明　細　書

発明の名称 ： 外用医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、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、水とを含みながらも、白濁及び析出物の生成が抑制された外用医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 現代社会では、ＯＡ機器の普及による長時間の同じ姿勢、過度のストレス、運動不足等によって、肩こり、筋肉痛、関節痛等に悩む人が増えている。従来、このような、肩こり、筋肉や関節の痛み等に対しては、患部で発生している炎症を抑え、症状を改善するために、消炎鎮痛剤を塗布するという対処が行なわれている。

[0003] 従来、消炎鎮痛剤として、ジクロフェナク、フェルビナク、デキサメタゾン、インドメタシン、イブプロフェン等の非ステロイド性抗炎症薬が実用化されている。これらの非ステロイド性抗炎症薬の中でも、ジクロフェナクは、シクロオキシゲナーゼに対する阻害活性が高く、優れた消炎鎮痛作用を発揮できることが知られている。ジクロフェナクは、経口又は直腸投与した場合、副作用として胃腸、腎臓又は肝臓障害が生じる場合があり、特に胃腸については重篤な副作用を呈することもあることから、最近では外用剤としての適用が増えている。

[0004] また、非特許文献１には、トコフェロール酢酸エステルは、代表的な血行促進成分であり、リウマチの患者に対してジクロフェナクナトリウムと併用した場合の副作用を低減し、変形関節症、関節炎、関節痛等に対して治療効果が認められることが報告されている。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Von H. Bartsch, Fat Sci. Technol. 92 jahrgang Nr.5 1990,

197-201

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 非特許文献１に示されているように、ジクロフェナク及び／又はその塩とトコフェロール及び／又はその誘導体との併用が、リウマチの患者に対してジクロフェナクナトリウムと併用した場合の副作用を低減し、変形関節症、関節炎、関節痛等の治療に有効であることが知られている。しかしながら、ジクロフェナク及び／又はその塩とトコフェロール及び／又はその誘導体は、それぞれ極性が異なるため、カプセル剤や錠剤等の経口医薬組成物への製剤化は可能であっても、水を比較的多く含む外用医薬組成物に配合すると、可溶化できずに白濁又は析出物が生成してしまうという欠点がある。

[0007] そこで、本発明の目的は、水を含む外用医薬組成物中で、ジクロフェナクとトコフェロール及び／又はその誘導体とを含みながらも、白濁及び析出物の生成を抑制して、優れた外観性状を備えさせ得る製剤技術を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 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、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、水とを含む外用医薬組成物において、メントールを配合することによって、ジクロフェナク及び／又はその塩とトコフェロール及び／又はその誘導体に起因する白濁及び析出物の生成を抑制でき、優れた外観性状を備えさせ得ることを見出した。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、水とを含む外用医薬組成物は、経時的又は高温条件下で黄色に変色（黄変）するが、当該外用医薬組成物にメントールを配合することにより、当該黄変を低減できることも見出した。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。

[0009] 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)ジクロフェナク及び／又はその薬学的に許容される塩、(B)トコ

フェロール及び／又はその誘導体、(C)メントール、並びに(D)水を含有することを特徴とする、外用医薬組成物。

項２．　更に、(E)低級アルコールを含む、項１に記載の外用医薬組成物。

項３．　前記(C)成分が３重量％以上含まれる、項１又は２に記載の外用医薬組成物。

項４．　前記(D)成分が、１５～４５重量％含まれる、項１～３のいずれかに記載の外用医薬組成物。

項５．　前記(E)成分が、５０重量％以上含まれる、項２～４のいずれかのいずれかに記載の外用医薬組成物。

項６．　前記(B)成分が、酢酸トコフェロールである、項１～５のいずれかのいずれかに記載の外用医薬組成物。

項７．　液剤又はゲル剤である、項１～６のいずれかに記載の外用医薬組成物。

項８．　(A)ジクロフェナク及び／又はその薬学的に許容される塩、(B)トコフェロール及び／又はその誘導体、並びに(D)水を含む外用医薬組成物に、(C)メントールを配合することを特徴とする、外用医薬組成物の白濁及び析出を抑制する方法。

項９．　(A)ジクロフェナク及び／又はその薬学的に許容される塩、(B)トコフェロール及び／又はその誘導体、並びに(D)水を含む外用医薬組成物に、(C)メントールを配合することを特徴とする、外用医薬組成物の黄変低減方法。

発明の効果

[0010]　本発明の外用医薬組成物によれば、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、水とが共存していても、白濁及び析出物の生成を抑制でき、優れた外観性状を備えさせることができる。更に、本発明の外用医薬組成物は、水が１５重量％以上という比較的多く含まれる場合であっても、白濁及び析出物の生成を効果的に抑制して、優れた外観性状を備えることができるので、製剤設計上の制約が少なく、様々な製剤処方に適用することが可能になる。また、本発明の外用医薬組成物は、経時的

又は高温条件下で生じる黄変を低減することもできる。

[0011] 更に、本発明の外用医薬組成物は、ジクロフェナク及び／又はその塩と、トコフェロール及び／又はその誘導体を含んでおり、優れた消炎鎮痛作用を発揮できるので、変形関節症、関節炎、関節痛等を効果的に緩和又は治癒させることができる。

発明を実施するための形態

[0012] １．外用医薬組成物

本発明の外用医薬組成物は、(A)ジクロフェナク及び／又はその薬学的に許容される塩、(B)トコフェロール及び／又はその誘導体、(C)メントール、並びに(D)水を含有す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。

(A)ジクロフェナク及び／又はその塩

本発明の外用医薬組成物は、消炎鎮痛成分として、ジクロフェナク及び／又はその塩（以下、「(A)成分」と表記することもある）を含有する。

[0013] ジクロフェナクとは２－（２－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）フェニル）酢酸とも称される非ステロイド系の公知化合物である。

[0014] ジクロフェナクの塩としては、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、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；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、トリイソプロパノールアミン等の第１級、第２級若しくは第３級のアルカノー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。これらのジクロフェナクの薬学的に許容される塩は、１種単独で使用してもよく、また２種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0015] 本発明の外用医薬組成物において、(A)成分として、ジクロフェナク及びそ

の塩の中から１種を選択して単独で使用してもよく、また２種以上を組み合わせて使用してもよい。(A)成分の中でも、好ましくはジクロフェナクの塩、更に好ましくはジクロフェナクのアルカリ金属塩、特に好ましくはジクロフェナクナトリウムが挙げられる。

[0016] 本発明の外用医薬組成物における(A)成分の含有量については、特に制限されないが、例えば０．２～２重量%、好ましくは０．５～１．５重量%、更に好ましくは０．７～１．３重量%が挙げられる。

(B)トコフェロール及び／又はその誘導体

本発明の外用医薬組成物は、消炎鎮痛作用を高めるために、前記(A)成分と共に、トコフェロール及び／又はその誘導体（以下、「(B)成分」と表記することもある）を含有する。

[0017] トコフェロールは、ビタミンＥとして知られる公知の化合物である。トコフェロールは、ｄ体、ｌ体、ｄｌ体のいずれであってもよいが、好ましくはｄｌ体が挙げられる。また、トコフェロールは、α体、β体、γ体、δ体のいずれであってもよいが、好ましくはα体が挙げられる。

[0018] トコフェロールの誘導体としては、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、酢酸、ニコチン酸、コハク酸等のカルボン酸とのエステル体、リン酸とのジエステル体等が挙げられる。これらのトコフェロールの誘導体の中でも、好ましくはカルボン酸とのエステル体、更に好ましくは酢酸トコフェロールが挙げられる。

[0019] また、トコフェロールの誘導体は、ｄ体、ｌ体、ｄｌ体のいずれであってもよいが、好ましくはｄｌ体が挙げられる。更に、トコフェロールの誘導体は、α体、β体、γ体、δ体のいずれであってもよいが、好ましくはα体が挙げられる。

[0020] 本発明の外用医薬組成物において、(B)成分として、トコフェロール及びその誘導体の中から１種を選択して単独で使用してもよく、また２種以上を組み合わせて使用してもよい。(B)成分の中でも、好ましくはトコフェロールの誘導体、より好ましくはトコフェロールのカルボン酸とのエステル体、更に

好ましくは酢酸トコフェロール、特に好ましくは酢酸ｄ－α－トコフェロール、酢酸ｌ－α－トコフェロール、酢酸ｄｌ－α－トコフェロールが挙げられる。

[0021] 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、特に制限されないが、例えば０．０１～２重量%、好ましくは０．０５～１．５重量%、更に好ましくは０．１～１重量%が挙げられる。

(C)メントール

本発明の外用医薬組成物は、メントール（以下、「(C)成分」と表記することもある）を含有する。メントールを含有させることにより、白濁及び析出物の生成を抑制でき、優れた外観性状を備えさせることが可能になる。また、メントールによって、経時的又は高温条件下で生じる黄変を低減させることもできる。更に、メントールを含有させることにより、適用した皮膚に清涼感を付与し、使用感を良好にすることも可能になる。

[0022] メントールは、ｄ体、ｌ体、ｄｌ体のいずれであってもよいが、好ましくはｌ体が挙げられる。

[0023] また、本発明の外用医薬組成物は、(C)成分として、メントールを含む精油を使用してもよい。メントールを含む精油は、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、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。

[0024] (C)成分の中でも、白濁及び析出物の生成をより一層効果的に抑制し、更には経時的又は高温条件下で生じる黄変をより一層効果的に低減させるという観点から、好ましくはｌ－メントール及びこれを含む精油が挙げられる。

[0025] 本発明の外用医薬組成物における(C)成分の含有量については、特に制限されないが、例えば１重量%以上、好ましくは１～１５重量%が挙げられる。(C)成分の含有量として、白濁及び析出物の生成をより一層効果的に抑制し、更には経時的又は高温条件下で生じる黄変をより一層効果的に低減させる観点から、好ましくは３重量%以上、更に好ましくは３～１５重量%、特に好ましくは３～１０重量%、最も好ましくは５～１０重量%が挙げられる。

(D)水

本発明は、前記(A)～(C)成分を水中で共存させるため、水（以下、「(D)成分」と表記することもある）を含有する。

[0026] 本発明の外用医薬組成物における(D)成分の含有量については、製剤形態に応じて適宜設定すればよいが、例えば１５～５０重量％が挙げられる。通常、ジクロフェナク及び／又はその塩とトコフェロール及び／又はその誘導体は、水含有量が１５重量％以上、特に２０重量％以上の条件で共存させると、白濁又は析出の生成が顕著に現れるが、本発明の外用医薬組成物では、このように水を比較的多く含む場合であっても、白濁又は析出の生成を抑制して優れた外観性状を備えることができる。このような本発明の効果を鑑みれば、本発明の外用医薬組成物における(D)成分の含有量として、好ましくは１５～４５重量％、更に好ましくは１５～４０重量％、特に好ましくは１８～３６重量％、最も好ましくは１８．９～２８．９重量％が挙げられる。

(E)低級アルコール

本発明の外用医薬組成物には、必要に応じて、低級アルコール（以下、(E)成分と表記することもある）が含まれていてもよい。低級アルコールを含有させることにより、白濁及び析出の生成をより一層効果的に抑制することが可能になる。

[0027] 低級アルコールとしては、特に制限されないが、例えば、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、ｓｅｃ－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール等の炭素数１～４の１価低級アルコールが挙げられる。これらの中でも、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、水との共存下で生じる白濁及び析出をより一層効果的に抑制するという観点から、好ましくはエタノール、プロパノール、イソプロパノール、更に好ましくはエタノール、イソプロパノールが挙げられる。これらの低級アルコールは、１種単独で使用してもよく、また２種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0028] 本発明の外用医薬組成物における(E)成分の含有量については、特に制限さ

れないが、例えば４５重量％以上が挙げられる。白濁及び析出の生成をより一層効果的に抑制させるという観点から、(E)成分の含有量として、５０重量％以上、好ましくは５０～８０重量％、更に好ましくは５５～８０重量％、特に好ましくは６０～７５重量％、最も好ましくは６５～７５重量％が挙げられる。

その他の成分

本発明の外用医薬組成物には、本発明の効果を妨げない限り、前述する成分の他に、必要に応じて、薬理成分を含んでいてもよい。本発明の外用医薬組成物に配合可能な薬理成分については、特に制限されないが、例えば、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸アンモニウム、グリチルリチン酸ステアリル等の抗炎症剤；ジフェニルイミダゾール、ジフェンヒドラミン及びその薬学的に許容される塩、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン剤；リドカイン及びその薬学的に許容される塩、ジブカイン及びその薬学的に許容される塩、アミノ安息香酸エチル等の局所麻酔剤；ニコチン酸ベンジルエステル、ノナン酸バニリルアミド、トウガラシチンキ等の血行促進剤；アルニカチンキ、オウバクエキス、サンシシエキス、セイヨウトチノキエキス、ロートエキス、ベラドンナエキス、トウキエキス、シコンエキス、サンショウエキス等の生薬等が挙げられる。

[0029] また、本発明の外用医薬組成物には、所望の製剤形態にするために、前記(D)及び(E)成分以外の水性基剤、油性基剤等の基剤を含むことができる。

[0030] 前記(D)及び(E)成分以外の水性基剤としては、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ジ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が挙げられる。

[0031] 油性基剤としては、非極性油、極性油等が挙げられる。非極性油としては、具体的には、パラフィン、イソパラフィン等の炭化水素類；スクワラン、ワックス等が挙げられる。また、極性油としては、具体的には、脂肪族モノカルボン酸エステル、トリグリセライド、脂肪族ジカルボン酸ジエステル、脂肪族ジカルボン酸アルキレングリコールエステル、高級脂肪酸等が挙げら

れる。

[0032] 更に、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、外用医薬組成物に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、ｐＨ調節剤、界面活性剤、乳化剤、可溶化剤、防腐剤、保存剤、酸化防止剤、安定化剤、キレート剤、増粘剤、香料、着色料等が挙げられる。本発明の外用医薬組成物に配合可能な増粘剤については、特に制限されないが、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ヒアルロン酸、キサンタンガム等が挙げられる。

ｐＨ

発明の外用医薬組成物のｐＨとしては、経皮適用可能な範囲で適宜設定すればよいが、例えば３．０～９．０、好ましくは４．０～９．０、更に好ましくは４．５～８．５が挙げられる。

製剤形態

本発明の外用医薬組成物の製剤形態については、経皮適用可能であることを限度として特に制限されず、例えば、液剤（ローション剤、スプレー剤、エアゾール剤、及び乳液剤を含む）、フォーム剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤等が挙げられる。これらの中でも、好ましくは液剤又はゲル剤が挙げられる。これらの製剤形態への調製は、第十六改正日本薬局方 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。

使用態様

発明の外用医薬組成物は、鎮痛が求められる局所（皮膚）に外用投与することにより使用される。本発明の外用医薬組成物の投与量は、投与する部位、治療すべき症状の程度等に応じて適宜設定されるが、投与する局所部位１ｃｍ^{2}当たり、ジクロフェナク及び／又はその薬学的に許容される塩の１回当たりの投与量が１０～５００ｍｇ程度となる量であることが望ましい。

[0033] 本発明の外用医薬組成物は、外用消炎鎮痛剤として、肩こりに伴う肩の痛

み、関節痛、腰痛、筋肉痛、腱鞘炎（手・手首の痛み）、肘の痛み（テニス肘など）、打撲痛、ねんざ痛、骨折痛、神経痛、変形性関節症、関節炎等に対する治療目的で使用することができる。

２．析出抑制方法

更に、本発明は、(A)ジクロフェナク及び／又はその薬学的に許容される塩、(B)トコフェロール及び／又はその誘導体、並びに(D)水を含む外用医薬組成物の析出を抑制する方法を提供する。具体的には、本発明の析出抑制方法は、(A)ジクロフェナク及び／又はその薬学的に許容される塩、(B)トコフェロール及び／又はその誘導体、並びに(D)水を含む外用医薬組成物に、(C)メントールを配合することを特徴とする。本発明の析出抑制方法において、使用される成分の種類や配合量、外用医薬組成物のｐＨや製剤形態等については、前記「１．外用医薬組成物」の欄に記載の通りである。

３．黄変低減方法

更に、本発明は、(A)ジクロフェナク及び／又はその薬学的に許容される塩、(B)トコフェロール及び／又はその誘導体、並びに(D)水を含む外用医薬組成物の経時的又は高温条件下で生じる黄変を低減する方法を提供する。具体的には、本発明の黄変低減方法は、(A)ジクロフェナク及び／又はその薬学的に許容される塩、(B)トコフェロール及び／又はその誘導体、並びに(D)水を含む外用医薬組成物に、(C)メントールを配合することを特徴とする。本発明の黄変低減方法において、使用される成分の種類や配合量、外用医薬組成物のｐＨや製剤形態等については、前記「１．外用医薬組成物」の欄に記載の通りである。

実施例

[0034] 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。

試験例１

表１及び２に示す組成の外用医薬組成物を調製した。具体的には、所定量のエタノール又はイソプロパノールに、ジクロフェナクナトリウム及びＩ－

メントールを所定量添加して溶解させた後に、酢酸トコフェロール（ｄｌ－α－トコフェロール酢酸エステル）を所定量添加して撹拌した。次いで、所定量の水及びヒドロキシプロピルセルロース（実施例７の場合のみ）を添加して撹拌することにより、外用医薬組成物（実施例７以外は液状、実施例７はゲル状）を得た。

[0035] 各外用医薬組成物を２５℃で１日間、遮光条件下で保存した後の外観性状について評価し、更に波長４００ｎｍの吸光度を紫外可視吸光度計（ＳＨＩＭＡＤＺＵ製 ＵＶ－２６００）によって測定することにより、各外用医薬組成物の白濁の程度についても評価した。なお、外用医薬組成物の外観性状の評価は以下の判定基準に従って行った。

＜外観性状の判定基準＞

◎：析出物の生成及び白濁が認められず、澄明な状態である。

○：析出物は生成しておらず、白濁が僅かに認められるが、実用上許容される程度の半透明な状態であった。

△：析出物は生成していないが、明らかな白濁が認められる不透明な状態であった。

×：析出物は認められないが、著しい白濁が認められる不透明な状態であった。

××：析出物の生成と著しい白濁が認められる不透明な状態であった。

[0036] 得られた結果を表１及び２に示す。水存在下で、ジクロフェナクナトリウム及び酢酸トコフェロールを共存させると、析出物の生成や顕著な白濁が認められた（比較例１～３）。一方、水存在下で、ジクロフェナクナトリウム及び酢酸トコフェロールと共に、ｌ－メントールを共存させることによって、析出物の生成や白濁を抑制して透明性を高めることができ、優れた外観性状を備えていた（実施例１～１０）。また、水存在下で、ジクロフェナクナトリウム及び酢酸トコフェロールと共に、ｌ－メントールを共存させる際に、低級アルコールとしてイソプロパノールを更に添加すると、エタノールを添加した場合に比べて、より一層透明性が高い外観性状を備えさせることが

できていた（実施例８及び９）。

[0037] [表1]

	実施例									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ジクロフェナクナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
酢酸トコフェロール	0.1	0.1	0.1	0.5	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
l－メントール	3.0	3.0	5.0	5.0	10.0	3.0	5.0	3.0	3.0	3.0
エタノール	75.0	70.0	70.0	70.0	70.0	65.0	65.0	60.0	－	55.0
イソプロパノール									60.0	
ヒドロキシプロピルセルロース	－	－	－	－	－	－	3.0	－	－	－
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
全量	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
外観性状	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○
吸光度(400nm)	0.004	0.005	0.001	0.008	0.02	0.005	0.015	0.057	0.005	0.175

表中、各含有成分の単位は「重量%」である。

[0038] [表2]

	比較例		
	1	2	3
ジクロフェナクナトリウム	1.0	1.0	1.0
酢酸トコフェロール	0.1	0.1	0.1
l－メントール	－	－	－
エタノール	70.0	60.0	55.0
イソプロパノール	－	－	－
ヒドロキシプロピルセルロース	－	－	－
精製水	残部	残部	残部
全量	100	100	100
外観性状	××	×	×
吸光度(400nm)	未測定	0.453	1.353

表中、各含有成分の単位は「重量%」である。

[0039] 試験例２

表３に示す組成の外用医薬組成物を、前記試験例１と同様の手法で調製した。得られた各外用医薬組成物を６０℃で１週間、遮光条件下で保存した。保存前後での外観性状を前記試験例１と同様の方法で評価した。更に、保存後の黄変の程度を以下の判定基準に従って評価した。

＜黄変の判定基準＞

◎：PANTONE 712Cに相当する黄色の色調が認められる。

○：PANTONE 713Cに相当する黄色の色調が認められる。

△：PANTONE 714Cに相当する黄色の色調が認められる。

×：PANTONE 715Cに相当する黄色の色調が認められる。

[0040] なお、PANTONE 712C、713C、714C、715Cとは、パントン社発行の色見本Ｆｏｒｍｕｌａｇｕｉｄｅ ｓｏｌｉｄ ｃｏａｔｅｄにおける色見本番号であり、いずれも黄色の色調を呈し、712C＜713C＜714C＜715Cの順で、黄色の濃さが増していく。

[0041] 得られた結果を表３に示す。この結果から、前記試験例１と同様に、水存在下で、ジクロフェナクナトリウム及び酢酸トコフェロールと共に、ｌ－メントールを共存させることによって、析出物の生成や白濁を抑制して透明性を高めることができていた（実施例１１～１３）。特に、エタノールを５５重量％以上含む場合には、析出物の生成や白濁を抑制する効果が高まり、保存後でも、透明性が格段に高い外観性状を示していた。更に、水存在下で、ジクロフェナクナトリウム及び酢酸トコフェロールと共に、ｌ－メントールを共存させることによって、保存後の黄変を低減できていた（実施例１１～１３）。

[0042] [表3]

	実施例			比較例		
	１１	１２	１３	４	５	６
ジクロフェナクナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
酢酸トコフェロール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
１－メントール	5.0	5.0	5.0	－	－	－
エタノール	70.0	55.0	50.0	70.0	55.0	50.0
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
全量	100	100	100	100	100	100
保存前の外観性状	◎	◎	○	×	×	×
保存後の外観性状	◎	◎	○	×	×	×
保存後の黄変の程度	◎	○	○	△	×	△

表中、各含有成分の単位は「重量％」である。

[0043] 製剤例

表４に示す組成の外用医薬組成物（製剤例１、３及び５は液状、製剤例２、４及び６はゲル状）を調製した。得られた外用医薬組成物は、いずれも、析出物の生成や白濁が抑制されており、透明性が高く優れた外観性状を備えていた。更に、これらの外用医薬組成物では、保存後の黄変低減効果も認められた。

[0044] [表4]

	製剤例					
	1	2	3	4	5	6
ジクロフェナクナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
乳酸	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
l-メントール	3.0	3.0	5.0	5.0	7.0	7.0
酢酸トコフェロール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ノナン酸バニリルアミド	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ニコチン酸ベンジルエステル	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
エタノール	70.0	60.0	70.0	60.0	70.0	60.0
プロピレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ヒドロキシプロピルセルロース	—	3.0	—	3.0	—	3.0
水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
全量	100	100	100	100	100	100

表中、各含有成分の単位は「重量%」である。

請求の範囲

[請求項1] (A)ジクロフェナク及び／又はその薬学的に許容される塩、(B)トコフェロール及び／又はその誘導体、(C)メントール、並びに(D)水を含有することを特徴とする、外用医薬組成物。

[請求項2] 更に、(E)低級アルコールを含む、請求項１に記載の外用医薬組成物。

[請求項3] 前記(C)成分が３重量％以上含まれる、請求項１又は２に記載の外用医薬組成物。

[請求項4] 前記(D)成分が、１５～４５重量％含まれる、請求項１～３のいずれかに記載の外用医薬組成物。

[請求項5] 前記(E)成分が、５０重量％以上含まれる、請求項２～４のいずれかのいずれかに記載の外用医薬組成物。

[請求項6] 前記(B)成分が、酢酸トコフェロールである、請求項１～５のいずれかのいずれかに記載の外用医薬組成物。

[請求項7] 液剤又はゲル剤である、請求項１～６のいずれかに記載の外用医薬組成物。

[請求項8] (A)ジクロフェナク及び／又はその薬学的に許容される塩、(B)トコフェロール及び／又はその誘導体、並びに(D)水を含む外用医薬組成物に、(C)メントールを配合することを特徴とする、外用医薬組成物の白濁及び析出を抑制する方法。

[請求項9] (A)ジクロフェナク及び／又はその薬学的に許容される塩、(B)トコフェロール及び／又はその誘導体、並びに(D)水を含む外用医薬組成物に、(C)メントールを配合することを特徴とする、外用医薬組成物の黄変低減方法。