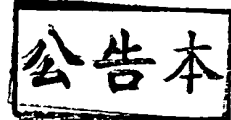


發明專利說明書



(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94139452

※申請日期：94年11月10日

※IPC分類：A61K 47/18, 9/00, 3/192, 3/196, 3/181

一、發明名稱：

(中) 外用製劑及貼付劑
(英)3/405, 3/42, 3/515, 3/6, 45/00
A61P 29/00 (2006.01) (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 久光製藥股份有限公司

(英) HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

代表人：(中) 1. 中富博隆

(英) 1. NAKATOMI, HIROTAKA

地址：(中) 日本國佐賀縣鳥栖市田代大官町四〇八

(英) 408, Tashirodaikan-machi, tosu-shi, saga 841-0017 Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

1. 姓名：(中) 若松真人

(英) WAKAMATSU, MASATO

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 姓名：(中) 佐伯雅和

(英) SAEKI, MASAKAZU

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

3. 姓名：(中) 義永隆明

(英) YOSHINAGA, TAKAAKI

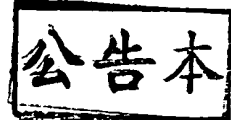
國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

發明專利說明書



(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94139452

※申請日期：94年11月10日

※IPC分類：A61K 47/18, 9/00, 3/192, 3/196, 3/181

一、發明名稱：

(中) 外用製劑及貼付劑
(英)3/405, 3/42, 3/515, 3/63, 45/00
A61P 29/00 (2006.01) (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 久光製藥股份有限公司
(英) HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
代表人：(中) 1. 中富博隆
(英) 1. NAKATOMI, HIROTAKA
地址：(中) 日本國佐賀縣鳥栖市田代大官町四〇八
(英) 408, Tashirodaikan-machi, tosu-shi, saga 841-0017 Japan
國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

1. 姓名：(中) 若松真人
(英) WAKAMATSU, MASATO
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN
2. 姓名：(中) 佐伯雅和
(英) SAEKI, MASAKAZU
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN
3. 姓名：(中) 義永隆明
(英) YOSHINAGA, TAKAAKI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.日本 ; 2004/11/10 ; 2004-326951 有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於以消炎藥等之藥效成份為有效成份之外用製劑及貼付劑。

【先前技術】

作為以含有非類固醇系消炎鎮痛藥等之消炎藥為有效成份之外用製劑，已知於含有 indomethacin 及左旋薄荷醇之貼付劑，組合選自聚環氧烷乙二醇等之成份作為減低皮膚刺激性之成份者（專利文獻 1），或使用含有 indomethacin，控制具有特定 pH 之膏體之貼付劑（專利文獻 2）等。

另一方面，已知關於二乙胺四乙酸鹽，於水系外用製劑中作為保存劑等使用之例（專利文獻 3、4）。另外，為減低皮膚刺激性，已知實質上不含有二乙胺四乙酸鹽等之組成之水中油型乳化組成物（專利文獻 5）。

專利文獻 1：特許第 3542814 號公報

專利文獻 2：特開平 10-158165 號公報

專利文獻 3：特開 2002-212105 號公報

專利文獻 4：特開 2003-250829 號公報

專利文獻 5：特開 2003-081759 號公報

【發明內容】

發明之揭示

(2)

發明所欲解決之課題

然而，含有消炎藥等之藥效成份之傳統之外用製劑係由藥效成份自身的刺激性，而發生皮膚發紅或浮腫等之接觸性皮膚炎等之不適狀態。尤其，皮膚長時間接觸含有高濃度有效成份之貼付劑等時，容易發生皮膚之接觸性皮膚炎。

因此，本發明係以提供含有消炎藥等之藥效成份為有效成份，充份地抑制皮膚發生接觸性皮膚炎之外用製劑為目的。

課題之解決手段

本發明者等為解決上述課題，努力檢討的結果係於含有消炎藥等之藥效成份之外用製劑中，發現二乙胺四乙酸鹽有效地作為皮膚刺激減低劑，而完成本發明。

亦即，本發明之外用製劑係以含有藥效成份、及二乙胺四乙酸鹽，實質上不含有水為特徵者。

本發明之外用製劑係於消炎藥等之藥效成份，由組合作為皮膚刺激減低劑之二乙胺四乙酸鹽，可充份地抑制適用於皮膚時之接觸性皮膚炎發生。另外，由實質上不含有水，抑制一般水難溶性之藥效成份之結晶化或析出，將可改善外用製劑之保存安定性，並且提高外用製劑中之藥效成份濃度等。藥效成份係以消炎藥為宜。

上述之二乙胺四乙酸鹽，就皮膚刺激性減低效果特別大之觀點上，以1種以上選自二乙胺四乙酸二鈉、二乙胺

(3)

四乙酸三鈉及二乙胺四乙酸四鈉所成群為宜。

本發明之外用製劑為更有效地抑制皮膚發生接觸性皮膚炎，以含有總質量基準之 0.01 至 2 質量%之二乙胺四乙酸鹽為宜。

上述消炎藥係至少 1 種選自非類固醇系消炎鎮痛藥、疾病修飾抗風濕藥 (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) 及細胞激素阻斷藥所成群為宜。另外，非類固醇系消炎鎮痛藥係至少 1 種選自 indomethacin、ketoprofen、diclofenac、flurbiprofen、felbinac、ibuprofen、suprofen、tiaprofen、loxoprofen (洛索洛芬)、celecoxib、rofecoxib、meloxicam 及 valdecoxib 所成群為宜。本發明之外用製劑係特別有效地使用於此等之非類固醇系消炎鎮痛藥。

本發明之外用製劑係以更含有至少一種之聚甘油脂肪酸酯及氫氧化鋁為宜。因此，由與二乙胺四乙酸鹽之相乘效果，可更加提昇減低皮膚刺激性之效果。

本發明之外用製劑係以更含有溶解或分散藥效成份及聚甘油脂肪酸酯之基劑為宜。接著，此基劑係以含有至少 1 種選自天然橡膠、合成異戊二烯橡膠、聚異丁烯、聚乙烯醚、聚胺基甲酸乙酯、聚異戊二烯、聚丁二烯、苯乙烯-丁二烯共聚物、苯乙烯-異戊二烯共聚物、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、丙烯酸系黏著劑及聚矽氧烷系黏著劑所成群為宜。由此可賦予外用製劑長時間黏付用之充份的黏著性。

(4)

另外，本發明係具備由上述外用製劑所形成之黏著劑層於支持體上之貼付劑。因為貼付劑大多長時間接觸患處，容易發生皮膚之接觸性皮膚炎，所以特別適合使用本發明之外用製劑。

發明之功效

由本發明而提供含有消炎藥等之藥效成份為有效成份，可充份地抑制皮膚發生接觸性皮膚之非水系之外用製劑。

用以實施發明之最佳型態

以下係詳細地說明本發明適合之實施型態。

本發明之外用製劑係至少含有藥效成份、及二乙胺四乙酸鹽者。藥效成份係以消炎藥宜，作為消炎藥，可舉例如非類固醇系消炎鎮痛藥、疾病修飾抗風濕藥（disease-modifying antirheumatic drug, DMARD）及細胞激素阻斷藥等。作為消炎藥以外之適合的藥效成份，可舉例如血管擴張劑、心律不整用劑、降血壓劑、鎮咳去痰劑、抗痲呆劑、抗不安劑、排尿障礙治療劑、抗憂鬱劑、神經症劑、抗血小板劑、抗病毒劑、抗腫瘤劑、局部麻醉劑、激素劑、抗組織胺劑、抗血液凝固劑、鎮痙劑、全身麻醉劑、催眠・鎮痛劑、抗癲癇劑、興奮劑、覺醒劑、鎮暈劑、精神神經用劑、骨骼肌鬆弛劑、自律神經用劑、抗巴金森氏劑、利尿劑、血管收縮劑、呼吸促進劑、消化性潰瘍治療劑

(5)

、利膽劑、泌尿生殖器・肛門用劑、寄生性皮膚疾病用劑、皮膚軟化劑、維生素劑、抗真菌劑、無機質製劑、止血劑、肝臟疾病用劑、習慣性中毒用劑、痛風治療劑、糖尿病用劑、抗生素、化學療法劑、麻藥、禁煙補助藥、及狹心症藥。

作為非類固醇系消炎鎮痛藥係至少 1 種選自 ketoprofen、loxoprofen (洛索洛芬)、ibuprofen、flurbiprofen、tiaprofen、indomethacin、acemetacin、diclofenac、felbinac、sulindac、etodolac (伊托多雷)、piroxicam、meloxicam、amproxicam (安吡昔康)、naproxen (奈普生)、azapropazone、水楊酸甲酯、乙二醇水楊酸酯、valdecoxib、celecoxib、rofecoxib 等，此等可單獨或組合多種使用。此等中，就藥理效果優異等之觀點，係以 indomethacin、ketoprofen、diclofenac、flurbiprofen、felbinac、ibuprofen、suprofen、tiaprofen 及 loxoprofen 尤佳。另外，作為疾病修飾抗風濕藥，可舉例如 leflunomide、auranofin 等。作為細胞激素阻斷藥，可舉例如 infliximab、etanercept、adalimumab、anakinra 等。

作為血管擴張劑，可舉例如 diltiazem hydrochloride (鹽酸地爾硫卓)、季戊四醇四硝酸酯、硝酸異山梨糖醇酞酯、trapidil、nicorandil、乳酸心可定 (prenylamidlactate)、嗎斯酮胺 (molsidomine)、亞硝酸鋁、鹽酸妥拉唑啉 (tolazoline Hydrochloride) 硝苯吡啶

(6)

(nifedipine) 等。作為心律不整用劑，可舉例如鹽酸普魯卡因胺 (procainamide hydrochloride)、鹽酸利多卡因 (lidocaine hydrochloride)、鹽酸普萘洛爾 (propranolol hydrochloride)、鹽酸阿普諾 (alprenolol hydrochloride)、atenolol、nadolol、酒石酸美托普洛 (metoprolol tartrate)、阿馬林 (ajmaline)、disopyramide、鹽酸美西律 (mexiletine hydrochloride) 等。作為降血壓劑，可舉例如 ecarazine hydrochloride、indapamide、鹽酸可樂定 (clonidine hydrochloride)、bisoprolol fumarate、bunitrolol hydrochloride、labetalol hydrochloride、captopril、guanabenz hydrochloride、mebutamate、bethanidine sulfate 等。作為鎮咳去痰劑，可舉例如 carbetapentane citrate、chlorperastine、oxeladine tannate、clobutinol hydrochloride、clofedanol hydrochloride、鹽酸諾司卡賓 (noscapine hydrochloride)、麻黃鹼 (ephedrine hydrochloride)、鹽酸異丙腎上腺素 (isoprenaline hydrochloride)、鹽酸氯丙那林 (clorprenaline hydrochloride)、methoxyphenamine hydrochloride、鹽酸普魯卡地魯 (procaterol hydrochloride)、tulobuterol hydrochloride、鹽酸克侖特羅 (clenbuterol hydrochloride)、富馬酸酮替芬 (ketotifen fumarate) 等。作為抗痴呆劑，可舉例如 donepezil hydrochloride 等。作為抗不安劑，可舉例如枸橼酸坦度螺酮 (tandospirone citrate) 等。作為排尿障礙

(7)

治療劑，可舉例如鹽酸奧昔布寧（oxybutynin hydrochloride）、鹽酸坦索羅辛（tamsulosin hydrochloride）等。作為抗憂鬱劑，可舉例如 fluvoxamine maleate、citalopram、fluoxetine、鹽酸舍曲林（sertraline hydrochloride）、鹽酸帕羅西汀（paroxetine hydrochloride）等。作為神經症劑，可舉例如普瑞巴林（pregabalin）等。作為抗血小板劑，可舉例如鹽酸沙格雷酯（sarpogrelate hydrochloride）等。作為抗病毒劑，可舉例如 acyclovir、ganciclovir 等。作為抗腫瘤劑，可舉例如 cyclophosphamide、fluorouracil、甲氨喋呤（methotrexate）、tegafur、mitomycin C、procarbazine hydrochloride、doxifluridine、雷莫司汀（ranimustine）等。作為局部麻醉劑，可舉例如胺基苯甲酸乙酯、鹽酸丁卡因（tetracaine hydrochloride）、鹽酸普魯卡因（procaine hydrochloride）鹽酸奴白卡因（dibucaine hydrochloride）、oxybuprocaine hydrochloride、protocaine hydrochloride 等。作為激素劑，可舉例如 propylthiouracil、甲巯咪唑（thiamazole）、methenolone acetate、雌二醇（estradiol）、雌三醇（estriol）、黃體素（progesterone）等。作為抗組織胺劑，可舉例如鹽酸苯海拉明（diphenhydramine hydrochloride）、氯菲安明（chlorpheniramine maleate）、promethazine、鹽酸賽庚啉（cyproheptadine hydrochloride）、diphenylpyrazine hydrochloride 等。作為抗血液凝固劑，可舉例如 warfarin

(8)

potassium、ticlopidine hydrochloride 等。作為鎮痙劑，可舉例如 atropine methylbromide、東莨菪鹼 (scopolamine) 等。作為全身麻醉劑，可舉例如 thiopental sodium、pentobarbital sodium 等。作為催眠、鎮痛劑，可舉例如 bromovalerylurea、amobarbital、phenobarbital 等。作為抗癲癇劑，可舉例如苯妥英鈉 (phenytoin sodium) 等。作為興奮劑、覺醒劑，可舉例如 methamphetamine hydrochloride 等。作為鎮暈劑，可舉例如 difendol hydrochloride、betahistine mesylate 等。作為精神神經用劑，可舉例如鹽酸氯丙嗪 (chlorpromazine hydrochloride)、鹽酸硫利達嗪 (thioridazine hydrochloride)、美普巴邁 (meprobamate)、鹽酸丙米嗪 (imipramine hydrochloride)、chlordiazepoxide、二氮平 (diazepam) 等。作為骨骼肌鬆弛劑，可舉例如氯化琥珀膽鹼 (suxamethonium chloride)、eperisone hydrochloride 等。作為自律神經用劑，可舉例如溴新斯的明 (neostigmine bromide)、bethanechol chloride 等。作為抗巴金森氏劑，可舉例如鹽酸金剛胺 (amantadine hydrochloride)、甲磺酸培高利特 (pergolide mesylate)、甲磺酸溴麥角克普汀 (bromocriptine mesylate)、ropinirole (羅匹尼羅)、司立吉林 (selegiline) 等。作為利尿劑，可舉例如氫氟甲塞治 (hydroflumethiazide)、isosorbide、furosemide 等。作為血管收縮劑，可舉例如腎上腺素 (epinephrine)、phenylephrine

(9)

hydrochloride 等。作為呼吸促進劑，可舉例如山梗菜鹼
溴酸鹽 (lobeline bromide)、dimorpholamine、鹽酸納洛
酮 (naloxone hydrochloride) 等。作為消化性潰瘍治療劑
，可舉例如 glycopyrronium bromide、proglumide、
cetraxate hydrochloride、siamidine、螺佐味酮 (spizofurone) 等。作為利膽劑，可舉例如
ursodesoxycholic acid、利膽酚 (osalmid) 等。作為泌尿
生殖器·肛門用劑，可舉例如 hexamin、金雀花鹼 (sparteine)、前列腺素 F2a (dinoprost)、ritodrine
hydrochloride 等。作為寄生性皮膚疾病用劑，可舉例如
水楊酸、ciclopirox olamine、ketoconazole hydrochloride
等。作為皮膚軟化劑，可舉例如尿素等。作為維生素劑，
可舉例如 calcitriol、維生素 B1 (thiamine hydrochloride)
)、核黃素磷酸鈉 (riboflavin phosphate sodium)、鹽酸
吡哆辛 (維生素 B 6, pyridoxine hydrochloride)、菸鹼胺
(nicotinamide)、泛醇 (panthenol)、抗壞血酸等。作
為抗真菌劑，可舉例如 bifonazole、clotrimazole、
tioconazole、miconazole、econazole、isoconazole、依曲
康唑 (itraconazole)、sulconazole、oxiconazole、奧康
唑 (omoconazole)、cloconazole、ketoconazole、
neticonazole、lanoconazole、氟康唑 (fluconazole)、
terbinafine、naftifine、butenafine、amorolfine 等。作為
無機質製劑，可舉例如鹽酸鈣、碘化鉀、碘化鈉等。作為
止血劑，可舉例如酚磺乙胺 (etamsylate) 等。作為肝臟

(10)

疾病用劑，可舉例如硫普羅寧 (tiopronin) 等。作為習慣性中毒用劑，可舉例如氰胺 (cyanamide) 等。作為痛風治療劑，可舉例如秋水仙素 (colchicine)、丙磺舒 (probenecid)、sulfipyrazone 等。作為糖尿病用劑，可舉例如甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、chlorpropamide、苯磺嘧啶鈉 (glymidine sodium)、glybuzole、鹽酸苯乙雙胍 (phenformin hydrochloride)、胰島素等。作為抗生素，可舉例如苯甲基青黴素 (benzylpenicillin potassium)、propicillin potassium、氯唑西林鈉 (cloxacillin sodium)、安比西林鈉 (ampicillin sodium)、bacampicillin hydrochloride、卡比西林 (carbeicillin sodium)、頭孢利素 I (cephaloridine)、cefaxtin sodium、紅黴素 (erythromycin)、氯黴素 (chloramphenicol)、tetracycline hydrochloride (鹽酸四環黴素)、硫酸卡那黴素 (kanamycin sulfate)、環絲胺酸 (cycloserine) 等。作為化學療法劑，可舉例如異氰化物 (isocyanide)、pyrazinamide、乙硫異煙胺 (ethionamide) 等。作為麻藥，可舉例如鹽酸嗎啡 (morphine hydrochloride)、磷酸甲基嗎啡 (codeinephosphate)、鹽酸柯卡因 (cocaine hydrochloride)、鹽酸哌替啶 (pethidine hydrochloride)、枸橼酸吩坦尼 (fentanyl citrate) 等。作為禁煙輔助藥，可舉例如尼古丁 (nicotine) 等。作為狹心症藥，可舉例如硝酸甘油 (nitroglycerin)。

另外，上述例示之藥效成份中，舉例作為化合物之自

(11)

由體者，亦可使用此等之藥學上所容許的鹽類。另外，舉例作為鹽者，亦可使用對應於此等之藥學上所容許的自由體或其他藥學上所容許的鹽。

作為二乙胺四乙酸鹽係以至少 1 種選自二乙胺四乙酸二鈉、二乙胺四乙酸三鈉及二乙胺四乙酸四鈉所成群為宜。

二乙胺四乙酸鹽於外用製劑中之含有率，就減低皮膚刺激性之效果而言，係以總質量基準之 0.01 至 5 質量%為宜，以 1 至 3 質量%尤佳。

本發明之外用製劑係以再含有聚甘油脂肪酸酯及氫氧化鋁等尤佳。由此等與二乙胺四乙酸鹽之相乘效果，可更加提昇抑制接觸性皮膚炎的效果。

聚甘油脂肪酸酯之 HLB 值係以 9 以下為宜，以 7 以下尤佳。另外，此 HLB 值係以 2 以上宜。

或聚甘油脂肪酸酯係平均聚合度為 2 至 14 之聚甘油，與碳數為 8 至 24 之飽和或不飽和脂肪酸之酯為宜。此時，為再減低皮膚刺激性，以聚甘油之平均聚合度為 8 至 10，飽和或不飽和脂肪酸之碳數為 18 至 22 尤佳。

進而，聚甘油脂肪酸酯可為聚甘油、與具有羥基之脂肪酸彼此間縮合之縮合物，經酯鍵結而成者。作為具有羥基之脂肪酸，可舉例如蓖麻醇酸等，此蓖麻醇酸彼此間由酯鍵結縮合所得之縮合物，與聚甘油之間經酯鍵結者，可適用於作為聚甘油脂肪酸酯。

如此之聚甘油脂肪酸酯係聚甘油與脂肪酸以酯化反應

(12)

等之傳統已知的方法而可得者，亦可由市售品取得。

聚甘油脂肪酸酯於外用製劑中之含有率係以 0.01 至 10 質量% 為宜，以 1 至 3 質量% 尤佳。聚甘油脂肪酸酯之含有率若未滿 0.01 質量% 或超過 10 質量% 時，則有抑制接觸性皮膚炎發生之效果降低的傾向。

另一方面，使用氫氧化鋁時，就減低皮膚刺激性之效果而言，該含有率係以總質量基準之 0.01 至 10 質量% 為宜。

本發明之外用製劑係實質上不含有水之油性外用製劑。因外用製劑係實質上不含有水，抑制水難溶性藥效成份（尤其消炎藥）的析出，安定外用製劑之特性。在此，所謂「實質上不含有水」，係指外用製劑本質上以非水系的成份所構成。但只要不明顯地損及所謂抑制接觸性皮膚炎之本發明的功效，外用製劑係可含有來自原料或製造環境等之微量的水。更具體而言，外用製劑中之含水比率係以相對於外用劑整體的 1.0 質量% 以下為宜。

本發明之外用製劑係以更含有溶解或分散藥效成份（以消炎藥為宜）及聚甘油脂肪酸酯之基劑尤佳。

作為上述基劑，只要可以均勻地分散或溶解藥效成份及聚甘油脂肪酸酯等之各成份者即可，並無特別的限制，適合使用如橡膠系基劑、丙烯酸系黏著劑及聚矽氧烷系黏著劑。

作為橡膠系黏著劑，以天然橡膠、合成異戊二烯橡膠、聚異丁烯、聚乙炔醚、聚胺基甲酸乙酯、聚異戊二烯、

(13)

聚丁二烯、苯乙烯-丁二烯共聚物、苯乙烯-異戊二烯共聚物、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物等為宜。

作為丙烯酸系黏著劑係以(甲基)丙烯酸烷基酯之單獨聚合物或共物聚之丙烯酸系聚合物為宜。(甲基)丙烯酸酯之烷基係以碳數 4 至 18 為宜。另外，所謂「(甲基)丙烯酸基」，係指「甲基丙烯酸基或丙烯酸基」(以下相同)。

作為上述(甲基)丙烯酸烷基酯，具體上可舉例如丙烯酸丁酯、丙烯酸異丁酯、丙烯酸己酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸-2-乙基己酯、丙烯酸異辛酯、丙烯酸癸酯、丙烯酸異癸酯、丙烯酸月桂基酯、丙烯酸硬脂醯酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸異丁酯、甲基丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸異辛酯、甲基丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸異癸酯、甲基丙烯酸月桂基酯、甲基丙烯酸月桂基酯等。

上述之丙烯酸系聚合物可為上述(甲基)丙烯酸烷基酯與其他單體之共聚物。作為其他單體，適合使用具有羥基、羧基、醯胺基、胺基或吡咯烷酮環者。作為具有羥基之單體，可舉例如 2-羥乙基(甲基)丙烯酸酯、羥丙基(甲基)丙烯酸酯等之羥烷基(甲基)丙烯酸酯。作為具有羧基之單體，可舉例如丙烯酸、甲基丙烯酸等之 α ， β -不飽和羧酸、馬來酸丁酯等之馬來酸單烷基酯、馬來酸、富馬酸、巴豆酸。另外，馬來酸酐亦與馬來酸給予相同的共聚成份，所以可使用其為單體。作為具有醯胺基之

(14)

單體，可舉例如丙烯醯胺、二甲基丙烯醯胺、二乙基丙烯醯胺等之烷基（甲基）丙烯醯胺、N-丁氧基甲基丙烯醯胺、N-乙氧基乙基丙烯醯胺等之N-烷氧基甲基（甲基）丙烯醯胺、雙丙酮丙烯醯胺。作為具有胺基之單體，可舉例如二甲胺基乙基丙烯酸酯。具有吡咯烷酮之單體，可舉例如N-乙基-2-吡咯烷酮等。

作為聚矽氧烷系黏著劑，可舉例如以聚二甲基矽氧烷等之有機聚矽氧烷為主要成份者。

本發明之外用製劑係除了如上述之成份以外，因應需要，亦可再含有抗接觸性皮膚炎劑、糖類、金屬氧化物、親水性高分子、保濕劑、清涼化劑、抗氧化劑、防腐劑、保存劑、香料等之藥學上所容許之其他成份。

本發明之外用製劑之劑型，並無特別的限制，可舉例如貼付劑軟膏劑、凝膠劑、乳霜劑、濕布劑、坐劑、塗抹劑、點眼劑、氣溶膠劑等，此等中係以具備含有上述基劑之外用製劑所形成之黏著劑層於支持體上之貼付劑為宜。

圖1係顯示本發明貼付劑之一種實施型態之斜視圖。圖1所示之貼付劑1係於支持體2之一面上，具有依序層合由上述外用製劑所形成之黏著劑層3、及剝離襯墊4之結構。貼付劑1係可由剝離剝離襯墊4，使黏著劑層3與皮膚接觸而貼付於皮膚後使用。

此時，黏著劑層3中，亦可再添加增黏劑、軟化劑等。作為增黏劑，可舉例如松香及將松香氫化、不均化、聚合或酯化之松香衍生物、 α -蒎烯及 β -蒎烯等之萜烯樹

(15)

脂、萜烯－酚醛樹脂、脂肪族系、芳香族系、脂環族系或共聚系之石油樹脂、烷基酚醛樹脂、及二甲苯樹脂。軟化劑係可塑化或軟化基底聚合物，用以維持對皮膚適當付著性之成份，可舉例如聚丁烯、流動鏈烷烴及肉豆蔻酸異丙酯等之高級脂肪酸酯類、矽油、以及杏仁油（almond oil）、椿油、杏仁油（persic oil）及花生油等之植物油。

作為構成貼付劑之支持體 2，可使用伸縮性或非伸縮性者，以可有效率地釋出藥效成份者為宜。具體上可適合使用例如聚乙烯、聚丙烯、聚丁二烯、乙烯－乙酸乙烯、聚氯乙烯、聚酯、尼龍、聚胺基甲酸乙酯等之合成樹脂所形成之薄膜或薄片或此等之層合體、多孔性膜、發泡體及不織布、或紙材作為支持體 2。

如上述之貼付劑，可由傳統已知之製造方法而製造。例如使用橡膠系黏著劑作為基劑之貼付劑時，首先，使用捏合機、混合器等之混合機，加熱成適宜之 120 至 160℃ 下，混合基劑與軟化劑及增黏劑等之其他成份，接著添加消炎藥等之藥效成份，加熱而不使此熱分解程度下混合，調製黏著劑層形成用之混合物。接著，將此混合物，直接延展於作為支持體之薄膜上而形成黏著劑層，或展延於經離型處理之紙或薄膜上而形成黏著劑層，於其上載置支持體，將黏著劑層壓著轉寫於支持體上。另外，使用丙烯酸系黏著劑作為基劑之丙烯酸系貼付劑時，可將溶解或分散藥效成份及吸收促進劑等於溶劑之塗佈液，直接塗佈於支持體表面後，使其乾燥而形成黏著劑層。作為此時所使用

(16)

之溶劑，以可以完全溶解基劑、藥效成份等之構成成份者為宜，可舉例如甲苯、苯及二甲苯等之芳香族烴類、乙酸乙酯等之酯類、以及四氯化碳、氯仿及二氯甲烷等之鹵化烴類。

【實施方式】

實施例

以下係舉實施例，更具體地說明本發明。但是，本發明並不侷限於下述之實施例者。

(製作貼付劑)

作為實施例及比較例，依表 1 所示之配方（質量%），均勻地混合之混合物，使用延展機延展成厚度 $100\ \mu\text{m}$ 於聚酯薄膜上，形成黏著劑層，層合支持體以覆蓋黏著劑層後，裁斷成所定形狀而製作貼付劑。另外，分別準備傳統之含有 indomethacin 貼付劑（indomethacin 含有率為 3.75 質量%）作為比較例 2，以日局絆創膏作為參考例，傳統之含有 indomethacin 乳霜製劑（indomethacin 含有率為 1.0 質量%，不含二乙胺四乙酸鹽及聚甘油脂肪酸酯）作為比較例 3。

(17)

表 1

	實施例										比較例			參考例
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	
indomethacin	5.00	5.00	3.50	5.00	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	5.00	含有 indomethacin	含有乳霜 indomethacin 製劑	日局 絆創膏
左旋薄荷醇	5.00	5.00	3.50	5.00	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	5.00	貼付劑		
二乙胺四乙酸二鈉	—	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	—	—			
二乙胺四乙酸四鈉	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
聚甘油脂肪酸酯	—	—	—	—	—	1.00	3.00	1.00	1.00	1.00	—			
氫氧化鋁	—	—	—	1.50	1.50	1.50	1.50	—	1.50	1.50	—			
二丁基羥基甲苯	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5			
苯乙烯-異戊二烯-苯 乙烯嵌段之共聚物	19.0	19.0	19.0	19.0	19.0	19.0	19.0	19.0	20.0	20.0	19.0			
聚異丁烯	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	13.0	12.5	10.0	12.5			
脂環族飽和經樹脂	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	13.0	13.0	13.5	12.5			
氧化鈦	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	—	—	3.0			
流動氧化鈦	41.0	40.7	43.7	39.2	42.2	41.2	39.2	41.7	42.7	44.7	41.5			
皮膚刺激指數(SI 值)	16.7	13.3	20.0	20.0	13.3	0.0	10.0	16.7	5.0	10.0	33.3	40.0	—	6.7

(18)

(48 小時密封式貼片試驗 (closed-patch test))

關於上述之貼付劑，係以 15 名健康成人男性為對象，實施 48 小時貼片試驗，評估皮膚刺激性。試驗係貼付各貼付劑（直徑為 1.5cm 之圓形）於各人背部，求出 48 小時後之皮膚刺激指數（SI 值）之方法而進行。另外，皮膚刺激指數係依須貝式（參考「皮膚」，第 27 卷，第 4 號，昭和 60 年 8 月）求取。所得結果如表 1 所示。

(鹿角菜膠足部浮腫試驗)

對於實施例 3、5 及 6 之貼付劑，以及比較例 3 之乳霜製劑，進行鹿角菜膠足部浮腫試驗如下。

首先，適用體重為 140g 前後之 SD 系雄性大鼠（1 組 10 隻）之右後肢，使用開始 4 個小時後，除去藥劑（貼付劑或乳霜製劑）。另外，分別適用實施例 3、5 及 6 之貼付劑為 8cm² 尺寸，比較例 3 之乳霜製劑為 200mg 的量。除去藥劑後，立即注射 0.1ml 之 1.5% 鹿角菜膠於腳底皮下，引起發炎反應。引起發炎 3 個小時後，測量腳容積，以相對於注射前之腳容積之比率作為浮腫率。另外，亦合併進行類似投與之試驗。所得結果如圖 2 所示。

(酵母炎症足部疼痛試驗)

對於實施例 3、5 及 6 之貼付劑，以及比較例 3 之乳霜製劑，進行酵母炎症足部疼痛試驗如下。

首先，適用體重為 130g 前後之 SD 系雄性大鼠（1 組

(19)

12 隻) 之右後肢，使用開始 4 個小時後，除去藥劑。另外，分別適用實施例 3、5 及 6 之貼付劑為 8cm^2 尺寸，比較例 3 之乳霜製劑為 200mg 的量。除去藥劑後，立即注射 0.2ml 之 25% 酵母於腳底皮下，引起發炎反應。引起發炎 3 個小時後，測定疼痛閾值。另外，亦合併進行類似投與之試驗。所得結果如圖 3 所示。

如表 1、圖 2 及圖 3 所示，可知實施例之貼付劑係比未含二乙胺四乙酸鹽之比較例，皮膚刺激性少，抑制接觸性皮膚炎發生。因此，可確認由本發明可得到充份抑制接觸性皮膚炎發生之外用製劑。

【圖式簡單說明】

〔圖 1〕顯示本發明貼付劑之一種實施型態之斜視圖。

〔圖 2〕顯示實施例之鹿角菜膠 (carrageenan) 足部浮腫試驗之結果圖。

〔圖 3〕顯示實施例之酵母炎症足部疼痛試驗之結果圖。

【主要元件符號說明】

- 1：貼付劑
- 2：支持體
- 3：黏著劑層
- 4：剝離襯墊

五、中文發明摘要

發明之名稱：外用製劑及貼付劑

本發明係以含有消炎藥等之藥效成份、及二乙胺四乙酸鹽，實質上不含水為特徵之外用製劑。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

圖1

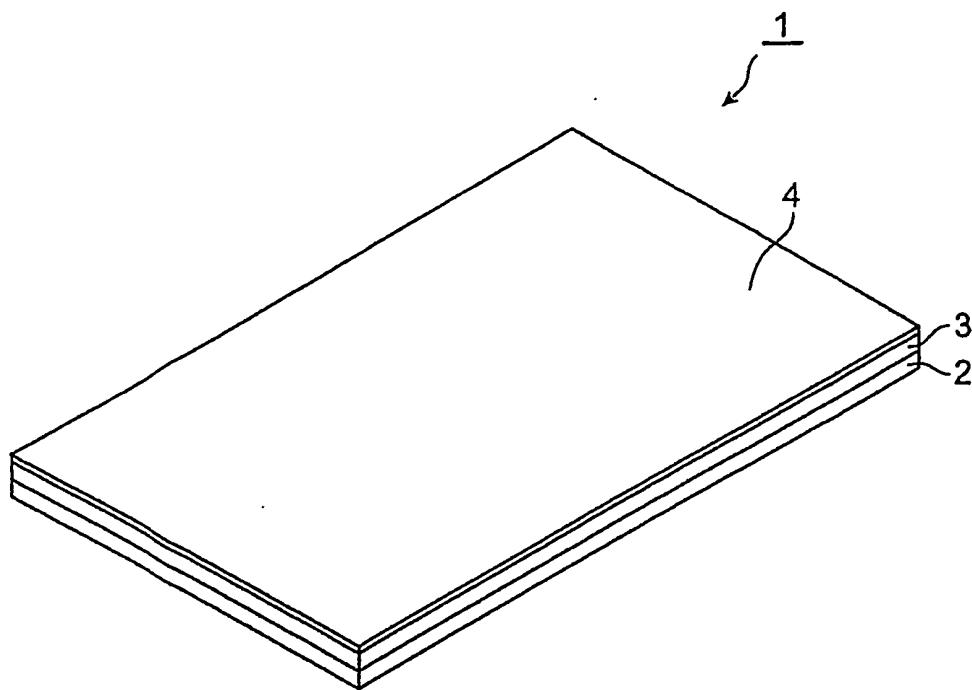


圖2

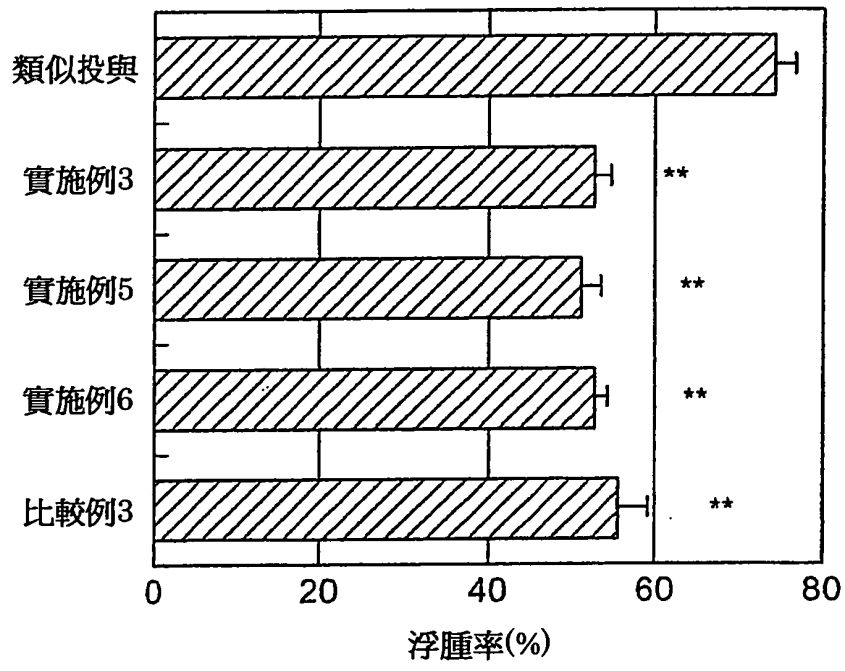
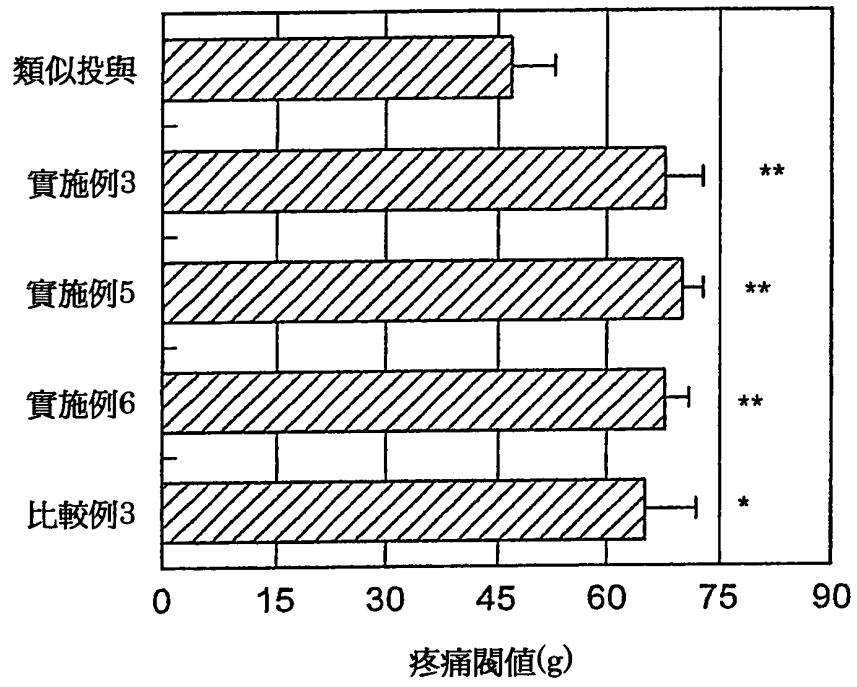


圖3



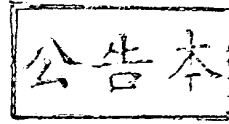
七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第(1)圖

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

- 1：貼付劑
- 2：支持體
- 3：黏著劑層
- 4：剝離襯墊

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無



第 094139452 號專利申請案中文申請專利範圍修正本

民國 101 年 6 月 21 日修正

十、申請專利範圍

1. 一種貼付劑，其特徵為於支持體上具備含有藥效成份、及二乙胺四乙酸鹽，與溶解或分散前述藥效成份及前述二乙胺四乙酸鹽的基劑，水的含有比率對於該外用製劑全體而言為 1.0 質量% 以下的外用製劑所成，且更含有氫氧化鋁的黏著劑層；前述藥效成分係為消炎藥；

前述基劑係含有至少 1 種選自天然橡膠、合成異戊二烯橡膠、聚異丁烯、聚乙烯醚、聚胺基甲酸乙酯、聚異戊二烯、聚丁二烯、苯乙烯-丁二烯共聚物、苯乙烯-異戊二烯共聚物、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、丙烯酸系黏著劑及聚矽氧烷系黏著劑所成群。

2. 如申請專利範圍第 1 項之貼付劑，其中該二乙胺四乙酸鹽係 1 種以上選自二乙胺四乙酸二鈉、二乙胺四乙酸三鈉及二乙胺四乙酸四鈉所成群。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼付劑，其中該外用製劑為含有總質量基準為 0.01 至 2 質量% 之該二乙胺四乙酸鹽。

4. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼付劑，其中該消炎藥係至少 1 種選自非類固醇系消炎鎮痛藥、疾病修飾抗風濕藥 (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) 及細胞激素阻斷藥所成群。

5. 如申請專利範圍第 4 項之貼付劑，其中該非類固醇

系消炎鎮痛藥係至少 1 種選自 indomethacin、ketoprofen、diclofenac、flurbiprofen、felbinac、ibuprofen、suprofen、tiaprofen、loxoprofen（洛索洛芬）、celecoxib、rofecoxib、meloxicam 及 valdecoxib 所成群。

6. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼付劑，其更含有至少一種之聚甘油脂肪酸酯。