

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 03165005.8

[51] Int. Cl.

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 100534530C

[22] 申请日 2003.9.27 [21] 申请号 03165005.8

[30] 优先权

[32] 2002.9.27 [33] US [31] 10/255,951

[73] 专利权人 阿尔法里克斯公司

地址 加拿大安大略

[72] 发明人 约瑟夫·施瓦茨

迈克尔·韦斯帕皮尔

[56] 参考文献

US5013726A 1991.5.7

CN1255850A 2000.6.7

CN1060962A 1992.5.13

US5124320A 1992.6.23

审查员 王 宏

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 张平元

权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 2 页

[54] 发明名称

用于抗炎化合物局部释放的载体

[57] 摘要

一种用于局部释放的载体，其包括疏水性化合物的液相低共熔混合物。

1. 用于局部施用的药物组合物，包括：非甾族抗炎药，和用于溶解非甾族抗炎药的溶剂载体，所述非甾族抗炎药选自双氯酚酸钠、消炎痛和吡罗昔康，所述溶剂载体基本上由下列物质组成：樟脑和薄荷醇的液体低共熔混合物以及任选的液态疏水性成分；其中所述的樟脑和薄荷醇的比例为 4:1 到 1:4。

2. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述的樟脑和薄荷醇在所述低共熔混合物中的存在比例为 2:1 到 1:2。

3. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述的非甾族抗炎药是双氯酚酸钠或消炎痛。

4. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述的非甾族抗炎药是吡罗昔康。

5. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述的樟脑选自 D-异构体、L-异构体、外消旋樟脑或樟脑异构体混合物。

6. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述的薄荷醇选自 D-异构体、L-异构体、外消旋薄荷醇或薄荷醇异构体混合物。

7. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述液态疏水性成分是维生素 E。

8. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述液态疏水性成分是 α -维生素 E 或维生素 E 乙酸酯。

9. 用于局部施用的组合物，包括：非甾族抗炎药，和用于溶解非甾族抗炎药的溶剂载体，所述非甾族抗炎药选自双氯酚酸钠、吡罗昔康和消炎痛，所述溶剂载体基本上由下列物质组成：中等碳链的甘油三酯和樟脑和薄荷醇的液体低共熔混合物；所述组合物还任选包含液态疏水性成分，其中低共熔混合物中樟脑和薄荷醇的比例为 4:1 至 1:4。

10. 如权利要求 9 所述的组合物，其中低共熔混合物中所述的樟脑和薄荷醇的比例为 2:1 到 1:2。

11. 如权利要求 9 所述的组合物，其中所述的非甾族抗炎药是双氯酚酸钠。

12. 如权利要求 9 所述的组合物，其中所述的非甾族抗炎药是吡罗昔康。

13. 如权利要求 9 所述的组合物，其中所述的非甾族抗炎药是消炎痛。

14. 如权利要求 9 所述的组合物，其中所述的樟脑选自 D-异构体、L-异

构体、外消旋樟脑或樟脑异构体混合物。

15. 如权利要求9所述的组合物，其中所述的薄荷醇选自D-异构体，L-异构体，外消旋薄荷醇或薄荷醇异构体混合物。

16. 如权利要求9所述的组合物，其中所述液体疏水性成分是维生素E。

17. 如权利要求9所述的组合物，其中所述液体疏水性成分是 α -维生素E或维生素E乙酸酯。

18. 用于局部施用的组合物，包括：非甾族抗炎药吡罗昔康，和用于溶解吡罗昔康的溶剂载体，所述溶剂载体基本上由下列物质组成：中等碳链的甘油三酯以及樟脑和麝香草酚的液体低共熔混合物；所述组合物还任选包含液态疏水性成分，其中中等链长的甘油三酯、樟脑和麝香草酚的比例为2:5:5。

19. 如权利要求18所述的组合物，其中所述的樟脑选自D-异构体、L-异构体、外消旋樟脑或樟脑异构体混合物。

20. 如权利要求18所述的组合物，其中所述液态疏水性成分是维生素E。

21. 如权利要求18所述的组合物，其中所述液态疏水性成分是 α -维生素E或维生素E乙酸酯。

用于抗炎化合物局部释放的载体

发明领域

本发明涉及用于控制疼痛和治疗炎症而设计的药物活性成分局部释放的半固体制剂的制备。

背景技术

不同类型的局部药物制剂已经用于治疗风湿病和关节炎疼痛长达数十年。半固体组合物包含植物衍生物，如辣椒素(红热胡椒粉刺激物质)或松节油(松焦油成分)软膏，顺势疗法的提取物和搽剂(Opodeldoc Rus)，芥末膏药，薄荷醇擦，精油香膏和许多其他药物主要被用作局部刺激物已经有相当长的时间。这些刺激物增进了局部血液流动，加速了受伤组织的康复，并转移了由炎症的慢性疼痛引起的注意力。

通过在所需部位施用含非甾族抗炎药(NSAID)的软膏或乳膏可以有效控制肌肉和关节疼痛程度。而且，当 NSAID 被局部使用时，肌肉和关节组织中的局部药物浓度显著高于没有治疗过的部位。另外，由于这些药在起效前不需要通过肝脏所以避免了肝内的强化代谢(也称为“首过效应”)。

这些中所需的 NSAID 量低于口服剂型所需量就可以达到相似的抗炎和止痛效果。NSAID 最常见的副作用是对胃和胃肠道黏膜的严重刺激。这种副作用在局部使用时几乎没有。

NSAID 的局部制剂在欧洲，亚洲和远东地区是非常普遍的。这类组合物的例子有 Voltaren Emulgel®(英国的 Voltarol™)、含有异丙醇的 1.16% 双氯酚酸钠二乙基铵乳膏、Feldene®凝胶(0.5%吡罗昔康-水-乙醇凝胶)、不同浓度(5-10%)的布洛芬凝胶和酮洛芬凝胶和 1-10% 消炎痛的乙醇溶液。含 DMSO 的乳膏和其他许多制剂作为缓解肌肉疼痛、运动小损伤、风湿和背部疼痛治疗等的 OTC 药在许多国家已广泛应用。

通常，局部用 NSAID 制剂不产生副作用如胃刺激和内出血。有益的是，这些化合物在治疗局部肌肉和关节疼痛时提供了相对较快的起效和

缓和作用。这些产品的主要问题是由于在乳膏成分中溶解度低而使得载药量低。高载药量可以通过使用浓的醇实现，如乙醇，含聚乙二醇的异丙醇和丙二醇都适合用作 NSAID 的溶剂。载药量能够增高并可以轻易的达到 5 - 10 % 或更高，如用异丙醇的 5 % 布洛芬凝胶，基于乙醇的 1 % 消炎痛凝胶，或含有二甲亚砜的 10 % 消炎痛软膏。

这些溶剂广泛用于凝胶制剂中，但是由于对皮肤的刺激的倾向而经常限制了它们的普遍使用。进一步的限制是由于身体组织的吸水后药物从溶液中沉淀从而导致凝胶制剂作用的快速终止。此外，高浓度的溶剂由于干燥和去脂作用(delipidisation)经常刺激皮肤，可能引起接触性皮炎和过敏。不溶于水溶剂和体液的药物在上皮层中沉淀并不能渗透到内部，严重地限制了抗炎作用。聚乙二醇(PEG-4000 和 PEG-400 的混合物)亲水性局部基质也被发现有相似的现象。

传统疏水性载体如固定油、矿物油、凡士林、羊毛脂和蜡基质软膏以及乳膏(O/W 型或 W/O 型)都很少刺激人类皮肤，但是这些也存在着另外的难题 - 溶解度。药物在脂相中的溶解度限制了药物在这类载体中的载药量。例如，消炎痛在橄榄油和玉米油中的溶解度低于 0.2 %，而酮洛芬大约是 1.5 %，吡罗昔康低于 0.05 %。根据 Benita 等“亚微乳剂作为静脉给药的胶体药物载体：综合的理化性质”，J. Pharm Sci, 1993, 11.82(11), 第 1069-79 页中所述，甚至对于低载药量，分散系的稳定性还存在问题。0.1 % 的消炎痛亚微粒乳液在储存一个月后就失去了稳定性。

更极性疏水性化合物的使用可以帮助提高 NSAID 的溶解度。维生素 E 醋酸酯、柠檬酸三乙酯、甘油月桂酸酯、甘油单油酸酯(Myverol™ 18-9)能多溶解消炎痛或双氯酚酸钠(以酸形式)1.5 到 2 倍。尽管如此，该载药量仍不足以获得有效的 NSAID 乳液。透皮贴剂如带有消炎痛或双氯酚酸钠的皮肤贴片或药膏由于同样的原因而表现出低效。

进一步提高药物在油相中溶解度的方法是通过使用与指定相易混合的高极性化合物。溶剂如乙氧基乙二醇(Transcutol™)、二甲基异山梨醇(DMIS)、异亚丙基丙三醇(Solketal™)，和乙氧基化呋喃醇(Glucofurol™)能够明显提高了药物在疏水分散相中的溶解(implementing)。然而，在与水混合时，大多数的溶剂被水所萃取，溶解的药物迅速并几乎全部地从油相中沉淀出来。

近来将先进的亚微粒乳液(SME)用作 NSAIDs 的基质, 提供了非常有效的释放并使药物作用显著提高, 参见 Friedman 等, 美国专利 US6,113,921。然而 NSAIDs 在这些乳液脂相中的低溶解度造成了有效期缩短及在存储过程中药物从油相中沉淀。NSAID 的局部用制剂在 SME 中最佳活性所需的高载药量, 只有通过高亲脂性化合物如具有显著较低抗炎活性的萘普生, 酮洛芬或布洛芬实现。

局部使用的低共熔混合物受到一定程度的限制。一个例子就是由 Astra-Zeneca 开发的 EMLA 乳膏。该乳膏的液相通过混合两种局部麻醉剂利多卡因和丙胺卡因的结晶基质形成, 低共熔混合物用作局部使用的乳膏剂中的油相。含 5% 的这种油相的乳膏提供了优良的稳定性和麻醉效果。

考虑到抗炎药物领域的局限性, 需要一种能解决现在遇到的问题的改进的组合物。

发明概述

已经发现樟脑、薄荷醇、麝香草酚和相似化合物所组成的低共熔混合物对于非甾族类抗炎药及其他物质是一种特效溶剂。消炎痛, 双氯酚酸钠, 或酮洛芬在这些混合物中的溶解度增加了 3 到 20 倍。特别有益的是, 发现该低共熔混合物是安全、无毒的并由于樟脑的抗炎性质和薄荷醇的透皮加强性质而在 NSAID 的抗炎作用中存在协同作用。

该低共溶混合物可与药学上可接受的油相和脂混合并加入局部制剂中。发现该药物组合物可以含有高于现有的软膏基质和乳膏中的载药量, 并对皮肤没有刺激作用及提供了混合药物提高的释放性能。

在进一步讨论该制剂之前, 确定薄荷醇和樟脑的一些普通性质。

所用的薄荷醇是分子量为 156.27, 熔点为 42 的(1R, 2S, 5R)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己醇。薄荷醇通常具有薄荷味。它在 Tsuk 的美国专利 US4,933,184)里作为皮肤刺激物和渗透促进剂是众所周知的。它被广泛用于很多局部制剂中减轻关节和风湿疼痛。天然 L-薄荷醇由于直接与皮肤中冷敏感受体作用产生清凉或提神感觉。这些在《药物赋形剂手册》第三版, 由 A.H.Kibbe 编辑, 药学出版社, 伦敦, 英国, 2000, 第 334-335 页上已经确立。薄荷醇已经用作轻度局部麻醉剂和阻塞和感冒治疗中

用作缓解呼吸的挥发性芳香物质，见 Hughes 等美国专利 US5,322,689。

对于分子量为 152.24 的樟脑 1,7,7-三甲基双环〔2,2,1〕庚酮-2 也已知相似的性质。樟脑是一种具有高熔点(180)和带有强烈的松油气味甚至在室温和常压下就能升华的挥发性物质。最初，樟脑被用作兴奋剂，但是现在樟脑主要被用作局部制剂中的成分。它经常用于鼻解除充血剂和芳香组合物中。

单独的薄荷醇或樟脑或两者的组合物都在局部制剂中广泛使用，这主要是由于它们的刺激作用，与受体的相互作用和特殊的传统气味，从而使它们经常与一些历史悠久的药物相联系。Ben Gay™ 软膏，Tiger™ 止痛药膏，薄荷醇胸擦(Menthol Chest Rub)及相似的组合物都众所周知和普遍。

含 10% - 60% 水杨酸甲基酯、大于 3% - 11% 的樟脑和 1.25% - 16% 的薄荷醇的某些外用止痛产品，单独或结合使用，都能通过刺激降低的皮肤感觉受体引起皮肤的刺激或轻度发炎从而缓解使用部位的肌肉，关节疼痛或内脏末梢传递，见 Ivy 等的美国专利 US5,013,726)。

用于缓解关节疼痛的局部制剂包括 Lang 等在美国专利 US4,731,200 中公开的包含亚苄基樟脑衍生物的水溶性醇组合物，Ivy 等在美国专利 US5,013,726 中公开的包含水杨酸甲基酯、樟脑和薄荷醇的洗液，Ivy 等在美国专利 US5,124,320 中公开的包含薄荷醇和樟脑的止痛洗液，Heywang 等在美国专利 US5,144,081)中公开的包含樟脑的一种药用组合物和 Singh 在美国专利 US5,175,152 中公开的含水杨酸甲基酯、薄荷醇和樟脑的组合物。

这些物质已经被广泛用于缓解如肘部、膝盖、拇指区域、脚踝、脖子、手腕、手和手指、肩膀等处的关节疼痛。

为了提高非甾类抗炎药物的溶解度，一种表面活性剂聚乙二醇和甘油酯的复杂混合物已经和聚合物的化合物和氢氧化钠或氢氧化钾溶液一起使用，见 Morton 等的美国专利 US5,376,688。

在 Kaplun-Fischhoff 等“用薄荷醇与药物形成低共熔混合物促进睾酮的皮肤渗透并与皮肤脂质反应”，药物科学杂志，1997，12 月，86(12)第.1394-9 页中，研究者发现薄荷醇与结晶睾酮形成低共熔混合物。形成的混合物不是液态的，但是证实了睾酮透皮渗透的显著提高。根据 Kaplun-Fischhoff

等所述,薄荷醇通过双重机制影响皮肤渗透:一是通过与渗透化合物形成低共熔混合物从而提高其在皮肤神经酰胺中的溶解度,二是通过改变角质层的屏障性质。

一份有关现有的包含不同比例薄荷醇和樟脑组合物的详细调查显示没有一个为了提高组合物中药物的溶解度而在其中使用薄荷醇和樟脑的具体例子。在这些制剂中所有的抗炎成分都是液态的(水杨酸甲基酯,烟酸苯甲基酯)并容易和乳膏或软膏中的油性成分易混合。没有溶解度的限制,并且这些局部制剂中可以包含高达 60% 的活性成分,如水杨酸甲基酯,Altadonna(美国专利 US5,853,768)。

在文献里没有关于在低共熔区域里薄荷醇与樟脑比例的认识。在各种情况下,使用现有的制剂只是由于它们的轻度刺激或抗炎活性(樟脑、烟酸衍生物)或薄荷醇本身加强皮肤渗透的性质。

现在认识到在极性疏水化合物的低共熔混合物中药物溶解度的根本增加使用于外部的这些药成为有效和安全局部制剂。

对本发明进行了上述描述后,现在参考图说明优选的实施方案。

附图简要说明

图 1: 是在 MCT 和薄荷醇/樟脑混合物的混合物中抗炎物质溶解度的图表;

图 2: 是在油质载体和薄荷醇/樟脑载体中消炎痛溶解度的图表;

图 3: 是在油质载体和低共熔混合物载体中吡罗昔康溶解度的图表;
和

图 4: 是存储过程中药物含量变化的图表;

图表中相同的数字表示相同的要素。

优选实施方案的详细说明

结晶樟脑和薄荷醇等摩尔量的混合物在室温下迅速使结晶液化。这些混和物在制剂中用作对一些 NSAID 化合物有效的溶剂。

图 1 用图表说明了在含有不同浓度的薄荷醇-樟脑低共熔混合物的中等碳链甘油三酯(MCT, 标准油载体, Labrafac®TGCC)混合物中双氯酚酸钠(以游离酸形式)的溶解度。用 HPLC 测定双氯酚酸钠在 25 时的饱和

浓度。发现在纯等摩尔量的薄荷醇-樟脑低共熔混合物中的溶解度比在纯 MCT 中的溶解度高 11.8 倍。

观察到消炎痛也有相似的现象,如图 2 中图表所述,在等摩尔量的低共熔薄荷醇-樟脑混合物中消炎痛的最大溶解度是 160mg/ml,相比之下在大豆油中为 2mg/ml,在 MCT 油中为 4.8mg/ml。为了比较,Ho 等“在混合溶剂系统中具有增溶作用的薄荷醇促进渗透”,控制释放杂志,1998,2 月,12; 51(2-3),第 301-11 页公开了在不同药学载体如水、乙醇、丙二醇及它们的化合物中加入薄荷醇(以重量计高达 12%)增溶剂对消炎痛的影响。但无论如何最高溶解度几乎达不到 2%(大约 20mg/ml)。

在图 3 中,显示了吡罗昔康的图表数据。

吡罗昔康溶解度显著低于芳香族的 NSAID,但是在室温下用低共熔薄荷醇-樟脑混合物能够增加药物溶解度 8-11 倍,在 MCT 中的溶解度为 0.35mg/ml 到在纯低共熔混合物中的 2.9-3.2mg/ml,及在含有 60%薄荷醇-樟脑(1:1)含量的 MCT 中溶解度为 1.8mg/ml。

如果 α -维生素 E 或维生素 E 醋酸酯用作为油相,对于维生素 E-薄荷醇-樟脑组合物 5:3:3(以重量份计)溶解度可以达到 30-35mg/ml。

使用另外比例的薄荷醇-樟脑低共熔混合物(如 2:1 或 1:2; 3:4 或 4:3)也可以提高大多数研究物质的溶解度但是范围略小。用另外的低共熔形成物取代薄荷醇,如麝香草酚(2-异丙基-5-甲基苯酚,麝香草酚油成分)也可以实现溶解度的显著提高。

在含薄荷醇-樟脑或其他低共溶混合物载体的脂相中所得到的 NSAID 溶液在较宽温度范围内是稳定的并对人类和动物皮肤没有刺激性(Dreize 试验)。基于这些发现在下面的例子中制备和讨论含 NSAID 的不同局部制剂。

实施例 1: 1% 消炎痛乳膏

乳膏成分	%	每 250g 乳膏
消炎痛 USP	1.00	25
中等碳链甘油三酯(Labrafac®CCTG)	4.00	10
大豆卵磷脂(Phospholipon®S-80)	1.00	2.5
(±)樟脑 USP	3.00	7.5
L-(-)-薄荷醇 USP	3.00	7.5
吐温™-80(聚山梨醇酯 80, USP)	1.60	4.0
TPGS(维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯)	0.80	2.0
乙二胺四乙酸钠(EDTA 钠)	0.10	0.25
Carbopol®971P	1.50	3.75
甘油 USP	2.50	6.25
水	81.50	203.75

载体(低共熔混合物)的制备:

在 40 - 50℃加热将(±)樟脑和 L-薄荷醇混合得到透明液体。

油相的制备:

在 45℃将大豆卵磷脂, MCT 油和 TPGS 混合直到得到均匀的溶液。然后加入吐温™-80, 接着加入低共熔混合物载体。搅拌混合物直到完全溶解。向保温混合物中加入消炎痛(USP)并在 45℃搅拌十分钟直到完全溶解。

水相的制备:

将乙二胺四乙酸(EDTA)二钠盐、甘油和吐温™-80 加入水(占计算量 90%)中并搅拌直至完全溶解。

乳化作用:

将溶液与油相混合, 用适当的搅拌器充分混合, 并使用高压均化器(Avestin®C-5)在 8000-12000psi(600-800bar)的压力下使其均匀。将混合物通过均化器 1-2 次。

乳膏的制备:

在另外的容器中 Carbopol®971P 与占计算量 10%的水混合并保温 2-6 小时。将 Carbopol®糊和均匀的乳液用高剪切转子一定子型搅拌器(Omni GLH 搅拌器)在 18,000-24,000rpm 下混合。混合中缓缓加入三乙醇胺直到达到要求

的 PH 值和粘度。

实施例 2: 2% 消炎痛乳膏

按照实施例 1 的方法制备该组合物。

乳膏成分	每 100g 乳膏	每 1000g
脂相		
消炎痛 USP	2.00	20.00
中等碳链甘油三酯(Labrafac [®] CCTG)	8.00	80.00
蛋卵磷脂 S-57	2.00	20.00
(±)樟脑 USP	6.00	60.00
L-(-)-薄荷醇 USP	6.00	60.00
吐温 [™] -80(聚山梨醇酯 80, USP)	2.00	20.00
TPGS(维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯)	0.80	8.00
水相		
乙二胺四乙酸钠(EDTA 钠)	0.10	1.00
Bronopol [®] (2-溴-2-硝基-1,3-丙二醇)	0.10	1.00
三乙醇胺	0.50	5.00
Ultrez [™] 10	0.50	5.00
甘油	2.20	22.00
水	69.80	698.00

Bronopol[®](2-溴-2-硝基-1, 3-丙二醇)作为抗菌防腐剂加入水相。如实施例 1 中所述 Ultrez[™]是作为粘度调节成分替代 Carbopol[®]的, 并且不进行最初的水合步骤。

实施例 3: 1% 双氯酚酸钠乳膏

表 3 列出了 1% 双氯酚酸钠乳剂的组成。该乳膏包含大约 14% 的 MCT: 樟脑:薄荷醇的比例为: 6:3:4 的油相。

乳膏成分	每 100g 乳膏
中等碳链甘油三酯(Labrafac [®] CCTG)	6.00
(±)樟脑 USP	3.00
L-(-)-薄荷醇 USP	4.00
维生素 E 琥珀酸酯	0.02
大豆卵磷脂(Phospholipon [®] S-80)	0.12
吐温 TM -80(聚山梨醇酯-80)	2.00
双氯酚酸钠 USP	1.00
水	80.38
1N 盐酸	3.5

通过在 45℃ 溶解 MCT 油、维生素 E 琥珀酸酯、卵磷脂、樟脑以及薄荷醇制备油相。

通过在 85℃ 纯水中溶解双氯酚酸钠和吐温TM-80 中制备水相。

将温油相和热水相混合后, 将盐酸加入粗的乳液中同时剧烈搅拌。调节 PH 值到 3.5-4.2 之间。如同实施例 2 进行均匀化操作。得到精制的乳液后, 通过 0.45 微米的 PTFE 膜过滤器进行过滤。该乳液用于乳膏的制备: 加入 Carbopol[®]971P 胶凝剂得到最后 1.5% 的浓度并调节 PH 值为 4.5 到 5.0。

通过相似方法制备 1.5% 的双氯酚酸钠乳膏(高载药量)。组合物成分同表 3。用水和盐酸来调节平衡。

实施例 4: 5%布洛芬乳膏

如同实施例 2 所述制备 5%布洛芬乳膏。表 4 列出了 5%布洛芬乳膏乳液的组成。乳膏中包含大约 26%的 MCT:樟脑:薄荷醇比例约为 4.25:1:1 的油相。

乳膏成份	每 100g 乳膏	每 300g
布洛芬	5.00	15.00
中等碳链甘油三酯(Labrafac [®] CCTG)	13.57	41.25
大豆卵磷脂(Phospholipon [®] S-80)	1.20	3.60
(±)樟脑 USP	3.25	9.75
L-(-)-薄荷醇 USP	3.25	9.75
吐温 [™] -80(聚山梨醇酯-80, USP)	2.00	6.00
TPGS(维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯)	0.80	2.40
乙二胺四乙酸钠(EDTA 钠)	0.10	0.30
Bronopol [™]	0.10	0.30
三乙醇胺	1.00	3.00
Carbopol [®] 934P	1.00	3.00
甘油	2.20	6.60
水	66.35	398.10

实施例 5: 0.5%吡罗昔康乳膏

按照实施例 4 所述的方法制备该组合物, 但是用麝香草酚(2-异丙基 5-甲基苯酚)替代 L-(-)-薄荷醇。该乳膏中包含大约 28% 的 MCT:樟脑:麝香草酚:维生素 E 醋酸酯比例约: 2:5:5:2 的油相。

乳膏成份	每 100g	每 250g
吡罗昔康	2.00	5.00
中等碳链甘油三酯(Labrafac [®] CCTG)	3.00	7.50
大豆卵磷脂(Phospholipon [®] S-80)	2.00	5.00
(±)樟脑 USP	7.50	18.75
麝香草酚	7.50	18.75
吐温 [™] -80(聚山梨醇酯-80, USP)	2.50	6.25
维生素 E 醋酸酯(Vitamine Eacetate)	2.00	5.00
EDTA	0.10	0.25
Carbopol [®] 934P	1.50	3.75
甘油	2.20	5.50
三乙醇胺	0.90	2.25
水	69.70	174.25

实施例 6: 对照

按美国专利 US6,113,921 所述制备消炎痛乳液。

乳膏成分	每 100g 乳膏	
	0.5%消炎痛 (低载药量)	1.0%消炎痛 (高载药量)
消炎痛	0.5	1.0
中等碳链甘油三酯(MCT oil)	17.0	17.0
蛋卵磷脂(Phospholipon®E-80)	0.8	0.8
乳化剂 EL-620(聚乙氧基蓖麻油)	1.6	1.6
Carbopol®940	1.7	1.7
甘油	2.2	2.2
乙二胺四乙酸钠	0.05	0.05
维生素 E 琥珀酸酯	0.04	0.05
三乙醇胺	0.65	0.65
水	75.3	74.5

将消炎痛(对于低载药量乳液为 0.5g 和对于高载药量乳液为 1.0g)溶于蛋卵磷脂、维生素 E 琥珀酸酯和 MCT 油的预加热(60℃)的混合物中。该混合物用水相(含乳化剂 EL-620、乙二胺四乙酸钠、甘油的水溶液),并用高速剪切混合器以 20,000rpm 的速度乳化 5 分钟制成乳液。

在高压均化器中在 800bar(12000psi)下进行乳液的进一步的处理 6 个循环。然后将其冷却到室温,调节 PH 值到 5.6 - 6.5 之间。部分乳液用 Carbopol®940 凝胶化形成乳膏;其余部分乳液放入密闭的琥珀玻璃容器中常温储藏 6 个月观察其物理稳定性。

用类似于实施例 6 的方法制备双氯酚酸钠乳液(1.0% 和 1.5% 载药量)。

为了估计药物的沉淀,用 PTFE 膜过滤器过滤实施例 6 中已储存的乳液样品或本发明所涉及的(实施例 1 和 2)低载药量和高载药量乳液样品。通过高效液相色谱(HPLC)法来测定滤液中消炎痛的含量。图 4 列出了结果。

如美国专利 US6,113,921 所述制备的低载药量乳液在储藏期间显示了一定的稳定性,但是随着最初消炎痛的载药量的增长,非沉淀药物的最终浓度

会急剧下降。相反，按照本发明制备的低共熔混合物载体的乳液却可以保持药物的含量。

从双氯酚酸钠乳液也获得了相似的结果。在含有 1% 药的组合物中，观察两种剂型的稳定性。在薄荷醇 - 樟脑低共熔混合物中双氯酚酸钠乳液含量为 1.5% 的组合物，室温下观察其稳定性至少 3 个月，相同载药量的对照乳液则会在同样时间内出现明显的药物沉淀。

“体内”抗炎活性：

动物实验研究(用角叉菜胶引起爪子浮肿的大鼠模型)证明局部涂敷含有低共熔混合物载体的组合物会产生明显的抗炎作用。

对于浮肿体积的 AUC 率(通过梯形规则计算其中 t = 0 - 6 小时)

对照 (非处理)	消炎痛乳膏(实施例 2) 2mg 消炎痛/鼠	消炎痛凝胶(sumitomo Pharm.) 2mg 消炎痛/鼠
100 %	32 % (±12%)	114%(±39%)

尽管上面已经描述了本发明的实施方案，但它不是限制本发明的，本领域技术熟练人员在不背离本发明所述的和所要求保护的本发明精神、特点和范围内显然可以对本发明部分作许多改进。

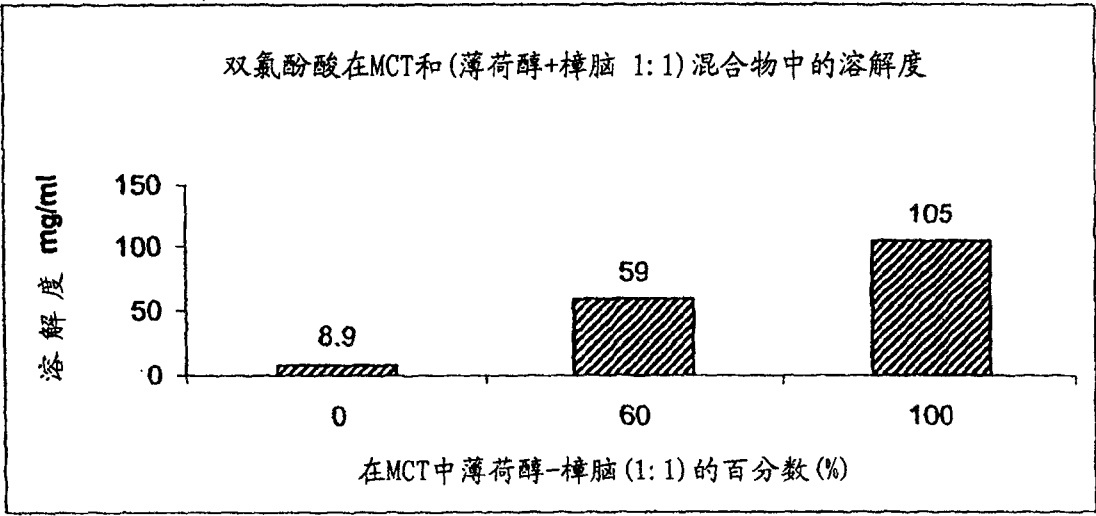


图 1

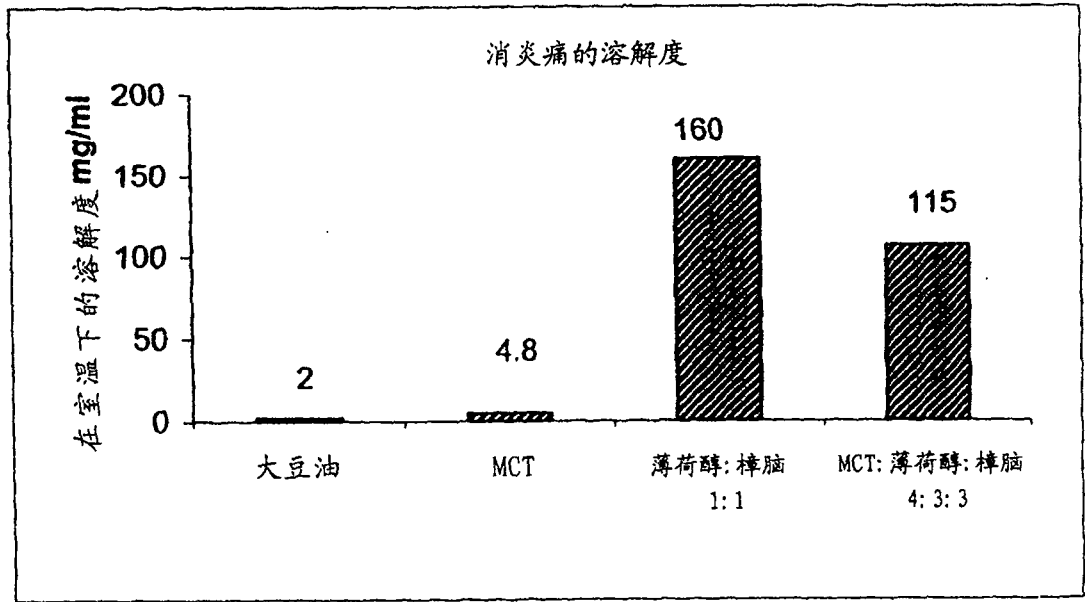


图 2

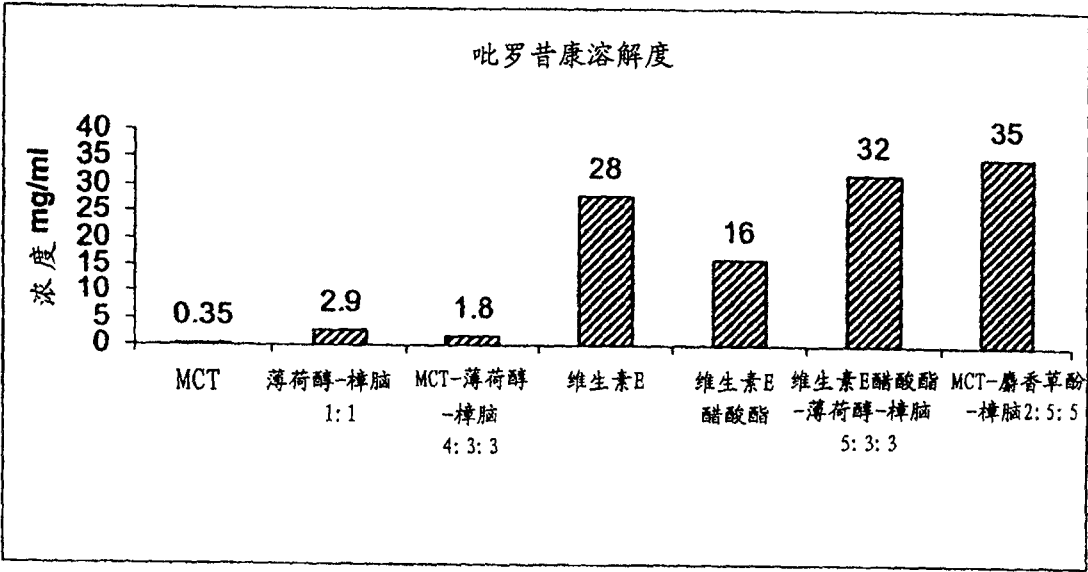


图 3

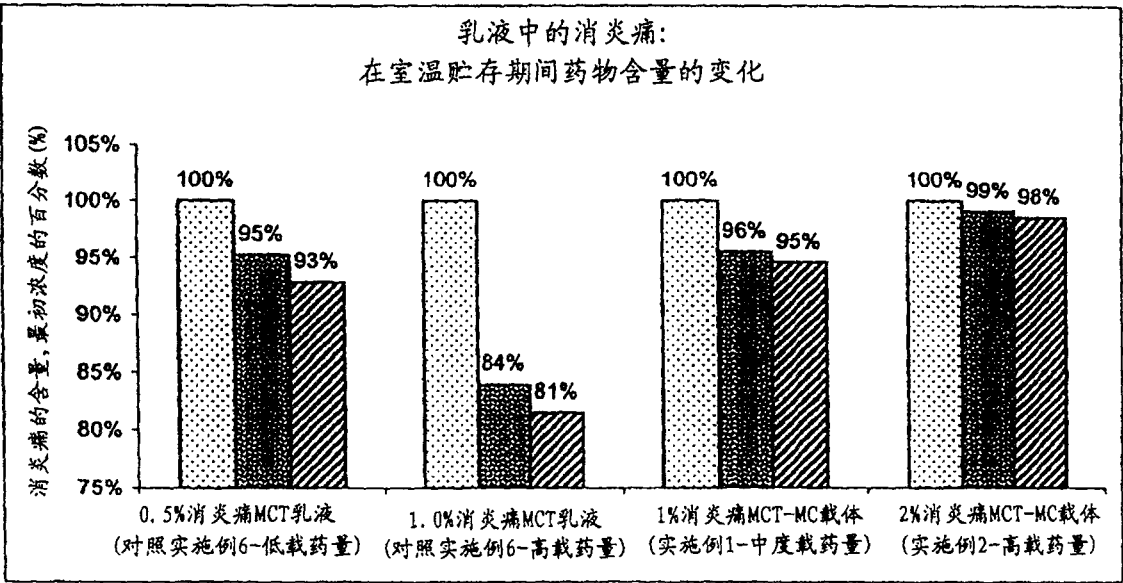


图 4