

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4684404号  
(P4684404)

(45) 発行日 平成23年5月18日(2011.5.18)

(24) 登録日 平成23年2月18日(2011.2.18)

(51) Int. Cl.		F I
<b>A 6 1 K 31/167</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/167
<b>A 6 1 K 31/192</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/192
<b>A 6 1 K 31/405</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/405
<b>A 6 1 P 29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00
<b>A 6 1 K 9/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/00

請求項の数 2 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2000-326352 (P2000-326352)	(73) 特許権者	307010166
(22) 出願日	平成12年10月26日(2000.10.26)		第一三共株式会社
(65) 公開番号	特開2002-128699 (P2002-128699A)		東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
(43) 公開日	平成14年5月9日(2002.5.9)	(74) 代理人	100146581
審査請求日	平成19年10月16日(2007.10.16)		弁理士 石橋 公樹
		(74) 代理人	100161160
			弁理士 竹元 利泰
		(74) 代理人	100115750
			弁理士 矢口 敏昭
		(74) 代理人	100125025
			弁理士 越後 友希
		(74) 代理人	100119622
			弁理士 金原 玲子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 消炎鎮痛外用剤組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ロキソプロフェンナトリウムと、リドカイン、ジブカイン及びそれらの塩酸塩から選ばれる局所麻酔剤とを含有する、ロキソプロフェンの皮膚透過性が亢進することを特徴とする外用消炎鎮痛剤組成物。

【請求項2】

局所麻酔剤が、塩酸リドカイン又は塩酸ジブカインである、請求項1に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術の分野】

本発明は、皮膚透過性が亢進された、非ステロイド性消炎鎮痛剤と局所麻酔剤とを含有する、外用消炎鎮痛剤組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

現在、ロキソプロフェンナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤は、内用及び/又は外用剤として、広く使用されている。

【0003】

各種製剤の有効成分もしくは添加剤として使用される局所麻酔剤が、該化合物が主剤の皮膚透過性を亢進し、かつ、主剤の薬理効果をあげることは知られていない。

【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、非ステロイド性消炎鎮痛剤の皮膚透過性を亢進させ、優れた薬理効果を発揮させるための、新規な外用消炎鎮痛剤組成物を提供することを課題とする。

## 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

本発明は、非ステロイド性消炎鎮痛剤と局所麻酔剤とを含有する、外用消炎鎮痛剤組成物である。

## 【0006】

本発明の非ステロイド性消炎鎮痛剤としては、例えば、フルルピプロフェン、ケトプロフェン、イブプロフェン、プラノプロフェン、フェノプロフェンナトリウム、ナプロキセン、ラクチルフェネチジン、塩酸トラマドール、スプロフェン、アルミノプロフェン、チアプロフェン酸、ペンタゾシン、インドメタシン、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム等をあげることができ、好適には、ロキソプロフェンナトリウムである。

10

## 【0007】

本発明の局所麻酔剤としては、医薬品もしくは医薬品添加物として通常使用されるものであれば、特に制限はないが、アミノ安息香酸エチル、塩酸オキシブプロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル、塩酸プピバカイン、塩酸プロカイン、塩酸プロピトカイン、塩酸メピバカイン、オキセサゼイン、ピペリジノアセチルアミノ安息香酸エチル、塩酸リドカイン等をあげることができ、好適には、塩酸リドカイン、塩酸ジブカインである。

20

## 【0008】

## 【発明の実施の形態】

本発明の外用消炎鎮痛剤組成物において含有される、非ステロイド性消炎鎮痛剤の重量％は、局所麻酔剤の種類により異なるが、通常、0.1乃至0.5％であり、好適には、0.3乃至3.0％であり、また、局所麻酔剤の重量％は、局所麻酔剤の種類により異なるが、通常、0.02乃至15.0％であり、好適には、0.1乃至10.0％である。

## 【0009】

本発明の外用消炎鎮痛剤組成物の具体的な剤形としては、例えば、液剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、貼付剤、エアゾール剤等をあげることができ、各剤形に適した添加剤や基材を適宜使用し、日本薬局方などに記載される通常の方法に従い、製造することができる。

30

## 【0010】

上記各剤形において、その剤形に応じ、通常使用される基剤又は各種添加剤を使用することもできる。

## 【0011】

例えば、液剤の場合、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール；水；プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ブチレングリコール、グリセリン、ヒマシ油等を溶剤として、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン等をpH調整剤として、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸等の高分子を粘性付与剤として、使用することができ、

40

クリーム剤の場合、ワセリン等の炭化水素類；エステル類；トリグリセライド類；セタノール、ステアリルアルコール等の高級アルコール類等を油相成分として、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ステアリン酸カリウム、セチル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム、ジオクチルソジウムスルホサクシネート等のアニオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等のカチオン界面活性剤；シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40、モノステアリン酸エチレングリコール、セスキオレイン酸ソルビタン、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリ

50

オキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート、モノステアリン酸グリセリン等のノニオン界面活性剤等を界面活性剤として、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール等を保湿剤として使用することができる、

軟膏剤の場合、ワセリン、流動パラフィン、パラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類；プラスチックベース；精製ラノリン、ラノリンアルコール、水添ラノリン等のラノリン類；動植物油；天然ワックス；ロウ等を軟膏基剤として使用することができる、

ゲル剤の場合、ステアリン酸アルミニウム、脂肪酸デキストランエステル等を油性ゲル基剤として、カルボキシビニルポリマー、ベントナイト等を水性ゲル基剤として使用することができる、

10

貼付剤の場合、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ゼラチン、ペクチン、ポリビニルピロリドン、ビニルアセテート共重合体、ポリエチレンオキサイド、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体、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、キサントガム、アラビアガム、トラガントガムなどが、保湿剤としてはグリセリン、ソルビトール、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等を粘着性高分子として、硫酸アルミニウムカリウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化アルミナマグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、トリグリシジルイソシアネート、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、エチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセリンジグリシジルエーテル、トリグリセリンジグリシジルエーテル等を硬化剤として、カオリン、無水ケイ酸、酸化亜鉛、酸化チタン等を無機粉体として、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、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グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンフィトステロール、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等を界面活性剤として使用することができる、

20

エアゾール剤の場合、塩化フッ化炭素類；塩化フッ化炭化水素類；液化石油ガス類；ジメチルエーテル類を液化ガス噴射剤として、窒素ガス、二酸化炭素ガス、亜酸化窒素ガスを圧縮ガス噴射剤として、使用することができる。

30

#### 【0012】

上記各剤形において、必要に応じ、パラオキシ安息香酸エステル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール、チメロサル、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等の保存剤；l-メントール、d1-カンフル、酢酸トコフェロール、オオバクエキス、セイヨウトチノミエキス、アルニカチンキ等の使用実感の改善剤等を添加することもできる。

#### 【0013】

##### 【実施例】

(実施例1) ヒト皮膚組織モデルを用いた皮膚透過性の評価試験

市販のヒト皮膚再構築モデルTESTSKIN(登録商標、LSE-003、6穴タイプ、東洋紡績(株)社製)を購入後1日、37℃で、インキュベーター内に保存した。試験当日、組織トレイよりトランスウェルを取りだし、シリコンを塗布したアッセイリングを接着させ、1.2mlのアッセイ培地(生理食塩水又は40%ポリエチレングリコール400(以後、PEGと称す))を入れたアッセイトレイに移した。

40

#### 【0014】

薬液100μl(塩酸リドカインの場合、生理食塩水中、ロキソプロフェンナトリウムを2重量%、並びに、塩酸リドカインを0mg/ml、5mg/ml又は50mg/mlを含有、塩酸ジブカインの場合、PEG溶液中、ロキソプロフェンナトリウムを2重量%、並びに、塩酸ジブカインを0mg/ml、0.5mg/ml、5mg/mlを含有する)をアッセイリング内に注入した。3時間後、組織下のアッセイ培地を0.4ml採取し、

50

測定用試料とした。

【0015】

測定用試料を、下記HPLC条件で示す移動相で10倍に希釈し、内標準液と1:1で混和し、下記HPLC条件下、ロキソプロフェンの量を測定した。結果を表1に示す。

(HPLC条件)

装置： LC-10Aシステム(島津製作所)

カラム： コスモシール5C18-AR 4.6mm x 150mm(ナカライテスク)

移動相： アセトニトリル/水/リン酸 = 40:60:0.02

流速： 1ml/分

検出： UV225nm

カラム温度： 40

【0016】

【表1】

塩酸リドカインの添加量 (mg/ml)	3時間後における透過量比
0	100
5	220
50	818

【0017】

【表2】

塩酸ジブカインの添加量 (mg/ml)	3時間後における透過量比
0	100
0.5	100
5	336

(実施例2)液剤

## (1) 成分及び分量

ロキソプロフェンナトリウム	3.0g	
塩酸リドカイン	2.0g	
pH調節剤(水酸化ナトリウム)	適量	
防腐剤(パラオキシ安息香酸メチル)	0.3g	
溶剤1(エタノール)	45.0g	10
溶剤2(精製水)	適量	
	100.0g	

## (2) 製法

100gの製法

溶剤1と溶剤2の混合液にロキソプロフェンナトリウム、塩酸リドカイン及び防腐剤を加えて攪拌した後、pH調節剤を加えて液剤を製する。

(実施例3) クリーム剤

## (1) 成分及び分量

ロキソプロフェンナトリウム	3.0g	
塩酸リドカイン	2.0g	
乳化剤1(イソステアリン酸コレステリル)	1.0g	
乳化剤2( $\alpha$ -モノステアリルグリセリルエーテル)	2.0g	
湿潤剤(グリセリン)	10.0g	
pH調節剤(水酸化ナトリウム)	適量	
防腐剤(パラオキシ安息香酸メチル)	0.3g	30
基剤1(グリセリン脂肪酸エステル)	16.0g	
基剤2(パルミチン酸イソプロピル)	6.0g	
基剤3(合成スクワラン)	5.0g	
基剤4(精製水)	適量	
	100.0g	

## (2) 製法

100gの製法

基剤1、基剤2、基剤3、乳化剤1、乳化剤2及び防腐剤を加えて加温し、この溶液に基剤4にロキソプロフェンナトリウム、塩酸リドカイン、湿潤剤及びpH調節剤を溶解させて加温した水溶液を徐々に添加して乳化させ、その後冷却してクリーム剤を製する。

(実施例4) 軟膏剤

10

20

30

40

## (1) 成分及び分量

ロキソプロフェンナトリウム	3.0 g
塩酸リドカイン	2.0 g
粘稠剤 (軽質無水ケイ酸)	1.5 g
基剤1 (白色ワセリン)	10.0 g
基剤2 (ゲル化炭化水素)	適量
	<hr/>
	100.0 g

10

## (2) 製法

100 g の製法

基剤2の一部と基剤1にロキソプロフェンナトリウムを加えて均一し分散させた後に塩酸リドカイン及び粘稠剤を加え、残りの基剤2を加えて均一にし、軟膏剤を製する。

(実施例5) ゲル製剤

## (1) 成分及び分量

ロキソプロフェンナトリウム	3.0 g
塩酸リドカイン	2.0 g
粘稠剤1 (カルボキシビニルポリマー)	1.2 g
粘稠剤2 (ヒドロキシプロピルセルロース)	1.5 g
pH調節剤 (水酸化ナトリウム)	適量
溶剤1 (エタノール)	45.0 g
溶剤2 (精製水)	適量
	<hr/>
	100.0 g

20

## (2) 製法

100 g の製法

溶剤1と溶剤2の混合液にロキソプロフェンナトリウム、塩酸リドカイン及び粘稠剤1を加えて攪拌する。これに予め溶剤1に溶解した粘稠剤2及びpH調節剤を加えて攪拌し、ゲル剤を製する。

(実施例6) 貼付剤

30

## (1) 成分及び分量

本剤1, 000 cm<sup>2</sup> (膏体100 g) 中

ロキソプロフェンナトリウム	3.0 g	
塩酸リドカイン	2.0 g	
界面活性剤1 (ポリソルベート80)	0.3 g	
界面活性剤2 (セスキオレイン酸ソルビタン)	0.2 g	
湿潤剤 (濃グリセリン)	22.0 g	10
pH調節剤 (水酸化ナトリウム)	適量	
粘着剤1 (ポリアクリル酸ナトリウム)	6.0 g	
粘着剤2 (アクリル酸メチル・アクリル酸-2-エチルヘキシル 共重合樹脂(マルジヨリ))	5.0 g	
基剤1 (カオリン)	2.5 g	
基剤2 (アクリル酸デンプン300)	6.0 g	
基剤3 (精製水)	適量	20
	100.0 g	
支持体 不織布	1000 cm <sup>2</sup>	
ライナー ポリプロピレンフィルム	1000 cm <sup>2</sup>	

## (2) 製法

100 gの製法

基剤3にロキソプロフェンナトリウム及び塩酸リドカインを加えた後、界面活性剤1、界面活性剤2、基剤1、粘着剤1、粘着剤2を順次加えて均一化し、pH調節剤を加えた後、基剤2を加えて膏体を製する。

(実施例7) スプレー剤

## (1) 成分及び分量 (原液)

ロキソプロフェンナトリウム	3.0 g	
塩酸リドカイン	2.0 g	
pH調節剤 (水酸化ナトリウム)	適量	
防腐剤 (パラオキシ安息香酸メチル)	0.3 g	
溶剤1 (エタノール)	45.0 g	40
溶剤2 (精製水)	適量	
	100.0 g	

○ 原液/ガス比=70/30

○ ガス (噴射剤) = LPG (プロパンとブタンの混合ガス)

## (2) 製法

原液100 gの製法

溶剤1と溶剤2の混合液にロキソプロフェンナトリウム、塩酸リドカイン、防腐剤及びpH調節剤を加えて攪拌し、液剤を製する。

## (実施例 8) 液剤

## (1) 成分及び分量

ロキソプロフェンナトリウム	3.0 g	
塩酸ジブカイン	1.0 g	
pH調節剤 (水酸化ナトリウム)	適量	
防腐剤 (パラオキシ安息香酸メチル)	0.3 g	
溶剤 1 (エタノール)	45.0 g	10
溶剤 2 (精製水)	適量	

---

100.0 g

## (2) 製法

100 g の製法

溶剤 1 と溶剤 2 の混合液にロキソプロフェンナトリウム、塩酸ジブカイン及び防腐剤を加えて攪拌した後、pH調節剤を加えて液剤を製する。

## (実施例 9) クリーム剤

## (1) 成分及び分量

ロキソプロフェンナトリウム	3.0 g	20
塩酸ジブカイン	1.0 g	
乳化剤 1 (イソステアリン酸コレステリル)	1.0 g	
乳化剤 2 ( $\alpha$ -モノステアリルグリセリルエーテル)	2.0 g	
湿潤剤 (グリセリン)	10.0 g	
pH調節剤 (水酸化ナトリウム)	適量	
防腐剤 (パラオキシ安息香酸メチル)	0.3 g	30
基剤 1 (グリセリン脂肪酸エステル)	16.0 g	
基剤 2 (パルミチン酸イソプロピル)	6.0 g	
基剤 3 (合成スクワラン)	5.0 g	
基剤 4 (精製水)	適量	

---

100.0 g

## (2) 製法

100 g の製法

基剤 1、基剤 2、基剤 3、乳化剤 1、乳化剤 2 及び防腐剤を加えて加温し、この溶液に基剤 4 にロキソプロフェンナトリウム、塩酸ジブカイン、湿潤剤及び pH調節剤を溶解させて加温した水溶液を徐々に添加して乳化させ、その後冷却してクリーム剤を製する。

## (実施例 10) 軟膏剤

10

20

30

40



## (1) 成分及び分量

ロキソプロフェンナトリウム	3.0 g
塩酸ジブカイン	1.0 g
粘稠剤 (軽質無水ケイ酸)	1.5 g
基剤1 (白色ワセリン)	10.0 g
基剤2 (ゲル化炭化水素)	適量

---

100.0 g

10

## (2) 製法

100 g の製法

基剤2の一部と基剤1にロキソプロフェンナトリウムを加えて均一し分散させた後に塩酸ジブカイン及び粘稠剤を加え、残りの基剤2を加えて均一にし、軟膏剤を製する。

(実施例11)ゲル製剤

## (1) 成分及び分量

ロキソプロフェンナトリウム	3.0 g
塩酸ジブカイン	1.0 g
粘稠剤1 (カルボキシビニルポリマー)	1.2 g
粘稠剤2 (ヒドロキシプロピルセルロース)	1.5 g
pH調節剤 (水酸化ナトリウム)	適量
溶剤1 (エタノール)	45.0 g
溶剤2 (精製水)	適量

---

100.0 g

20

## (2) 製法

100 g の製法

溶剤1と溶剤2の混合液にロキソプロフェンナトリウム、塩酸ジブカイン及び粘稠剤1を加えて攪拌する。これに予め溶剤1に溶解した粘稠剤2及びpH調節剤を加えて攪拌し、ゲル剤を製する。

(実施例12)貼付剤

30

## (1) 成分及び分量

本剤1, 000 cm<sup>2</sup> (膏体100 g) 中

ロキソプロフェンナトリウム	3.0 g	
塩酸ジブカイン	1.0 g	
界面活性剤1 (ポリソルベート80)	0.3 g	
界面活性剤2 (セスキオレイン酸ソルビタン)	0.2 g	
湿潤剤 (濃グリセリン)	22.0 g	10
pH調節剤 (水酸化ナトリウム)	適量	
粘着剤1 (ポリアクリル酸ナトリウム)	6.0 g	
粘着剤2 (アクリル酸メチル・アクリル酸-2-エチルヘキシル 共重合樹脂(マルジック))	5.0 g	
基剤1 (カオリン)	2.5 g	
基剤2 (アクリル酸デンプン300)	6.0 g	
基剤3 (精製水)	適量	20
	100.0 g	
支持体 不織布	1000 cm <sup>2</sup>	
ライナー ポリプロピレンフィルム	1000 cm <sup>2</sup>	

## (2) 製法

100 gの製法

基剤3にロキソプロフェンナトリウム及び塩酸ジブカインを加えた後、界面活性剤1、界面活性剤2、基剤1、粘着剤1、粘着剤2を順次加えて均一化し、pH調節剤を加えた後、基剤2を加えて膏体を製する。

(実施例13) スプレー剤

## (1) 成分及び分量 (原液)

ロキソプロフェンナトリウム	3.0 g	
没食子酸プロピル	0.3 g	
塩酸ジブカイン	1.0 g	
防腐剤 (パラオキシ安息香酸メチル)	0.3 g	
溶剤1 (エタノール)	45.0 g	40
溶剤2 (精製水)	適量	
	100.0 g	

○ 原液/ガス比=70/30

○ ガス (噴射剤) = LPG (プロパンとブタンの混合ガス)

## (2) 製法

原液100 gの製法

溶剤1と溶剤2の混合液にロキソプロフェンナトリウム、塩酸ジブカイン、防腐剤及びpH調節剤を加えて攪拌し、液剤を製する。

【 0 0 1 8 】

【 発 明 の 効 果 】

本発明の組成物は、主剤である非ステロイド性消炎鎮痛剤の皮膚透過性が亢進しており、優れた薬理効果を発揮するので、外用消炎鎮痛剤として有用である。

## フロントページの続き

- (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小網町1番8号
- (74)代理人 100146581  
弁理士 石橋 公樹
- (74)代理人 100161160  
弁理士 竹元 利泰
- (74)代理人 100115750  
弁理士 矢口 敏昭
- (72)発明者 大澤 常起  
東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 三共株式会社内
- (72)発明者 高木 郁夫  
東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 三共株式会社内
- (72)発明者 清水 一平  
東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 三共株式会社内
- (72)発明者 近藤 達仁  
東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 三共株式会社内
- (72)発明者 中山 正人  
東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 三共株式会社内
- (72)発明者 鳥住 保博  
東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 三共株式会社内

審査官 前田 佳与子

- (56)参考文献 特開平11-302167(JP,A)  
特開昭61-083117(JP,A)  
特開昭62-126119(JP,A)  
特開2000-038352(JP,A)  
特開平10-316564(JP,A)  
特開2001-206852(JP,A)  
国際公開第01/047559(WO,A1)  
特開2001-097859(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 31/327  
A61K 31/33 - 33/44  
A61K 35/78 - 35/84  
A61K 9/00 - 9/72  
A61K 47/00 - 47/48  
A61K 37/00 - 37/66  
A61K 41/00 - 45/08  
A61K 48/00  
A61P 1/00 - 43/00,171  
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)