[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
A61K 9/70
A61K 31/54

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94103594.8

[45]授权公告日 2000 年 3 月 29 日

[11]授权公告号 CN 1050749C

[22]申请日 1994.3.29 [24]颁证日 1999.12.17
[21]申请号 94103594.8
[30]优先权
[32]1993.3.29 [33]JP [31]69895/1993
[73]专利权人 爱诗爱诗制药株式会社
地址 日本东京都
[72]发明人 奥山泰久 池田保夫 大冢茂则
笠井收一 岩佐曜
[56]参考文献
EP0276561 1998. 8. 3 A61L15/08
EP0529123A 1993. 3. 3 A61L15/16
审查员 孙 俐

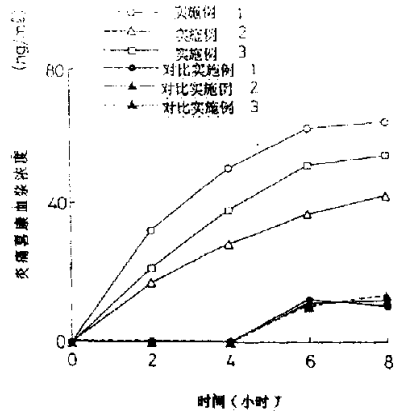
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜 杨丽琴

权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图页数 2 页

[54]发明名称 抗炎止痛膏剂

[57]摘要

一种抗炎止痛膏剂，在其膏基中含有炎痛喜康和一种含 5～15 摩尔加成环氧乙烷的聚氧乙烯非离子性表面活性剂。



ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种抗炎止痛膏剂，含有:

炎痛喜康;

1-20%(重量)的一种具有 5～15 摩尔加成环氧乙烷的聚氧乙烯非离子表面活性剂；和

一种亲水性基质，包括一种其分子中含有羧基的水溶性聚合物和/或其盐、一种二价或三价金属盐或其水合物、和/或一种二价或三价金属复合物、和水。

2. 根据权利要求 1 的抗炎止痛膏剂，其中所述亲水基质的 pH 为 5.5 至 8.0。

说　明　书

抗炎止痛膏剂

本发明涉及一种膏剂，它能极好地经皮吸收炎痛喜康且有高效的抗炎止痛作用。

炎痛喜康用作抗炎止痛剂，并且发现它有着广泛的临床用途，作为口服制剂治疗类风湿性关节炎、骨关节炎、下背痛、颈肩臂综合症等。它也作栓剂和软膏剂用。

但是，当炎痛喜康以口服制剂或栓剂形式给药时，报道有副作用产生，如胃炎、胃肠疼痛、胃涨、厌食、恶心、呕吐、腹泻和软粪，除此以外，还有严重的副作用，如与穿孔有关的消化性溃疡、胃肠道问题呕血和血粪及休克症状。

为使该药有效地到达病灶处而不产生此类副作用，优选使该药经皮而不是经消化道到达这类病灶处。拟想经皮吸收的具代表性的剂型例子包括软膏剂和膏剂。作为含炎痛喜康的软膏剂，已经有含乙醇和水的凝胶型软膏剂供临床使用。然而，软膏剂由于它内在的特性而有着无法避免使用率不准确的缺陷，并且在使用软膏剂后，它会粘在衣物等上面，因而被从皮肤上擦下来。

相反，膏剂是一种好的应用形式，因为它没有上述缺陷，而且它也有可能保证在期望的时间内给皮肤施用期望量的药物。

曾有含炎痛喜康的膏剂是泥敷剂的报道，该种泥敷剂的基质含有1．0～30.0重量%的聚丙烯酸钠、0．01～5．0重量%的氢氧化铝和30．0～90．0重量%的纯水，并加有炎痛喜康或类似

物［日本专利申请（Kokai）特许公开号　平1－310314］。

据说这种泥敷剂与加有非甾族抗炎止痛剂如消炎痛、双氯高灭酸、氯联苯丙酸或优洛芬的泥敷剂相比有较高的疗效。然而，它们的经皮吸收等性质还没被弄清楚。因此，目前还没有含炎痛喜康的泥敷剂可供临床使用。

于是，提供一种含炎痛喜康的抗炎止痛膏剂成为一种长期的愿望，该种膏剂实际上要能极好地经皮吸收炎痛喜康、具有高效抗炎止痛作用并可用于临床目的。

由上所述，本发明者对炎痛喜康的经皮吸收作用及膏剂的各种性质进行了观察。结果发现，不管基质的配方和pH如何，通过将炎痛喜康与一种特定的非离子表面活性剂结合都能稳定和改善炎痛喜康的经皮吸收，并依据本发明完成了具有良好吸收作用的抗炎止痛膏剂。还发现使用pH5．5～8．0的亲水性基质来制备的抗炎止痛膏剂仍能增进经皮吸收，并同时能提供一种具有理想膏剂特性的抗炎止痛膏剂，导致完成了本发明，所述理想特性即足够的基质内部粘着力和粘弹性、强皮肤粘附作用、良好的炎痛喜康时间稳定性等。

因此，本发明的第一个目的是提供一种抗炎止痛膏剂，在其膏基中含有炎痛喜康和一种聚氧乙烯非离子性表面活性剂，所述表面活性剂含有5～15摩尔的加成环氧乙烷。

本发明的第二个目的是提供一种抗炎止痛膏剂，其膏基是一种亲水性膏基，该膏基的pH为5．5～8．0，并且膏基中含有炎痛喜康和一种聚氧乙烯非离子性表面活性剂，所述表面活性剂含有5～15摩尔的加成环氧乙烷。

本发明的膏剂能极好地经皮吸收炎痛喜康，还具有作为膏剂的极

好的物理特性，因此可获得良好的抗炎止痛效果。尤其是使用 pH 为 5．5～8．0的亲水性膏基可提供一种能极好地经皮吸收炎痛喜康且有着较好的物理特性的抗炎止痛膏剂。

图 1 用图示说明了炎痛喜康的经皮吸收作用，该作用以用实施例 1～3 中制得的含炎痛喜康的抗炎止痛膏剂得到的炎痛喜康血浆浓度与用对比实施例 1～3 制得的含炎痛喜康的抗炎止痛膏剂得到的炎痛喜康血浆浓度相比较来表示；

图 2 以图示描述了炎痛喜康的经皮吸收作用，该作用以用参考实施例 1 制得的含炎痛喜康的抗炎止痛膏剂得到的炎痛喜康血浆浓度与用参考对比实施例制得的含炎痛喜的抗炎止痛膏剂得到的炎痛喜康血浆浓度进行比较来表示。

可以通过一种本领域目前已知的方法得到本发明的每种抗炎止痛膏剂，这种方法即在膏基中混合炎痛喜康和聚氧乙烯非离性表面活性剂，然后将所得膏基载放于膏基材料上。

炎痛喜康，本发明的有效组份，以 0．05～5 重量%（以下简单表示为“%”）的浓度混合于膏基（以下仅称为“基质”）中，特别优选的浓度是 0．1～2%。浓度低于 0．05%不能产生足够的效果，但加入的浓度高于 5%时，也观察不到效果的明显改善。

可用于本发明的聚氧乙烯非离子性表面活性剂的例子包括聚氧乙烯烷基醚类、聚氧乙烯链烯基醚类、聚氧乙烯脂肪酸酯类、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类、聚氧乙烯聚氧丙烯烷基醚类、聚氧乙烯聚氧丙烯链烯基醚类、聚氧乙烯烷基苯基醚类、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯蓖麻油及聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类。在醚类表面活性剂中优选的烷基和链烯基的例子包括那些含有 10～24 个碳原子

的烷基和链烯基如癸基、月桂基、肉豆蔻基、鲸蜡基、十八烷基、廿烷基、山萮基、廿四烷基、油基、异十八烷基、十六烷基。脂肪酸酯类表面活性剂中优选的酰基的例子包括那些有１０～２４个碳原子的酰基，如月桂酰、油酰、肉豆蔻酰、Parmitoyl、硬脂酰和山萮酰。

本发明中，为发挥作用，基质中的上述表面活性剂浓度优选为１～２０%，更优选为２～１０%。浓度低于１%时，不足以产生本发明的效果；但浓度高于２０%时也不能明显增进其效果，而且从经济的角度考虑也不会是优选的。

本发明所用的基质的pH优选为５．５～８．０。不优选低于5.5的pH值，因为此时当炎痛喜康与基质混合后，观察到所得到的膏剂随时间而发生颜色改变。从皮肤刺激性的观点出发，考虑到此种膏剂是连续使用的，尤其不优选高于８．０的pH值。为调节pH值，可使用可药用的酸、碱等。

优选使用亲水性基质作为本发明的膏基，这种基质含有一种水溶性聚合物、一种二价或三价金属盐或其水合物和／或一种二价或三价金属复合物及水。

与其它亲水性基质相比，上述亲水性基质不仅具有极好的促进经皮吸收的作用，还有着出色的物理特性，因而能期望获得极佳的药效。

分子中含有羧基的水溶性聚合物和／或其盐，无论它是天然的、合成的或半合成的，都能被合适地用作上述亲水性基质中的水溶性聚合物组份。水溶性聚合物的示范性实例包括藻酸钠、聚丙烯酸、聚丙烯酸钠、羧乙烯聚合物、羧甲基纤维素钠及明胶。加到亲水性基质中的水溶性聚合物的量虽然依据其分子量、物理特性等而有所变化，但该量的一般范围为２%～５０%，优选为４%～２５%。通常，低于

2%的量得到的基质较软，但高于50%的量则致使基质的硬度过高，因而降低了基质对皮肤的粘着力。

二价或三价金属盐或其水合物和／或二价或三价金属复合物（以下称“多价金属盐”）是上述亲水性基质中的另一组份，可以使用上述多价金属盐的精制产物或含有它们的物质，不管它们是天然的还是合成的。上述多价金属盐的例子包括醋酸钙、磷酸钙、磷酸二氢钙、溴化钙、氯化钙、柠檬酸钙、磷酸二氢钙、磷酸氢钙、葡糖酸钙、氢氧化钙、硝酸钙、酒石酸钙、硫酸铝铵、氯化铝、氢氧化铝、乳酸铝、硝酸铝、硫酸铝钾、硅酸铝、硫酸铝、醋酸镁、溴化镁、碳酸镁、氯化镁、柠檬酸镁、氢氧化镁、乳酸镁、硝酸镁、硫酸镁、硅酸镁、氢氧化铝镁、及其水合物；还有N－乙酰基－L－谷氨酰胺铝复合物和氨基乙酸二羟基铝。其中，硫酸铝钾、硫酸铝铵、氢氧化铝镁、氢氧化铝、N－乙酰基－L－谷胺酰胺铝复合物、氨基乙酸二羟基铝等是适用的。通常将多价金属盐或含有多价金属盐的物质以0．01～ 20%的浓度掺入基质中，尽管基质中所需的该量也依多价金属盐及其在物质中的含量而改变。

另外，亲水基质中水的含量为20～90%，优选25～80%。含量低于20%时，所得的基质弹性不足，而浓度高于90%得到的基质又太软。因此不优选超出上述范围的水含量。

尤其优选的用于本发明的亲水性基质的例子包括那些含有2～50%在分子中带有羧基的水溶性聚合物和／或其盐［以下称“组份(a)”］（作为水溶性聚合物）、0．01～1%的氨基酸－铝复合物［以下称“组份（b）”］（作为多价金属盐）和20～90%的水、并且pH值为5．5～8．0的基质。

与其它亲水性基质相比，这些亲水性基质有极佳的促进经皮吸收的作用，甚至当基质中不加入聚氧乙烯非离子性表面活性剂时，也有可能观察到实际上足够的炎痛喜康经皮吸收作用。

对作为组份（a）的在其分子中含羧基的水溶性聚合物或其盐不作特定的限定。无论它是天然的、合成的或半合成的均可使用。组份（a）的例子包括藻酸钠、聚丙烯酸、聚丙烯酸钠、羧乙烯聚合物、羧甲基纤维素钠和明胶。组份（a）以2～50%特别优选4～25%的浓度掺入基质中。浓度低于2%时得到软性基质，而浓度高于50%致使基质太硬而降低了它对皮肤的粘着力。因此不优选上述范围以外的含量。

用作组份（b）的氨基酸－铝复合物的例子包括N－乙酰基－L－谷氨酰胺－铝复合物和氨基乙酸二羟基铝。掺入基质中的组份(b)的浓度为0.01～1%，尤其优选为0.02～0.4%。含量低于0.01%时得到软性基质，但含量高于1%得到的基质太硬，因而降低了它对皮肤的粘着力。因此不优选上述范围以外的含量。

往本发明的每种膏剂基质中加入普通基质所采用的各组份是可能的，必要时还加入上述组份。这些可任选加入的组份包括例如已知的透皮促进剂、湿润剂、防腐剂、抗真菌保存剂、增稠剂、自身粘合剂、抗氧化剂、稳定剂、无机物粉末、着色剂、芳香剂、pH调节剂等，例如丙二醇、1，3－丁二醇、聚乙二醇、油酸、己二酸二异丙酯、癸二酸二乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、克罗他米通、苄醇、中等链长的脂肪酸甘油三酯、甘油、乳酸钠、D－山梨醇溶液、对羟基苯甲酸酯类、聚乙烯醇、二丁基羟基甲苯、乙二胺四乙酸二钠盐、滑石粉、氧化钛、L－薄荷醇、薄荷油、柠檬酸、柠檬酸钠、酒石酸、酒石酸钠、磷酸、

磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、氨、链烷醇胺类。

对用于本发明的每种抗炎止痛膏剂的支持材料不作特定限制，支持材料可以是机织织物、非织造织物、薄膜或有弹性的片层。有说明性的可用的例子包括人造丝、聚酯、聚烯烃、聚氨酯类等制成的机织或非织造织物；聚合物薄膜；及泡沫片。它们也可单独、迭合成多层或构成复合材料如与铝箔迭合的材料使用。特别优选的是具有全方位弹性的支持材料。需要时可使用固定包衣（Anchor coating）。

对将基质涂布于支持材料的方法不进行特定限制。如，将制备好的基质涂在支持材料上，再把　　保护性薄膜盖在已涂布的基质表面，或将基质涂布在保护性薄膜上，然后再把支持材料粘贴到已涂布的基质上。

必要时将如上述制得的膏剂放入一密封容器中然后存放。

以下实施例将详细描述本发明。但应知道，无论怎样都不是要通过实施例来限制本发明。

实施例1

将0.25g炎痛喜康、1g中链的脂肪酸甘油三酯和0.5g L－薄荷醇加到已预热的5g 聚氧乙烯（9）月桂基醚中，然后搅拌成均匀混合物（组份A）。将3g 羧甲基纤维素钠、5g 聚丙烯酸钠和0.15g氨基乙酸二羟基铝加20g甘油中，之后搅拌成均匀混合物（组份B）。将1g明胶、2g聚乙烯醇和0.05g乙二胺四乙酸二钠溶于预先加热到60℃的30g纯水中（组份C）。

将如此得到的组份A、组份B和组份C与4g高岭土在20g D－山梨醇溶液（70%）中的分散液以及0.1g酒石酸一起加入到混合器中。然后加入纯水，使混合物总重达100g，再搅拌成均匀

混合物，于是便得到了１００ｇ含炎痛喜康的膏基。

然后，将该炎痛喜康膏基以０．１ｇ／cm² 的量涂布在聚酯和聚丙烯纤维制成的重７５ｇ／m² 的非织造织物上。在涂有基质的织物表面覆盖聚酯薄膜，由此获得了含０．２５mg／cm² 炎痛喜康的抗炎止痛膏剂。

实施例２

采用与实施例１相似的方法，但将实施例１所示组合物的组份Ａ中的聚氧乙烯（９）月桂基醚用５ｇ聚氧乙烯（１０）油基醚代替,得到了含０．２５mg／cm² 炎痛喜康的炎痛喜康抗炎止痛膏剂。

实施例３

采用与实施例１相似的方法，但用５ｇ聚氧乙烯（１０）单硬脂酸酯（已预先加热并融化）代替实施例１所示组合物的组份Ａ中的聚氧乙烯（９）月桂基醚，得到含０．２５mg／cm² 炎痛喜康的炎痛喜康抗炎止痛膏剂。

实施例４

采用与实施例１相似的方法，但在实施例１所示组合物的组份Ａ中加入５ｇ丙二醇，得到含０．２５mg／cm² 炎痛喜康的炎痛喜康抗炎止痛膏剂。

实施例５

将０．５ｇ 炎痛喜康、１ｇ 中链的脂肪酸甘油三酯和０．５ｇ Ｌ－薄荷醇加到已预先加热的３ｇ 聚氧乙烯（９）月桂基醚中，再搅拌成均匀混合物（组份Ａ）。将３ｇ 羧甲基纤维素钠、５ｇ 聚丙烯酸钠和０．１７５ｇ氨基乙酸二羟基铝加到２０ｇ甘油中，然后混合成均匀混合物（组份Ｂ）。将１ｇ 明胶、２ｇ聚乙烯醇及０．０５ｇ乙二胺四

乙酸二钠溶于预热至60℃的30g 纯水中（组份C）。

将如此得到的组份A、组份B和组份C与4g 高岭土在20g D－山梨醇溶液（70%）中的分散液以及0．4g 酒石酸一起加到混合器中。然后加入纯水使混合物总重量达100g，再搅拌成均匀混合物，便制得了100g 含炎痛喜康的膏基。

之后，将该炎痛喜康膏基以0．1g／cm^2 的量涂布在由聚酯和聚丙烯纤维制成的100g／m^2 的非织造织物上。在涂有膏基的织物表面覆盖聚丙烯薄膜，便得到了含0．5mg／cm^2 炎痛喜康的炎痛喜康抗炎止痛膏剂。

实施例6

将0．25g 炎痛喜康、1g 中链的脂肪酸甘油三酯和0．5g L－薄荷醇加到已预先加热的3g 聚氧乙烯（9）月桂基醚中，然后搅拌成均匀混合物（组份A）。将3g 羧甲基纤维素钠、5g 聚丙烯酸钠和0．15g 氨基乙酸二羟基铝加到20g 甘油中，之后搅拌成均匀混合物（组份B）。将1g 明胶、2g 聚乙烯醇及0．05g 乙二胺四乙酸二钠溶于已预热至60℃的30g 纯水中（组份C）。

将由此得到的组份A、组份B和组份C与4g 高岭土在20g D－山梨醇溶液（70%）中的分散液以及0．4g 酒石酸一起加到混合器中。然后加入纯水使混合物总重达100g，再搅拌成均匀混合物，便制得了100g 含炎痛喜康的膏基。

之后，将该炎痛喜康膏基以0．1g／cm^2 的量涂布到由聚酯和聚丙烯纤维制成的100g／m^2 的非织造织物上。在涂有膏基的织物表面覆盖聚丙烯薄膜，便制得了含0．25mg／cm^2 炎痛喜康的炎痛喜康膏剂。

实施例7

将0．75g 炎痛喜康、1g 中链的脂肪酸甘油三酯和0．5g L－薄荷醇加到已预先加热的3g 聚氧乙烯（9）月桂基醚中，然后搅拌成均匀混合物（组份A）。将3g 羧甲基纤维素钠、5g 聚丙烯酸钠和0．1755g 氨基乙酸二羟基铝加到20g 甘油中，之后搅拌成均匀混合物（组份B）。将1g 明胶、2g 聚乙烯醇及0．05g 乙二胺四乙酸二钠溶于已预热至60℃的30g 纯水中（组份C）。

将由此得到的组份A、组份B和组份C与4g 高岭土在20g D－山梨醇溶液（70%）中的分散液以及0．4g 酒石酸一起加到混合器中。然后加入纯水使混合物总重达100g，再搅拌成均匀混合物，便制得了100g 含炎痛喜康的膏基。

之后，将该炎痛喜康膏基以0．1g／cm^2 的量涂布到由聚酯和聚丙烯纤维制成的100g／m^2 的非织造织物上。在涂有膏基的织物表面覆盖聚丙烯薄膜，便制得了含0．75mg／cm^2 炎痛喜康的炎痛喜康膏剂。

实施例8

将5g 炎痛喜康加到20g 甘油中，并搅拌。向得到的混合物中加入3g 羧甲基纤维素钠、5g 聚丙烯酸钠和0．1g 氨基乙酸二羟基钠，之后搅拌成均匀混合物（组份A）。将4g 高岭土均匀分散到10g D－山梨醇溶液（70%）中（组份B）。将1g 明胶溶于已预热的30g 纯水中（组份C）。

将由此得到的组份A、组份B和组份C与3．5g 聚丙烯酸的10%水溶液、5g 聚氧乙烯（10）单月桂酸酯和0．05g 乙二胺四乙酸二钠一起加到混合器中。然后加入纯水使混合物总重达100g，

便制得了１００ｇ含炎痛喜康的膏基。

之后，将如此制得的含炎痛喜康的膏基以０．０５ｇ／cm^2的量涂布到聚酯膜上。在涂有膏基的膜表面覆盖３０μｍ厚的聚氨酯类薄膜和１０ｇ／m^2的人造纤维的非织造织物层的层压制品，便制得了含２．５ｍｇ／cm^2炎痛喜康的炎痛喜康膏剂。

实施例９

将５ｇ丙二醇、０．１ｇ对羟基苯甲酸甲酯、０．０５ｇ对羟基苯甲酸丙酯和１．０ｇ炎痛喜康加到已预热的８ｇ聚氧乙烯（１５）油基醚中，并搅拌。往所得混合物中加入１０ｇ甘油、３ｇ羧甲基纤维素钠、４ｇ聚丙烯酸钠及０．２ｇ氨基乙酸二羟基铝，然后搅拌成均匀混合物（组份Ａ）。把４ｇ高岭土均匀分散到３５ｇ Ｄ－山梨醇的溶液（７０％）中（组份Ｂ）。

将由此得到的组份Ａ和组份Ｂ与０．４ｇ酒石酸一起加到混合器中。然后加入纯水使混合物总重达１００ｇ，再搅拌成均匀混合物，便制得了１００ｇ含炎痛喜康的膏基。

之后，将该炎痛喜康膏基以０．１ｇ／cm^2的量涂布到由人造纤维制成的８０ｇ／m^2非织造织物上。在涂有膏基的织物表面覆盖聚酯膜，便制得了含１．０ｍｇ／cm^2炎痛喜康的炎痛喜康膏剂。

实施例１０

将４．５ｇ聚丙烯酸钠、２．５ｇ羧甲基纤维素钠和０．１５ｇ Ｎ－乙酰－Ｌ－谷氨酰胺铝加到１５ｇ甘油中，然后搅成均匀混合物（组份Ａ）。把１ｇ凝胶溶于已预热的２０．０ｇ纯水中（组份Ｂ）。将０．２５ｇ炎痛喜康加到３．０ｇ的聚氧乙烯（１０）山嵛基醚和１．０ｇ中链的脂肪酸甘油三酯的热混合物中，然后搅拌成均匀混合

物（组份C）。

将由此得到的组份A、组份B和组份C与2g高岭土、0.8g酒石酸和20g D－山梨醇溶液（70%）一起加到混合器中。然后加入纯水使混合物总重达100g，再搅拌成均匀混合物，便制得了100g含炎痛喜康的膏基。

之后，将该炎痛喜康膏基以0.1g／cm^2 的量涂布到由聚丙烯纤维制成的80g／m^2 非织造织物上。在涂有膏基的织物表面覆盖聚丙烯薄膜，便制得了含0.25mg／cm^2 炎痛喜康的炎痛喜康膏剂。

实施例11

将5g聚丙烯酸钠、3g羧甲基纤维素钠和0.15g氨基乙酸二羟基铝加到20g甘油中，然后搅成均匀混合物（组份A）。把1g明胶和2g聚乙烯醇溶于已预热的20g纯水中（组份B）。5g聚氧乙烯（10）单油酸酯和1g中链的脂肪酸甘油三酯加热后，加入0.25g炎痛喜康，然后再混合成均匀混合物（组份C）。

将由此得到的组份A、组份B和组份C与4g高岭土、0.1g酒石酸及20g D－山梨醇溶液（70%）一起加到混合器中。然后加入纯水使混合物总重达100g，再搅拌成均匀混合物，便制得了100g含炎痛喜康的膏基。

之后，将该炎痛喜康膏基以0.1g／cm^2 的量涂布到由聚酯和聚丙烯纤维制成的100g／m^2 的非织造织物上。在涂有膏基的织物表面覆盖聚丙烯薄膜，便制得了含0.25mg／cm^2 炎痛喜康的炎痛喜康膏剂。

实施例12

将5g聚丙烯酸酯和0.3g N－乙酰－L－谷氨酰胺铝加到5g

丙二醇和5g甘油的混合物中，然后搅拌成均匀混合物（组份A）。在充分搅拌下，把3g羧乙烯聚合物加到已预热的40.0g纯水中搅拌成均匀混合物（组份B）。将0.5g L－薄荷醇、0.3g中链的脂肪酸甘油三酯和4.0g炎痛喜康加到8g聚氧乙烯（9）月桂基醚中，然后搅拌成均匀混合物（组份C）。把1g明胶和0.05g乙二胺四乙酸二钠溶于已预先加热的12.85g纯水中（组份D）。

将由此得到的组份A、组份B、组份C和组份D与15g D－山梨醇溶液（70%）一起加到混合器中搅拌成均匀混合物，便制得了1000g含炎痛喜康的膏基。

之后，将该炎痛喜康膏基以0.025g／cm^2的量涂布到由聚丙烯纤维制成的20g／m^2的非织造织物上。在涂有膏基的织物表面覆盖聚丙烯薄膜，便制得了含1.0mg／cm^2炎痛喜康的炎痛喜康膏剂。

参考实施例1

制备了不同pH值的各种膏基，如表1所示。

即，以下述方法制备每种膏基：将0.25g炎痛喜康加到15g甘油中，然后搅拌。往得到的混合物中加入4g羧甲基纤维素钠、5g聚丙烯酸钠和0.1g氨基乙酸二羟基铝，再搅拌成均匀的混合物（组份A）。将1g明胶、1g聚氧乙烯（60）氢化蓖麻油及0.05g乙二胺四乙酸二钠溶于已预热的50g纯水中（组份B）。

将由此得到的组份A和组份B与4g高岭土和表1所示相应量的酒石酸一起加到混合器中。然后往其中加入纯水使混合物总重至100g，再搅拌成均匀的浆状物，便得到了1000g含炎痛喜康的膏基。

随后，将由此得到的炎痛喜康膏基以0.1g／cm^2的量涂布到

由聚酯、聚丙烯和人造纤维制成的75g／m^2非织造织物上。在涂有膏基的织物表面覆盖聚酯薄膜。

制得了含炎痛喜康的抗炎止痛膏剂a、b、c和d，它们含0.25mg／cm^2炎痛喜康。

表1

（单位：g）

	(a)	(b)	(c)	(d)
炎痛喜康	0.25	0.25	0.25	0.25
甘油	15.00	15.00	15.00	15.00
聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油	1.00	1.00	1.00	1.00
羧甲基纤维素钠	4.00	4.00	4.00	4.00
聚丙烯酸钠	5.00	5.00	5.00	5.00
明胶	1.00	1.00	1.00	1.00
高岭土	4.00	4.00	4.00	4.00
氨基乙酸二羟基铝	0.10	0.10	0.10	0.10
酒石酸	0.05	0.45	0.80	1.20
乙二胺四乙酸二钠	0.05	0.05	0.05	0.05
纯水	69.55	69.15	68.80	68.40
总计	100.00	100.00	100.00	100.00
PH	7.6	6.8	6.2	5.6

对比实施例1

采用与实施例1相似的方法，但不采用聚氧乙烯（9）月桂基醚，

制得含０．２５mg／cm² 炎痛喜康的炎痛喜康膏剂。

对比实施例２

采用与实施例２相似的方法，但用５g聚氧乙烯（２）油基醚替代实施例２所示组合物的组份Ａ中的聚氧乙烯（１０）油基醚，制得含０．２５mg／cm² 炎痛喜康的炎痛喜康膏剂。

对比实施例３

采用与实施例２相似的方法，但用５g聚氧乙烯（２０）油基醚替代实施例２所示组合物的组份Ａ中的聚氧乙烯（１０）油基醚，制得含０．２５mg／cm² 炎痛喜康的炎痛喜康膏剂。

参考对比实施例

采用与参考实施例１相似的方法，但加入１．８５g酒石酸，制得含０．２５mg／cm² 炎痛喜康且pH为５．２的炎痛喜康膏剂。

试验１

分别把实施例１至３和对比实施例１至３制备的炎痛喜康抗炎止痛膏剂施用于雄性豚鼠(种：Hartley，鼠龄：4周，体重：250~300g)已去掉毛发的背部（３０cm² ）。在膏剂施用前及施用后２、４、６和８小时，通过插入在颈静脉的插管采集每只豚鼠的血样。用HPLC来测定各个血样中的炎痛喜康血浆浓度，由此来观察炎痛喜康血浆浓度变化。图１以图表示了该结果。

由图１看出，在施用对比实施例１的炎痛喜康膏剂６～８小时后，炎痛喜康的血浆浓度约为１０ｎｇ／ml，该膏剂是不含聚氧乙烯非离子性表面活性剂的；而在施用实施例１制得的根据本发明的炎痛喜康抗炎止痛膏剂８小时后，炎痛喜康血浆浓度为６４ｎｇ／ml，这种膏剂含５%聚氧乙烯（９）月桂基醚，即一种含９摩尔加成环氧乙烷的

聚氧乙烯非离子性表面活性剂；施用实施例2制得的依据本发明的炎痛喜康抗炎止痛膏剂8小时后，炎痛喜康的血浆浓度为42ng／ml，该种膏剂含有5％聚氧乙烯（10）油基醚，即一种含10摩尔加成环氧乙烷的聚氧乙烯非离子性表面活性剂；施用实施例3中得到的根据本发明的炎痛喜康抗炎止痛膏剂8小时后，炎痛喜康的血浆浓度为54ng／ml，这种膏剂含5％聚氧乙烯（10）单硬酸酯，即一种含10摩尔加成环氧乙烷的聚氧乙烯非离子性表面活性剂；由此可见，施用实施例1～3的膏剂后，炎痛喜康的血浆浓度都是很高的。另外，在施用对比实施例2和3的炎痛喜康膏剂6～8小时后，炎痛喜康的血浆浓度为约10ng／ml，这两种膏剂分别含有5％的聚氧乙烯(2)油基醚和聚氧乙烯（20）油基醚，即分别含有2和20摩尔加成环氧乙烷的聚氧乙烯非离子性表面活性剂。

试验2

分别将参考实施例1制备的炎痛喜康抗炎止痛膏剂（a）至（d）和参考对比实施例制备的炎痛喜康膏剂施用于雄性豚鼠(种：Hartley，鼠龄：5周，体重：300～350g)已去掉毛发的背部(30cm²)。用“SARAN Wrap”（商标名；聚偏二氯乙烯薄膜；Asahi Chemical Industry Co., Ltd. 的产品）覆盖于每个施用了膏剂的部位。在膏剂施用前及施用后2、4、6和8小时，通过插入颈静脉的插管采集每只豚鼠的血样。用HPLC来测定各个血样中炎痛喜康的血浆浓度，由此来观察血浆中炎痛喜康浓度的变化。图2示出了该结果。

从图2可清楚看出，施用参考对比实施例的炎痛喜康膏剂（其中的基质pH为5．2）后的炎痛喜康血浆浓度低于10ng／ml，即，可测得的炎痛喜康血浆浓度的低限，而施用参考实施例1a～1d的

炎痛喜康抗炎止痛膏剂（其中基质的pH为5．5或更高）后，可看到明显更高的炎痛喜康血浆浓度。因此可知道pH为5．5或更高的基质表现出良好的炎痛喜康经皮吸收作用。

图　1

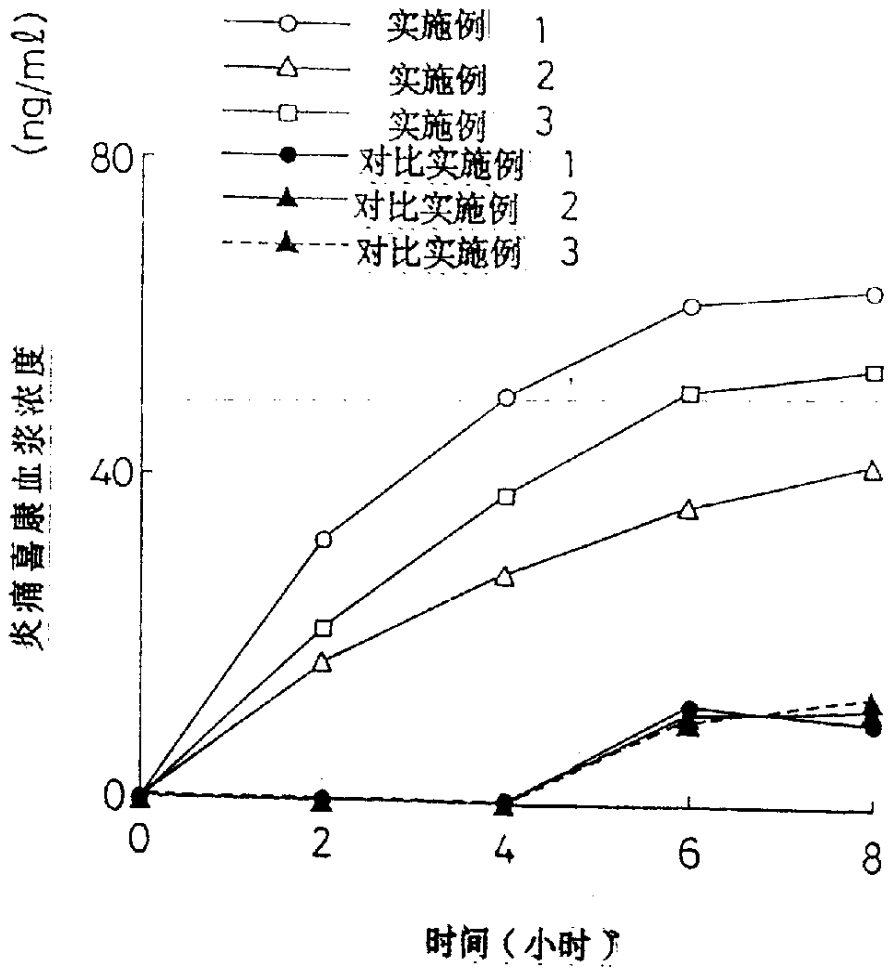
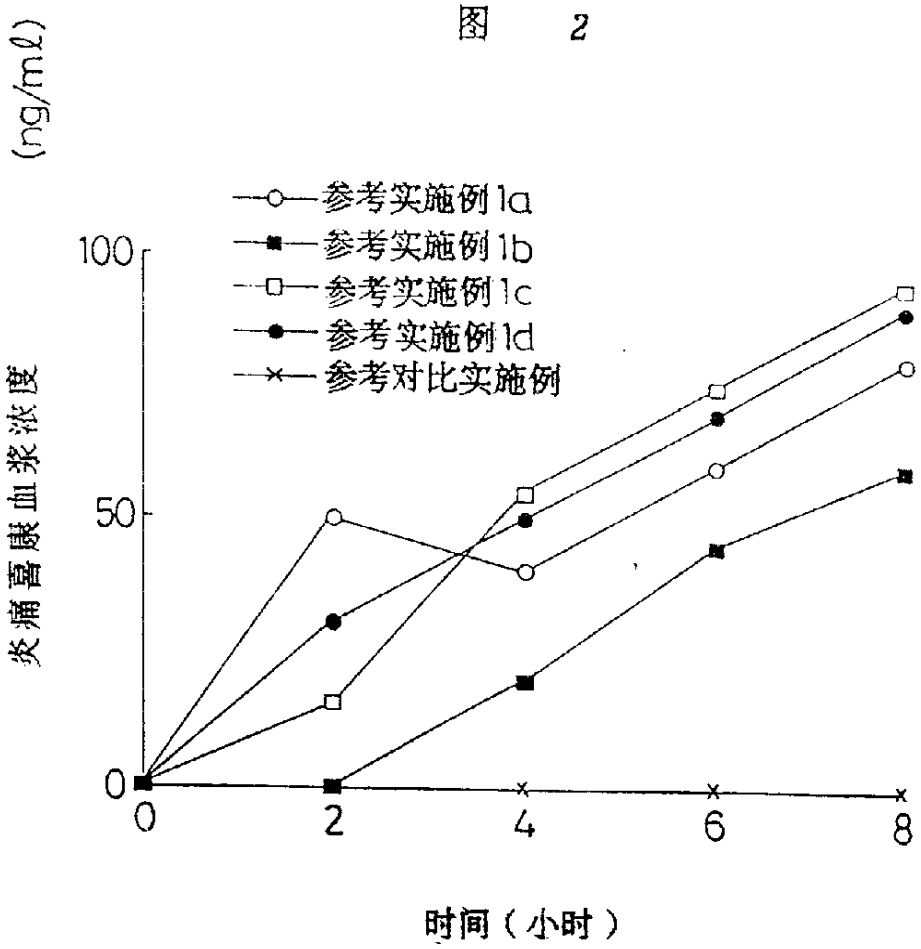

实施例 1
实施例 2
实施例 3
对比实施例 1
对比实施例 2
对比实施例 3
(ng/ml)
炎痛喜康血浆浓度
80
40
0
0
2
4
6
8
时间（小时）

图 2


(ng/ml)
参考实施例1a
参考实施例1b
参考实施例1c
参考实施例1d
参考对比实施例
100
50
0
0
2
4
6
8
炎痛喜康血浆浓度
时间（小时）