



(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 I630921 B

(45) 公告日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 01 日

(21) 申請案號：103135438

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 13 日

(51) Int. Cl. : A61K9/06 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30) 優先權：2013/10/11 中國大陸

PCT/CN2013/085042

(71) 申請人：貝達藥業股份有限公司 (中國大陸) BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)
中國大陸(72) 發明人：王 印祥 WANG, YINXIANG (US) ; 袁樹軍 YUAN, SHUJUN (CN) ; 王燕萍
WANG, YANPING (CN) ; 胡 邵京 HU, SHAOJING (US) ; 胡雲雁 HU, YUNYAN
(CN)

(74) 代理人：徐貴新

(56) 參考文獻：

WO 2010/003313A1

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 32 頁

(54) 名稱

含埃克替尼的皮膚外用藥物組合物及其應用

A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR SKIN EXTERNAL USE COMPRISING ICOTINIB AND
THE APPLICATION THEREOF

(57) 摘要

本發明涉及一種抑制酪氨酸激酶的外用製劑及其製備方法，特別是一種抑制酪氨酸激酶的外用藥物組合物及其製備方法。本發明提供的外用製劑活性成分為埃克替尼或其藥學上可接受的鹽。該製劑適用於局部用藥，具有對皮膚刺激小，無瘙癢症、灼燒感、刺痛感、皮膚乾燥、紅斑和皮疹等不良反應，長期使用不會產生皮膚萎縮、色素沉著或減退等類激素樣副作用，停藥後無相關皮膚病症狀。該製備方法具有簡單、易操作控制，易於工業化等優點。

~~105年 11月 24日~~

【發明說明書】

【中文發明名稱】 含埃克替尼的皮膚外用藥物組合物及其應用

【英文發明名稱】 A pharmaceutical composition for skin external use comprising

Icotinib and the application thereof

【技術領域】

【0001】 本發明涉及一種含埃克替尼的皮膚外用藥物組合物及其製備方法和應用。

【先前技術】

【0002】 皮膚病是有關皮膚的疾病，是嚴重影響人民健康的常見病、多發病之一，如麻瘋、疥瘡、真菌病、銀屑病、皮膚細菌感染等。皮膚病是皮膚（包括毛髮和甲）受到內外因素的影響後，其形態、結構和功能均發生變化，產生病理過程，並相應的產生各種臨床先後表現。皮膚病的發病率很高，多數較輕，常不影響健康（但少數較重甚至可以危及生命），但嚴重影響患者外觀相貌，給患者帶來了沉重的心理負擔，進而影響患者的日常工作與生活。

【0003】 其中，銀屑病是一種常見的慢性炎症性皮膚病，其發病率在西方約為 2%，亞洲大概 0.3%，但近年來增長迅速。銀屑病典型的皮膚表現是邊界清楚的具有銀白色鱗屑的紅色斑塊，嚴重影響患者外觀相貌。因此，雖然銀屑病不會危及生命，但是給患者精神帶來了沉重的心理負擔，進而影響患者的日常工作與生活。不當的治療亦可使病情加重，同時增加了患者的精神與經濟負擔。紅皮病型和膿疱型銀屑病可引起全身的代謝紊亂，出現心血管和肺等多臟器的

~~105年 11月 24日~~

併發症以及感染等，威脅生命。紅皮病型和膿疱型銀屑病的發生和加重，除一部分病因不明者外，相當部分是治療不當所致。

【0004】 早期研究認為，銀屑病的病理機制主要為表皮增生分化的異常和免疫系統的啟動。2008 年中國銀屑病治療指南將他扎羅汀（維A酸類）、中效與強效的糖皮質激素、卡泊三醇（VitD3 衍生物）做為局部治療的推薦藥物。然而皮質類固醇激素長期使用可引起皮膚萎縮、毛細血管擴張、毛囊炎、色素沉著或減退等副反應。大面積長期應用強效糖皮質激素製劑可引起全身反應，停藥後甚至誘發膿疱型或紅皮病型銀屑病。維A酸類存在皮膚黏膜刺激症狀，尤其過敏體質患者容易發生。卡泊三醇較常見的副作用為瘙癢症、皮膚刺激、灼燒感、刺痛感、皮膚乾燥、紅斑和皮疹，並對鈣代謝有一定的影響。因此，效果顯著且副作用小的，可供患者選擇的產品非常有限。

【0005】 有新的研究發現，在正常人表皮各層中，EGFR（表皮生長因子受體）的表達不一致，分裂活躍的基底層及靠近基底層的部分棘細胞層中存在大量的EGFR；而在尋常性銀屑病中，各層均呈現陽性表達，在棘細胞層以上的各層中，其表達可比正常人高 8 倍以上。EGFR在尋常型銀屑病皮損中過度表達，提示其與銀屑病的表皮細胞過度增殖、分化異常有關。糾正其異常表達可為銀屑病治療開闢新途徑，提供新藥物。

【0006】 酪氨酸激酶受體是參與信號轉化的跨膜蛋白，它們將擁有控制諸如生長、變異、血管生成和抑制凋亡等重要功能的生長因子信號，從細胞表面傳導到細胞內。其中一類這樣的酪氨酸激酶受體是表皮生長因子受體（EGFR）酪氨酸激酶。現在市場上還沒有成熟的銀屑病治療藥物採用酪氨酸激酶抑制劑。

105年 11月 24日

【發明內容】

【0007】 針對現有技術中存在的空白，本發明提供了一種抑制酪氨酸激酶的外用藥物組合物及其製備方法。

【0008】 本發明首先提供了一種皮膚外用藥物組合物，包括抑制酪氨酸激酶的活性成分和外用製劑的輔料，其特徵在於，所述活性成分為埃克替尼或其藥學上可接受的鹽，所述輔料包括分散介質、乳化劑和/或其他藥學上可接受的外用製劑的輔料中的一種或幾種。

【0009】 本發明還提供了上述技術方案的優選技術方案：

【0010】 作為優選，所述活性成分為埃克替尼游離鹼、埃克替尼鹽酸鹽、埃克替尼馬來酸鹽或埃克替尼磷酸鹽。

【0011】 作為優選，所述活性成分的含量為 0.1-11 質量%，更優選為 0.3-5 質量%，進一步優選為 0.9-4.3 質量%，特別優選為 1-1.5 質量%。

【0012】 作為優選，所述分散介質分為水溶性基質和/或油性基質。

【0013】 作為優選，所述水溶性基質包括水、甘油、明膠、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、DMSO和/或纖維素衍生物。

【0014】 作為優選，所述水溶性基質的含量為 40-100 質量%，更優選為 65-85 質量%。

【0015】 作為優選，所述油性基質包括烴類基質、油脂類基質、類脂類基質和/或有機矽氧化物的聚合物。

【0016】 作為優選，所述烴類基質包括十六醇、十八醇和/或液狀石蠟；所述油脂類基質包括大豆油、蓖麻油、單、雙硬脂酸甘油酯和/或凡士林；所述類

~~105年11月24日~~

脂類基質包括羊毛脂和/或蜂蠟；所述有機矽氧化物的聚合物為二甲基矽氧烷的聚合物。

【0017】作為優選，所述油性基質的含量為 0-25 質量%，更優選為 9-11 質量%。

【0018】作為優選，所述乳化劑為陰離子型乳化劑和/或非離子型乳化劑，更優選為非離子型乳化劑。

【0019】作為優選，所述陰離子型乳化劑為一價皂類和/或脂肪醇硫酸酯類；所述非離子型乳化劑為高級脂肪酸多元醇酯、聚乙二醇脂肪酸酯和/或聚氧乙烯醚衍生物。

【0020】作為優選，所述一價皂類為硬脂酸鈉；所述脂肪醇硫酸酯類為十二烷基硫酸鈉和/或十六烷基硫酸鈉；所述高級脂肪酸多元醇酯為十六醇、十八醇、硬脂酸單甘脂、泊洛沙姆、聚山梨酯-80、聚山梨酯-60 和/或聚山梨酯-85；所述聚氧乙烯醚衍生物為平平加O；所述聚乙二醇脂肪酸酯為聚乙二醇-7-硬脂酸酯和/或油酸聚乙二醇甘油酯。

【0021】作為優選，所述乳化劑的含量為 0-23 質量%，更優選為 10-15 質量%。

【0022】作為優選，所述其他藥學上可接受的外用製劑的輔料為助懸劑。

【0023】作為優選，所述助懸劑為高分子助懸劑。

【0024】作為優選，所述高分子助懸劑為卡波姆、聚乙烯吡咯烷酮（PVP-K30）、葡聚糖、羧甲基纖維素鈉（CMC-Na）、羥丙基甲基纖維素（羥丙甲纖維素，HPMC）和/或甲基纖維素。

【0025】作為優選，所述助懸劑的含量為 0-8.5 質量%，更優選為 0-0.1 質量%。

105年 11月 24日

- 【0026】 作為優選，所述其他藥學上可接受的外用製劑的輔料為pH調節劑。
- 【0027】 作為優選，所述pH調節劑為鹼、酸和/或緩衝溶液。
- 【0028】 作為優選，所述鹼選自氫氧化鈉、氫氧化鉀和/或氫氧化銨；所述緩衝溶液選自由弱鹼和弱酸組成的緩衝對。
- 【0029】 作為優選，所述弱酸選自檸檬酸（枸橼酸）、鄰苯二甲酸氫鉀和/或醋酸；所述弱鹼選自三乙醇胺、二乙醇胺、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、檸檬酸鈉和/或醋酸鈉。
- 【0030】 作為優選，所述PH調節劑的含量為 0-12.8 質量%，更優選為 0.2-1.5 質量%。
- 【0031】 作為優選，所述其他藥學上可接受的外用製劑的輔料為防腐劑。
- 【0032】 作為優選，所述防腐劑選自對羥基苯甲酸脂類和/或山梨酸及其鹽類。
- 【0033】 作為優選，所述防腐劑選自尼泊金乙酯（羥苯乙酯）、羥苯甲酯、羥苯丙酯、山梨酸、山梨酸鉀、氯甲酚和/或三氯叔丁醇。
- 【0034】 作為優選，所述防腐劑的含量為 0-0.3 質量%。
- 【0035】 作為優選，所述其他藥學上可接受的外用製劑的輔料為透皮吸收促進劑。
- 【0036】 作為優選，所述透皮吸收促進劑選自Transcutol P和/或Labrasol。
- 【0037】 作為優選，所述透皮吸收促進劑的含量為 0-45 質量%，更優選為 15-30 質量%。
- 【0038】 本發明還提供了上述外用藥物組合物用於製備軟膏劑的用途。
- 【0039】 作為優選，所述軟膏劑為乳膏。
- 【0040】 本發明還提供了上述外用藥物組合物用於製備凝膠劑的用途。

~~105年 11月 24日~~

【0041】 作為優選，所述凝膠劑為透明凝膠劑。

【0042】 本發明還提供了上述外用藥物組合物用於製備治療非惡性過度性增生病症或腫瘤及其併發症的藥物的應用。

【0043】 本發明還提供了上述技術方案的優選技術方案：

【0044】 作為優選，所述非惡性過度性增生病症是良性皮膚增生。

【0045】 作為優選，所述非惡性過度性增生病症為皮膚病。

【0046】 作為優選，所述皮膚病包括銀屑病、硬皮病和/或糖尿病所致的皮膚病。

【0047】 作為優選，所述皮膚病為銀屑病。

【0048】 作為優選，所述腫瘤及其併發症為皮膚腫瘤及其併發症

【0049】 本發明還提供了一種治療哺乳動物的組織過度增生疾病的方法，包括對患有組織過度增生疾病的患者施用治療有效量的上述藥物組合物。

【0050】 本發明還提供了上述技術方案的優選技術方案：

【0051】 作為優選，所述組織過度增生疾病為皮膚病或皮膚腫瘤及其併發症。

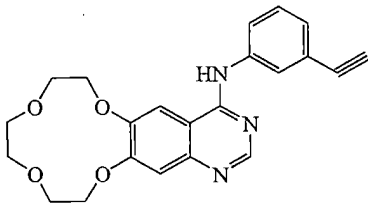
【0052】 作為優選，所述皮膚病為銀屑病、硬皮病和/或糖尿病所致的皮膚病。

【0053】 作為優選，所述皮膚病為銀屑病。

【0054】 特別地，本發明提供的外用藥物組合物中的活性組分，採用埃克替尼游離鹼，埃克替尼游離鹼可以通過如下方法製備：將埃克替尼鹽酸鹽溶於乙醇和水的混合物中。將氫氧化鈉溶於水製得的溶液在一定溫度下逐滴加入到埃克替尼鹽酸鹽的溶液中，直到所得反應液達到一定的pH值。攪拌反應溶液，冷卻至室溫產生沉澱。濾出沉澱並用純水洗滌，低於一定溫度下真空乾燥，即

105年11月24日

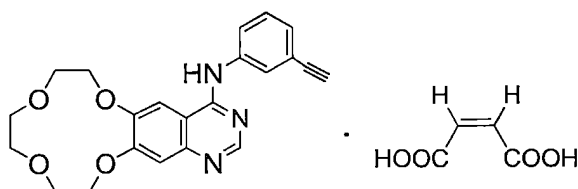
得到埃克替尼游離鹼。埃克替尼游離鹼不限於上述製備方法製得。埃克替尼游離鹼的結構如下：



【0055】特別地，本發明提供的外用藥物組合物中的活性組分，採用埃克替尼鹽酸鹽，即鹽酸埃克替尼，優選使用鹽酸埃克替尼晶型I，該晶型I可以通過國際申請WO2010/003313A1 公開的製備方法，且並不限於上述製備方法製得。鹽酸埃克替尼的結構如下：



【0056】特別地，本發明提供的外用藥物組合物中的活性組分，採用埃克替尼馬來酸鹽，埃克替尼馬來酸鹽可以通過如下方法製備：埃克替尼游離鹼首先溶於丙酮中得到埃克替尼溶液。另外，馬來酸溶於丙酮中得到馬來酸溶液。馬來酸溶液加入到埃克替尼溶液，得到的反應混合物攪拌反應，分離得到埃克替尼馬來酸鹽。埃克替尼馬來酸鹽並不限於上述製備方法製得。埃克替尼馬來酸鹽的結構如下：

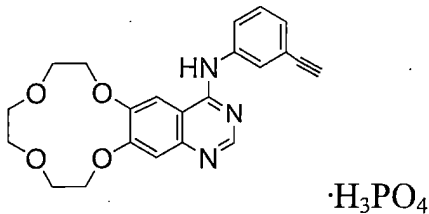


【0057】特別地，本發明提供的外用藥物組合物中的活性組分，採用埃克替尼磷酸鹽，埃克替尼磷酸鹽可以通過如下方法製備：埃克替尼游離鹼溶於異

105年11月24日

丙醇中形成埃克替尼溶液。另外，磷酸溶液加入到異丙醇製成磷酸溶液。磷酸溶液加入到埃克替尼溶液，所得反應混合物攪拌，分離得到埃克替尼磷酸鹽。

埃克替尼磷酸鹽並不限於上述製備方法製得。埃克替尼磷酸鹽的結構如下：



【0058】任何一種藥物供給臨床使用時，必須製成適宜於不同的醫療和預防應用的形式，這些形式均稱為劑型，而各種劑型通稱為藥物製劑。為了開發和生產出療效高、毒副作用小、便於服用、貯運方便、品質穩定的藥物劑型和製劑這一目的，雖然與生產技術、生產設備、製備工藝、品質管制等有關，但主要取決於藥劑輔料。因為任何一種製劑，除了活性組分（主藥）外，其餘全是藥劑輔料。所以，藥劑輔料品質的優劣，所選用輔料配方的科學性和合理性等，直接影響著製劑的品質。

【0059】埃克替尼或其藥學上可接受的鹽的外用藥物組合物必須使藥物釋放，透過表皮，然後在皮膚內發揮治療作用。皮膚覆蔽全身，防止體內水分、電解質和其他物質喪失，並且是抵禦外部物質入侵的屏障，對人體起著重要的保護作用。皮膚屏障的功能主要由角質層承擔，這是有一定機械強度的薄膜層，是藥物透皮吸收的重大障礙。一般認為，角質層能容納適當濃度的水溶性和脂溶性物質，分子量小的藥物可以通過細胞間隙擴散進入內層。角質層被毛囊和腺管所穿透而提供了吸收藥物的另一途徑。

【0060】影響藥物透皮吸收的因素很多，如生理因素、藥物的理化性質和基質的類型及其組成，雖然藥物本身固有的活性是決定其治療用途的最重要的因素，但是藥物的釋放與透皮吸收在很大程度上受到基質的影響。

105年11月24日

【0061】埃克替尼(化學名爲 4-[(3-乙炔基苯基)氨基]-喹唑啉并[6,7-b]-12-冠-4) 或其藥學上可接受的鹽爲本製劑的活性成分。

【0062】 Transcutol P, 化學名爲二乙二醇單乙基醚, 英文化學名爲 diethylene glycol monoethyl ether。製劑學用於活性藥物的溶劑和透皮吸收促進劑。

【0063】 Labrasol, 中文化學名爲辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯, 英文名 Caprylocaproyl macrogol-8 glycerides, 是由確定比例的單、雙、三甘油酯和單、雙脂肪酸聚乙二醇酯組成的混合物, 製劑學上常用於乳化劑和透皮吸收促進劑。

【0064】 Carbopol 又稱 carbomer, 中文名爲卡波姆, 是一種白色、“絨毛狀”、酸性、吸水性、微具輕微特殊氣味的粉末, 爲丙烯酸鍵合烯丙基蔗糖或季戊四醇烯丙醚的高分子聚合物, 是常用凝膠骨架。

【0065】 Tefose 63[®] 化學名爲聚乙二醇-7 硬脂酸酯, 爲聚乙二醇-6 硬脂酸酯 (PEG-6 stearate)、硬脂酸棕櫚酸乙二醇酯 (ethylene glycol palmitostearate) 和聚乙二醇-32 硬脂酸酯 (PEG-32 stearate) 的混合物。

【0066】 Labrafil M 1944[®]CS 化學名爲油酸聚乙二醇甘油酯 (EP), 是由確定比例的單、雙、三甘油酯和單、雙脂肪酸聚乙二醇酯組成的混合物。

【0067】 DMSO 化學名爲二甲基亞砷, 無色液體。可與許多有機溶劑及水互溶。

【0068】 在製備本發明提供的製劑時, 需要注意輔料間的配伍禁忌, 如卡波姆遇間二苯酚變色, 且和苯酚、陽離子聚合物、強酸及高濃度的電解質不相容。痕量的鐵或其他過渡金屬能夠催化降解卡波姆分散液。卡波姆與強鹼性物質如氨、氫氧化鉀、氫氧化鈉或強鹼性有機胺接觸時, 能夠產生大量的熱。某些含氨基官能團藥物與卡波姆能形成水溶性的絡合物, 一般來說, 用適當的醇或多元酸調節液體的溶解度參數, 可以防止這類情況發生。

~~105年 11月 24日~~

【0069】本製劑應用的輔料及其配伍禁忌均是本領域的公知常識，可查《藥用輔料手冊》（[英]R.C.羅，[美]P.J.舍斯基，[英]P.J.韋勒編，鄭俊民主譯，化學工業出版社出版）、《常用藥物輔料手冊》（李捷瑋、劉吉祥主編，第二軍醫大學出版社出版）及《藥劑輔料大全》（羅明生、高天惠主編，四川科學技術出版社出版）等，在此不一一說明。

【0070】本發明提供了一種含有埃克替尼或其藥學上可接受的鹽的外用製劑及其製備方法。本發明提供的外用製劑具有對皮膚刺激小，無瘙癢症、灼燒感、刺痛感、皮膚乾燥、紅斑和皮疹等不良反應，長期使用不會產生皮膚萎縮、色素沉著或減退等類激素樣副作用，停藥後無相關皮膚病症狀。該製備方法具有簡單、易操作控制，易於工業化等優點。

【實施方式】

【0071】下述實施例僅用於說明本發明的具體實施方式，以使本領域的技術人員能夠實施本發明，但不用於限制本發明的保護範圍。本發明的具體實施方式中，未作特別說明的技術手段或方法等為本技術領域的常規技術手段或方法等。

【0072】本發明提供外用製劑的具體實施例如下，需要說明的是，實施例中數值在無特別說明時，表示“質量%”。

【0073】實施例 1-10

【0074】1. 配方（見表 1）

【表 1】

實施例 組分	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
埃克替尼鹽酸鹽	1.1	0.2	1.6	2.0	2.2	2.7	3.8	5.5	7.7	10.9

105年 11月 24日

Transcutol P	5	/	10	15	25	2.5	10	7	12	/
Labrasol	3.5	5	4.5	5	4	3	2	/	/	6
卡波姆	5	3	5	6	4	5	7	6	8	8.5
丙二醇	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量

【0075】 2. 實施例 1-10 的製備方法

- (1) 稱取處方量的卡波姆，在丙二醇中完全溶脹；
- (2) 分別稱取處方量的埃克替尼鹽酸鹽、Transcutol P和/或Labrasol，混合均勻；
- (3) 將步驟(2)所得混合物加入到步驟(1)所得的溶脹好的卡波姆溶液中；
- (4) 將步驟(3)所得混合物室溫攪拌至透明。

【0076】 實施例 11-14

【0077】 1. 配方 (見表 2)

【表 2】

組分 \ 實施例	11	12	13	14
埃克替尼鹽酸鹽	0.1	0.5	0.8	4.9
Transcutol P	5	2.5	7.5	10
Labrasol	3	1	2	8
丙二醇	餘量	餘量	餘量	餘量

【0078】 2. 實施例 11-14 的製備方法

- (1) 分別稱取處方量的埃克替尼鹽酸鹽、Transcutol P和Labrasol，混合均勻；

105年 11月 24日

(2) 將步驟(1)所得混合物加入到丙二醇溶液中；

(3) 將步驟(2)所得混合物室溫攪拌至透明。

【0079】 實施例 15-20

【0080】 1. 配方 (見表 3)

【表 3】

組分 \ 實施例	15	16	17	18	19	20
埃克替尼鹽酸鹽	0.5	1.1	1.6	1.5	2.7	2.2
卡波姆	3	3	3	3	7.5	6.5
Transcutol P	5	10	20	25	30	25
Labrasol	5	5	5	5	15	10
尼泊金乙酯	0.05	0.1	0.1	0.15	0.2	0.25
丙二醇	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量

【0081】 2. 實施例 15-20 的製備方法

(1) 分別稱取處方量的卡波姆和尼泊金乙酯，在丙二醇中完全溶脹；

(2) 分別稱取處方量的埃克替尼鹽酸鹽、Transcutol P和Labrasol，混合均

勻；

(3) 將步驟(2)所得混合物加入到步驟(1)所得溶脹好的卡波姆溶液中；

(4) 將步驟(3)所得混合物室溫攪拌至透明，即得。

【0082】 實施例 21-24

【0083】 1. 配方 (見表 4)

【表 4】

組分 \ 實施例	21	22	23	24
組分				

105年 11月 24日

埃克替尼鹽酸鹽	1.1	1.1	1.1	1.6
Transcutol P	10	10	10	15
Labrasol	5	5	5	8
卡波姆	3	3	3	5
丙二醇	75.9	40.9	30	50
甘油	5	/	/	20.4
乙醇	/	40	50.9	/

【0084】 2. 實施例 21-24 的製備方法

- (1) 稱取處方量的卡波姆，在丙二醇中完全溶脹；
- (2) 分別稱取處方量的埃克替尼鹽酸鹽、Transcutol P和Labrasol，混合均勻；
- (3) 將步驟(2)所得混合物加入到步驟(1)所得溶脹好的卡波姆溶液中；
- (4) 按處方量，向步驟(3)所得混合物中加入甘油或乙醇，室溫攪拌至透明，即得。

【0085】 實施例 25-29

【0086】 1. 配方 (見表 5)

【表 5】

組分 \ 實施例	25	26	27	28	29
埃克替尼鹽酸鹽	1.1	1.1	1.6	2.2	1.6
Transcutol P	10	10	15	20	10
Labrasol	5	5	8	10	7.5
卡波姆	/	/	2	2.5	2.5
PVP-K30	3	/	2	/	/

~~105年11月24日~~

CMC-Na	/	/	/	5	/
HPMC	/	3	/	/	4
丙二醇	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量

【0087】 2. 實施例 25-29 的製備方法

(1) 分別稱取處方量的PVP-K30、卡波姆、CMC-Na和/或HPMC在丙二醇中完全溶脹；

(2) 分別稱取處方量的埃克替尼鹽酸鹽、Transcutol P和Labrasol，混合均勻；

(3) 將步驟(2)所得混合物加入到步驟(1)所得溶脹好的卡波姆溶液中，室溫攪拌至透明，即得。

【0088】 實施例 30-36

【0089】 1. 配方 (見表 6)

【表 6】

組分 \ 實施例	30	31	32	33	34	35	36
埃克替尼鹽酸鹽	0.5	1.6	2.2	1.1	1.1	1.1	1.1
Tefose 63	/	8	10	/	/	/	/
Labrafil M 1944	/	7	3	/	/	/	/
十二烷基硫酸鈉	/	/	/	1	1	1	1
凡士林	/	1	/	10	10	10	10
十八醇	1.5	3	3	9	9	9	9
十六醇	1.5	3	3	/	/	/	/
液狀石蠟	/	7	7	6	6	6	6
尼泊金乙酯	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1

105年11月24日

甘油	/	0.1	0.1	0.1	5	5	5
DMSO	/	/	/	/	/	6	/
丙二醇	/	/	/	/	/	/	10
水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量

【0090】 2. A、實施例 30-32 的製備方法

(1) 分別稱取處方量的Tefose 63、Labrafil M1944、凡士林、十八醇、十六醇、尼泊金乙酯和/或液狀石蠟，混合攪拌，加熱至 75-80°C，直至熔融；

(2) 另分別稱取處方量的埃克替尼鹽酸鹽、水和/或甘油，混合攪拌，加熱至 60-70°C，攪拌均勻；

(3) 將步驟(2)所得混合物加入到步驟(1)所得混合物中，乳化 20 分鐘，水浴冷卻至室溫，即得。

【0091】 B、實施例 33-36 的製備方法

(1) 分別稱取處方量的凡士林、十八醇、液狀石蠟和尼泊金乙酯，混合攪拌，加熱至 75-80°C，直至熔融；

(2) 另分別稱取處方量的甘油、十二烷基硫酸鈉、水、DMSO和/或丙二醇，混合攪拌，加熱至 60-70°C，攪拌均勻；

(3) 將步驟(2)所得混合物加入到步驟(1)所得混合物中，乳化 10-30 分鐘；

(4) 在步驟(3)所得混合物中加入處方量的埃克替尼鹽酸鹽，繼續乳化 10 分鐘，冷卻至室溫，即得。

【0092】 實施例 37-43**【0093】 1. 配方 (見表 7)**

~~105年 11月 24日~~

【表 7】

組分 \ 實施例	37	38	39	40	41	42	43
埃克替尼鹽酸鹽	0.5	1.1	1.6	2.2	0.5	1.1	2.2
卡波姆	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.08
氫氧化鈉	0.05	/	1.25	1.95	0.05	0.1	1.95
檸檬酸	0.1	/	/	4	0.2	0.2	0.5
三乙醇胺	0.34	3.50	/	6.85	0.34	0.34	0.35
Tefose 63	7	10	10	12	/	10	/
Labrafil M 1944	3	3	3	5	/	3	/
十二烷基硫酸鈉	1	/	/	/	1	/	1
十八醇	1.5	1.5	3	3.5	3.5	1.5	3
十六醇	1.5	1.5	3	3.5	3.5	1.5	/
液狀石蠟	6	7	7	15	3	7	8
尼泊金乙酯	0.1	0.05	0.05	0.05	0.2	0.2	0.2
甘油	1	/	/	/	/	/	1
水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量

【0094】 2. 實施例 37-43 的製備方法

- (1) 稱取處方量的卡波姆，用水溶解，加入三乙醇胺，攪拌至溶脹完全；
- (2) 另稱取處方量的埃克替尼鹽酸鹽，加水，40°C下攪拌，加入稱取的處方量氫氧化鈉，攪拌均勻；
- (3) 另分別稱取處方量的檸檬酸和/或剩餘的三乙醇胺，用水溶解，滴加到步驟(2)所得溶液中，並加入步驟(1)所得卡波姆溶液，乳化 5 分鐘，然後

105年 11月 24日

加熱至 60-70°C；

(4) 另分別稱取處方量的Tefose 63、Labrafil M1944、十二烷基硫酸鈉、十八醇、十六醇、液狀石蠟、尼泊金乙酯和/或甘油，混合攪拌，加熱至 75-80°C，直至熔融，將其加入到步驟(3)所得溶液中，乳化 15 分鐘，水浴中攪拌冷卻至室溫，即得。

【0095】 實施例 44-50

【0096】 1. 配方 (見表 8)

【表 8】

組分 \ 實施例	44	45	46	47	48	49	50
埃克替尼游離鹼	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5
檸檬酸	0.1	/	0.2	4	0.2	0.2	0.5
三乙醇胺	0.34	3.50	/	/	0.34	/	0.35
檸檬酸鈉	/	/	5.4	3.2	/	3.2	/
Tefose 63	/	8	10	/	/	/	/
Labrafil M 1944	/	7	3	/	/	/	/
卡波姆	/	/	/	1	1	1	1
凡士林	/	1	/	/	10	10	10
十八醇	1.5	3	3	9	9	9	9
十六醇	1.5	3	3	/	/	/	/
液狀石蠟	/	7	/	6	6	6	6
尼泊金乙酯	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
硬脂酸	/	/	/	10	/	/	/

105年-11月-24日

大豆油	/	/	7	/	/	/	/
水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量

【0097】 2. A、實施例 44-47 的製備方法

(1) 分別稱取處方量的Tefose 63、Labrafil M1944、凡士林、十八醇、十六醇、大豆油、硬脂酸、尼泊金乙酯和/或液狀石蠟，混合攪拌，加熱至 75-80°C，直至熔融；

(2) 另分別稱取處方量的埃克替尼游離鹼、三乙醇胺、檸檬酸、檸檬酸鈉、水和/或卡波姆，混合攪拌，加熱至 60-70°C；

(3) 將步驟(2)所得混合物加入到步驟(1)所得混合物中，乳化 20 分鐘，水浴冷卻至室溫，即得。

【0098】 B、實施例 48-50 的製備方法

(1) 分別稱取處方量的凡士林、十八醇、液狀石蠟和尼泊金乙酯，混合攪拌，加熱至 75-80°C，直至熔融；

(2) 另分別稱取處方量的檸檬酸、卡波姆、水和/或三乙醇胺，混合攪拌，加熱至 60-70°C；

(3) 將步驟(2)所得混合物加入到步驟 1 所得混合物中，乳化 10 分鐘；

(4) 在步驟(3)所得混合物中加入處方量的埃克替尼游離鹼，繼續乳化 10 分鐘，冷卻至室溫，即得。

【0099】 實施例 51-56

【0100】 配方 (見表 9)

【表 9】

105年-11月-24日

組分 \ 實施例	51	52	53	54	55	56
埃克替尼鹽酸鹽	/	/	1.1	4.4	/	/
埃克替尼馬來酸鹽	1.3	5.2	/	/	/	/
埃克替尼磷酸鹽	/	/	/	/	1.2	4.8
檸檬酸	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
檸檬酸鈉	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2
三乙醇胺	0.5	2	0.3	1.2	0.3	1.2
Tefose 63	/	8	10	/	/	/
Labrafil M 1944	/	7	3	/	/	/
十二烷基硫酸鈉	1	/	/	1	1	1
蜂蠟	10	/	/	10	/	10
十八醇	9	/	2	9	9	9
二甲基矽油	/	3	10	/	10	/
液狀石蠟	6	7	/	6	6	6
尼泊金乙酯	0.05	0.05	/	/	/	/
苯甲酸	/	/	/	/	0.05	0.05
氯甲酚	/	/	0.05	/	/	/
三氯叔丁醇	/	/	/	0.05	/	/
水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量

【0101】 2. 實施例 51-56 的製備方法

(1) 分別稱取處方量的Tefose 63、Labrafil M1944、蜂蠟、二甲基矽油、十八醇、液狀石蠟、尼泊金乙酯、苯甲酸、三氯叔丁醇和/或氯甲酚，混合攪拌，

~~105年 11月 24日~~

加熱至 75-80°C，直至熔融；

(2) 另分別稱取處方量的埃克替尼鹽酸鹽、埃克替尼馬來酸鹽、埃克替尼磷酸鹽、三乙醇胺、檸檬酸、檸檬酸鈉、水和/或十二烷基硫酸鈉，混合攪拌，加熱至 60-70°C；

(3) 將步驟 (2) 所得混合物加入到步驟 (1) 所得混合物中，乳化 20 分鐘，冷卻至室溫，即得。

【0102】 實施例 57. 埃克替尼游離鹼的製備

將 100g 埃克替尼鹽酸鹽溶解在 300ml 乙醇和 200ml 水的混合溶劑中，60°C 下，逐滴滴加氫氧化鈉的水溶液 (NaOH, 11.2g；水, 100ml) 至測得反應混合物的 pH 值為 13。攪拌 1 小時，冷卻至室溫，過濾，純水洗滌沉澱，低於 60°C 真空乾燥 8 小時，即得 90g 埃克替尼游離鹼。

【0103】 實施例 58. 埃克替尼馬來酸鹽的製備

10mg 埃克替尼游離鹼首先溶於 1ml 丙酮中得到埃克替尼溶液。另外，34.82mg 馬來酸溶於 3ml 丙酮中得到 0.1mol/L 馬來酸溶液。0.26ml 的 0.1mol/L 馬來酸溶液加入到埃克替尼溶液，得到的反應混合物攪拌反應 24 小時，分離得到埃克替尼馬來酸鹽。

【0104】 實施例 59. 埃克替尼磷酸鹽的製備

10mg 埃克替尼游離鹼溶於 1ml 異丙醇中形成埃克替尼溶液。另外，18.9μL 磷酸溶液加入到 3ml 異丙醇製成 0.1mol/L 磷酸溶液。0.26ml 的 0.1mol/L 磷酸溶液加入到埃克替尼溶液，所得反應混合物攪拌 24 小時，分離得到埃克替尼磷酸鹽。

105年11月24日

【0105】 實施例A. 埃克替尼鹽酸鹽乳膏對鼠尾表皮顆粒層形成的影響試驗

【0106】 試驗材料：

試驗藥物：埃克替尼鹽酸鹽乳膏製劑，規格 1 g/100ml (1%)；

空白乳膏基質組：取不含活性組分（埃克替尼鹽酸鹽），其他各成分同試驗藥物；

陽性對照藥：鹵米松乳膏，規格 15g:7.5mg，香港澳美製藥廠，批號 0911501；

試驗動物：ICR小鼠，雄性，30 只；

試驗儀器：OLYMPUS生物顯微鏡。

【0107】 試驗方法：

【0108】 30 只ICR小鼠，全雄，隨機分 3 組，每組 10 只，分空白乳膏基質組、陽性藥鹵米松軟膏組和 1%埃克替尼鹽酸鹽乳膏組，尾部皮膚塗抹藥物。每次給藥前用棉簽和清水輕輕擦淨鼠尾，每次塗抹一薄層於不同組別的小鼠尾部，每日 2 次，連續 14 天。用藥結束後處死小鼠，取距鼠尾根 1~2 cm處大小約 1.5 cm×0.2 cm的皮膚，4%甲醛固定、石蠟包埋、切片、HE染色。

【0109】 光鏡下觀察鼠尾皮膚角化層、顆粒層、棘細胞層、基底細胞層、真皮層和毛囊等變化。凡是兩個相鄰的毛囊間表皮（即鱗片表皮）具有連續的顆粒層細胞者稱為有顆粒層的鱗片，每只動物觀察 50 個鱗片，並計算有顆粒層形成的鱗片數（SG），資料見表A。

【表A】 不同藥物對小鼠尾表皮分化（顆粒層形成）的影響

組別	N	SG/50
空白乳膏基質組	10	2.2±1.4

105年11月24日

鹵米松軟膏組	10	3.6±2.0
1%埃克替尼鹽酸鹽乳膏製劑組	10	7.8±4.1**

註：與空白基質組比較，** P<0.01

【0110】 由表A可以看出：與空白基質組相比較，埃克替尼鹽酸鹽乳膏製劑能夠顯著促進小鼠尾部鱗片顆粒層形成，並且作用強於陽性對照鹵米松組。

【0111】 實施例B. 埃克替尼鹽酸鹽凝膠製劑對鼠尾表皮顆粒層形成的影響試驗

【0112】 試驗材料：

試驗藥物：埃克替尼鹽酸鹽凝膠製劑：規格 1 g/100 ml (1%)；規格 1.5 g/100 ml (1.5%)；

空白凝膠基質組：取不含活性組分（埃克替尼鹽酸鹽），其他各成分同試驗藥物；

陽性對照藥：丙酸氯倍他索乳膏，規格 10g：2mg (0.02%)，廣東順峰藥業有限公司，批號 20110304；

試驗動物：ICR小鼠，雄性，40 只；

試驗儀器：生物顯微鏡。

【0113】 試驗方法：

【0114】 40 只ICR小鼠，全雄，隨機分 4 組。其中空白凝膠基質組、1%埃克替尼鹽酸鹽凝膠組、1.5%埃克替尼鹽酸鹽凝膠組、陽性藥丙酸氯倍他索乳膏組，每組 10 只。尾部皮膚塗抹藥物，每次給藥前用棉簽和清水輕輕擦淨鼠尾，每次塗抹一薄層於不同組別的小鼠尾部。每日給藥 2 次，連續 14 天。用藥結束

105年11月24日

後處死小鼠，取距鼠尾根 1~2 cm處大小約 1.5 cm×0.2 cm的皮膚，4%中性甲醛固定、石蠟包埋、切片、HE染色。

【0115】光鏡下觀察鼠尾皮膚角化層、顆粒層、棘細胞層、基底細胞層、真皮層和毛囊等變化。凡是兩個相鄰的毛囊間表皮（即鱗片表皮）具有連續的顆粒層細胞者稱為有顆粒層的鱗片，每只動物觀察並計算有顆粒層形成的鱗片數占總鱗片數的比值，數據見表B。

【表B】不同藥物對小鼠尾表皮分化（顆粒層形成）的影響

組別	N	比值%
空白凝膠基質組	10	4.8±3.2
1%埃克替尼鹽酸鹽凝膠組	10	11.1±3.9**
1.5%埃克替尼鹽酸鹽凝膠組	10	13.2±4.2**
丙酸氯倍他索乳膏	10	10.1±4.0**

註：與空白基質組比較，** P<0.01

【0116】1%埃克替尼鹽酸鹽凝膠組及 1.5%埃克替尼鹽酸鹽凝膠組均有增加小鼠尾顆粒層鱗片數的作用。

【0117】實施例C. 埃克替尼鹽酸鹽乳膏對鹽酸普萘洛爾所致豚鼠耳部皮膚銀屑樣皮損模型的影響試驗

【0118】試驗材料：

試驗藥物：埃克替尼鹽酸鹽乳膏製劑：規格 1g/100ml（1%）；規格 2g/100ml（2%）；規格 4g/100ml（4%）；

空白乳膏基質組：取不含活性組分（埃克替尼鹽酸鹽），其他各成分同試驗藥物；

陽性對照藥：卡泊三醇軟膏，批號EH4129，愛爾蘭利奧；

105年11月24日

試驗動物：豚鼠，250-300 g，雌雄各半，70 只；

試驗儀器：生物顯微鏡。

【0119】 試驗方法：

【0120】 5%普奈洛爾搽劑：取鹽酸普萘洛爾 5g溶於適量 50%的乙醇中，加入月桂氮卓酮（Azone-丙二醇）5ml作為複合促進劑，加入聚乙烯吡咯烷酮（PVP-K30）5g為成膜材料，最後加入 50%的乙醇液使成 100ml，攪勻即得。

【0121】 健康成年豚鼠 70 只，隨機選取 10 只（雌雄各半）作為正常對照組，其餘豚鼠用 5%鹽酸普萘洛爾乳搽劑塗抹兩側耳廓背部皮膚（80 μ l/耳），每日早晚各一次，連續 2 周。造模結束後將模型組豚鼠隨機分成 6 組，即模型組、空白基質組、1%埃克替尼鹽酸鹽乳膏組，bid.組、2%埃克替尼鹽酸鹽乳膏組，bid.組、4%埃克替尼鹽酸鹽乳膏，bid.組和卡泊三醇軟膏，bid.組。模型組左右耳均不抹藥，空白基質組左右耳均抹空白基質，給藥組動物左右耳均抹藥。用藥 2 周後，CO₂ 麻醉處死動物，取各組別動物左右兩側耳廓皮膚中間 10mm \times 5mm的組織，4%中性甲醛固定，石蠟包埋，HE染色。光鏡下觀察豚鼠耳廓皮膚角化層、顆粒層、棘細胞層、基底細胞層、真皮層等變化，100 倍光鏡下測量表皮層厚度，計數 25 \times 25 格測微尺格數，格數 \times 0.0212=厚度（mm）。

【0122】 光鏡下觀察豚鼠耳廓皮膚角化層、顆粒層、棘細胞層、基底細胞層、真皮層等變化，100 倍光鏡下測量表皮層厚度，計數 25 \times 25 格測微尺格數，格數 \times 0.0212=厚度/mm。數據見表 1。（注：正常對照組和 2%埃克替尼鹽酸鹽乳膏組有一隻動物死亡，模型組和卡泊三醇組有一隻動物切片做得不好），資料見表C。

105年11月24日

【表C】埃克替尼鹽酸鹽乳膏對豚鼠耳廓表皮厚度的影響

組別	組別	N	表皮厚度/mm
1	正常對照組	9	0.0538±0.0050 ^{△△}
2	模型組	9	0.1457±0.0076 ^{**}
3	空白基質組	10	0.1505±0.0179 ^{**}
4	1%埃克替尼鹽酸鹽乳膏組,bid	10	0.0969±0.0130 ^{**△△}
5	2%埃克替尼鹽酸鹽乳膏組,bid	9	0.0904±0.0151 ^{**△△}
6	4%埃克替尼鹽酸鹽乳膏組,bid	10	0.0802±0.0199 ^{**△△}
7	卡泊三醇軟膏組,bid	9	0.1266±0.0256 ^{**△△}

註：^{**} $P < 0.01$, vs. 正常對照組, ^{△△} $P < 0.01$, vs. 空白基質組, 所有資料 (Mean±SD) 採用SPSS17.0 進行單因素方差分析。

P值：

組 2 vs. 組 3=0.560；組 2 vs. 組 4=0.000；組 2 vs. 組 5=0.000；組 2 vs. 組 6=0.000；組 2 vs. 組 7=0.008；

組 3 vs. 組 4=0.000；組 3 vs. 組 5=0.000；組 3 vs. 組 6=0.000；組 3 vs. 組 7=0.001；

組 4 vs. 組 5=0.250；組 4 vs. 組 6=0.003；組 4 vs. 組 7=0.000；

組 5 vs. 組 6=0.075；組 5 vs. 組 7=0.000。

【0123】造模 1 周後，耳部毛髮脫落，局部皮膚紅腫，並覆有少量細小銀白色鱗屑，造模 1-2 周期間，豚鼠耳廓出現糜爛及結痂，脫皮，而對照組動物雙耳正常。給藥 2 周後，模型組與給藥組動物雙耳皮膚糜爛脫皮等改善，埃克替尼鹽酸鹽乳膏給藥組耳表面見新生毛髮，而模型組未見新生毛髮。

105年 11月 24日

【0124】光鏡下觀察，正常對照組表皮角質層完整勻質，顆粒層單層線狀，基底層為單層柱狀細胞，真表皮交界呈波浪形，毛細血管無充血，結構正常；模型組角化層角化不全或過度，棘細胞層變厚，表皮突延伸呈棒狀，真皮乳頭向上伸呈杆狀變，耳部表皮厚度較正常對照組明顯增加（ $P<0.01$ ）。

【0125】1%，2%和4%埃克替尼鹽酸鹽乳膏給藥後，角化過度或不全減輕，棘層變薄，表皮突延伸、乳頭上伸明顯減輕，表皮厚度較模型組明顯減小（ $P<0.01$ ）。

● 【0126】2%的乳膏組與1%的乳膏組比較，表皮厚度的減小未見顯著性差異（ $P=0.250$ ），4%的乳膏組與1%的乳膏組比較，表皮厚度明顯減小（ $P<0.01$ ）。

● 【0127】上述實施例僅為充分說明本發明而列舉的具體實施例，本發明的保護範圍以申請專利範圍的內容為準，而不限於上述具體實施方式。本領域的技術人員在本發明基礎上所作的脫離本發明實質內容的等同替代或變換，亦均在本發明的保護範圍之內。



I630921

公告本

【發明摘要】

申請日: 103. 10. 13

~~105年11月29日~~

IPC分類:

A61K 9/06, 31/519;

A61T 17/00

【中文發明名稱】

含埃克替尼的皮膚外用藥物組合物及其應用

【英文發明名稱】

A pharmaceutical composition for skin external use comprising

Icotinib and the application thereof

【中文】

本發明涉及一種抑制酪氨酸激酶的外用製劑及其製備方法，特別是一種抑制酪氨酸激酶的外用藥物組合物及其製備方法。本發明提供的外用製劑活性成分為埃克替尼或其藥學上可接受的鹽。該製劑適用於局部用藥，具有對皮膚刺激小，無瘙癢症、灼燒感、刺痛感、皮膚乾燥、紅斑和皮疹等不良反應，長期使用不會產生皮膚萎縮、色素沉著或減退等類激素樣副作用，停藥後無相關皮膚病症狀。該製備方法具有簡單、易操作控制，易於工業化等優點。

【指定代表圖】

無

105年11月24日

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種皮膚外用藥物組合物之用途，其係用於製備治療非惡性過度性增生病症或腫瘤及其併發症的藥物的應用，其中，所述非惡性過度性增生病症是良性皮膚增生或皮膚病，所述腫瘤及其併發症為皮膚腫瘤及其併發症，所述藥物組合物包括抑制酪氨酸激酶的活性成分和外用製劑的輔料，其特徵在於，所述活性成分為埃克替尼或其藥學上可接受的鹽，所述輔料包括分散介質、乳化劑和/或其他藥學上可接受的外用製劑的輔料中的一種或幾種，其中，所述活性成分的含量為 0.3-5 質量%，並且其中，所述其他藥學上可接受的外用製劑的輔料為高分子助懸劑、pH調節劑、防腐劑和/或透皮吸收促進劑。

【第2項】如申請專利範圍第 1 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述活性成分為埃克替尼游離鹼、埃克替尼鹽酸鹽、埃克替尼馬來酸鹽或埃克替尼磷酸鹽。

【第3項】如申請專利範圍第 1 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述分散介質分為水溶性基質和/或油性基質，其中：所述水溶性基質包括水、甘油、明膠、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、DMSO和/或纖維素衍生物；所述油性基質包括烴類基質、油脂類基質、類脂類基質和/或有機矽氧化物的聚合物。

【第4項】如申請專利範圍第 3 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述水溶性基質的含量為 40-100 質量%。

【第5項】如申請專利範圍第 4 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述水溶性基質的含量為 65-85 質量%。

【第6項】如申請專利範圍第 3 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述烴類基質包括十六醇、十八醇和/或液狀石蠟；所述油脂類基質包括大

~~105年 11月 24日~~

豆油、蓖麻油、單、雙硬脂酸甘油酯和/或凡士林；所述類脂類基質包括羊毛脂和/或蜂蠟；所述有機矽氧化物的聚合物為二甲基矽氧烷的聚合物。

【第7項】如申請專利範圍第 3 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述油性基質的含量為 0-25 質量%。

【第8項】如申請專利範圍第 7 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述油性基質的含量為 9-11 質量%。

【第9項】如申請專利範圍第 1 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述乳化劑為陰離子型乳化劑和/或非離子型乳化劑，其中：所述陰離子型乳化劑為一價皂類和/或脂肪醇硫酸酯類；所述非離子型乳化劑為高級脂肪酸多元醇酯、聚乙二醇脂肪酸酯和/或聚氧乙烯醚衍生物。

【第10項】如申請專利範圍第 9 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述一價皂類為硬脂酸鈉；所述脂肪醇硫酸酯類為十二烷基硫酸鈉和/或十六烷基硫酸鈉；所述高級脂肪酸多元醇酯為十六醇、十八醇、硬脂酸單甘脂、泊洛沙姆、聚山梨酯-80、聚山梨酯-60 和/或聚山梨酯-85；所述聚氧乙烯醚衍生物為平平加O；所述聚乙二醇脂肪酸酯為聚乙二醇-7-硬脂酸酯和/或油酸聚乙二醇甘油酯。

【第11項】如申請專利範圍第 10 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述乳化劑的含量為 0-23 質量%。

【第12項】如申請專利範圍第 10 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述乳化劑的含量為 10-15 質量%。

【第13項】如申請專利範圍第 1 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述高分子助懸劑為卡波姆、聚乙烯吡咯烷酮、葡聚糖、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素和/或甲基纖維素。

105-年-11-月-24-日

【第14項】如申請專利範圍第 13 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述高分子助懸劑的含量為 0-8.5 質量%。

【第15項】如申請專利範圍第 13 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述高分子助懸劑的含量為 0-0.1 質量%。

【第16項】如申請專利範圍第 1 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述pH調節劑為鹼、酸和/或緩衝溶液。

【第17項】如申請專利範圍第 16 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述鹼選自氫氧化鈉、氫氧化鉀和/或氫氧化銨；所述緩衝溶液選自由弱鹼和弱酸組成的緩衝對。

【第18項】如申請專利範圍第 17 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述弱酸選自檸檬酸、鄰苯二甲酸氫鉀和/或醋酸；所述弱鹼選自三乙醇胺、二乙醇胺、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、檸檬酸鈉和/或醋酸鈉。

【第19項】如申請專利範圍第 1 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述pH調節劑的含量為 0-12.8 質量%。

【第20項】如申請專利範圍第 1 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述防腐劑選自對羥基苯甲酸脂類和/或山梨酸及其鹽類。

【第21項】如申請專利範圍第 20 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述防腐劑選自尼泊金乙酯、羥苯甲酯、羥苯丙酯、山梨酸、山梨酸鉀、氯甲酚和/或三氯叔丁醇。

【第22項】如申請專利範圍第 1 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述防腐劑的含量為 0-0.3 質量%。

【第23項】如申請專利範圍第 1 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述透皮吸收促進劑選自Transcutol P和/或Labrasol。

~~105年 11月 24日~~

【第24項】如申請專利範圍第 1 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述透皮吸收促進劑的含量為 0-45 質量%。

【第25項】如申請專利範圍第 1 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述藥物組合物為軟膏劑。

【第26項】如申請專利範圍第 1 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述藥物組合物為凝膠劑。

【第27項】如申請專利範圍第 1 項所述的皮膚外用藥物組合物之用途，其中，所述皮膚病包括銀屑病、硬皮病和/或糖尿病所致的皮膚病。

申請日：103.10.13
~~105年11月29日~~

IPC分類：A61K 9/06, 31/519;

公告本

【發明摘要】

【中文發明名稱】

含埃克替尼的皮膚外用藥物組合物及其應用

A61T 17/00

【英文發明名稱】

A pharmaceutical composition for skin external use comprising

Icotinib and the application thereof

【中文】

本發明涉及一種抑制酪氨酸激酶的外用製劑及其製備方法，特別是一種抑制酪氨酸激酶的外用藥物組合物及其製備方法。本發明提供的外用製劑活性成分為埃克替尼或其藥學上可接受的鹽。該製劑適用於局部用藥，具有對皮膚刺激小，無瘙癢症、灼燒感、刺痛感、皮膚乾燥、紅斑和皮疹等不良反應，長期使用不會產生皮膚萎縮、色素沉著或減退等類激素樣副作用，停藥後無相關皮膚病症狀。該製備方法具有簡單、易操作控制，易於工業化等優點。

【指定代表圖】 無