



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201417841 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：101141957

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 12 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/10 (2006.01)

A61K31/196 (2006.01)

A61K47/10 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(71)申請人：歐舒邁克有限公司 (中華民國) O-SMART COMPANY (TW)

新北市新店區中正路 487 之 4 號 8 樓

(72)發明人：蔡星章 TSAI, HSING CHANG (TW)；游麗麗 YU, LI LI (TW)

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 13 頁

(54)名稱

促進經皮吸收、具有消炎止痛噴霧凝膠的安定醫藥組合物

PROMOTE THE PERCUTANEOUS ABSORPTION AND INCREASE THE STABILITY OF THE ANTI-INFLAMMATORY ANALGESIC SPRAY GEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57)摘要

雙氯芬酸鈉(Diclofenac Sodium)為目前止痛藥市場上使用最普遍及廣泛之成分。本發明係關於一種含雙氯芬酸鈉(Diclofenac sodium)4%重量百分比及薄荷醇(Menthol)1~5%之重量百分比噴霧凝膠的安定醫藥組合物，應用於局部外用消炎止痛。

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)

※申請案號： 101141957

※申請日期： 101. 11. 12

※IPC分類： A61K9/00 (2006.01)
A61K31/196 (2006.01)
A61K47/10 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)

一、發明名稱： (中文/英文)

促進經皮吸收、具有消炎止痛噴霧凝膠的安定醫藥組合物。

Promote the percutaneous absorption and increase the stability of the anti-inflammatory analgesic spray gel pharmaceutical composition .

二、中文發明摘要：

雙氯芬酸鈉(Diclofenac Sodium)為目前止痛藥市場上使用最普遍及廣泛之成分。本發明係關於一種含雙氯芬酸鈉(Diclofenac sodium)4% 重量百分比及薄荷醇(Menthol)

1~5% 之重量百分比噴霧凝膠的安定醫藥組合物，應用於局部外用消炎止痛。

三、英文發明摘要：

Diclofenac sodium is the most commonly analgesics and a wide range of components used in market. The present invention relates to a of the spray gel with stable pharmaceutical compositions containing of 4% diclofenac sodium, and 1~5% menthol used in topical

anti-inflammatory agent for pain.

四、指定代表圖：

- (一) 本案指定代表圖為：
- (二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明為含雙氯芬酸鈉(Diclofenac sodium)4% 重量百分比及薄荷醇(Menthol) 1~5% 之重量百分比噴霧凝膠的安定醫藥組合物，其安定性試驗及加速試驗結果推估其有效期限達兩年以上。其安定之醫藥組合物另含薄荷醇 (Menthol) 1~5% 重量百分比及卵磷脂(SOYBEAN LETHICIN) 5~10%重量百分比，用以促進雙氯芬酸鈉(Diclofenac sodium)滲透皮膚，達到局部外用消炎止痛。。

雙氯芬酸鈉(Diclofenac Sodium)係 1965 年瑞士 Ciba-Geigy 藥廠，利用 Phenylacetic Acid 誘導體所開發的一種非類固醇消炎劑(NSAID)，作用機轉為抑制前列腺素的生合成。

anti-inflammatory agent for pain.

四、指定代表圖：

- (一) 本案指定代表圖為：
- (二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明為含雙氯芬酸鈉(Diclofenac sodium)4% 重量百分比及薄荷醇(Menthol) 1~5% 之重量百分比噴霧凝膠的安定醫藥組合物，其安定性試驗及加速試驗結果推估其有效期限達兩年以上。其安定之醫藥組合物另含薄荷醇 (Menthol) 1~5% 重量百分比及卵磷脂(SOYBEAN LETHICIN) 5~10%重量百分比，用以促進雙氯芬酸鈉(Diclofenac sodium)滲透皮膚，達到局部外用消炎止痛。。

雙氯芬酸鈉(Diclofenac Sodium)係 1965 年瑞士 Ciba-Geigy 藥廠，利用 Phenylacetic Acid 誘導體所開發的一種非類固醇消炎劑(NSAID)，作用機轉為抑制前列腺素的生合成。

anti-inflammatory agent for pain.

四、指定代表圖：

- (一) 本案指定代表圖為：
- (二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明為含雙氯芬酸鈉(Diclofenac sodium)4% 重量百分比及薄荷醇(Menthol) 1~5% 之重量百分比噴霧凝膠的安定醫藥組合物，其安定性試驗及加速試驗結果推估其有效期限達兩年以上。其安定之醫藥組合物另含薄荷醇 (Menthol) 1~5% 重量百分比及卵磷脂(SOYBEAN LETHICIN) 5~10%重量百分比，用以促進雙氯芬酸鈉(Diclofenac sodium)滲透皮膚，達到局部外用消炎止痛。。

雙氯芬酸鈉(Diclofenac Sodium)係 1965 年瑞士 Ciba-Geigy 藥廠，利用 Phenylacetic Acid 誘導體所開發的一種非類固醇消炎劑(NSAID)，作用機轉為抑制前列腺素的生合成。

臨床上證實對各種疼痛性炎症，有相當卓越的效果。市面上最常見的雙氯芬酸鈉(Diclofenac Sodium) 藥品劑型除錠劑、膠囊、注射劑，尚可製成軟膏、乳膠、凝膠及栓劑。其軟膏、乳膠或凝膠供局部使用時，觸感清涼不油膩，主成分可迅速滲入皮膚並分佈於皮下組織中，有效對抗急、慢性發炎反應，緩解因關節炎或運動傷害所造成之發炎腫脹及疼痛現象。

由於雙氯芬酸鈉(Diclofenac Sodium)首次通過肝臟時，有半數會被代謝掉(首度效應)，口服或以栓劑投予後之血漿濃度曲線下面積(AUC)，約為注射投予相等劑量時的一半。雙氯芬酸鈉(Diclofenac Sodium)口服製劑之禁忌為：消化性潰瘍患者、重症之血液異常患者、重症之肝障害患者、重症之腎障害患者、患有Aspirin氣喘或曾有該病史之患者。

將它製成栓劑由肛門直腸深處給藥，可避免在肝臟被分解，並防止雙氯芬酸鈉(Diclofenac Sodium)在口服時產生胃腸障礙之副作用，更因特選之基劑可在直腸內快速溶解而能加速主成分之吸收，發揮療效。

雙氯芬酸鈉(Diclofenac Sodium) 4% Spray 為方便之外用止痛噴劑 更具有以下優點：

1. 標靶性傳遞(Targeted delivery)治療，沒有全身性(NO system)治療：選擇性的治療，只限於受傷面積為200平方厘米之單關節或肌肉的炎症和疼痛，不會讓整個身體吸收的非類固醇消炎劑(NSAID)。
2. 雙氯芬酸鈉(Diclofenac Sodium) 4% Spray 不會讓整個身體吸收雙氯芬酸鈉(Diclofenac Sodium)，沒有非類固醇消炎劑(NSAID)的系統性起源胃、腎和心血管副作用，是一個更安全的替代口服非類固醇消炎劑(NSAID)的藥物，它可提高效益/風險比，耐受性等同於安慰劑，所以治療時併用胃藥以防護胃病的副作用是沒有必要，所以使用本品除了可以減少副作用外還可減少健保及病人之支出。

【 先前技術 】

本發明係利用卵磷脂(Lecithin)及薄荷醇(Menthol)來促進主成分吸收。卵磷脂被商業化使用為皮膚滲透增強劑，已發表於US patent 4,783,450，其主要Claim藥物為procaterol，作為 Transmucosal 或 transdermal administration，其lecithin在藥劑中含量為2~40%；利用VIT-E及Lecithin作成奈米級乳化劑以促進外用皮膚製劑之安定，發表於US patent 6,780,430，該製劑應於以下之產品：antibiotics、anti-tumor

agent、anti-inflammatory agent、antipyretic、analgesia、anti-edema agent、anti-tussive agent、expectorant、depressant、muscle relaxant、antiepileptic、anti-ulcer agent 等產品；另有 Compressed Lecithin preparations 發表於 US patent 6, 312, 703，其組成含有 20% and 100% Lecithin，該製劑應的組成是一形狀和質地適合作為化妝品的滋潤肌膚。另 lecithin 早已應用於 liposome，發表於 US patent 5, 569, 464 及 5, 962, 015，lecithin 組成 liposome 使製劑可以安定。Lecithin 亦應用於 propofol emulsion solution，使 propofol 能於靜脈注射劑中乳化安定，發表於 US patent 7, 468, 394 6, 743, 436 6, 399, 087 6, 326, 406。而根據文獻報導(許衛銘，王暉，鄭麗燕. 薄荷醇及其二組分系統對雙氯芬酸鈉的促透作用 [J]. 中國醫院藥學雜誌，2002，22(3):160.)，對國內外近 5 年來薄荷醇(Menthol)在促進藥物透過皮膚、鼻腔粘膜、胃腸和口腔粘膜以及其促滲透機理的研究作了綜述，認為薄荷醇是一種很有價值的藥品滲透促進劑，具有良好的應用前景。

【發明內容】

本發明為含雙氯芬酸鈉(Diclofenac sodium)4%重量百分

比及薄荷醇(Menthol) 1-5%重量百分比之消炎止痛的安定醫藥
組合物，其安定性試驗及加速試驗結果推估其有效期限達兩年
以上(結果如下):

7019Diclofenac Sodium外用噴液4% W/W
各溫度安定性數據及有效期限計算

產品批量：35,000公克
批號：7019-01
製造日期：2010.11.09
試驗起始日期：2010.11.11

條件	項目	檢驗放行日期	外觀		Diclofenac Sodium含量(%)	
	規格		金黃色透明溶液		90.0% - 110.0%LA	
	包裝		玻璃瓶	膠瓶	玻璃瓶	膠瓶
40°C RH75%	Initial	2010.12.02	金黃色	金黃色	99.8	100.5
	3M	2011.02.14	金黃色	金黃色	99.2	100.2
	6M	2011.05.17	金黃色	金黃色	99.7	99.4
40°C推算有效期限(天)					18227	1818
30°C RH65%	3M	2011.02.14	金黃色	金黃色	99.3	100.4
	6M	2011.05.17	金黃色	金黃色	99.7	100.3
30°C推算有效期限(天)					18287	9971

結論:

7019Diclofenac Sodium外用噴液4% W/W

推定有效期限為9971天，故暫定有效期限為兩年。

玻璃瓶包裝Diclofenac Sodium溫度安定性數據及有效期限計算

30°C / 65%RH

Days	% of Drug Remaining	% of Drug Remaining(Log Value)
0	99.80	1.9991
90	99.30	1.9969
180	99.70	1.9987

$y = -2.41879E-06x + 1.998476008$
 當含量百分比為 90 %時表示 $y = 1.9542$
 代入公式中得 $x = 18287$ 天

40°C / 75%RH

Days	% of Drug Remaining	% of Drug Remaining(Log Value)
0	99.80	1.9991
90	99.20	1.9965
180	99.70	1.9987

$y = -2.41879E-06x + 1.998330149$
 當含量百分比為 90 %時表示 $y = 1.9542$
 代入公式中得 $x = 18227$ 天

膠瓶包裝Diclofenac Sodium溫度安定性數據及有效期限計算

30°C / 65%RH

Days	% of Drug Remaining	% of Drug Remaining(Log Value)
0	100.50	2.0022
90	100.40	2.0017
180	100.30	2.0013

$y = -4.80627E-06x + 2.002166134$
 當含量百分比為 90 %時表示 $y = 1.9542$
 代入公式中得 $x = 9971$ 天

40°C / 75%RH

Days	% of Drug Remaining	% of Drug Remaining(Log Value)
0	100.50	2.0022
90	100.20	2.0009
180	99.40	1.9974

$y = -2.65538E-05x + 2.002529895$
 當含量百分比為 90 %時表示 $y = 1.9542$
 代入公式中得 $x = 1818$ 天

另其安定之醫藥組合物另含卵磷脂(SOYBEAN LETHICIN) 5~10%重量百分比及薄荷醇(Menthol) 1-5%重量百分比用以藥品滲透促進劑，少量 ASCORBYL PALMITATE 抗氧化劑、MONOBASIC SODIUM PHOSPHATE MONOHYDRATE 為緩衝劑、少量 DIBASIC SODIUM PHOSPHATE HEPTAHYDRATE 為緩衝劑、乙二胺四乙酸二鈉(EDTA -2Na) 0.02~0.06%重量百分比為螯合劑、溶劑為少量 ALCOHOL、丙二醇(PROPYLENE GLYCOL)10~20%重量百分比、異丙醇(ISOPROPYL

ALCOHOL)10~20%重量百分比及水加至 100%重量百分比，並以鹽酸(Hydrochloric acid)10% 重量百分比及氫氧化鈉(Sodium hydroxide) 10% 重量百分比調整其 pH 值為 6.5~8.0。

【實施方式】

本發明將進一步經由下列實施例而更加明確，其欲純粹作為本發明之例證。

實施例 1

成分代碼	成分名稱	單位含量 (mg)
2808400410	DICLOFENAC SODIUM	40.00
9200005440	SOYBEAN LETHICIN	75.00
8404602300	ISOPROPYL ALCOHOL	105.00
8436000161	ALCOHOL 95%	50.00
8816000330	ASCORBYL PALMITATE	0.20
8408000300	MENTHOL	10.00
9600025000	PROPYLENE GLYCOL	150.00
5612002609	DIBASIC SODIUM PHOSPHATE HEPTAHYDRATE	2.62
5612002617	MONOBASIC SODIUM PHOSPHATE MONOHYDRATE	0.93
6400000310	E.D.T.A. 2Na	0.40
9604001100	PURIFIED WATER	565.85
Total		1000.00

實施例 2

成分代碼	成分名稱	單位含量
------	------	------

		(mg)
2808400410	DICLOFENAC SODIUM	40
9200005440	SOYBEAN LETHICIN	50
8404602300	ISOPROPYL ALCOHOL	100
8436000161	ALCOHOL 95%	50
8816000330	ASCORBYL PALMITATE	0.2
8408000300	MENTHOL	10
9600025000	PROPYLENE GLYCOL	100
5612002609	DIBASIC SODIUM PHOSPHATE HEPTAHYDRATE	2.62
5612002617	MONOBASIC SODIUM PHOSPHATE MONOHYDRATE	0.93
6400000310	E.D.T.A. 2Na	0.4
9604001100	PURIFIED WATER	645.85
Total		1000.00

實施例 3

成分代碼	成分名稱	單位含量 (mg)
2808400410	DICLOFENAC SODIUM	40
9200005440	SOYBEAN LETHICIN	100
8404602300	ISOPROPYL ALCOHOL	200
8436000161	ALCOHOL 95%	50
8816000330	ASCORBYL PALMITATE	0.2
8408000300	MENTHOL	50
9600025000	PROPYLENE GLYCOL	200
5612002609	DIBASIC SODIUM PHOSPHATE HEPTAHYDRATE	2.62
5612002617	MONOBASIC SODIUM PHOSPHATE MONOHYDRATE	0.93
6400000310	E.D.T.A. 2Na	0.6
9604001100	PURIFIED WATER	355.65
Total		1000.00

實施例 4

成分代碼	成分名稱	單位含量 (mg)
2808400410	DICLOFENAC SODIUM	40
9200005440	SOYBEAN LETHICIN	50
8404602300	ISOPROPYL ALCOHOL	150
8436000161	ALCOHOL 95%	50
8816000330	ASCORBYL PALMITATE	0.2
8408000300	MENTHOL	10
9600025000	PROPYLENE GLYCOL	150
5612002609	DIBASIC SODIUM PHOSPHATE HEPTAHYDRATE	2.62
5612002617	MONOBASIC SODIUM PHOSPHATE MONOHYDRATE	0.93
6400000310	E.D.T.A. 2Na	0.5
9604001100	PURIFIED WATER	545.75
Total		1000.00

實施例 5

成分代碼	成分名稱	單位含量 (mg)
2808400410	DICLOFENAC SODIUM	40
9200005440	SOYBEAN LETHICIN	100
8404602300	ISOPROPYL ALCOHOL	150
8436000161	ALCOHOL 95%	50
8816000330	ASCORBYL PALMITATE	0.2
8408000300	MENTHOL	50
9600025000	PROPYLENE GLYCOL	150
5612002609	DIBASIC SODIUM PHOSPHATE HEPTAHYDRATE	2.62
5612002617	MONOBASIC SODIUM PHOSPHATE MONOHYDRATE	0.93
6400000310	E.D.T.A. 2Na	0.5
9604001100	PURIFIED WATER	455.75
Total		1000.00

七、專利範圍

成分代碼	成分名稱	單位含量 (mg)
2808400410	DICLOFENAC SODIUM	40
9200005440	SOYBEAN LETHICIN	50
8404602300	ISOPROPYL ALCOHOL	150
8436000161	ALCOHOL 95%	50
8816000330	ASCORBYL PALMITATE	0.2
8408000300	MENTHOL	10
9600025000	PROPYLENE GLYCOL	150
5612002609	DIBASIC SODIUM PHOSPHATE HEPTAHYDRATE	2.62
5612002617	MONOBASIC SODIUM PHOSPHATE MONOHYDRATE	0.93
6400000310	E.D.T.A. 2Na	0.5
9604001100	PURIFIED WATER	545.75
Total		1000.00

實施例 5

成分代碼	成分名稱	單位含量 (mg)
2808400410	DICLOFENAC SODIUM	40
9200005440	SOYBEAN LETHICIN	100
8404602300	ISOPROPYL ALCOHOL	150
8436000161	ALCOHOL 95%	50
8816000330	ASCORBYL PALMITATE	0.2
8408000300	MENTHOL	50
9600025000	PROPYLENE GLYCOL	150
5612002609	DIBASIC SODIUM PHOSPHATE HEPTAHYDRATE	2.62
5612002617	MONOBASIC SODIUM PHOSPHATE MONOHYDRATE	0.93
6400000310	E.D.T.A. 2Na	0.5
9604001100	PURIFIED WATER	455.75
Total		1000.00

七、專利範圍

- 一、一種促進經皮吸收、具有消炎止痛噴霧凝膠的安定醫藥組合物，其包括雙氯芬酸鈉(Diclofenac sodium)4%重量百分比；薄荷醇(Menthol)1~5%重量百分比；溶劑丙二醇(PROPYLENE GLYCOL)10~20%重量百分比、異丙醇(ISOPROPYL ALCOHOL)10~20%重量百分比及水加至 100%重量百分比。
- 二、如申請專利範圍第 1 項，其促進經皮吸收物質為薄荷醇(Menthol) 1~5% 重量百分比及卵磷脂(SOYBEAN LETHICIN) 5~10%重量百分比。
- 三、如申請專利範圍第 1 項，其 pH 值為 6.5~8.0。
- 四、如申請專利範圍第 1 項，進一步包括乙二胺四乙酸二鈉(EDTA -2Na) 0.02~0.06%重量百分比當螯合劑。

八、圖式：

- 一、一種促進經皮吸收、具有消炎止痛噴霧凝膠的安定醫藥組合物，其包括雙氯芬酸鈉(Diclofenac sodium)4%重量百分比；薄荷醇(Menthol)1~5%重量百分比；溶劑丙二醇(PROPYLENE GLYCOL)10~20%重量百分比、異丙醇(ISOPROPYL ALCOHOL)10~20%重量百分比及水加至 100%重量百分比。
- 二、如申請專利範圍第 1 項，其促進經皮吸收物質為薄荷醇(Menthol) 1~5% 重量百分比及卵磷脂(SOYBEAN LETHICIN) 5~10%重量百分比。
- 三、如申請專利範圍第 1 項，其 pH 值為 6.5~8.0。
- 四、如申請專利範圍第 1 項，進一步包括乙二胺四乙酸二鈉(EDTA -2Na) 0.02~0.06%重量百分比當螯合劑。

八、圖式：