

明 細 書

発明の名称： 水性固形軟膏

技術分野

[0001] 本発明は、脂肪酸塩、低級アルコール、シヨ糖脂肪酸エステル、水および有効成分を含む水性固形軟膏であって、有効成分と特定の脂肪酸塩の組み合わせ物を含有する水性固形軟膏に関する。

背景技術

[0002] 固形軟膏は、押し出し式やダイヤル繰り出し式の気密容器など適当な容器に充填して用いることで、使用時に手指を汚すことなく患部に塗布することができること、範囲を限定して投与することができること、携帯に便利であることなど多くの利点があり、これまでにさまざまな商品が提案され、上市されている。

[0003] 固形軟膏の中でも、低級アルコールなどの揮発性成分と脂肪酸塩などの水溶性の凝固成分を用いて調製される水性固形軟膏は、揮発性成分を含有するため、油性固形軟膏と比較して、皮膚に塗布した際のべたつきを抑えることができ、また、高い清涼感も得られるため、使用感が極めて良好である。しかしながら、脂肪酸塩を凝固成分とした水性固形軟膏は、低温での保存により、容易に脂肪酸塩または場合によって、さらに有効成分を含む結晶が析出し、有効性や安全性に変化が生じる場合がある。

なお、特開2018-052902号公報には、水性固形軟膏を低温で保存した場合においても、脂肪酸塩の結晶析出を抑制することができる技術が開示されているものの、視覚的清涼感に優れた透明性があり、かつ、患部に塗布するのに十分な保形性がある水性固形軟膏を調製するためには、pHを9より高いアルカリ性とする必要があった。こうして調製されたpHが9より高いアルカリ性の水性固形軟膏は、繰り返し使用することで皮膚に悪影響を及ぼす場合がある。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明の目的は、pHが6～9においても、低温での保存で脂肪酸塩または場合によって、さらに有効成分を含む結晶の析出がなく、かつ、透明性および保形性がある水性固形軟膏を提供することである。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、前記課題を解決するべく鋭意検討した結果、脂肪酸塩、低級アルコール、シヨ糖脂肪酸エステル、水および有効成分を含む水性固形軟膏において、特定の脂肪酸塩の組み合わせを選択し、前記脂肪酸塩を特定の比率とすることで、pHが6～9においても、低温での保存で脂肪酸塩または場合によって、さらに有効成分を含む結晶の析出がなく、かつ、透明性および保形性がある水性固形軟膏が得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は次の主たる特徴または態様の発明を提供する。

[0006] 態様1：脂肪酸塩、低級アルコール、シヨ糖脂肪酸エステル、水および有効成分を含む水性固形軟膏であって、前記脂肪酸塩はパルミチン酸塩、ステアリン酸塩およびベヘン酸塩を含み、含まれるパルミチン酸塩とステアリン酸塩とベヘン酸塩は、それらに相当する脂肪酸に換算した総重量部を100にしたときの各比率が、35～90：5～55：5～28の範囲内にあり、水性固形軟膏全量に対して、3種類の脂肪酸塩を合計して脂肪酸換算で3～8重量%、低級アルコールを50～90重量%、シヨ糖脂肪酸エステルを0.1～2.5重量%、水を1～20重量%および有効成分を0.1～10重量%含み、かつpHが6～9である、前記水性固形軟膏。

態様2：有効成分が、消炎鎮痛成分である態様1に記載の水性固形軟膏。

[0007] 態様3：消炎鎮痛成分がジクロフェナク、ロキソプロフェン、フルルビプロフェンおよびこれらの塩から選択される少なくとも1つである態様2に記載の水性固形軟膏。

発明の効果

[0008] 以上述べたように、本発明は、pHが6～9においても、低温での保存で

脂肪酸塩または場合によって、さらに有効成分を含む結晶の析出がなく、かつ、透明性および保形性がある水性固形軟膏を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]実施例 1 から実施例 7 および比較例 1 から比較例 1 4 の水性固形軟膏に含有されるパルミチン酸塩、ステアリン酸塩およびベヘン酸塩のこれらの脂肪酸塩の脂肪酸換算した総重量に対する重量割合（脂肪酸換算）を示す図である。

[図2]実施例 8 から実施例 1 3 および比較例 1 5 から比較例 1 8 の水性固形軟膏に含有される、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩およびベヘン酸塩のこれらの脂肪酸塩の脂肪酸換算した総重量に対する重量割合（脂肪酸換算）を示す図である。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明の水性固形軟膏を詳細に説明するが、本明細書に記載の具体的な例または使用される技術用語は、本発明をこれらに限定するものではない。

本発明の水性固形軟膏における「pH」値は、水性固形軟膏の固体表面にある僅かな液体の pH の測定に基づく。

[0011] 本発明の水性固形軟膏において意図されている pH は、6～9 または 7～9 または 6～8.5 または 7～8.5 である。凝固成分に脂肪酸塩を使用する水性固形軟膏は、pH を 6 より低く調整した場合、保形性がなくなる場合がある。また、pH を 9 より高く調整した場合、繰り返し使用することで皮膚に影響を及ぼす場合がある。

[0012] 本発明の水性固形軟膏における「結晶析出」は、1℃～15℃の低温で4週間保存した水性固形軟膏を目視確認することで判断し、水性固形軟膏中に結晶が見られなかった場合、結晶析出なしと定義する。

[0013] 本発明の水性固形軟膏における「透明性」は、光路長 10 mm のセルに充填した 15～25℃の水性固形軟膏を分光光度計を用いて波長 660 nm の条件で測定された光透過率で判断し、光透過率が 30% 以上であることで透

明性があると定義する。光透過率が30%未満の場合、視覚的清涼感を得られない場合がある。

- [0014] 本発明における「保形性」は、直径37mm以上、高さ20mm～40mmの円柱状に切り出した $24^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ の水性固形軟膏を一方の底面中央部を底面に対して垂直方向に直径7mmのステンレス製球形プローブが 0.07 mm/sec の速度で3.5mm貫入するのに要したエネルギー総量($\text{g} \cdot \text{mm}$)で判断し、エネルギー総量が $900\text{ g} \cdot \text{mm}$ 以上であることで保形性があると定義する。エネルギー総量が $900\text{ g} \cdot \text{mm}$ 未満の場合、患部に塗布するのに十分な保形性を維持することが困難となる場合がある。

本発明の水性固形軟膏は、脂肪酸塩としてパルミチン酸塩、ステアリン酸塩およびベヘン酸塩の3種類を必須成分として含有する。

- [0015] パルミチン酸塩としては、パルミチン酸ナトリウム単独またはパルミチン酸ナトリウムおよびその他のパルミチン酸塩を組み合わせ用いることができる。その他のパルミチン酸塩としては、例えば、パルミチン酸カリウム、パルミチン酸モノエタノールアミン、パルミチン酸ジエタノールアミン、パルミチン酸トリエタノールアミンなどが挙げられる。

- [0016] 同様に、ステアリン酸塩としては、ステアリン酸ナトリウム単独またはステアリン酸ナトリウムおよびその他のステアリン酸塩を組み合わせ用いることができる。その他のステアリン酸塩としては、例えば、ステアリン酸カリウム、ステアリン酸モノエタノールアミン、ステアリン酸ジエタノールアミン、ステアリン酸トリエタノールアミンなどが挙げられる。

- [0017] また同様に、ベヘン酸塩としては、ベヘン酸ナトリウム単独またはベヘン酸ナトリウムおよびその他のベヘン酸塩を組み合わせ用いることができる。その他のベヘン酸塩としては、例えば、ベヘン酸カリウム、ベヘン酸モノエタノールアミン、ベヘン酸ジエタノールアミン、ベヘン酸トリエタノールアミンなどが挙げられる。

- [0018] 本発明の水性固形軟膏に含有されるパルミチン酸塩、ステアリン酸塩およびベヘン酸塩は、それらに相当する脂肪酸に換算した総重量部を100にし

たときの各比率が、それぞれ35～90：5～55：5～28またはそれぞれ40～90：5～50：5～25またはそれぞれ35～80：10～55：10～28またはそれぞれ40～80：10～50：10～25の範囲内にある。

[0019] 3種類の脂肪酸塩は、水性固形軟膏全量に対して脂肪酸換算で合計3～8重量%または合計3～6重量%または合計3.5～7重量%または合計3.5～6重量%含有する。

[0020] 前記水性固形軟膏は、前記3種類の脂肪酸塩のほか、本発明の効果を損なわない範囲で他の脂肪酸塩を含む場合がある。含まれる場合の他の脂肪酸塩としては、一般的に、各種脂肪酸塩が製造される原料である1種または2種以上の油脂に由来し、上記3種の脂肪酸塩を提供する際に、必ずしも、完全にはまたは容易には除去できない、例えば、カプリル酸塩、カプリン酸塩、ミリスチン酸塩、オレイン酸塩、ラウリン酸塩、アラキジン酸塩、エルカ酸塩、リノール酸塩、リノレン酸塩、リグノセリン酸塩などが挙げられる。

脂肪酸塩は、相当する脂肪酸の予め中和された脂肪酸塩であっても、所定の脂肪酸と塩基を調製工程内で中和することにより形成した脂肪酸塩であってもよい。

[0021] 本発明の水性固形軟膏に含まれる脂肪酸塩のモル数とこれに対応する脂肪酸のモル数の比率は、当該脂肪酸塩のモル数とこれに対応する脂肪酸のモル数の合計を100とした場合に、80～100：0～20または90～100：0～10または95～100：0～5の範囲内にある。

[0022] 脂肪酸を調製工程内で中和する場合に用いる塩基は、脂肪酸ナトリウム塩を形成する塩基単独または脂肪酸ナトリウム塩を形成する塩基およびその他の脂肪酸塩を形成する塩基を組み合わせる用いることができる。脂肪酸ナトリウムを形成する塩基として、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられ、単独または2種以上組み合わせる用いることができる。その他の脂肪酸塩を形成する塩基として、水酸化カリウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどが挙げら

れ、単独または2種以上組み合わせて用いることができる。

- [0023] 本発明に用いる低級アルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノールなどの炭素数6以下の低級アルコールおよびこれらの変性物などを挙げることができる。低級アルコールは、水性固形軟膏全量に対して50～90重量%または50～80重量%または55～85重量%または55～80重量%含有する。
- [0024] 本発明に用いるシヨ糖脂肪酸エステルとしては、シヨ糖に、例えば、カプリル酸、カプリン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、エルカ酸、リノール酸、リノレン酸などの1種または2種以上の脂肪酸がエステル結合したシヨ糖脂肪酸エステルが挙げられ、単独または2種以上組み合わせて用いることができる。シヨ糖脂肪酸エステルは、水性固形軟膏全量に対して0.1～2.5重量%または0.3～1重量%または0.1～0.7重量%または0.3～0.7重量%含有する。
- [0025] 本発明に用いる水としては、例えば、精製水、滅菌水、天然水、常水、注射用水などが挙げられ、単独または2種以上組み合わせて用いることができる。水は、水性固形軟膏全量に対して1～20重量%または5～15重量%または1～10重量%または5～10重量%含有する。
- [0026] 本発明に用いる有効成分としては、医学的または薬学的に許容できるものであれば、特に限定はないが、経皮吸収性に優れている分子量500以下の有効成分が好ましい。例えば、リドカイン、プロカイン、テトラカイン、アミノ安息香酸エチルなどの局所麻酔成分、ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミンなどの抗ヒスタミン成分、ロキソプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナク、フルルビプロフェンおよびこれらの塩などの消炎鎮痛成分などが挙げられ、単独または2種以上組み合わせて用いることができる。有効成分は、水性固形軟膏全量に対して0.1～10重量%または0.5～5重量%または0.1～3重量%または0.5～3重量%含有する。有

効成分の性質、投与量、経皮吸収性、有効血中濃度などを勘案し、適宜、調整して配合することができる。

[0027] 本発明の水性固形軟膏は、上記成分のほか、本発明の効果を損なわない範囲で医薬品を調製するにあたって許容される各種成分、すなわち、多価アルコール、pH調整剤、高級アルコール、界面活性剤、有効成分溶解剤、精油、保湿剤、酸化防止剤、有効成分安定化剤、経皮吸収促進剤などを適宜配合することができる。

[0028] 多価アルコールとしては、例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリ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、ジプロピレングリコールなどが挙げられ、単独または2種以上組み合わせる用いることができる。

[0029] pH調整剤としては、例えば、塩酸、酢酸、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酒石酸、酒石酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム、リンゴ酸、リンゴ酸ナトリウムなどが挙げられ、単独または2種以上組み合わせる用いることができる。

[0030] 高級アルコールとしては、例えば、オレイルアルコール、ステアシルアルコール、セタノール、ミリスチルアルコール、ラウリルアルコールなどが挙げられ、単独または2種以上組み合わせる用いることができる。

[0031] 前記界面活性剤としては、例えば、アルキルアシルポリエーテルアルコール、高級アルコール硫酸化物、自己乳化型モノステアリン酸グリセリン、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、モノグリセリン脂肪酸エステル、ラウロマクロゴール、ラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム塩、レシチン、水添レシチンなどが挙げられ、単独または2種以上組み合わせる用いることができる。

[0032] 有効成分溶解剤としては、例えば、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、中鎖

脂肪酸トリグリセリド、ミリスチン酸セチル、ミリスチン酸ミリスチル、ヒマシ油、クロタミトン、スクワラン、スクワレン、炭酸プロピレンなどが挙げられ、単独または2種以上組み合わせて用いることができる。

[0033] 精油としては、例えば、d-リメントール、リメントール、リメントン、リモネン、ピネン、ピペリトン、テルピネン、テルピノレン、テルピノール、カルベオール、d-カンフルなどが挙げられ、単独または2種以上組み合わせて用いることができる。

[0034] 保湿剤としては、例えば、尿素、グリセリン、ソルビトール、アセチルグルコサミン、ヒアルロン酸などが挙げられ、単独または2種以上組み合わせて用いることができる。

[0035] 酸化防止剤としては、例えば、酢酸d- α -トコフェロール、d- α -トコフェロールおよびd- δ -トコフェロールなどのトコフェロール類、ジブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、L-アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウムなどが挙げられ、単独または2種以上組み合わせて用いることができる。

[0036] 有効成分安定化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、エデト酸ナトリウムなどが挙げられ、単独または2種以上組み合わせて用いることができる。

[0037] 経皮吸収促進剤としては、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、グリセリンなどの多価アルコール、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、酢酸エチル、乳酸セチル、モノオレイン酸グリセリンなどのエステル類、ショ糖オレイン酸エステル、ショ糖ラウリン酸エステルなどの界面活性剤、d-リメントール、リメントール、リモネン、ハッカ油などの精油、N-メチル-2-ピロリドン、ピロリドンカルボン酸などのピロリドン類、乳酸、グリコール酸などの α -ヒドロキシ類、ステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、ラウリルアルコール、2-エチル-1,3-ヘキサジオールなどの脂肪族アルコールが挙げられ、単独または2種以上組み合わせて用いることができる。

[0038] 本発明の水性固形軟膏は、従来公知の常法または今後新しく提供される方法で調製することができる。その代表的な調製方法としては、脂肪酸塩または脂肪酸および塩基、低級アルコール、シヨ糖脂肪酸エステル、水、有効成分のほか、多価アルコール、pH調整剤、高級アルコール、界面活性剤、有効成分溶解剤、精油、保湿剤、酸化防止剤、有効成分安定化剤、経皮吸収促進剤などを溶解槽に投入し、加熱還流しながら、均一になるまで攪拌する。これを容器に充填し、室温まで冷却し固化させることにより、調製することができる。その容器としては、気密容器や押し出し式やダイヤル繰り出し式容器が挙げられる。

実施例

[0039] 以下に、具体例を挙げ、さらに詳細に本発明を説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

[0040] (実施例1)

表1に示す配合に基づいて各成分を秤量し、後述する調製法1の方法により調製し、水性固形軟膏を得た。得られた水性固形軟膏を後述する試験例1から4に従ってpH評価、結晶析出評価、透明性評価および保形性評価を行った際、適したpHであり、低温での保存で結晶の析出がなく、かつ、透明性および保形性がある水性固形軟膏が得られた。結果を表1に示す。

[0041] (調製法1)

秤量した各成分を溶解槽に投入し、85℃に加温しながら、均一になるまで還流攪拌した。その後、これを後述する試験例1～4の実施に適した容器に充填し、室温まで冷却して固化させ、水性固形軟膏を得た。

[0042] (試験例1)

pH評価

前述の実施例1、後述する実施例2から20および比較例1から24の水性固形軟膏をpH複合電極（東亜ディーケーケー株式会社製、GST-5723S）を用いてpHを測定し、pHが6～9の場合、適したpHと評価した。

[0043] (試験例2)

結晶析出評価

前述の実施例1、後述する実施例2から20および比較例1から24の気密容器に充填し、5℃で4週間保存した水性固形軟膏を目視にて結晶析出の有無を確認し、次に示すとおり評価した。ただし、試験例1で適したpHと評価されなかった水性固形軟膏は、本試験を実施しなかった。

○：結晶析出なし

×：結晶析出あり

[0044] (試験例3)

透明性評価

前述の実施例1、後述する実施例2から20および比較例1から24の光路長10mmのポリスチレン製セルに充填した15～25℃の水性固形軟膏を分光光度計（日本分光株式会社製、V-560型）を用いて波長660nmの条件で光透過率を測定し、光透過率が30%以上の場合、透明性があると評価した。ただし、試験例2で結晶析出ありと評価された水性固形軟膏は、本試験を実施しなかった。

[0045] (試験例4)

保形性評価

前述の実施例1、後述する実施例2から20および比較例1から24の直径40mm、高さ20mm～40mmの円柱状に切り出した24℃±2℃の水性固形軟膏をテクスチャーアナライザー（Stable Micro Systems社製、TA-XTPplus）を用いて一方の底面中央部を底面に対して垂直方向に直径7mmのステンレス製球形プローブが0.07m/sの速度で3.5mmまで貫入するのに要したエネルギー総量（g・mm）を測定した。測定は、計3回実施し、エネルギー総量の平均値が900g・mm以上の場合、保形性があると評価した。ただし、試験例2で結晶析出ありと評価された水性固形軟膏は、本試験を実施しなかった。

表 1 :

成分		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	(重量%)
ジクロロフェナクナトリウム		1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ノーマントール		3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
バルミチン酸 (NAA-160、日油 (株))		1.50	2.40	2.10	1.65	1.20	1.65	1.20	-	3.00	1.50	1.50	0.30
ステアリン酸 (NAA-180、日油 (株))		0.90	0.30	0.60	1.05	1.50	0.60	1.05	-	-	1.50	1.50	0.30
ペヘン酸 (NAA-222S、日油 (株))		0.60	0.30	0.30	0.30	0.30	0.75	0.75	3.00	-	-	-	2.40
1, 3-ブチレングリコール ((株) ダイセル)		15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
ショ糖脂肪酸エステル (DK-エステル F-10、第一工業製薬 (株))		0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70
水酸化ナトリウム (小堺製薬 (株))		0.43	0.45	0.45	0.44	0.44	0.43	0.43	0.35	0.47	0.45	0.45	0.37
精製水		10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
イソプロパノール (コスメノールS、ENEOS (株))		残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余
合計		100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
脂肪酸塩の 重量割合 (脂肪酸換算)	バルミチン酸	50	80	70	55	40	55	40	0	100	50	50	10
	ステアリン酸	30	10	20	35	50	20	35	0	0	50	50	10
	ペヘン酸	20	10	10	10	10	25	25	100	0	0	0	80
pH		7.85	7.91	7.91	7.89	7.82	7.95	7.89	7.51	8.03	7.86	7.86	7.54
結晶析出		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
光透過率 (%)		67.4	72.0	66.2	62.3	62.0	67.3	63.2	0.1	22.6	45.9	45.9	0.0
エネルギー総量 (g・mm)		1655	1254	1221	1217	1164	1324	1297	508	686	810	810	484

表 2 :

成分		比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9	比較例10	比較例11	比較例12	比較例13	比較例14
		(重量%)									
ジクロロフェナクナトリウム		1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ノーマンツール		3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
パルミチン酸 (NAA-160、日油 (株))		1.50	-	-	0.30	1.50	1.20	0.70	1.05	0.70	1.05
ステアリン酸 (NAA-180、日油 (株))		-	3.00	1.50	2.40	0.60	0.90	1.05	1.40	2.10	2.10
ペヘン酸 (NAA-222S、日油 (株))		1.50	-	1.50	0.30	0.90	0.90	1.75	1.05	0.70	0.35
1, 3-ブチレングリコール ((株) ダイセル)		15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
ショ糖脂肪酸エステル (DK-エステル F-10、第一工業製薬 (株))		0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.50	0.50	0.50	0.50
水酸化ナトリウム (小堺製薬 (株))		0.41	0.42	0.39	0.42	0.43	0.42	0.45	0.47	0.47	0.49
精製水		10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
イソプロパノール (コスメノールS、ENEOS (株))		残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余
合計		100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
脂肪酸塩の 重量割合 (脂肪酸換算)	パルミチン酸	50	0	0	10	50	40	20	30	20	30
	ステアリン酸	0	100	50	80	20	30	30	40	60	60
	ペヘン酸	50	0	50	10	30	30	50	30	20	10
pH		7.71	7.67	7.51	7.70	7.81	7.80	7.74	7.85	7.87	7.96
結晶析出		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

以上の表 1 及び 2 における各データの関連性を図 1 に示す。

[0046] (実施例 2 ~ 実施例 7)

表 1 に示す配合に基づいて各成分を秤量し、前述した調製法 1 の方法によ

り調製し、水性固形軟膏を得た。得られた水性固形軟膏を試験例 1 から 4 に従って pH 評価、結晶析出評価、透明性評価および保形性評価を行った際、適した pH であり、低温での保存で結晶の析出がなく、かつ、透明性および保形性がある水性固形軟膏が得られた。評価結果も表 1 に示すので、それらを参照されたい。

[0047] (比較例 1 ～比較例 4)

表 1 に示す配合に基づいて各成分を秤量し、前述した調製法 1 の方法により調製し、水性固形軟膏を得た。得られた水性固形軟膏を試験例 1 から 4 に従って pH 評価、結晶析出評価、透明性評価および保形性評価を行った際、適した pH であり、低温での保存で結晶の析出はなかったが、透明性および保形性がある水性固形軟膏が得られなかった。評価結果も表 1 に示すので、それらを参照されたい。

[0048] (比較例 5 ～比較例 14)

表 2 に示す配合に基づいて各成分を秤量し、前述した調製法 1 の方法により調製し、水性固形軟膏を得た。得られた水性固形軟膏を試験例 1 および 2 に従って pH 評価および結晶析出評価を行った際、適した pH ではあったが、低温での保存で結晶の析出がない水性固形軟膏が得られなかった。評価結果も表 2 に示すので、それらを参照されたい。

表 3 :

		(質量%)										
成分		実施例8	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	比較例15	比較例16	比較例17	比較例18	
ロキソプロフェンナトリウム水和物		1.00	1.00	1.00	—	—	—	1.00	—	1.00	—	
	フルルピプロフェン	—	—	—	1.00	1.00	1.00	—	1.00	—	1.00	
ノ-メントール		3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	
	バルミチン酸 (NAA-160、日油 (株))	1.65	2.10	1.20	1.65	2.10	1.20	0.30	0.30	0.30	0.30	
ステアリン酸 (NAA-180、日油 (株))		0.60	0.60	1.50	0.60	0.60	1.50	2.40	2.40	0.30	0.30	
	ベヘン酸 (NAA-222S、日油 (株))	0.75	0.30	0.30	0.75	0.30	0.30	0.30	0.30	2.40	2.40	
1, 3-ブチレンジグリコール ((株) ダイセル)		15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	
	ショ糖脂肪酸エステル (DK-エステル F-10、第一工業製薬 (株))	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	
水酸化ナトリウム (小堺製薬 (株))		0.43	0.45	0.44	0.60	0.61	0.60	0.42	0.59	0.37	0.54	
	精製水	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	
イソプロパノール (コスメノールS、ENEOS (株))	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	
	合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	
脂肪酸塩の 重量割合 (脂肪酸換算)	バルミチン酸	55	70	40	55	70	40	10	10	10	10	
	ステアリン酸	20	20	50	20	20	50	80	80	10	10	
	ベヘン酸	25	10	10	25	10	10	10	10	80	80	
pH		8.04	8.09	8.05	7.95	8.01	7.94	7.93	7.81	7.78	7.69	
	結晶析出	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	
光透過率 (%)		71.0	70.3	70.5	66.6	41.0	68.5			0.1	0.1	
	エネルギー総量 (g・mm)	1209	1104	1056	1377	1095	1146			447	428	

以上の表 3 における各データの関連性を図 2 に示す。

[0049] (実施例 8 ~ 実施例 13)

表 3 に示す配合に基づいて各成分を秤量し、前述した調製法 1 の方法によ

り調製し、水性固形軟膏を得た。得られた水性固形軟膏を試験例 1 から 4 に従って pH 評価、結晶析出評価、透明性評価および保形性評価を行った際、適した pH であり、低温での保存で結晶の析出がなく、かつ、透明性および保形性がある水性固形軟膏が得られた。評価結果も表 3 に示すので、それらを参照されたい。

[0050]（比較例 15～比較例 16）

表 3 に示す配合に基づいて各成分を秤量し、前述した調製法 1 の方法により調製し、水性固形軟膏を得た。得られた水性固形軟膏を試験例 1 および 2 に従って pH 評価および結晶析出評価を行った際、適した pH ではあったが、低温での保存で結晶の析出がない水性固形軟膏が得られなかった。評価結果も表 3 に示すので、それらを参照されたい。

[0051]（比較例 17～比較例 18）

表 3 に示す配合に基づいて各成分を秤量し、前述した調製法 1 の方法により調製し、水性固形軟膏を得た。得られた水性固形軟膏を試験例 1 から 4 に従って pH 評価、結晶析出評価、透明性評価および保形性評価を行った際、適した pH であり、低温での保存で結晶の析出はなかったが、透明性および保形性がある水性固形軟膏が得られなかった。評価結果も表 3 に示すので、それらを参照されたい。

表 4 :

(重量%)					
成分	比較例19	比較例20	比較例21	比較例22	
ジクロロフェナクナトリウム	1.00	1.00	1.00	1.00	
ステアリン酸ナトリウム (ノンサルSN-MK、日油(株))	6.00	6.00	6.00	6.00	
ポリエチレングリコール200 (マクロゴール200、日油(株))	15.00	15.00	15.00	15.00	
シヨ糖脂肪酸エステル (DK-エステル F-160、第一工業製薬(株))	0.50	0.50	0.50	0.50	
乳酸ナトリウム液 (L-乳酸ナトリウム液(50%)、昭和化工(株))	5.00	-	-	-	
乳酸(DL-乳酸、昭和化工(株))	-	0.50	-	-	
5N(15.45%)塩酸(武藤化学(株))	-	-	0.32	0.97	
精製水	2.50	5.00	4.73	4.18	
イソプロパノール (コスメノールS、ENEOS(株))	残余	残余	残余	残余	
合計	100.00	100.00	100.00	100.00	
pH	9.17	7.80	7.97	7.62	
結晶析出		×	×	×	

[0052] (比較例19)

表4に示す配合に基づいて各成分を秤量し、前述した調製法1の方法により調製し、水性固形軟膏を得た。得られた水性固形軟膏を試験例1に従ってpH評価を行った際、適したpHである水性固形軟膏が得られなかった。評価結果も表4に示すので、それらを参照されたい。

[0053] (比較例20～比較例22)

表4に示す配合に基づいて各成分を秤量し、前述した調製法1の方法により調製し、水性固形軟膏を得た。得られた水性固形軟膏を試験例1および2に従ってpH評価および結晶析出評価を行った際、適したpHではあったが、低温での保存で結晶の析出がない水性固形軟膏が得られなかった。評価結

果も表4に示すので、それらを参照されたい。

表5：

		(重量%)											
成分		実施例14	実施例15	実施例16	実施例17	実施例18	実施例19	実施例20	比較例23	比較例24			
ジクロフェナクナトリウム		1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00			
ノーマントール		—	—	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00			
バルミチン酸 (NAA-160、日油 (株))		1.50	1.50	2.50	3.00	3.50	4.00	1.50	0.50	5.00			
ステアリン酸 (NAA-180、日油 (株))		0.90	0.90	1.50	1.80	2.10	2.40	1.40	0.30	3.00			
ベヘン酸 (NAA-222S、日油 (株))		0.60	0.60	1.00	1.20	1.40	1.60	0.50	0.20	2.00			
1, 3-ブツアレングリコール ((株) ダイセル)		15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00			
ショ糖脂肪酸エステル (DK-エステル F-160、第一工業製薬 (株))		0.30	1.00	—	—	—	—	—	—	—			
ショ糖脂肪酸エステル (DK-エステル F-10、第一工業製薬 (株))		—	—	0.70	0.70	0.70	0.70	0.60	0.70	0.70			
ミリスチン酸 イソプロピル (日本精化株)		—	—	—	—	—	—	3.00	—	—			
水酸化ナトリウム (小野製薬 (株))		0.42	0.43	0.72	0.86	1.01	1.15	0.52	0.14	1.44			
精製水		10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00			
イソプロパノール (コスメノールS、ENEOS (株))		残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余			
合計		100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00			
脂肪酸塩の 重量割合 (脂肪酸換算)	パルミチン酸	50	50	50	50	50	50	46	50	50			
	ステアリン酸	30	30	30	30	30	30	40	30	30			
	ベヘン酸	20	20	20	20	20	20	14	20	20			
脂肪酸総量		3.00	3.00	5.00	6.00	7.00	8.00	3.50	1.00	10.00			
pH		7.99	7.81	7.91	8.00	8.04	7.80	7.82	7.99	7.82			
結晶析出		○	○	○	○	○	○	○	○	○			
光透過率 (%)		63.3	70.3	57.3	53.1	38.9	45.2	69.4	4.3	23.1			
エネルギー総量 (g・mm)		1403	1597	2163	2664	3451	4060	1751	45	5030			

[0054] (実施例14～実施例20)

表5に示す配合に基づいて各成分を秤量し、前述した調製法1の方法により調製し、水性固形軟膏を得た。得られた水性固形軟膏を試験例1から4に

従って pH 評価、結晶析出評価、透明性評価および保形性評価を行った際、適した pH であり、低温での保存で結晶の析出がなく、かつ、透明性および保形性がある水性固形軟膏が得られた。評価結果も表 5 に示すので、それらを参照されたい。

[0055] (比較例 2 3)

表 5 に示す配合に基づいて各成分を秤量し、前述した調製法 1 の方法により調製し、水性固形軟膏を得た。得られた水性固形軟膏を試験例 1 から 4 に従って pH 評価、結晶析出評価、透明性評価および保形性評価を行った際、適した pH であり、低温での保存で結晶の析出はなかったが、透明性および保形性がある水性固形軟膏が得られなかった。評価結果も表 5 に示すので、それらを参照されたい。

[0056] (比較例 2 4)

表 5 に示す配合に基づいて各成分を秤量し、前述した調製法 1 の方法により調製し、水性固形軟膏を得た。得られた水性固形軟膏を試験例 1 から 4 に従って pH 評価、結晶析出評価、透明性評価および保形性評価を行った際、適した pH であり、低温での保存で結晶の析出がなく、保形性があったが、透明性のある水性固形軟膏が得られなかった。評価結果も表 5 に示すので、それらを参照されたい。

産業上の利用可能性

[0057] 本発明は、pH が 6 ～ 9 においても、低温での保存で脂肪酸塩または場合によって、さらに有効成分を含む結晶の析出がなく、かつ、透明性および保形性がある水性固形軟膏に関するものであって、産業上十分に利用できるものである。

請求の範囲

- [請求項1] 脂肪酸塩、低級アルコール、シヨ糖脂肪酸エステル、水および有効成分を含む水性固形軟膏であって、
前記脂肪酸塩はパルミチン酸塩、ステアリン酸塩およびベヘン酸塩を含み、含まれるパルミチン酸塩とステアリン酸塩とベヘン酸塩は、それらに相当する脂肪酸に換算した総重量部を100にしたときの各比率が、35～90：5～55：5～28の範囲内にあり、
水性固形軟膏全量に対して、3種類の脂肪酸塩を合計して脂肪酸換算で3～8重量%、低級アルコールを50～90重量%、シヨ糖脂肪酸エステルを0.1～2.5重量%、水を1～20重量%および有効成分を0.1～10重量%含み、かつpHが6～9である、前記水性固形軟膏。
- [請求項2] 有効成分が、消炎鎮痛成分である請求項1に記載の水性固形軟膏。
- [請求項3] 消炎鎮痛成分がジクロフェナク、ロキソプロフェン、フルルビプロフェンおよびこれらの塩から選択される少なくとも1つである請求項2に記載の水性固形軟膏。