

申請日期	89. 12. 5
案 號	89125895
類 別	A61K3/92, 9/70, A61P25/29

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

0016444

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	含有 4-聯苯基乙酸之止痛消炎外用貼劑
	英 文	An analgesic-antiphlogistic external plaster containing 4-biphenyllyl acetic acid
二、發明 創作人	姓 名	川地敏邦
	國 籍	日本
	住、居所	香川縣大川郡大內町三殿 136-104
三、申請人	姓 名 (名稱)	帝國製藥股份有限公司 (帝國製藥株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	香川縣大川郡大內町三本松 567 番地
	代 表 人 姓 名	赤澤庄三

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

日本 國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐有 ☒無主張優先權
1999 年 10 月 01 日 特願平 11-281346 號

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

五、發明說明 (1)

技術領域

本發明為有關含 4-聯苯基乙酸(以下稱 BPAA)之外用貼劑,詳言之,為有關 4-聯苯基乙酸之止痛消炎外用貼劑,其特徵為於以苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物,賦粘樹脂,抗氧化劑,羊毛脂及水為必要成分之水性熱融型粘著劑膏體配合當作主藥成分之 BPAA。

發明背景

BPAA 為在變形關節症、肌-肌膜性腰痛、肩關節周圍炎、腱-腱鞘炎、腱周圍炎、肱骨上顆炎(網球肘等),肌肉痛、外傷後之腫脹-疼痛等疾病之止痛消炎上泛用為軟膏劑、洗劑、水性貼劑等外用劑之藥物。

但這些外用製劑中,軟膏劑及洗劑難將有效成分 BPAA 持續定量投與,及塗布時藥物附著在患部外而污染衣服等不便。且水性貼劑固為解決這些問題,但因粘著力低,欲貼在肘、膝等屈曲部位時,須以外科用膠帶等固定等手段。

在非水性貼劑,有以天然橡膠、合成橡膠等為基劑之貼劑,用丙烯酸酯系粘著劑等膏體之貼劑。這種貼劑粘著力強,作為彌補水性貼劑之缺點之製劑,就種種藥物檢討其外用製劑之開發。

但 BPAA 為溶解性低之藥物,難直接溶在膏體中。即 BPAA 易溶在二甲基乙醯胺,稍難溶在丙酮、乙醇、冰乙酸、乙醚,幾乎不溶在水之藥物。又幾乎不溶在通常外用貼劑中當作藥物溶解劑之多羥醇、二醇類及酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

類。

爲此嘗試用種種助溶劑來溶解 BPAA。例如在特開平 4-321624 揭示以克羅他民東爲 BPAA 之助溶劑之技術,但即使以克羅他民東 (crotamiton) 爲助溶劑溶解 BPAA 時,其溶解度僅約 7%。又在前述水性貼劑,雖以二異丙醇胺爲助溶劑,但仍僅約 11% 之溶解度。故即使使用助溶劑也難調製配有足以呈現 BPAA 藥效所需量之熱融型粘劑。

在配合 BPAA 之水性貼劑,作爲溶解 BPAA 之方法採用將二異丙醇胺溶在水來離子化而添加 BPAA 來溶解之手段。應用這種技術製造含有 BPAA 之非水性貼劑雖然可能,但在須乾燥工程之溶劑系貼劑,或須高熱處方之熱融型粘劑等,則水分被蒸除,使含有之 BPAA 在貼劑中以結晶析出之問題。

作爲熱融型粘著劑成分雖也有用界面活性劑來使水分混合之手段,但因界面活性劑會誘發刺激皮膚之問題而不宜。

此外,雖可考慮用吸水性或水溶性高分子化合物賦予膏體吸水融能力,但在連續生產工程,爲熔融其次之粘著劑而加熱時,蒸發水分,而有析出高分子化合物,異構化等問題。又因水分在粘著劑中以被高分子包圍之形態存在於膏體中,故活性成分 BPAA 在粘著劑中之移動擴散被抑制,結果也藥物之利用率惡化等問題。

故本發明爲解決上述問題,提供將 BPAA 安定地配合,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

從粘著劑之藥物釋放性良好,且其生物利用性高而含有 BPAA 之含水性熱融型粘著劑,為有關 4-聯苯基乙酸之止痛消炎外用貼劑,其特徵為於以苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物為其課題。

發明之揭示

為解決上述課題,本發明基本上於以苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物,賦粘樹脂,抗氧化劑,羊毛脂及水為必要成分之含水性熱融型粘著劑中配合 BPAA 之含有 BPAA 之止痛消炎外用貼劑。

具體而言,本發明為於將苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物,賦粘樹脂,抗氧化劑,羊毛脂及軟化劑熔融捏合之粘著劑,在 80~100℃ 添加水和 BPAA 水溶液而混合攪拌成含 BPAA 之粘著劑膏體,將此膏體塗在墊子而貼上基布後,裁斷成含有 BPAA 之止痛消炎外用貼劑。

本發明宜為含水 0.1~30% 之含 BPAA 之止痛消炎外用貼劑。

本發明之另一形態為於上述基本構成之含水性熱融型粘著劑中安定地配合 BPAA 之止痛消炎外用貼劑之製法。

也即本發明之特徵在使用於以苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物,賦粘樹脂,抗氧化劑,羊毛脂及水為必要成分之含水性熱融型粘著劑,於此含水性熱融型粘著劑膏配合 BPAA 之外用貼劑兼具經時優異之藥物安定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

性及藥物釋放性,又可解決上述種種問題。

實施本發明之最佳形態

次就本發明提供之外用貼劑所配合之各成分及其配合量更詳細說明。

本發明之貼劑所用苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物(以下稱 SIS)為成貼著劑之基本骨架之合成橡膠,使用苯乙烯/橡膠比為 14/86 者。通常製造用 SIS 之粘著劑時之熔融溫度為 120~160℃,本發明之含水性熱融型粘著劑為含有水分,須在 80~100℃捏合之處方設計頗為重要。

故 SIS 之配合量宜為 10~30% (對含 BPAA 粘著劑全重量之重量%,以下同),尤宜 15~25%,若不滿 10%,則不能保持粘著劑之凝聚力,易發生殘糊;又若超過 30%,則粘著劑膏體變硬,難捏合,成為粘著力低之膏體。

本發明之貼劑所用賦粘樹脂可用芳族樹脂,如 Petrozin (註冊商標;三井石油公司), Hirezin (註冊商標,東邦石油公司);脂族樹脂,如 Escorez (註冊商標;東燃石油公司), Quinton (註冊商標,日本瑞翁公司)等;又可用脂環族石油樹脂、松香脂、松香脂酯、萜系樹脂等。

此時之配合量宜 15~35%,尤宜 20~30%,若不滿 15%,則不易呈現粘著性,凝聚力下降,易發生殘糊;又若超過 35%,則粘著劑膏體變硬,難捏合,成為粘著力低之膏體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

本發明之貼劑所用抗氧化劑乃為防止粘著劑之捏合中及製品保存中防止氧化劣化而配合者,可為如二丁羥基甲苯、異戊四醇-肆[3-(3,5-二第三丁基-4-羥苯基)丙酸酯、乙酸生育酚等,這種抗氧化劑宜配合 0.1~2%。

本發明之貼劑所用之羊毛脂為將附著在羊毛之分泌物洗淨時回收精製者,加 2~3 倍量水也不喪失軟膏樣之粘稠度,而易溶於乙醚、氯仿、石油、輕質汽油等之膽固醇脂肪。

本發明之貼劑中粘著劑成分用這種羊毛脂為特徵,羊毛脂具有保持粘著劑中水分之作用,也當作粘著劑之軟化劑。

其配合量取決於所配合之水分量與其他油脂、液態橡膠等軟化劑之配合量之平衡,宜 5~40%,尤宜 10~30%,若不滿 5%,則不能保持水分安定;又若超過 40%,則粘著劑成糊而不宜。

水為溶解 BPAA 而對膏體賦予冷卻感而配合者,其配合量取決於主藥配合量與羊毛脂配合量之平衡,宜 0.1~30%,尤宜 0.3~20%,若不滿 0.1%,則難溶解 BPAA,且發生貼劑無冷卻感等問題;又若超過 30%,則粘著劑則不能保持粘著劑之必要物性而不宜。

本發明之貼劑必要性可配合 BPAA 之助溶劑胺類及克羅他民東。這種胺類可為單乙醇胺、二乙醇胺、二異丙醇胺、三乙醇胺、三異丙醇胺等。其配合量宜 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

~ 15% 。

本發明之貼劑為賦予粘著劑膏體適當之柔軟性,又可配合軟化劑,這種軟化劑可用如羊毛脂以外之成分之液態橡膠、液態石蠟、十四酸異丙酯等脂肪酸酯等。其配合量宜 5~50%,尤宜 10~45%。

其配合量若不滿 5%,則不能賦予粘著劑膏體充分柔軟性,變硬而難展延;又若超過 50%,則粘著劑成糊,貼後剝離時引起殘膏,或膏體從支持體逸出等問題而不宜。

本發明之貼劑中有效成分 BPAA 之配合量宜 0.5~8%,尤宜 2~6%,若不滿 0.5%,則不能充分發揮 BPAA 之藥理作用;又若超過 8%,則析出結晶等問題而不宜。

此外,本發明之貼劑中又可依所望而配合製藥容許之吸收促進劑、清涼劑、防腐劑、殺菌劑、顏料等。

本發明之外用貼劑可用上述粘著劑成分,依如下方法製造。

例如在約 150℃加熱之捏合機中將 SIS、賦粘樹脂、抗氧化劑、羊毛脂及軟化劑熔融捏合成粘著劑後,以空冷或水冷使粘著劑之溫度冷卻至 80~100℃。

然後徐徐添加加熱之水及主藥 BPAA 溶液(含水),混合攪拌所得粘著劑膏體以規定厚度塗在墊子而貼上基布後,裁斷成所欲大小之製品。

或將上述粘著劑一旦在另外容器製造作成粘著劑塊,將必要量在 80~100℃熔融,與水其主藥溶液混合攪拌。

添加含水主藥溶液和水時之粘著劑溫度超過 100℃,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

則水分沸騰而蒸發，製品中水分顯著下降而不宜；又若不滿 80°C ，則粘著劑粘性過高，主藥溶液添加時難攪拌，不能均勻分散而不宜。

實施例

下面詳細說明實施例，但本發明不限於此，依本文適當變更處方均屬本發明之技術範圍。

實施例 1 ~ 8

依如下第 1 表及第 2 表所示處方製造粘著劑膏體。

墊子採用經矽酮處理之聚酯膜，基布採用聚酯纖維織布。粘著劑膏體之塗布量均為 100 g/m^2 。

第 1 表：BPAA 含有粘著劑膏體處方

原料名	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4
SIS	14.0	18.0	16.0	17.0
脂環族飽和石油樹脂	25.0			
松香脂酯樹脂		22.0		
萜樹脂			24.0	25.0
聚丁烯			7.0	19.0
液態石蠟	13.0	6.0	17.0	8.5
聚乙二醇-400			10.0	5.0
二丁羥基甲苯	1.0	1.0	1.0	1.0
羊毛脂	24.0	25.0	10.0	10.0
精製水	9.0	9.0	1.0	1.0
精製水(主藥溶解用)	1.0	1.0	1.0	1.0
二異丙醇胺	5.0	5.0	5.0	5.0
克羅他尼東	2.5	2.5	2.5	2.5
BPAA	5.0	5.0	5.0	5.0
1-蓋醇	0.5	0.5	0.5	0.5
十四酸異丙酯		5.0		

五、發明說明(8)

第 2 表：BPAA 含有粘著劑膏體處方

原料名	實施例 5	實施例 6	實施例 7	實施例 8
SIS	16.0	10.0	30.0	10.0
萸樹脂	24.0	35.0	15.0	18.0
聚丁烯	6.0	12.0	16.5	
液態石蠟		10.0	5.0	
聚乙二醇-400		1.0		
二丁羥基甲苯	1.0	1.0	1.0	1.0
羊毛脂	25.0	5.0	10.0	40.0
精製水	9.0	4.0	4.0	29.0
精製水(主藥溶解用)	1.0	1.0	1.0	1.0
二異丙醇胺	10.0	3.0	5.0	0.5
克羅他尼東	2.5	2.0	2.0	
BPAA	5.0	5.0	5.0	0.5
1-莧醇	0.5	0.5	0.5	
十六醇		10.0	5.0	

比較例 1 ~ 4

用無配合水分之熱融型粘著劑及市售丙烯酸酯系粘著劑製造外用貼劑,各比較例之處方如下第 3 表。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (9)

第 3 表：比較例粘著劑膏體處方

原料名	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
SIS	18.0	20.0		
萜樹脂	29.0	31.0		
聚丁烯	15.0	15.0		
液態石蠟	9.0	15.0		
聚乙二醇-400	5.0	5.0	5.0	5.0
二丁羥基甲苯	1.0	1.0		
市售丙烯酸酯 A			72.0	
市售丙烯酸酯 B				72.0
羊毛脂	10.0		10.0	10.0
二異丙醇胺	5.0	5.0	5.0	5.0
克羅他尼東	2.5	2.5	2.5	2.5
BPAA	5.0	5.0	5.0	5.0
1-蓋醇	0.5	0.5	0.5	0.5

但市售丙烯酸酯系粘著劑 A 採用丙烯酸-2-乙基己酯-乙酸乙烯酯共聚物，市售丙烯酸酯系粘著劑 B 採用丙烯酸-2-乙基己酯-乙烯基吡咯啉酮共聚物。

試驗例 1：藥物透過性試驗

以市售之含 BPAA 水性貼劑為對照，就前述實施例及比較例之貼劑，實行體外皮膚透過性試驗來評價藥物透過性。

將裸鼠腹部皮膚用外科刀及剪切取，固定在接受器側裝滿生理食鹽水之豎形擴散池，其護套內循環約 35℃ 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (¹⁰)

溫水。

裸鼠之皮膚上貼各種藥劑後，經時採樣接受器液，將 24 小時後之藥物透過量以 HPLC 定量。

結果：

結果如第 4 表，對照之市售含 BPAA 水性貼劑其透過量為 $66.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

第 4 表：鼠皮膚透過性試驗結果

貼著劑	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4
透過量 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	58.2	74.6	62.4	81.5
貼著劑 No.	實施例 8	實施例 6	實施例 7	實施例 8
透過量 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	65.8	55.3	84.3	65.0
貼著劑 No.	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
透過量 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	29.8	21.5	43.7	31.6

由第 4 表之結果得知，本發明實施例之貼劑與比較例之貼劑相較，其皮膚透過性較高，藥物釋放量較佳。

試驗例 2：安定性試驗

將前述實施例之貼劑與比較例之貼劑分別投入聚乙烯-鋁袋，在 40°C 保存 6 個月，檢查從製劑有無結晶析出。

結果雖在實施例之貼劑不見結晶之析出，但在比較例之貼劑則在第 1 個月已析出結晶，不能從墊子剝離或粘著力極端下降。在所有製劑均不見主藥含量之下降。

上述保存安定後，貼劑之結晶析出之有無，及其粘著力測定結果如下第 5~7 表。

粘著力測定為電木板 180° 剝離，單位： $\text{g}/25 \text{ mm}$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

第 5 表：安定性試驗結果 (實施例 1 ~ 4)

		實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4
初期	結晶	無	無	無	無
(製造即後) 粘著力		780	890	540	690
40℃	結晶	無	無	無	無
1 個月	粘著力	750	870	610	710
40℃	結晶	無	無	無	無
3 個月	粘著力	760	890	590	680
40℃	結晶	無	無	無	無
6 個月	粘著力	740	790	620	690

第 6 表：安定性試驗結果 (實施例 5 ~ 8)

		實施例 5	實施例 6	實施例 7	實施例 8
初期	結晶	無	無	無	無
(製造即後) 粘著力		750	480	360	100
40℃	結晶	無	無	無	無
1 個月	粘著力	770	500	410	120
40℃	結晶	無	無	無	無
3 個月	粘著力	730	490	400	90
40℃	結晶	無	無	無	無
6 個月	粘著力	750	480	390	90

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (¹²)

第 7 表：安定性試驗結果(比較例 1～4)

	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
初期 結晶	無	無	無	無
(製造即後) 粘著力	2340	1780	2540	1520
40℃ 結晶	有	有	有	有
1 個月 粘著力	1580	320	410	280
40℃ 結晶	有	有	有	有
3 個月 粘著力	1460	380	340	250
40℃ 結晶	有	有	有	有
6 個月 粘著力	1390	350	390	280

由第 5～7 表之結果得知,本發明實施例之貼劑不見從粘著劑膏體層析出 BPAA 結晶,且幾乎不見粘著力之變動。

反觀比較例之貼劑,則析出 BPAA 結晶,且粘著力經時大大地下降,不能保持起初之粘著力。

產業上之利用可能性

如上所述,本發明之於以苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物,賦粘樹脂,抗氧化劑,羊毛脂及水為必要成分之含水性熱融型粘著劑中配合 BPAA 之外用貼劑兼具經時優異之藥物安定性及藥物釋放性,且粘著力不下降之優異製劑。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

含有 4-聯苯基乙酸之止痛消炎外用貼劑

本發明提供將 4-聯苯基乙酸(BPAA)安定地配合,從粘著劑之藥物釋放性良好,且其生物利用性高而含有 BPAA 之含水性熱融型粘著劑,為有關 4-聯苯基乙酸之止痛消炎外用貼劑,其特徵為於以苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物,賦粘樹脂,抗氧化劑,羊毛脂及水為必要成分之含水性熱融型粘著劑膏體配合當作主藥成分之 BPAA。

英文發明摘要 (發明之名稱： An analgesic-antiphlogistic external plaster containing 4-biphenyl acetic acid

Abstract:

A water containing hot melt type binder which combines 4-biphenyl acetic acid(BPAA) stably, well release the drug from the binder, and has a high bioavailability is provided. An analgesic-antiphlogistic external plaster containing 4-biphenyl acetic acid, characterized by that BPAA as the main component is combined with the water containing hot melt type binder plaster in which contains styrene-isoprene-styrene block copolymer, binding resin, antioxidant, lanolin and water as the essential component is disclosed.

六、申請專利範圍

第 89125895 號「含有 4-聯苯基乙酸之止痛消炎外用貼劑」專利案

(92 年 9 月 25 日修正本)

六 申請專利範圍：

1. 一種含有 4-聯苯基乙酸之止痛消炎外用貼劑，其特徵為以苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物，賦粘樹脂，抗氧化劑，羊毛脂及水為必要成分之含水性熱融型粘著劑膏體，配合當作主藥之 4-聯苯基乙酸。
2. 如申請專利範圍第 1 項之含有 4-聯苯基乙酸之止痛消炎外用貼劑，其係在苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物，賦粘樹脂，抗氧化劑，羊毛脂及軟化劑熔融捏合之粘著劑，於此粘著劑在 80~100℃ 添加水和 4-聯苯基乙酸水溶液而混合攪拌成含 4-聯苯基乙酸之粘著劑膏體，將此膏體塗在墊子而貼上基布後，裁斷而成。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之含有 4-聯苯基乙酸之止痛消炎外用貼劑，其中含水量為 0.1~30%。
4. 一種含有 4-聯苯基乙酸之止痛消炎外用貼劑之製法，其特徵為將苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物，賦粘樹脂，抗氧化劑，羊毛脂及軟化劑熔融捏合成粘著劑，於此粘著劑在 80~100℃ 添加水和 4-聯苯基乙酸水溶液而混合攪拌成含 4-聯苯基乙酸之粘著劑膏體，將此膏體塗在墊子而貼上基布後，裁斷而成。