

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99815143.2

A61K 47/32

A61K 9/06

A61K 9/08

A61K 9/12

A61K 9/70

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1195550C

[22] 申请日 1999.12.27 [21] 申请号 99815143.2

[30] 优先权

[32] 1998.12.28 [33] JP [31] 372968/1998

[86] 国际申请 PCT/JP1999/007360 1999.12.27

[87] 国际公布 WO2000/038731 日 2000.7.6

[85] 进入国家阶段日期 2001.6.27

[71] 专利权人 大正制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 铃木康之 吉野佳子

审查员 何 瑜

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 曹 雯 谭明胜

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 外用剂

[57] 摘要

本发明是一种配合有碱性药物、聚乙烯吡咯烷酮以及羧乙烯聚合物、且 pH 为 4~9 的范围的外用剂。通过本发明,有可能提供一种即使在皮肤的损伤部位也能够达到药物的长效化的新型的外用剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种外用剂，其含有碱性药物、聚乙烯吡咯烷酮、羧乙烯聚合物以及一定量的胺类中和剂，其量等于或高于中和羧乙烯聚合物所需的量并且 pH 为 4~9 的范围，其中羧乙烯聚合物的配合量，与碱性药物 1 质量份相比为 0.1-6 质量份，并且聚乙烯吡咯烷酮的配合量，与碱性药物 1 质量份相比为 0.5-10 质量份。
2. 权利要求第 1 项记载的外用剂，其剂型是溶液剂。
3. 权利要求第 1 项记载的外用剂，其特征是还配合有聚乙二醇。
4. 权利要求第 3 项记载的外用剂，聚乙二醇的配合量为制剂总量的 10~50 质量%。
5. 权利要求第 1 项记载的外用剂，进一步配合有醇。
6. 权利要求第 5 项记载的外用剂，其中醇是从乙醇、异丙醇、异硬脂醇、丙二醇、1, 3-丁二醇以及一缩二丙二醇选择的至少 1 种醇。
7. 权利要求第 5 项记载的外用剂，其中醇的配合量为制剂总量的 10~70 质量%。
8. 权利要求第 1 项记载的外用剂，其中胺类中和剂选自三乙醇胺、二乙醇胺、三乙基胺、二乙基胺、异丙醇胺、二异丙醇胺、三异丙醇胺、二(2-乙基己基)胺、四羟基丙基乙二胺和单乙醇胺。

外用剂

技术领域

- 5 本发明是关于一种使药物的作用时间延长、并且配合了碱性药物的外用剂。

背景技术

皮肤外用剂是一种可以使药物直接在作用部位发挥作用的优异的剂型，被广泛使用。

- 10 作为外用剂的一般性的特点可以举出从皮肤的吸收性低等。为此，以前进行使用透皮吸收促进剂等来促进从皮肤的药物吸收性的研究。可是，对于这些使用了透皮吸收促进剂的外用剂来说，不能得到持续性的药效是其问题之一。

- 15 作为使药物滞留在患部，使作用时间延长的方法，在特开平 10-265409 号中公开有配合脂肪酸多元醇的脂肪酸酯以及某些种类的多元醇的技术。

- 另一方面，对于注射剂来说，作为使注射给药后的药物持续释放的方法，在 W095/35093 号专利中，公开有配合多元酸以及水溶性非离子性聚合物，通过在生理性环境中使其凝胶化而达到使药物持续释放的技术。

20 可是，在外用剂的长效化技术中，至今已知的这些技术，对于由于伤、炎症等损伤后的皮肤、或者粘膜部位，不能实现充分的长效化是其问题之一。

- 25 本发明的目的是提供一种即使是损伤皮肤或者粘膜部位也可以实现药物的长效化的新的技术。

发明的概述

- 30 本发明者们为了解决课题进行各种研究的结果，发现在药物为碱性药物时，在制剂中同时配合聚乙烯吡咯烷酮以及羧乙基聚合物，通过调节至特定的 pH，即使涂布在损伤皮肤或粘膜部位也可以达到长效化的优秀的外用剂，从而完成了本发明。

即本发明是一种外用剂，其是将碱性药物、聚乙烯吡咯烷酮以及羧乙基聚合物进行配合，且 pH 为 4~9 的范围。

在本发明中，所谓碱性药物是指在结构中具有碱性部位的化合物，优选具有氨基的化合物，具体地可以举出抗炎药（丁苯羟酸、吲哚美辛、二氯芬酸、安替匹林、甲灭酸、吡罗昔康、羟基保泰松、保泰松、甲噻啉唑等）、毛发生长药（长压定等）、血管收缩药（萘甲唑啉、苯肾上腺素等）、抗真菌药（氟康唑、咪康唑、益康唑、克霉唑、异康唑、吡咯尼群、特比奈芬、奥莫康唑、拉诺康唑、利拉萘酯、伊曲康唑、氟康唑、托奈酯、硫康唑、联苯苄唑等）、局部麻醉药（利多卡因、辛可卡因、奥布卡因等）等，也可以使用它们的盐。

碱性药物的配合量根据药物的不同而不同，但通常占制剂总量的0.1~5质量%。

在本发明中使用的所谓羧乙烯聚合物，作为基质成分等可以使用通常在医药品上能够使用的物质。在此，即使使用透明质酸等的基质来替代羧乙烯聚合物，也不能得到充分的长效性，所以在外用剂方面为了实现长效性羧乙烯聚合物是必须的成分。羧乙烯聚合物的配合量与碱性药物1质量份相比优选0.1~6质量份。

在本发明这使用的所谓聚乙烯吡咯烷酮，作为基质成分等可以使用通常在医药品上能够使用的物质，配合量与碱性药物1质量份相比优选0.5~10质量份。

本发明的外用剂，进一步配合聚乙二醇时，因为更加提高向患部的药物长效性，所以优选。配合聚乙二醇时的配合量，优选占制剂总量的10~50质量%。

本发明的外用剂有必要调节pH至4~9的范围，更优选在pH4~8的范围。其原因是因为pH不到4时在维持商品性方面不佳，超过9时有时产生皮肤刺激。

对于pH的调节可以通过在皮肤外用剂上能够配合的中和剂来进行，但特别优选胺类的中和剂。作为在中和剂中优选的物质，可以举出三乙醇胺、二乙醇胺、三乙基胺、二乙基胺、异丙醇胺、二异丙醇胺、三异丙醇胺、二(2-乙基己基)胺、四羟基丙基乙二胺、单乙醇胺等。

在本发明中，进一步配合醇类时，从与皮肤的附着性方面来说优选配合。不配合醇类时，向液性的皮肤涂布时，附着性不好，有时不能充分地实现药效。作为进行配合的醇类，可以使用在外用剂上能够

应用的通常的醇类，但作为优选的物质可以举出乙醇、异丙醇、丙二醇、1, 3-丁二醇等，也可以将它们混合使用。醇类的配合量优选占制剂总量的 10~70 质量%。

5 在本发明中所谓外用剂，是指皮肤外用剂（溶液剂、膏剂、软膏剂、凝胶剂、贴剂、烟雾剂等），以及也包括经粘膜剂（点鼻剂、口腔用剂、栓剂等）的范畴，可以形成通常的剂型，但在以前缓释化较为困难的外用溶液剂方面，本发明特别地有效。

本发明的外用剂，在不损害本发明的效果的质以及量的范围内，可以配合在外用剂上能够配合的成分，可以用通常的方法制造。

10 实施发明的最佳形式

以下，通过实施例以及试验例进一步详细地说明本发明。

实施例

显示在表 1 的配方（W/V%，但是精制水为 ml），以常规方法得到溶液剂。

15

表 1

	实施例 1	实施例 2	比较例 1	比较例 2	比较例 3	比较例 4
盐酸辛可卡因	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
聚乙烯聚合物	0.2	1.0	-	-	-	-
聚乙烯吡咯烷酮 K90	1.0	1.0	-	1.0	-	-
聚丙烯酸	-	-	-	-	1.0	-
透明质酸	-	-	-	-	-	1.0
二异丙醇胺	0.25	1.25	-	-	1.25	-
乙醇	45	45	45	45	45	45
精制水	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100
pH (稀释 20 倍)	7.33	7.70	6.35	6.33	6.50	6.25

试验例 1 皮肤透过性试验

20 将小形猪（YMP）的冷冻皮肤在室温自然解冻。除去附着在皮下的脂肪，切断成 2.5cm 平方。用透明粘胶带粘贴剥离 20 次，使出现损伤。用有效面积 0.95cm² 的扩散池，接收液使用 pH7.4 的磷酸缓冲液 3ml，保持在 37℃ 进行搅拌。于适当的时间间隔反复进行采取接收液 1ml、并补充新鲜溶液的操作。通过 HPLC 法测定出取出的接收液的

药物浓度。

结果见表 2。

表 2

	实施例 1	实施例 2	比较例 1	比较例 2	比较例 3	比较例 4
①12-24h	22.743	32.577	60.900	77.431	84.784	66.175
②32-48h	26.263	27.418	32.595	26.619	30.891	25.010
②/①×100(%)	115.5	84.2	53.5	34.4	36.4	37.8

5 实施例 3

用盐酸利多卡因 2 质量%、醋酸地塞米松 0.02 质量%、聚氧乙烯山梨糖醇酐单硬脂酸酯 1 质量%、液体石蜡 5 质量%、硬脂醇 1 质量%、一缩二丙二醇 10 质量%、聚乙烯吡咯烷酮 K30 1 质量%、羧乙烯聚合物 0.5 质量%、二异丙醇胺 1 质量%以及精制水加至总量到 100g 的配方，经常法得到凝胶水浆剂。

实施例 4

用盐酸利多卡因 1 质量%、羧乙烯聚合物 0.1 质量%、聚乙烯吡咯烷酮 1.0 质量%、三乙醇胺 0.125 质量%、聚乙二醇 400 10 质量%、乙醇 50 质量%以及精制水加至总量到 100ml 的配方，得到溶液剂 (pH=6.67)。

实施例 5

用硝酸咪唑 1.0 质量%、聚氧乙烯山梨糖醇酐单硬脂酸酯 2.0 质量%、中链脂肪酸三甘油酯(パナセ-ト) 5.0 质量%、硬脂醇 1.0 质量%、鲸蜡醇 1.0 质量%、聚乙烯吡咯烷酮 K90 1.0 质量%、羧乙烯聚合物 0.3 质量%、二乙醇胺 0.35 质量%、单硬脂酸山梨糖醇酐酯 1.0%以及精制水加至总量到 100g 的配方，得到凝胶水浆剂。

工业上的应用前景

通过本发明，可以提供一种使碱性药物长效化的新型的技术，在即使对于损伤皮肤也可以实现长效化的一日一次给药型外用剂等方