

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6628488号
(P6628488)

(45) 発行日 令和2年1月8日(2020.1.8)

(24) 登録日 令和1年12月13日(2019.12.13)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/727	(2006.01)	A 6 1 K 31/727
A 6 1 K 9/06	(2006.01)	A 6 1 K 9/06
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 8/73	(2006.01)	A 6 1 K 8/73

請求項の数 8 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-74068 (P2015-74068)
 (22) 出願日 平成27年3月31日(2015.3.31)
 (65) 公開番号 特開2016-193854 (P2016-193854A)
 (43) 公開日 平成28年11月17日(2016.11.17)
 審査請求日 平成30年2月21日(2018.2.21)

(73) 特許権者 000186588
 小林製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目4番10号
 (74) 代理人 100124431
 弁理士 田中 順也
 (74) 代理人 100156845
 弁理士 山田 威一郎
 (74) 代理人 100124039
 弁理士 立花 顕治
 (72) 発明者 金本 寛和
 大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 小林製薬株式会社 中央研究所内

審査官 吉田 佳代子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ゲル状外用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヘパリン類似物質、イソプロパノール、及びゲル化剤を含み、且つ

ヘパリン類似物質1重量部当たり、イソプロパノールを77~180重量部の比率で含む、ゲル状外用組成物(但し、非ステロイド性消炎鎮痛成分及びN-メチルピロリドンを含む場合を除く)。

【請求項2】

前記ゲル化剤が、カルボキシビニルポリマーである、請求項1に記載のゲル状外用組成物。

【請求項3】

ヘパリン類似物質1重量部当たり、イソプロパノールを82~140重量部の比率含む、請求項1又は2に記載のゲル状外用組成物。

【請求項4】

ヘパリン類似物質の配合量が0.01~5質量%である、請求項1~3のいずれかに記載にゲル状外用組成物。

【請求項5】

保湿用途で使用される、請求項1~4のいずれかに記載のゲル状外用組成物。

【請求項6】

乾燥性皮膚疾患及び/又は炎症性皮膚疾患の予防又は治療に使用される、請求項1~4のいずれかに記載のゲル状外用組成物。

【請求項 7】

肥厚性瘢痕及びノ又はケロイドを予防又は治療するために使用される、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のゲル状外用組成物。

【請求項 8】

きず又はやけどのあとの皮ふのしこり、或いはきず又はやけどのあとの皮ふのつっぱり
の改善のために使用される、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のゲル状外用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヘパリン類似物質を含むゲル状外用組成物に関する。より詳細には、ヘパリン
類似物質を含んでいながらも、塗布後のべたつきが抑制され、優れた使用感を有するゲ
ル状外用組成物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

ヘパリン類似物質は、コンドロイチン多硫酸等の多硫酸化ムコ多糖であり、保湿作用、
抗炎症作用、血行促進作用等が知られており、しかも副作用が少ないことから、外用組成
物の有効成分として広く用いられている。

【0003】

従来、ヘパリン類似物質を利用した外用組成物の製剤処方についても、種々提案されて
いる。例えば、特許文献 1 には、ヘパリン類似物質とセラミドを併用することによって、
相乗的な保湿効果の向上が認められることが報告されている。また、特許文献 2 には、ヘ
パリン類似物質とベタイン類を併用することにより、乾燥性皮膚疾患や炎症性皮膚疾患に
伴う肌荒れに対して優れた治療効果が奏されることが報告されている。更に、特許文献 3
には、ヘパリン類似物質と非ステロイド性抗炎症剤を併用することにより、乾燥性皮膚疾
患や炎症性皮膚疾患に対して優れた治療効果が奏されることが報告されている。

20

【0004】

一方、外用組成物には、ゲル剤、液剤、スプレー剤、貼付剤、クリーム剤、ローション
剤、チック剤、軟膏剤等の種々の剤型が知られているが、これらの中でも、ゲル剤は皮膚
患部に容易に塗布できる、塗布時に液だれし難い、持ち運びし易い容器に収容できる等の
理由から、消費者ニーズが高い剤型である。そこで、ヘパリン類似物質を含む外用組成物
をゲル剤として製剤化して提供することが、消費者ニーズに応える上でも重要になる。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】特開 2009 - 234957 号公報

【特許文献 2】特開 2000 - 143486 号公報

【特許文献 3】特開 2000 - 38352 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明者は、ヘパリン類似物質を含む外用組成物をゲル剤にする製剤技術について種々
の検討を行ったところ、ヘパリン類似物質を含むゲル状外用組成物では、患部に塗布後
にべたつきが生じるという問題点があることを見出した。このようなゲル状外用組成物に
おけるべたつきの問題は、不快感を伴い、使用感の低下をきたすことになる。

40

【0007】

そこで、本発明では、ヘパリン類似物質を含んでいながらも、塗布後のべたつきが抑制
され、優れた使用感を有するゲル状外用組成物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、ヘパリン類似物質及びゲ

50

ル化剤を含むゲル状外用組成物において、イソプロパノールを含有させ、且つヘパリン類似物質 1 重量部当たり、イソプロパノールが 77 ~ 180 重量部となる比率を充足させることにより、塗布後のべたつきが抑制され、優れた使用感を備えさせ得ることを見出した。更に、本発明者は、ヘパリン類似物質 1 重量部当たり、イソプロパノールが 82 ~ 180 重量部の比率を充足する場合には、塗布後の乾きが速くなり、使用感がより一層向上することを見出した。また、本発明者は、ヘパリン類似物質 1 重量部当たり、イソプロパノールが 77 ~ 140 重量部の比率を充足する場合には、ゲル状外用組成物が透明になり、優れた外観性状を呈することも見出した。

【0009】

更に、本発明者は、前記ゲル状外用組成物は、格段に優れた肉芽組織の形成抑制作用を有しており、肥厚性瘢痕及び/又はケロイドの予防又は治療に卓効を示すことも見出した。

10

【0010】

本発明は、これらの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。即ち、本発明は、下記に掲げる態様の発明を提供する。

項 1 . ヘパリン類似物質、イソプロパノール、及びゲル化剤を含み、且つヘパリン類似物質 1 重量部当たり、イソプロパノールを 77 ~ 180 重量部の比率で含む、ゲル状外用組成物。

項 2 . 前記ゲル化剤が、カルボキシビニルポリマーである、項 1 に記載のゲル状外用組成物。

20

項 3 . ヘパリン類似物質 1 重量部当たり、イソプロパノールを 82 ~ 140 重量部の比率含む、項 1 又は 2 記載のゲル状外用組成物。

項 4 . ヘパリン類似物質の配合量が 0 . 01 ~ 5 質量%である、項 1 ~ 3 のいずれかに記載にゲル状外用組成物。

項 5 . 保湿用途で使用される、項 1 ~ 4 のいずれかに記載のゲル状外用組成物。

項 6 . 乾燥性皮膚疾患及び/又は炎症性皮膚疾患の予防又は治療に使用される、項 1 ~ 4 のいずれかに記載のゲル状外用組成物。

項 7 . 肥厚性瘢痕及び/又はケロイドを予防又は治療するために使用される、項 1 ~ 4 のいずれかに記載のゲル状外用組成物。

項 8 . きず又はやけどのあとの皮ふのしこり、或いはきず又はやけどのあとの皮ふのつっぱり改善のために使用される、項 1 ~ 4 のいずれかに記載のゲル状外用組成物。

30

【発明の効果】

【0011】

本発明のゲル状外用組成物によれば、ヘパリン類似物質を含んでいながらも、塗布後のべたつきが抑制されており、優れた使用感を備えている。また、本発明のゲル状外用組成物の一態様では、塗布後の乾きが速く、使用感をより一層向上させることもできる。更に、本発明のゲル状外用組成物の一態様では、透明で、優れた外観性状を備えることもできる。

【0012】

更に、本発明のゲル状外用組成物は、格段に優れた肉芽組織の形成抑制作用を有しており、皮膚の盛り上がり、赤み、つっぱり、しこり等の、肉芽組織の過剰な形成によって生じる皮膚疾患や皮膚症状を効果的に予防又は治療することもできる。

40

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明のゲル状外用組成物は、ヘパリン類似物質、イソプロパノール、及びゲル化剤を含み、且つヘパリン類似物質 1 重量部当たり、イソプロパノールを 77 ~ 180 重量部の比率で含むことを特徴とする。以下、本発明のゲル状外用組成物について詳述する。

【0014】

ヘパリン類似物質

本発明のゲル状外用組成物は、有効成分としてヘパリン類似物質を含む。ヘパリン類似

50

物質とは、コンドロイチン多硫酸等の多硫酸化ムコ多糖であり、保湿作用、抗炎症作用、血行促進作用等を有することが知られている公知の薬剤である。

【0015】

本発明で使用されるヘパリン類似物質の由来については、特に制限されないが、例えば、ムコ多糖類を多硫酸化することにより得られたもの、食用獣の組織（例えば、ウシやブタ等の気管軟骨を含む肺臓）から抽出したもの等が挙げられる。本発明のゲル状外用組成物では、ヘパリン類似物質として、日本薬局方外医薬品規格に収載されているヘパリン類似物質が好適に使用される。

【0016】

本発明のゲル状外用組成物におけるヘパリン類似物質の含有量については、製剤形態等に応じて適宜設定すればよいが、例えば、0.01～5重量%、好ましくは0.05～3重量%、更に好ましくは0.1～1重量%が挙げられる。

【0017】

イソプロパノール

本発明のゲル状外用組成物は、ヘパリン類似物質1重量部当たり、77～180重量部の比率でイソプロパノールを含有する。このような特定の比率でイソプロパノールを含むことによって、塗布後のべたつきを抑制し、優れた使用感を備えさせることが可能になる。また、このような特定の比率でイソプロパノールを含むことによって、格段に優れた肉芽組織の形成抑制作用を発揮させることも可能になる。

【0018】

本発明のゲル状外用組成物において、イソプロパノールは、前述する比率を充足していればよいが、ヘパリン類似物質1重量部当たりイソプロパノールが82～180重量部の比率を満たしている場合、塗布時のべたつきをより一層効果的に抑制し、更に塗布後の乾きを速くして、使用感の更なる向上を図ることが可能になる。更に、ヘパリン類似物質1重量部当たりイソプロパノールが77～140重量部の比率を満たしている場合には、本発明のゲル状外用組成物が透明になり、優れた外観性状を備えさせることも可能になる

【0019】

即ち、ヘパリン類似物質1重量部当たりのイソプロパノールが82～140重量部の比率を充足している場合には、塗布時のべたつき抑制、塗布後の乾き易さ、及び透明性を効果的に実現でき、特に好適といえる。

【0020】

本発明のゲル状外用組成物におけるイソプロパノールの含有量については、前述するヘパリン類似物に対する比率を充足する範囲で適宜設定すればよいが、例えば、7.7～60重量%、好ましくは10～50重量%、更に好ましくは23～50重量%が挙げられる。

【0021】

ゲル化剤

本発明のゲル状外用組成物は、ゲル剤としてゲル状を呈させるために、ゲル化剤を含む

【0022】

本発明で使用されるゲル化剤については、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、カルボキシビニルポリマー、アルキル変性カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体、カルボキシメチルセルロース、カラギーナン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム等が挙げられる。これらのゲル化剤は、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。

【0023】

これらのゲル化剤の中でも、塗布後のべたつきを抑制する作用を効果的に発揮させるという観点から、好ましくはカルボキシビニルポリマーが挙げられる。また、カルボキシビニルポリマーは、塗布後の乾きを速くしたり、透明性を備えさせたりする上でも、好適である。

10

20

30

40

50

【0024】

カルボキシビニルポリマーは、アクリル酸系の親水性架橋ポリマーである。本発明で用いられるカルボキシビニルポリマーの分子量については、ゲル状を呈させ得ることを限度として特に制限されないが、例えば、0.2重量%水溶液とした場合の粘度(20)として、10000~40000mPa・s、好ましくは18000~35000mPa・sが挙げられる。ここで、0.2重量%水溶液の粘度(20)は、ブルックフィールド型回転粘度計(ローターNo.6号を使用、測定時回転数20rpm)を用いて、pH7.25の条件下で測定した値である。

【0025】

本発明のゲル状外用組成物におけるゲル化剤の含有量については、ゲル剤として使用できる程度のゲル状態を呈させ得る範囲であればよく、使用するゲル化剤の種類に応じて適宜設定すればよいが、例えば0.01~5重量%、好ましくは0.1~3重量%が挙げられる。特に、ゲル化剤としてカルボキシビニルポリマーを使用する場合は、本発明のゲル状外用組成物におけるカルボキシビニルポリマーの含有量として、通常0.05~2重量%、好ましくは0.2~1重量%、更に好ましくは0.4~0.8重量%が挙げられる。

【0026】

水

本発明のゲル状外用組成物は、ゲル化剤によってゲル化させるために、水が含まれる。本発明のゲル状外用組成物における水の含有量については、使用するゲル化剤の種類等に応じて適宜設定すればよいが、例えば5~92.28重量%、好ましくは20~90重量%、更に好ましくは30~80重量%が挙げられる。

【0027】

配合可能な他の成分

本発明のゲル状外用組成物は、前述した成分の他に、必要に応じて、他の薬理成分を含有していてもよい。このような薬理成分としては、例えば、抗ヒスタミン剤(マレイン酸クロルフェニラミン等)、局所麻酔剤(ジブカイン、アミノ安息香酸メチル、プロカイン、テトラカイン、プピパカイン、メピパカイン、クロロプロカイン、プロパラカイン、メプリルカイン又はこれらの塩、オルソカイン、オキセサゼイン、オキシポリエントキシデカン、ロートエキス、ペルカミンパーゼ、テシットデシチン等)、抗炎症剤(アラントイン、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸メチル、グリチルリチン酸ステアリル、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、グリチルレチン酸、グリチルレチン酸ピリドキシン、グリチルレチン酸ステアリル、グリチルレチン酸グリセリル、グリチルレチン酸モノグルクロニドインドメタシン、フェルピナク、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、スプロフェン、ベンダザック、スプロフェン、ブフェキサマク等)、殺菌剤(デカリニウム塩化物、クロルヘキシジン塩化物、グルコン酸クロルヘキシジン、アンモニア水、スルファジアジン、乳酸、フェノール等)、皮膚保護剤(ヒマシ油等)、血行促進剤(ノニル酸ワニリルアミド、カプサイシン、トウガラシエキス等)、清涼化剤(カンフル等)、ビタミン類(ビタミンA、E等)、ムコ多糖類(コンドロイチン硫酸ナトリウム、グルコサミン等)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。

【0028】

また、本発明のゲル状外用組成物には、前記成分の他に、必要に応じて、他の基剤や添加剤が含まれていてもよい。このような基剤や添加剤として、例えば、イソプロパノール以外の低級アルコール(エタノール等)、多価アルコール(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、1,3-ブチレングリコール等)等の水性基剤;油類(オリーブ油、サフラワー油、つばき油、とうもろこし油、なたね油、ひまわり油、綿実油、落花生油、ラード、スクワラン、魚油等)、鉱物油(流動パラフィン、パラフィン、ゲル化炭化水素、ワセリン等)、ワックス類・ロウ類(ミツロウ、カルナウバロウ、キャンデリラロウ、セレシン、ライスワックス、マイクロクリスタリンワックス等)、エステ

10

20

30

40

50

ル油（ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸セチル、オレイン酸エチル等）、脂肪酸アルキルエステル、脂肪酸（ステアリン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ベヘン酸、リノール酸、ラノリン等）、脂肪酸エステル（パルミチン酸セチル、パルミチン酸イソプロピル、リノール酸エチル等）、高級アルコール（ステアリルアルコール、セタノール、ベヘニルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ラノリンアルコール等）、コレステロール、トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル、2-エチルヘキサン酸セチル、シリコンオイル（ジメチルポリシロキサン、環状シリコン等）等の油性基剤；POE（10～50モル）フィトステロールエーテル、POE（10～50モル）ジヒドロコレステロールエーテル、POE（10～50モル）2-オクチルドデシルエーテル、POE（10～50モル）デシルテトラデシルエーテル、POE（10～50モル）オレイルエーテル、POE（2～50モル）セチルエーテル、POE（5～50モル）ベヘニルエーテル、POE（5～30モル）ポリオキシプロピレン（5～30モル）2-デシルテトラデシルエーテル、POE（10～50モル）ポリオキシプロピレン（2～30モル）セチルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル、これらのリン酸・リン酸塩（POEセチルエーテルリン酸ナトリウム等）、POE（20～60モル）ソルビタンモノオレート、POE（10～60モル）ソルビタンモノイソステアレート、POE（10～80モル）グリセリルモノイソステアレート、POE（10～30モル）グリセリルモノステアレート、POE（20～100モル）・ポリオキシプロピレン変性シリコン、POE・アルキル変性シリコン、モノラウリン酸ポリエチレングリコール、モノパルミチン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ジラウリン酸ポリエチレングリコール、ジパルミチン酸ポリエチレングリコール、ジステアリン酸ポリエチレングリコール、ジオレイン酸ポリエチレングリコール、ジリシノレイン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（5～100）、ポリソルベート（20～85）、グリセリン脂肪酸エステル（モノステアリン酸グリセリン等）、水素添加大豆リン脂質、水素添加ラノリンアルコール等の界面活性剤；清涼化剤（カンフル、ボルネオール、ハッカ水、ハッカ油等）、防腐剤（メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム等）、着香剤（シトラル、1,8-シオネール、シトロネラル、ファルネソール等）、着色剤（タール色素（褐色201号、青色201号、黄色4号、黄色403号等）、カカオ色素、クロロフィル、酸化アルミニウム等）、粘稠剤（ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）、pH調整剤（リン酸、塩酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸、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、トリスプロパノールアミン等）、湿潤剤（DL-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液、D-ソルビトール液、マクロゴール等）、安定化剤（ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エデト酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、L-アルギニン、L-アスパラギン酸、DL-アラニン、グリシン、エリソルビン酸ナトリウム、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、クロロゲン酸、カテキン、ローズマリー抽出物等）、酸化防止剤、紫外線吸収剤、キレート剤、粘着剤、緩衝剤、溶解補助剤、可溶化剤、保存剤等の添加剤が挙げられる。

【0029】

製剤形態・用途

本発明のゲル状外用組成物の製剤形態については、経皮適用されるものであることを限度として特に制限されず、外用医薬品、化粧品、皮膚洗浄料等のいずれであってもよいが、好ましくは外用医薬品が挙げられる。

【0030】

本発明のゲル状外用組成物は、含有するヘパリン類似物質に基づいて、保湿作用、抗炎症作用、血行促進作用等を発揮できるので、保湿、乾燥性皮膚疾患の予防又は治療、炎症性皮膚疾患の予防又は治療等の目的で好適に使用される。

【0031】

10

20

30

40

50

より具体的には、本発明のゲル状外用組成物は、傷・火傷の後の皮膚の変色（赤み、くすみ）・引きつれ（つっぱり）・しこり・弾力の低下等の改善目的で使用することができる。また、本発明のゲル状外用組成物は、ひじ・ひざ・かかと・くるぶしの角化症、手指のあれ、手足のひび・あかぎれ、乾皮症、小児の乾燥性皮膚、しもやけ、打身・ねんざ後のはれ・筋肉痛・関節痛等の改善目的にも使用することができる。特に、本発明のゲル状外用組成物は、卓越した肉芽形成抑制作用を有するので、肥厚性瘢痕、ケロイド、傷・火傷のあとの皮膚の盛り上がり・赤み・つっぱり・しこり等の皮膚疾患や皮膚症状の予防又は治療の目的で好適に使用することができる。

【実施例】

【0032】

10

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。

【0033】

試験例1：外用組成物の製造及び評価

表2～4に示す組成の外用組成物を調製した。各外用組成物の使用感（べたつき、液だれ、乾き易さ）、外観、性状について、それぞれ下記の基準にて評価した。

【0034】

（べたつき）

各外用組成物約0.05gを前腕内側の皮膚（長径約6cm、短径約4cmの楕円状の領域）に塗布してすりこみ（すりこみ動作は約5秒間に設定）、すりこみしてから10～20秒後に塗布した箇所を触った際のべたつきの度合いを評価した。べたつきの度合いの評価は、VAS（Visual Analog Scale）に類した手法を使用して、表1に示すように「べたつかない」を、
、「べたつく」をxxxとして8段階にべたつきの度合いを分類し、各外用組成物のべたつきの度合いがどれに該当するかについて、評価することにより行った。

20

【表1】

べたつきの度合いの分類

べたつかない ←						→ べたつく	
◎◎◎	◎◎	◎	○	△	×	××	×××

30

【0035】

（液だれ）

各外用組成物約0.05gを前腕内側に載せて、90°に傾けた際に、外用組成物の状態を観察し、以下の判定基準に従って、液だれ抑制効果を評価した。

液だれ抑制効果の判定基準

- ：外用組成物が塗布領域に保持され、液だれしない。
- ×
- ××：外用組成物が塗布領域から流れだして、液だれした。

【0036】

40

（乾き易さ）

各外用組成物約0.05gを前腕内側の皮膚（長径約6cm、短径約4cmの楕円状の領域）に塗布してすりこみ、（すりこみ動作は約5秒間に設定）、すりこみしてから外用組成物が視認できなくなるまでの時間を乾燥時間として計測した。計測した乾燥時間を以下の判定基準に従って分類し、乾き易さを評価した。

乾き易さの判定基準

- ：乾燥時間が30秒未満である。
- ：乾燥時間が30秒以上45秒未満である。
- ：乾燥時間が45秒以上60秒未満である。
- ：乾燥時間が60秒以上120秒未満である。

50

× : 乾燥時間が120秒以上180秒未満である。

×× : 乾燥時間が180秒以上である。

【0037】

(外観)

各外用組成物の外観を目視にて観察し、以下の判定基準に従って、透明性について評価した。

透明性の判定基準

: 透明である。

: 僅かに白濁している。

× : 明らかに白濁している。

10

【0038】

(性状)

各外用組成物の性状を目視で確認すると共に触って、ゲル剤として使用できるゲル状を呈しているか、液状を呈しているかを判断した。

【0039】

得られた結果を表2～4に示す。ヘパリン類似物質を含まないゲル状外用組成物では、塗布時の液だれや塗布後のべたつきは殆ど認められなかったが(比較例1)、ヘパリン類似物質を含むゲル状外用組成物では、塗布後のべたつきが認められ、皮膚への塗布後に乾き難くなっていた(比較例2)。また、ヘパリン類似物質を含むゲル状外用組成物において、ヘパリン類似物質1重量部当たりイソプロパノールを75重量部以下の比率で含む場合には、塗布後のべたつきがあり、更に塗布後に乾き難さも改善できていなかった。更に、ヘパリン類似物質を含むゲル状外用組成物において、ヘパリン類似物質1重量部当たりイソプロパノールを180重量部超の比率で含む場合には、ゲル状を呈することができず塗布時の液だれが認められると共に、製剤の白濁が確認された。

20

【0040】

これに対して、ヘパリン類似物質を含むゲル状外用組成物において、ヘパリン類似物質1重量部当たりイソプロパノールを77～180重量部の比率で含む場合には、塗布時のべたつきを十分に抑制できていた。更に、ヘパリン類似物質1重量部当たりイソプロパノールを82～180重量部の比率で含む場合は、塗布時のべたつきをより一層効果的に抑制でき、しかも塗布後に乾き易さが向上しており、使用感が格段に高まっていた(実施例2～6)。また、ヘパリン類似物質1重量部当たりイソプロパノールを77～140重量部含む場合は、透明で良好な外観を備えることが可能になっていた。特に、ヘパリン類似物質1重量部当たりのイソプロパノールが82～140重量部の比率を充足している場合には、塗布時のべたつき抑制、塗布後の乾き易さ、及び透明性の全ての点を効果的に実現できていた。

30

【0041】

【表 2】

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
ヘパリン類似物質	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
イソプロパノール (IPA)	23	25	30	35	40	50
カルボキシビニルポリマー ^{#1}	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
カラギーナン	-	-	-	-	-	-
トリスプロパノールアミン	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
エデト酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
エタノール	-	-	-	-	-	-
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
計	100	100	100	100	100	100
重量比(ヘパリン類似物質 : IPA)	1:77	1:83	1:100	1:117	1:133	1:166.7
べたつき	○	◎	◎◎	◎◎	◎◎◎	◎◎◎
液だれ	○	○	○	○	○	○
乾き易さ	△	○	◎	◎	◎◎	◎◎
外観	透明	透明	透明	透明	透明	やや白濁
性状	ゲル状	ゲル状	ゲル状	ゲル状	ゲル状	ゲル状

表中、各成分の含有量の単位は、重量%である。

#1 カルボキシビニルポリマーは、商品名「ハイビスワコー104」(和光純薬工業製)であり、ブルックフィールド型回転粘度計(ローターNo. 6を使用、測定時回転数20rpm)で測定した0.2重量%水溶液(pH7.25)の粘度(20℃)は25,100mPa・sである。

【0042】

【表 3】

	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6	比較例 7
ヘパリン類似物質	-	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
イソプロパノール (IPA)	-	-	5	10	15	20	22.5
カルボキシビニルポリマー ^{#1}	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
トリスプロパノールアミン	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
エデト酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
計	100	100	100	100	100	100	100
重量比(ヘパリン類似物質 : IPA)	-	-	1:17	1:33	1:50	1:67	1:75
べたつき	○	××	××	×	△	△	△
液だれ	○	○	○	○	○	○	○
乾き易さ	△	×	×	△	△	△	△
外観	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明
性状	ゲル状	ゲル状	ゲル状	ゲル状	ゲル状	ゲル状	ゲル状

表中、各成分の含有量の単位は、重量%である。

#1 カルボキシビニルポリマーは、商品名「ハイビスワコー104」(和光純薬工業製)であり、ブルックフィールド型回転粘度計(ローターNo. 6を使用、測定時回転数20rpm)で測定した0.2重量%水溶液(pH7.25)の粘度(20℃)は25,100mPa・sである。

【0043】

10

20

30

40

【表 4】

	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
ヘパリン類似物質	0.3	1	3	0.3	-	0.3	0.3
イソプロパノール(IPA)	60	-	-	-	-	-	-
カルボキシビニルポリマー ^{#1}	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	-	0.6
カラギーナン ^{#2}	-	-	-	0.5	0.5	0.5	-
トリイソプロパノールアミン	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
エデト酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
エタノール	-	-	-	-	-	-	25
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
計	100	100	100	100	100	100	100
重量比(ヘパリン類似物質 : IPA)	1:200	-	-	-	-	-	-
べたつき	◎◎◎	×××	×××	××	×	××	△
液だれ	×	×	×	○	○	×	○
乾き易さ	◎◎	××	××	××	△	××	△
外観	白濁	透明	透明	透明	透明	透明	透明
性状	液状	液状	液状	ゲル状	ゲル状	液状	ゲル状

表中、各成分の含有量の単位は、重量%である。

#1 カルボキシビニルポリマーは、商品名「ハイビスワコー104」(和光純薬工業製)であり、ブルックフィールド型回転粘度計(ローターNo. 6を使用、測定時回転数20rpm)で測定した0.2重量%水溶液(pH7.25)の粘度(20℃)は25,100mPa・sである。

#2 カラギーナンは、商品名「カラギニンPH-1」(三栄源エフ・エフ・アイ株式会社製)を使用した。

【0044】

試験例2：肉芽組織の形成抑制作用の評価

7週齢(馴化期間1週間を含む)のSlc:Wistarラットの背部正中線上に小切開を加え、約30mgとなるように調整した滅菌済みコットンペレット(「リッチモンドコットンペレット」、株式会社アグサジャパン製)を1個挿入した後に、切開部を縫合した。縫合から6時間後、コットンペレット埋植部位の皮膚上に表5に示すゲル状外用組成物約1gを塗布(初回塗布)した。初回塗布から24時間間隔で、1日1回、合計6日間、コットンペレット埋植部位に表5に示すゲル状外用組成物約1gを塗布した。最終塗布の翌日に、ラット背部から、コットンペレットを取り巻いて形成された肉芽をコットンペレットと共に摘出した。摘出した肉芽を乾燥した後に重量を測定し、これを肉芽乾燥重量とした。また、コントロールとして、ゲル状外用組成物の塗布を行わないこと以外は、前記と同様の方法で、肉芽乾燥重量を求めた。肉芽乾燥重量から埋植したコットンペレットの重量を差し引いた値を肉芽重量とした。なお、本試験では、1群当たり10匹のラットを使用して肉芽重量の平均値を算出した。また、得られた肉芽重量から、以下の式に従って、肉芽形成抑制率(%)を算出した。

【0045】

【数1】

肉芽形成抑制率(%) =

$$100 - \left\{ \left(\frac{\text{ゲル状外用組成物を塗布した場合の肉芽重量}}{\text{コントロールの肉芽重量}} \right) \times 100 \right\}$$

【0046】

各ゲル状外用組成物の塗布によって認められた肉芽形成抑制率を表5に示す。この結果から、イソプロパノール単独の場合(比較例15)では肉芽形成抑制作用がなく、ヘパリン類似物質単独の場合(比較例2)では肉芽形成抑制率が4.6%しかなかったが、ヘパ

10

20

30

40

50

リン類似物質 1 重量部当たりイソプロパノールを 77 ~ 180 重量部の比率で併用した場合（実施例 2）では、肉芽形成抑制率が 8.6% もあり、比較例 2 に比べて肉芽形成抑制作用が 1.8 倍以上にまで向上していた。

【0047】

【表 5】

	実施例 2	比較例 2	比較例 15
ヘパリン類似物質	0.3	0.3	-
カルボキシビニルポリマー ^{#1}	0.6	0.6	0.6
トリイソプロパノールアミン	0.8	0.8	0.8
エデト酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05
イソプロパノール	25	-	25
精製水	73.25	98.25	73.55
計	100	100	100
肉芽形成抑制率 (%)	8.6	4.6	0

表中、各成分の含有量の単位は、重量%である。

#1 カルボキシビニルポリマーは、商品名「ハイビスワコー 104」（和光純薬工業製）であり、ブルックフィールド型回転粘度計（ローター No. 6 を使用、測定時回転数 20 rpm）で測定した 0.2 重量%水溶液 (pH7.25) の粘度 (20°C) は 25,100mPa・s である。

【0048】

処方例

表 6 に示す組成のゲル状外用組成物を調製した。これらのゲル状外用組成物を前記試験例 1 と同条件で、塗布後のべたつきを評価すると、べたつきが抑制されていることが確認できる。また、処方例 2、4、5、及び 7 ~ 9 のゲル状外用組成物では、透明な外観性状を備えていた。

【0049】

10

20

【表 6】

	処方例 1	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
へパリン類似物質	0.043	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.6	0.5	0.77	0.05
イソプロパノール(IPA)	7.7	35	54	25	40	18	60	55	60	9
カルボキシビニルポリマー#1	2	1.1	0.2	0.6	0.5	0.9	0.3	0.6	0.3	0.4
トリイソプロパノールアミン	1	0.9	0.5	0.8	0.7	0.9	0.6	0.8	0.7	0.7
グリセリン	2	-	-	-	-	-	2	4	-	-
プロピレングリコール	-	3	5	1	5	7	3	-	5	5
エデト酸ナトリウム	0.05	-	-	-	-	0.1	0.05	0.02	-	-
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
重量比(へパリン類似物質：IPA)	1:179	1:117	1:180	1:83	1:133	1:180	1:100	1:110	1:78	1:180

表中、各成分の含有量の単位は、重量%である。
 #1 カルボキシビニルポリマーは、商品名「ハイビスワコー104」(和光純薬工業製)であり、ブルックフィールド型回転粘度計(ローターNo. 6を使用、測定時回転数20rpm)で測定した0.2重量%水溶液(pH7.25)の粘度(20℃)は25,100mPa・sである。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	8/34	(2006.01)	A 6 1 K	8/34	
A 6 1 K	8/81	(2006.01)	A 6 1 K	8/81	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/16	(2006.01)	A 6 1 P	17/16	
A 6 1 Q	19/00	(2006.01)	A 6 1 Q	19/00	

- (56) 参考文献 特開 2 0 1 2 - 0 9 2 0 6 7 (J P , A)
 特開平 5 - 1 1 7 1 4 1 (J P , A)
 ホソイドン (登録商標) ゲル 0 . 3 % 添付文書 , 東和薬品株式会社 , 2 0 0 9 年 , P.1-2
 ヘパリン類似物質ゲル 0 . 3 % 「アメル」添付文書 , 共和薬品工業株式会社 , 2 0 1 3 年 , P.1-2
 ヒルドイド (登録商標) ゲル 0 . 3 % 添付文書 , マルホ株式会社 , 2 0 0 8 年

(58) 調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
 A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
 A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9
 A 6 1 P 1 7 / 0 2
 A 6 1 P 1 7 / 1 6
 A 6 1 Q 1 9 / 0 0
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)