



(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 202023531 A

(43) 公開日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 01 日

(21) 申請案號：108130936

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 29 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/05 (2006.01)**A61J1/00 (2006.01)**A61K9/08 (2006.01)**A61K31/135 (2006.01)**A61K31/167 (2006.01)**A61L2/18 (2006.01)*

(30) 優先權：2018/09/21 日本

2018-177429

(71) 申請人：日商小林製藥股份有限公司 (日本) KOBAYASHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

(72) 發明人：松岡彩加 MATSUOKA, AYAKA (JP)

(74) 代理人：鮑亞嵐；卓孟儀

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 22 頁

(54) 名稱

醫藥組成物及減量抑制方法

(57) 摘要

本發明的目的在於提供一種用於抑制外用醫藥組成物中的異丙基甲基苯酚的減量的方法。本發明的醫藥組成物含有異丙基甲基苯酚，收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯的容器中，且所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下，可抑制異丙基甲基苯酚的減量。



202023531

【發明摘要】

【中文發明名稱】醫藥組成物

【中文】

本發明的目的在於提供一種用於抑制外用醫藥組成物中的異丙基甲基苯酚的減量的方法。本發明的醫藥組成物含有異丙基甲基苯酚，收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯的容器中，且所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下，可抑制異丙基甲基苯酚的減量。

【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】醫藥組成物

【技術領域】

【0001】本發明是有關於一種異丙基甲基苯酚（isopropyl methylphenol）的減量得到抑制的醫藥組成物。

【先前技術】

【0002】異丙基甲基苯酚作為低刺激性的殺菌劑廣泛應用於醫藥組成物等中。例如，專利文獻 1 中揭示有於含有止癢劑、局部麻醉劑、殺菌劑等的瘙癢性皮膚病用噴霧劑中，使用異丙基甲基苯酚作為殺菌劑。

【0003】另一方面，由於異丙基甲基苯酚容易吸附於樹脂製容器的內壁，因此於收容在樹脂製容器中的醫藥組成物中，經常發生異丙基甲基苯酚含量降低的問題。作為此種問題的解決方案，例如於專利文獻 2 中揭示有一種含有異丙基甲基苯酚以及特定量的 N-醯基酸性胺基酸、二丙二醇的組成物。

[現有技術文獻]

[專利文獻]

【0004】 [專利文獻 1]日本專利特開平 11-279053 號公報

[專利文獻 2]日本專利特開 2012-107146 號公報

【發明內容】

【0005】 [發明所欲解決之課題]

迄今為止，作為異丙基甲基苯酚的吸附抑制的問題的解決方案，已採取對製劑配方的設計進行研究的方法。然而，即便利用此種方法抑制異丙基甲基苯酚的吸附而獲得減量抑制效果，配方設計亦受到限制，因此無法應對各種配方設計。

【0006】 本發明的目的在於提供一種用於抑制醫藥組成物中的異丙基甲基苯酚的減量的方法。

[解決課題之手段]

【0007】 本發明者進行了深入的研究，結果發現，藉由使與含有異丙基甲基苯酚的醫藥組成物接觸的容器面中包含特定的樹脂，可抑制異丙基甲基苯酚的減量。本發明是基於該見解，藉由進一步反覆研究而完成的發明。

【0008】 即，本發明提供以下所述實施方式的發明。

項 1. 一種醫藥組成物，含有異丙基甲基苯酚，收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯的容器中，且所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下。

項 2. 所述直鏈狀低密度聚乙烯的密度為 $0.932 \text{ g/cm}^3 \sim 0.940 \text{ g/cm}^3$

項 3. 如項 1 或項 2 所述的醫藥組成物，其為液劑或凝膠劑。

項 4. 如項 1 至項 3 中任一項所述的醫藥組成物，其更含有苯海拉明（diphenhydramine）及/或其鹽。

項 5. 如項 1 至項 4 中任一項所述的醫藥組成物，其更含有利多卡因（lidocaine）及/或其鹽。

項 6.一種減量抑制方法，其是於含有異丙基甲基苯酚的醫藥組成物中抑制異丙基甲基苯酚的減量的方法，

其中，將所述醫藥組成物收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯且所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下的容器中。

[發明的效果]

【0009】 本發明的醫藥組成物藉由收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯且所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下的容器中，可抑制所調配的異丙基甲基苯酚的減量。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0010】 1.醫藥組成物

本發明的醫藥組成物的特徵在於：含有異丙基甲基苯酚，且收容在內壁包含特定的樹脂的容器中。以下，對本發明的醫藥組成物加以詳述。

【0011】 異丙基甲基苯酚

本發明的醫藥組成物含有異丙基甲基苯酚（3-甲基-4-異丙基苯酚、傘花烴-5-醇（*cymene-5-ol*））。異丙基甲基苯酚是作為殺菌劑而公知的藥劑，且作為低刺激性成分得到廣泛應用。異丙基甲基苯酚容易吸附於構成醫藥組成物的容器內壁的聚乙烯系樹脂，特別是於醫藥組成物為流動性高的液劑或凝膠劑的情況下，與容器內壁的接觸頻率高，因此更顯著地吸附。然而，根據本發明，

異丙基甲基苯酚的吸附得到抑制，可抑制醫藥組成物中的異丙基甲基苯酚的減量。

【0012】 本發明的醫藥組成物中的異丙基甲基苯酚的調配量並無特別限定，可根據應賦予的藥效而適當決定，例如可列舉 0.01 重量%~0.5 重量%。本發明的醫藥組成物良好地抑制異丙基甲基苯酚的減量，例如可將 40°C 下保存 30 日後的異丙基甲基苯酚的含量維持為保存前的含量的超過 99.1 重量%，因此，即便於為異丙基甲基苯酚的調配量少的醫藥組成物的情況下，亦可良好地抑制使由異丙基甲基苯酚帶來的效果減弱。就此種觀點而言，本發明的醫藥組成物中的異丙基甲基苯酚的調配量較佳可列舉 0.03 重量%~0.3 重量%，更佳可列舉 0.05 重量%~0.2 重量%。

【0013】 苯海拉明及/或其鹽

本發明的醫藥組成物根據需要可含有苯海拉明及/或其鹽（以下亦記載為「苯海拉明類」）。苯海拉明是已知具有抗組織胺（antihistamine）作用的公知的藥劑。苯海拉明類容易吸附於構成醫藥組成物的容器內壁的聚乙烯系樹脂，特別是於醫藥組成物為流動性高的液劑或凝膠劑的情況下，與容器內壁的接觸頻率高，因此更顯著地吸附。然而，根據本發明，苯海拉明類的吸附亦得到抑制，亦可抑制醫藥組成物中的苯海拉明類的減量。

【0014】 作為苯海拉明的鹽，只要為藥學上可容許者則並無特別限制，具體而言可列舉：鹽酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、水楊酸鹽、二苯基二磺酸鹽、單寧酸

鹽、月桂基硫酸鹽、硫酸鹽等的酸加成鹽。該些鹽可單獨使用一種，另外亦可將兩種以上組合使用。

【0015】 於本發明的醫藥組成物中，可自苯海拉明及其鹽中選擇一種使用，另外亦可將兩種以上組合使用。

【0016】 當於本發明的醫藥組成物中調配苯海拉明類時，苯海拉明類的調配量並無特別限定，可根據應賦予的藥效而適當決定，例如可列舉 0.01 重量%~5 重量%。本發明的醫藥組成物良好地抑制苯海拉明類的減量，例如可將 40°C 下保存 30 日後的苯海拉明類的含量維持為保存前的含量的超過 99.1 重量%，因此，即便於為苯海拉明類的調配量少的醫藥組成物的情況下，亦可良好地抑制使由苯海拉明類帶來的效果減弱。就此種觀點而言，本發明的醫藥組成物中的苯海拉明類的調配量較佳可列舉 0.1 重量%~3 重量%，更佳可列舉 0.1 重量%~2 重量%。

【0017】 利多卡因及/或其鹽

本發明的醫藥組成物根據需要可含有利多卡因及/或其鹽（以下亦記載為「利多卡因類」）。利多卡因亦被稱為木卡因（xylocaine），是已知具有局部麻醉效果的公知的藥劑。

【0018】 作為利多卡因的鹽，只要為藥學上可容許者則並無特別限制，具體而言可列舉鹽酸鹽等無機酸鹽。

【0019】 於本發明的醫藥組成物中，可自利多卡因及其鹽中選擇一種單獨使用，另外亦可將兩種以上組合使用。利多卡因及其鹽中，較佳可列舉利多卡因及鹽酸利多卡因。

【0020】 當於本發明的醫藥組成物中調配利多卡因類時，利多卡因類的含量並無特別限定，可根據應賦予的藥效而適當決定，例如可列舉 0.01 重量%~10 重量%。本發明的醫藥組成物例如可將 40°C 下保存 30 日後的利多卡因類的含量維持為保存前的含量的超過 99.1 重量%，因此，即便於為利多卡因類的調配量少的醫藥組成物的情況下，亦可良好地抑制使由利多卡因類帶來的效果減弱。就此種觀點而言，本發明的醫藥組成物中的利多卡因類的調配量較佳可列舉 0.1 重量%~5 重量%，更佳可列舉 0.5 重量%~3 重量%。

【0021】 其他成分

除了以上所述的成分以外，本發明的醫藥組成物根據需要亦可含有其他藥理成分。作為此種藥理成分，例如可列舉：抗組織胺劑(antihistamines)(縮蘋酸氯菲安明(chlorpheniramine maleate)等)、局部麻醉劑(待布卡因(dibucaine)、普魯卡因(procaine)、丁卡因(tetracaine)、佈匹卡因(bupivacaine)、馬比佛卡因(mepivacaine)、氯普魯卡因、普派卡因(proparacaine)、美普卡因(meprylcaine)或該些的鹽、苯甲酸烷基酯(例如胺基苯甲酸乙酯、鹽酸對丁基胺基苯甲酸二乙基胺基乙酯)、奧索卡因(orthocaine)、奧昔卡因(oxethazaine)、氧化聚乙氧基癸烷、東莨菪浸膏(scopolia extract)、珀耳卡明酶(percaminase)、聚氧乙烯月桂基醚等)、消炎劑(甘草次酸(glycyrrhetic acid)、甘草次酸鹽、尿囊素(allantoin)、水楊酸、水楊酸二醇、水楊酸甲酯、

吲美灑辛 (indomethacin)、聯苯乙酸 (felbinac)、二氯芬酸鈉 (diclofenac sodium)、洛索洛芬鈉 (loxoprofen sodium) 等)、殺菌劑 (氯化苄二甲烴銨 (benzalkonium chloride)、地喹氯銨 (dequalinium chloride)、氯化苯索寧 (benzethonium chloride)、氯化鯨蠟基吡啶 (cetylpyridinium chloride)、鹽酸洛赫西定 (chlorhexidine hydrochloride)、葡萄糖酸洛赫西定 (chlorhexidine gluconate)、氨水、磺胺嘧啶 (sulfadiazine)、乳酸、苯酚等)、止癢劑 (克羅他米通 (crotamiton)、二甲噻蔥 (thianthol) 等)、皮膚保護劑 (火棉膠 (collodion)、蓖麻油等)、血液循環促進成分 (壬酸香草醯胺 (nonylic acid vanillylamide)、菸酸苄酯 (nicotinic acid benzyl ester)、辣椒素 (capsaicin)、辣椒萃取物 (capsicum extract) 等)、清涼劑 (薄荷腦 (menthol)、樟腦 (camphor) 等)、維生素類 (vitamins) (維生素 A、維生素 B、維生素 C、維生素 D 等)、黏多糖類 (mucopolysaccharides) (軟骨素硫酸鈉 (sodium chondroitin sulfate)、玻尿酸 (hyaluronic acid) 等) 等。

【0022】除了以上所述的成分以外，根據需要，亦可含有醫藥組成物等中通常所使用的其他基劑或添加劑。作為此種基材或添加劑，以藥學上可容許為限度則並無特別限制，例如可列舉：水、低級醇 (例如異丙醇)、多元醇 (甘油、丙二醇、二丙二醇、1,3-丁二醇等) 等水性基劑；油類 (橄欖油、紅花子油 (safflower oil)、大豆油、山茶油、玉米油、菜子油、葵花籽油、棉籽油、花生油、豬油 (lard)、鯊烷 (squalane)、魚油等)、礦物油 (液態石蠟、石

蠟 (paraffin)、凝膠化烴、凡士林等)、蠟類 (waxes)(蜂蠟 (bees wax)、棕櫚蠟 (carnauba wax)、堪地里拉蠟 (Candelilla wax)、地蠟 (ceresin)、米糠蠟、微晶蠟 (microcrystalline wax) 等)、酯油 (肉豆蔻酸異丙酯、己二酸異丙酯、癸二酸二乙酯、癸二酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、棕櫚酸鯨蠟酯、油酸乙酯等)、脂肪酸烷基酯、脂肪酸 (硬脂酸、油酸、棕櫚酸、山萆酸、亞麻油酸、羊毛脂等)、脂肪酸酯 (棕櫚酸鯨蠟酯、棕櫚酸異丙酯、亞麻油酸乙酯等)、高級醇 (硬脂醇、鯨蠟醇 (cetanol)、山萆醇、肉豆蔻醇、油醇、十六醇 (hexadecyl alcohol)、羊毛脂醇等)、膽固醇 (cholesterol)、三-2-乙基己酸甘油酯、2-乙基己酸鯨蠟酯、矽酮油 (二甲基聚矽氧烷、環狀矽酮等) 等油性基劑；含水二氧化矽、輕質無水矽酸、氫氧化鋁凝膠、合成矽酸鋁、矽酸鎂等流動性促進劑 (潤滑劑)；POE (10 莫耳 ~ 50 莫耳) 植物固醇醚 (phytosterol ether)、POE (10 莫耳 ~ 50 莫耳) 二氫膽固醇醚、POE (10 莫耳 ~ 50 莫耳) 2-辛基十二烷基醚、POE (10 莫耳 ~ 50 莫耳) 癸基十四烷基醚、POE (10 莫耳 ~ 50 莫耳) 油基醚、POE (2 莫耳 ~ 50 莫耳) 鯨蠟基醚、POE (5 莫耳 ~ 50 莫耳) 山萆基醚、POE (5 莫耳 ~ 30 莫耳) 聚氧丙烯 (5 莫耳 ~ 30 莫耳) 2-癸基十四烷基醚、POE (10 莫耳 ~ 50 莫耳) 聚氧丙烯 (2 莫耳 ~ 30 莫耳) 鯨蠟基醚等聚氧乙烷基醚、該些的磷酸或磷酸鹽 (POE 鯨蠟基醚磷酸鈉等)、POE (20 莫耳 ~ 60 莫耳) 脫水山梨糖醇單油酸酯、POE (10 莫耳 ~ 60 莫耳) 脫水山梨糖醇單異硬脂酸酯、POE (10 莫耳 ~ 80

莫耳) 甘油基單異氰酸酯、POE (10 莫耳~30 莫耳) 甘油基單硬脂酸酯、POE (20 莫耳~100 莫耳) -聚氧丙烯改質矽酮、POE-烷基改質矽酮、單月桂酸聚乙二醇酯、單棕櫚酸聚乙二醇酯、單硬脂酸聚乙二醇酯、二月桂酸聚乙二醇酯、二棕櫚酸聚乙二醇酯、二硬脂酸聚乙二醇酯、二油酸聚乙二醇酯、二蓖麻油酸聚乙二醇酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油 (5~100)、聚山梨醇酯 (20~85)、甘油脂肪酸酯 (單硬脂酸甘油等)、氫化大豆磷脂質、氫化羊毛脂醇等界面活性劑；清涼劑 (薄荷腦、樟腦、冰片 (borneol)、薄荷水、薄荷油等)、防腐劑 (對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸鈉、山梨酸等)、著香劑 (檸檬醛、1,8-桉樹腦、香茅醛 (citronellal)、茵綠烯醇 (farnesol) 等)、著色劑 (焦油色素 (褐色 201 號、藍色 201 號、黃色 4 號、黃色 403 號等)、可可色素、葉綠素、氧化鋁等)、黏稠劑 (羧基乙烯基聚合物、羥丙甲纖維素 (hypromellose)、聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸鈉、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、黃原膠、角叉菜膠等)、pH 值調整劑 (磷酸、磷酸二氫鈉、磷酸氫鈉、鹽酸、檸檬酸、檸檬酸鈉、琥珀酸、酒石酸、氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙醇胺、三異丙醇胺等)、濕潤劑 (dl-吡咯啉酮羧酸鈉液、D-山梨糖醇液、聚乙烯二醇 (macrogol) 等)、穩定劑 (二丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚、依地酸鈉、偏磷酸鈉、L-精胺酸、L-天冬胺酸、DL-丙胺酸、甘胺酸、異抗壞血酸鈉、沒食子酸丙酯、亞硫酸鈉、二氧化硫、綠原酸 (chlorogenic acid)、兒茶素、迷迭香萃取物等)、抗氧化劑、

紫外線吸收劑、螯合劑、黏著劑、緩衝劑、溶解助劑、可溶劑、保存劑等添加劑。

【0023】 於在該些基劑或添加劑中調配黏稠劑的情況下，作為本發明的醫藥組成物中的黏稠劑的含量，例如可列舉 0.1 重量%~5 重量%。本發明的醫藥組成物藉由異丙基甲基苯酚的吸附抑制而良好地抑制其量，因此，即便為如凝膠劑般流動性高、與容器內壁的接觸頻率高的實施方式，亦可良好地抑制異丙基甲基苯酚的減量。就此種觀點而言，於在本發明的醫藥組成物中調配黏稠劑的情況下，作為其調配量，較佳為比較少量，例如更佳可列舉 0.1 重量%~2 重量%。進而，就同樣的觀點而言，於在本發明的醫藥組成物中調配黏稠劑的情況下，較佳為進一步調配流動性促進劑。於調配流動性促進劑的情況下，作為本發明的醫藥組成物中的流動性促進劑的含量，例如可列舉 0.1 重量%~10 重量%，較佳可列舉 1 重量%~5 重量%。

【0024】 本發明的醫藥組成物的 pH 值（25℃）例如調整為 6.5~7.5，較佳為 7.0~7.5，更佳為 7.1~7.5。

【0025】 性狀、製劑形態等

本發明的醫藥組成物的性狀並無特別限定，可列舉液狀組成物、凝膠狀組成物、乳化組成物等。本發明的醫藥組成物藉由異丙基甲基苯酚的吸附抑制而良好地抑制其量，因此，即便為流動性高、與容器內壁的接觸頻率高的實施方式，亦可良好地抑制異丙基甲基苯酚的減量。就此種觀點而言，作為本發明的醫藥組成

物的性狀，較佳可列舉液狀組成物、凝膠狀組成物。

【0026】 本發明的醫藥組成物的製劑形態並無特別限制，例如可列舉液劑（例如洗劑、乳液劑）、凝膠劑、軟膏劑、乳劑等。其中，就與所述同樣的觀點而言，可較佳地列舉流動性高的液劑及凝膠劑。

【0027】 容器

收容本發明的醫藥組成物的容器中，醫藥組成物所接觸的容器內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯(Linear low-density polyethylene)（以下亦記載為「LLDPE」）。LLDPE 的密度低，因此容易吸附異丙基甲基苯酚。然而，本發明的醫藥組成物雖然容器採用了LLDPE，但亦抑制異丙基甲基苯酚的吸附，可良好地抑制其減量。

【0028】 於收容本發明的醫藥組成物的容器中，LLDPE 的側鏈的碳數為 4 以下。若 LLDPE 的側鏈的碳數超過 4，則無法獲得異丙基甲基苯酚的減量抑制效果。LLDPE 的碳數的範圍的下限並無特別限定，例如可列舉 2 以上，較佳可列舉 3 以上。

【0029】 於本發明中，LLDPE 的密度為 $0.910 \text{ g/cm}^3 \sim 0.940 \text{ g/cm}^3$ 。LLDPE 的密度為於日本工業標準（Japanese Industrial Standards, JIS）K7112：1999 水中置換法（A 法）、 25°C 的條件下測定的值。就更良好地獲得異丙基甲基苯酚的減量抑制效果的觀點而言，LLDPE 的密度更佳為 $0.932 \text{ g/cm}^3 \sim 0.940 \text{ g/cm}^3$ 。

【0030】 LLDPE 可藉由使用戚格勒（Ziegler）觸媒、茂金屬觸媒等單位點（single site）系觸媒，將乙烯與 α -烯烴共聚而獲得。LLDPE

的側鏈的碳數控制可藉由調整共聚的 α -烯烴的碳數來進行。另外，LLDPE 的密度的控制可藉由調整共聚的 α -烯烴的種類及/或量來進行。

【0031】 於收容本發明的醫藥組成物的容器中，只要其內壁面包含所述 LLDPE 即可，容器壁可為單層結構，亦可為多層結構。於為多層結構的情況下，只要構成容器的最內層的樹脂為所述 LLDPE 即可。作為較佳的多層結構的具體例，可列舉自外層側向內層側，依次按照 LLDPE 層、基材層、阻擋層、LLDPE 層的順序積層的結構。各層可彼此直接積層，亦可經由其他層間接積層。作為其他層，可列舉接著劑層或功能性層。作為構成基材層的材料，可列舉聚對苯二甲酸乙二酯等聚酯樹脂，作為構成阻擋層的材料，可列舉鋁等金屬。另外，最外層的 LLDPE 層可與最內層的 LLDPE 一併亦作為熱熔接層發揮功能。進而，容器可為瓶，亦可為管，較佳可列舉管。

【0032】 使用方法

本發明的醫藥組成物可作為外用醫藥品使用，可藉由塗佈於需要殺菌的部位、較佳為皮膚的部位來使用。塗佈時，可自容器用手指等取出醫藥組成物來應用，亦可藉由自容器直接噴霧來應用。作為需要殺菌的部位，可列舉：瘙癢、斑疹、濕疹、蟲咬、皮膚炎、蕁麻疹、痱子、糜爛、凍瘡等皮膚症狀。

【0033】 2.減量抑制方法

如上所述，內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯且所述直鏈狀低密

度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下的容器，於含有異丙基甲基苯酚的醫藥組成物中可抑制異丙基甲基苯酚的減量。因此，本發明進而提供一種於含有異丙基甲基苯酚的醫藥組成物中抑制異丙基甲基苯酚的減量的方法。具體而言，本發明的減量抑制方法的特徵在於，將醫藥組成物收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯且所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下的容器中。另外，如上所述，於醫藥組成物除了異丙基甲基苯酚以外更含有苯海拉明類的情況下，同樣可抑制苯海拉明類的減量，於醫藥組成物除了異丙基甲基苯酚以外更含有利多卡因類的情況下，同樣可抑制利多卡因類的減量。因此，本發明亦提供一種於含有異丙基甲基苯酚以及苯海拉明類及/或利多卡因類的醫藥組成物中抑制異丙基甲基苯酚以及苯海拉明類及/或利多卡因類的減量的方法。於本發明的減量抑制方法中，關於醫藥組成物中所使用的成分的种类及調配量、醫藥組成物的性狀或製劑形態、使用方法、應收容醫藥組成物的容器等，如所述「1.醫藥組成物」一欄中所記載般。

[實施例]

【0034】 以下示出實施例來更具體地說明本發明，但本發明並不限定於該些。

【0035】 試驗例 1

1.填充至容器中的醫藥組成物（液劑）的製備

製備表 1 所示的組成的醫藥組成物（液劑）。液劑的 pH 值（25℃）為 7.3。

【0036】 [表 1]

	實施例 1 比較例 1、比較例 3、比較例 5、比較例 7	實施例 2	實施例 3	實施例 4、實施例 5 比較例 2、比較例 4、比較例 6、比較例 8	參考例 1、參考例 3	參考例 2、參考例 4
IPMP*1	0.1	0.1	0.1	0.1	-	-
苯海拉明	-	1	-	1	1	-
利多卡因	-	-	2	2	-	2
1,3-BG*2	10	10	10	10	10	10
POE 硬化蓖麻油 60*3	3	3	3	3	3	3
磷酸	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
磷酸二氫 Na*4	適量	適量	適量	適量	適量	適量
磷酸氫 Na 水合物*5	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分
合計	100	100	100	100	100	100

※表中，表示各成分的調配量的數值的單位為 g。

*1：異丙基甲基苯酚

*2：1,3-丁二醇

*3：聚氧乙烯硬化蓖麻油

*4：磷酸二氫鈉

*5：磷酸氫鈉水合物

【0037】 將製備的醫藥組成物填充至最內層具有 LLDPE 層的層壓管（laminated tube）中。層壓管具有自外層側至內層側依序積層有 LLDPE 層、聚對苯二甲酸乙二酯層、鋁層、接著劑層、LLDPE 層的多層結構，作為最外層的 LLDPE 層與作為最內層的 LLDPE 層熱熔接。於本試驗例中，準備 LLDPE 層不同的 7 種層壓管，具體而言為：層壓管 A（武內擠壓工業股份有限公司製造）、層壓管 C（武內擠壓工業股份有限公司製造）、層壓管 D（武內擠壓工業股份有限公司製造）、層壓管 E（武內擠壓工業股份有限公司製造）、層壓管 F（關西管股份有限公司製造）。構成各個層壓管的最內層的 LLDPE 的側鏈的碳數及密度如表 2～表 4 所示。

【0038】 2.減量測定試驗

將填充有醫藥組成物的容器於 40℃ 條件下保存 30 日。利用

以下方法來測定保存後的醫藥組成物中的藥理成分的減量程度。

【0039】 (1) 取保存後的實施例、比較例及參考例的醫藥組成物(試料)的約 0.5 g 進行秤量，加入乙醇(95)/月桂基硫酸鈉溶液(9:1(體積比))準確地設為 50 mL。將該液體充分搖混，進行超音波照射，獲得試料溶液。

【0040】 (2) 另外，取定量用苯海拉明約 0.5 g 進行秤量，加入乙醇(95)準確地設為 50 mL，獲得苯海拉明標準原液。

(3) 利用乾燥器(desiccator)(減壓、矽膠)將定量用利多卡因乾燥 24 小時，取其約 1 g 進行秤量，加入乙醇(95)準確地設為 50 mL，獲得利多卡因標準原液。

(4) 取定量用異丙基甲基苯酚約 0.5 g 進行秤量，加入乙醇(95)準確地設為 50 mL，獲得異丙基甲基苯酚標準原液。

【0041】 (5) 分別準確地計量苯海拉明標準原液 5 mL、利多卡因標準原液 5 mL、異丙基甲基苯酚標準原液 5 mL，加入乙醇(95)準確地設為 50 mL，獲得標準溶液。

異丙基甲酚標準原液。使其正確 50mL，得到異丙基甲基苯酚標準原液。

(6) 將試料溶液及標準溶液分別準確地取 15 μ L，於後述條件下藉由液相層析法進行測定，求出苯海拉明的峰值面積 A_{Ta} (來自試料溶液)及峰值面積 A_{Sa} (來自標準溶液)、利多卡因的峰值面積 A_{Tb} (來自試料溶液)及峰值面積 A_{Sb} (來自標準溶液)、異丙基甲基苯酚的峰值面積 A_{Tc} (來自試料溶液)及峰值面積 A_{Sc} (來

自標準溶液)。

【0042】 (7) 基於以下的計算式，算出試料溶液中各個藥理成分的相對於初始值（製備時調配的量）而言的量（%）。

【0043】 (a) 試料溶液中的苯海拉明的相對於初始值（製備時調配的量）而言的量（%）

= (定量用苯海拉明的秤量值 (g)) × 1/10 × 1/10 × (A_{Ta}/A_{sa}) × 1/ (試料的秤量值 (g)) × 100 / (試料 100 g 中的苯海拉明調配量 (g)) × 100

【0044】 (b) 試料溶液中的利多卡因的相對於初始值（製備時調配的量）而言的量（%）

= (定量用利多卡因的秤量值 (g)) × 1/10 × 1/10 × (A_{Tb}/A_{sb}) × 1/ (試料的秤量值 (g)) × 100 / (試料 100 g 中的利多卡因調配量 (g)) × 100

【0045】 (c) 試料溶液中的異丙基甲基苯酚的相對於初始值（製備時調配的量）而言的量（%）

= (定量用異丙基甲基苯酚的秤量值 (g)) × 1/20 × 1/10 × (A_{Tc}/A_{sc}) × 1/ (試料的秤量值 (g)) × 100 / (試料 100 g 中的異丙基甲基苯酚調配量 (g)) × 100

【0046】 (測定條件)

檢測器：紫外吸光光度計（測定波長 220 nm）

管柱：於內徑 4.6 mm、長度 15 cm 的不鏽鋼管中填充有 5 μm 的液相層析用十八烷基矽烷化矽膠。（具體而言為 5 μm 的伊納斯爾（Inertsil）ODS-3、4.6 mm×150 mm）

管柱溫度：約 30°C、固定溫度

流動相：月桂基硫酸鈉溶液/乙腈混合液（13：12（體積比））

流量：以苯海拉明的保持時間為約 17 分鐘的方式調整。

【0047】 3.減量抑制的評價

對於所述（7）中獲得的試料溶液中各個藥理成分的相對於初始值（製備時調配的量）而言的量（重量%），基於以下基準進行分類，以-6至+5進行評分。得分越大，表示藥理成分的減量抑制的程度越高。

+5	超過 99.9%
+4	超過 99.7%且為 99.9%以下
+3	超過 99.5%且為 99.7%以下
+2	超過 99.3%且為 99.5%以下
+1	超過 99.1%且為 99.3%以下
-1	超過 98.9%且為 99.1%以下
-2	超過 98.7%且為 98.9%以下
-3	超過 98.5%且為 98.7%以下
-4	超過 98.3%且為 98.5%以下
-5	超過 98.1%且為 98.3%以下
-6	98.1%以下

【0048】 4.結果

將減量抑制的得分示於表 2～表 4 中。表中，於-6 的評價中，適當地亦一併記載所述（7）中獲得的%值。如比較例 1～比較例 8 所示，以與側鏈的碳數為 6 或 8 的 LLDPE 接觸的狀態所保存的醫

藥組成物中，異丙基甲基苯酚、苯海拉明及利多卡因中特別是異丙基甲基苯酚的減量得到顯著確認，關於該方面，進而如與參考例 1～參考例 4 的比較中亦所示般，無論是將各個藥理成分混合調配抑或單獨調配，均同樣。另外，雖然不及異丙基甲基苯酚，但關於苯海拉明及利多卡因，亦確認到大的減量。與此相對，如實施例 1～實施例 5 所示，以與側鏈的碳數為 4 的 LLDPE 接觸的狀態所保存的醫藥組成物中，異丙基甲基苯酚的減量得到顯著抑制。關於苯海拉明及利多卡因，亦同樣地，減量得到顯著抑制。進而，如實施例 1～實施例 4 所示，以與側鏈的碳數為 4 且密度為 0.932 g/cm^3 的 LLDPE 接觸的狀態所保存的醫藥組成物中，異丙基甲基苯酚的減量極其顯著地得到抑制。另外，關於苯海拉明及利多卡因，亦同樣地，減量極其顯著地得到抑制。

【0049】 [表 2]

		實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4	實施例 5
容器	層壓管	A	A	A	A	C
	LLDPE 側鏈碳數	4	4	4	4	4
	LLDPE 密度	0.932	0.932	0.932	0.932	0.930
減量抑制 效果	IPMP	+5	+5	+5	+5	+3
	苯海拉明	/	+5	/	+5	+3
	利多卡因	/	/	+5	+5	+3

【0050】 [表 3]

		比較例 1	參考例 1	參考例 2	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6
容器	層壓管	D	D	D	D	E	E	F	F
	LLDPE 側鏈碳數	6	6	6	6	6	6	6	6

	LLDPE 密度	0.928	0.928	0.928	0.928	0.919	0.919	0.912	0.912
減量抑制 效果	IPMP	-6 (97.6%)	/	/	-6 (97.6%)	-6 (94.6%)	-6 (94.6%)	-6 (90.5%)	-6 (90.5%)
	苯海拉明	/	-6 (98.1%)	/	-6 (98.1%)	/	-6 (97.2%)	/	-6 (92.2%)
	利多卡因	/	/	-5	-5	/	-1	/	-6 (97.3%)

【0051】 [表 4]

		比較例 7	比較例 8	參考例 3	參考例 4
容器	層壓管	G	G	G	G
	LLDPE 側鏈碳數	8	8	8	8
	LLDPE 密度	0.930	0.930	0.930	0.930
減量抑制 效果	IPMP	-6 (94.7%)	-6 (94.7%)	/	/
	苯海拉明	/	-6 (95.8%)	-6 (95.8%)	/
	利多卡因	/	-6 (98.0%)	/	-6 (98.0%)

【0052】 試驗例 2

製備表 5 所示的配方例 1~ 配方例 3 的醫藥組成物（凝膠劑）。凝膠劑的 pH 值（25℃）為 7.3。填充至試驗例 1 中使用的層壓管 A 或層壓管 C 中，在與試驗例 1 同樣的條件下保存。結果，配方例 1~ 配方例 3 的醫藥組成物於填充至任一層壓管的情況下，均為以異丙基甲基苯酚為代表的藥理成分的減量得到顯著抑制，另外，填充至層壓管 A 的情況下，藥理成分的減量得到更顯著地抑制。

【0053】 [表 5]

	配方例 1	配方例 2	配方例 3
IPMP*1	0.1	0.1	0.1
苯海拉明	-	1	1
利多卡因	-	2	2
1,3-BG*2	10	10	10
含水二氧化矽	-	-	2
二甲基聚矽氧烷*6	-	-	1.5
羧基乙烯基聚合物*7	0.7	0.7	0.7
POE 硬化蓖麻油 60*3	3	3	3
磷酸	0.1	0.1	0.1
磷酸二氫 Na*4	適量	適量	適量
磷酸氫 Na 水合物*5	適量	適量	適量
對羥基苯甲酸甲酯	0.1	0.1	0.1
對羥基苯甲酸丙酯	0.05	0.05	0.05
純化水	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分
合計	100	100	100

※表中，表示各成分的調配量的數值的單位為 g。

*1：異丙基甲基苯酚

*2：1,3-丁二醇

*3：聚氧乙烯硬化蓖麻油 60

*4：磷酸二氫鈉

*5：磷酸氫鈉水合物

*6：東麗道康寧股份有限公司製造

(Dow Corning[®]Q7-9120 SILICONE FLUID (液態矽酮)、350CST)

*7：諾譽 (Noveon) 製造 (卡波普 (Carbopol) 980)

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種醫藥組成物，含有異丙基甲基苯酚，

收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯的容器中，且

所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下。

【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述的醫藥組成物，其中所述直鏈狀低密度聚乙烯的密度為 $0.932 \text{ g/cm}^3 \sim 0.940 \text{ g/cm}^3$ 。

【第3項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述的醫藥組成物，其為液劑或凝膠劑。

【第4項】 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述的醫藥組成物，其更含有苯海拉明及/或其鹽。

【第5項】 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項所述的醫藥組成物，其更含有利多卡因及/或其鹽。

【第6項】 一種減量抑制方法，其是於含有異丙基甲基苯酚的醫藥組成物中抑制異丙基甲基苯酚的減量的方法，

其中，將所述醫藥組成物收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯且所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下的容器中。



【發明摘要】

【中文發明名稱】醫藥組成物及減量抑制方法

【中文】

本發明的目的在於提供一種用於抑制外用醫藥組成物中的異丙基甲基苯酚的減量的方法。本發明的醫藥組成物含有異丙基甲基苯酚，收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯的容器中，且所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下，可抑制異丙基甲基苯酚的減量。

【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】醫藥組成物及減量抑制方法

【技術領域】

【0001】本發明是有關於一種異丙基甲基苯酚（isopropyl methylphenol）的減量得到抑制的醫藥組成物。

【先前技術】

【0002】異丙基甲基苯酚作為低刺激性的殺菌劑廣泛應用於醫藥組成物等中。例如，專利文獻 1 中揭示有於含有止癢劑、局部麻醉劑、殺菌劑等的瘙癢性皮膚病用噴霧劑中，使用異丙基甲基苯酚作為殺菌劑。

【0003】另一方面，由於異丙基甲基苯酚容易吸附於樹脂製容器的內壁，因此於收容在樹脂製容器中的醫藥組成物中，經常發生異丙基甲基苯酚含量降低的問題。作為此種問題的解決方案，例如於專利文獻 2 中揭示有一種含有異丙基甲基苯酚以及特定量的 N-醯基酸性胺基酸、二丙二醇的組成物。

[現有技術文獻]

[專利文獻]

【0004】 [專利文獻 1]日本專利特開平 11-279053 號公報

[專利文獻 2]日本專利特開 2012-107146 號公報

【發明內容】

【0005】 [發明所欲解決之課題]

迄今為止，作為異丙基甲基苯酚的吸附抑制的問題的解決方案，已採取對製劑配方的設計進行研究的方法。然而，即便利用此種方法抑制異丙基甲基苯酚的吸附而獲得減量抑制效果，配方設計亦受到限制，因此無法應對各種配方設計。

【0006】 本發明的目的在於提供一種用於抑制醫藥組成物中的異丙基甲基苯酚的減量的方法。

[解決課題之手段]

【0007】 本發明者進行了深入的研究，結果發現，藉由使與含有異丙基甲基苯酚的醫藥組成物接觸的容器面中包含特定的樹脂，可抑制異丙基甲基苯酚的減量。本發明是基於該見解，藉由進一步反覆研究而完成的發明。

【0008】 即，本發明提供以下所述實施方式的發明。

項 1. 一種醫藥組成物，含有異丙基甲基苯酚，收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯的容器中，且所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下。

項 2. 如項 1 所述的醫藥組成物，其中所述直鏈狀低密度聚乙烯的密度為 $0.932 \text{ g/cm}^3 \sim 0.940 \text{ g/cm}^3$ 。

項 3. 如項 1 或項 2 所述的醫藥組成物，其為液劑或凝膠劑。

項 4. 如項 1 至項 3 中任一項所述的醫藥組成物，其更含有苯海拉明（diphenhydramine）及/或其鹽。

項 5. 如項 1 至項 4 中任一項所述的醫藥組成物，其更含有利多卡因（lidocaine）及/或其鹽。

項 6.一種減量抑制方法，其是於含有異丙基甲基苯酚的醫藥組成物中抑制異丙基甲基苯酚的減量的方法，

其中，將所述醫藥組成物收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯且所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下的容器中。

[發明的效果]

【0009】 本發明的醫藥組成物藉由收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯且所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下的容器中，可抑制所調配的異丙基甲基苯酚的減量。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0010】 1.醫藥組成物

本發明的醫藥組成物的特徵在於：含有異丙基甲基苯酚，且收容在內壁包含特定的樹脂的容器中。以下，對本發明的醫藥組成物加以詳述。

【0011】 異丙基甲基苯酚

本發明的醫藥組成物含有異丙基甲基苯酚（3-甲基-4-異丙基苯酚、傘花烴-5-醇（*cymene-5-ol*））。異丙基甲基苯酚是作為殺菌劑而公知的藥劑，且作為低刺激性成分得到廣泛應用。異丙基甲基苯酚容易吸附於構成醫藥組成物的容器內壁的聚乙烯系樹脂，特別是於醫藥組成物為流動性高的液劑或凝膠劑的情況下，與容器內壁的接觸頻率高，因此更顯著地吸附。然而，根據本發明，

異丙基甲基苯酚的吸附得到抑制，可抑制醫藥組成物中的異丙基甲基苯酚的減量。

【0012】 本發明的醫藥組成物中的異丙基甲基苯酚的調配量並無特別限定，可根據應賦予的藥效而適當決定，例如可列舉 0.01 重量%~0.5 重量%。本發明的醫藥組成物良好地抑制異丙基甲基苯酚的減量，例如可將 40°C 下保存 30 日後的異丙基甲基苯酚的含量維持為保存前的含量的超過 99.1 重量%，因此，即便於為異丙基甲基苯酚的調配量少的醫藥組成物的情況下，亦可良好地抑制使由異丙基甲基苯酚帶來的效果減弱。就此種觀點而言，本發明的醫藥組成物中的異丙基甲基苯酚的調配量較佳可列舉 0.03 重量%~0.3 重量%，更佳可列舉 0.05 重量%~0.2 重量%。

【0013】 苯海拉明及/或其鹽

本發明的醫藥組成物根據需要可含有苯海拉明及/或其鹽（以下亦記載為「苯海拉明類」）。苯海拉明是已知具有抗組織胺（antihistamine）作用的公知的藥劑。苯海拉明類容易吸附於構成醫藥組成物的容器內壁的聚乙烯系樹脂，特別是於醫藥組成物為流動性高的液劑或凝膠劑的情況下，與容器內壁的接觸頻率高，因此更顯著地吸附。然而，根據本發明，苯海拉明類的吸附亦得到抑制，亦可抑制醫藥組成物中的苯海拉明類的減量。

【0014】 作為苯海拉明的鹽，只要為藥學上可容許者則並無特別限制，具體而言可列舉：鹽酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、水楊酸鹽、二苯基二磺酸鹽、單寧酸

鹽、月桂基硫酸鹽、硫酸鹽等的酸加成鹽。該些鹽可單獨使用一種，另外亦可將兩種以上組合使用。

【0015】 於本發明的醫藥組成物中，可自苯海拉明及其鹽中選擇一種使用，另外亦可將兩種以上組合使用。

【0016】 當於本發明的醫藥組成物中調配苯海拉明類時，苯海拉明類的調配量並無特別限定，可根據應賦予的藥效而適當決定，例如可列舉 0.01 重量%~5 重量%。本發明的醫藥組成物良好地抑制苯海拉明類的減量，例如可將 40°C 下保存 30 日後的苯海拉明類的含量維持為保存前的含量的超過 99.1 重量%，因此，即便於為苯海拉明類的調配量少的醫藥組成物的情況下，亦可良好地抑制使由苯海拉明類帶來的效果減弱。就此種觀點而言，本發明的醫藥組成物中的苯海拉明類的調配量較佳可列舉 0.1 重量%~3 重量%，更佳可列舉 0.1 重量%~2 重量%。

【0017】 利多卡因及/或其鹽

本發明的醫藥組成物根據需要可含有利多卡因及/或其鹽（以下亦記載為「利多卡因類」）。利多卡因亦被稱為木卡因（xylocaine），是已知具有局部麻醉效果的公知的藥劑。

【0018】 作為利多卡因的鹽，只要為藥學上可容許者則並無特別限制，具體而言可列舉鹽酸鹽等無機酸鹽。

【0019】 於本發明的醫藥組成物中，可自利多卡因及其鹽中選擇一種單獨使用，另外亦可將兩種以上組合使用。利多卡因及其鹽中，較佳可列舉利多卡因及鹽酸利多卡因。

【0020】 當於本發明的醫藥組成物中調配利多卡因類時，利多卡因類的含量並無特別限定，可根據應賦予的藥效而適當決定，例如可列舉 0.01 重量%~10 重量%。本發明的醫藥組成物例如可將 40°C 下保存 30 日後的利多卡因類的含量維持為保存前的含量的超過 99.1 重量%，因此，即便於為利多卡因類的調配量少的醫藥組成物的情況下，亦可良好地抑制使由利多卡因類帶來的效果減弱。就此種觀點而言，本發明的醫藥組成物中的利多卡因類的調配量較佳可列舉 0.1 重量%~5 重量%，更佳可列舉 0.5 重量%~3 重量%。

【0021】 其他成分

除了以上所述的成分以外，本發明的醫藥組成物根據需要亦可含有其他藥理成分。作為此種藥理成分，例如可列舉：抗組織胺劑(antihistamines)(縮蘋酸氯菲安明(chlorpheniramine maleate)等)、局部麻醉劑(待布卡因(dibucaine)、普魯卡因(procaine)、丁卡因(tetracaine)、佈匹卡因(bupivacaine)、馬比佛卡因(mepivacaine)、氯普魯卡因、普派卡因(proparacaine)、美普卡因(meprylcaine)或該些的鹽、苯甲酸烷基酯(例如胺基苯甲酸乙酯、鹽酸對丁基胺基苯甲酸二乙基胺基乙酯)、奧索卡因(orthocaine)、奧昔卡因(oxethazaine)、氧化聚乙氧基癸烷、東莨菪浸膏(scopolia extract)、珀耳卡明酶(percaminase)、聚氧乙烯月桂基醚等)、消炎劑(甘草次酸(glycyrrhetic acid)、甘草次酸鹽、尿囊素(allantoin)、水楊酸、水楊酸二醇、水楊酸甲酯、

吲美灑辛 (indomethacin)、聯苯乙酸 (felbinac)、二氯芬酸鈉 (diclofenac sodium)、洛索洛芬鈉 (loxoprofen sodium) 等)、殺菌劑 (氯化苄二甲烴銨 (benzalkonium chloride)、地喹氯銨 (dequalinium chloride)、氯化苯索寧 (benzethonium chloride)、氯化鯨蠟基吡啶 (cetylpyridinium chloride)、鹽酸洛赫西定 (chlorhexidine hydrochloride)、葡萄糖酸洛赫西定 (chlorhexidine gluconate)、氨水、磺胺嘧啶 (sulfadiazine)、乳酸、苯酚等)、止癢劑 (克羅他米通 (crotamiton)、二甲噻蔥 (thianthol) 等)、皮膚保護劑 (火棉膠 (collodion)、蓖麻油等)、血液循環促進成分 (壬酸香草醯胺 (nonylic acid vanillylamide)、菸酸苄酯 (nicotinic acid benzyl ester)、辣椒素 (capsaicin)、辣椒萃取物 (capsicum extract) 等)、清涼劑 (薄荷腦 (menthol)、樟腦 (camphor) 等)、維生素類 (vitamins) (維生素 A、維生素 B、維生素 C、維生素 D 等)、黏多糖類 (mucopolysaccharides) (軟骨素硫酸鈉 (sodium chondroitin sulfate)、玻尿酸 (hyaluronic acid) 等) 等。

【0022】除了以上所述的成分以外，根據需要，亦可含有醫藥組成物等中通常所使用的其他基劑或添加劑。作為此種基劑或添加劑，以藥學上可容許為限度則並無特別限制，例如可列舉：水、低級醇 (例如異丙醇)、多元醇 (甘油、丙二醇、二丙二醇、1,3-丁二醇等) 等水性基劑；油類 (橄欖油、紅花子油 (safflower oil)、大豆油、山茶油、玉米油、菜子油、葵花籽油、棉籽油、花生油、豬油 (lard)、鯊烷 (squalane)、魚油等)、礦物油 (液態石蠟、石

蠟 (paraffin)、凝膠化烴、凡士林等)、蠟類 (waxes)(蜂蠟 (bees wax)、棕櫚蠟 (carnauba wax)、堪地里拉蠟 (Candelilla wax)、地蠟 (ceresin)、米糠蠟、微晶蠟 (microcrystalline wax) 等)、酯油 (肉豆蔻酸異丙酯、己二酸異丙酯、癸二酸二乙酯、癸二酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、棕櫚酸鯨蠟酯、油酸乙酯等)、脂肪酸烷基酯、脂肪酸 (硬脂酸、油酸、棕櫚酸、山萆酸、亞麻油酸、羊毛脂等)、脂肪酸酯 (棕櫚酸鯨蠟酯、棕櫚酸異丙酯、亞麻油酸乙酯等)、高級醇 (硬脂醇、鯨蠟醇 (cetanol)、山萆醇、肉豆蔻醇、油醇、十六醇 (hexadecyl alcohol)、羊毛脂醇等)、膽固醇 (cholesterol)、三-2-乙基己酸甘油酯、2-乙基己酸鯨蠟酯、矽酮油 (二甲基聚矽氧烷、環狀矽酮等) 等油性基劑；含水二氧化矽、輕質無水矽酸、氫氧化鋁凝膠、合成矽酸鋁、矽酸鎂等流動性促進劑 (潤滑劑)；POE (10 莫耳 ~ 50 莫耳) 植物固醇醚 (phytosterol ether)、POE (10 莫耳 ~ 50 莫耳) 二氫膽固醇醚、POE (10 莫耳 ~ 50 莫耳) 2-辛基十二烷基醚、POE (10 莫耳 ~ 50 莫耳) 癸基十四烷基醚、POE (10 莫耳 ~ 50 莫耳) 油基醚、POE (2 莫耳 ~ 50 莫耳) 鯨蠟基醚、POE (5 莫耳 ~ 50 莫耳) 山萆基醚、POE (5 莫耳 ~ 30 莫耳) 聚氧丙烯 (5 莫耳 ~ 30 莫耳) 2-癸基十四烷基醚、POE (10 莫耳 ~ 50 莫耳) 聚氧丙烯 (2 莫耳 ~ 30 莫耳) 鯨蠟基醚等聚氧乙烷基醚、該些的磷酸或磷酸鹽 (POE 鯨蠟基醚磷酸鈉等)、POE (20 莫耳 ~ 60 莫耳) 脫水山梨糖醇單油酸酯、POE (10 莫耳 ~ 60 莫耳) 脫水山梨糖醇單異硬脂酸酯、POE (10 莫耳 ~ 80

莫耳) 甘油基單異氰酸酯、POE (10 莫耳~30 莫耳) 甘油基單硬脂酸酯、POE (20 莫耳~100 莫耳) -聚氧丙烯改質矽酮、POE-烷基改質矽酮、單月桂酸聚乙二醇酯、單棕櫚酸聚乙二醇酯、單硬脂酸聚乙二醇酯、二月桂酸聚乙二醇酯、二棕櫚酸聚乙二醇酯、二硬脂酸聚乙二醇酯、二油酸聚乙二醇酯、二蓖麻油酸聚乙二醇酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油 (5~100)、聚山梨醇酯 (20~85)、甘油脂肪酸酯 (單硬脂酸甘油等)、氫化大豆磷脂質、氫化羊毛脂醇等界面活性劑；清涼劑 (薄荷腦、樟腦、冰片 (borneol)、薄荷水、薄荷油等)、防腐劑 (對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸鈉、山梨酸等)、著香劑 (檸檬醛、1,8-桉樹腦、香茅醛 (citronellal)、茵綠烯醇 (farnesol) 等)、著色劑 (焦油色素 (褐色 201 號、藍色 201 號、黃色 4 號、黃色 403 號等)、可可色素、葉綠素、氧化鋁等)、黏稠劑 (羧基乙烯基聚合物、羥丙甲纖維素 (hypromellose)、聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸鈉、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、黃原膠、角叉菜膠等)、pH 值調整劑 (磷酸、磷酸二氫鈉、磷酸氫鈉、鹽酸、檸檬酸、檸檬酸鈉、琥珀酸、酒石酸、氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙醇胺、三異丙醇胺等)、濕潤劑 (dl-吡咯啉酮羧酸鈉液、D-山梨糖醇液、聚乙烯二醇 (macrogol) 等)、穩定劑 (二丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚、依地酸鈉、偏磷酸鈉、L-精胺酸、L-天冬胺酸、DL-丙胺酸、甘胺酸、異抗壞血酸鈉、沒食子酸丙酯、亞硫酸鈉、二氧化硫、綠原酸 (chlorogenic acid)、兒茶素、迷迭香萃取物等)、抗氧化劑、

紫外線吸收劑、螯合劑、黏著劑、緩衝劑、溶解助劑、可溶劑、保存劑等添加劑。

【0023】 於在該些基劑或添加劑中調配黏稠劑的情況下，作為本發明的醫藥組成物中的黏稠劑的含量，例如可列舉 0.1 重量%~5 重量%。本發明的醫藥組成物藉由異丙基甲基苯酚的吸附抑制而良好地抑制其量，因此，即便為如凝膠劑般流動性高、與容器內壁的接觸頻率高的實施方式，亦可良好地抑制異丙基甲基苯酚的減量。就此種觀點而言，於在本發明的醫藥組成物中調配黏稠劑的情況下，作為其調配量，較佳為比較少量，例如更佳可列舉 0.1 重量%~2 重量%。進而，就同樣的觀點而言，於在本發明的醫藥組成物中調配黏稠劑的情況下，較佳為進一步調配流動性促進劑。於調配流動性促進劑的情況下，作為本發明的醫藥組成物中的流動性促進劑的含量，例如可列舉 0.1 重量%~10 重量%，較佳可列舉 1 重量%~5 重量%。

【0024】 本發明的醫藥組成物的 pH 值（25℃）例如調整為 6.5~7.5，較佳為 7.0~7.5，更佳為 7.1~7.5。

【0025】 性狀、製劑形態等

本發明的醫藥組成物的性狀並無特別限定，可列舉液狀組成物、凝膠狀組成物、乳化組成物等。本發明的醫藥組成物藉由異丙基甲基苯酚的吸附抑制而良好地抑制其量，因此，即便為流動性高、與容器內壁的接觸頻率高的實施方式，亦可良好地抑制異丙基甲基苯酚的減量。就此種觀點而言，作為本發明的醫藥組成

物的性狀，較佳可列舉液狀組成物、凝膠狀組成物。

【0026】 本發明的醫藥組成物的製劑形態並無特別限制，例如可列舉液劑（例如洗劑、乳液劑）、凝膠劑、軟膏劑、乳劑等。其中，就與所述同樣的觀點而言，可較佳地列舉流動性高的液劑及凝膠劑。

【0027】 容器

收容本發明的醫藥組成物的容器中，醫藥組成物所接觸的容器內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯(Linear low-density polyethylene)（以下亦記載為「LLDPE」）。LLDPE的密度低，因此容易吸附異丙基甲基苯酚。然而，本發明的醫藥組成物雖然容器採用了LLDPE，但亦抑制異丙基甲基苯酚的吸附，可良好地抑制其減量。

【0028】 於收容本發明的醫藥組成物的容器中，LLDPE的側鏈的碳數為4以下。若LLDPE的側鏈的碳數超過4，則無法獲得異丙基甲基苯酚的減量抑制效果。LLDPE的碳數的範圍的下限並無特別限定，例如可列舉2以上，較佳可列舉3以上。

【0029】 於本發明中，LLDPE的密度為 $0.910 \text{ g/cm}^3 \sim 0.940 \text{ g/cm}^3$ 。LLDPE的密度為於日本工業標準（Japanese Industrial Standards, JIS）K7112：1999水中置換法（A法）、 25°C 的條件下測定的值。就更良好地獲得異丙基甲基苯酚的減量抑制效果的觀點而言，LLDPE的密度更佳為 $0.932 \text{ g/cm}^3 \sim 0.940 \text{ g/cm}^3$ 。

【0030】 LLDPE可藉由使用戚格勒（Ziegler）觸媒、茂金屬觸媒等單位點(single site)系觸媒，將乙烯與 α -烯烴共聚而獲得。LLDPE

的側鏈的碳數控制可藉由調整共聚的 α -烯烴的碳數來進行。另外，LLDPE 的密度的控制可藉由調整共聚的 α -烯烴的種類及/或量來進行。

【0031】 於收容本發明的醫藥組成物的容器中，只要其內壁面包含所述 LLDPE 即可，容器壁可為單層結構，亦可為多層結構。於為多層結構的情況下，只要構成容器的最內層的樹脂為所述 LLDPE 即可。作為較佳的多層結構的具體例，可列舉自外層側向內層側，依次按照 LLDPE 層、基材層、阻擋層、LLDPE 層的順序積層的結構。各層可彼此直接積層，亦可經由其他層間接積層。作為其他層，可列舉接著劑層或功能性層。作為構成基材層的材料，可列舉聚對苯二甲酸乙二酯等聚酯樹脂，作為構成阻擋層的材料，可列舉鋁等金屬。另外，最外層的 LLDPE 層可與最內層的 LLDPE 一併亦作為熱熔接層發揮功能。進而，容器可為瓶，亦可為管，較佳可列舉管。

【0032】 使用方法

本發明的醫藥組成物可作為外用醫藥品使用，可藉由塗佈於需要殺菌的部位、較佳為皮膚的部位來使用。塗佈時，可自容器用手指等取出醫藥組成物來應用，亦可藉由自容器直接噴霧來應用。作為需要殺菌的部位，可列舉：瘙癢、斑疹、濕疹、蟲咬、皮膚炎、蕁麻疹、痱子、糜爛、凍瘡等皮膚症狀。

【0033】 2.減量抑制方法

如上所述，內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯且所述直鏈狀低密

度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下的容器，於含有異丙基甲基苯酚的醫藥組成物中可抑制異丙基甲基苯酚的減量。因此，本發明進而提供一種於含有異丙基甲基苯酚的醫藥組成物中抑制異丙基甲基苯酚的減量的方法。具體而言，本發明的減量抑制方法的特徵在於，將醫藥組成物收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯且所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下的容器中。另外，如上所述，於醫藥組成物除了異丙基甲基苯酚以外更含有苯海拉明類的情況下，同樣可抑制苯海拉明類的減量，於醫藥組成物除了異丙基甲基苯酚以外更含有利多卡因類的情況下，同樣可抑制利多卡因類的減量。因此，本發明亦提供一種於含有異丙基甲基苯酚以及苯海拉明類及/或利多卡因類的醫藥組成物中抑制異丙基甲基苯酚以及苯海拉明類及/或利多卡因類的減量的方法。於本發明的減量抑制方法中，關於醫藥組成物中所使用的成分的种类及調配量、醫藥組成物的性狀或製劑形態、使用方法、應收容醫藥組成物的容器等，如所述「1.醫藥組成物」一欄中所記載般。

[實施例]

【0034】 以下示出實施例來更具體地說明本發明，但本發明並不限定於該些。

【0035】 試驗例 1

1.填充至容器中的醫藥組成物（液劑）的製備

製備表 1 所示的組成的醫藥組成物（液劑）。液劑的 pH 值（25℃）為 7.3。

【0036】 [表 1]

	實施例 1 比較例 1、比較例 3、比較例 5、比較例 7	實施例 2	實施例 3	實施例 4、實施例 5 比較例 2、比較例 4、比較例 6、比較例 8	參考例 1、參考例 3	參考例 2、參考例 4
IPMP*1	0.1	0.1	0.1	0.1	-	-
苯海拉明	-	1	-	1	1	-
利多卡因	-	-	2	2	-	2
1,3-BG*2	10	10	10	10	10	10
POE 硬化蓖麻油 60*3	3	3	3	3	3	3
磷酸	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
磷酸二氫 Na*4	適量	適量	適量	適量	適量	適量
磷酸氫 Na 水合物*5	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分
合計	100	100	100	100	100	100

※表中，表示各成分的調配量的數值的單位為 g。

*1：異丙基甲基苯酚

*2：1,3-丁二醇

*3：聚氧乙烯硬化蓖麻油 60

*4：磷酸二氫鈉

*5：磷酸氫鈉水合物

【0037】 將製備的醫藥組成物填充至最內層具有 LLDPE 層的層壓管（laminated tube）中。層壓管具有自外層側至內層側依序積層有 LLDPE 層、聚對苯二甲酸乙二酯層、鋁層、接著劑層、LLDPE 層的多層結構，作為最外層的 LLDPE 層與作為最內層的 LLDPE 層熱熔接。於本試驗例中，準備 LLDPE 層不同的 7 種層壓管，具體而言為：層壓管 A（武內擠壓工業股份有限公司製造）、層壓管 C（武內擠壓工業股份有限公司製造）、層壓管 D（武內擠壓工業股份有限公司製造）、層壓管 E（武內擠壓工業股份有限公司製造）、層壓管 F（關西管股份有限公司製造）。構成各個層壓管的最內層的 LLDPE 的側鏈的碳數及密度如表 2～表 4 所示。

【0038】 2.減量測定試驗

將填充有醫藥組成物的容器於 40℃ 條件下保存 30 日。利用

以下方法來測定保存後的醫藥組成物中的藥理成分的減量程度。

【0039】 (1) 取保存後的實施例、比較例及參考例的醫藥組成物(試料)的約 0.5 g 進行秤量，加入乙醇(95)/月桂基硫酸鈉溶液(9:1(體積比))準確地設為 50 mL。將該液體充分搖混，進行超音波照射，獲得試料溶液。

【0040】 (2) 另外，取定量用苯海拉明約 0.5 g 進行秤量，加入乙醇(95)準確地設為 50 mL，獲得苯海拉明標準原液。

(3) 利用乾燥器(desiccator)(減壓、矽膠)將定量用利多卡因乾燥 24 小時，取其約 1 g 進行秤量，加入乙醇(95)準確地設為 50 mL，獲得利多卡因標準原液。

(4) 取定量用異丙基甲基苯酚約 0.5 g 進行秤量，加入乙醇(95)準確地設為 50 mL，獲得異丙基甲基苯酚標準原液。

【0041】 (5) 分別準確地計量苯海拉明標準原液 5 mL、利多卡因標準原液 5 mL、異丙基甲基苯酚標準原液 5 mL，加入乙醇(95)準確地設為 50 mL，獲得標準溶液。

異丙基甲酚標準原液。使其正確 50mL，得到異丙基甲基苯酚標準原液。

(6) 將試料溶液及標準溶液分別準確地取 15 μ L，於後述條件下藉由液相層析法進行測定，求出苯海拉明的峰值面積 A_{Ta} (來自試料溶液)及峰值面積 A_{Sa} (來自標準溶液)、利多卡因的峰值面積 A_{Tb} (來自試料溶液)及峰值面積 A_{Sb} (來自標準溶液)、異丙基甲基苯酚的峰值面積 A_{Tc} (來自試料溶液)及峰值面積 A_{Sc} (來

自標準溶液)。

【0042】 (7) 基於以下的計算式，算出試料溶液中各個藥理成分的相對於初始值（製備時調配的量）而言的量（%）。

【0043】 (a) 試料溶液中的苯海拉明的相對於初始值（製備時調配的量）而言的量（%）

= (定量用苯海拉明的秤量值 (g)) × 1/10 × 1/10 × (A_{Ta}/A_{sa}) × 1/ (試料的秤量值 (g)) × 100 / (試料 100 g 中的苯海拉明調配量 (g)) × 100

【0044】 (b) 試料溶液中的利多卡因的相對於初始值（製備時調配的量）而言的量（%）

= (定量用利多卡因的秤量值 (g)) × 1/10 × 1/10 × (A_{Tb}/A_{sb}) × 1/ (試料的秤量值 (g)) × 100 / (試料 100 g 中的利多卡因調配量 (g)) × 100

【0045】 (c) 試料溶液中的異丙基甲基苯酚的相對於初始值（製備時調配的量）而言的量（%）

= (定量用異丙基甲基苯酚的秤量值 (g)) × 1/20 × 1/10 × (A_{Tc}/A_{sc}) × 1/ (試料的秤量值 (g)) × 100 / (試料 100 g 中的異丙基甲基苯酚調配量 (g)) × 100

【0046】 (測定條件)

檢測器：紫外吸光光度計（測定波長 220 nm）

管柱：於內徑 4.6 mm、長度 15 cm 的不鏽鋼管中填充有 5 μm 的液相層析用十八烷基矽烷化矽膠。(具體而言為 5 μm 的伊納斯爾 (Inertsil) ODS-3、4.6 mm×150 mm)

管柱溫度：約 30°C、固定溫度

流動相：月桂基硫酸鈉溶液/乙腈混合液（13：12（體積比））

流量：以苯海拉明的保持時間為約 17 分鐘的方式調整。

【0047】 3.減量抑制的評價

對於所述（7）中獲得的試料溶液中各個藥理成分的相對於初始值（製備時調配的量）而言的量（重量%），基於以下基準進行分類，以-6至+5進行評分。得分越大，表示藥理成分的減量抑制的程度越高。

+5	超過 99.9%
+4	超過 99.7%且為 99.9%以下
+3	超過 99.5%且為 99.7%以下
+2	超過 99.3%且為 99.5%以下
+1	超過 99.1%且為 99.3%以下
-1	超過 98.9%且為 99.1%以下
-2	超過 98.7%且為 98.9%以下
-3	超過 98.5%且為 98.7%以下
-4	超過 98.3%且為 98.5%以下
-5	超過 98.1%且為 98.3%以下
-6	98.1%以下

【0048】 4.結果

將減量抑制的得分示於表 2～表 4 中。表中，於-6 的評價中，適當地亦一併記載所述（7）中獲得的%值。如比較例 1～比較例 8 所示，以與側鏈的碳數為 6 或 8 的 LLDPE 接觸的狀態所保存的醫

藥組成物中，異丙基甲基苯酚、苯海拉明及利多卡因中特別是異丙基甲基苯酚的減量得到顯著確認，關於該方面，進而如與參考例 1～參考例 4 的比較中亦所示般，無論是將各個藥理成分混合調配抑或單獨調配，均同樣。另外，雖然不及異丙基甲基苯酚，但關於苯海拉明及利多卡因，亦確認到大的減量。與此相對，如實施例 1～實施例 5 所示，以與側鏈的碳數為 4 的 LLDPE 接觸的狀態所保存的醫藥組成物中，異丙基甲基苯酚的減量得到顯著抑制。關於苯海拉明及利多卡因，亦同樣地，減量得到顯著抑制。進而，如實施例 1～實施例 4 所示，以與側鏈的碳數為 4 且密度為 0.932 g/cm^3 的 LLDPE 接觸的狀態所保存的醫藥組成物中，異丙基甲基苯酚的減量極其顯著地得到抑制。另外，關於苯海拉明及利多卡因，亦同樣地，減量極其顯著地得到抑制。

【0049】 [表 2]

		實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4	實施例 5
容器	層壓管	A	A	A	A	C
	LLDPE 側鏈碳數	4	4	4	4	4
	LLDPE 密度	0.932	0.932	0.932	0.932	0.930
減量抑制 效果	IPMP	+5	+5	+5	+5	+3
	苯海拉明		+5		+5	+3
	利多卡因			+5	+5	+3

【0050】 [表 3]

		比較例 1	參考例 1	參考例 2	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6
容器	層壓管	D	D	D	D	E	E	F	F
	LLDPE 側鏈碳數	6	6	6	6	6	6	6	6

	LLDPE 密度	0.928	0.928	0.928	0.928	0.919	0.919	0.912	0.912
減量抑制 效果	IPMP	-6 (97.6%)	/	/	-6 (97.6%)	-6 (94.6%)	-6 (94.6%)	-6 (90.5%)	-6 (90.5%)
	苯海拉明	/	-6 (98.1%)	/	-6 (98.1%)	/	-6 (97.2%)	/	-6 (92.2%)
	利多卡因	/	/	-5	-5	/	-1	/	-6 (97.3%)

【0051】 [表 4]

		比較例 7	比較例 8	參考例 3	參考例 4
容器	層壓管	G	G	G	G
	LLDPE 側鏈碳數	8	8	8	8
	LLDPE 密度	0.930	0.930	0.930	0.930
減量抑制 效果	IPMP	-6 (94.7%)	-6 (94.7%)	/	/
	苯海拉明	/	-6 (95.8%)	-6 (95.8%)	/
	利多卡因	/	-6 (98.0%)	/	-6 (98.0%)

【0052】 試驗例 2

製備表 5 所示的配方例 1~ 配方例 3 的醫藥組成物（凝膠劑）。凝膠劑的 pH 值（25°C）為 7.3。填充至試驗例 1 中使用的層壓管 A 或層壓管 C 中，在與試驗例 1 同樣的條件下保存。結果，配方例 1~ 配方例 3 的醫藥組成物於填充至任一層壓管的情況下，均為以異丙基甲基苯酚為代表的藥理成分的減量得到顯著抑制，另外，填充至層壓管 A 的情況下，藥理成分的減量得到更顯著地抑制。

【0053】 [表 5]

	配方例 1	配方例 2	配方例 3
IPMP*1	0.1	0.1	0.1
苯海拉明	-	1	1
利多卡因	-	2	2
1,3-BG*2	10	10	10
含水二氧化矽	-	-	2
二甲基聚矽氧烷*6	-	-	1.5
羧基乙烯基聚合物*7	0.7	0.7	0.7
POE 硬化蓖麻油 60*3	3	3	3
磷酸	0.1	0.1	0.1
磷酸二氫 Na*4	適量	適量	適量
磷酸氫 Na 水合物*5	適量	適量	適量
對羥基苯甲酸甲酯	0.1	0.1	0.1
對羥基苯甲酸丙酯	0.05	0.05	0.05
純化水	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分
合計	100	100	100

※表中，表示各成分的調配量的數值的單位為 g。

*1：異丙基甲基苯酚

*2：1,3-丁二醇

*3：聚氧乙烯硬化蓖麻油 60

*4：磷酸二氫鈉

*5：磷酸氫鈉水合物

*6：東麗道康寧股份有限公司製造

(Dow Corning[®])Q7-9120 SILICONE FLUID (液態矽酮)、350CST)

*7：諾譽 (Noveon) 製造 (卡波普 (Carbopol) 980)

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種醫藥組成物，含有異丙基甲基苯酚，

收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯的容器中，且

所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下。

【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述的醫藥組成物，其中所述直鏈狀低密度聚乙烯的密度為 $0.932 \text{ g/cm}^3 \sim 0.940 \text{ g/cm}^3$ 。

【第3項】 如申請專利範圍第 1 項所述的醫藥組成物，其為液劑或凝膠劑。

【第4項】 如申請專利範圍第 2 項所述的醫藥組成物，其為液劑或凝膠劑。

【第5項】 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項所述的醫藥組成物，其更含有苯海拉明及/或其鹽。

【第6項】 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項所述的醫藥組成物，其更含有利多卡因及/或其鹽。

【第7項】 如申請專利範圍第 5 項所述的醫藥組成物，其更含有利多卡因及/或其鹽。

【第8項】 一種減量抑制方法，其是於含有異丙基甲基苯酚的醫藥組成物中抑制異丙基甲基苯酚的減量的方法，

其中，將所述醫藥組成物收容在內壁包含直鏈狀低密度聚乙烯且所述直鏈狀低密度聚乙烯的側鏈的碳數為 4 以下的容器中。