



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1909929 B

(45) 授权公告日 2011.04.20

(21) 申请号 200580002984.6

A61K 9/70(2006.01)

(22) 申请日 2005.01.27

A61K 31/407(2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 47/18(2006.01)

021232/2004 2004.01.29 JP

A61P 29/00(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2006.07.21

JP 2002-128699 A, 2002.05.09, 权利要求
5, 说明书第 18 段, 实施例 2-7.

(86) PCT申请的申请数据

US 5958445 A, 1999.09.28, 说明书第 2 栏第
7-35 行.

PCT/JP2005/001540 2005.01.27

(87) PCT申请的公布数据

审查员 张恺佳

W02005/072775 JA 2005.08.11

(73) 专利权人 美德阿利克斯株式会社

地址 日本国香川县

(72) 发明人 滨本英利 石桥贤树 松村周永子

山崎启子

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

代理人 李贵亮

(51) Int. Cl.

A61K 45/08(2006.01)

A61K 9/06(2006.01)

A61K 9/12(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

消炎镇痛外用药

(57) 摘要

本发明是含有 NSAID 类药物依托度酸的外用药, 研究课题是提供一种消炎镇痛外用药, 其不仅具有良好的皮肤通透性, 并且比皮肤更深的部分的组织也有良好的渗透性或扩散性, 能直接作用于有炎症或疼痛的肌肉或关节组织等, 此外, 对皮肤的刺激性小。本发明的消炎镇痛外用药的特征是含有依托度酸和局部麻醉药。

1. 一种消炎镇痛外用药，其特征在于，
含有依托度酸及利多卡因，相对于 1 质量份依托度酸，利多卡因的比例为 0.1 ~ 1.5 质量份。
2. 如权利要求 1 所述的消炎镇痛外用药，其特征在于，
所述利多卡因相对于所述依托度酸 1 质量份的比例为 0.2 ~ 1.1 质量份。
3. 如权利要求 1 所述的消炎镇痛外用药，其特征在于，
所述利多卡因相对于所述依托度酸的摩尔比为 0.2 ~ 1.3。
4. 如权利要求 3 所述的消炎镇痛外用药，其特征在于，
所述的利多卡因与依托度酸的摩尔数相等。

消炎镇痛外用药

技术领域

[0001] 本发明涉及具有消炎镇痛效果的外用药。

背景技术

[0002] 众所周知，以往的消炎镇痛药是非甾体消炎镇痛药 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, 以下称为「NSAID」)。NSAID 是通过阻碍对增强疼痛的代谢途径即花生四烯酸阶式反应中的最初反应进行催化的环加氧酶 (以下称为「COX」)，从而具有抑制前列腺素合成的作用，前列腺素与炎症或疼痛有关。

[0003] 然而，前列腺素除了具有所谓炎症或疼痛作用之外，还具有各种各样的作用，如果通过使用 NSAID 而过度抑制前列腺素的生成，则会发生严重的副作用。例如，当 COX 的作用受到抑制时，代之以脂肪氧化酶的活性亢进，白细胞三烯增加，由此减少胃液的分泌，同时破坏消化道粘膜的活性氧增加，发生溃疡。另外，已知有肾功能障碍、肝功能障碍、皮疹等副作用，特别性命相关的是有诱发阿司匹林哮喘的情况。

[0004] 因此，对于 NSAID，研究开发比较难以发生这些副作用的外用剂，取得了进展。即 NSAID 通过经皮给药传送到疾患部位，可以减少全身的副作用，提高疾患局部的药物浓度。

[0005] 但是，在 NSAID 中，有些药物皮肤通透性极差，作为外用剂给药时，其效果远远低于经口给药。因此，研究了多种改善 NSAID 皮肤通透性的技术。

[0006] 例如，就在特开平 14-128699 号公报中记载的发明而言，是含有 NSAID 与局部麻醉药的外用消炎镇痛药组合物，将改善皮肤的通透性作为解决课题。此外，在该文献的实施例中，记载了配制含有作为 NSAID 的环氧洛芬钠和局部麻醉药的组合物，以及其皮肤通透性的评价试验。

[0007] 但是，仅仅评价皮肤通透性，决不能满足对 NSAID 的药物输送系统的价值的决定。之所以这样说，是因为发生疼痛的部位是肌肉组织或关节组织，NSAID 应到达的部位，不是有毛细血管的皮肤表面，而是有肌肉组织的更深部位。即，即使皮肤通透性或血中浓度得到了改善，但未必具有在肌肉组织等的渗透扩散性，也未必可以使药物直接作用于疾患部位。实际上，根据本发明人等的研究发现，对于 NSAID，由于添加了局部麻醉剂，组织的渗透扩散性反而下降。不仅如此，现状是以往的制剂设计完全没有考虑向较真皮更深部位的渗透性或扩散性问题。

[0008] 进而，即使是具有高皮肤通透性的制剂，若不能使 NSAID 渗透扩散至深部，那么药物只有留在皮肤的表面部位，则有可能引起皮肤刺激导致安全性降低等继发性障碍。并且，当在皮肤表面的内侧升高 NSAID 的浓度时，则与存在于皮肤外侧的药物的浓度梯度会减少，从而降低吸收率。其结果，即使提高外用制剂中的 NSAID 的含量也不能增加吸收量，提高不了其效果，所以，迄今为止的外用药中 NSAID 的浓度最多为 1% 左右，再多添加，效果也达到饱和。

[0009] 与特开平 14-128699 号公报所记载的发明一样，还已知有其它含有 NSAID 和局

部麻醉药的制剂。例如 WO 01/047559 号中记载有含有局部麻醉药和 NSAID 的外用贴剂，其观点是从炎症部位和末梢神经系统两个方面起作用，作为 NSAID 的具体例子，例示了吲哚美辛等。但是，没有关于依托度酸 (etodolac) 的记述，并且在该文献中作为实施例只给出了功能试验结果，而没有关于皮肤通透性等的记载。

[0010] 此外，WO 03/099293 号中也记载了由含有羧基的 NSAID 和含有氨基的局部麻醉药等形成的盐，作为 NSAID 的一例，也记载了依托度酸。但是，该文献所记载的技术在于，通过降低 NSAID 的水溶性而提高注射剂等的药物持续释放性，没有作为外用药利用的意向。因此，对于皮肤通透性或肌肉组织的渗透扩散性，即没有记载也没有提示。并且，在该文献的实施例中实际制备的盐，也仅含有二氟苯水杨酸作为 NSAID。

[0011] 然而，COX 主要有 1 型和 2 型两种同工酶。COX-1 在体内的大部分组织中可经常发现，其具有胃粘膜的保护作用等维持生命体的稳定性的作用。另一方面，COX-2 的通常的发现水平较低，可以由炎症性刺激等诱导。因此，若能选择性地抑制 COX-2，就可以抑制对生命体的损伤，同时减轻炎症等。但是，在上述的现有技术文献中，作为实施例具体公开的吲哚美辛或双氯酚酸钠等 NSAID，非选择性地抑制 COX。因此，即便提高这些外用药的皮肤通透性，伴随药物血中浓度的升高而产生的副作用则成为问题，从而失去了作为外用药的意义。

[0012] 如上所述，迄今为止已知有含有 NSAID 和局部麻醉药的制剂，在含有环氧洛芬的外用药中，也有考虑改善皮肤通透性的药物。但是，在以往的技术中，没有考虑在较皮肤更下面部位的肌肉或关节组织的渗透性或扩散性。而根据本发明人等的研究发现，含有 NSAID 和局部麻醉药的制剂在肌肉组织的动态并不一样，由于与局部麻醉药共同存在，有时反而会使 NSAID 的渗透扩散性降低。

发明内容

[0013] 因此，本发明所要解决的问题是，提供一种消炎镇痛外用药，其是含有 NSAID 的外用药，不仅皮肤通透性出色，而且在较皮肤更深部的组织也具有出色的渗透性或扩散性，可以直接作用于有炎症或疼痛的肌肉或关节组织等，此外，对皮肤的刺激性小。

[0014] 本发明人等为了解决上述问题，对含有 NSAID 的制剂、特别是对在肌肉组织等中具有出色的渗透扩散性方面，不断进行潜心研究。结果发现，将作为具有特异化学结构的 NSAID 的依托度酸与局部麻醉药合并使用的制剂，与其他的并用制剂相比，其在肌肉组织等的渗透扩散性非常高，从而完成了本发明。

[0015] 即，本发明的消炎镇痛外用药的特征在于，含有依托度酸和局部麻醉药。

[0016] 在上述的消炎镇痛外用药中，局部麻醉药相对于 1 质量份的依托度酸的比例为 0.1 ~ 1.5 质量份的组合是合适的。同样地，还优选局部麻醉药相对于依托度酸的摩尔比是 0.1 ~ 1.8。这是因为，如果在该范围内，可以达到本发明的目的，可以得到皮肤通透性或渗透扩散性出色的制剂。

[0017] 作为上述的局部麻醉药，优选利多卡因。这是因为，通过下述的实施例，证明与依托度酸的组合是合适的。

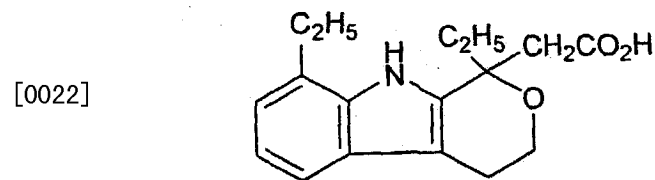
具体实施方式

[0018] 本发明所涉及的消炎镇痛外用药，不仅具有出色的皮肤通透性，而且在肌肉组织等皮肤深部的渗透性或扩散性被显著改善。其结果，因为抑制了药物吸收的钝化，所以即使在制剂中较多地添加 NSAID（依托度酸），也能照样发挥其作用。此外，还降低了以往含有 NSAID 的外用药的皮肤刺激性的问题。因此，本发明的消炎镇痛外用药，用于慢性关节风湿，变形性关节病、腰痛病等的慢性疼痛，肩关节周围炎或腱鞘炎等炎症性疾病，颈腕综合征，手术或外伤等引起的疼痛等的治疗和或处置，是一很好的制剂。

[0019] 本发明的消炎镇痛外用药，要点在于含有依托度酸和局部麻醉药。

[0020] 本发明使用的依托度酸，化学名为 1, 8-二乙基-1, 3, 4, 9-四氢吡喃[3, 4-B]吲哚-1-乙酸 (1, 8-diethyl-1, 3, 4, 9-tetrahydropyrano[3, 4-B]indole-1-acetic acid)，也是使用至今的镇痛消炎药。本发明使用按照公知方法合成的药物或市售的依托度酸即可。

[0021] NSAID 的化学结构大多是共通的，因此可以分为：以吲哚美辛为代表的吲哚基乙酸类，二氟苯水杨酸等水杨酸类，环氧洛芬等苯基丙酸类，双氯酚酸钠等苯基乙酸类，美洛昔康等昔康酸（苯并噻嗪）类等。但是，作为好的 NSAID 而周知的依托度酸具有如下的特异化学结构，不属于以上这些的分类范畴。



依托度酸

[0023] 此外，依托度酸是 COX-2 的出色的选择性抑制剂。因此，本发明的外用药具有出色的皮肤通透性，在作为外用药使用时，即使血中浓度高，副作用的担心也少。并且，本发明的外用药也具有在肌肉组织等的渗透扩散性，所以依托度酸不会沉滞于皮肤表面部，也不会经毛细血管吸收而仅提高血中浓度，而是可以作用于局部。

[0024] 本发明所使用的“局部麻醉药”，只要是用作以往医疗用局部麻醉药的物质，就没有特别限制，可以举例为利多卡因、丁卡因、普鲁卡因、辛可卡因、苯佐卡因、布比卡因、甲哌卡因以及它们的盐，优选从它们当中选择一种或者两种以上使用。在这些局部麻醉药中，特别优选利多卡因。这是因为，根据后面所述的实施例可以证实能发挥良好的效果。

[0025] 此外，使用的“局部麻醉药”优选具有氨基等阳离子基的局部麻醉药。通过该阳离子基与依托度酸的羧基进行离子缔合，各自的离子基部分被疏水性部分覆盖而改善药物的体内动态，从而改善皮肤通透性，渗透扩散性以及皮肤刺激性。

[0026] 在本发明的外用药中配合的依托度酸的量，优选相对于外用药整体为 1 ~ 50 质量%。这是因为，当配合量不到 1 质量%时，有时镇痛效果不充分，当超过 50 质量%时，可能有副作用增强的趋势。就本发明的外用药而言，因为可以同时改善依托度酸的皮肤通透性和在肌肉组织等的渗透扩散性，所以不产生效果的饱和，可以发挥出与配合量相应的效果，因此，依托度酸的配合量更优选为 3 质量%以上，特别优选为 5% 以上。此外，基于同样的理由，在本发明的外用药中配合的局部麻醉药的配合量，也优选相对

于外用药整体为 1 ~ 50 质量%。

[0027] 本发明外用药中的依托度酸和局部麻醉药的配合比例，不被特别限定，但优选使局部麻醉药相对于 1 质量份依托度酸的比例为 0.1 ~ 1.5 质量份。同样，对两者的摩尔比没有特别的限定，但优选配合成局部麻醉药相对于依托度酸 1 的摩尔比为 0.1 ~ 1.8。这是因为，只要在这样的范围内，就可以改善依托度酸的皮肤通透性或渗透扩散性。进而，作为上述的配合比例，更优选为约 0.2 质量份以上、约 1.1 质量份以下；作为上述摩尔比，更优选为约 0.2 以上、约 1.3 以下。这是因为，在考虑到作为医药品使用的基础上，使依托度酸和局部麻醉药的摩尔数大致相等时，由此可以得到具有优良皮肤通透性或渗透扩散性的制剂。但是，上述范围即便在其中某一药物多少过量的情况下，也可以达到本发明的目的，所以设定了幅度。例如，如下面将叙述的实施例所示，使制剂中的依托度酸（分子量：287.35）和利多卡因（分子量：234.34）的量相等，即使利多卡因的摩尔数较依托度酸的摩尔数多一些，也可以充分发挥与本发明有关的效果。

[0028] 作为本发明的外用药的剂型，例如可以举出软膏，洗剂，气雾剂，硬膏，水性糊剂等，只要是作为外用药使用的剂型，就没有特别限制。

[0029] 在本发明的外用药中，根据需要可以以通常的配合量添加基质（例如，天然橡胶、异戊橡胶、聚异丁烯、苯乙烯-异戊间二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-乙烯·丁烯-苯乙烯嵌段共聚物、（甲基）丙烯酸烷基酯（共）聚合物、聚（甲基）丙烯酸酯、聚异丁烯、聚丁烯、液状聚异戊二烯等橡胶类，凡士林、十六醇、蜂蜡、含水羊毛脂、液体石蜡等的油类，羧乙烯类聚合物、丙烯酸淀粉、聚丙烯酸钠、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇等水溶性高分子，克罗米通，癸二酸二乙酯；硅酞等）、赋形剂（例如，白糖等糖类，糊精等淀粉衍生物，羧甲基纤维素钠等纤维素衍生物，黄原酸胶等水溶性高分子等）、着色剂、乳化剂、增粘剂、润湿剂（例如，甘油等）、稳定剂（例如，对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯之类的对羟基苯甲酸酯类，氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇之类的醇类，氯化苄烷铵，苯酚、甲酚等酚类，硫柳汞，乙酸酐，山梨酸等）、保存剂、溶剂（例如，水、丙二醇、丁二醇、异丙醇、乙醇、甘油、癸二酸二乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、己二酸二异丙酯、棕榈酸肉豆蔻酯、硬脂酸十八烷基酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、二十四烷酸蜡酯、蜡酸三十二烷基酯、三十二烷酸三十二烷基酯等）、助溶剂、助悬浮剂（例如，CMC 钠（羧甲基纤维素钠）等）、抗氧化剂（例如，亚硫酸氢钠、抗坏血酸、抗坏血酸钠、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯、醋酸生育酚、dl- α -生育酚等）、佐药（例如，薄荷油、薄荷醇、樟脑、百里酚、醋酸生育酚、甘草次酸、壬酸香草酰胺、辣椒提取物等）、缓冲剂、pH 调节剂等。

[0030] 在制备本发明的外用药时，首先，优选将依托度酸或其盐和局部麻醉药或其盐混合。具体操作是将两者添加到溶剂中进行搅拌混合，或者将两者直接加热混合。

[0031] 对这里所使用的盐没有特别的限制，只要是药理上容许的物质即可。另外，当使用盐作为原料时，通过依托度酸和局部麻醉药相互间强的作用，能达到本发明的目的。

[0032] 作为可以用作本发明的有效成分的局部麻醉药的盐，例如可以举出氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐等氢卤酸盐，硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、磷酸盐等无机酸盐，甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐等的低级烷烃磺酸的盐，苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等芳香基磺酸盐，鸟氨酸盐、谷氨酸盐等氨基酸盐，以及富马酸、琥珀酸、柠檬

酸、酒石酸、草酸、马来酸等羧酸盐。在这些盐中，盐酸盐最适合使用。

[0033] 使用溶剂混合依托度酸和局部麻醉药时所用的溶剂，优选在制造医药组合物时常用的溶剂。此外，仅是加热混合依托度酸和局部麻醉药也能形成油状部分，不用溶剂也可以制剂成型。例如，将两者置入乳钵中边混合边研碎，伴随摩擦热，可以形成油状部分。

[0034] 在本发明中，局部麻醉药的使用不仅是为了减少皮肤刺激性，还可以作为依托度酸的助溶剂或溶解剂使用。尽管其原由未必清楚，但是由于含有这些局部麻醉药，可以改善依托度酸的皮肤通透性和渗透扩散性。

[0035] 可以向得到的依托度酸和局部麻醉药的混合物中，添加与上述的各剂型对应的配合成分，并混合。其制备方法可以采用对应各剂型的公知方法。

[0036] 这样所得到的本发明消炎镇痛外用药，与以往含有依托度酸的外用药相比，即便更多配合依托度酸，也能充分发挥其效果。另外，由于在改善皮肤通透性的同时还改善了在皮肤深部的渗透扩散性，因此药物不在皮肤表层蓄积，可减少皮肤刺激性，由此可以将药物传送到疾患部位（肌肉或关节组织等）。因此，本发明的外用药，可以直接应用于慢性疼痛等的疾患部位，是具有优良效果的依托度酸制剂。

[0037] 本发明的外用药的使用量因所含有的有效成分的种类、患者的症状或年龄的不同而不同，一般来说，成人优选 1 日 1 次～数次使用。最合适的是 1 日 1～2 次使用，但根据症状也可以增加用药次数。

[0038] 以下，列举实施例对本发明进行更具体的说明，但本发明当然不受下述实施例所限，在适合前后所述宗旨的范围内进行适当变更后，也可以实施，这些都被本发明的技术范围所包括。

[0039] 实施例

[0040] 制备例 1

[0041] 按照表 1 的配合比，将依托度酸等溶解于聚乙二醇 400 中，制备含有依托度酸和利多卡因的试液 1、仅含有依托度酸的试液 2。此外，表 1 中的数值为质量份。

[0042] 表 1

[0043]

	试液 1	试液 2
依托度酸	10	10
利多卡因	10	0
聚乙二醇 400	80	90

[0044] 试验例 1 肌肉组织的渗透扩散性试验

[0045] 对于上述制造例 1 制备的含有依托度酸的试液 1 和试液 2，进行针对肉片的渗透扩散性试验。首先，在直径为 9cm 的玻璃器皿中铺上纱布，加 10g 的试液 1 或 2。另外，切取瘦牛肉为 2×2×4cm 的长方体，使 2×2cm 为底部置于纱布上，用聚偏氯乙烯树脂膜覆盖，于 4℃ 下静置 48 小时。然后，从下层每隔 1cm 切下肉片，在从下面开始 0～

1cm, 1 ~ 2cm, 2 ~ 3cm 三个部分, 作为每 1g 肉片中所含有的量, 测定依托度酸的浓度。浓度测定是将各肉片磨碎, 加 5ml 甲醇, 将依托度酸萃取后, 用高速液相色谱法进行分析。试验对于各试液进行的次数为 $N = 6$ 。结果的平均值如表 2 所示。另外, 由于 0 ~ 1cm 的部分是与试液直接接触的部分, 所以从结果中除去。

[0046] 表 2

[0047]

	试液 1	试液 2
1 ~ 2cm	0.044mg/mg	0.006mg/mg
2 ~ 3cm	0.038mg/mg	0.007mg/mg

[0048] 由结果可知, 依托度酸在肌肉组织的渗透扩散性, 在配合有利多卡因的情况下得到显著的改善, 深度可达 2 ~ 3cm 的部分。此外, 根据本发明人等的观点, 含有依托度酸和利多卡因的外用药也具有好的皮肤通透性。因此, 在本发明的外用药中, 经皮吸收的依托度酸在吸收之后也不滞留在皮肤表面部, 而向皮肤深层部渗透扩散, 可以直接作用于疾患部位。

[0049] 制备例 2 本发明的贴剂的制备

[0050] 按照表 3 的配合比 (质量份), 采用甲苯溶剂法, 制备配有依托度酸 - 利多卡因的贴剂。即, 首先将依托度酸和利多卡因和聚乙二醇置在 40℃ 下加热混合至澄清。另外, 将苯乙烯 - 异戊间二烯 - 苯乙烯嵌段共聚物、液体石蜡、脂环族饱和烃树脂以及二丁基羟基甲苯溶解于甲苯中, 再加入依托度酸和利多卡因的混合物, 进一步混合, 得到均一的熔融物。用涂敷机将该熔融物涂敷在保护薄膜 (聚酯) 上, 并使干燥后的膏体重量为 $100\text{g}/\text{m}^2$, 之后, 加热干燥使甲苯蒸发。将所得到的涂敷面与支撑体 (无纺布) 贴合, 按照需要的大小对其进行切割, 即得贴剂。

[0051] 表 3

[0052]

	配合比
依托度酸	5
利多卡因	4
癸二酸二乙酯	2
苯乙烯 - 异戊间二烯 - 苯乙烯嵌段共聚物	8
液体石蜡	20
脂环族饱和烃树脂	16

二丁基羟基甲苯	1
聚乙二醇	7
甘油	35
聚丁烯	2