發明專利說明書

200418516

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：93104276

※ 申請日期：93、2、20 ※IPC 分類：A61K9/06

壹、發明名稱：（中文/英文）

液滴分散型軟膏劑

DROPLET DISPERSED OINTMENT

貳、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

鹽野義製藥股份有限公司

SHIONOGI & CO., LTD.

代表人：（中文/英文）

鹽野元三 / SHIONO, MOTOZO

住居所或營業所地址：（中文/英文）

日本國大阪府大阪市中央區道修町 3 丁目 1 番 8 號

1-8, DOSHOMACHI 3-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA-FU, JAPAN

國　籍：（中文/英文）

日本 / JAPAN

參、發明人：（共 4 人）

姓　名：（中文/英文）

1.小林直芳 / KOBATASHI, NAOYOSHI

2.高須雄一 / TAKASU, YUICHI

3.森本和正 / MORIMOTO, KAZUMASA

4.池田薰 / KAORI, IKEDA

住居所地址：（中文/英文）

1.、4.日本國兵庫縣尼崎市杭瀨寺島 2 丁目 1 番 3 號

1-3, KUISE TERAJIMA 2-CHOME, AMAGASAKI-SHI, HYOGO-KEN, JAPAN

2.、3.日本國大阪府大阪市福島區鷺洲 5 丁目 12 番 4 號

12-4, SAGISU 5-CHOME, FUKUSHIMA-KU, OSAKA-SHI, OSAKA-FU, JAPAN

國　籍：（中文/英文）

日本 / JAPAN

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☑ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本； 2003.02.21； 特願2003-045108
2.
3.
4.
5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.
2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關於一種為了治療皮膚纖維性疾病之局部投藥製劑。

【先前技術】

發明背景

通常，稱作軟膏劑之油脂性軟膏劑可分類為在油脂性基劑中均勻分散有效成分微晶之結晶分散型軟膏劑、在油脂性基劑中溶解有效成分之溶解型軟膏劑、及將溶解有效成分作成微細液滴並使之分散於油性基中之液滴分散型軟膏劑。結晶分散型軟膏劑具有調製簡單之優點，但固形成分會對皮膚造成刺激，因而有藥物吸收性及含量均一性劣化的缺點。溶解型軟膏劑有保存安定性差的缺點。目前已知的是，相較於結晶分散型軟膏劑，液滴型軟膏劑之有效成分的經皮吸收性較優異。使用於外用劑之溶解劑，通常成為皮膚刺激的原因。對於皮膚纖維性病患之燒傷及瘢痕瘤的治療，必須注意如此之溶解劑種類的選擇及使用量。

5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮係具有抗纖維作用，且為俗名吡非尼酮(Pirfenidone)之已知藥物(日本公開公報2-215719)。日本公公報2-215719中記載吡非尼酮製劑有膠囊、錠、乳霜、軟膏等，軟膏劑舉出含有5-10%吡非尼酮之親水性軟膏劑，但並未記載液滴分散型軟膏劑。所謂抗纖維化係表示肺纖維症、動脈硬化症、以及皮膚纖維性疾病，

例如，瘢痕瘤之病的纖維化組織之修復及正常化。

日本公開公報2002-526447(W000/16775)中，含有用以治療皮膚纖維性疾病的吡非尼酮外用劑，記載有凝膠劑、軟膏劑、乳霜劑，但未記載液滴分散型軟膏劑。含有此處所記載之吡非尼酮軟膏劑，並未記載保存安定性良好的特性。

又，日本公開公報8-510251(W094/26249)中記載含有5-10%之吡非尼酮，但未記載液滴分散型軟膏劑。

在US 5,310,562中，記載有吡非尼酮製劑為膠囊劑、錠劑、乳霜劑、軟膏劑、親水性軟膏劑等，但未記載液滴分散型軟膏劑。

一種液滴分散型軟膏劑，其中有效成分為醋酸地塞米松，基劑為白色凡士林及流動石蠟，分散劑為倍硬酯酸山梨酸醇酐，溶劑為含有乙醇、苄醇、丙二醇或該等混合液，係記載於，1)藥劑學、50卷、3號、279-285、1990年，2)藥劑學、50卷、3號、286-291、1990年，及3)藥劑學、54卷、1號、35-41、1994年，但皆未記載吡非尼酮。

Chem.Pharm.Bull.47(5),647-651(1999)中，記載對藥物為喹膚美得(mometasone furoate)，且溶劑為水楊酸乙二醇(ethyleneglycol salicylate)之液滴分散型軟膏劑中之藥物釋放造成影響的要因，但未記載吡非尼酮。

【發明內容】

發明概要

通常，將醫藥品製劑化以作為外用劑時，可選擇軟膏

劑、外用液劑、乳霜劑、洗劑、硬膏劑等種種型態，但其中軟膏劑係製作成適當黏稠度且全質均等之半固體狀外用劑，並為可適用於各種狀態病變皮膚，且可直接塗佈於各種面積之病變皮膚之有用製劑。

因此，相較於習知的外用劑，選擇以軟膏劑作為吡非尼酮外用劑，並對有關皮膚刺激性、藥物安定性及對皮膚的轉移性優異之吡非尼酮軟膏劑進行專心的研究。結果發現，選擇用以溶解吡非尼酮之適當溶解劑，成功地調製成含有吡非尼酮之液滴分散型軟膏劑，且其皮膚刺激性、藥物安定性及對皮膚的轉移性優異。

即，本發明係

(1)一種液滴分散型軟膏劑，係將作為有效成分之5-甲基-1-苯基-2(1H)-吡啶酮或其製藥容許之鹽溶解於溶解劑之液滴分散於軟膏基劑中而形成者。

(2)上述(1)之液滴分散型軟膏劑，其中溶解劑係苄醇、N-甲基-2-吡咯烷酮、水楊酸乙二醇、1-3-丁二醇、己二醇、丙二醇、碳酸丙烯酯、二丙二醇或其混合液。

(3)上述(2)之液滴分散型軟膏劑，其中溶解劑係苄醇、N-甲基-2-吡咯烷酮、水楊酸乙二醇、己二醇、丙二醇、碳酸丙烯酯或其混合液。

(4)上述(1)至(3)中任一項之液滴分散型軟膏劑，其中溶解劑濃度相對於軟膏劑整體而含有1~15W/W%。

(5)上述(1)至(4)中任一項之液滴分散型軟膏劑，其中有效成分濃度相對於軟膏劑整體含有1~15W/W%。

(6)關於上述(1)之液滴分散型軟膏劑，其中軟膏基劑中相對於軟膏劑整體，含有倍硬酯酸山梨糖醇酐0.5~8W/W%。

(7)上述(1)至(6)中任一項之液滴分散型軟膏劑，其中軟膏基劑包含流動石蠟、白色凡士林或其混合物。

(8)關於上述(1)之液滴分散型軟膏劑，相對於軟膏劑整體而有效成分濃度為0.1~5W/W%、溶解劑成分濃度為1~15W/W%、倍硬酯酸山梨糖醇酐濃度為0.5~8W/W%。

在本發明中，相較於結晶分散型軟膏，由於吡非尼酮溶解於溶解劑中且分散於軟膏中，故藥物吸收性良好。又，藥物安定性與含量均一性優異。且，由於沒有固形物，因而無粗澀感且使用感優異，也不會成為刺激皮膚的原因。

相較於含有羧乙烯基聚合體(CVP)之凝膠劑，本發明即使溶解劑含量少，皮膚吸收性亦良好。且，即使是少量的藥物量，皮膚也可有效率地吸收。

圖式簡單說明

第1圖：顯示大鼠血漿中吡非尼酮濃度變化之圖表。

【實施方式】

實施本發明之最佳型態

本發明之液滴分散型軟膏劑，係指將溶解劑有效成分之溶解劑作成液滴並均等分散在與其相溶性小的軟膏基劑中之製劑，具體而言，前述軟膏劑係將作為有效成分之5-甲基-1-苯基-2(1H)-吡啶酮或其製藥容許之鹽溶解於溶解劑之液滴分散於軟膏基劑中而形成者。本發明之液滴分散型軟膏劑一般由含有有效成分之液滴及軟膏劑所構成的，

但該軟膏基劑也可包含有效成分。

液滴分散型軟膏劑，可以光學顯微鏡等觀察在軟膏基劑中液滴分散的情形來確認，並可藉此區別結晶分散型軟膏劑及溶解型軟膏劑。液滴大小係以小於50μm為佳，且以小於20μm為更佳。

含有以吡非尼酮作為有效成分之本發明液滴分散型軟膏劑，對於治療皮膚纖維性疾病，例如，瘢痕瘤、肥厚性瘢痕瘤、纖維化病變組織、接觸性疣贅、接觸性皮膚炎及手術後燒傷是有效的。

於本發明軟膏劑所包含之有效成分「5-甲基-1-苯基-2(1H)-吡啶酮」，係以日本公開公報49-87677記載之方法調製。吡非尼酮製藥所容許之鹽類可舉例如：胺基酸及其鹽、無機酸(鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸等)及有機酸(醋酸、檸檬酸、馬來酸、富馬酸、苯磺酸、p-甲苯磺酸等)及其鹽。相對於軟膏劑整體，有效成份的濃度以0.1~5%為佳，且以0.1~3%為更佳。

構成包含於本發明之軟膏劑之液滴之溶解劑係對吡非尼酮的溶解性優異，且可以溶液狀態安定地保持吡非尼酮，並可維持安定液滴分散狀態之溶劑。溶解劑最好是與例如白色凡士林及流動石蠟之軟膏基劑相容性低，並可藉由分散劑在軟膏基劑中形成液滴者。此外，最好是可促進經皮吸收之溶劑及皮膚刺激小的溶劑。

理想的溶解劑係苄醇、N-甲基-2-吡咯烷酮、水楊酸乙二醇、1-3-丁二醇、己二醇、丙二醇、碳酸丙烯酯、二丙二

醇或其混合液。更理想者係苄醇、N-甲基-2-吡咯烷酮、水楊酸乙二醇、己二醇、丙二醇、碳酸丙烯酯或其混合液。前述混合液之理想組成與理想濃度係，1)苄醇1~5%+水楊酸乙二醇1~7%，2)苄醇1~5%+己二醇1~7%，3)苄醇1~5%+丙二醇1~7%，4)苄醇1~5%+碳酸丙烯酯1~7%，5)N-甲基-2-吡咯烷酮1~5%+水楊酸乙二醇1~7%，6)N-甲基-2-吡咯烷酮1~5%+己二醇1~7%，7)N-甲基-2-吡咯烷酮1~5%+丙二醇1~7%，8)N-甲基-2-吡咯烷酮1~5%+碳酸丙烯酯1~7%。

溶解劑的使用量宜盡可能地少。較佳者是相對於軟膏劑整體含有1~15%，且以2~12%為更佳，並以4~8%為最佳。

本發明軟膏劑所包含之軟膏基劑係適合使用例如：流動石蠟、白色凡士林、白蠟、篦麻油石蠟或其混合物。

本發明軟膏劑之軟膏基劑，為了可安定地分散溶解劑液滴之目的而含有分散劑。分散劑可使用1種以上的山梨糖醇酐脂肪酸酯類及聚氧脂肪酸山梨糖醇酐酯類。理想的分散劑為山梨糖醇酐脂肪酸酯類，更理想的分散劑為倍硬酯酸山梨糖醇酐。其使用量最好是相對於軟膏劑整體而含有0.5~8W/W%，並以2~6W/W%為更佳。

本發明軟膏劑之典型處方及典型比率(相對於軟膏劑整體之W/W%)係如下所述。

第1表

吡非尼酮	0.1~5W/W%
溶解劑	1~15W/W%
分散劑	0.5~8W/W%
流動石蠟	2~10W/W%
白色凡士林	62~96.4W/W%

本發明之適當製劑係可由下述第4表所述之40℃2個月或60℃1週的藥物安定性結果推定：在製造後即使以室溫保存6個月以上，也可安定地含有吡非尼酮，不會脫水收縮，也不會析出結晶，並保持均質之液滴分散狀態。

本發明之液滴分散型軟膏劑，係先將軟膏基劑與分散劑加溫混合後冷卻，再添加溶解劑來溶解吡非尼酮，並藉由以攪拌機混合而輕易地調製。調製完成之軟膏可以光學顯微鏡目視確認其液滴分散狀態。

本發明之軟膏劑更可含有抗氧化劑等。

實施例

藉由以下實施例及試驗例，更詳細地說明本發明，但本發明不限於此。

試驗例1

溶解劑的選定

將利用日本公開公報49-87677所記載之方法所調製之200mg吡非尼酮與1.2溶解劑放入試驗管中，並充分振盪後以目視確認溶解狀態。

第2表

溶解劑	溶解狀態
己二酸二異丙酯	不完全溶解
異硬酯酸十六烷基酯	不完全溶解
癸二酸二乙酯	不完全溶解
乙酸n-丁酯	不完全溶解
內荳蔻酸異丙酯	不完全溶解
異硬酯醇	不完全溶解
辛基十二烷醇	不完全溶解
油醇	不完全溶解
己基十二烷醇	不完全溶解
苄醇	完全溶解
2-乙基-1,3-己二醇	不完全溶解
1,3-丁二醇	完全溶解
己二醇	完全溶解
丙二醇	完全溶解
1,2,6-己三醇	不完全溶解
水楊酸乙二醇	完全溶解
碳酸丙烯酯	完全溶解
N-甲基-2-吡咯烷酮	完全溶解
聚丙撐二醇2000	不完全溶解
聚丙撐二醇400	不完全溶解
二丙二醇	完全溶解

依第2表可清楚地知道，適當之吡非尼酮之溶解劑有：

苄醇、1,3-丁二醇、己二醇、丙二醇、水楊酸乙二醇、碳酸丙烯酯、N-甲基-2-吡咯烷酮、二丙二醇。

在該等溶劑中亦無著色等情形。由此可知，藉由選擇適合吡非尼酮之溶解劑，可得到成為藥物安定性優異且無結晶析出等之液滴分散型軟膏劑，且含量均勻性優異之製劑。

實施例1

對試驗1所試驗的8種溶解劑，以下表組成(W/W%)調製液滴分散型軟膏。

即，將規定量之白色凡士林、流動石蠟、倍硬酯酸山梨糖醇酐，以80℃加熱熔融至液狀以調製軟膏基劑。接著，冷卻至45~55℃，將規定量之吡非尼酮溶解於各種溶解劑中，再添加於軟膏基劑攪拌至溫度30~37℃為止。並在進行減壓消泡後充填至5g試管中。

第3表

實施例 / 成分	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9
吡非尼酮	1	1	1	1	1	1	1	1	1
苄醇	4	6							
1,3-丁二醇			6						
己二醇				6					
丙二醇					6				
水楊酸乙二醇						6			
N-甲基-2-吡咯烷酮							6		
碳酸丙烯酯								6	
二丙二醇									6
倍硬酯酸山梨糖醇酐	4	4	4	4	4	4	4	4	4
流動白蠟	5	5	5	5	5	5	5	5	5
白色凡士林	86	84	84	84	84	84	84	84	84

對照例

調製由1W/W%吡非尼酮、5W/W%流動石蠟、94W/W%白色凡士林所形成之結晶分散型軟膏。

即，將規定量之流動石蠟及白色凡士林，以80℃加熱熔融至液狀以調製軟膏基劑。接著，冷卻至45~55℃，將規定量之吡非尼酮溶解於各種溶解劑中，再添加於軟膏基劑攪拌至溫度30~37℃為止。並在進行減壓消泡後充填至5g試管中。

試驗2

將以實施例4及對照例1所製造之軟膏保存40℃2個月或60℃1週，再以HPLC法(內部標準法)測定吡非尼酮含量。

第4表

製劑	溶解劑	60℃1週
實施例1-1	苄醇	102.0%
實施例1-2	苄醇	95.3%
實施例1-3	1,3-丁二醇	97.1%
實施例1-4	己二醇	100.5%
實施例1-5	丙二醇	98.4%
實施例1-6	水楊酸乙二醇	98.5%
實施例1-7	碳酸丙烯酯	91.7%
實施例1-8	N-甲基-2-吡咯烷酮	95.3%
實施例1-9	二丙二醇	97.6%
對照例	無	87.9%

第4表所示之結果顯示本發明之液滴分散型軟膏劑係具有與結晶分散型軟膏劑同等以上之安定性。此外，由60

℃保存的結果推定在室溫下具有6個月以上之安定性。又，在任一實施例中，在經長時間保存後均無發生結晶的析出及脫水收縮。

實施例2

對於苄醇與水楊酸乙二醇之混合溶解劑，係與實施例1同樣地進行且以下表組成(W/W%)調製液滴分散型軟膏劑。

第5表

成分 \ 實施例	2-1	2-2
吡非尼酮	1	3
苄醇	4	4
水楊酸乙二醇	4	4
倍硬酯酸山梨糖醇酐	4	4
流動白蠟	5	5
白色凡士林	82	80

對照例2

調製由3W/W%吡非尼酮、5W/W%流動石蠟、92W/W%白色凡士林所形成之結晶分散型軟膏。

對照例3

調製由5W/W%吡非尼酮、1.7W/W%羧乙烯基聚合體(CVP)、15W/W%異丙二醇、25W/W%丙二醇、12.5W/W%聚乙二醇400、1.0W/W%三異丙醇胺、39.8W/W%純水所形成之凝膠劑。

試驗例3

將實施例1-1、實施例1-4、實施例1-8、實施例2-1、實施例2-2及對照例3的軟膏，以及對照例3的凝膠劑，分別投

藥300mg至大鼠腹中，並測定6小時後的皮肉轉移量。投藥係將玻璃液槽連接在以剃刀已去除體毛的大鼠腹部上，並將製劑放入前述液槽內，以進行一定面積的投藥。投藥方法係進行以研磨接合的蓋子覆蓋玻璃液槽上部之封閉投藥與拿掉蓋子之開放系投藥。

以氯仿去除殘留於投藥部位之製劑。接著，回收投藥部位的皮膚並切碎後，以醋酸乙烯萃取皮膚內的吡非尼酮以HPLC定量。

所得結果顯示於第6表。

第6表

製劑	吡非尼酮	溶解劑	皮內分布(μg)	
	W/W%		封閉投藥	開放系
實施例1-1	1.0	苄醇	16.2± 4.0	10.1± 4.8
實施例1-4	1.0	己二醇	12.9± 1.1	
實施例1-8	1.0	N-甲基-2-吡咯烷酮	14.0± 4.7	
實施例2-1	1.0	混合溶解劑	16.9± 4.3	
實施例2-2	3.0	混合溶解劑	31.3± 7.4	13.5± 4.8
對照例2	3.0	無(結晶分散軟膏)	9.2± 2.4	

第6表係顯示相較於結晶分散型軟膏劑，在本發明之液滴分散型軟膏劑中，即使在藥物含量少的情形下，皮內分布高且吡非尼酮也可輕易地轉移至皮內。

試驗例4

將實施例1-8及實施例2-2的軟膏，以及對照例3的凝膠劑，投藥200mg至大鼠腹部，經過8小時後測定血漿中濃度。

定量係使用吡非尼酮的輻射活性劑。所得結果顯示於第1圖。

第1圖係顯示儘管實施例1-8的製劑中吡非尼酮含量低，藥物皆可快速轉移至皮內。這表示以N-甲基-2-吡咯烷酮作為吡非尼酮外用劑的溶解劑，具有吸收促進效果且是適當的。又，相較於對照例4的製劑，在實施例2-2製劑中也顯示儘管吡非尼酮含量低，藥物皆可快速轉移至皮內。相較於任一對照例3的凝膠劑(異丙醇、丙二醇、聚乙二醇400為溶解劑)，該等製劑最好都是溶解劑含量少且皮膚刺激性小。

試驗例5

將實施例1-8、實施例2-2的軟膏劑，每日1次並反覆14天貼在白兔背部皮膚以進行皮膚刺激性試驗。不論任一製劑大致上皆不對皮膚造成刺激。

試驗例6

將將實施例1-1、實施例1-8、實施例2-2的各種軟膏，以-20、5、40、60℃的條件保存3個月，且無經長時間保存後的結晶析出。

產業上的可利用性

藉由本發明，對於肺纖維症、動脈硬化症、以及皮膚纖維性疾病，例如，瘢痕瘤之病的纖維化組織之修復及正常化有效之吡非尼酮，提供一種皮膚刺激性、藥物安定性及對皮膚的轉移性優異之製劑。

【圖式簡單說明】

第1圖：顯示大鼠血漿中吡非尼酮濃度變化之圖表。

【圖式之主要元件代表符號表】

(無)

伍、中文發明摘要：

本發明係提供一種皮膚刺激性、藥物安定性及對皮膚轉移性優異之吡非尼酮軟膏劑，且係有關於一種將吡非尼酮溶解於溶解劑之液滴分散於軟膏基劑中所形成之液滴分散型軟膏劑。

陸、英文發明摘要：

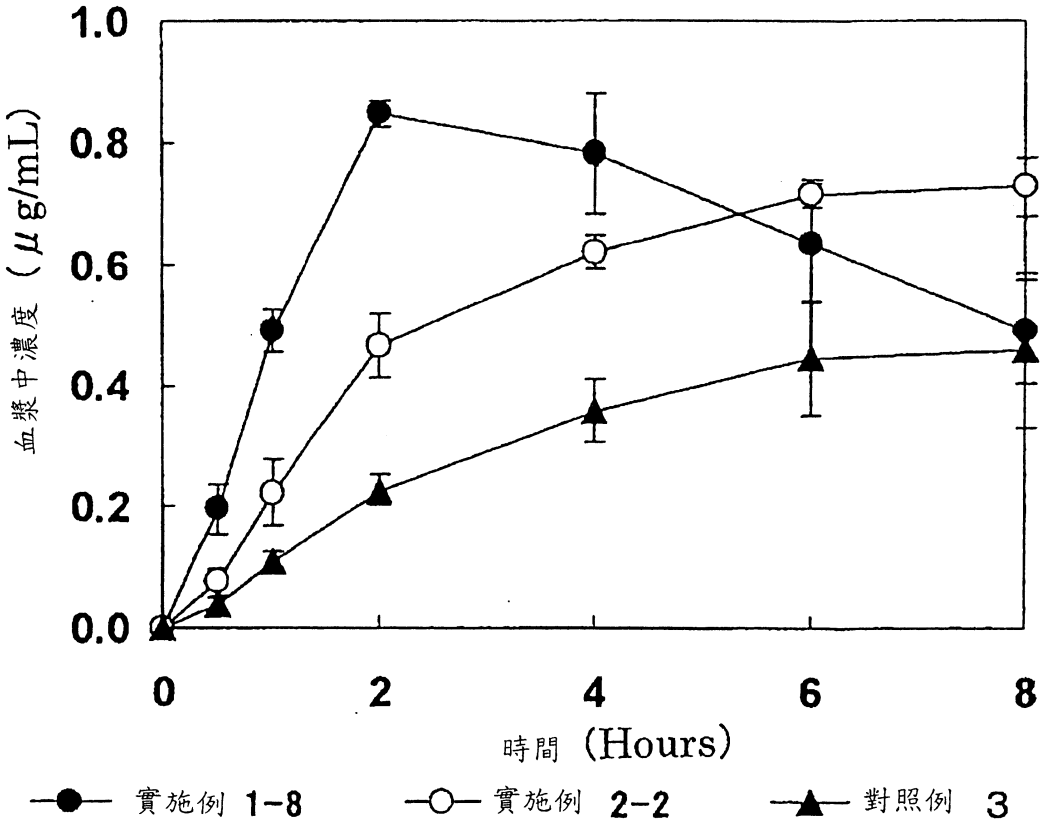
Ointments comprising pirfenidone that is superior in skin irritation, stability of the drug, and permeability to skin are provided. The invention relates to ointments which comprise pirfenidone and a ointment base, in which droplets containing pirfenidone dissolved in a solvent are dispersed in the ointment base.

拾、申請專利範圍：

1. 一種液滴分散型軟膏劑，係將作為有效成分之5-甲基-1-苯基-2(1H)-吡啶酮或其製藥容許之鹽溶解於溶解劑之液滴分散於軟膏基劑中而形成者。
2. 如申請專利範圍第1項之液滴分散型軟膏劑，其中前述溶解劑係苄醇、N-甲基-2-吡咯烷酮、水楊酸乙二醇、1-3-丁二醇、己二醇、丙二醇、碳酸丙烯酯、二丙二醇或其混合液。
3. 如申請專利範圍第2項之液滴分散型軟膏劑，其中前述溶解劑係苄醇、N-甲基-2-吡咯烷酮、水楊酸乙二醇、己二醇、丙二醇、碳酸丙烯酯或其混合液。
4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之液滴分散型軟膏劑，其中前述溶解劑濃度相對於前述軟膏劑整體為1~15W/W%。
5. 如申請專利範圍第1項之液滴分散型軟膏劑，其中前述有效成分濃度相對於前述軟膏劑整體為1~15W/W%。
6. 如申請專利範圍第1項之液滴分散型軟膏劑，其中前述軟膏基劑中相對於前述軟膏劑整體，含有倍硬酯酸山梨糖醇酐0.5~8W/W%。
7. 如申請專利範圍第1項之液滴分散型軟膏劑，其中前述軟膏基劑包含流動石蠟、白色凡士林或其混合物。
8. 如申請專利範圍第1項之液滴分散型軟膏劑，相對於前述軟膏劑整體，前述有效成分濃度為0.1~5W/W%，前述溶解劑成分濃度為1~15W/W%，倍硬酯酸山梨糖醇酐濃度為0.5~8W/W%。

93104276

第 1 圖



柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：