I337086

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I337086B1**

(45)公告日： 中華民國 100 (2011) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：093126549 (22)申請日： 中華民國 93 (2004) 年 09 月 02 日

(51)Int. Cl.： *A61K9/00 (2006.01)* *A61K31/19 (2006.01)*

(30)優先權：2003/09/03 日本 2003-311904

(71)申請人： 久光製藥股份有限公司 (日本) HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (JP)
日本

(72)發明人： 吉武和久 YOSHITAKE, KAZUHISA (JP) ；新健治 ATARASHI, KENJI (JP) ；桑原哲治 KUWAHARA, TETSUHARU (JP) ；池末公一 IKESUE, KOICHI (JP) ；境美智順 SAKAI, MICHINORI (JP) ；橋本好明 HASHIMOTO, YOSHIAKI (JP) ；鶴田清美 TSURUDA, KIYOMI (JP)

(74)代理人： 蔡坤財；李世章

(56)參考文獻：

JP 2000-136122A JP 2002-521417A

US 5000937 US 2003/0124070A1

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：0 共 34 頁

(54)名稱

含有非類固醇系消炎鎮痛劑之外用經皮製劑

TRANSDERMAL FORMULATION CONTAINING NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUG

(57)摘要

本發明係有關於一種外用經皮製劑，其含有光敏感性之非類固醇系消炎鎮痛劑、和用以抑制其所引起的光毒性及光過敏之 UVA 阻斷劑。在含有非類固醇系消炎鎮痛劑之外用經皮製劑中，本發明可以確實地防止起因於光毒性及光過敏之光線過敏症。

The present invention relates to a transdermal formulation containing a photosensitive nonsteroidal anti-inflammatory drug and a UVA blocker for inhibiting phototoxic and photoallergic reactions caused by the anti-inflammatory drug. The present invention can surely prevent photosensitivity due to phototoxic and photoallergic reactions when using a transdermal formulation containing nonsteroidal anti-inflammatory drug.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於一種含有非類固醇系消炎鎮痛劑之外用經皮製劑。

【先前技術】

因為酮基布洛芬(ketoprofen)等非類固醇系消炎鎮痛劑具有優良的抗炎症作用及鎮痛作用，所以被含有在敷布(compress)、硬膏劑等貼劑、凝膠劑、乳膏劑、軟膏劑、塗抹劑(liniment，擦劑)等各種形態之外用經皮製劑作為藥效成分。但是，有報告揭示，非類固醇系消炎劑之外用經皮製劑具有光敏感性之物質，而有極少數會顯現光線過敏症的副作用。

為了試圖抑制光線過敏症，以往，有在含有酮基布洛芬之外用製劑中調配紫外線吸收劑，藉由防止酮基布洛芬之光分解來試圖抑制光分解物之生成之例子(參照專利文獻 1)、對含有非類固醇系消炎鎮痛劑之貼劑的支撐體施加紫外線遮蔽加工之例子(參照專利文獻 2)、以及在抗炎症皮膚外用藥中調配氧化鈦之例子(參照專利文獻 3)，然而任一種對顯現光線過敏症之防止都不能說是充分，而希望在製劑上能夠有更進一步的改善。

專利文獻 1：日本專利特開昭 60-155111 號公報

專利文獻 2：國際公開第 01/68061 號小冊子

專利文獻 3：日本專利特開平 9-169658 號公報

專利文獻 4：日本專利特開昭 53-99316 號公報

專利文獻 5：日本專利特開昭 56-22711 號公報

專利文獻 6：日本專利特開 2000-136122 號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之目的，係於含有光敏感性之非類固醇系消炎鎮痛劑之外用經皮製劑中，更確實地防止光線過敏症。

[解決問題之技術手段]

本發明者為了達成上述目的，在專心檢討之中，得知藥劑性之光線過敏症中，係有著：藥劑受到日光照射時所產生之活性氧對組織細胞帶來傷害之藉由非免疫學性機制產生的光毒性；以及曝露於日光以致半抗原化之藥劑藉由免疫學性機制而對組織細胞帶來損害的光過敏，因為前者與個體因素無關，只要受到充分的紫外線照射，任何人都有可能出現症狀，而後者係只有對半抗原化之藥劑會發作過敏性的一部分的人會出現症狀，症狀則與藥劑用量或日光照射量並無關係，所以欲確實防止光線過敏症，必須著眼於如何抑制此兩種機制。

基於如此之著眼點而更進一步地研究，結果發現藉由在製劑中調配可以阻斷紫外線中、特別是長波長紫外線(UVA:波長 320~400nm)之 UVA 阻斷劑，能夠抑制被認為是藥劑性光線過敏症之原因的光毒性和光過敏二者，而完成

本發明。

亦即本發明係有關於一種外用經皮製劑，含有光敏感性之非類固醇系消炎鎮痛劑；以及可以抑制該消炎鎮痛劑之光毒性和光過敏之雙方之 UVA 阻斷劑。

又，本發明係有關於前述外用經皮製劑，該非類固醇系消炎鎮痛劑係選自由：酮基布洛芬(ketoprofen)、噻洛芬酸 (thiaprofenic acid)、舒洛芬 (suprofen)、托美丁(tolmetin)、卡洛芬(carprofen)、苯　洛芬(benoxaprofen)、吡羅昔康 (piroxicam)、消炎靈 (benzydamine)、萘普生(naproxen)、雙氯芬酸(diclofenac)、異布洛芬(ibuprofen)、二氟尼柳(diflunisal)、阿扎丙宗(azapropazone)及其藥學上可容許之鹽所組成群中。

而且，本發明進而有關於前述外用經皮製劑，該 UVA 阻斷劑係無機系 UVA 阻斷劑及/或有機系 UVA 阻斷劑。

又，本發明係有關於前述外用經皮製劑，該無機系 UVA 阻斷劑係氧化鋅。

又，本發明係有關於前述外用經皮製劑，該有機系 UVA 阻斷劑係選自由：二苯甲醯甲烷衍生物、二苯甲酮衍生物、桂皮酸衍生物、樟腦衍生物、苯并三唑衍生物、胺基酸系化合物、苯甲醯基三級丁基乙酮衍生物所組成群中。

又，本發明係有關於前述外用經皮製劑，該有機系 UVA 阻斷劑係進而亦選自由：4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷、2-(4-二乙基胺基-2-羥基苯甲醯基)苯甲酸-正己酯、4-羥基-3-甲氧基桂皮酸、4-羥基-3-甲氧基桂皮酸之分枝鏈狀

烷基酯、對苯二亞甲基-3,3'-二樟腦-10,10'-二磺酸、2-(2H-苯并三唑-2-基)-4-甲基-6-[2-甲基-3-[1,3,3,3-四甲基-1-[(三甲基矽烷基)羥基]二矽氧烷基]丙基]苯酚、二甲氧基亞苄二側氧基咪唑啶丙酸 2-己酯、1-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,3-戊二酮所組成群中。

[功效]

本發明之外用經皮製劑，可以顯著地抑制由光敏感性之非類固醇系消炎鎮痛劑所引起的光線過敏症之顯現。亦即，本發明係經由藉吸收或是散射等進行阻斷 UVA 之 UVA 阻斷劑，而有效地抑制：被認為係光線過敏症原因，且會與來自光敏感性藥劑之活性氧或生物蛋白反應帶來不良影響的自由基之發生；以及該藥劑之半抗原化。

以往，已知有調配紫外線吸收劑之外用藥(參照專利文獻 1、3~6)，此等均無可以抑制光毒性及光過敏雙方之報告，本發明首先實現具有如此效果之非類固醇系消炎鎮痛劑之外用經皮製劑。

含有 UVA 阻斷劑和非類固醇系消炎鎮痛劑的本發明之外用經皮製劑，能充分防止起因於光毒性或是光敏感性之接觸性皮膚炎、光線過敏等皮膚疾病顯現，同時可以達成消炎鎮痛效果，可以期待應用作為一種安全性極高之醫藥品。

【實施方式】

以下，詳細說明本發明外用製劑之最佳實施例。

本發明之外用經皮製劑，其特徵為：含有光敏感性之非類固醇系消炎鎮痛劑；以及 UVA 阻斷劑。

本發明之外用經皮製劑所使用之 UVA 阻斷劑，可為無機系 UVA 阻斷劑，或者亦可以使用二苯甲醯甲烷衍生物、二苯甲酮衍生物、桂皮酸衍生物、樟腦衍生物、苯并三唑衍生物、胺基酸系化合物、苯甲醯基三級丁基乙酮衍生物等有機系 UVA 阻斷劑。本發明之外用經皮製劑中，分別以下述為佳：無機系 UVA 阻斷劑之氧化鋅；二苯甲醯甲烷衍生物之 4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷；二苯甲酮衍生物之 2-(4-二乙基胺-2-羥基苯甲醯基)苯甲酸正己酯；桂皮酸衍生物及其酯之 4-羥基-3-甲氧桂皮酸、4-羥基-3-甲氧基桂皮酸異硬脂酯等 4-羥基-3-甲氧基桂皮酸之分枝鏈狀烷基酯；樟腦衍生物之對苯二亞甲基-3,3'-二樟腦-10,10'-二磺酸；苯并三唑衍生物之 2-(2H-苯并三唑-2-基)-4-甲基-6-[2-甲基-3-[1,3,3,3-四甲基-1-[(三甲基矽烷基)羥基]二矽氧烷基]丙基]苯酚、胺基酸系化合物之二甲氧基亞苄二側氧基咪唑啶丙二酸 2-己酯；苯甲醯基三級丁基乙酮衍生物之 1-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,3-戊二酮。

本發明之外用經皮製劑中，特佳之 UVA 阻斷劑為 4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷。

本發明之外用經皮製劑中，上述之 UVA 阻斷劑之調配量沒有特別的限制，以製劑全量為基準時以 0.01~20 重量%為佳。UVA 阻斷劑之調配量若小於前述之下限時，降低光

毒性及光過敏之效果有無法充分發揮之傾向，另一方面，若大於前述上限時有引起皮膚炎、過敏症之虞。

如前述，本發明在含有非類固醇系消炎鎮痛劑作為藥效成分之外用經皮製劑中，係可以更確實地防止光毒性及光過敏所造成之光線過敏症者。作為如此之非類固醇系消炎鎮痛劑，若為具有顯現光過敏症之可能性者，則沒有特別的限制，例如可以舉出：酮基布洛芬、噻洛芬酸、舒洛芬、托美丁、卡洛芬、苯　洛芬、吡羅昔康、消炎靈、萘普生、雙氯芬酸、異布洛芬、二氟尼柳、阿扎丙宗及／或其藥學上可容許之鹽，其中以構造中具有類似二苯甲酮骨架之酮基布洛芬、噻洛芬酸、舒洛芬、托美丁為佳，以具有二苯甲酮骨架之酮基布洛芬為特佳。如此之非類固醇系消炎鎮痛劑可以單獨使用 1 種，亦可以組合 2 種以上使用。

本發明之外用經皮製劑中，上述非類固醇系消炎鎮痛劑之調配量沒有特別的限制，以製劑全量為基準時以 0.1~10 重量%為佳。非類固醇系消炎鎮痛劑之調配量若小於前述下限時，消炎鎮痛效果有無法充分發揮之傾向。

在本發明之所謂「抑制」，係意味著當與未含有上述 UVA 阻斷劑的情形比較時，本發明藉由含有 UVA 阻斷劑，以光溶血試驗(參照實施例 1)、外耳光線照射試驗(參照實施例 2)等進行評價之光毒性相關數值，以及以局部淋巴結試驗(參照實施例 3)、皮膚光敏感性試驗(參照實施例 4)等進行評價之光過敏相關數值，分別都有減少之情形。減少之程度(抑制率)，以 30%以上為佳，以 40%以上為較佳，

以50%以上為更佳，以60%以上為最佳。

本發明之外用經皮製劑中，除了添加上述必要成分(前述本發明有關之非類固醇系消炎鎮痛劑、UVA阻斷劑)外，以依照該製劑之劑型而含有各製劑之基劑為佳。本發明之外用經皮製劑之劑型，可以舉出的有敷布或是硬膏劑等貼劑、凝膠劑、乳膏劑、軟膏劑、塗抹劑等。以下說明本發明之外用經皮製劑依照各劑型之基劑及處方例。

首先，說明敷布。本發明之敷布所使用敷布基劑沒有特別的限制，可以選自通常使用之物。如此之敷布基劑所含有之成分，可以舉出的有例如：增黏劑(聚丙烯酸鈉、聚丙烯酸、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、聚乙烯甲基丙烯酸酯等合成水溶性高分子、阿拉伯樹膠、澱粉、明膠等天然物、甲基纖維素、羥丙基纖維素、海藻酸、海藻酸鈉、海藻酸銨、羥甲基纖維素鈉等)、濕潤劑(尿素、甘油、聚乙二醇、丙二醇、丁二醇、山梨糖醇)、填充劑(高嶺土、滑石、膨土、環氧樹脂類、有機酸(檸檬酸、酒石酸、順丁烯二酸、順丁烯二酸酐、琥珀酸等)、鈣、鎂、鋁等)、水、助溶劑(碳酸丙烯酯、克羅米通(crotamiton)、二異丙基己二酸酯等)、斑疹防止劑(鹽酸二苯安明、順丁烯二酸氯苯吡胺、甘草酸、地塞米松(dexamethasone)、倍他米松(betamethasone)、氟輕松乙醯苯胺(fluocinolone acetanilide)、其他的添加劑(柳酸、柳酸甲酯、柳酸醇、1-薄荷腦、樟腦、壬酸香草醯胺、辣椒萃取物、薄荷油、AZONE(註冊商標)等)等，藉由在混合有選自此等諸成分而

成的敷布基劑中調配前述必要成分，可以得到本發明之敷布。

接著，例示敷布之較佳製造例(處方例)。亦即，首先，在 0.5~8 重量份之助溶劑中混合溶解 0.1~10 重量份前述非類固醇系消炎鎮痛劑、0.01~20 重量份前述 UVA 阻斷劑，得到均勻的混合物 A。另一方面，在 5~40 重量份濕潤劑及 10~80 重量份水中混合溶解 5~20 重量份之增黏劑(10~15 重量份為佳)，接著添加 20 重量份以下之填充劑，得到均勻之捏合物 B。接著在捏合物 B 中加入混合物 A，混合得到均勻之捏合物。使用通常的方法將所得到之捏合物延展塗布在支撐體上後，在其上面貼上剝離被覆物而得到本發明之敷布。又，支撐體可使用具伸縮性或非伸縮性之支撐體。如此的支撐體之具體例，可以舉出：布、不織布、聚胺甲酸酯、聚酯、聚乙酸乙烯酯、聚偏二氯乙烯、聚乙烯、聚對苯二甲酸乙二酯、鋁片、或是此等之複合材料所組成之物等。又，剝離被覆物可以舉出由：聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚酯、聚偏二氯乙烯、聚矽氧加工紙所組成之物等。

接著說明硬膏劑。本發明之硬膏劑所使用之硬膏基劑沒有特別限定，可以選自通常所使用之物。如此之硬膏基劑所含有之成分，可以舉出例如：高分子基劑(甲基丙烯酸酯類、丙烯腈、乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯等與乙烯基單體之共聚合物亦即丙烯酸系組成物、聚矽氧樹脂、聚異戊二烯橡膠、天然橡膠、丙烯酸橡膠、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯

嵌段共聚物、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物等)、油脂或是高級脂肪酸(杏仁油、橄欖油、山茶油、桃仁油、花生油、油精油、流動石蠟、聚丁烯等)、黏著賦予劑(松香、松香改質順丁烯二酸、氫化松香酯等)、脂肪酸金屬鹽(十一碳烯酸鋅、硬脂酸鋅、硬脂酸鈣、硬脂酸鋁、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、棕櫚酸鋅、肉豆蔻酸鋅、肉豆蔻酸鎂、月桂酸鈉、月桂酸鋅等)、斑疹防止劑、其他添加物(柳酸、柳酸甲酯、柳酸醇、1-薄荷腦、樟腦、壬酸香草醯胺、辣椒萃取物、薄荷油、AZONE(註冊商標)等)。藉由在混合選自此等諸成分而成的硬膏基劑中調配前述必要成分，可以得到本發明之硬膏劑。

接著，例示硬膏劑之較佳一製造例(處方例)。首先，藉由熱熔法製造時，首先，使用捏合機、攪拌器等混合機，在120~160℃加熱混合5~40重量份前述高分子基劑、20~70重量份前述油脂或是高級脂肪酸、10~40重量份前述黏著賦予劑及0.1~10重量份前述脂肪酸金屬鹽，接著，添加混合0.1~10重量份前述非類固醇系消炎鎮痛劑、0.01~20重量份前述UVA阻斷劑。將所得到之混合物可直接延展在支撐體上，亦可以暫時延展在已施加離型處理之紙、薄膜等上面後，再覆蓋上所希望之支撐體的狀態來使其壓黏轉印。另一方面，藉由溶劑法製造時，使用具防爆設計之攪拌器等混合機，在甲苯、己烷、二氯甲烷等溶劑中溶解上述成分，將所得到之溶液延展在已施加離型處理之紙、薄膜等上面後，使用乾燥機餾去溶劑後，再覆蓋上所希望之

支撐體的狀態來使其壓黏轉印。藉由在支撐體上之延展塗布上貼上剝離被覆物，可以得到本發明之硬膏劑。如此的支撐體，具體上可以舉出：布、不織布、聚胺甲酸酯、聚酯、聚乙酸乙烯酯、聚偏二氯乙烯、聚乙烯、聚對苯二甲酸乙二酯、鋁片、或是由此等複合材料所組成之物等。又，剝離被覆物可以舉出由：聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚酯、聚偏二氯乙烯、聚矽氧加工紙等所組成之物。

接著說明軟膏劑，本發明之軟膏劑所使用之軟膏基劑沒有特別的限定，可以選自通常所使用之物。此等軟膏基劑所含有之成分，可以舉出例如：高級脂肪酸或是其等之酯類(己二酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、己二酸酯、肉豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、癸二酸二乙酯、月桂酸己酯、異辛酸十六酯等)、蠟類(鯨蠟、蜜蠟、鯨蠟烯(cetylene)等)、表面活性劑(聚氧乙烯烷基醚磷酸酯等)、高級醇(鯨蠟醇、硬脂醇、鯨蠟硬脂醇等)、聚矽氧油(二甲基聚矽氧烷、甲基苯基聚矽氧烷、乙二醇甲基聚矽氧烷、聚矽氧乙二醇聚合物等)、烴類(親水凡士林、白色凡士林、精製羊毛脂、流動石蠟等)、水、吸收促進劑(碳酸丙烯酯、己二酸二異丙酯、克羅米通(crotamiton)、AZONE(註冊商標)等)、保濕劑(甘油、丙二醇、丁二醇、山梨糖醇等)、斑疹防止劑、其他添加劑(柳酸、柳酸甲酯、柳酸醇、1-薄荷腦、樟腦、薄荷油等)等，藉由在混合選自此等諸成分而成的軟膏基劑中調配前述必要成分，可以得到本發明之軟膏劑。

接著，例示軟膏劑之較佳一製造例(處方例)。亦即，

首先，於室溫或是加熱下在 5~15 重量份高級脂肪酸酯、1~10 重量份表面活性劑中混合 0.1~10 重量份前述非類固醇系消炎鎮痛劑、0.01~20 重量份前述 UVA 阻斷劑，添加 4~10 重量份蠟類、50~90 重量份烴並加熱，維持在 50~100℃。在全成分成為透明溶解液後，使用均質攪拌器混合均勻。其後，邊攪拌所得到之混合物邊降低至室溫，可以得到本發明之軟膏劑。

接著，說明凝膠劑。本發明之凝膠劑所使用之凝膠基劑沒有特別的限制，可以選自通常使用之物。如此之凝膠劑所含有之成分，可以舉出例如：低級醇(乙醇、異丙醇等)、水、凝膠化劑(羧基乙烯基聚合物、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羧甲基纖維素、丙二醇海藻酸酯等)、中和劑(三乙醇胺、二異丙醇胺、氫氧化鈉等)、表面活性劑(山梨糖醇倍半油酸酯、山梨糖醇三油酸酯、山梨糖醇單油酸酯、山梨糖醇單硬脂酸酯、山梨糖醇單月桂酸酯、聚乙二醇單硬脂酸酯、聚氧乙烯壬基苯基醚、聚氧乙烯十六醚、聚氧乙烯月桂醚)、吸收促進劑(碳酸丙烯酯、癸二酸二乙酯、己二酸二異丙酯、克羅米通、AZONE(註冊商標)、丙二醇等)、溶解劑(乙醇、異丙醇等低級醇、鯨蠟醇、硬脂醇、鯊肝醇、二十二醇、油醇、十六醇、辛基十二醇等高級醇、肉豆蔻酸異丙酯、肉豆蔻酸辛基十二酯、肉豆蔻酸鯨蠟酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二異丙酯、己二酸二異丙酯、油酸油酯、月桂酸己酯、異辛酸鯨蠟酯、三甘油中鏈脂肪酸酯、丙二

醇脂肪酸酯等脂肪酸酯、N-甲基-2-吡咯啶酮、甘油三乙酸酯、苄醇、月桂醇、甘油-1- 醚等)、二醇類(甘油、丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、山梨糖醇、1,3-丁二醇、二丙二醇等)、班疹防止劑、其他添加物(柳酸、柳酸甲酯、柳酸醇、1-薄荷腦、樟腦、薄荷油等)等，藉由在混合有選自此等諸成分而成的凝膠基劑中調配前述必要成分，可以得到本發明之凝膠劑。

接著，例示凝膠劑之較佳一製造例(處方例)。亦即，首先，在55重量份以下之水中，添加0.5~5重量份之凝膠化劑，使其膨脹而得到膨脹物A。另一方面，將0.1~10重量份前述非類固醇系消炎鎮痛劑、0.01～20重量份前述UVA阻斷劑溶解或是懸浮於0.1~10重量份溶解劑中，接著，將此溶解在40重量份以下之二醇類和60重量份以下之低級醇的混合物中而得到溶解物B。接著，添加溶解物B於膨脹物A中後，藉由添加中和劑以調整pH值為4~7，可以得到本發明之凝膠劑。

接著說明本發明之乳膏劑。，本發明之乳膏劑所使用之乳膏基劑沒有特別限制，可以選自通常使用之物。如此之乳膏基劑所含有之成分，可以舉出的有例如：高級脂肪酸酯類(己二酸酯、肉豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、癸二酸二乙酯、月桂酸己酯、異辛酸鯨蠟酯等)、低級醇(乙醇、異丙醇等)、碳氫化合物烴(流動石蠟、鯊烷等)、多元醇(丙二醇、1,3-丁二醇等)、高級醇(2-己基癸十六醇、鯨蠟醇、2-辛基十二醇等)、乳化劑(聚氧乙烯烷基醚類、脂肪酸酯類、聚乙二

醇脂肪酸酯等)、防腐劑(對羥基苯甲酸酯等)、吸收促進劑(碳酸丙酯、癸二酸二乙酯、己二酸二異丙酯、克羅他米通、EIAZONE(註冊商標)、丙二醇等)、斑疹防止劑、其他添加物(柳酸、柳酸甲酯、乙二醇柳酸醇、甘油-1- 酯 1-薄荷腦、樟腦、薄荷油等)等。，藉由在混合有選自此等中之諸成分而成的之乳膏基劑中調配前述之必要成分，可以得到本發明之乳膏劑。又，為了製造具有乳膏劑與凝膠劑之中間性質之的凝膠狀乳膏劑，在上述乳膏劑中添加凝膠劑(羧基乙烯基聚合物、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥基羧甲基纖維素、丙二醇海藻酸酯等)及中和劑(三甲乙醇胺、二異丙醇胺、氫氧化鈉等)，藉由調整 pH 值為 4~8(以 5~6.5 為佳)，可以得到本發明之凝膠狀乳膏劑。

接著，例示凝膠狀乳膏劑之較佳一製造例(處方例)。亦即，在 0.1~10 重量份前述非類固醇系消炎鎮痛劑、0.01~20 重量份前述 UVA 隔阻斷劑中，溶解 25 重量份以下之高級脂肪酸酯與 40 重量份以下之低級醇之混合物，並且添加 0.5 重量份以下之防腐劑、5 重量份以下之乳化劑而得到混合物 A。另一方面，在水中添加凝膠化劑使濃度成為 0.5~5 重量份，使其膨脹而得到膨脹物 B。接著，添加膨脹物 B 於混合物 A 中，使用均質攪拌器均勻乳化後，藉由對所得到之乳化物添加中和劑調整 pH 值為 4~8，可以得到本發明之凝膠狀乳膏劑。

接著說明塗抹劑。本發明本發明之塗抹劑所使用之塗

抹基劑沒有特別限制，可以選自通常使用之物。如此之塗抹基劑所含有之成分，可以舉出的有例如：混合 10~70 重量份之醇類(甲乙醇、丙醇、異丙醇等單一元醇、聚乙二醇、丙二醇、丁二醇等多元醇等)、60 重量份以下之脂肪酸酯(己二酸、癸二酸、肉豆蔻酸等各種酯等)、10 重量份以下之表面活性劑(聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬氫化蓖篦麻油等而成之物，可以藉由在如此之塗抹基劑中調配 0.1~10 重量份之前述非類固醇系消炎鎮痛劑、0.01~20 重量份之前述 UVA 隔阻斷劑而得到本發明之塗抹劑。又，本發明之塗抹劑，可以依照必要調配為用以調整 pH 值之中和劑，或是甲基纖維素等黏性賦予劑、斑疹防止劑、其他添加物(柳酸、柳酸甲酯、乙二醇柳酸醇酯、1-薄荷腦、樟腦、薄荷油、辣椒萃取物、壬酸香蘭醛草醯胺、克羅他米通、EIAZONE(註冊商標)、碳酸丙酯、己二酸二異丙酯等)等。

上述處方例及製造方法係單一例子，當然可以使用眾所周知的塗抹劑製造方法來得到本發明之塗抹劑。又，亦可以藉由在調配組成上使用酮基布洛芬等來取代眾所周知之塗抹劑藥效成分、調配 UVA 隔阻斷劑，而簡單地可以得到本發明之塗抹劑。

以上，說明了依照本發明之外用經皮製劑各劑型之基劑及處方例的較佳實施例，但是劑型及處方例不限定於此等之物，各成分之調配順序亦沒有特別的限定。例如以往眾所周知之眼藥處方，或是眾所周知之噴霧劑處方，可以藉由使用 0.1~10 重量份之前述非類固醇系消炎鎮痛劑取代

藥效成分，並且調配 0.01~20 重量份前述 UVA 隔阻斷劑，而得到本發明之眼藥或是噴霧劑。

又，本發明之外用經皮製劑，亦可以在上述處方中進而調配抗氧化劑。如此之抗氧化劑，以三級丁基羥基大茴香醚、二-三級丁基羥基甲苯、瑞香草酚、間戊酮沒食子酸丙酯等苯酚衍生物、生育酚及其酯衍生物、抗壞血酸及其酯衍生物等為佳。此等抗氧化劑可以單獨使用 1 種亦可以組合 2 種以上使用。其調配量沒有特別的限制，其中以製劑全量為基準時，以 0~10 重量%為佳，以 0~5 重量%為更佳。

[實施例]

以下，以實施例為基礎更具體地說明本發明，但是本發明不受到以下實施例之任何限定。又，以下之實施例，若沒有特別排除，則「%」之意思係「重量%」。

實施例 1(生物體外(in vitro)之光毒性試驗)

以下之實驗，是依據"Guidelines for basic biological tests of medical materials and device", part VII "Hemolysis Test"進行。亦即使用 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)溶解各試驗物質{4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷(BM-DBM)、對苯二亞甲基-3,3'-二樟腦-10,10'-二磺酸(TP-DCS)、2-(4-二乙基胺基-2-羥基苯甲醯)苯甲酸-正己酯(DHB-BH)}及酮基布洛芬(KP)後，使用磷酸緩衝生理食鹽水(PBS)稀釋製備成試驗濃度之 2 倍濃度。在 24 孔之多孔盤上分別量取各 1mL

上述液體後，每 5mL 各添加 1mL 之 PBS(添加有 40μL 肝素加兔靜脈血(全血))作為反應液。又，KP 之最後濃度為 50μg/mL。又，作為對照組，準備了替代試驗物質溶液而只添加 DMF 之孔(well)。摘下放有反應液之多穴板的外蓋，在 37℃使用紫外線照射裝置(UVP Lamp Fixture, UVP)以 7.5 J/cm^2 照射 UVA。在紫外線照射時，在光源與反應液之間放置厚度 3mm 之玻璃板來隔絕波長 320nm 以下之紫外線。包含照射時間在內之保溫時間為 60 分鐘。反應結束後進行遠心分離，將所得到之上清液 100μL 放置在 96 穴之分析盤上，測定 540nm 之吸光度(Abs_{540})作為溶血指標。使用 Abs_{540} 來評價各試驗物質對於 KP 所引起的光溶血反應之影響，藉由相對於對照組之溶血抑制率(%)來算出 50%抑制給藥量(ID_{50} 值)。所得結果如表 1 所示。

[表 1]

試驗物質	ID_{50} 值(μg/mL)
BM-DBM	2.7
TP-DCS	5.4
DHB-BH	2.1

由表 1 所示之結果，可以清楚地確認若在含有酮基布洛芬作為藥效成分之外用經皮製劑中調配 UVA 阻斷劑時，光毒性可以明顯地降低。

實施例 2(生物體內(in vivo)之光毒性試驗)

以下實驗係參考 Gerberick 等之方法(Food Chem. Toxicol., 27,813-819(1989)，一部分加以改良後進行。亦即，使用 Balb/c 鼠(雌性、9~11 週齡)作為試驗動物，在外

耳塗佈使用乙醇溶解製備而成之各試驗物質{4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷(BM-DBM)、二甲氧基亞苄二側氧基咪唑啶丙酸 2-己酯(DB-DIH)、對苯二亞甲基-3,3'-二樟腦-10,10'-二磺酸(TP-DCS)、2-(4-二乙基胺基-2-羥基苯甲醯)苯甲酸-正己酯(DHB-BH)}及 2%酮基布洛芬(KP)後，以 40J/cm^2 照射 UVA。測定照射 UVA 24 小時後之耳厚，算出從試驗開始之耳厚增加程度。各試驗物質對 KP 所引起之光毒性的抑制效果，係以可以將 KP 所引起之耳厚增加抑制至何種程度作為指標，亦即評價對 KP 組之耳浮腫抑制率(%)。所得到結果如表 2 及表 3 所示。

[表 2]

試驗物質(濃度: 0.5%)	耳浮腫抑制率(%)
BM-DBM	98
DB-DIH	34
TP-DCS	65
DHB-BH	84

[表 3]

試驗物質(濃度:%)	耳浮腫抑制率(%)
BM-DBM(0.1)	41
BM-DBM(0.3)	81
BM-DBM(0.5)	98

從表 2 及表 3 所示結果，可以清楚地確認到若在含有酮基布洛芬作為藥效成分之外用經皮製劑中調配 UVA 阻斷劑時，能夠顯著地降低光毒性。

實施例 3(生物體內之光敏感性試驗 1)

參考在 The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM)所提案之

Murine Local Lymph Node Assay (LLNA)，改良後作為 KP 光過敏檢測試驗。亦即使用 Balb/c 鼠(雌性、8~12 週齡)作為試驗動物，在耳翼背部塗布使用丙酮-橄欖油(4:1、v/v)溶解製備而成之試驗物質{4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷(BM-DBM)及 2%酮基布洛芬(KP)後，以 20J/cm^2 照射 UVA。連續 3 日施行如此之致敏化誘導處置。致敏化開始 5 日後，對每一小鼠尾部靜脈注射 20μCi 之 ^{3}H-甲基胸腺嘧啶核苷(^{3}H-TdR)/PBS 溶液，5 小時後取出外耳淋巴結。使用細胞篩將取出之淋巴結製成單一淋巴細胞懸浮液後，使用 PBS 洗淨 2 次後，在 5%三氯乙酸(TCA)溶液中、4℃靜置一夜，使 DNA 沈澱。使沈澱物在 1mL 之 5%TCA 溶液中懸浮後，使用液體閃爍計數器測定放射活性。試驗物質對 KP 所引起之光過敏的抑制效果，係以可以將 KP 所引起之 ^{3}H-TdR 吸收增加抑制至何種程度作為指標，亦即評價對 KP 組之 ^{3}H-TdR 吸收抑制率(%)。所得到結果如表 4 所示。

[表 4]

BM-DBM 濃度(%)	^{3}H-TdR 吸收抑制率(%)
0.06	30
0.13	51
0.25	24
0.50	94
1.00	99

從表 4 所示之結果，可以清楚地確認到若在含有酮基布洛芬作為藥效成分之外用經皮製劑中調配 UVA 阻斷劑時，能夠顯著地降低光敏感性。

實施例 4(生物體內之光敏感性試驗 2)

參考佐藤等之 Adjuvant and Strip 法(西日本皮膚科，42,831-837(1980)，一部分改良後使用天竺鼠進行皮膚光過敏試驗。亦即，對 Hartley 系白色雌天竺鼠(一組 8 隻)之頸背部進行除毛，在 2x2cm 之 4 角落投予輔劑，在 2x2cm 部分開放塗布在乙醇中溶解而成之 2%酮基布洛芬(KP)、或 2%KP+2%試驗物質{4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷(BM-DBM)}溶液，1 小時後照射 UVA(10J/cm^2)。如此之致敏化誘導處置，連續施行 5 日。致敏化開始 3 星期後對腰背部進行除毛，在 2x2cm 區域開放塗布與致敏化時相同之溶液，1 小時後照射 UVA(10J/cm^2)、進行光刺激。依照上述佐藤等之基準評價 24、48 小時後之皮膚反應。BM-DBM 對於 KP 所引起之光過敏的抑制效果，係藉由對 KP 組之紅斑及浮腫之抑制率(%)來評價。所得到之結果如表 5 所示。

[表 5]

試驗物質	紅斑、浮腫之抑制率(%)	
	24 小時後	48 小時後
BM-DBM	69	74

從表 5 所示之結果，可以清楚地確認到若在含有酮基布洛芬作為藥效成分之外用經皮製劑中調配 UVA 阻斷劑時，能夠顯著地降低光敏感性。

接著，例示本發明之外用經皮製劑之處方例，但是本發明未限定於下述之處方例。

處方例 1(硬膏劑)

對 16 重量份之苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SIS5200P:JSR 公司製)、10 重量份之聚異丁烯(L-100:Exxon

mobil公司製)、19重量份之石油樹脂(ARKON P-70:荒川化學工業製)、45重量份之流動石蠟(Crystol J-352:埃索(Esso)石油製)及1.99重量份之合成矽酸鋁，在氮氣氣氛下加熱攪拌得到溶解物(步驟A)。攪拌時之溫度為110~200℃，攪拌時間為30~120分鐘。接著，在上述溶解物攪拌時，於溫度為110~200℃之範圍內，添加3重量份克羅米通、0.01重量份4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷、2重量份酮基布洛芬及3重量份之1-薄荷腦，混合5~30分鐘得到均勻溶解物之硬膏劑用基劑(步驟B)。將該基劑延展在經由聚矽氧處理過之聚酯薄膜而呈每70cm^{2}之重量為1g後，以聚酯織布覆蓋並進行壓黏轉印，依希望之大小來剪裁，而得到本發明之硬膏劑。

處方例2~10(硬膏劑)

以表6所示成分及調配量，和處方例1同樣地進行製備，得到本發明之硬膏劑。

[表 6]

	處方例 2	處方例3	處方例4	處方例5	處方例6	處方例7	處方例8	處方例9	處方例10
酮基布洛芬＊	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	
雙氯芬酸＊									2.00
4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷＊		5.00	20.00	3.00	3.00		3.00		5.00
2-(4-二乙基胺基-2-羥基苯甲醯基)苯甲酸正己酯＊	3.00					3.00			
氧化鋅＊								5.00	
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物＊＊	15.00	17.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	26.00
聚異丁烯＊＊	9.00	9.00	8.00	10.00	10.00	8.00	8.00	7.00	9.00
石油樹脂＊＊									20.00
流動石蠟＊＊	50.00	50.00	40.0	50.00	45.00	50.00	50.00	50.00	35.00
合成矽酸鋁＊＊						1.49			3.00
順丁烯二酸氫化松香酯酸＊＊	14.00	11.00	10.00	13.00		15.00		10.00	
硬脂酸鈉＊＊	2.00						4.00		
硬脂酸鋅＊＊		1.00			2.00				
硬脂酸鎂＊＊			1.00					2.00	
硬脂酸鈣＊＊				1.99					
氫化松香甘油酯＊＊					13.00		10.00		
克羅米通＊				2.00	2.00			1.00	
1-薄荷腦＊	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	
癸二酸二乙酯＊	2.00								
丙二醇＊		2.00							
己二酸二異丙酯＊			1.00			1.00			
沒食子酸丙酯＊				0.01		0.01	2.00	2.00	
二-三級丁基羥基甲苯＊					5.00	1.50	3.00	3.00	
二丙二醇＊							1.50		1.00
全量(wt%)	100.00	10.00	100.00	100.00	10.00	100.00	100.00	100.00	100.00

＊ 在步驟B添加　　＊＊ 在步驟A混合

處方 11(硬膏劑)

將 50 重量份丙烯酸 2-乙基己酯、25 重量份丙烯酸甲氧基乙酯、14.7 重量份乙酸乙烯酯、0.3 重量份偶氮雙異丁腈、3 重量份合成矽酸鋁、以及 100 重量份乙酸乙酯加入反應容器中，在氮氣氣氛下升溫至 65℃使開始聚合，繼續反應 10 小時並且在 80℃熟成 2 小時，得到共聚合溶液。在所得到之共聚合體溶液中添加混合 5 重量份 4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷、2 重量份酮基布洛芬，得到均勻混合溶液之硬膏劑用基劑。將該基劑延展在經由聚矽氧處理過之聚酯薄膜而呈每 70cm^2 之重量為 1g，使用熱風使乙酸乙酯揮發散去後，以聚酯織布覆蓋並進行壓黏轉印，依希望之大小來剪裁，而得到本發明之硬膏劑。

處方例 12(硬膏劑)

將 45 重量份丙烯酸 2-乙基己酯、25 重量份丙烯酸甲氧基乙酯、12 重量份乙烯吡咯烷酮、1 重量份過氧化苯甲醯、3 重量份合成矽酸鋁、5 重量份 4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷、5 重量份二-三級丁基羥基甲苯、以及 100 重量份乙酸乙酯加入反應容器中，在氮氣氣氛下升溫至 65℃使開始聚合，繼續反應 10 小時並且在 80℃熟成 2 小時，得到共聚合溶液。在所得到之共聚合體溶液中添加混合 4 重量份酮基布洛芬，得到到均勻混合溶液之硬膏劑用基劑。將該基劑延展在經由聚矽氧處理過之聚酯薄膜而呈每 70cm^2 之重量為 1g，使用熱風使乙酸乙酯揮發散去後，以聚酯織布覆蓋並進行壓黏轉印，依希望之大小來剪裁，而

得到本發明之硬膏劑。

處方例 13(敷布)

將 0.3 重量份酮基布洛芬及 1 重量份 4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷混合溶解在 0.5 重量份克羅米通中，得到均勻混合物 A。另一方面，將 6 重量份聚丙烯酸鈉、3 重量份聚丙烯酸、2 重量份明膠、以及 1 重量份聚乙烯醇，混合分散溶解在 20 重量份甘油、5 重量份山梨糖醇及 59.6 重量份水中，並且添加 0.5 重量份合成桂皮酸鋁、0.1 重量份胺基乙酸二羥基鋁、0.3 重量份偏矽酸鋁酸鎂、及 0.2 重量份酒石酸中，得到均勻的捏合物 B。接著在捏合物 B 中加入混合物 A，混合得到均勻之捏合物。將所得到之捏合物延展塗布在聚酯不織布上後，在其上面貼上聚丙烯薄膜而得到本發明之敷布。

處方 14~16(敷布)

以表 7 所示成分及調配量，和處方例 13 同樣地製備成本發明之敷布。

[表 7]

(WT%)

	處方例 14	處方例 15	處方例 16
雙氯芬酸	0.5	5.0	
異布洛芬			10.0
4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷	3.0		
2-(2H-苯并三唑-2-基)-4-甲基-6-[2-甲基-3-[1,3,3,3-四甲基-1-[(三甲基矽烷基)羥基]二矽氧烷基]丙基]苯酚		10.0	15.0
克羅米通	3.0	5.0	8.0
1-薄荷腦	0.5	0.5	0.5
聚丙烯酸鈉	6.0	6.0	6.0
聚丙烯酸	3.0	3.0	3.0
明膠	2.0	2.0	2.0
聚乙烯醇	1.0	1.0	1.0
甘油	20.0	20.0	20.0
山梨糖醇	5.0	5.0	5.0
合成矽酸鋁	0.5	0.5	0.5
胺基乙酸二羥基鋁	0.1	0.1	0.1
偏矽酸鋁酸鎂	0.3	0.3	0.3
酒石酸	0.2	0.2	0.2
水	54.9	41.4	28.4

處方例 17(軟膏劑)

在 4.7 重量份癸二酸二乙酯及 4.4 重量份甘油單油酸酯中，於室溫或是加熱中混合 2 重量份酮基布洛芬及 0.4 重量份 4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷，添加 6.8 重量份蜜蠟、8.1 重量份流動石蠟、及 73.6 重量份白色凡士林，加熱、保持在 50~100℃。全成分成為透明溶液後，使用均質攪拌器混合均勻。其後，邊攪拌所得到之混和物邊降溫至室溫，得到本發明之軟膏劑。

處方例 18~22(軟膏劑)

以表 8 所示成分及調配量，和處方例 17 同樣地製備成本發明之軟膏劑。

[表 8]

	處方例18	處方例19	處方例20	處方例21	處方例22
酮基布洛芬	2.0				
舒洛芬		3.0	3.0		
吡羅昔康				1.0	1.0
4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷	2.1				
對苯二亞甲基-3,3'-二樟腦-10,10'-二磺酸		0.2	5.3		
2-(4-二乙基胺基-2-羥基苯甲醯基)苯甲酸-正己酯				1.4	17.6
癸二酸二乙酯	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
甘油單油酸酯	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
蜜蠟	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8
流動石蠟	8.1	8.1	8.1	8.1	8.1
白色凡士林	71.9	72.8	67.7	73.6	57.4
全量(wt%)	100.00	100.0	100.00	100.0	100.0

處方例 23(凝膠劑)

在 30.2 重量份純水中添加 1.8 重量份羧基乙烯基聚合物使其膨脹，得到膨脹物 A。另一方面，將 3 重量份噻洛芬酸、2.5 重量份 4-羥基-3-甲氧基桂皮酸異硬脂酯、以及 0.5 重量份二丁基羥基甲苯，溶解在 13.7 重量份丙二醇和 42.5 重量份無水乙醇中，得到溶解物 B。接著將溶解物 B 添加在膨脹物 A 中，添加 0.9 重量份三乙醇胺，調整 pH 得到本發明之凝膠劑。

處方 24~30(凝膠劑)

以表 9 所示成分及調配量，和處方例 23 同樣地製備成本發明之凝膠劑。

[表 9]

	處方例24	處方例25	處方例26	處方例27	處方例28	處方例29	處方例30
噻洛芬酸	3.00						
托美丁		1.00	1.00				
萘普生				5.00	5.00		
二氟尼柳						2.00	2.00
4-羥基-3-甲氧基桂皮酸異硬脂酯	8.40						
4-羥基-3-甲氧基桂皮酸		0.04	3.90				
二甲氧基亞苄二側氧基咪唑啶丙酸2-己酯				4.20	12.20		
1-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,3-戊二酮						1.60	7.30
無水乙醇	42.50	42.50	42.50	42.50	42.50	42.50	42.50
丙二醇	13.70	13.70	13.70	13.70	13.70	13.70	13.70
己二酸二異丙酯	4.90	4.90	4.90	4.90	4.90	4.90	4.90
二丁基羥基甲苯	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
羧基乙烯基聚合物	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
三乙醇胺	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90
純水	24.30	34.66	30.80	26.50	18.50	32.10	26.40
全量(wt%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

處方 31~38 (乳膏劑)

將表 10 所示成分以該表之調配量混合，藉此得到本發明之乳膏劑。

[表 10]

	處方例31	處方例32	處方例33	處方例34	處方例35	處方例36	處方例37	處方例38
卡洛芬	3.00	3.00						
苯 洛芬			1.00	1.00				
消炎靈					5.00	5.00		
阿扎丙宗							2.00	2.00
對苯二亞甲基-3,3'-二樟腦10,10'-二磺酸	2.50	8.40						
2-(4-二乙基胺基-2-羥基-苯甲醯基)苯甲酸-正己酯			0.04	3.90				
4-羥基-3-甲氧基桂皮酸異硬脂酯					4.20	12.20		
氧化鋅							1.60	7.30
癸二酸二乙酯	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
鯨蠟醇	9.60	9.60	9.60	9.60	9.60	9.60	9.60	9.60
流動石蠟	6.80	6.80	6.80	6.80	6.80	6.80	6.80	6.80
白色凡士林	12.40	12.40	12.40	12.40	12.40	12.40	12.40	12.40
二丁基羥基甲苯	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
聚氧乙烯硬脂醚	4.30	4.30	4.30	4.30	4.30	4.30	4.30	4.30
對羥基苯甲酸甲酯	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
純水	57.40	51.50	61.86	58.00	53.70	45.70	59.30	53.60
全量(wt%)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

處方 39~46 (塗抹劑)

將表 11 所示成分以該表之調配量混合，藉此得到本發明之塗抹劑。

[表 11]

	處方例39	處方例40	處方例41	處方例42	處方例43	處方例44	處方例45	處方例46
雙氯芬酸	5.0	5.0						
萘普生			2.0	2.0				
酮基布洛芬					3.0	3.0		
二氟尼柳							1.0	1.0
2-(4-二乙基胺基-2-羥基苯甲醯基)苯甲酸-正己酯	0.7	3.2						
4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷			4.8	13.9				
二甲氧基亞苄二側氧基咪唑啶丙酸2-己酯					2.7	9.4		
4-羥基-3-甲氧基桂皮酸異硬脂酯							1.7	7.3
無水乙醇	48.8	48.8	48.8	48.8	48.8	48.8	48.8	48.8
丙二醇	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8
癸二酸二乙酯	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
聚氧乙烯氫化蓖麻油	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
二丁基羥基甲苯	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
純水	32.2	29.7	31.1	22.0	32.2	25.5	35.2	29.6
全量(wt%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[產業上之可利用性]

如以上說明，在含有非類固醇系消炎鎮痛劑作為藥成分、且該藥效成分有發生光線過敏症之可能性的外用經皮製劑中，依照本發明，則能夠在更確實地防止因光毒性及光過敏所引起的光線過敏症之同時，又能夠達成消炎鎮痛效果，而可以期待應用作為一種安全性極高之醫藥品。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

公告本

第93126549號專利案99年12月修正
99年12月14日修(更)正替換頁

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫）

※ 申請案號：93126549

※ 申請日期：2004 年 9 月 2 日

※IPC 分類：
A61K 9/00；31/19(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

含有非類固醇系消炎鎮痛劑之外用經皮製劑

TRANSDERMAL FORMULATION CONTAINING NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUG

二、中文發明摘要：

本發明係有關於一種外用經皮製劑，其含有光敏感性之非類固醇系消炎鎮痛劑、和用以抑制其所引起的光毒性及光過敏之 UVA 阻斷劑。在含有非類固醇系消炎鎮痛劑之外用經皮製劑中，本發明可以確實地防止起因於光毒性及光過敏之光線過敏症。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a transdermal formulation containing a photosensitive nonsteroidal anti-inflammatory drug and a UVA blocker for inhibiting phototoxic and photoallergic reactions caused by the anti-inflammatory drug. The present invention can surely prevent photosensitivity due to phototoxic and photoallergic reactions when using a transdermal formulation containing nonsteroidal anti-inflammatory drug.

公告本

七、申請專利範圍：

1. 一種外用經皮製劑，其中含有：光敏感性之非類固醇系消炎鎮痛劑；以及抑制該消炎鎮痛劑之光毒性和光過敏二者之 UVA 阻斷劑，其劑型為具有基劑及支撐體之貼劑，且該 UVA 阻斷劑係含有於該基劑中。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之外用經皮製劑，其中該非類固醇系消炎鎮痛劑係選自由：酮基布洛芬(ketoprofen)、噻洛芬酸(thiaprofenic acid)、舒洛芬(suprofen)、托美丁(tolmetin)、卡洛芬(carprofen)、苯 洛芬(benoxaprofen)、吡羅昔康(piroxicam)、消炎靈(benzydamine)、萘普生(naproxen)、雙氯芬酸(diclofenac)、異布洛芬(ibuprofen)、二氟尼柳(diflunisal)、阿扎丙宗(azapropazone)及其藥學上可容許之鹽所組成群中。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之外用經皮製劑，其中該 UVA 阻斷劑係無機系 UVA 阻斷劑及/或有機系 UVA 阻斷劑。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之外用經皮製劑，其中該無機系 UVA 阻斷劑係氧化鋅。

5. 如申請專利範圍第 3 項所述之外用經皮製劑，其中該

有機系 UVA 阻斷劑係選自由 4-三級丁基-4'-甲氧基二苯甲醯甲烷、2-(4-二乙基胺基-2-羥基苯甲醯基)苯甲酸正己酯、4-羥基-3-甲氧基桂皮酸、4-羥基-3-甲氧基桂皮酸之分枝鏈狀烷基酯、對苯二亞甲基-3,3'-二樟腦-10,10'-二磺酸、2-(2H-苯并三唑-2-基)-4-甲基-6-[2-甲基-3-[1,3,3,3-四甲基-1-[(三甲基矽烷基)羥基]二矽氧烷基]丙基]苯酚、二甲氧基亞苄二側氧基咪唑啶丙酸 2-己酯、1-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,3-戊二酮所組成群中。

99年9月2日修(更)正本

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無