



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號： 200922622

(43)公開日： 中華民國98(2009)年 6 月 1 日

(21)申請案號：097128223

(22)申請日： 中華民國97(2008)年7月25日

(51)Int. Cl.：

A61K47/44 (2006.01)

A61K47/14 (2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權主張： 2007/07/26

德國

10 2007 034 976.0

(71)申請人： 拜耳保健股份有限公司 BAYER HEALTHCARE AG

德國

(72)發明人： 畢吉塔 PAUSCH, BIRGITTA；梅狄克 MERTIN, DIRK；克利斯 MUELLER-GOYMAN,

CHRISTEL

(72)代理人： 林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數： 10 項 圖式數： 4 共 25 頁

(54)名稱

於動物經皮用途之醫藥品

PHARMACEUTICALS FOR TRANSDERMAL USE ON ANIMALS

(57)摘要

本發明係關於用於動物之醫藥製備物，其係施予動物之毛皮或皮膚且其活性成份隨後經皮膚吸收。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號： 200922622

(43)公開日： 中華民國98(2009)年 6 月 1 日

(21)申請案號：097128223

(22)申請日： 中華民國97(2008)年7月25日

(51)Int. Cl.：

A61K47/44 (2006.01)

A61K47/14 (2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權主張： 2007/07/26

德國

10 2007 034 976.0

(71)申請人： 拜耳保健股份有限公司 BAYER HEALTHCARE AG

德國

(72)發明人： 畢吉塔 PAUSCH, BIRGITTA；梅狄克 MERTIN, DIRK；克利斯 MUELLER-GOYMAN,

CHRISTEL

(72)代理人： 林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數： 10 項 圖式數： 4 共 25 頁

(54)名稱

於動物經皮用途之醫藥品

PHARMACEUTICALS FOR TRANSDERMAL USE ON ANIMALS

(57)摘要

本發明係關於用於動物之醫藥製備物，其係施予動物之毛皮或皮膚且其活性成份隨後經皮膚吸收。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於增加皮膚之經皮滲透力，而因此增加活性成份滲透力之組合物，以及關於這些組合物於製造供外用的醫藥品之用途。活性成份之經皮給藥大大地受限於皮膚不良的滲透力，特別是角質層。由於皮膚非常有限的滲透力，僅具有親脂特性之小分子(分子量<500 Da)能克服此障礙。對於希望以經皮給藥之所有其他的活性成份，則必須增進經皮膚之運送。就此原因，經皮給藥之活性成份鮮少以純物質使用，但通常為由基底物質和賦形劑所組成之複合調配物組成物。基底物質係區分為親水性(例如水、醇類)及疏水性(例如三酸甘油酯、蠟)組成物。適合的賦形劑有乳化劑、凝膠劑、防腐劑及抗氧化劑。

【先前技術】

一促進皮膚滲透之可能方法係提供帶有增稠劑經皮用途之製備物以確保更能黏附至皮膚。此係用於人類及獸醫領域之醫藥品[WO 04/017998、JP2003095983、U.S. 5,093,133]親脂性組份及醇類可用來改善角質層之穿透力。若使用增稠劑，則需蒸發醇組份以達到較佳的稠性[WO 2005-120473]。此外，這些通常為可包含親水性及疏水性基底物質之水性系統[[Brinkmann (2003)], WO 99/022716]且需要另外添加例如乳化劑(界面活性劑)以達到安定性[WO 04/017998、WO 01/089469、WO 99/022716、WO

98/051280]。通常僅添加小部分的油及醇組份 [WO 02/096435、EP 428352、EP 91964、WO 92/16237、U.S. 5,093,133]。其他貼布形式之系統係以防止調配物之揮發性的組成份蒸發之被覆物來施行，且額外地希望能藉由造成皮膚上封閉狀況而改善穿透力 [WO 94/09777、EP 1044684]。

希望用於經皮製備物之活性成份必須具有親脂性質以克服親脂性的角質層。基於此原因，離子性物質(活性成份鹽類)不適用於此目的及至多可用於複合地水性系統 ([Bronaugh, 1984]、[Finnin, 1999]、[Magnusson, 2004]、[Naik, 2000]、[Roberts, 2002])。許多的活性成份僅具有不夠充足的親脂性質且僅可得到鹽類。此使得其於經皮調配物之用途上具困難且需要用於調配物之複合組合物。

【發明內容】

因此本發明之目的係提供用於經皮給藥之調配物，其中已去除或減少上述已知調配物之缺點。此目的特言之係提供帶有改良穿透力之活性成份鹽類，且藉此可減少調配物之複雜性。

此目的令人驚訝地可藉由包含本發明一或多種成份鹽類及賦形劑於混合物中之醫藥組合物來達成，係包括

- a. 40%-60%(m/m)之親脂性組份，
- b. 40%-60%(m/m)之帶有鏈長C1-C6之醇類，及
- c. 0%-10%(m/m)之水。

本發明進一步係關於如申請專利範圍所定義之用途，

在一較佳的實施例中，本發明係包含至少一種來自鎮痛物質(鎮痛劑)之群之活性成份鹽類。鎮痛劑包括類鴉片類(opioid)例如丁丙諾啡(buprenorphine)、可待因(codeine)、二氫可待因(dihydrocodeine)、芬太尼(fentanyl)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、美沙酮(methadone)、嗎啡(morphine)、羥考酮(oxycodone)、噴他佐辛(pentazocine)、配西汀(pethidine)、匹立屈密特(piritramide)、痛立定(tilidine)、特拉嗎竇(tramadol)，及非類鴉片鎮痛劑，例如醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、乙醯水楊酸、丁苯羥酸(bufexamac)、卡洛芬(carprofen)、塞來考昔(celecoxib)、地拉考昔(deracoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、依托芬那酯(etofenamate)、依托考昔(etoricoxib)、聯苯乙酸(felbinac)、氟芬那酸(flufenamic acid)、氟胺芬酸(flunixin)、氟吡汀(flupirtine)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indometacin)、酮洛芬(ketoprofen)、氯那唑酸(lonazolac)、氯諾昔康(lornoxicam)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、安乃近(metamizole)、莫非布宗(mofebutazone)、奈普生(naproxen)、奈福泮(nefopam)、氟尼酸(niflumic acid)、惡丙嗪(oxaprozine)、撲熱息痛(paracetamol)、帕瑞考昔(parecoxib)、安替比林(phenazone)、保泰松(phenylbutazone)、吡羅昔康(piroxicam)、丙谷美辛(proglumetacin)、異丙安替比林(propyphenazone)、洛非考昔(rofecoxib)、替泊沙林(tepoxalin)、泰普菲酸(tiaprofenic

acid)、托芬那酸(tolfenamic acid)、伐地考昔(valdecoxib)、維達洛芬(vedaprofen)。

該活性成份亦可以其水合物之形式來使用，且本發明同樣的包括互變異構物或外消旋物。就此，該活性成份之鹼土金屬及鹼金屬鹽類為較佳的，特別是雙氯芬酸Na、雙氯芬酸K、酮洛芬Na、酮洛芬K及有機胺鹽例如雙氯芬酸二乙胺。

在本發明一實施例中，親脂性組份係由中性油脂及脂肪酸酯類組成之群中選出。中性油脂有例如合成三酸甘油酯例如癸酸三酸甘油酯、帶有鏈長C8-C12之脂肪酸或其他特別是選自中性脂肪酸(例如Miglyol 810)之三酸甘油酯混合物，或例如丙二醇二辛酸酯及丙二醇二癸酸酯或其混合物(例如，Migylol 840)。脂肪酸酯之實例有肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸異丙酯、硬脂酸乙酯、月桂酸己酯、壬酸二丙二醇、帶有鏈長C16-C18的飽和脂醇之中鏈長度的支鏈脂肪酸之酯類、鏈長C12-C18之飽和脂醇的癸酸酯、油酸油醇酯、油酸癸酯、油酸乙酯及蠟系脂肪酸酯，例如人造鴨潤羽腺油、其他酯類例如己二酸二正丁酯、乳酸乙酯、酞酸二丁酯、己二酸二異丙酯。親脂組份之群亦包括飽和或不飽和(可能亦含羥基基團)脂肪酸之三酸甘油酯混合物、C8/C10脂肪酸之單及二甘油酯、液體石蠟、矽油、植物油例如芝麻油、杏仁油、蓖麻油、脂醇類例如異十三醇、2-辛基十二醇、鯨蠟基硬脂酸醇、油醇及脂肪酸例如油酸、月桂酸、棕櫚酸、硬脂酸。該等親脂性組份

可單獨或以混合物來使用。

在本發明一實施例中，醇組份為帶有C1-C6鏈長之醇。醇類係由下列組成之群中選出：異丙醇、正丙醇、乙醇、甲醇、正丁醇、異丁醇、第三丁醇、正戊醇、正己醇、丙
5 二醇、甘油及其混合物為較佳。

在一較佳的實施例中，親脂組份係選自脂肪酸酯及中性油脂之群並產生包含一或多種活性成份鹽類及賦形劑於混合物中之醫藥製備物，包含

- a. 40%-60%(m/m)之脂肪酸酯或中性油脂，
- 10 b. 40%-60%(m/m)之帶有鏈長C1-C6之醇，及
- c. 0%-10%(m/m)之水。

本發明較佳地係關於包含一或多種活性成份鹽類及賦形劑於混合物中之醫藥製備物，包括

- a. 40%-60%(m/m)之脂肪酸酯或中性油脂，及
- 15 b. 40%-60%(m/m)之帶有鏈長C1-C6之醇。

在本發明一特佳的實施例中，該醇為異丙醇。

本發明較佳地係關於包含一或多種活性成份鹽類及賦形劑於混合物中之醫藥製備物，包括

- a. 40%-60%(m/m)之肉荳蔻酸異丙酯，及
- 20 b. 40%-60%(m/m)之異丙醇。

本發明進一步特佳地係關於包含一或多種活性成份鹽類及賦形劑於混合物中之醫藥製備物，包括

- a. 40%-60%(m/m)之Miglyol 840，及
- b. 40%-60%(m/m)之異丙醇。

已顯示，包含大約等份之醇及親脂組份之調配物為較佳塗覆良好之稠度，並產生意想不到的活性組份之高滲透性，特別是當調配物為無水時。使用之術語「無水」並非排除存在調配物中比例高至 5% 重量比之水。所述的製備物包含低於 2%(重量/重量)之水時為較佳的，特佳的低於 1%(重量/重量)。

較佳地係使用親脂組份和醇各為 45%-55%(m/m) 及 0%-10%(m/m) 水之混合物。特佳地係使用親脂組份和醇各為 50%(m/m) 之混合物。

在本發明一實施例中，可添加之另外的賦形劑為抗氧化劑、UV 保護物質、防腐劑及增黏物質。抗氧化劑之實例有延胡索酸、馬來酸、 α -生育醇、抗壞血酸、棕櫚酸、丁基羥基茴香醚、二丁基羥基甲苯、沒食子酸丙酯。防腐劑之實例有山梨酸、苯甲醇或苯氧乙醇。增黏物質之實例有膠體二氧化矽、澎潤土、硬脂酸鋁、硬脂酸鋅、矽酸鎂鋁、油酸油醇酯、棕櫚酸鯨醇酯、黃蠟或白蠟、乙烯/丙烯/苯乙烯及丁烯/乙烯/苯乙烯共聚物、卡伯波(Carbopol)、纖維素衍生物例如乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚合醇類例如聚乙烯醇。所述的製備物較佳地係無界面活性劑，且因而降低製備物之複雜性。所述之製備物特佳地係無需要調整 pH(亦即改變活性成份鹽之質子化程度)之賦形劑。

醫藥製備物係施予毛皮或皮膚。此限定了包含適當活性成份之醫藥組合物係局部施予動物，及隨後穿透進入毛

皮被覆。活性成份係經皮吸收。局部施予較佳地係以例如噴灑、注入及搓入之形式來進行。再者本發明之製備物不需要形成封閉之被覆物。低黏度調配物，由於其良好擴展性質，快速穿透進入毛皮被覆。在皮膚上之毛皮被覆物，在其能利用對角質層之穿透力增進效用前，隨後防止了揮發性組份由皮膚表面太快速蒸發。本發明製備物之局部施予係在身體受病症影響處進行，較佳地關節區域，特佳地膝關節。本發明製備物較佳地係用於動物，特佳地用於馬、狗及貓。

本發明進一步係關於由親脂性組份及鏈長 C1-C6 之醇各為 40%-60%(m/m)比例及 0%-10% (m/m)比例的水所組成之混合物(其包含一或多種活性成份鹽類及賦形劑)，供製造醫藥製備物之用途。在一較佳的形式中，該親脂組份為脂肪酸酯或中性油脂。在另一較佳地實施例中，該醇為異丙醇。在一特佳的實施例中，該親脂性組份為肉荳蔻酸異丙酯或 Migylol 840 而該醇為異丙醇。在另一特佳的形式中，前述之混合物為無水的。在另一特佳的形式中，前述之混合物係以非封閉式來使用。較佳地使用各為 45%-55% (m/m)的親脂組份及醇之混合物(可包含 0%-10% (m/m)的水)。特佳地係使用親脂組份和醇各為 50% (m/m)之混合物。

製造本發明製備物可用熟習技術者已知之方法來進行。溶液或懸浮液可藉由均勻混合親脂組份及醇並將活性成份鹽溶解或懸浮於此混合物來製備。活性成份鹽之量依照使用之目的、物質、組合物所施予其上之皮膚區域大小

而不同。熟習技術者了解，一次用量所用之活性成份為多少。熟習技術者了解，依照製備物之用途，是否需要添加另外的賦形劑。

本發明係以下列實例做更詳細的解釋：

【實施方式】

實例

實例1

將酮洛芬鈉分散至飽和於 Miglyol 840、異丙醇(IPA)及水(45:45:10 m/m/m)之混合物，Miglyol 840、異丙醇(IPA)(50:50 m/m)之混合物，異丙醇(IPA)及水(50:50 m/m)之混合物中。所產生的懸浮液具有 1 之熱動力藥物活性。

將1000 μ l份施予馬皮膚之皮片(700+/-50 μ m)，皮片係以夾子固定在帶有供體隔室及受體隔室之適合的測量小室中。

3、6、9、12、15、18、21及24小時後，將樣本由受體媒液(磷酸鹽緩衝液)中取出並以HPLC分析活性成份之含量。

圖1係顯示本發明製備物之滲透力。

滲透曲線清楚解釋無水系統之滲透力超越了水性調配物。

實例2

將酮洛芬酸或酮洛芬鈉類似實例1分散至飽和於肉苳

蔻酸異丙酯(IPM)及異丙醇(IPA)(50:50 m/m)之混合物，或肉
荳蔻酸異丙酯(IPM)、異丙醇(IPA)(50:50 m/m)及水(45:45:10
m/m/m)之混合物中。所產生的懸浮液具有1之熱動力藥物活
性。

5 圖2係顯示本發明製備物之酮洛芬酸或酮洛芬鈉的滲
透力。

滲透曲線清楚解釋本發明製備物適合親水及親脂活性
成份二者。

10 最高值可由活性成份鈉鹽之肉荳蔻酸異丙酯和異丙醇
的無水混合物來獲得。

實例3

15 將2.5% (m/m)酮洛芬鈉溶於肉荳蔻酸異丙酯(IPM)、異
丙醇(IPA)及水(45:45:10 m/m/m)之混合物中。產生澄清溶
液。

將1000 μ l份施予馬皮膚之皮片(700 +/- 50 μ m)，皮片係
夾子固定在帶有供體隔室及受體隔室之適合的測量小室
中。

以相同的程序施予下列市售產品：

20 Phardol®疼痛凝膠，帶有 2.5%酮洛芬

Togal®流動凝膠，帶有 2.5%酮洛芬

Effekton®凝膠，帶有 2.5%酮洛芬

(因為這些為丙烯酸凝膠，所以用於此處之酮洛芬亦為
鈉鹽形式。)

3、6、9、12、15、18、21及24小時後，將樣本由受體媒液(磷酸鹽緩衝液)中取出並以HPLC分析活性成份之含量。

5 表 1：施予 1000 μ l 的實例 3 調配物至馬皮片(700 $\pm$ 50 μ m)後，活性成份之流入量，n=3-4

溶劑之組合物	流入量[μ g/cm ² /h]
IPM—IPA—水(45:45:10% m/m/m)	653
Phardol®疼痛凝膠	64
Togal®流動凝膠	68
Effekton®凝膠	63

該數據顯示，本發明製備物比具有相同活性成份含量之市售產品可達到明顯較高值之活性成份流入量。

10 實例 4

將雙氯芬酸鈉或雙氯芬酸類似實例 2 分散至飽和於肉荳蔻酸異丙酯(IPM)及異丙醇(IPA)(50:50 m/m)之混合物。所產生的懸浮液具有 1 之熱動力藥物活性。

15 圖3係顯示本發明製備物之滲透力。

滲透曲線清楚解釋鹽之滲透力優於酸之滲透力。

實例 5

將1%或4% (m/m)的雙氯芬酸鈉溶於肉荳蔻酸異丙酯

(IPM)、異丙醇(IPA)(50:50 m/m)之混合物中。產生澄清溶液。

將1000 μ l份施予馬皮片(700 +/- 50 μ m)，皮片係以夾子固定在帶有供體隔室及受體隔室之適合的測量小室中。

以相同的程序施予下列市售產品：

5

Voltaren®疼痛凝膠帶有 1%雙氯芬酸二乙胺

Voltaren®疼痛凝膠帶有 1%雙氯芬酸二乙胺+3%雙氯芬酸鈉

Diclac®疼痛凝膠帶有 1%雙氯芬酸鈉

Surpass™疼痛凝膠1%雙氯芬酸鈉

10

Dolaut®凝膠帶有4%雙氯芬酸鈉

3、6、9、12、15、18、21及24小時後，將樣本由受體媒液(磷酸鹽緩衝液)中取出並以HPLC分析活性成份之含量。

圖4係顯示本發明製備物之滲透力。

15

滲透曲線顯示，本發明製備物比具有相同活性成份含量之市售產品可達到明顯較高值之活性成份流入量。

實例6

20

將酮洛芬分散至飽和於各種比例量之肉荳蔻酸異丙酯(IPM)及異丙醇(IPA)之混合物中。所產生的懸浮液具有 1 之熱動力藥物活性。

將1000 μ l份施予馬皮膚之皮片(700 +/- 50 μ m)，皮片係以夾子固定在帶有供體隔室及受體隔室之測量小室中。

3、6、9、12、15、18、21及24小時後，將樣本由受體

媒液(磷酸鹽緩衝液)中取出並以HPLC分析活性成份之含量。

表 2：施予 1000 μ l 的實例 6 調配物至馬皮片(700 $\pm$ 50 μ m) 後，活性成份之流入量， $n=3-4$

溶劑之組合物	流入量[μ g/cm ² /h]
100% IPM	86.7
80% IPM + 20% PA	167.2
60% IPM + 40% IPA	202.2
40% IPM + 60% IPA	188.3
20% IPM + 80% IPA	149.9
100% IPA	43.3

實例 7

將酮洛芬分散至飽和於各種比例量之 Miglyol 840 及異丙醇(IPA)之混合物中。所產生的懸浮液具有 1 之熱動力藥物活性。

將 1000 μ l 份施予馬皮膚之皮片(700 $\pm$ 50 μ m)，皮片係以夾子固定在帶有供體隔室及受體隔室之測量小室中。

3、6、9、12、15、18、21 及 24 小時後，將樣本由受體媒液(磷酸鹽緩衝液)中取出並以 HPLC 分析活性成份之含量。

表 7：施予 1000 μ l 的實例 7 調配物至馬皮片(700 $\pm$ 50 μ m)

後，活性成份之流入量， $n=3-4$

溶劑之組合物	流入量[$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]
100% Miglyol 840	97.0
80% Miglyol 840 + 20% IPA	172.5
60% Miglyol 840 + 40% IPA	198.0
40% Miglyol 840 + 60% IPA	190.2
20% Miglyol 840 + 80% IPA	119.8
100% IPA	80.5

實例8

將酮洛芬分散至飽和於Miglyol 840及異丙醇(IPA) (50:50 m/m)之混合物中。所產生的懸浮液具有1之熱動力藥物活性。

以相同的程序施予下列混合物：

Miglyol 840及乙醇(50:50 m/m)

肉荳蔻酸異丙酯(IPM)及異丙醇(IPA)(50:50 m/m)

肉荳蔻酸異丙酯(IPM)及乙醇(50:50 m/m)

將1000 μl 份施予馬皮膚之皮片(700+/-50 μm)，皮片係以夾子固定在帶有供體隔室及受體隔室之測量小室中。

3、6、9、12、15、18、21及24小時後，將樣本由受體媒液(磷酸鹽緩衝液)中取出並以HPLC分析活性成份之含量。

表 4：施予 1000 μl 的實例 8 調配物至馬皮片(700+/-50 μm)

後，活性成份之流入量， $n=3-4$

溶劑之組合物	流入量 $[\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}]$
Miglyol 840-IPA (50:50% m/m)	275.4
Miglyol 840-乙醇 (50:50% m/m)	254.9
IPM-IPA (50:50% m/m)	317.6
IPM - 乙醇 (50:50% m/m)	264.3

實例9

將酮洛芬鈉類似實例 8 分散至飽和於 Miglyol 840 及肉
 荳蔻酸異丙酯(IPM)(50:50 m/m)之混合物中。所產生的懸浮
 液具有 1 之熱動力藥物活性。

以相同的程序施予下列混合物：

Miglyol 840及乙醇(50:50 m/m)

肉荳蔻酸異丙酯(IPM)及異丙醇(IPA)(50:50 m/m)

肉荳蔻酸異丙酯(IPM)及乙醇(50:50 m/m)

實例10

將酮洛芬鈉分散至飽和於液體石蠟及異丙醇(50:50
 m/m)之混合物中，留下不溶性殘餘物。所產生的懸浮液具
 有 1 之熱動力藥物活性。

實例11

將酮洛芬鈉類似實例 10 分散於芝麻油及異丙醇(50:50
 m/m)之混合物中。

實例12

將酮洛芬鈉類似實例 10 分散於肉苧蔻酸異丙酯及甲醇 (50:50 m/m)之混合物中。

5

實例13

將酮洛芬鈉類似實例 10 分散於肉苧蔻酸異丙酯及丁醇 (50:50 m/m)之混合物中。

10

實例14

將雙氯芬酸鈉進行類似實例9-13之程序。

實例15

將雙氯芬酸進行類似實例6-8之程序。

15

【圖式簡單說明】

圖1：於小時時間內(t[h])由下列酮洛芬Na懸浮液滲透馬皮膚(n=3-4)之活性成份的平均累積量(AI[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$])之滲透曲線：

20

Miglyol 840-異丙醇-水45:45:10% m/m/m (白色正方形 □)

Miglyol 840-異丙醇 50:50% m/m(黑色正方形 ■)

異丙醇-水 50:50% m/m(黑色三角形 ▲)

及水(黑色圓形 ●)

圖2：於小時時間內($t[h]$)由下列懸浮液滲透馬皮膚($n=3-4$)之活性成份的平均累積量($AI[\mu g/cm^2]$)之滲透曲線：

酮洛芬酸溶於肉荳蔻酸異丙酯-異丙醇-水45:45:10% m/m/m(實線，黑色圓形●)

5 酮洛芬鈉鹽溶於肉荳蔻酸異丙酯-異丙醇-水45:45:10% m/m/m (實線，黑色正方形■)

酮洛芬酸溶於肉荳蔻酸異丙酯-異丙醇

50:50% m/m (虛線，白色正方形△)

10 酮洛芬鈉鹽溶於肉荳蔻酸異丙酯-異丙醇50:50% m/m (虛線，白色正方形□)

圖3：於小時時間內($t[h]$)由下列懸浮液滲透馬皮膚($n=3-4$)之活性成份的平均累積量($AI[\mu g/cm^2]$)之滲透曲線：

雙氯芬酸Na溶於肉荳蔻酸異丙酯-異丙醇50:50% m/m (黑色正方形■)及

15 雙氯芬酸於肉荳蔻酸異丙酯-異丙醇50:50% m/m (白色正方形□)

圖4：於小時時間內($t[h]$)由以下滲透馬皮膚($n=3-4$)之活性成份的平均累積量($AI[\mu g/cm^2]$)之滲透曲線：

20 肉荳蔻酸異丙酯-異丙醇50:50% m/m(1%雙氯芬酸Na)(白色正方形□)

肉荳蔻酸異丙酯-異丙醇50:50% m/m(4%雙氯芬酸Na)(黑色正方形■)

Diclac®疼痛凝膠[赫素(Hexal)公司](1%雙氯芬酸Na)(白色圓形○)

SurpassTM凝膠[愛德士(IDEXX)公司](1%雙氯芬酸Na)
(x)

Voltaren®疼痛凝膠[諾華(Novartis)公司](1%雙氯芬酸
二乙胺)(白色三角形△)

5 Dolaut®(GiEnne Pharma公司)(4%雙氯芬酸Na)(黑色圓
形●)

Voltaren®疼痛凝膠(諾華公司)(1%雙氯芬酸二乙胺，補
增3%雙氯芬酸Na)(黑色三角形▲)

10 參考文獻列表：

Brinkmann I., Muller-Goymann C.C.: Role of isopropyl
myristate, isopropyl alcohol and a combination of both in
hydrocortisone permeation across human stratum corneum;
Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology, 16, 393-404
15 (2003)

Bronaugh R.L., Congdon E.R.: Percutaneous absorption of
hair dyes: Correlation with partition coefficients; *The Journal*
of Investigative Dermatology, 83, 124-127 (1984) **Finnin**
B.C., Morgan T.M.: Transdermal penetration enhancers:
20 applications, limitations and potential; *Journal of*
Pharmaceutical Sciences, 88, 10, 955-958 (1999)

Magnusson B.M., Pugh W.J., Roberts M.S.: Simple rules
defining the potential of compounds for transdermal delivery
or toxicity; *Pharmaceutical Research* 21, 1047-1054 (2004)

Naik A., Kalia Y.N., Guy R.H.: Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function; *PSTT*, 3, 9, 318-326 (2000)

5 **Roberts M.S., Cross S.E., Pellett M.A.:** Skin transport; *Dermatological and Transdermal Formulations*, Marcel Dekker, New York 89-196 (2002), ISBN 0-8247-9889-9

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97.128223

※申請日期：97.7.25

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

於動物經皮用途之醫藥品

PHARMACEUTICALS FOR TRANSDERMAL USE ON
ANIMALS

A61K47/44 (2006.01)
A61K47/44 (2006.01)
A61K31/485 (2006.01)
A61K31/192 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於用於動物之醫藥製備物，其係施予動物之毛皮或皮膚且其活性成份隨後經皮膚吸收。

三、英文發明摘要：

The invention relates to pharmaceutical preparations for use on animals, which are applied to the fur or the skin of the animal and whose active ingredient subsequently undergoes transdermal absorption.

七、申請專利範圍：

1. 一種包含活性成份鹽類及賦形劑於混合物中之醫藥製備物，係包括
 - a. 40%-60%(m/m)之親脂性組份，
 - 5 b. 40%-60%(m/m)之帶有鏈長C1-C6之醇類，及
 - c. 0%-10%(m/m)之水。
2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥製備物，其中該親脂組份為脂肪酸酯或中性油脂。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥製備物，其中該活性成份鹽類係衍生自鎮痛物質之群。
- 10 4. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥製備物，其中該鎮痛物質係衍生自非類鴉片鎮痛劑之群。
5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥製備物，其中該鎮痛物質為雙氯芬酸 Na 及/或酮洛芬 Na。
- 15 6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項之醫藥製備物，其中該醇為異丙醇。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項之醫藥製備物，其中該脂肪酸酯為肉苧蔻酸異丙酯。
8. 如申請專利範圍第 1 至 6 項之醫藥製備物，其中該中性油脂為 Miglyol 840。
- 20 9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項之醫藥製備物，其為無水的。
10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項之醫藥製備物之用途，係用於製造供外用之醫藥品。

八、圖式：

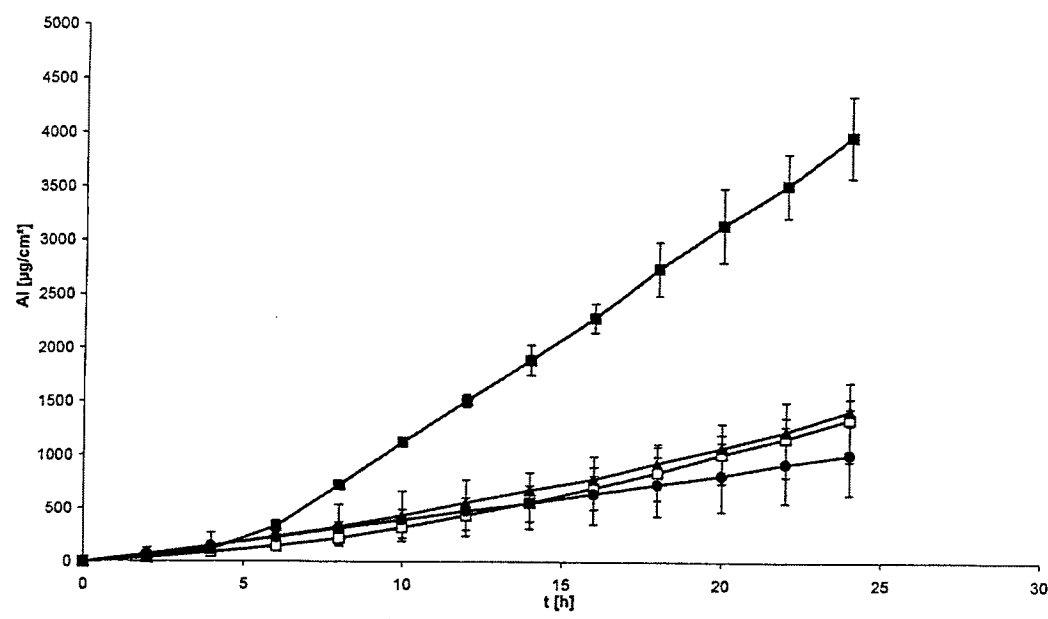


圖 1

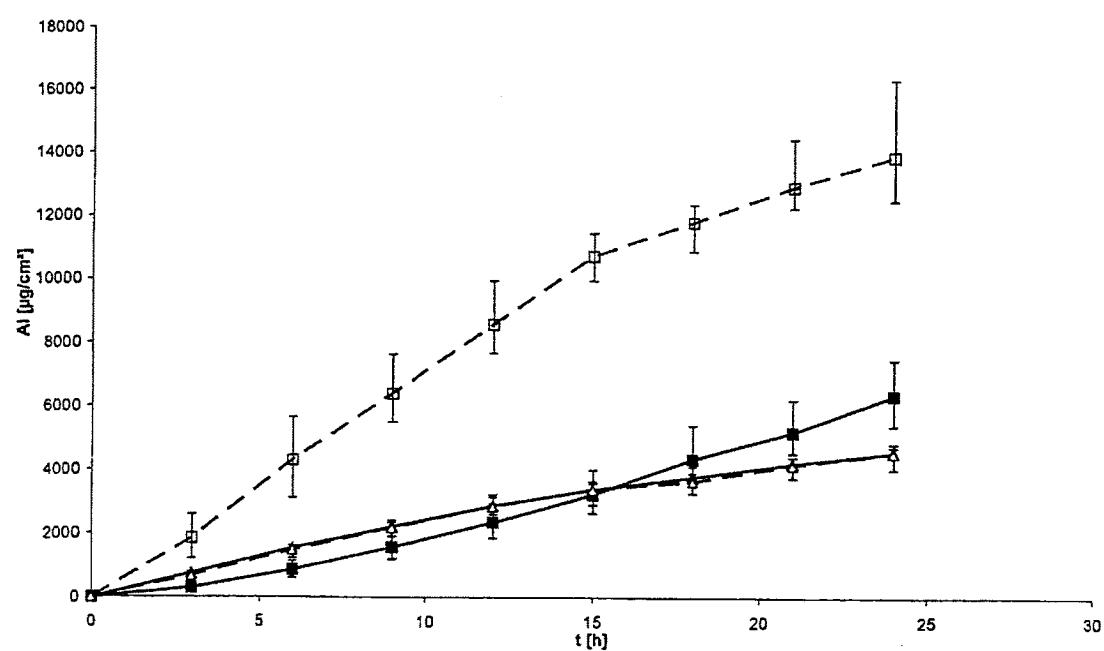


圖 2

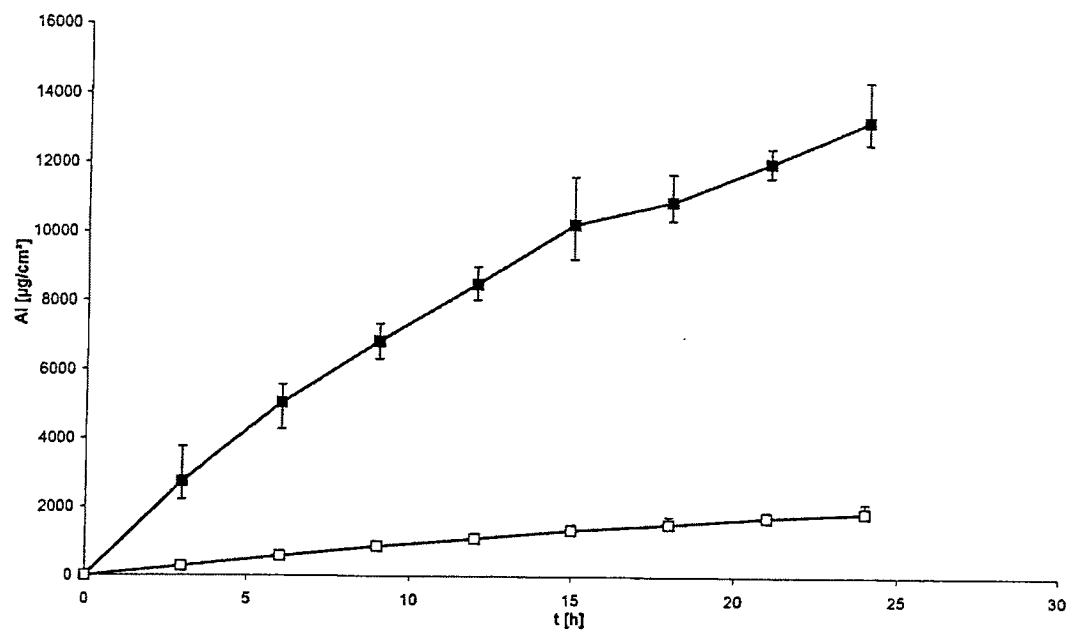


圖 3

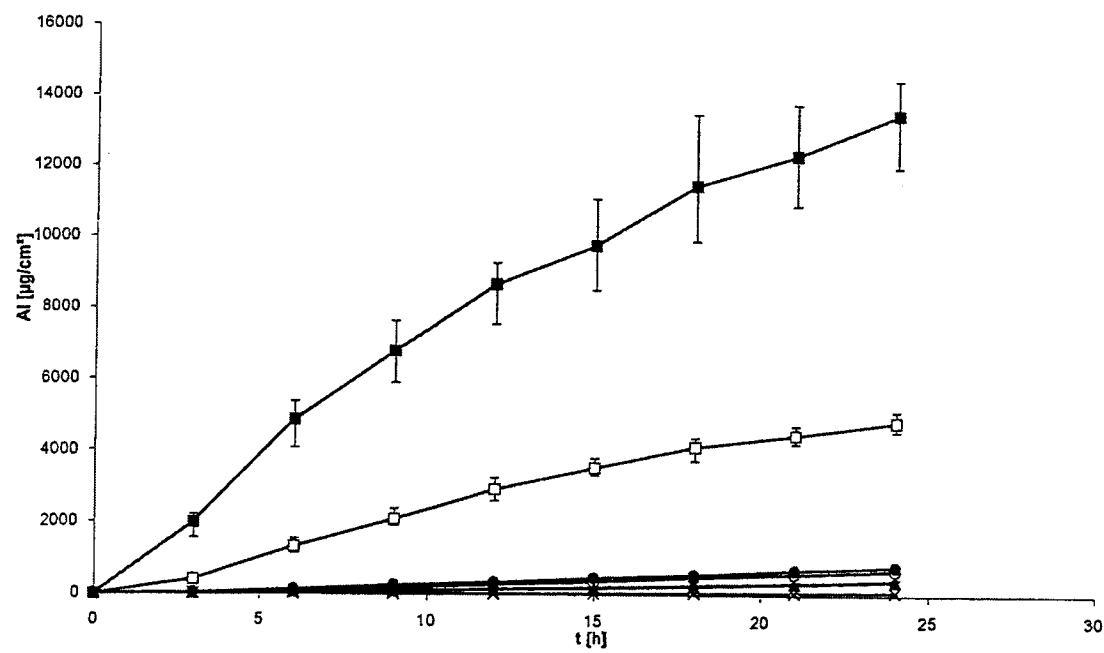


圖 4

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無