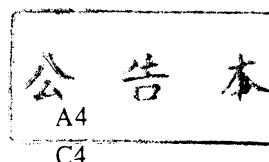


申請日期	88.7.27
案 號	88112695
類 別	A61K47/10, 31/64

(以上各欄由本局填註)



548106

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	治糖尿病之皮膚外用組合物
	英 文	ANTIDIABETIC EXTERNAL SKIN APPLICATION COMPOSITION
二、發明 創作人	姓 名	1.松井 良幹 2.清田 優子 3.中島 優哉 4.金山 敏司
	國 籍	均日本
三、申請人	住、居所	均日本國神奈川縣橫濱市金澤區福浦2-12-1 資生堂股份有限公司第二研究中心內
	姓 名 (名稱)	日商資生堂股份有限公司
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	日本國東京都中央區銀座7丁目5番5號
	代 表 人 姓 名	弦間 明

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區)	申請專利，申請日期：	案號：	， ☐ 有 ☐ 無主張優先權
日本	1998年7月29日	特願平10-228725	☒ 有 ☐ 無主張優先權
日本	1999年6月30日	特願平11-184828	☒ 有 ☐ 無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

發明背景

1. 發明範疇

本發明係有關一種治糖尿病之皮膚外用組合物，及更特定地有關一種治糖尿病之皮膚外用組合物，在其中含調配之格里苯克醯胺。

2. 先前技藝說明

格里苯克醯胺為一種磺醯脲型口服低血糖藥，由 Boehringer Mannheim 和 Hoechst 之共同研究在 1966 年研發，及現可在藥物領域中以錠劑形式商業獲得(商品名：優格路空 (Euglucon) 錠劑，可獲自 Yamanouchi Seiyaku K.K., 日本，商品名：道尼爾 (Daonil)，可獲自日本 (Hoechst)。在其中含調配之格里苯克醯胺作為有效組份之如此錠劑係方便地使用，因為其在小劑量下提供強低血糖作用，如述於例如 *Arzneim Forsch*, 19(8a) 卷，1363-1368 (1969)；*Therapiewoche*，18 卷，11-20 (1968)。

不過，在其中含調配之格里苯克醯胺作為有效組份之錠劑為有效之藥物，如述於例如，優格路空錠效力之隨附說明 (Yamanouchi Seiyaku K.K.)，但因為錠劑有時藥致作為副作用之顯著和延長低血糖症，所以劑量療法應特別注意。再者，因為老年人之糖尿病數目近來在增加中，如指出於例如 *Gekkan Yakuji* (日本)，31 卷，4 期，663-667 (1989)，所以劑量係特別重要於施用口服低血糖藥物至老年人。

以期降低如上述之副作用危險，方便地，若錠劑可以滲皮膚可吸收之外皮膚治療劑(或軟膏)形成製成時，施用量

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

可輕易調整及，附加地，甚至若發生快速低血糖作用時，該劑可例如輕易洗去，及因此危險可避免。作為非口服施用型錠劑之藥物形式，施用型外皮膚治療劑(例如軟膏)係已知於技藝中(例如，JP-A-4-18023，JP-A-3-86828)。然而，因為下述之格里苯克醯胺之特性，先前施用型外皮膚治療劑未滿意於穩定性和滲皮膚吸收性之觀點。

即因為格里苯克醯胺不溶於大多數溶劑，故很困難地製備其外皮膚治療型劑。再者，雖然在技藝中已知格里苯克醯胺係溶於二甲基亞砷，自安全性之觀點其不可用於二甲基亞砷溶液之形式。因此，雖然皮膚外用型劑係想要的，但未曾自實際之觀點研發。

發明簡要

於是，本發明之目標在消除先前技藝之上述問題及在提供治糖尿病之皮膚外用組合物，能含以溶解形式調配之有效組份，格里苯克醯胺，及具優良滲皮膚吸收和穩定性。

本發明者因廣泛研究之結果，頃發現苯甲醇對格里苯克醯胺具優良之溶解度，及苯甲醇和格里苯克醯胺兩者可經調配以獲得想要之治糖尿病皮膚外用組合物。穩定性和溶解度通常彼此不一致，及當溶解度增加時，穩定性通常或時常降低。然而，苯甲醇在其他不同之溶劑間對格里苯克醯胺具特別優良之溶解力，及在與使用其他溶劑比較時，提供良好之穩定性。因此，本發明基於此些發現已完成。

與本發明一致，提供著包括格里苯克醯胺和苯甲醇之治糖尿病皮膚外用組合物。

五、發明說明 (3)

在本發明中，組合物在其pH在8-10範圍內時最穩定，及較佳地含非離子性界面活性劑以改進穩定性。

圖之簡要說明

本發明將自以下說明之描述，藉參閱隨附之圖而更瞭解，其中：

圖1為在其中含調配格里苯克鹽胺之製備物中說明格里苯克鹽胺了解率常數之pH依賴性之圖；

圖2為說明在大鼠之試管中皮膚滲透試驗中累加滲透量與時間之間相關性之一個實施例圖；及

圖3為根據本發明治糖尿病皮膚外用組合物展現低血糖作用之一個實施例圖。

較佳具體實施例之說明

作為根據本發明治糖尿病皮膚外用組合物之形式，塗布型或施用型經例舉。在此些中，塗布型皮膚外用組合物之實例為洗滌水、膠凍、乳液、乳狀洗滌水、軟膏等。施用型皮膚外用組合物之實例為膏藥、敷劑、貼藥製備物等。

可用於本發明之格里苯克鹽胺在技藝中通知為治糖尿病劑，如上述，及在以下之量調配至皮膚外用組合物中，較佳地0.5至3.0%重，更佳地1.0至2.0%重，基於組合物之總重。當格里苯克鹽胺調配之量太大時，製備物組合物之穩定性傾向降低。

調配在本組合物之苯甲醇量較佳地為1.0%重或更多，基於組合物之總量。當苯甲醇之量少於1.0%重時，格里苯克鹽胺之溶解度傾向變成不足夠。

五、發明說明 (4)

根據本發明之治糖尿病皮膚外用組合物較佳地含水及具 pH，較佳地 8-10，更佳地 9-9.5，為改進穩定性之目的。再者，當鹼性物質如三乙醇胺、三異丙醇胺等經調配至本組合物時，格里苯克鹽胺之溶解度經進一步改進。

在本發明中，穩定性可藉使用非離子性界面活性劑而改進。如此非離子性界面活性劑之實例為聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、去水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚乙二醇脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯甘油脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基醚等。此些非離子性界面活性劑可單獨或以其任何混合物使用。在此些界面活性劑中，聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯之使用係較佳的，因為白色混濁性不發生在低溫下及穩定性經進一步改進。

在本發明之皮膚外用組合物中調配之非離子性界面活性劑較佳量較佳地為 1.0 至 5.0% 重，更佳地 2.0 至 3.0% 重，基於組合物之總量。

根據本發明之治糖尿病皮膚外用組合物可視情況含藥物組合物之其他已知成份，祇要可達成本發明之目標。如此成份之實例為烴類如液石蠟、鯊烷、凡士林；油脂如澳洲胡桃油、羊毛脂、蠟如荷荷芭油、巴西棕櫚蠟、堪帶蠟；矽酮如二甲基聚矽氧烷、甲基苯基矽氧烷；高碳醇如辛醇、月桂醇、肉豆蔻醇、鯨蠟醇、膽固醇；高碳脂肪酸如癸酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、二十二碳酸、亞麻油酸；保經劑如聚乙二醇、丙二醇、二丙二醇、甘油、1,3-丁二醇、木糖醇、山梨醇、多醇、軟骨素硫酸、玻糖醛酸、

五、發明說明 (5)

粘液素硫酸、卡隆酸(caronic acid)、動脈膠原、膽固醇基-12-羥基硬脂酸酯、乳酸鈉、膽酸酯、dl-吡咯啉酮羧酸鹽、短鏈可溶性膠原、二甘油(EO)PO加成產物、繅絲花草提取物、西洋蓍草草提取物、草木樨草提取物；低碳醇如乙醇；抗氧化劑如丁基羥基甲苯、生育醇、無花果蛋白酶；抗生素劑如苯甲酸、柳酸、山梨酸、對氧苯甲酸烷基酯、六氯酚烯；胺基酸如甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、蘇胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、牛磺酸、精胺酸、組胺酸，及其碱金屬鹽和氫氣鹽；有機酸如麩胱甘肽、檸檬酸、蘋果酸、酒石酸、乳酸；維生素如維生素A和其衍生物、維生素B如維生素B6氫氣鹽、維生素B6三棕櫚酸鹽、維生素B12、維生素C如抗壞血酸、抗壞血酸硫酸酯(鹽)、抗壞血酸二棕櫚酸鹽、維生素E如 α -生育醇、 β -生育醇、維生素E乙酸酯、維生素D、維生素H、泛酸、泛硫醇；不同藥物或劑如藥碱醯胺、尿囊素、甘草苷酸(鹽)、甘草酸、杉木醇、甜沒藥、桉酮、百里酚、肌醇、皂素如柴胡根皂素、人參皂素、絲瓜皂素、泛醯乙基醚、爪尼山胺酸(tranexamic acid)、熊果苷、腦花素(cepharanthine)、胎盤草提取物；以有機溶劑、醇、多醇、水、水性醇之以下天然草提取物：羊蹄草、莎法洛(saphora flavescens)、日本萍蓬草、柳橙、鼠尾草、蓍草、錦葵、日本當藥、宏得尼斯(honodoensis)、木賊、絲瓜、歐洲七葉樹、山金草、百合、艾草、蘆薈、黃梔、扁柏；陽離子界面活性劑如硬脂醯基三甲基銨氯化物、苯銨基氯化物、月桂

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

基胺氧化物；陰離子界面活性劑如棕櫚酸鈉、月桂酸鈉、月桂酸鉀、月桂基硫酸鈉、三乙醇胺烷基硫酸酯、鹽基甲基牛磺酸鹽；兩性界面活性劑；中和劑；分離劑、粉末成份、染劑；香料；UV吸收劑等。

實施例

本發明現將由以下實施例進一步說明，但無意受其限制。在實施例中所有量為重量%。

(1) 溶解度測定

使用在表1所示之不同溶劑，格里苯克鹽胺之溶解度在25℃下測定。結果經示於表1。

表 1

溶劑	溶解度(毫克/毫升)
丙酮	6.77
異丙醇	1.24
乙醇	2.54
碳酸丙烯	5.64
三乙炔	0.55
苯甲醇	10.0或更多
內豆蔻異丙酯	0.06
己二酸二異丙酯	0.57
克洛談米頓(Crotamiton)	8.57

如自表1清楚地，格里苯克鹽胺在苯甲醇中具良好之溶解度。

五、發明說明 (7)

實施例 1

(1) 聚乙烯吡咯啉酮	1.0 % 重
(2) 亞硫酸鈉	0.1
(3) 格里苯克鹽胺	0.05-2.0
(4) 苯甲醇	3.0
(5) 三乙醇胺	3.0
(6) 聚氧乙烯(20)去水山梨醇 單油酸酯	1.0
(7) 乙醇	36.0
(8) 純化水	平衡
pH	8.39-9.82
(製備)	

成份(8)經加入成份(1)和(2)中，及混合物在混合下溶解(即水層)。另一方面，成份(3)、(4)和(5)經混合及成份(6)由加熱在60℃下經溶於其中，接著加入成份(7)(即乙醇層)。水層和乙醇層經混合至溶化。

(1) 穩定性試驗

在實施例1中具格里苯克鹽胺含量1.0%重之洗滌水製備物經允許在50℃下靜置1個月。格里苯克鹽胺之保留率為95.9%。

(2) 熱穩定性之pH依賴試驗

當格里苯克鹽胺之調配含量增加時，pH降低及穩定性降低。於是，試驗樣品組合物根據實施例1之配方製備，及在樣品允許在50℃下靜置1個月後，格里苯克鹽胺之分解率

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

常數經決定以評估熱穩定性之pH依賴。結果經示於圖1。如自圖1所示之結果清楚地，pH值9-9.5提供最佳之熱穩定性。

(3) 大鼠皮膚之試管中滲透試驗

為在實施例1調配之組合物容物中含格里苯克醯胺在0.5%重(即0.5%GC-1)、1.0%重(即1%GC-1)和2.0%重(即2%GC-1)之樣品組合物，試管中滲透實驗使用大鼠之分離皮膚由以下之方法進行。

具0.5%重格里苯克醯胺溶液(0.5%DMFA溶液)和2.0%重格里苯克醯胺溶液(2%DMFA溶液)之比較控制組樣品以實施例1之相同方式製備，除使用二甲基甲醯胺(DMFA)，而非苯甲醇作為溶劑，及接受相同實驗。

(i) 試驗方法

自雄雲斯達(Wistar)大鼠(7週大)之乾淨刮清之腹部，樣品皮膚經取得及保存在冷藏下。當實驗開始時，分離皮膚之結締組織巢以鑷子在生理鹽水中除去及連接至夫蘭斯(Franz)型擴散室(滲透面積=3.14平方厘米)。在接受器邊中，約17毫升50毫莫耳/升等滲壓磷酸鹽緩衝液(pH=7.4)經加入及以攪拌器在37°C下攪拌。另一方面，在供給器邊中，4毫升各以上樣品經加入。實驗由上端以石蠟邊裏進行。取樣由在時間經過後精確取出1毫升樣品而進行。在樣品中，加入相同量在37°C下保存之50毫莫耳/升等滲壓磷酸鹽緩衝液(pH=7.4)。測定經進行直至24小時。定量測定藉HPLC(即高效液相層析法)進行。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (9)

(ii)結果

結果經示於圖2。自組合物經皮膚之滲透量隨格里苯克醯胺濃度之增加而增加。再者，根據本發明實施例1之組合物在與控制組DMFA溶液比較下，在穩態下顯示快速滲透速度，然而本化合物之遲滯期係較控制組DMFA溶液者更長。自此些結果清楚地，本組合物之分配清楚地較控制組DMFA溶液者更高。因此，根據本發明之調配物，皮膚之分配可予改進，及因此，具良好皮膚滲透和優良滲皮膚吸收之想要治糖尿病皮膚外用組合物可獲得。

比較實施例1

洗滌水組合物以實施例1之相同之方式製備，除在含1.0%重格里苯克醯胺之洗滌水組合物中之格里苯克醯胺以純化水取代。

實施例1(格里苯克醯胺：1.0%重)和比較實施例1(無格里苯克醯胺)之洗滌水組合物之低血糖作用經測試如下。

(i)試驗動物

雄雲斯達大鼠(7週大，約200克重)

(ii)樣品組及功能物數

實施例1：1組×7隻大鼠

比較實施例1：1組×7隻大鼠

(iii)程序

試驗前一天，動物之體重經稱過，及然後背部以理髮剪在醚化下去毛。大鼠經禁食過夜。血液取樣在損傷(或切開)尾靜脈後由取溢流血液經毛細管進行。要測試之樣品組合

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

物施用量為每100克體重50微升及樣品組合物以藥勺均勻和全部地塗在背部之先前刮毛皮膚上。20微升之血清經收集，即由允許血樣品在室溫下靜置20分，接著離心分開(3000 rpm，4℃，20分)。因此獲得之血清維持在-20℃下，直至血糖量之定量測定。血糖量之定量測定根據酵素比色法進行(Sino試驗，Sino試驗公司)。

(iv)結果

結果經示於圖3。如自圖3清楚地，實施例1之洗滌水組合物在施用2小時後，展現卓越之低血糖作用，及此作用在施用後3小時至7小時間達到尖峰，及在施用24小時後消失。比較洗滌水不顯示低血糖作用。

實施例2

(1) 格里苯克鹽胺	1.0% 重
(2) 苯甲醇	3.0
(3) 三乙醇胺	4.0
(4) 聚乙二醇400	9.0
(5) 聚氧乙烯(20)去山	
水梨醇單油酸酯	2.0
(6) 乙醇	28.0
(7) 羧基乙烯基聚合物	1.0
(8) 亞硫酸鈉	0.1
(9) 純化水	平衡
(製備)	

成份(1)、(3)和(5)經加入成份(2)中，及混合物由加熱

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

在60℃下溶解，接著加入成份(4)和(6)至其中，接著混合以製備乙醇層。成份(7)至(9)由混合溶解以製備水層。其後，乙醇層在攪拌下加入水層。添加後，混合液經徹底混合以得到膠狀製備物。

(1)穩定性試驗

在實施例2中格里苯克鹽胺之保留率(即1%重膠狀製備物)在50℃下允許靜置1個月後為94.1%。

實施例3

(1) 格里苯克鹽胺	2.0% 重
(2) 鯨蠟醇	2.0
(3) 硬脂醇	1.0
(4) 二十二碳酸	1.5
(5) 白色凡士林	3.0
(6) 液石蠟	7.0
(7) 苯甲醇	5.0
(8) 三乙醇胺	3.0
(9) 聚氧乙烯氫化蓖麻油60	2.0
(10) 單硬脂酸甘油	3.0
(11) 濃甘油	3.0
(12) 1,3-丁二醇	5.0
(13) 純化水	平衡
(製備)	

成份(1)-(10)經混合及在80℃下溶解以獲得油層。在成份(11)-(13)由混合溶解後，混合液經熱至70℃及油層經加入及

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

乳化。

生成之乳化液在攪拌下冷卻以獲得乳液製備物。

實施例 4

(1) 格里苯克鹽胺	2.0% 重
(2) 鯨蠟醇	1.0
(3) 硬脂酸	1.0
(4) 氫化油	2.0
(5) 液石蠟	7.0
(6) 苯甲醇	5.0
(7) 三乙醇胺	3.0
(8) 聚氧乙烯氫化蓖麻油 60	2.0
(9) 單硬脂酸甘油	3.0
(10) 濃甘油	3.0
(11) 1,3-丁二醇	5.0
(12) 羧基乙烯基聚合物	0.2
(13) 純化水	平衡
(製備)	

成份 (1)-(9) 經混合及在 80°C 下溶解以獲得油層。在成份 (10)-(13) 經混合及溶解後，混合液經熱至 70°C，接著加入油層至其中，以獲得乳化層。生成之乳化層在攪拌下冷卻以獲得乳狀洗滌水。

實施例 5

(1) 格里苯克鹽胺	1.0% 重
(2) 白色凡士林	40.0

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

(3) 鯨蠟醇	20.0
(4) 一個半油酸去水山梨醇	5.0
(5) 苯甲醇	3.0
(6) 三乙醇胺	2.0
(7) 純化水	平衡
(製備)	

成份(1)-(6)經混合及在80°C下溶解，接著加入成份(7)至其中及混合。混合液在攪拌下冷却以獲得軟膏。

實施例6

(1) 格里苯克醯胺	2.0克
(2) 苯甲醇	5.0
(3) 三乙醇胺	3.0
(4) 聚氧乙烯(20)去水山梨醇	
單油酸酯	1.0
(5) 丙烯酸聚合物	15.0
(6) 三乙基乙酸鹽	11.0
(7) 丙酮	160.0
(8) 檸檬酸	0.3
(9) 純化水	適量

由成份(8)在成份(9)中溶解得到之水層與由成份(1)-(7)在混合下溶解得到之有機層混合。混合液在非編織之織物上展開，使格里苯克醯胺塗布在1毫克/平方厘米之覆蓋下，接著在60°C下乾燥2小時。因此，得到貼劑製備物。

如上說明，治糖尿病之皮膚外用組合物可有效地降低在

五、發明說明 (14)

體內之血糖量，即由塗布及施用彼等至皮膚上，及亦展現優良之穩定性。因為根據本發明之治糖尿病皮膚外用組合物係以塗布或施至皮膚上之形成，施用量可輕易調整，及甚至在血糖量降太多時，進一步滲透至體內可輕易防止，即由立即擦拭或洗去塗布部分，或撕下製備物。

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 治糖尿病之皮膚外用組合物)

一種治糖尿病之皮膚外用組合物，含格里苯克醯胺 (glibenclamide) 和苯甲醇，及視情況非離子性界面活性劑。

英文發明摘要 (發明之名稱： ANTIDIABETIC EXTERNAL SKIN APPLICATION COMPOSITION)

An antidiabetic external skin application composition containing glibenclamide and benzyl alcohol and optionally a nonionic surfactant.

公告本

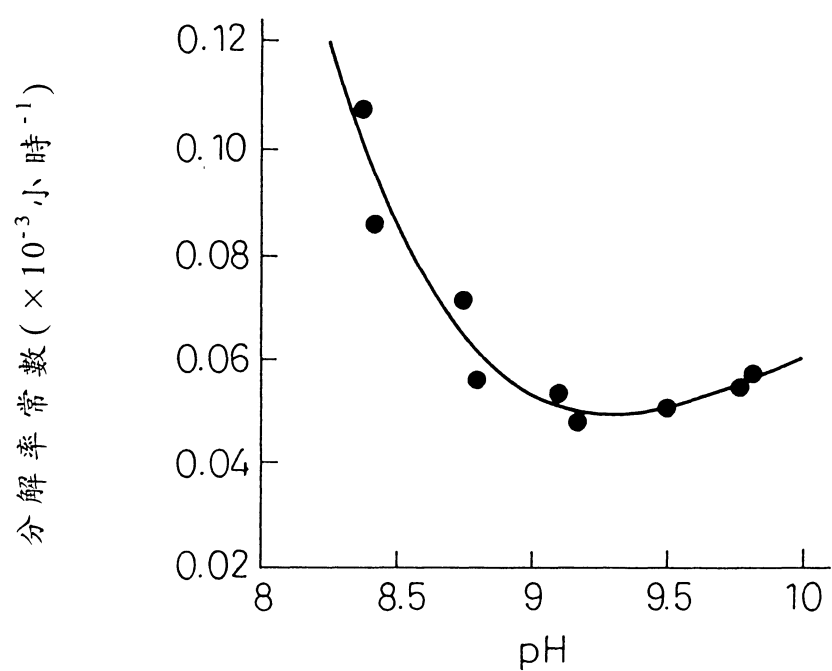


圖 1

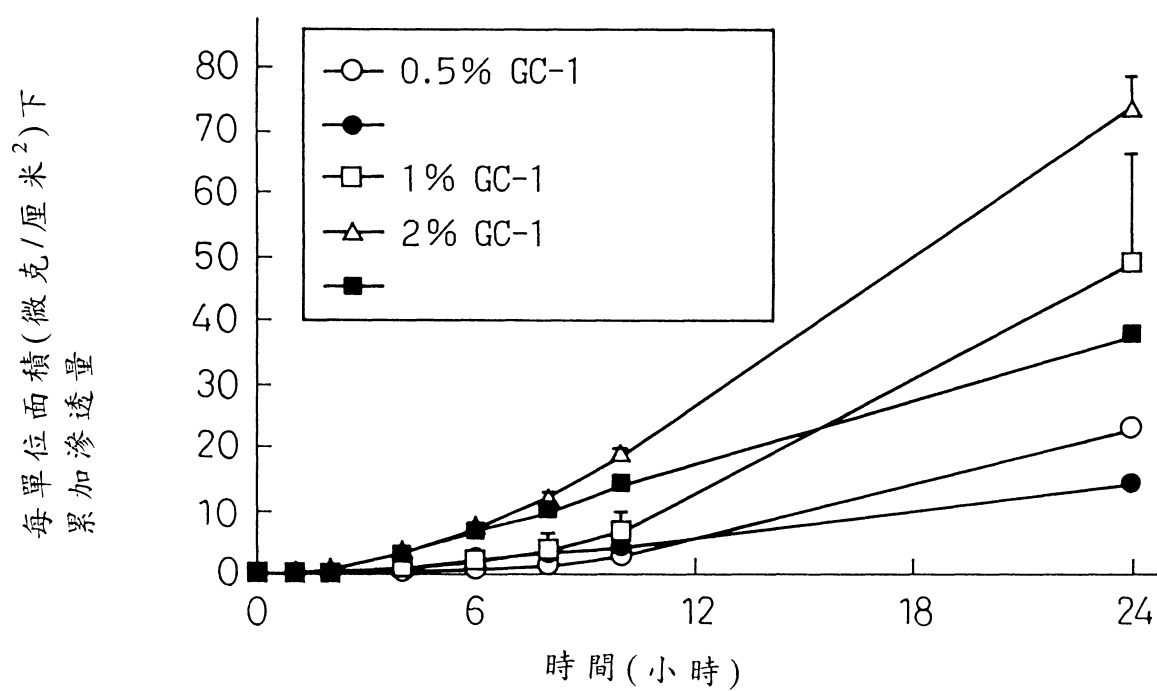


圖 2

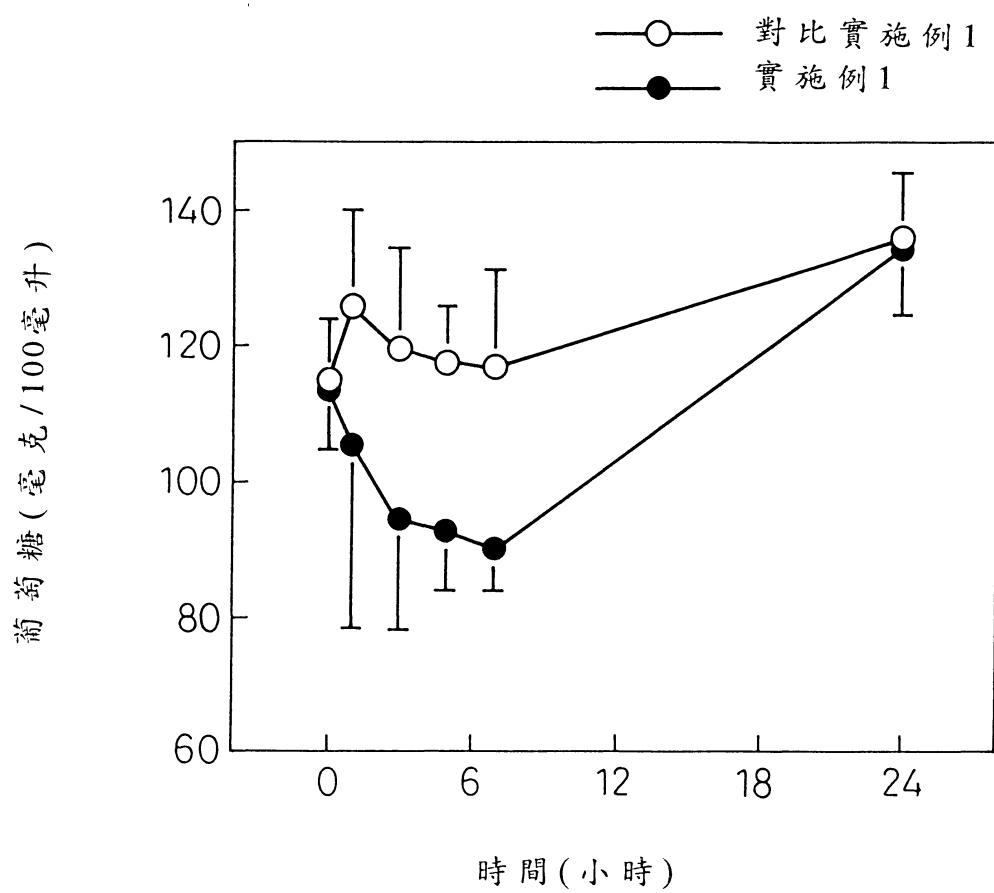


圖 3

六、申請專利範圍

1. 一種治糖尿病之皮膚外用組合物，包括格里苯克鹽胺(glibenclamide)和苯甲醇。
2. 如申請專利範圍第1項之治糖尿病皮膚外用組合物，其中在組合物中調配之苯甲醇量為10%重或更多，基於格里苯克鹽胺之重。
3. 如申請專利範圍第1或2項之治糖尿病皮膚外用組合物，其中組合物之pH範圍為8至10。
4. 如申請專利範圍第1項之治糖尿病皮膚外用組合物，進一步包括非離子性界面活性劑。
5. 如申請專利範圍第4項之治糖尿病皮膚外用組合物，其中非離子性界面活性劑為聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯。
6. 如申請專利範圍第1, 2, 4或5項之治糖尿病皮膚外用組合物，其中皮膚外用組合物係為塗布型之形式。
7. 如申請專利範圍第3項之治糖尿病皮膚外用組合物，其中皮膚外用組合物係為塗布型之形式。
8. 如申請專利範圍第1, 2, 4或5項之治糖尿病皮膚外用組合物，其中皮膚外用組合物係為施用型之形式。
9. 如申請專利範圍第3項之治糖尿病皮膚外用組合物，其中皮膚外用組合物係為施用型之形式。

煩請委員明示，本案修正後是否變更原實質內

經濟部中央標準局員工消費合作社印製