）

ケトプロフェン０．３重量部および４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタン１重量部を、クロタミトン０．５重量部に混合溶解し、均一な混合物Ａを得た。一方、ポリアクリル酸ソーダ６重量部、ポリアクリル酸３重量部、ゼラチン２重量部およびポリビニルアルコール１重量部を、グリセリン２０重量部、ソルビトール５重量部および水５９．６重量部に混合分散溶解し、さらに合成ケイ皮酸アルミニウム０．５重量部、アミノ酢酸ジヒドロキシアルミニウム０．１重量部、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム０．３重量部および酒石酸０．２重量部を加えて均一な練合物Ｂを得た。次いで、混合物Ａを練合物Ｂに加えて混合し、均一な練合物を得た。得られた練合物をポリエステル不織布上に展延塗布した後、その上にポリプロピレンフィルムを貼付することにより本発明の湿布剤を得た。

【００５１】

処方例１４～１６（湿布剤）

表７に示す成分および配合量で処方例１３と同様に調製し、本発明の湿布剤を得た。

【表７】

(wt%)

	処方例１４	処方例１５	処方例１６
ジクロフェナク	0.5	5.0	
イブプロフェン			10.0
4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン	3.0		
2-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-メチル-6-[2-メチル-3-[1,3,3,3-テトラメチル-1-[(トリメチルシリル)オキシ]ジシロキサニール]プロピル]フェノール		10.0	15.0
クロタミトン	3.0	5.0	8.0
l-メントール	0.5	0.5	0.5
ポリアクリル酸ソーダ	6.0	6.0	6.0
ポリアクリル酸	3.0	3.0	3.0
ゼラチン	2.0	2.0	2.0
ポリビニルアルコール	1.0	1.0	1.0
グリセリン	20.0	20.0	20.0
ソルビトール	5.0	5.0	5.0
合成ケイ酸アルミニウム	0.5	0.5	0.5
アミノ酢酸ジヒドロキシアルミニウム	0.1	0.1	0.1
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.3	0.3	0.3
酒石酸	0.2	0.2	0.2
水	54.9	41.4	28.4

【００５２】

処方例１７（軟膏剤）

セバシン酸ジエチル４．７重量部およびモノオレイン酸グリセリン４．４重量部に、ケトプロフェン２重量部および４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタン０．４重量部を室温または加熱下に混合し、ミツロウ６．８重量部、流動パラフィン８．１重量部および白色ワセリン７３．６重量部を加えて加熱し、５０～１００℃に保った。全成分が透明溶解液となった後、ホモミキサーで均一に混和した。その後、得られた混和物を攪拌しながら室温まで下げることにより本発明の軟膏剤を得た。

【００５３】

処方例１８～２２（軟膏剤）

表８に示す成分および配合量で処方例１７と同様に調製し、本発明の軟膏剤を得た。

【表８】

	処方例18	処方例19	処方例20	処方例21	処方例22
ケトプロフェン	2.0				
スプロフェン		3.0	3.0		
ピロキシカム				1.0	1.0
4-tert-ブチル-4'-メトキシベンジルメタン	2.1				
テレフタリリデン-3,3'-ジカンファー10,10'-ジスルホン酸		0.2	5.3		
2-(4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンジイル)安息香酸n-ヘキシルエステル				1.4	17.6
セバシン酸ジエチル	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
モノオレイン酸グリセリン	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
ミツロウ	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8
流動パラフィン	8.1	8.1	8.1	8.1	8.1
白色ワセリン	71.9	72.8	67.7	73.6	57.4
全量(wt%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

【００５４】

処方例２３（ゲル剤）

精製水３０．２重量部にカルボキシビニルポリマー１．８重量部を加えて膨潤させ、膨潤物Ａを得た。一方、チアプロフェン酸３重量部、４－ヒドロキシ－３－メトキシケイ皮酸イソステアリル２．５重量部およびジブチルヒドロキシトルエン０．５重量部を、プロピレングリコール１３．７重量部と無水エタノール４２．５重量部の混合物に溶解して溶解物Ｂを得た。次いで、溶解物Ｂを膨潤物Ａに加えた後に、トリエタノールアミン０．９重量部を添加してｐＨを調整し、本発明のゲル剤を得た。

【００５５】

処方例２４～３０（ゲル剤）

表９に示す成分および配合量で処方例２３と同様に調製し、本発明のゲル剤を得た。

【表９】

	処方例24	処方例25	処方例26	処方例27	処方例28	処方例29	処方例30
チアプロフェン酸	3.00						
トルメチン		1.00	1.00				
ナプロキセン				5.00	5.00		
ジフルニサール						2.00	2.00
4-ヒドロキシ-3-メトキシケイ皮酸イソステアリル	8.40						
4-ヒドロキシ-3-メトキシケイ皮酸		0.04	3.90				
ジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸2-ヘキシルエステル				4.20	12.20		
1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-1,3-ペンタンジオン						1.60	7.30
無水エタノール	42.50	42.50	42.50	42.50	42.50	42.50	42.50
プロピレングリコール	13.70	13.70	13.70	13.70	13.70	13.70	13.70
ジイソプロピルアジペート	4.90	4.90	4.90	4.90	4.90	4.90	4.90
ジプチルヒドロキシトルエン	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
カルボキシビニルポリマー	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
トリエタノールアミン	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90
精製水	24.30	34.66	30.80	26.50	18.50	32.10	26.40
全量(wt%)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

【００５６】

処方例３１～３８（クリーム剤）

表１０に示す成分を同表の配合量で混合することにより、本発明のクリーム剤を得た。

【表１０】

	処方例31	処方例32	処方例33	処方例34	処方例35	処方例36	処方例37	処方例38
カルプロフェン	3.00	3.00						
ベノキサプロフェン			1.00	1.00				
ベンジダミン					5.00	5.00		
アザプロパゾン							2.00	2.00
テレフタリリデン-3,3'-ジカンファー-10,10'-ジスルホン酸	2.50	8.40						
2-(4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸n-ヘキシルエステル			0.04	3.90				
4-ヒドロキシ-3-メトキシケイ皮酸イソステアリル					4.20	12.20		
酸化亜鉛							1.60	7.30
セバシン酸ジエチル	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
セタノール	9.60	9.60	9.60	9.60	9.60	9.60	9.60	9.60
流動パラフィン	6.80	6.80	6.80	6.80	6.80	6.80	6.80	6.80
白色ワセリン	12.40	12.40	12.40	12.40	12.40	12.40	12.40	12.40
ジプチルヒドロキシトルエン	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
ポリオキシエチレンステアリルエーテル	4.30	4.30	4.30	4.30	4.30	4.30	4.30	4.30
パラオキシ安息香酸ブチル	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
精製水	57.40	51.50	61.86	58.00	53.70	45.70	59.30	53.60
全量(wt%)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

【００５７】

処方例３９～４６（リニメント剤）

表１１に示す成分を同表の配合量で混合することにより、本発明のリニメント剤を得た

。

【表１１】

	処方例39	処方例40	処方例41	処方例42	処方例43	処方例44	処方例45	処方例46
ジクロフェナク	5.0	5.0						
ナプロキセン			2.0	2.0				
ケトプロフェン					3.0	3.0		
ジフルニサール							1.0	1.0
2-(4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸n-ヘキシルエステル	0.7	3.2						
4-tert-ブチル-4'-メトキシベンゾイルメタン			4.8	13.9				
ジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸2-ヘキシルエステル					2.7	9.4		
4-ヒドロキシ-3-メトキシケイ皮酸イソステアリル							1.7	7.3
無水エタノール	48.8	48.8	48.8	48.8	48.8	48.8	48.8	48.8
プロピレングリコール	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8
セバシン酸ジエチル	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
ジブチルヒドロキシトルエン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
精製水	32.2	29.7	31.1	22.0	32.2	25.5	35.2	29.6
全量(wt%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

【産業上の利用可能性】

【００５８】

以上説明した通り、本発明によれば、光線過敏症を発症する可能性のある薬効成分として非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤において、光毒性および光アレルギ

ーによる光線過敏症をより確実に防止しつつ消炎鎮痛効果を奏することが可能となり、安全性が極めて高い医薬品としての応用が期待される。

フロントページの続き

(72)発明者　池末　公一
茨城県つくば市観音台１丁目２５番１１号　久光製薬株式会社　筑波研究所内
(72)発明者　境　美智順
茨城県つくば市観音台１丁目２５番１１号　久光製薬株式会社　筑波研究所内
(72)発明者　橋本　好明
佐賀県鳥栖市田代大官町４０８番地　久光製薬株式会社内
(72)発明者　鶴田　清美
佐賀県鳥栖市田代大官町４０８番地　久光製薬株式会社内

審査官　淺野　美奈

(56)参考文献　特表２００２－５２１４１７（ＪＰ，Ａ）
特開２０００－１３６１２２（ＪＰ，Ａ）
特開平０９－２９１０１９（ＪＰ，Ａ）
特開平０９－１５１１０８（ＪＰ，Ａ）
特開平１１－３４３２２４（ＪＰ，Ａ）
特開平１１－２４６８４１（ＪＰ，Ａ）
特開昭６０－１５５１１１（ＪＰ，Ａ）
特開２００３－０２６５５９（ＪＰ，Ａ）
特開２００３－０５５１８１（ＪＰ，Ａ）
山崎文和ら，非ステロイド系消炎鎮痛剤の光毒性，光感作能及び持続性光線過敏に対する検討，日本皮膚科学会雑誌，２００３年　４月２０日，Vol.113，No.4，p.405-411
RADSCHUWEIT,A. et al，UV-induces formation of hydrogen peroxide based on the photochemistry of ketoprofen，Photochem Photobiol，２００１年，Vol.73，No.2，p.119-27
桜井　但，紫外線防御剤としての酸化亜鉛の機能と開発，FRAGRANCE JOURNAL，１９９９年，Vol.27，No.5，p.79-83
加納　潤子，新規ＵＶＡ吸収剤の開発と機能，FRAGRANCE JOURNAL，139-144，２００２年，Vol.30，No.6

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K　47/08
A61K　31/192
CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)