[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
C12P 7/52
A61K 31/19 A61K 47/06
A61K 9/06 A61K 9/08
A61K 9/12

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97198272.4

[43]公开日 1999年10月13日

[11]公开号 CN 1231700A

[22]申请日 97.8.25 [21]申请号 97198272.4
[30]优先权
[32]96.8.26 [33]JP [31]223524/96
[86]国际申请 PCT/JP97/02936 97.8.25
[87]国际公布 WO98/08966 日 98.3.5
[85]进入国家阶段日期 99.3.26
[71]申请人 三共株式会社
地址 日本东京
共同申请人 立德化学株式会社
[72]发明人 森政雄 玉冲英恒 堀内环
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 隗永良

权利要求书2页 说明书22页 附图页数0页

[54]发明名称 含有洛索丙芬的外用制剂

[57]摘要

提供了洛索丙芬或其药学上可接受的盐的抗炎止痛外用制剂，含有洛索丙芬或 其药学上可接受的盐和克罗他米通。

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种生成反式-OH 体的方法，该方法包括用存在于皮肤中的酮还原酶将洛索丙芬或其药学上可接受的盐转化为它的反式-OH 体。

2. 一种抗炎止痛的外用制剂，该制剂含有洛索丙芬或其药学上可接受的盐和克罗他米通。

3. 根据权利要求 2 的抗炎止痛外用制剂，其中该外用制剂的用药导致洛索丙芬或其药学上可接受的盐在皮肤中被代谢为它的反式-OH 体，其中该反式-OH 体在用药部位皮肤真皮层中的浓度高于血浆中浓度。

4. 根据权利要求 2 或 3 的抗炎止痛外用制剂，其中克罗他米通的含量为制剂总重量的 0.5 至 5 重量%。

5. 根据权利要求 2 或 3 的抗炎止痛外用制剂，其中克罗他米通的含量为制剂总重量的 1 至 2 重量%。

6. 根据任意权利要求 2 至 5 的抗炎止痛外用制剂，其中洛索丙芬或其药学上可接受的盐的含量为制剂总重量的 0.1 至 5 重量%。

7. 根据任意权利要求 2 至 5 的抗炎止痛外用制剂，其中洛索丙芬或其药学上可接受的盐的含量为制剂总重量的 0.15 至 2 重量%。

8. 根据任意权利要求 2 至 5 的抗炎止痛外用制剂，其中洛索丙芬或其药学上可接受的盐的含量为制剂总重量的 0.5 至 2 重量%。

9. 根据任意权利要求 2 至 8 的抗炎止痛外用制剂，含有 0.5 至 80 重量%的溶剂和/或皮肤吸收助剂，以制剂的总重量计。

10. 根据任意权利要求 2 至 9 的抗炎止痛外用制剂，含有 3 至 30 重量%的水性高分子化合物，以制剂的总重量计。

11. 根据任意权利要求 2 至 9 的抗炎止痛外用制剂，含有相对于制剂总重量的 5 至 20 重量%的水性高分子化合物。

12. 根据任意权利要求 2 至 11 的抗炎止痛外用制剂，含有 5 至 95 重量%的脂溶性高分子化合物，以制剂的总重量计。

13. 根据任意权利要求 2 至 11 的抗炎止痛外用制剂，含有 10 至

80 重量%的脂溶性高分子化合物，以制剂的总重量计。

14. 根据任意权利要求 2 至 13 的抗炎止痛外用制剂，含有 5 至 60 重量%的保湿剂，以制剂的总重量计。

15. 根据任意权利要求 2 至 13 的抗炎止痛外用制剂，含有 10 至 45 重量%的保湿剂，以制剂的总重量计。

16. 根据任意权利要求 2 至 15 的制剂，其中该抗炎止痛外用制剂是一种硬膏剂。

17. 根据任意权利要求 2 至 15 的制剂，其中该抗炎止痛外用制剂是一种软膏剂。

18. 根据任意权利要求 2 至 15 的制剂，其中该抗炎止痛外用制剂是一种乳膏剂。

19. 根据任意权利要求 2 至 15 的制剂，其中该抗炎止痛外用制剂是一种洗剂。

20. 根据任意权利要求 2 至 15 的制剂，其中该抗炎止痛外用制剂是一种气雾剂。

说　明　书

含有洛索丙芬的外用制剂

技术领域

本发明涉及含有洛索丙芬(Loxoprofen)或其药学上可接受的盐作为有效成分的抗炎止痛外用制剂。

背景技术

洛索丙芬（正式名称：2-[对-(2-氧环戊基甲基)苯基]丙酸）的钠盐、或者被称为是洛索丙芬钠，作为基于苯基丙酸的非甾体类抗炎止痛剂，具有优异的功效，广泛地用作内服药物，其商品名为“对氧洛芬钠”（Loxonin）。

顺便要说的是，洛索丙芬钠是一种前药。当口服给药时，它在机体内代谢为反式-OH 体（正式名称：2-[对-(反式-2-羟基环戊基甲基)苯基]丙酸），该代谢产物显示出优异的抗炎活性，这是本领域所已知的（松田等，（日本）《炎症》（杂志）2 卷 3 期，夏季，263 至 266 页(1983)）参与该代谢过程的酶（酮还原酶）主要存在于肝脏和肾脏中（田中等，（日本）《炎症》（杂志）3 卷 2 期，春季，151 至 155 页(1983)），该反式-OH 体已知显示对环氧合酶——一种前列腺素生成酶—具有抑制活性，其效力约为洛索丙芬钠的 80 倍（松田等,(日本)《炎症》(杂志)2 卷 3 期,夏季,263 至 266 页(1983)）。可以认为，洛索丙芬钠在能够显示其抗炎止痛活性之前，必须通过肝脏或肾脏，并在那里被活化。

因此在将洛索丙芬钠用作外用制剂时,在药物本身提供药理学作用的情况下，对其进行处理的方式不应当与诸如吲哚美辛、布洛芬和酮洛芬等抗炎止痛剂相同。

不过，习惯上已就含有抗炎止痛剂作为有效成分的外用制剂，特别是外用基质，提交了很多专利申请，其中这些专利申请引用抗炎

止痛剂作为有效成分的一个例子，该有效成分可以包含在制剂中或者可以加入到基质中，进一步地，一些专利申请引用洛索丙芬钠作为抗炎止痛剂的特例。不过，大多数申请在说明书中仅仅作为抗炎止痛剂的一个例子而简单地引用了洛索丙芬。上述专利申请也提及克罗他米通是有效成分溶剂的一个例子——克罗他米通是本申请的组成特征之一——尽管如此，实际上没有一份申请明确公开了含有洛索丙芬和克罗他米通的制剂。

另一方面，关于洛索丙芬及其钠盐的外用制剂具体公开在（1）日本专利申请公开说明书平 4-99719 号、（2）日本专利申请公开说明书平 8-165251 号和（3）日本专利申请公开说明书昭 57-4919 号中。

（1）是有关一种新颖的基质的发明，该基质含有某种类型的脂肪酸酯和多元醇，该发明想要提高有效成分透过皮肤的速度，并制备了包括该基质的外用硬膏剂作为一个实施例，该基质含有洛索丙芬钠。

（2）公开了一种特殊的溶剂（2-(2-甲氧基-1-甲基乙基)-5-甲基环己醇）和一种含有该溶剂的外用制剂，制备了一种含有洛索丙芬的硬膏剂作为一个实施例，并在试验实施例中评价了该硬膏剂对皮肤的粘附力和安全性。不过，没有一份专利申请涉及洛索丙芬钠在以外用制剂的方式给药时所获得的药理学作用。

另外，本发明人按照（1）制备了含有一种脂肪酸酯和一种多元醇的洛索丙芬钠的外用制剂，在经过一段时间后观察到有洛索丙芬晶体沉淀出来。一般来说，在制备一种特定化合物的外用制剂的情况下，为了避免有效成分的结晶和沉淀，要加入一种溶剂。最佳溶剂的选择是制剂设计的一个重要组成部分。根据所选择的溶剂类型，有时可能由于药物溶解得不充分，而引起有效成分的释放减少，和转移至作用部位减少，从而不能产生足够的治疗作用。换言之，对特定的一种有效成分来说是最佳的溶剂不能期望对其他有效成分也是最佳的。

另一方面，日本专利申请公开说明书昭57-4919（即上述（3））在试验实施例中描述了外用制剂的药理学作用，该外用制剂是洛索丙芬在巴豆油中的溶液和简单向Plastibase 50W（聚乙烯矿物油复合物）中加入洛索丙芬钠所得到的软膏剂。不过，巴豆油是一种有毒的物质，在癌症研究中作为刺激物和辅致癌物质使用（《默克索引》THE Merck Index 第12版第2665页），因此在药物中混合这样一种物质是不合适的。另外，含有洛索丙芬钠与Plastibase 50W的组合的制剂功效不显示剂量依赖性。

本发明的公开

本发明解决的问题

如上所述，洛索丙芬是一种前药，其反式-OH体是一种活性代谢产物，显示出强有力的抗炎止痛活性，而起到将洛索丙芬转化为活性代谢产物作用的酶主要存在于肝脏和肾脏中。因此本发明人料定，对局部给药来说，反式-OH体的洛索丙芬的透皮吸收使该反式-OH体被大量维持在给药部位上，而达到比洛索丙芬透皮吸收更优越的抗炎止痛活性。不过，本发明人进行的反式-OH体的透皮吸收试验显示，反式-OH体几乎不能被吸收。

本发明人对含有洛索丙芬钠作为有效成分的抗炎止痛剂进行了深入研究，结果发现，(i)洛索丙芬的皮肤透过性优于反式-OH体这一活性代谢产物，以致经皮给药能够使足量的洛索丙芬蓄积在皮肤中，因此(ii)如果足量的洛索丙芬保持在皮肤中较长时间阶段，那么令人惊奇的是，洛索丙芬甚至在皮肤中也被酮还原酶转化为反式-OH体，有效量的反式-OH体得以维持在其中。至于上述洛索丙芬制剂的问题，本发明人已经发现，使用克罗他米通作为溶剂，可防止洛索丙芬以晶体的形式沉淀出来，从而赋予洛索丙芬外用制剂较高稳定性和对皮肤不表现刺激作用。也就是说，在洛索丙芬外用制剂中混合克罗他米通作为溶剂，可防止洛索丙芬沉淀出晶体，其结果是所得制剂有效成分具有极为均匀的分布。该制剂能够使洛索丙芬

的经皮吸收速率和吸收量有巨大提高，还能够实现洛索丙芬的连续供给，从而使足够浓度的洛索丙芬能够持续地维持在用药部位皮肤中。然后，正如本发明人最初所证实的那样，洛索丙芬在皮肤中转化为反式-OH 体，以使足量的反式-OH 体维持在用药部位。结果发现，该制剂的应用提供了优异的局部抗炎止痛作用，还发现该制剂不表现皮肤刺激作用。基于这些发现，本发明人完成了本发明。

（解决问题的方式）

本发明涉及:

（1）一种生成反式-OH 体的方法，该方法包括用存在于皮肤中的酮还原酶将洛索丙芬或其药学上可接受的盐转化为它的反式-OH 体；和

（2）一种抗炎止痛的外用制剂，该制剂含有洛索丙芬或其药学上可接受的盐和克罗他米通。

（2）中所述的抗炎止痛外用制剂优选为这样一种外用制剂，其特征在于:

（3）一种外用制剂，其特征在于通过用药导致洛索丙芬或其药学上可接受的盐在皮肤中被代谢为它的反式-OH 体，其中该反式-OH 体在用药部位皮肤真皮层中的浓度高于血浆浓度。（2）或（3）中所述的抗炎止痛外用制剂更优选的是:

（4）一种外用制剂，其中克罗他米通的含量，以制剂的总重量计为 0.5 至 5 重量%；

（5）一种外用制剂，其中克罗他米通的含量，以制剂的总重量计为 1 至 2 重量%；

（6）一种外用制剂，其中洛索丙芬或其药学上可接受的盐的含量，以制剂的总重量计为 0.1 至 5 重量%；

（7）一种外用制剂，其中洛索丙芬或其药学上可接受的盐的含量，以制剂的总重量计为 0.15 至 2 重量%；或

（8）一种外用制剂，其中洛索丙芬或其药学上可接受的盐的含量，以制剂的总重量计为 0.5 至 2 重量%。

另一种优选的抗炎止痛外用制剂是各组成要素的任意组合，组成要素选自由（2）与（3）、（4）与（5）和（6）至（8）组成的组。

除了洛索丙芬或其药学上可接受的盐和克罗他米通以外，该抗炎止痛外用制剂还可包含常用于外用制剂的添加剂。除了洛索丙芬或其药学上可接受的盐和克罗他米通以外，这样的抗炎止痛外用制剂的优选例子包括：

（9）一种外用制剂，该制剂含有0.5至80重量%的溶剂，以制剂的总重量计，和/或皮肤吸收助剂；

（10）一种外用制剂，该制剂含有3至30重量%的水性高分子化合物，以制剂的总重量计；

（11）一种外用制剂，该制剂含有5至20重量%的水性高分子化合物，以制剂的总重量计；

（12）一种外用制剂，该制剂含有5至95重量%的脂溶性高分子化合物，以制剂的总重量计；

（13）一种外用制剂，该制剂含有10至80重量%的脂溶性高分子化合物，以制剂的总重量计；

（14）一种外用制剂，该制剂含有5至60重量%的保湿剂，以制剂的总重量计；或

（15）一种外用制剂，该制剂含有10至45重量%的保湿剂，以制剂的总重量计。

进一步优选包含两种或多种选自（10）至（15）的组成要素的制剂。（不过，不能同时选择（10）和（11），也不能同时选择（14）和（15）。）

进一步地，本发明的另一个目的是提供一种选自以上（2）至（15）任意之一所述的外用制剂，该制剂的剂型为硬膏剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂或气雾剂。

按照本发明，定义“洛索丙芬或其药学上可接受的盐”中的术语“药学上可接受的盐”指的是一种阳离子与洛索丙芬分子中含有的一个羧基所形成的盐。这样的盐优选包括碱金属盐，如钠盐、钾盐

和锂盐；碱土金属盐，如钙盐和镁盐；金属盐，如铝盐、铁盐、锌盐、铜盐、镍盐和钴盐；铵盐；胺盐，如叔辛胺盐、二苄胺盐、吗啉盐、葡糖胺盐、苯基甘氨酸烷基酯盐、乙二胺盐、N-甲葡糖胺盐、胍盐、二乙胺盐、三乙胺盐、二环己胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、氯普鲁卡因盐、普鲁卡因盐、二乙醇胺盐、N-苄基苯乙胺盐、哌嗪盐、四甲基铵盐、三(羟甲基)甲胺盐、及其他这类有机盐；和氨基酸盐，如甘氨酸盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、鸟氨酸盐、谷氨酸盐和天冬氨酸盐。该药学上可接受的盐更优选为一种水溶性盐，最优选为一种钠盐。

而且，在置于空气中或重结晶时，“洛索丙芬或其药学上可接受的盐”吸收水分或用于重结晶的溶剂，而变成一种水合物或溶剂化物，该水合物或溶剂化物也包括在本发明中。

检查某种外用制剂是否是这样一种制剂，即“该外用制剂的用药导致洛索丙芬或其药学上可接受的盐在皮肤中被代谢为它的反式-OH 体，其中该反式-OH 体在用药部位皮肤真皮层中的浓度高于血浆浓度”，可以用下列方法，将该外用制剂应用于一例如一试验动物上，如大鼠或小鼠，在用药一定时间（例如四或八小时）后测量血浆中反式-OH 体浓度(μg/ml)和用药部位皮肤真皮层中反式-OH 体浓度(μg/ml)。特别是按照下文“试验实施例 3”中所述的方法进行试验，能够容易地进行检查。

按照本发明,洛索丙芬钠在外用制剂中的含量不限于任何特定范围，只要该制剂是可行的，不过优选为 0.1 重量%（更优选为 0.15 重量%，最优选为 0.5 重量%）至 5 重量%（更优选为 2 重量%），以制剂的总重量计。有效成分的量过少，则产生的功效不足，而有效成分的量过多，也没有好处，因此从成本效果上看是不可取的。

克罗他米通作为溶剂的用量没有特别限制，只要制剂是可行的，不过优选为 0.5 重量%（更优选为 1 重量%）至 5 重量%（更优选为 2 重量%），以制剂的总重量计。

外用制剂的 pH 优选为 4.0（更优选为 5.0，最优选为 5.5）至

7.5（更优选为7.0，最优选为6.5）。

外用制剂可以包含各种用于普通外用制剂的基质，例如，能与克罗他米通合用的溶剂；皮肤吸收助剂；能用作粘附剂和/或剂型保持剂的水性高分子化合物；能用作粘附剂和/或增粘剂的脂溶性高分子化合物；保湿剂；表面活性剂；推进剂；和其他药学上可接受的添加剂，只要没有副作用，它们是没有限制的。

其他溶解洛索丙芬或其药学上可接受的盐的溶剂只要能与克罗他米通合用，并且不产生副作用，是没有特别限制的，例如选自水、醇、药学上可接受的脂肪酸及其酯、和油性组分，如动物油、植物油和萜类化合物。

如果使用的是水，其含量优选为20重量%（更优选为40重量%）至80重量%（更优选为60重量%）。

醇可以是任何普通的醇，只要它没有副作用，是没有特别限制的。这样的醇例如包括脂肪醇，如甲醇、乙醇、丙醇和异丙醇；脂族多元醇，如丙二醇、辛二醇、1,3-丁二醇、乙二醇、聚乙二醇、甘油和D-山梨醇；和芳族脂肪醇，如苯甲醇。这样的醇的含量优选为0.5重量%（更优选为3重量%）至10重量%（更优选为5重量%），以制剂的总重量计。不过，下文所述的用作保湿剂的丙二醇、聚乙二醇、甘油或D-山梨醇不限于这些值。

药学上可接受的脂肪酸及其酯可以是任何普通的脂肪酸及其酯，只要它们没有副作用，是没有特别限制的。药学上可接受的脂肪酸及其酯优选为具有3（更优选为10）至30（更优选为20）个碳原子的脂肪酸，例如癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、油酸、亚油酸、硬脂酸、月桂酸乳酸酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、油酸油酯、己二酸二异丙酯、癸二酸二异丙酯、甘油一辛酸酯或乙二醇一异辛酸酯。脂肪酸的酯优选为具有5（更优选为12）至50（更优选为40）个碳原子的烷基酯或具有8（更优选为12）至30（更优选为24）个碳原子的烷撑二醇酯。可以结合使用一种或几种脂肪酸及其酯。优选油酸或月桂酸乳酸酯。其含量优选为0.5重量%（更

优选为 1 重量%）至 20 重量%（更优选为 15 重量%），以制剂的总重量计。

诸如动物油、植物油或萜类化合物等的油性组分可以是任何普通的油性组分，只要它没有副作用，是没有特别限制的。该油性组分例如包括杏仁油、橄榄油、山茶油、桃仁油、薄荷油、豆油、芝麻油、貂油、棉籽油、玉米油、红花油、棕榈油、桉叶油、蓖麻油、硬化蓖麻油、大豆卵磷脂、角鲨烯、dl-或 l-薄荷醇、1-薄荷酮、柠檬烯、蒎烯、胡椒酮、萜品烯、萜品油烯、双缩松油醇、carbeol、dl-樟脑、N-甲基-2-吡咯烷酮或液体石蜡。该组分优选为薄荷油或桉树油。可以结合使用一种或几种这样的油性组分。其含量优选为制剂总重量的 0.5 重量%（更优选为 1 重量%）至 10 重量%（更优选为 5 重量%）。

通过与含水基质的捏合作用，过量的这些溶剂可导致油性组分从所得制剂中分离出来，所得制剂可引起皮肤刺激作用。因此，优选的是将不会引起上述现象的量的范围内混合。

皮肤吸收助剂可以是任何普通的一种，而没有特别限制。优选的皮肤吸收助剂例如包括醇及多元醇，如乙醇、丙二醇、1,3-丁二醇和 1,2,6-己三醇；脂肪酸，如乳酸、油酸、亚油酸和肉豆蔻酸，和它们的酯；动物油、植物油和萜烯化合物，如薄荷油、1-薄荷醇、dl-樟脑和 N-甲基-2-吡咯烷酮。这些皮肤吸收助剂也可用作溶剂，或可用作如下文所述的保湿剂。

能用作粘附剂和/或剂型保持剂的水性高分子化合物可以是任何普通的化合物，而没有特别限制。这样的水性高分子化合物例如包括聚丙烯酸；聚丙烯酸钠；丙烯酸酯共聚物及其乳剂；纤维素衍生物，如甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素和羧甲基纤维素钠；阿拉伯胶；明胶；酪蛋白；聚乙烯醇；聚乙烯吡咯烷酮；甲基乙烯基醚/马来酸酐共聚物及其乳剂；和天然多糖，如琼脂。可以结合使用一种或多种这些化合物，它们的含量优选为制剂总重量的 3 重量%（更优选为 5 重量%）至 30 重量%（更优选为 20 重量%）。

如果使用诸如聚丙烯酸或聚丙烯酸钠等的水性高分子化合物，那么可以使用活性矾土、合成硅酸铝或氢氧化铝，作为能够显示交联反应的铝化合物。

另外，优选用作保湿剂的是丙烯酸淀粉；多元醇，如甘油、丙二醇、聚乙二醇或D-山梨醇，并且可以结合使用一种或多种这样的化合物。它们的含量优选为制剂总重量的5重量%（更优选为10重量%）至60重量%（更优选为45重量%）。

能用作粘附剂和/或增粘剂的脂溶性高分子化合物可以是任何普通的一种，而没有特别限制。这样的脂溶性高分子化合物包括天然橡胶、异戊二烯橡胶、聚异丁烯橡胶、苯乙烯/丁二烯橡胶、苯乙烯/异戊二烯/苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯/丁二烯/苯乙烯嵌段共聚物、(甲基)丙烯酸酯共聚物、硅酮树脂、松香、聚丁烯、羊毛脂、凡士林、plastibase、蜂蜡和固体石蜡。可以结合使用一种或多种这样的化合物，它们的含量优选为5重量%（更优选为10重量%）至95重量%（更优选为80重量%），以制剂的总重量计。

而且，可以使用所需量的表面活性剂，如脱水山梨醇一油酸酯或聚氧乙烯脱水山梨醇一油酸酯；pH调节剂，如酒石酸或柠檬酸；或其他药学上可接受的添加剂，如膨润土、高岭土、滑石或二氧化钛。其含量优选为制剂总重量的0.1重量%（更优选为0.5%）至15重量%（更优选为10重量%）。

按照本发明的外用制剂优选为：

（1）一种抗炎止痛外用制剂，该制剂含有0.1至5重量%的洛索丙芬钠、0.5至5重量%的克罗他米通、0.5至80重量%的溶剂和/或皮肤吸收助剂、3至30重量%的水性高分子化合物和/或5至95重量%的脂溶性高分子化合物、和5至60重量%的保湿剂，均以制剂的总重量计。

更优选为：

（2）一种抗炎止痛外用制剂，该制剂含有0.15至2重量%的洛索丙芬钠、1至2重量%的克罗他米通、0.5至80重量%的溶剂

和/或皮肤吸收助剂、5至20重量%的水性高分子化合物和/或10至80重量%的脂溶性高分子化合物、和10至45重量%的保湿剂，均以制剂的总重量计。

更优选为：

（3）一种抗炎止痛外用制剂，该制剂含有0.5至2重量%的洛索丙芬钠、1至2重量%的克罗他米通、0.5至80重量%的溶剂和/或皮肤吸收助剂、5至20重量%的水性高分子化合物和/或10至80重量%的脂溶性高分子化合物、和10至45重量%的保湿剂，均以制剂的总重量计。

按照本发明的抗炎止痛外用制剂一般能够用下列制备方法进行制备。

在制备含有洛索丙芬作为有效成分的外用制剂时，将洛索丙芬溶于克罗他米通，并可选地向其中加入任意上述“各种用于普通外用制剂的基质”，能够得到按照本发明的外用制剂。

另一方面，在制备含有洛索丙芬的药学上可接受的盐作为有效成分的外用制剂时，将洛索丙芬的药学上可接受的盐溶于一种适当的溶剂（例如水、甲醇、乙醇等），将该溶液与克罗他米通混合，并可选地向其中加入任意上述“各种用于普通外用制剂的基质”，能够得到按照本发明的外用制剂。可以在向上述有效成分的溶液或克罗他米通中加入任意上述“各种用于普通外用制剂的基质”之后，将它们混合。

特别在制备含有洛索丙芬钠作为有效成分的外用制剂时，如下具体方法能够制得按照本发明的外用制剂。

将0.1至5重量%的洛索丙芬钠溶于20至60重量%的一种溶剂（例如水），将该溶液加入到预先制备的5至20重量%的聚丙烯酸钠、20至35重量%的甘油、1至5重量%的醇和适量pH调节剂溶液组成的混合物中，搅拌该混合物，制得含有洛索丙芬钠的混合物。另一方面，将0.5至5重量%的克罗他米通、0.5至10重量%的溶剂和/或皮肤吸收助剂和适量药学上可接受的添加剂混合，藉此

制得含有克罗他米通的混合物。然后在搅拌下，向含有洛索丙芬钠的混合物中加入含有克罗他米通的混合物，向其中加入适量交联剂在水中的混悬液（例如氢氧化铝凝胶等），并充分捏合该混合物，藉此制得目标外用制剂。

向上述外用制剂中加入 10 至 30 重量％的脂溶性高分子化合物，藉此能够制得含水量低的制剂。

在制备主要含有脂溶性聚合物的外用制剂时，以溶剂法使用异戊二烯或聚异丁烯作为粘附剂，或苯乙烯/异丁烯嵌段共聚物作为热熔粘附剂，并使用一种增粘剂，使用克罗他米通和上述油性组分作为溶剂和皮肤吸收助剂，藉此能够制得油性制剂。

按照本发明，将以这种方式制备的含有洛索丙芬钠的外用制剂涂在一种适当的载体上，例如无纺布或法兰绒，将一种由聚乙烯、聚丙烯、聚酯等制成的剥离膜贴在制剂的与面对载体的表面相对的暴露表面上。所得制剂可作为硬膏剂使用。

另外，不将制剂涂在载体上，按照本发明的外用制剂可作为软膏剂或乳膏剂使用，直接将其本身敷在作用部位上。

该制剂也可作为洗剂使用，方法是将其用水性溶剂（例如水、乙醇等）稀释，向其中加入悬浮剂（例如阿拉伯胶、藻酸钠、羧甲基纤维素钠或羟丙基纤维素）或乳化剂（例如脱水山梨醇一油酸酯或聚氧乙烯脱水山梨醇一油酸酯），以使整个溶液均匀。

另一种选择是，该制剂可作为气雾剂使用，方法是将其稀释在溶剂中，以降低粘度，向其中加入悬浮剂或乳化剂，将该溶液与一种推进剂（例如二甲醚或液化天然气）一起灌装在一种适当的容器中。

按照本发明的抗炎止痛外用制剂的剂量可以因患者的症状与年龄和制剂中有效成分的量而异，期望成人每天在患部施用相当于 0.005g（优选为 0.01g，更优选为 0.05g）至 100g（优选为 50g，更优选为 10g）洛索丙芬的外用制剂。由于其持效性，按照本发明的外用制剂每天使用 1 次即可望提供足够的抗炎止痛效果，不过，

每日剂量的外用制剂也可以分若干次敷在作用部位上。

按照本发明的抗炎止痛外用制剂对于骨关节炎、慢性风湿性关节炎、腰痛、肩周炎、腱鞘炎、腱外周炎症、肱骨上踝炎（网球肘）、肌痛或创伤后的肿胀/疼痛的预防或治疗是有效的。

本发明优选的实施方式

下面参考实施例、比较实施例和试验实施例对本发明进行描述。不过，本发明不限于这些实施例。

实施例 1：含有 2％洛索丙芬钠的外用制剂

向 8ml 水中加入洛索丙芬钠二水合物（2.268g，相当于 2g 洛索丙芬钠），使其溶解。然后，将 0.6g 酒石酸溶于 45.5ml 水；向该溶液中加入 11.5g 聚丙烯酸钠和 27g 甘油，一起混合，向该混合物中加入洛索丙芬钠的水溶液，然后进行充分捏合，制得含有洛索丙芬钠的混合物（混合物 A）。下一步，将 2g 克罗他米通、1g 薄荷油和 2.5g 高岭土混合，制得含有克罗他米通的混合物（混合物 B）。向搅拌着的混合物 A 中加入混合物 B，向该混合物中加入 1ml 含有 0.05g 氢氧化铝凝胶的含水分散系，一起混合。测量所得混合物的重量，加入水，直至重量达 100g，将该混合物进行充分捏合。将所得含有 2％洛索丙芬钠的外用制剂涂在无纺布上，使涂量为 10g/10x14cm，将聚乙烯膜粘贴在制剂上，切成所需一定大小的片，用作试验试剂。

实施例 2：含有 1.2％洛索丙芬钠的外用制剂

向 4ml 水中加入洛索丙芬钠二水合物（1.361g，相当于 1.2g 洛索丙芬钠），使其溶解。

然后，用与实施例 1 相同的方式处理该溶液，得到含有 1.2％洛索丙芬钠的外用制剂试验样本。

实施例 3：含有 1％洛索丙芬钠的外用制剂

向 4ml 水中加入洛索丙芬钠二水合物（1.134g，相当于 1.1g 洛索丙芬钠），使其溶解。

然后，用与实施例 1 相同的方式处理该溶液，得到含有 1％洛索丙芬钠的外用制剂试验样本。

实施例 4：含有 0.6％洛索丙芬钠的外用制剂

向 4ml 水中加入洛索丙芬钠二水合物（0.68g，相当于 0.6g 洛索丙芬钠），使其溶解。

然后，用与实施例 1 相同的方式处理该溶液，得到含有 0.6％洛索丙芬钠的外用制剂试验样本。

实施例 5：含有 0.5％洛索丙芬钠的外用制剂

向 4ml 水中加入洛索丙芬钠二水合物（0.567g，相当于 0.5g 洛索丙芬钠），使其溶解。

然后，用与实施例 1 相同的方式处理该溶液，得到含有 0.5％洛索丙芬钠的外用制剂试验样本。

实施例 6：含有 0.3％洛索丙芬钠的外用制剂

向 4ml 水中加入洛索丙芬钠二水合物（0.34g，相当于 0.3g 洛索丙芬钠），使其溶解。

然后，用与实施例 1 相同的方式处理该溶液，得到含有 0.3％洛索丙芬钠的外用制剂试验样本。

实施例 7：含有 0.25％洛索丙芬钠的外用制剂

向 4ml 水中加入洛索丙芬钠二水合物（0.284g，相当于 0.25g 洛索丙芬钠），使其溶解。

然后，用与实施例 1 相同的方式处理该溶液，得到含有 0.25％洛索丙芬钠的外用制剂试验样本。

实施例 8: 含有 0.15%洛索丙芬钠的外用制剂

向 4ml 水中加入洛索丙芬钠二水合物（0.17g，相当于 0.15g 洛索丙芬钠），使其溶解。

然后，用与实施例 1 相同的方式处理该溶液，得到含有 0.15%洛索丙芬钠的外用制剂试验样本。

实施例 9: 含有 1%洛索丙芬钠的外用制剂

实施例 2 中，除了用 1g 克罗他米通代替 2g 克罗他米通以外，进行相似的处理，得到含有 1%洛索丙芬钠的外用制剂试验样本。

实施例 10: 含有 1%洛索丙芬钠的洗剂

向 66.8ml 水中加入洛索丙芬钠二水合物（1.134g，相当于 1g 洛索丙芬钠），使其溶解。然后，向 0.2g 羧甲基纤维素钠中加入 10g 甘油和 20g 丙二醇，一起混合，向该混合物中加入 1g 克罗他米通和 0.25g 薄荷油，一起充分混合。向该混合物中加入上述洛索丙芬钠溶液，然后向搅拌着的混合物中加入 0.5g 吐温 80 和 0.25g 司盘 20 表面活性剂，混合，由此制得含有 1%洛索丙芬钠的洗剂。

实施例 11: 含有 1%洛索丙芬的外用制剂

将酒石酸(0.6g)溶于 45.5ml 水，向该溶液中加入 11.5g 聚丙烯酸钠和 27g 甘油，一起混合，制得含有甘油的混合物。然后，将 1g 洛索丙芬溶于 2g 克罗他米通与 1g 薄荷油的混合物，向该混合物中加入 2.5g 高岭土，然后进行充分捏合，制得含有洛索丙芬的混合物。向搅拌着的含有甘油的混合物中加入含有洛索丙芬的混合物，向所得混合物中加入 1ml 含有 0.05g 氢氧化铝凝胶的含水分散系，一起混合。测量所得混合物的重量，向其中加入水，直至重量达到 100g。然后充分捏合混合物，得到含有 1%洛索丙芬的外用制剂。

参考实施例 1: 含有 1%反式-OH 体的外用制剂

将酒石酸(0.6g)溶于 45.5ml 水，向该溶液中加入 11.5g 聚丙烯酸钠和 27g 甘油，一起混合，制得含有甘油的混合物。然后，将 1g 活性代谢产物反式-OH 体溶于 2g 克罗他米通与 1g 薄荷油的混合物，向该混合物中加入 2.5g 高岭土，然后进行充分捏合，制得含有反式-OH 体的混合物。向搅拌着的含有甘油的混合物中加入含有反式-OH 体的混合物，向所得混合物中加入 1ml 含有 0.05g 氢氧化铝凝胶的含水分散系，一起混合。测量所得混合物的重量，向其中加入水，直至重量达到 100g。然后充分捏合混合物。将所得含有 1％反式-OH 体的外用制剂涂在无纺布上，使涂量为 10g/10x14cm，将聚乙烯膜粘贴在制剂上，切成所需一定大小的片，用作试验样本。

比较实施例 1

实施例 3 中，除了不使用克罗他米通以外，进行相似的处理，得到含有 1％洛索丙芬钠的外用制剂试验样本。

比较实施例 2

实施例 3 中，用 2g 油酸代替 2g 克罗他米通，进行相似的处理，得到含有 1％洛索丙芬钠的外用制剂试验样本。

比较实施例 3

实施例 3 中，用 2g 肉豆蔻酸异丙酯代替 2g 克罗他米通，进行相似的处理，得到含有 1％洛索丙芬钠的外用制剂试验样本。

试验实施例 1：含有洛索丙芬钠的外用制剂历时有无晶体沉淀

由实施例 1 与 9 和比较实施例 1 至 3 制得的外用硬膏剂在制备后立即用肉眼或用显微镜观察制剂中洛索丙芬钠晶体沉淀有无出现。将样本贮存在室温下的铝袋中，如上方式观察出现晶体沉淀所经过的时间。

结果显示在表 1 中。

表 1 含有洛索丙芬钠的外用制剂

制剂	制备当日后直至出现晶体沉淀的天数
按照实施例 1 的制剂	2 年后没有沉淀
按照实施例 9 的制剂	2 年后没有沉淀
按照比较实施例 1 的制剂	12 天
按照比较实施例 2 的制剂	4 个月
按照比较实施例 3 的制剂	4 天

表 1 清楚地表明，按照实施例 1 和 9，使用克罗他米通作为溶剂的制剂经过较长时间阶段没有洛索丙芬沉淀出来。也就是说，克罗他米通的混合物显著提高了洛索丙芬钠的外用制剂的稳定性。

试验实施例 2: 含有洛索丙芬钠的外用制剂的体外皮肤透过试验

对按照实施例 3、比较实施例 1 和参考实施例 1 制得的外用硬膏剂进行大鼠皮肤透过试验。测量作为未改变构型的洛索丙芬和作为活性代谢产物的反式-OH 体的浓度，以检查它们在用药后的皮肤透过能力。

使用直径为 1cm 的外用硬膏剂进行试验。

对 Wistar Imamichi 雄性大鼠(出生后 7 周)腹膜内给以 1mg/kg 的戊巴比妥钠麻醉。麻醉后，用剪毛机和剃刀剃去腹部的毛，取下直径为 2.2cm 的皮肤圆片。除去所取皮肤真皮组织下的脂肪层，固定在预先保持在 37℃的垂直透过试验扩散池中。将制剂粘附在透过池的真皮层一侧，向真皮层一侧加入 4.5ml 台罗德氏（Tyrode）溶液作为接收液。在 24 小时硬膏剂试验过程中，隔一段时间取 0.5ml 接收液，用 HPLC 测量药物浓度。在取接收液时，加入 0.5ml 保持在 37℃且不含药物的台罗德氏溶液，以保持接收液体积恒定。透过皮肤后的药物蓄积量随时间直线上升。

HPLC 测量方法如下所示。

向所取样本中加入等量的内标乙醇溶液(10mg/ml 对羟基苯甲酸

乙酯(和光纯药工业株式会社制造)),一起混合。混合物在12000rpm下离心5分钟,上清液用作HPLC样本。

HPLC测量条件

柱: CAPCELLPACK C18(4.6×150mm; 资生堂株式会社制造)

移动相: 1%磷酸/乙腈=5/2

柱温: 40℃

流速: 1ml/min

检测波长: 222nm

保留时间: 洛索丙芬: 12.7分钟

反式-OH体: 10.7分钟

顺式-OH体: 11.9分钟

对羟基苯甲酸乙酯: 7.6分钟

结果显示在表2中。

表2: 含有洛索丙芬钠的外用制剂的体外皮肤透过试验

制剂	皮肤透过速度(n mol/cm^2/hr)	
	洛索丙芬	反式-OH体
按照实施例3的制剂	2.50	1.25
按照比较实施例1的制剂	1.25	0.35
按照参考实施例1的制剂	—	0.50

按照实施例3和比较实施例1的制剂试验结果令人惊奇地显示,洛索丙芬钠在皮肤中不通过肝脏或肾脏即转化为它的活性代谢产物反式-OH体。另外,在一起比较按照实施例3和比较实施例1的制剂时,克罗他米通的混合能使洛索丙芬的透过率加倍,使接收液中反式-OH体的增加率提高到四倍(可以认为这相当于真皮层下存在的反式-OH体)。其结果是,在敷以硬膏剂后一定时间,非常大量的反式-OH体出现在接收液中。

另外,按照参考实施例1的制剂结果显示,活性代谢产物反式-OH体的皮肤透过性较低,即使在反式-OH体给药时,接收液中反式-OH体的增加率也较小。在把这些结果与按照实施例3的制剂结果

比较时，意外地发现，在将前体药物洛索丙芬钠给药时，接收液中反式-OH 体的增加率更大，使反式-OH 体出现在接收液中的量更大。

试验实施例 3: 含有洛索丙芬钠的制剂用药后代谢产物在组织中的浓度

将按照实施例 3 所述方法制得的硬膏剂敷在大鼠背部皮肤上 4、8 和 24 小时，硬膏剂用 ^{14}C 标记，并含有 1%洛索丙芬钠，测量皮肤真皮组织中和血浆中的活性代谢产物浓度。

用剪毛机和剃刀除去 Wistar 系 Imamichi 雄性大鼠（出生后 7 至 8 周；每三只为一组）的背部体毛，将切成大小为 2x1.75cm 的硬膏剂片敷在大鼠皮肤上。在每个不同时间取用药后的大鼠血浆（0.5 至 2ml），然后将大鼠处死。利用玻璃纸胶带进行充分地剥离，藉此从位于制剂用药部位中间的皮肤除下真皮层，并从真皮部分除去脂肪和毛细血管。用打孔器(∅1.0cm)对真皮部分打孔，除下该圆片部分，切碎。然后向切碎的皮肤薄片中加入五倍量的甲醇进行匀浆，所得混合物在 1800xg 和 4℃下离心 10 分钟，所得上清液作为提取液。对血浆进行类似的操作，得到一提取液。每种提取液在室温、减压下干燥和固化后，再次溶于少量甲醇，用薄层色谱法(TLC)测量活性代谢产物的浓度。

如下进行根据 TLC 法的测量。

将溶于甲醇的样本以及未改变构型的洛索丙芬和代谢产物标准试剂在 TLC 板（硅胶 60F254; Art No. 5714, MERCK 公司制造）上涂成线状，用苯:丙酮:乙酸(80:15:5)溶液作为展开剂，展开样本三次，使展开剂长度达到 15cm。展开后，将 TLC 板干燥，盖上保护膜（4μm; DIAFOIL 公司制造），然后附上成像板（TYPE-BA; 富士胶片株式会社制造），在铅封盒中曝光 24 小时。曝光后，用生物图像分析仪（FUJIX BA100; 富士胶片株式会社制造）读取放射活性图像，产生放射自显影图。用 254nm 紫外灯确认代谢产物目标的显影位置。然后将放射自显影图分为背景部分和洛索丙芬（未改变构型）

与反式-OH 体（活性代谢产物）的放射活性带区域，由发射强度计算洛索丙芬（未改变构型）和反式-OH 体（活性代谢产物）之比。

以下列方式计算洛索丙芬（未改变构型）和反式-OH 体（活性代谢产物）的浓度。

在 TLC 操作前由样本的放射活性浓度计算总浓度，用总浓度以及前面计算的比例测定分别的浓度。

结果显示在表 3 中。

表 3: 组织中洛索丙芬代谢产物的浓度（μg/g 或μg/ml）

组织	时间	洛索丙芬	反式-OH 体
真皮层(μg/g)	4 小时	61.04	4.17
	8 小时	60.16	4.00
	24 小时	60.48	3.73
血浆(μg/ml)	4 小时	0.20	0.11
	8 小时	0.28	0.17
	24 小时	0.13	0.12

表 3 清楚地表明，活性代谢产物反式-OH 体在真皮层中的浓度比血浆中浓度高 40 倍，未改变构型的洛索丙芬在真皮层中的浓度比血浆中高 300 倍。这说明洛索丙芬钠直接转移至局部部位。

而且，给药过程中的量保持恒定，这说明该制剂每天用药一次即可提供足够的功效。

试验实施例 4: 角叉菜胶后爪水肿的抑制作用

研究了按照实施例 2、4、6 和 8 的洛索丙芬钠的外用硬膏剂对角叉菜胶后爪水肿的抑制作用。

用 SD 系雄性大鼠（出生后 5 周）进行试验，每 8 只组成一组。用电动剪毛机剃除大鼠左后爪上的毛，将 0.1ml 的 0.5% 角叉菜胶盐水注入左后爪底皮肤下，诱发炎症。诱发炎症后立即在爪上敷以切成大小为 2x1.75cm 的硬膏剂片，在诱发炎症后 1、2、3、4 和 5 小时测量爪底体积，以观察该外用制剂的炎症抑制作用，用诱发炎

症后的爪底体积相对于注入炎症诱发剂之前的爪底体积的增加作为水肿率。抑制作用在诱发炎症后 4 小时达到最大值。

作为对比，设置了“对照组”，该组中如上所述诱发炎症，但此后不进行处理。

还设置了“基质组”，该组中大鼠用除了不含洛索丙芬钠以外、其他组成与实施例 1 相同的制剂处理。

结果如表 4 所示。

表 4: 大鼠角叉菜胶水肿的抑制作用（诱发炎症后 4 小时）

制剂	水肿率(%)(平均±标准误差)	抑制率(%)
对照组	65.2±4.7	
基质组	58.6±4.7	10.2
按照实施例 2 的制剂	31.2±3.1**	52.1
按照实施例 4 的制剂	33.3±3.1**	48.9
按照实施例 6 的制剂	36.9±3.0*	43.4
按照实施例 8 的制剂	38.3±4.4*	41.2

与基准组的显著差异

* : $p < 0.01$, ** : $p < 0.001$

表 4 清楚地表明，含有 0.15%或更多洛索丙芬钠的制剂观察到表现出比对照组和基质组显著的因浓度而异的抑制作用。因此显而易见的是该制剂对急性炎症是有效的。

试验实施例 5: 对佐剂性关节炎的抗炎作用

研究了按照实施例 1、3、5 和 7 的含有洛索丙芬钠的硬膏剂对助剂关节炎的抗炎作用。

用 Lewis 系雄性大鼠（出生后 8 周）进行试验，每 10 只组成一组。将加热灭活的乳酪分支杆菌精制，然后将精制后的细胞悬浮在液体石蜡中，直至混悬液体积达到 6mg/ml。然后将该混悬液在 120℃下灭菌，用作佐剂。测量两只后爪体积，将加热至 50 至 60℃的 0.1ml 灭活细胞混悬液注入尾底皮肤。将佐剂对已经诱发炎症的大

鼠给药，19 天后，将切成大小为 2x1.75cm 的硬膏剂片敷在右后爪底周围的皮肤上。连续 9 天敷以该硬膏剂。将开始敷硬膏剂当天两只后爪底的体积增加定义为 100% 水肿率，每天观察该体积的变化。

“对照组”和“基质组”与试验实施例 4 相同。

结果显示在表 5 中。

表 5: 对佐剂性关节炎的抗炎作用

制剂	水肿率(%)(平均±标准误差) 圆括号中的数字表示水肿抑制率(%)		
	21 天	26 天	31 天
对照组	93.1±4.77	86.7±5.57	79.6±3.98
基质组	81.4±4.70 (12.6)	73.1±3.89 (15.7)	65.4±3.89 (17.9)
按照实施例 1 的制剂	74.4±4.00 (20.1)	52.3±2.38* (39.6)	48.0±3.20* (39.8)
按照实施例 3 的制剂	69.1±4.77 (25.8)	51.6±2.38* (40.5)	46.4±2.36* (41.7)
按照实施例 5 的制剂	76.6±3.99 (17.7)	59.0±2.38* (32.2)	50.2±2.39* (36.9)
按照实施例 7 的制剂	75.2±5.43 (19.2)	61.3±3.10 (29.3)	59.3±3.85 (25.6)

与基质组的显著性差异 * ： $p < 0.01$

表 5 清楚地表明，含有 0.5% 或更多洛索丙芬钠的制剂被确认提供了比对照组和基质组显著的因浓度而异的抑制作用。因此显然，该制剂对慢性炎症是有效的。

工业利用的可能性

通过在洛索丙芬或其药学上可接受的盐的外用制剂中作为溶剂混合克罗他米通，防止了洛索丙芬以晶体形式沉淀出来，因此，提供有效成分适当分布的制剂是可能的。该制剂能够显著增加洛索丙

芬的经皮吸收及其经皮吸收率，还能够持续供给洛索丙芬，使足够浓度的洛索丙芬连续蓄积在用药部位皮肤中。然后，洛索丙芬在皮肤中转化为反式-OH体，以在用药部位提供足量的反式-OH体。其结果是，该制剂能够提供优异的局部止痛作用。按照本发明的抗炎外用制剂对皮肤显示较少皮肤刺激作用，对于例如骨关节炎、慢性风湿性关节炎、腰痛、肩周炎、腱鞘炎、腱外周炎症、肱骨上踝炎（网球肘）、肌痛或创伤后的肿胀/疼痛的预防或治疗是有效的。