

申請日期	83 年 4 月 19 日
案 號	83103462
類 別	A61K 9/107



A4
C4

84.9.05 修正
年 月 日 補充

438603

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	含肽藥品的微乳膠組成物
	英 文	Microemulsion preparation containing peptide pharmaceuticals
二、發明 創作人	姓 名	(1) 高橋正雄 (2) 松下浩司
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本
	住、居所	(1) 日本國東京都豐島區高田三丁目四一番八號 株式会社アドバンストスキンリサーチ研究所 東京ブランチ内 (2) 日本國東京都豐島區高田三丁目四一番八號 株式会社アドバンストスキンリサーチ研究所 東京ブランチ内
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 先進皮膚調查研究所股份有限公司 株式会社アドバンストスキンリサーチ研究所
	國 籍	(1) 日本
	住、居所 (事務所)	(1) 日本國神奈川県横浜市金沢區福浦二一一二一 一 資生堂第二リサーチセンター内
	代 表 人 姓 名	(1) 永山治

裝

訂

線

(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 1993 年 4 月 19 日 91438/1993 ☒ 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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係有關改善難被經皮／經粘膜吸收的生理物質，例如高分子量的肽等的經皮／經粘膜吸收的微乳膠製劑。

至目前為止，爲了改善生理物質的經皮／經粘膜吸收性，試著調製微乳膠。

使用辛醇，丁醇等醇的微乳膠被提案。但是這些醇類含有臭氣，尤其不適合口服用。至於使用多量的離子系界面活性劑，調製微乳膠時，微乳膠對於粘膜，皮膚有刺激性。

又，爲了改善經粘膜吸收性低的肽之胰島素，降鈣素等的經粘膜吸收性，試著併用如肝汁酸鹽的吸收促進劑，但得知會損傷，破壞粘膜上皮細胞。

本發明不使用含有臭氣的高級醇，如丁醇，辛醇等，同時也不使用會損傷上皮細胞之以往的肝汁酸鹽的吸收促進劑，以調製對於粘膜及皮膚刺激性低的微乳膠爲目的。而且，調製此種的微乳膠，以改善經皮／經粘膜難吸收性的生理活性物質的吸收性爲目的。

本發明係成功地提供組合2種以上特定的界面活性劑以解決以往問題的微乳膠製劑。

本發明所使用的界面活性劑係如下述之(a)，(b)，(c)，各群的界面活性劑，其中(c)群爲必須的成份，再組合一群(a)或(b)的界面活性劑。各群的界面活性劑係如下所示。

五、發明說明(2)

(a) 離子系界面活性劑

二-2-乙基己基磺基琥珀酸鈉

烷基硫酸鈉(烷基部為 C_8-C_{20} ，理想為 $C_{10}-C_{14}$)

(b) HLB為10-20的非離子系界面活性劑：

聚氧化乙烯硬化或非硬化蓖麻油(氧乙烯平均加成莫耳數為30-80，理想為40-60者)；

聚乙二醇高級脂肪酸酯(飽和或不飽和之 $C_{16}-C_{20}$ 的脂肪酸，理想為 C_{18} 的脂肪酸，乙二醇的平均加成莫耳數為10-40者)；

聚氧化乙烯烷基醚(C_8-C_{14} 的烷基，理想為 C_{12} ，氧乙烯平均加成莫耳數為4-25)

(c) HLB為3-7的非離子系界面活性劑：

一或聚甘油脂肪酸酯(飽和或不飽和之 $C_{16}-C_{20}$ 的脂肪酸，理想為 C_{18} 脂肪酸，每1莫耳的甘油的脂肪酸加成莫耳數為1-2，同時，甘油的加成莫耳數為0-4者)；

山梨糖醇酐脂肪酸酯(飽和或不飽和之 $C_{16}-C_{20}$ 的脂肪酸，理想為 $C_{16}-C_{18}$ ，該加成莫耳數為1-3)；

聚氧化乙烯硬化或非硬化蓖麻油(氧乙烯平均加成莫耳數為3-20，理想為8-12，更理想為10者)。

能當做本發明的分散媒使用者係對於皮膚，粘膜無刺激的油脂，常溫下為液體或以體溫即可溶解成液體者。具

五、發明說明(3)

體的可使用，如大豆油，胡麻油，橄欖油植物性或動物性食用油（脂肪酸甘油酯類）；飽和或不飽和脂肪酸；中鏈脂肪酸（ $C_6 - C_{18}$ ）之一，二或三甘油酯類。

本發明之微乳膠能夠使用以往熟知的方法製造。

添加適當組合的界面活性劑於分散媒的油成分中，充分攪拌混合後，調製均一的油性混合物。在常溫下，油成分為固體時，經加熱溶解後，添加，混合界面活性劑。另外將有效成分的生理活性物質，例如降鈣素，紅血球生成素等的肽，溶解於水中。

攪拌狀態下，添加以此法所調製的水混合物於事先調製完成的油性混合物中。再進行攪拌，得到微乳膠的透明液。其次，配合需要追加添加油成分，調節有效成分的含有量。

得到的微乳膠，其分散液滴的粒徑為 $0.4 \sim 100 \text{ nm}$ ，理想為 $1 \sim 100 \text{ nm}$ ，非常安定。

其中，蛋白，甘油，乙二醇其他的安定劑可置於水相。

適用本發明的經皮／經粘膜吸收性低的生理活性物質係加血壓素，降鈣素，紅血球生成素，菌落刺激因子，間白素，類，干擾素類，胰島素及副甲狀腺激素等的肽藥物及分子量 1000 以下的難吸收性低分子藥物。能夠應用於本發明的低分子藥物如下述。

(1) 抗生物質：Aclarubicin，鹽酸土黴素，Cefotiam hydrochloride，羧苄青黴素鈉，cefmetazole

五、發明說明(4)

sodium等。

(2) 不規則的脈搏劑：鹽酸普魯卡因，
Disopyramid phosphate等。

(3) 強心劑：Etilefrine hydrochloride，鹽酸多
乙胺等。

(4) 血管擴張劑：trapidil等。

(5) 局部麻醉劑：丁氧普魯卡因，鹽酸奴白卡因，
鹽酸普魯卡因等。

(6) 抗腫瘤劑：鹽酸腐草霉素，阿糖胞苷，鹽酸甲
基芞肼，順氯胺鉑，鹽酸長春花鹼，新製癌菌素，
Doxorubicin Hydrochloride等。

(7) 自律神經用劑：Distigmine Bromide，氯化胺
甲鹽甲膽鹼，溴化丙胺太林等。

(8) 退燒止痛消炎劑：安替比林，tiaramide，二
氯苯胺苯乙酸鈉等。

(9) 精神神經用劑：鹽酸丙咪嗪，clomipramine
hydrochloride，鹽酸thiodaline，Flurazepan
hydrochloride，鹽酸氯丙嗪，鹽酸甲氧異丁嗪等。

(10) 麻醉性止痛，止咳劑：鹽酸14-羥基二氫
待因醇等。

(11) 止痙劑：cyclopentolate hydrochloride等
。

(12) 抗帕金森病藥：鹽酸金鋼胺，鹽酸異丙嗪，
Metixene hydrochloride等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明(5)

(13) 其他循環器官用劑：鹽酸硫氮革酮，鹽酸三甲氧卡嗪等。

(14) 降血壓劑：二氫麥角鹼，clonidine hydrochloride等。

(15) 酵素製劑：尿激酶，尿蛋白酶等。

(16) 其他：鹽酸苯基甲基咪唑啉，鹽酸氯酯醒，鹽酸甲基麻黃素，溴化氫酸後馬托品等。

以對於本發明的微乳膠的各成分的水容量為基準的配合比率，如下。

水與界面活性劑的比率為 $1 : 2 \sim 1 : 200$ ，理想為 $1 : 3 \sim 1 : 20$ 。

水與油成分的比率為 $1 : 3 \sim 1 : 5000$ ，理想為 $1 : 6 \sim 1 : 500$ 。

得到含有藥物的微乳膠係依常用的方法如以下說明，經皮吸收製劑，經粘膜吸收製劑，或經口製劑成製劑化。

經皮吸收製劑：將棉絨布貼附於粘著膠帶上，浸漬微乳膠藥液後，貼附於皮膚上。又也可以儲備型貼附劑取代棉絨布。

經粘膜吸收劑：

a) 經鼻投給劑：將微乳膠藥液充填至經鼻投給用的噴霧容器內，噴塗鼻粘膜。

b) 直腸栓劑：加熱熔融如非油溶性的聚乙二醇之適當的熱熔融性材料，以栓劑用成型模具，使中空栓劑外殼成形，將微乳膠藥劑注入此中空部。以此插入直腸使用。

五、發明說明(6)

又，以直腸內溶解的油脂性基劑做為油成分，基劑在溶解時添加水成分後攪拌，形成微乳膠，再冷卻固化形成栓劑。此栓劑乃是直接插入直腸內使用。

經口製劑：將微乳膠藥液充填至明膠硬質膠囊內，為了防止膠囊的本身與蓋子的嵌合部藥液漏出，而塗佈明膠，乾燥後，塗佈羥丙基甲基纖維肽酸酯（HPMC）等的膠溶性物質，當做膠溶製劑，乾燥後，經口服用。

可使用明膠軟質膠囊取代硬質膠囊。

以下依實施例及實驗例，更詳細地說明本發明。

實施例 1

二 - 2 - 乙基己基磺基琥珀酸鈉	7 g
(界面活性劑 1)	
二甘油 - 油酸酯 (HLB = 5.5)	5 g
(界面活性劑 2)	
等滲化磷酸緩衝液 (水成分)	2 g
降鈣素 (藥物)	5 mg
三脂肪酸 (C ₈ - C ₁₀)	
甘油酯 (油成分) 使全量為	100 g

取約 90% 的油成分，加入界面活性劑 1 (a 群) 及界面活性劑 2 (c 群)，充分地攪拌。另外，將降鈣素溶解於水成分中。攪拌油成分及界面活性劑的混合液的同時，添加降鈣素水溶液，再繼續攪拌成透明液體後，繼續攪拌添加剩餘的油成分，成為 100 g。

五、發明說明(7)

以雷射光散亂型粒度分佈測定裝置(大塚電子製, D L S 7 0 0 型 A r 雷射輸出 1 5 m W)測定此溶液時, 測得平均粒度 1 4 n m 的粒度分佈的 W / O 型微乳膠。

實施例 2

聚氧化乙烯硬化蓖麻油 (E O = 4 0 ,

H L B = 1 2 . 5)

(界面活性劑 1) 8 g

二甘油 - 油酸酯 (H L B = 5 . 5)

(界面活性劑 2) 8 g

含牛血清蛋白等滲化磷酸緩衝液

(水成分) 1 g

紅血球生成素 1 . 2 5 m g

三脂肪酸 (C ₈ - C ₁₀) 甘油酯

(油成分) 使全量為 1 0 0 g

取約 9 0 % 的油成分, 加入界面活性劑 1 (b 群) 及界面活性劑 2 (c 群) 後, 充分地攪拌。界面活性劑 1 在常溫下為半固形狀態, 故加溫的同時進行攪拌。另外, 將紅血球生成素溶解於水成分。使油成分與界面活性劑的混合液, 回到常溫, 攪拌的同時添加紅血球生成素水溶液, 再繼續攪拌, 成透明液體時, 繼續攪拌添加剩餘的油成分, 使全量為 1 0 0 g。

以雷射光散亂型粒度分佈測定裝置 (N I C O M P 公

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (8)

司製，370型Ar雷射輸出70mW)測定此溶液時，測得平均粒度徑30nm的粒度分佈的W/O型微乳膠。

實施例 3

聚氧化乙烯 (20 mol) 硬化蓖麻油

(HLB = 10.5) 4 g

(界面活性劑 1)

聚氧化乙烯 (10 mol) 硬化蓖麻油

(HLB = 6.5) 10 g

(界面活性劑 2)

等滲化磷酸緩衝液 (水成分) 1 g

α -干擾素 (藥物) 500 μ g

大豆油 (油成分) 使全量為 100 g。

取約90%的油成分，加入界面活性劑1(b群)及界面活性劑2(c群)後，充分地攪拌。另外，將干擾素溶解於水成分。攪拌油成分及界面活性劑的混合液的同時，添加干擾素水溶液，再繼續攪拌成透明液體後，繼續攪拌添加剩餘的油成分，成為100g。

以雷射光散亂型粒度分佈測定裝置(NICOMP公司，370型Ar雷射輸出70mW)測定此溶液時，測得平均粒度30nm的粒度分佈的W/O型微乳膠。

實施例 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

像

五、發明說明(9)

降鈣素(藥物)	2.0 mg
等滲化磷酸緩衝液(水成分)	1 ml
—油酸 P O E (20) 山梨糖醇酐 (HLB = 15.0)	2.0 g
(界面活性劑 1)	
二甘油—油酸酯 (HLB = 5.5)	10.0 g
(界面活性劑 2)	
中鏈脂肪酸甘油三酸酯(油成分)合計	100 ml

將降鈣素溶解於水成分。將界面活性劑 1 (b 群) 及界面活性劑 2 (c 群) 加入 80 % 量的油成分中攪拌，溶解。添加降鈣素溶解液於已溶解活性劑的油成分後，攪拌之。繼續攪拌直到成為透明的微乳膠液，加入油成分，成為全部容量。

以雷射光散亂型粒度分佈測定裝置(大塚電子製，DLS 7000 型 Ar 雷射輸出 75 mW)測定此溶液時，測得平均粒徑為 2.4 nm，非常微細的微乳膠。

添加水於此溶液中，進行超高速離心，定量水相中的降鈣素後，可回收約添加量的 92 % 的降鈣素(添加 1 g，回收量為 0.92 g)。

實施例 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

後

五、發明說明 (10)

G - C S F (藥物)	5 0 0 μ g
等 滲 磷 酸 緩 衝 液 (水 成 分)	1 m l
二 - 2 - 乙 基 己 基 磺 基 琥 珀 酸 鈉 (界 面 活 性 劑 1)	7 . 0 g
二 甘 油 - 油 酸 酯 (H L B = 5 . 5) (界 面 活 性 劑 2)	5 . 0 g
中 鏈 脂 肪 酸 甘 油 三 酸 酯 (油 成 分)	1 0 0 m l

將 G - C S F 溶解於水成分。將界面活性劑 1 (b 群) 及界面活性劑 2 (c 群) 加入 8 0 % 量的油成分中攪拌，溶解。添加 G - C S F 溶解液於已溶解活性劑的油成分後，攪拌之。繼續攪拌直到成為透明的微乳膠液，加入油成分，成為全部容量。

以雷射光散亂型粒度分佈測定裝置 (大塚電子製，D L S 7 0 0 0 型 A r 雷射輸出 7 5 m W) 測定此溶液時，測得平均粒徑為 6 . 5 n m，非常微細的微乳膠。

添加水於此溶液中，進行超高速離心，定量水相中的 G - C S F 後，可回收約添加量的 8 9 % 的 G - C S F。

實施例 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

號

五、發明說明 (11)

G - C S F (藥物) 5 0 0 μ g

等滲磷酸緩衝液 (水成分) 1 m l

聚氧化乙烯 (9) 月桂基醚

(H L B = 1 4 . 5)

(界面活性劑 1) 1 0 . 0 g

倍半油酸山梨糖醇酐

(H L B = 3 . 7)

(界面活性劑 2) 2 . 0 g

中鏈脂肪酸三酸甘油酯 (油成份) 計 1 0 0 m l

將 G - C S F 溶解於水成分。將界面活性劑 1 (b 群) 及界面活性劑 2 (c 群) 加入 8 0 % 量的油成分中攪拌，溶解。添加 G - C S F 溶解液於已溶解活性劑的油成分後，攪拌之。繼續攪拌直到成為透明的微乳膠液，加入油成分，成為全部容量。

以雷射光散亂型粒度分佈測定裝置 (大塚電子製，D L S 7 0 0 0 型 A r 雷射輸出 7 5 m W) 測定此溶液時，測得平均粒徑為 4 4 n m，非常微細的微乳膠。

添加水於此溶液中，進行超高速離心，定量水相中的 G - C S F 後，可回收約添加量的 8 6 % 的 G - C S F。

實施例 7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明 (12)

羧苄青霉素鈉 (藥物)	4 0 0 m g
蒸餾水 (水成分)	1 . 0 m l
— 油酸聚氧化乙烯 (2 0) 山梨糖醇酐 (H L B = 1 5 . 0) (界面活性劑 1)	2 . 0 g
倍半油酸山梨糖醇酐 (H L B = 3 . 7) (界面活性劑 2)	1 0 . 0 g
中鏈脂肪酸甘油三酸酯 (油成分) 合計	1 0 0 m l

將羧苄青霉素鈉溶解於水成分。將界面活性劑 1 (b 群) 及界面活性劑 2 (c 群) 加入 8 0 % 量的油成分中攪拌，溶解。添加羧苄青霉素鈉溶解液於已溶解活性劑的油成分後，攪拌之。繼續攪拌直到成為透明的微乳膠液，加入油成分，成為全部容量。

以雷射光散亂型粒度分佈測定裝置 (大塚電子製，D L S 7 0 0 0 型 A r 雷射輸出 7 5 m W) 測定此溶液時，測得平均粒徑為 9 . 2 n m ，非常微細的微乳膠。

實施例 8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明 (13)

安替比林 (藥物)	2 0 0 m g
蒸餾水 (水成分)	1 m l
二 - 2 - 乙基己基磺基琥珀酸鈉 (界面活性劑 2)	7 . 0 g
二甘油 - 油酸酯 (H L B = 5 . 5) (界面活性劑 2)	5 . 0 g
中鏈脂肪酸甘油三酸酯 (油成分)	計 1 0 0 m l

將安替比林溶解於水成分。將界面活性劑 1 (b 群) 及界面活性劑 2 (c 群) 加入 8 0 % 量的油成分中攪拌，溶解。添加安替比林溶解液於已溶解活性劑的油成分後，攪拌之。繼續攪拌直到成為透明的微乳膠液，加入油成分，成為全部容量。

實施例 9

溴化丙胺太林 (藥物)	1 0 0 m g
蒸餾水 (水成分)	1 m l
二 - 2 - 乙基己基磺基琥珀酸鈉 (界面活性劑 1)	7 . 0 g
二甘油 - 油酸酯 (H L B = 5 . 5) (界面活性劑 2)	5 . 0 g
中鏈脂肪酸甘油三酸酯 (油成分)	計 1 0 0 m l

將溴化丙胺太林溶解於水成分。將界面活性劑 1 (b

五、發明說明 (14)

群) 及界面活性劑 2 (c 群) 加入 8 0 % 量的油成分中攪拌，溶解。添加溴化丙胺太林溶解液於已溶解活性劑的油成分後，攪拌之。繼續攪拌直到成為透明的微乳膠液，加入油成分，成為全部容量。

實施例 1 0

鹽酸普魯卡醯胺 (藥物)	4 0 0 m g
蒸餾水 (水成分)	1 . 0 m l
聚氧化乙烯 (9) 月桂基醚 (H L B = 1 4 . 5) (界面活性劑 1)	1 0 . 0 g
倍半油酸山梨糖醇酐 (H L B = 3 . 7) (界面活性劑 2)	2 . 0 g
中鏈脂肪酸甘油三酸酯 (油成分)	合計 1 0 0 m l

將鹽酸普魯卡醯胺溶解於水成分。將界面活性劑 1 (b 群) 及界面活性劑 2 (c 群) 加入 8 0 % 量的油成分中攪拌，溶解。添加鹽酸普魯卡醯胺溶解液於已溶解活性劑的油成分後，攪拌之。繼續攪拌直到成為透明的微乳膠液，加入油成分，成為全部容量。

實施例 1 1

五、發明說明 (15)

磷酸核黃素鈉 (藥物)	1 0 m g
蒸餾水 (水成分)	1 m l
二 - 2 - 乙基己基磺基琥珀酸鈉 (界面活性劑 1)	7 . 0 g
二甘油 - 油酸酯 (H L B = 5 . 5) (界面活性劑 2)	5 . 0 g
中鏈脂肪酸三酸甘油酯 (油成分)	合計 1 0 0 m l

將磷酸核黃素鈉溶解於水成分。將界面活性劑 1 (b 群) 及界面活性劑 2 (c 群) 加入 8 0 % 量的油成分中攪拌，溶解。添加磷酸核黃素鈉溶解液於已溶解活性劑的油成分後，攪拌之。繼續攪拌直到成為透明的微乳膠液，加入油成分，成為全部容量。

實施例 1 2

苋菜紅 (代表型化合物)	1 m g
蒸餾水 (水成份)	1 m l
十二烷硫酸鈉 (界面活性劑 1)	4 . 0 g
二甘油 - 油酸酯 (H L B = 5 . 5) (界面活性劑 2)	6 . 0 g
中鏈脂肪酸三酸甘油酯 (油成分)	合計 1 0 0 m l

以紅色色素苋菜紅 (*) 代表型化合物溶解於水，取代藥物。取 8 0 % 的油成分，將活性劑 1 及 2 加入其中攪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明(16)

拌 6 0 分鐘，得到活性劑的分散液。添加已溶解苋菜紅的水成分，加入油成分中分散活性劑的溶液內，攪拌 8 0 分鐘。靜置後，採取上層透明液後，以 7 0 0 0 r p m

4 0 分鐘進行離心分離，得到透明清澈的液體。以雷射光散亂粒度分佈測定裝置（前述的大塚電子製 D L S -

7 0 0 0 型）測定此液中的粒度分佈，結果測得平均粒子徑為 5 2 n m 。再添加水至此液中成為 1 倍的量後，以

5 5 , 0 0 0 r p m 1 . 5 小時，進行超高速離心分離，得到淺紅色的水相。

* ; Amaranth

3 - 羥基 - 4 - [(4 - 磺酸基 - 1 - 苯基) 偶氧] - 2 , 7 - 苯二磺酸三鈉鹽

實驗例：微乳膠藥液的吸收性

(實驗方法)

① 經皮吸收實驗：將 0 . 4 ~ 0 . 7 m l 的上述實施例所製造的藥液均一的塗佈於以 4 × 5 c m 的聚乙烯薄片裱褙的 3 × 4 c m 的絨布上。將鼠背部剃毛後，貼上浸泡藥液的絨布，再以伸縮性繃帶包紮。經時的採取老鼠的血液，定量分析血中藥物的濃度。

② 消化管吸收實驗：切開老鼠的腹部，將矽橡膠軟管自胃壁通至十二指腸，縫合軟管貫通部位的胃壁及腹膜皮膚。藉由手術回復後，經由矽橡膠軟管，投給以上述實施例所製造的藥液，封閉軟管。同樣地，經時的採取血液，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂———後

1. 復

1

!

10

14

1

五、發明說明 (18)

表 1

肽	製 劑		利 用 率 *			
			投 給 部 位			
	活 性 劑	實 施 例	十 二 指 腸	皮 膚	直 腸	鼻 腔
EPO	a+c	1(*1)	2.6%	1.2%	1.7%	-
	b+c	2	1.1%	-	-	-
降 鈣 素	a+c	1	2.3%	3.5%	22.5%	50%

利用率：將皮下注射的利用率（血中濃度的經時性積分值），當做 1 0 0 %。

（ * 1 ）：實施例 1 中，使用紅血球生成素取代降鈣素。

（ 實驗數據的評價 ）

對於如紅血球生成素之大分子量肽，利用率為 2 ~ 3 % 乃為創舉。又，降鈣素的直腸吸收的利用率為 2 2 ~ 2 3 %，及鼻腔吸收的利用率為 5 0 %，此數值在實用上已足夠。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

後

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

含肽藥品的微乳膠組成物

一種藉由組合特定的複數界面活性劑，將含有低吸收性的生理活性物質且具有平均粒度 0.4 - 100 nm 的水相液滴，分散於油相分散媒中的微乳膠製劑。為改善經皮／經粘膜吸收性低的生理活性物質的吸收性，使該物質以溶解狀態存在於 W / O 型微乳膠的水相液滴中。此微乳膠不使用含有臭味的高級醇，同時也不使用以往的吸收促進劑，能提供局部刺激性低含肽藥品的微乳膠組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱：

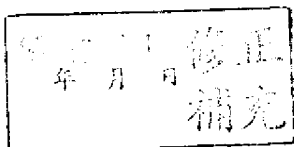
A microemulsion preparation wherein aqueous phase droplets, which contain a lowly absorbable, physiologically active substance and has an average particle size of 0.4 to 100 nm, are dispersed in an oily phase dispersion medium with the combined use of two or more specified surfactants. To improve the poor percutaneous/permucous absorbability of a physiologically active substance, said substance is dissolved in the aqueous phase droplets of a W/O microemulsion. Neither any higher alcohol having an offensive odor nor any conventional absorption promoter is used in this microemulsion, and it is possible to provide a microemulsion preparation with a low local pungency.

訂

線

六、申請專利範圍

附件 1a:



第 83103462 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 87 年 12 月修正

1. 一種含肽藥品的微乳膠組成物，其特徵係於水相中含有肽藥品之油中水型（W/O 型）微乳膠，係組合使用下列一種以上的界面活性劑（c）及一種以上的界面活性劑（a）或一種以上的界面活性劑（b），其中水與界面活性劑的比例為 1：2 ~ 1：200，水與油成分的比例為 1：3 ~ 1：5000，

（a）離子界面活性劑：

二 - 2 - 乙基己基磺基琥珀酸鈉；

十二烷基硫酸鈉；

（b）HLB 為 10 - 20 的非離子界面活性劑：

聚氧化乙烯硬化蓖麻油；

聚氧化乙烯月桂基烷醚；

聚氧化乙烯月桂基醚；

一油酸聚氧化乙烯山梨糖醇酐；

（c）HLB 為 3 - 7 的非離子界面活性劑：

二甘油 - 油酸酯；

二甘油 - 硬脂酸酯；

倍半油酸山梨糖醇酐；

聚氧化乙烯硬化蓖麻油。

2. 如申請專利範圍第 1 項含肽藥品的微乳膠組成物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

六、申請專利範圍

，其中界面活性劑為下列的 (a) ， (c) 或 (b) ， (c) 的組合

(a) 離子界面活性劑：

二 - 2 - 乙基己基磺基琥珀酸鈉；

十二烷基硫酸鈉；

(b) H L B 為 1 0 - 2 0 的非離子界面活性劑：

聚氧化乙烯硬化蓖麻油；

聚氧化乙烯月桂基烴醚；

聚氧化乙烯月桂基醚；

一油酸聚氧化乙烯山梨糖醇酐；

(c) H L B 為 3 - 7 的非離子界面活性劑：

二甘油 - 油酸酯；

二甘油 - 硬脂酸酯；

倍半油酸山梨糖醇酐；

聚氧化乙烯硬化蓖麻油。

3 . 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項含肽藥品的微乳膠組成物，其中微乳膠的粒徑為 1 ~ 1 0 0 n m 。

4 . 如申請專利範圍第 1 項或 2 項含肽藥品的微乳膠組成物，其中難吸收性生理活性物質係選自降鈣素，紅血球生成素，菌落刺激因子及副甲狀腺激素。

5 . 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項含肽藥品的微乳膠組成物，其中劑型為經皮投給劑，經口投給劑或經粘膜投給劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

申請日期	83 年 4 月 19 日
案 號	83103462
類 別	A61K 9/107



A4
C4

84.9.05 修正
年 月 日 補充

438603

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	含肽藥品的微乳膠組成物
	英 文	Microemulsion preparation containing peptide pharmaceuticals
二、發明 人	姓 名	(1) 高橋正雄 (2) 松下浩司
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本
	住、居所	(1) 日本國東京都豐島區高田三丁目四一番八號 株式会社アドバンストスキンリサーチ研究所 東京ブランチ内 (2) 日本國東京都豐島區高田三丁目四一番八號 株式会社アドバンストスキンリサーチ研究所 東京ブランチ内
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 先進皮膚調查研究所股份有限公司 株式会社アドバンストスキンリサーチ研究所
	國 籍	(1) 日本
	住、居所 (事務所)	(1) 日本國神奈川県横浜市金沢區福浦二一一二一 一 資生堂第二リサーチセンター内
	代 表 人 姓 名	(1) 永山治

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

含肽藥品的微乳膠組成物

一種藉由組合特定的複數界面活性劑，將含有低吸收性的生理活性物質且具有平均粒度 0.4 - 100 nm 的水相液滴，分散於油相分散媒中的微乳膠製劑。為改善經皮／經粘膜吸收性低的生理活性物質的吸收性，使該物質以溶解狀態存在於 W / O 型微乳膠的水相液滴中。此微乳膠不使用含有臭味的高級醇，同時也不使用以往的吸收促進劑，能提供局部刺激性低含肽藥品的微乳膠組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱：

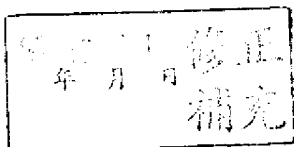
A microemulsion preparation wherein aqueous phase droplets, which contain a lowly absorbable, physiologically active substance and has an average particle size of 0.4 to 100 nm, are dispersed in an oily phase dispersion medium with the combined use of two or more specified surfactants. To improve the poor percutaneous/permucous absorbability of a physiologically active substance, said substance is dissolved in the aqueous phase droplets of a W/O microemulsion. Neither any higher alcohol having an offensive odor nor any conventional absorption promoter is used in this microemulsion, and it is possible to provide a microemulsion preparation with a low local pungency.

訂

線

六、申請專利範圍

附件 1a:



第 83103462 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 87 年 12 月修正

1. 一種含肽藥品的微乳膠組成物，其特徵係於水相中含有肽藥品之油中水型（W/O 型）微乳膠，係組合使用下列一種以上的界面活性劑（c）及一種以上的界面活性劑（a）或一種以上的界面活性劑（b），其中水與界面活性劑的比例為 1：2 ~ 1：200，水與油成分的比例為 1：3 ~ 1：5000，

（a）離子界面活性劑：

二 - 2 - 乙基己基磺基琥珀酸鈉；

十二烷基硫酸鈉；

（b）HLB 為 10 - 20 的非離子界面活性劑：

聚氧化乙烯硬化蓖麻油；

聚氧化乙烯月桂基烷醚；

聚氧化乙烯月桂基醚；

一油酸聚氧化乙烯山梨糖醇酐；

（c）HLB 為 3 - 7 的非離子界面活性劑：

二甘油 - 油酸酯；

二甘油 - 硬脂酸酯；

倍半油酸山梨糖醇酐；

聚氧化乙烯硬化蓖麻油。

2. 如申請專利範圍第 1 項含肽藥品的微乳膠組成物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂