

發明專利說明書 200403077

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92119059

※申請日期：92年07月11日

※IPC分類：A61K 9/08

壹、發明名稱：

(中) 經皮吸收製劑

(外) 經皮吸收製劑

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 愛詩愛詩製藥股份有限公司

(外) エスエス製藥株式会社

代表人：(中) 1. 萱生統

(外)

地 址：(中) 日本國東京都中央區日本橋浜町二丁目二番四號

(外)

國籍：(中英) 日本 JAPAN

參、發明人：(共 4 人)

1. 姓 名：(中) 鳴井隆

(外) 鳴井隆

地 址：(中) 日本國千葉縣佐倉市大崎台四一一二一四

(外)

2. 姓 名：(中) 大道克裕

(外) 大道克裕

地 址：(中) 日本國埼玉縣埼玉市櫻區西堀四一一一四〇六

(外) 日本国埼玉県さいたま市桜区西堀4-1-1-406

3. 姓 名：(中) 岡田實

(外) 岡田実

地 址：(中) 日本國千葉縣印西市木下東四一七二〇

(外)

4. 姓 名：(中) 倉住敏明

(外) 倉住敏明

地 址：(中) 日本國千葉縣成田市玉造七一一五五七

(外) _____

肆、聲明事項：

◎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 _____； 2002/07/16； 2002-206565 ☒ 有主張優先權 _____

(外)

肆、聲明事項：

◎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 ; 2002/07/16 ; 2002-206565 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於嶄新的經皮吸收促進組成物及經皮吸收製劑，更詳細而言，係關於可促進具有親油性較高之生理活性物質（藥劑）之經皮吸收之經皮吸收促進組成物及含有其與藥劑之經皮吸收製劑。

【先前技術】

一般，作為投予藥劑之方法，可舉例如經口投予、經皮投予及注射投予等。經口性投予藥劑時，依藥劑於肝臟之初次通過效果會使生物體內利用能降低，可能產生對於消化管之副作用等之問題。另外，依病患的病況，經口性地投予藥劑亦可能發生困難。另一方面，注射投予可能帶給患者痛苦，另外，亦有接受投予時，基本上必須前往醫療機關，並且所使用之注射器之操作亦煩雜等之問題。在此，取代此等投予法，就投藥的簡便性等之優點而言，經皮性投予藥劑逐漸受到矚目。

然而，將藥劑經皮投予時，發生皮膚表面之角質層對於藥劑吸收所具有阻礙機能用之滲透性低之基本問題。認為尤其藥劑之分子量大者，或藥劑之水溶性高者將降低對於皮膚之滲透性。

由上述之理由，為使藥劑有效地經皮吸收，以某些方法促進藥劑之經皮吸收性為不可或缺的。為解決此問題，檢討單獨或組合之 Azone: 1-十二烷基氮雜環庚烷-2-

(2)

酮、比咯烷酮或萜烯類，作為經皮吸收促進劑。

然而，如上述之經皮吸收促進劑，其效果尚未充足，不是對於全部的藥劑都能顯示促進經皮吸收效果。另外，即使顯示促進經皮吸收效果，有製劑化時之不舒適味道或發粘感，使用感差、或對皮膚之刺激性強者亦多。另外，亦可能經皮吸收促進劑本身的安定性差，損及藥劑之安定性。

本發明係解決上述問題為目的者，係以提供不僅顯示促進經皮吸收效果，即使是親油性較高之藥劑，經皮吸收性非良好者，亦顯示優異之皮膚滲透性，使用感優異，安全且安定的經皮吸收促進組成物及含有其與藥劑之經皮吸收製劑為課題者。

【發明內容】

發明之揭示

本發明者等為解決上述課題，努力研究的結果，發現含有丙二醇、多元醇脂肪酸酯及 Lauromacrogol 之經皮吸收促進組成物可明顯地增加藥劑的皮膚滲透性。另外，發現配合藥劑於該經皮吸收促進組成物之經皮吸收製劑係藥劑之經皮吸收性極為優異，安定性及使用感優異而且對皮膚之刺激少，而完成本發明。

亦即，本發明係提供以含有下述成份（a）、（b）及（c）為特徵之經皮吸收促進組成物。

（a）丙二醇

(3)

(b) 多元醇脂肪酸酯

(c) Lauromacrogol

另外，本發明係提供以含有下述成份 (a)、(b)、(c) 及 (d) 為特徵之經皮吸收製劑。

(a) 丙二醇

(b) 多元醇脂肪酸酯

(c) Lauromacrogol

(d) 藥劑

用以實施發明之最佳型態

本發明之經皮吸收促進組成物 (以下，僅稱為「本發明組成物」) 中，作為成份 (a) 所使用之丙二醇係通常於本發明組成物之 1 至 99 質量%，以 4 至 95 質量% 為宜，以 10 至 90 質量% (以下，僅稱為「%」) 尤佳之範圍配合。

另外，本發明組成物之成份 (b) 之多元醇脂肪酸酯係多元醇及脂肪酸之酯，單酯或雙酯均可。作為構成該多元醇脂肪酸酯之多元醇，可舉例如乙二醇、丙二醇、丁二醇、甘油、山梨糖醇酐及四甘油等，另外，作為脂肪酸，可舉例如辛酸 (caprylic acid)、癸酸、辛酸 (octanoic acid)、異辛酸、十二烷酸、十四烷酸及十六烷酸等之飽和脂肪酸。作為該多元醇脂肪酸之具體例，可舉例如單辛酸乙二醇酯、單異辛酸乙二醇酯、單辛酸丙二醇酯、二辛酸丙二醇酯、二癸酸丙二醇酯、單辛酸甘油酯、單辛酸山

(4)

梨糖醇酐酯及單辛酸四甘油酯，這些可單獨或混合 2 種以上使用亦可。

該成份 (b) 係以與上述成份 (a) 丙二醇具有相溶性者為宜，可舉例如單辛酸乙二醇酯及單異辛酸乙二醇酯等為宜，尤其適合之例，可舉例如單辛酸丙二醇酯。

另外，本發明組成物之成份 (c) Lauromacrogol 亦以與上述成份 (a) 丙二醇具有相溶性者為宜。該物並無特別的限制，如環氧乙烷加成莫耳數為 2 至 25，以 2 至 9 之十二烷基醚為宜。

本發明組成物之成份 (a)、(b) 及 (c) 之含有比率，相對於重量比之成份 (a) 為 1 時，成份 (b) 及 (c) 之合計為 0.01 至 99，以 0.05 至 25 為宜，以 0.1 至 9 尤佳，成份 (b) 及 (c) 之配合比率，相對於重量比之成份 (b) 為 1 時，成份 (c) 為 0.1 至 10，以 0.25 至 4 為宜，以 0.5 至 2 尤佳。

本發明組成物係依據常法，充份混合及均勻化上述成份 (a)、(b) 及 (c) 所製成，於其中配合藥劑，可得到優異之經皮吸收特性。

另一方面，本發明之經皮吸收製劑（以下，僅稱為「本發明製劑」）係依據上述成份 (a)、(b) 及 (c)，以及配合作為成份 (d) 之藥劑所調製。

本發明製劑中，作為成份 (d) 所使用之藥劑，依據併用本發明組成物時，只要認為有促進經皮吸收作用者即可，並無特別的限制，以親油性較高之藥劑為宜。在此，

(5)

所謂親油性較高之藥劑係指溶解部份或全部製劑中所配合之藥劑量於成份（a）之丙二醇之藥劑，可適當地選自傳統已知之藥劑或嶄新合成、半合成或萃取之藥劑使用。

作為如此之藥劑，例如 prednisolone 及 Hydrocortisone 等之類固醇類抗炎症劑、indmetacin 及 diclofenac 等之非類固醇類抗炎症劑及其酯衍生物、diphenhydramine 等之抗組織胺劑、Isoprenaline Hydrochloride 等之中樞神經作用藥、雌二醇（estradiol）等之荷爾蒙用藥、furosemide 等之降血壓藥、digitoxin 等之強心劑、disopyramide phosphate 等之抗心律不整用劑、Tolazoline Hydrochloride 等之冠狀血管擴張劑、利多卡因（lidocaine）等之局部麻醉劑、Acetaminophen 等之鎮痛劑、Suxamethonium chloride 等之肌肉鬆弛劑、Clotrimazole 等之抗真菌劑、fluorouracil 等之抗惡性腫瘤劑、tamsulosin hydrochloride 等之排尿障礙劑、diazepam 等之抗癲癇劑、Bromocriptine Mesilate 等之抗帕金森病劑、煙鹼等之戒煙補助劑，另外，更有維生素類及前列腺素（Prostaglandins）類等，但並不局限於這些。

本發明製劑之成份（d）之配合量係依藥劑的種類及劑型等而異，但是對於本發明製劑，通常為 0.01 至 10% 之範圍，以 0.05 至 5% 為宜，以 0.1 至 3% 之範圍尤佳。

關於調製本發明製劑時，對於藥劑之本發明組成物之配合量係依藥劑的種類、製劑中藥劑的配合量或製劑之劑型等而異，對於本發明製劑為 1 至 99.99% 之範圍，以 2

(6)

至 99.9% 爲宜，以 5 至 99% 之範圍尤佳。

本發明製劑之劑型，並無特別的限制，可將藥劑作爲由皮膚吸收之各種劑型。如此劑型之具體例，可舉例如軟膏劑、凝膠劑、乳霜劑、膠狀乳霜劑、液劑、乳液劑、氣溶膠劑、塗抹劑、石膏劑、糊劑及儲藥槽小片（Reservoir patch）等。

本發明製劑係依據常法，於上述成份（a）至（d）中，因應需要，組合製造劑型所需之製劑成份，亦即基劑、補助劑及添加劑等而可製造。

例如製造軟膏劑時，除了上述成份（a）至（d）以外，以含有凡士林及 macrogol 等之軟膏劑、石蠟、輕質矽酸酐及界面活性劑等之補助劑、二丁基羥基甲苯及依地酸鈉（SODIUM EDETATE）等之安定劑，以及因應需要時之酸鹼調整劑爲宜。

另外，製造凝膠劑時，除了上述成份（a）至（d）以外，以含有乙醇及異丙醇等之低級醇、精製水、羧乙烯基聚合物及乙基纖維素等之凝膠化劑及三乙醇胺等之中和劑等爲宜。乳霜劑時，於上述成份（a）至（d）中，以含有十四烷酸酯及十六烷酸酯等之高級脂肪酸酯、流動石蠟等之烴類、精製水、聚羥基乙烯烷基醚等之乳化劑等爲宜。

另外，膠狀乳霜劑時，於上述成份（a）至（d）中，以含有十四烷酸酯及十六烷酸酯等之高級脂肪酸酯、流動石蠟等之烴類、精製水、聚羥基乙烯烷基醚等之乳化劑、羧乙烯基聚合物等之凝膠化劑及二異丙醇胺等之中和劑等

(7)

爲宜，液劑時，於上述成份（a）至（d）中，以含有液狀高級脂肪酸及植物油等爲宜。

另外，乳液劑時，將上述成份（a）至（d），溶解、乳化或懸濁於含有乙醇及異丙醇等之低級醇及/或精製水爲宜，另外，塗抹劑時，將低級醇及脂肪油等與上述成份（a）至（d）等組合爲宜。

另一方面，氣溶膠劑時，例如依據將上述之液劑、乳劑或塗抹劑與液化石油氣等之噴射劑充填於氣溶膠容器而可製造。另外，石膏劑時，依據乙烯醋酸乙烯類粘著劑及苯乙烯－異戊二烯－苯乙烯嵌段共聚物等之基劑中，含有上述成份（a）至（d）而可製造。於糊劑時，聚丙烯酸部份中和物、聚丙烯酸鈉等所形成之膏體中，含有上述成份（a）至（d）而可製造。另外，儲藥槽小片（Reservoir patch）時，低級醇、精製水、水溶性高分子、脂肪族醇、石蠟類及二氧化矽類等所構成之藥劑貯藏層中，配合上述成份（a）至（d）而可製造。

作爲本發明製劑之適合型態之一例，舉例如基本上係由成份（a）至（d）所構成之均勻溶液狀之製劑。另外，本發明製劑之適合型態之其他例，舉例如由成份（a）至（d）與油性基劑所形成之油性軟膏劑或乳霜劑。

依據此等本發明製劑適用於皮膚而可促進製劑中藥劑之經皮吸收。另外，尤其本發明製劑係可促進以傳統之吸收製劑難以經皮吸收之親油性較高之藥劑之經皮吸收。

本發明組成物促進經皮吸收之詳細作用機制尙未明白

(8)

解析，但推測可能為多元醇脂肪酸酯或 Lauromacrogol 降低皮膚角質層之阻礙機能，其本身分配於皮膚角質層，與角質層脂質相互作用時，溶解於丙二醇之藥劑亦一起作用，可得到相乘的促進效果。

【實施方式】

以下係使用實施例更詳細地說明本發明，但本發明並不受任何局限於此等實施例。

實施例 1

混合單辛酸丙二醇酯、聚羥基乙烯(2)十二烷基醚及丙二醇，使其重量比為 1：1：8，作為經皮吸收促進組成物。相對於 99 重量份之該經皮吸收促進組成物，溶解 1 重量份之 loperamide hydrochloride 而成為均勻溶液。

比較例 1

於 99 重量份之丙二醇，溶解 1 重量份之 loperamide hydrochloride 而成為均勻溶液。

比較例 2

將單辛酸丙二醇酯及丙二醇，以其重量比之 1：9 混合，作為經皮吸收促進組成物。相對於 99 重量份之該經皮吸收促進組成物，溶解 1 重量份之 loperamide hydrochloride 而成為均勻溶液。

(9)

比較例 3

將聚羥基乙烯 (2) 十二烷基醚及丙二醇，以其重量比之 1:9 混合，作為經皮吸收促進組成物。相對於 99 重量份之該經皮吸收促進組成物，溶解 1 重量份之 loperamide hydrochloride 而成為均勻溶液。

試驗例 1

皮膚滲透試驗 (1)：

將由 HWY/Sic 系雄性小鼠 (9 週大) 之背部所採取皮膚，安裝於循環 37℃ 水之凸緣型擴散箱 (適用面積：2.83 cm²)，於接受器 (真皮) 側放入 17ml 之生理食鹽水，以磁力攪拌器攪拌。供應器 (角質層) 側，分別適用 28 μl 之實施例 1 及比較例 1 至 3 之液體。經時地採取接受器中之溶液，其中之 loperamide hydrochloride 濃度係以高效能液相層析儀測定，求出滲透過小鼠皮膚之 loperamide hydrochloride 量。

由實施例 1 及比較例 1 至 3 之各液，滲透過小鼠皮膚之 loperamide hydrochloride 累積量及時間之關係如圖 1 所示。由圖 1 顯示，認為含有丙二醇、單辛酸丙二醇酯及聚羥基乙烯 (2) 十二烷基醚之實施例 1 係具有比任何之僅含有丙二醇之比較例 1、含有丙二醇及單辛酸丙二醇酯之比較例 2 及含有丙二醇及聚羥基乙烯 (2) 十二烷基醚之比較例 3 為高的皮膚滲透性。

(10)

實施例 2

將 1 重量份之利多卡因 (lidocaine) 溶解於 10 重量份之丙二醇，其次，於其中加入 4 重量份之單辛酸丙二醇酯、4 重量份之聚羥基乙烯 (2) 十二烷基醚、5 重量份之山梨糖醇酐倍半油酸酯及 4 重量份之石蠟溶解，再加入 1.5 重量份之輕質矽酸酐及 70.5 重量份之白色凡士林而調製成軟膏。

比較例 4

將 1 重量份之利多卡因 (lidocaine) 溶解於 10 重量份之丙二醇，其次，於其中加入 4 重量份之山梨糖醇酐倍半油酸酯及 3 重量份之石蠟溶解，再加入 82 重量份之白色凡士林而調製成軟膏。

比較例 5

將 1 重量份之利多卡因 (lidocaine) 溶解於 10 重量份之丙二醇，其次，於其中加入 3.5 重量份之單辛酸丙二醇酯、4 重量份之山梨糖醇酐倍半油酸酯及 3 重量份之石蠟溶解，再加入 78.5 重量份之白色凡士林而調製成軟膏。

比較例 6

將 1 重量份之利多卡因 (lidocaine) 溶解於 10 重量

(11)

份之丙二醇，其次，於其中加入 4 重量份之聚羥基乙烯（2）十二烷基醚、4 重量份之山梨糖醇酐倍半油酸酯及 3 重量份之石蠟溶解，再加入 78 重量份之白色凡士林而調製成軟膏。

試驗例 2

皮膚滲透試驗（2）：

將由 HWY/Sic 系雄性小鼠（9 週大）之背部所採取皮膚，安裝於循環 37℃ 水之凸緣型擴散箱（適用面積： 2.83 cm^2 ），於接受器（真皮）側放入 17ml 之生理食鹽水，以磁力攪拌器攪拌。供應器（角質層）側，分別適用 28mg 之實施例 2 及比較例 4 至 6 之軟膏。經時地採取接受器中之溶液，其中之利多卡因濃度係以高效能液相層析儀測定，求出滲透過小鼠皮膚之利多卡因量。

由實施例 2 及比較例 4 至 6 之各軟膏，滲透過皮膚之利多卡因累積量及時間之關係如圖 2 所示。由圖 2 顯示，認為含有丙二醇、單辛酸丙二醇酯及聚羥基乙烯（2）十二烷基醚之實施例 2 係具有比任何之僅含有丙二醇之比較例 4、含有丙二醇及單辛酸丙二醇酯之比較例 5 及含有丙二醇及聚羥基乙烯（2）十二烷基醚之比較例 6 為高的皮膚滲透性。

產業上利用性

本發明之經皮吸收促進組成物及含有其與藥劑之經皮

(12)

吸收製劑，不僅是顯示促進經皮吸收效果，即使是親油性較高之藥劑，經皮吸收性非良好者，亦顯示優異之皮膚滲透性，使用感優異，安全且安定者。

因此，本發明之經皮吸收促進組成物及含有其與藥劑之經皮吸收製劑，對於將各種藥劑經皮投予係有效者。

【圖式簡單說明】

第 1 圖係表示由實施例 1 及比較例 1 至 3 之各液所採取之滲透過小鼠皮膚之 loperamide hydrochloride 累積量及時間之關係圖面。

第 2 圖係表示由實施例 2 及比較例 4 至 6 之各軟膏所採取之滲透過小鼠皮膚之藥劑累積量及時間之關係圖面。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：經皮吸收製劑

揭示以含有下述成份 (a) 、 (b) 及 (c) 為特徵之經皮吸收促進組成物，以及以含有下述成份 (a) 、 (b) 、 (c) 及 (d) 為特徵之經皮吸收製劑。

(a) 丙二醇

(b) 多元醇脂肪酸酯

(c) Lauromacrogol

(d) 藥劑

可提供不僅是顯示促進經皮吸收之效果，即使是親油性較高之藥劑，經皮吸收性非良好者，亦顯示優異之皮膚滲透性，使用感優異，安全且安定之經皮吸收促進組成物，以及含有其與藥劑之經皮吸收製劑。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：

(1)

拾、申請專利範圍

1. 一種經皮吸收促進組成物，其特徵為，含有成份（a）、（b）及（c），

（a）丙二醇

（b）多元醇脂肪酸酯

（c）Lauromacrogol。

2. 如申請專利範圍第 1 項之經皮吸收促進組成物，其中成份（b）及（c）係與成份（a）具有相溶性者。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之經皮吸收促進組成物，其中成份（a）、（b）及（c）之含有比率，相對於重量比之成份（a）為 1 時，成份（b）及（c）之合計為 0.01 至 99，成份（b）及（c）之配合比率，相對於重量比之成份（b）為 1 時，成份（c）為 0.1 至 10。

4. 一種經皮吸收製劑，其特徵為，含有成份（a）、（b）、（c）及（d），

（a）丙二醇

（b）多元醇脂肪酸酯

（c）Lauromacrogol

（d）藥劑。

5. 如申請專利範圍第 4 項之經皮吸收製劑，其中成份（d）之藥劑係親油性較高之藥劑。

6. 如申請專利範圍第 4 項或第 5 項之經皮吸收製劑，其中劑型為軟膏劑、凝膠劑、乳霜劑、膠狀乳霜劑、液劑、乳液劑、氣溶膠劑、塗抹劑、石膏劑、糊劑及儲藥槽

(2)

小片 (Reservoir patch) 。

7. 一種均勻液狀之液劑，其特徵為，基本上由成份 (a) 至 (d) 所構成。

8. 一種油性軟膏劑或油性乳霜劑，其特徵為，由成份 (a) 至 (d) 與油性基劑所形成。

9. 一種方法，其特徵為，將如申請專利範圍第 4 項或第 5 項之經皮吸收製劑適用於皮膚，促進經皮吸收製劑中藥劑之經皮吸收。

圖1

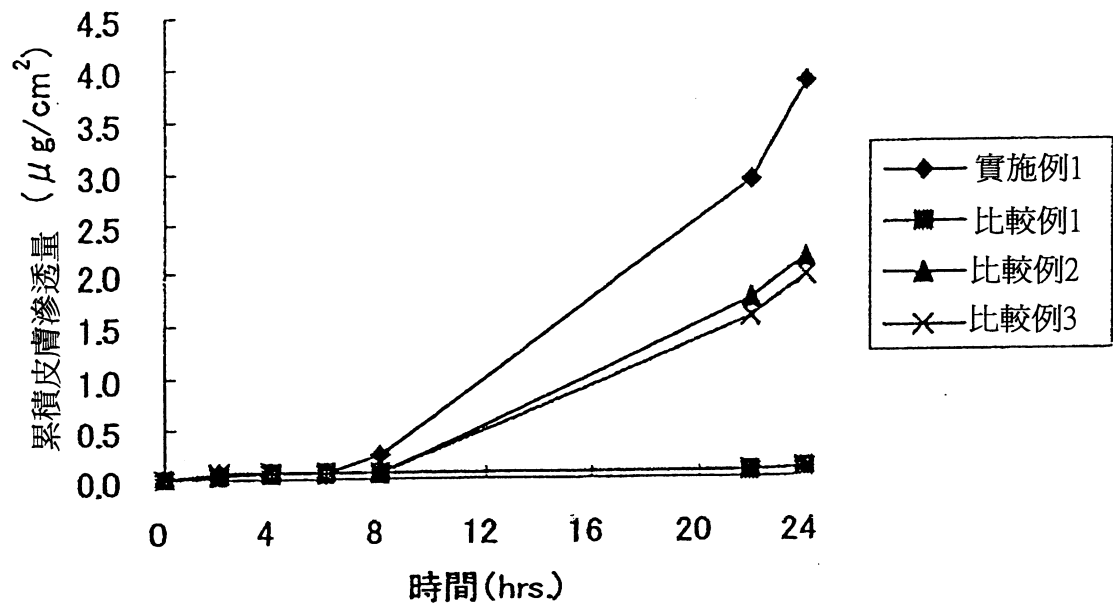
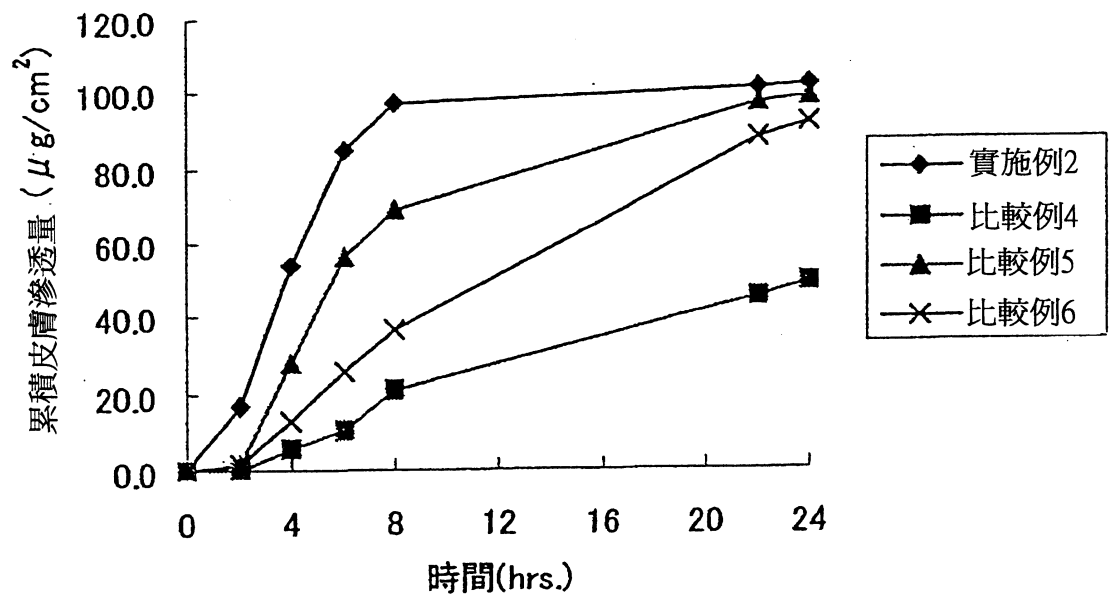


圖2



柒、(一)、本案指定之代表圖為:無

(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：

無