

明 細 書

発明の名称：外用医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、非ステロイド性抗炎症薬とモノテルペンを含み、冷涼感が向上している外用医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、フェルピナク等に代表される非ステロイド性抗炎症薬は、外用医薬組成物の有効成分として広く使用されている。また、メントール等のモノテルペンは、冷涼感を呈するため、外用医薬組成物の使用感の向上を目的として使用されている。

[0003] 従来、非ステロイド性抗炎症薬とモノテルペンを含む外用医薬組成物の処方について、種々報告されている。例えば、特許文献1には、ロキソプロフェン及び／又はその塩と、メントールと、エタノールと、水とを含む外用医薬組成物は、白濁を抑制できることが記載されている。特許文献2には、ジクロフェナク及び／又はその塩と、トコフェロール及び／又はその誘導体と、メントールと、水とを含有する外用医薬組成物は、白濁及び析出物の生成が抑制され、優れた外観性状を備え得ることが記載されている。特許文献3には、フェルピナクと、 α -メントールと、多価アルコールと、トリグリセリドとを有し、pHが6.5～8.0である水中油型乳化型外用剤は、フェルピナクの含量低下を抑制し得ることが記載されている。

[0004] 近年、外用医薬組成物の使用感や機能性の向上に対する消費者の要望が高まっており、このような消費者ニーズに追従するために、非ステロイド性抗炎症薬及びモノテルペンを含む外用医薬組成物の冷涼感を更に向上させる製剤技術の開発が求められている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2020-59666号公報

特許文献2：特開 2015-189760 号公報

特許文献3：特開 2019-178110 号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の目的は、非ステロイド性抗炎症薬及びモノテルペンを含む外用医薬組成物が呈する冷涼感を向上させる技術を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] 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、非ステロイド性抗炎症薬及びモノテルペンを含む外用医薬組成物に、プロピレングリコールを 10 重量%超の含有量で含有させることにより、冷涼感を向上させ得ることを見出した。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。

[0008] 即ち、本発明は、下記に掲げる態様の発明を提供する。

項 1. (A)非ステロイド性抗炎症薬、(B)モノテルペン、及び(C)プロピレングリコールを含み、

前記(C)成分の含有量が 10 重量%超である、外用医薬組成物。

項 2. 前記(A)成分が、ロキソプロフェン、ジクロフェナク、フェルビナク、及びこれらの塩よりなる群から選択される少なくとも 1 種である、項 1 に記載の外用医薬組成物。

項 3. 前記(B)成分がメントールであり、且つメントールの含有量が 2～5 重量%である、項 1 又は 2 に記載の外用医薬組成物。

項 4. 非ステロイド性抗炎症薬、及びモノテルペンを含む外用医薬組成物の冷涼感を向上させる方法であって、

外用医薬組成物に、(A)非ステロイド性抗炎症薬、(B)モノテルペン、及び(C)プロピレングリコール 10 重量%超を配合する、冷涼感の向上方法。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、非ステロイド性抗炎症薬及びモノテルペンを含む外用医

薬組成物が呈する冷涼感を向上させ、優れた使用感を備えさせることができる。また、本発明によれば、モノテルペンを皮膚刺激性が現れにくい低含有量（例えば、5重量%以下）に設定しても優れた冷涼感を呈することができるので、皮膚刺激性が低い製剤処方に対応することもできる。

発明を実施するための形態

[0010] 1. 外用医薬組成物

本発明の外用医薬組成物は、(A)非ステロイド性抗炎症薬、(B)モノテルペン、及び(C)プロピレングリコールを含み、前記(C)成分の含有量が10重量%超であることを特徴とする。以下、本発明の外用医薬組成物について詳述する。

[0011] [(A)非ステロイド性抗炎症薬]

本発明の外用医薬組成物は、非ステロイド性抗炎症薬（(A)成分と表記することもある）を含有する。非ステロイド性抗炎症薬とは、グルココルチコイド以外の抗炎症薬の総称である。

[0012] 本発明で使用される非ステロイド性抗炎症薬の種類については、特に制限されないが、例えば、ロキソプロフェン、ジクロフェナク、フェルビナク、サリチル酸、アセチルサリチル酸、アスピリン、サルサラート、サリチルアミド、エテンザミド、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ピロキシカム、チアプロフェン酸、スプロフェン、トルメチン、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ベンジダミン、スリンダク、アセメタシン、プログルメタシン、アンフェナク、モフェゾラク、ロルノキシカム、アンピロキシカム、フェノプロフェン、チアプロフェン酸、オキサプロジン、メフェナム酸、フルフェナム酸、アザプロパゾン、フェンブフェン、エトドラク、ロフェコキシブ、ジフルニサル、ゾメピラク、セレコキシブ、ザルトプロフェン、ケトロラック、ニメスリド、アセクロフェナクが挙げられる。

[0013] また、非ステロイド性抗炎症薬は、塩の形態をとり得る場合には、塩の形態であってもよい。塩の形態の非ステロイド性抗炎症薬としては、例えば、

ロキソプロフェンの塩、ジクロフェナクの塩等が挙げられる。

[0014] ロキソプロフェンの塩としては、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。これらの中でも、好ましくはアルカリ金属塩、更に好ましくはナトリウム塩が挙げられる。また、ロキソプロフェンの塩は、水和物であってもよい。

[0015] また、ジクロフェナクの塩としては、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニアとの塩；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の第1級、第2級若しくは第3級のアルキルアミンとの塩等が挙げられる。これらの中でも、好ましくはアルカリ金属塩、更に好ましくはナトリウム塩が挙げられる。

[0016] これらの非ステロイド性抗炎症薬は、1種単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0017] これらの非ステロイド性抗炎症薬の中でも、好ましくは、ロキソプロフェン、ジクロフェナク、フェルビナク、及びこれらの塩が挙げられる。

[0018] 本発明の外用医薬組成物における(A)成分の含有量は、使用する(A)成分の種類、備えさせるべき薬効等に応じて適宜設定すればよいが、例えば0.1～15重量%、好ましくは0.5～10重量%、より好ましくは0.5～5重量%が挙げられる。

[0019] [(B)モノテルペン]

本発明の外用医薬組成物は、モノテルペン（(B)成分と表記することもある）を含有する。モノテルペンとは、分子内にイソプレン単位が2個含まれる構造を有し、清涼化作用等を有する公知の成分である。

[0020] 本発明で使用されるモノテルペンの種類については、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、メントール、チモール、ゲラニオール、リナロール、ボルネオール、シネオール、テルピネオール等のアルコール系モノテルペン；シトラール、シトロネラール、ペリラルデヒド、サフラナール等のアルデヒド系モノテルペン；カンフル、メントン、

カルボメントン、ヨノン等のケトン系モノテルペン等が挙げられる。これらのモノテルペンは、光学異性体が存在する場合には、d体、l体、d l体のいずれであってもよい。これらのモノテルペンは、1種単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0021] また、本発明では、モノテルペンとして、モノテルペンを含む精油を使用してもよい。モノテルペンを含む精油は、公知のものから適宜選択して使用することができるが、例えば、メントールを含む精油としては、ハッカ油、ペパーミント油、スペアミント油等が挙げられる。なお、本明細書におけるモノテルペンの含有量や比率に関する記載は、モノテルペンを含む精油を使用する場合は、当該精油に含まれるモノテルペン量に換算した値である。

[0022] これらのモノテルペンの中でも、好ましくはメントール、ゲラニオール、d-ボルネオール、d l-カンフル、より好ましくはl-メントールが挙げられる。

[0023] 本発明の外用医薬組成物における(B)成分の含有量については、(B)成分の種類、備えさせるべき冷涼感等に応じて適宜設定すればよいが、例えば、(B)成分の総量で0.01～10重量%、好ましくは0.1～8重量%、より好ましくは1～6重量%、更に好ましくは2～5重量%、特に好ましくは2～4重量%が挙げられる。本発明の外用医薬組成物では、非ステロイド性抗炎症薬とモノテルペンと共に、後述するプロピレングリコールを10重量%超の含有量で含まれることにより、冷涼感が向上しているため、(B)成分の含有量が皮膚刺激性を生じにくい5重量%以下程度であっても、優れた冷涼感を備えることができる。

[0024] 本発明の外用医薬組成物において、(A)成分に対する(B)成分の比率については、これらの成分の各含有量に応じて定まるが、例えば、(A)成分1重量部当たり、(B)成分が0.001～100重量部、好ましくは0.01～10重量部、より好ましくは0.1～10重量部が挙げられる。

[0025] [(C)プロピレングリコール]

本発明の外用医薬組成物は、前記成分に加えて、プロピレングリコール((

C)成分と表記することもある)を10重量%超の含有量で含有する。本発明の外用医薬組成物では、非ステロイド性抗炎症薬及びモノテルペンと共に、プロピレングリコールを10重量%超で含有させることによって、冷涼感を向上させることが可能になっている。プロピレングリコールとは、プロパン-1, 2-ジオールとも称される2価低級アルコールである。

[0026] 本発明の外用医薬組成物における(C)成分の含有量が10重量%超であればよいが、具体的には、10重量%超50重量%以下が挙げられる。冷涼感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(C)成分の含有量として、好ましくは11~40重量%、より好ましくは13~30重量%、更に好ましくは15~30重量%、特に好ましくは15~20重量%が挙げられる。

[0027] 本発明の外用医薬組成物において、(A)成分に対する(C)成分の比率については、これらの成分の各含有量に応じて定まるが、例えば、(A)成分1重量部当たり、(C)成分が0.1~100重量部、好ましくは0.5~100重量部、より好ましくは1~40重量部が挙げられる。

[0028] [1価低級アルコール]

本発明の外用医薬組成物は、更に1価低級アルコールを含んでいてもよい。本発明において、1価低級アルコールとは炭素数1~5の1価アルコールを指す。

[0029] 1価低級アルコールの種類については、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、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等が挙げられる。これらの1価低級アルコールは、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。

[0030] これらの1価低級アルコールの中でも、好ましくはエタノールが挙げられる。

[0031] 本発明の外用医薬組成物に1価低級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、0.1~88重量%、好ましくは25~80重量%、より好ましくは50~80重量%が挙げられる。

[0032] [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、通常使用される他の添加剤が含まれていてもよい。このような添加剤としては、例えば、水、界面活性剤、植物油、動物油、鉱物油、脂肪酸アルキルエステル、脂肪酸、高級アルコール、pH調節剤、緩衝剤、可溶化剤、防腐剤、保存剤、酸化防止剤、安定化剤、香料、着色料等が挙げられる。本発明の外用医薬組成物において、これらの添加剤を含有させる場合、その含有量については、使用する添加剤の種類等に応じて適宜設定すればよい。

[0033] また、本発明の外用医薬組成物は、前述する成分の他に、薬理成分が含まれていてもよい。このような薬理成分としては、例えば、抗ヒスタミン剤、局所麻酔剤、保湿剤、殺菌剤、抗菌剤、鎮痒剤、皮膚保護剤、血行促進成分、ビタミン類等が挙げられる。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、その濃度については、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。

[0034] [製剤形態]

本発明の外用医薬組成物は、経皮適用できる剤型である限り、その製剤形態については、特に制限されず、液状又は半固形状（ゲル状、軟膏状、ペースト状）いずれであってもよいが、好ましくは液状が挙げられる。

[0035] また、本発明の外用医薬組成物の製剤形態として、具体的には、液剤、クリーム剤、ローション剤、ジェル剤、乳液剤、エアゾール剤等が挙げられる。これらの中でも、好ましくは液剤が挙げられる。これらの製剤形態への調製は、第十七改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法に従って、製剤形態に応じた添加剤を用いて製剤化することにより行うことができる。

[0036] 2. 冷涼感の向上方法

本発明は、更に、非ステロイド性抗炎症薬、及びモノテルペンを含む外用医薬組成物の冷涼感を向上させる方法であって、外用医薬組成物に、(A)非ス

テロイド性抗炎症薬、(B)モノテルペン、及び(C)プロピレングリコール10重量%超を配合することを特徴とする、冷涼感の向上方法を提供する。

- [0037] 本発明の冷涼感の向上方法において、(A)及び(B)成分の種類、(A)～(C)成分の配合量、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。

実施例

- [0038] 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。

[0039] 試験例

表1～3に記載の組成の外用医薬組成物（液剤）を調製した。得られた各外用医薬組成物が呈する冷涼感について評価した。具体的には、10名の被験者に各外用医薬組成物の約2gを内腕に塗布させ、塗布から30分後に塗布部における冷涼感について、20段階で評価した。冷涼感の評価は、「冷涼感が全くない」を1点、「参考例1-1、2-1又は3-1の外用医薬組成物を使用した場合に感じられる冷涼感」を15点、「極めて良好で高い冷涼感がある」を20点として、冷涼感の程度に応じて1～20点の20段階で評点化し、10名の被験者の評点の平均点を求めた。そして、比較例1-1、2-1又は3-1の外用医薬組成物を使用した場合の評点の平均点を100として、各外用医薬組成物を使用した場合の評点の平均点の割合を算出し、小数点第一位を四捨五入した値を冷涼感スコアとした。

- [0040] 結果を表1～3に示す。ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム又はフェルピナク、及びメントールを含む外用医薬組成物において、ジプロピレングリコール又はグリセリンを含有させても、冷涼感の向上は殆ど認められなかった（比較例1-2、1-3、2-2、2-3、3-2、及び3-3）。

- [0041] 一方、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、及びグリセリンは、いずれも冷涼感を呈さないにも拘わらず（参考例1-2～1-4、2-2～2-4、及び3-2～3-4）、ロキソプロフェンナトリウム、ジクロ

フェナクナトリウム又はフェルビナク、及びｌ－メントールを含む外用医薬組成物において、プロピレングリコールを含有させると、冷涼感の飛躍的な向上が認められた（実施例１－１～１－４、２－１～２－４、及び３－１～３－４）。特に、これらの実施例の外用医薬組成物は、参考例１－１、２－１及び３－１の外用医薬組成物に比べてｌ－メントールの含有量が半分であるにもかかわらず、これらの参考例の外用医薬組成物と同等以上の冷涼感が認められた。また、実施例１－３、２－３、及び３－３においてｌ－メントールの含有量を６重量％に変更した外用医薬組成物では、実施例１－３、２－３、及び３－３の外用医薬組成物と比較して更に冷涼感の向上が認められた。また、実施例１－３、２－３、及び３－３においてｌ－メントールをゲラニオール、ｄ－ボルネオール又はｄｌ－カンフルに変更した外用医薬組成物においても、これらの外用医薬組成物からプロピレングリコールを含有しない場合と比較して、冷涼感の飛躍的な向上が認められた。

[0042]

[表1]

	参考例				比較例				実施例			
	1-1	1-2	1-3	1-4	1-1	1-2	1-3	1-4	1-1	1-2	1-3	1-4
ロキソプロフェンナトリウム	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1-メメントール	6	-	-	-	3	3	3	3	3	3	3	3
プロピレングリコール	-	11	-	-	-	-	-	-	11	13	15	20
ジプロピレングリコール	-	-	11	-	-	11	-	-	-	-	-	-
グリセリン	-	-	-	11	-	-	11	-	-	-	-	-
エタノール	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計 (重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
冷涼感スコア*1	197	14	14	14	100	96	93	263	199	229	253	263

#1:「参考例1-1の外用医薬組成物を使用した場合に感じられる冷涼感」を15点として、前記基準で10名の被験者による冷涼感の平均点を求め、比較例1-1の外用医薬組成物を使用した場合の平均点を100として各外用医薬組成物を使用した場合の平均点の割合を算出した。(小数点第一位を四捨五入)

[0043]

[表2]

	参考例				比較例			実施例			
	2-1	2-2	2-3	2-4	2-1	2-2	2-3	2-1	2-2	2-3	2-4
ジクロフェナクナトリウム	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1-メントール	6	-	-	-	3	3	3	3	3	3	3
プロピレングリコール	-	11	-	-	-	-	-	11	13	15	20
ジプロピレングリコール	-	-	11	-	-	11	-	-	-	-	-
グリセリン	-	-	-	11	-	-	11	-	-	-	-
エタノール	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計 (重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
冷涼感スコア ^{#1}	202	14	14	14	100	104	100	205	245	270	270

#1:「参考例2-1の外用医薬組成物を使用した場合に感じられる冷涼感」を15点として、前記基準で10名の被験者による冷涼感の評点の平均点を求め、比較例2-1の外用医薬組成物を使用した場合の評点の平均点を100として、前記基準で10名の被験者による冷涼感の評点の平均点の割合を算出した。(小数点第一位を四捨五入)

[0044]

[表3]

	参考例				比較例				実施例			
	3-1	3-2	3-3	3-4	3-1	3-2	3-3	3-4	3-1	3-2	3-3	3-4
フェルピナク	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1-メメントール	6	-	-	-	3	3	3	3	3	3	3	3
プロピレングリコール	-	11	-	-	-	-	-	-	11	13	15	20
ジプロピレングリコール	-	-	11	-	-	11	-	-	-	-	-	-
グリセリン	-	-	-	11	-	-	11	-	-	-	-	-
エタノール	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計 (重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
冷却感スコア ^{#1}	220	15	15	15	100	103	103	103	222	228	279	294

#1:「参考例3-1の外用医薬組成物を使用した場合に感じられる冷却感」を15点として、前記基準で10名の被験者による冷却感の平均点の平均点を求め、比較例3-1の外用医薬組成物を使用した場合に感じられる冷却感の平均点を100として、各外用医薬組成物を使用した場合の平均点の割合を算出した。(小数点第一を四捨五入)

[0045] 処方例

表4に示す組成の外用医薬組成物を試験例1と同様の方法で調製し、試験

[illegible]

請求の範囲

- [請求項1] (A)非ステロイド性抗炎症薬、(B)モノテルペン、及び(C)プロピレングリコールを含み、
前記(C)成分の含有量が10重量%超である、外用医薬組成物。
- [請求項2] 前記(A)成分が、ロキソプロフェン、ジクロフェナク、フェルビナク、及びこれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種である、請求項1に記載の外用医薬組成物。
- [請求項3] 前記(B)成分がメントールであり、且つメントールの含有量が2～5重量%である、請求項1又は2に記載の外用医薬組成物。
- [請求項4] 非ステロイド性抗炎症薬、及びモノテルペンを含む外用医薬組成物の冷涼感を向上させる方法であって、
外用医薬組成物に、(A)非ステロイド性抗炎症薬、(B)モノテルペン、及び(C)プロピレングリコール10重量%超を配合する、冷涼感の向上方法。