

公告本

印刷面

申請日期	88. 9. 30
案 號	88116831
類 別	A61K47/2, 47/16, 47/18

A4
C4

534816

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	供用於可局部投藥的藥學組成物之保存劑系統
	英 文	PRESERVATIVE SYSTEM FOR TOPICALLY ADMINISTRABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
二、發明 人	姓 名	(1)爾尼斯托J. 卡斯提羅 (2)史帝芬H. 喬森 (3)魏斯里W. 漢
	國 籍	美 國
	住、居所	(1)美國德州阿靈頓市·藍樑巷6118號 (2)美國德州福特渥斯·落泉路7009號 (3)美國德州阿靈頓市·風洞巷2400號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商·艾爾康實驗股份有限公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國德州福特渥斯南自由道6201號
	代 表 人 姓 名	詹姆斯A. 阿諾

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

B6

美國(地區) 申請專利, 申請日期: 1998,10,27 案號: 60/105,820, ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：_____，寄存日期：_____，寄存號碼：_____

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(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）

本發明背景

本發明一般係有關於藥學組成物的保存。特別是，本發明係有關一些與一抗黴菌酸及一螯合劑結合之脂肪酸/胺基酸皂的使用，以當成一種供局部投藥之藥學組成物的保存劑系統。

多劑量的藥學產物，特別是該傾向於對眼睛、鼻子或耳朵的局部投藥，其通常包含或必須包含一保存劑。該產物在製造時滅菌，但包含該保存劑以萬一在使用期間污染時可防止或抑制微生物的生長。該最常用於局部的、多劑量之眼科產物的保存劑是季銨保存劑，諸如溴苄烷銨及聚季化合物-1(polyquaternium-1)。其他已知用於局部的、多劑量眼之眼科產物的保存劑係為氯丁醇；氯己炔；對羥苯甲酸[甲、丙]酯；以及水楊乙汞（雖然水楊乙汞並非如一般常使用的，因為調控及環境的考量，其涉及該物含有汞的事實）。

在一些狀況下，單獨的保存劑並不足以達到保存劑效能的控制標準。在這些例子中，需使用保存劑助劑及添加劑。該保存劑促進添加物的例子包含該螯合劑EDTA（乙二胺四乙酸鈉）及該抗黴菌劑硼酸。其他的保存劑促進添加物的例子包含一些肌氨酸基及乳酸基(lactylate)之界面活性劑。

U.S. Patent No. 5,520,920 (Castillo, et al) 中揭露一些改良過的肌氨酸基及乳酸基(lactylate)的使用，可增進眼科組成物中的抗微生物效果，特別在陽離子保存

五、發明說明 (2)

劑結合到陰離子多電解質的例子中。典型之改良過的肌氨酸基，包含商標名 Hamposyl[®] 所販售的，諸如，月桂鹽基肌氨酸 (Hamposyl[®] L)，油鹽基肌氨酸 (Hamposyl[®] O)，十四烷基肌氨酸 (Hamposyl[®] M)，可可鹽基肌氨酸 (Hamposyl[®] C)，硬脂鹽基肌氨酸 (Hamposyl[®] S)，以及壬烷基 (pelargodoyl) 肌氨酸 (Hamposyl[®] P)。典型的乳酸基 (lactylate) 包含辛鹽基乳酸鈉 (Pationic[®] 122A)。

以陰離子胺基酸為基礎之界面活性劑，並非該 Hamposyl[®] 之界面活性劑，係為已知且其包含，例如商標名 Amilite[™] 及 Amisoft[™] 所販售的之該等界面活性劑 (Ajinomoto Co., Inc., 東京，日本)。依據其產物假訂本，一種如此的界面活性劑，Amilite[™] GCK-12，當成一種清潔劑、泡沫劑、乳化劑、助溶劑，以及一種分散劑。Amilite[™] GCK-12 之施用的例子包含美容用品及化妝品 (洗髮精及身體清潔劑)、臉部清潔 (洗面乳、洗面霜、洗面液、及卸妝劑)、洗面皂、牙膏、隱形眼鏡清潔劑，以及家庭清潔劑。Amisoft[™] 界面活性劑被喻為皮膚及頭髮的溫和清潔劑。Amisoft[™] 界面活性劑主要的應用包含臉部及身體的清潔劑、洗髮精、合成清潔劑、身體保護及皮膚的產品。

另一種可選擇之供局部投藥之藥學組成物的保存劑系統是需要的，特別當傳統保存劑，諸如氯化苯甲烴銨，與該組成物中的其他成份不相容時的例子當中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

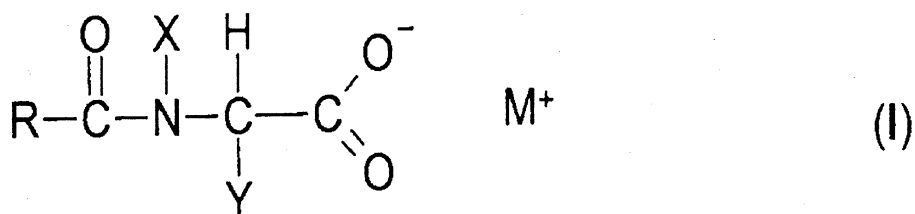
訂

線

五、發明說明 (3)

本發明的概要說明

本發明係提供一種用於可局部投藥之藥學組成物的保存劑系統。該保存劑系統係必要地由 i) 至少一種如以下之化學式 I 及化學式 II 的陰離子界面活性劑，ii) 一或多種藥學上可接受之抗黴菌酸，以及 iii) 一或多種藥學上可接受之螯合劑所組成。



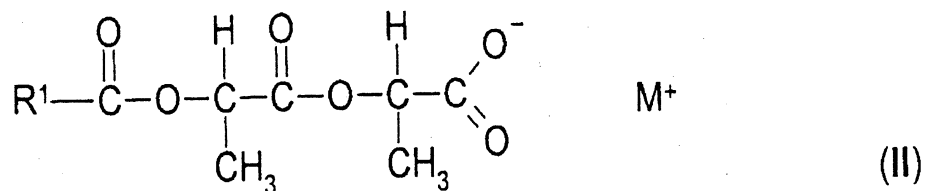
其中：R = C₈-C₂₄之飽和或不飽和的氫化碳；

X = H 或 CH₃；

Y = H, (CH₂)₄NH₂ 或 (CH₂)₃NHC(NH₂) = N⁺H₂；

且

M⁺ = H 或一種藥學上可接受之鹽類。



(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)

其中： $R^1 = C_8-C_{24}$ 之飽和或不飽和的氫化碳；且

M^+ 係如上所界定之。

如本發明，局部投藥之藥學組成物不需一傳統的保存劑成份來保存。因此，本發明的組成物不包含任何選自於由季銨保存劑，諸如氯化苯甲煙銨、溴苄烷銨，以及聚季化合物-1(polyquaternium-1)；氯己炔；氯丁醇；氯化十六烷吡啶；對羥苯甲酸[甲、丙]酯；以及水楊乙汞所構成的群組中。

本發明也有關於保存一局部投藥之藥學組成物的方法，其中該方法包含添加如上所述之保存劑系統到該組成物中。

在其他因素之中，本發明基於該局部投藥之藥學組成物可利用由一或多種的脂肪酸/胺基酸皂、一或多種藥學上可接受的抗黴菌酸以及一或多種藥學上可接受的螯合劑所構成的保存劑系統來保存的發現，而不需要一傳統保存劑成份的使用。

本發明詳細說明

除非有其他的標示，否則所有以百分比名詞表示之組成物成份的量係為重量/重量的表示。

本發明之陰離子界面活性劑係可用已知的方法製得，在一些例子中，其係為商業上可獲得的。例如，Amilite™ GCK-12係可商業上地自 Ajinomoto Co., Inc. (東京，日本)而獲得。當R係選擇為可可鹽基；X為H；

(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)

Y為H；且M⁺為K⁺（例如，可可鹽基甘氨酸鈉）時，Amilite™ GCK-12係利用以上之化學式I來描述。月桂鹽基肌氨酸可自W.R. Grace（Lexington, MA）獲得，即為Hamposyl® L。當R係選擇為月桂鹽基；X為CH₃；Y為H；且M⁺為H⁺時，月桂鹽基肌氨酸係利用以上之化學式II來描述。Pationic® 122A可自RITA, Corp.（Woodstock, IL）獲得。當R¹係選擇為一C₉的飽和碳氫化物，且M⁺為Na⁺時，Pationic® 122A係利用以上之化學式II來描述。

化學式I之較佳的陰離子脂肪酸/胺基酸界面活性劑包含，C₁₂-C₁₈之飽和或不飽和碳氫化物的R，以及選自於由H⁺、Na⁺、K⁺，以及三乙醇胺所組成之族群中的M⁺。

化學式II之較佳的陰離子脂肪酸/胺基酸界面活性劑包含，C₁₂-C₁₈之飽和或不飽和碳氫化物的R¹，以及選自於由H⁺、Na⁺、K⁺，以及三乙醇胺所組成之族群中的M⁺。

一般來說，在本發明中，化學式I之陰離子脂肪酸/胺基酸界面活性劑在組成物中的含量係自約0.001到約1%，較佳是自約0.01到約0.2%。在本發明中之化學式II的陰離子脂肪酸/胺基酸界面活性劑在組成物中的含量是自約0.05到約1.5%，較佳是自約0.1到約1%，最佳是自約0.1到0.5%。用於局部之眼科製備物的陰離子界面活性劑（化學式I或II）的濃度不可過高，而使得其造成嚴重的不適感。

（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)

本發明之保存劑系統也包含一或多種藥學上可接受之抗黴菌酸，其選自於由硼酸、苯甲酸、水楊酸、山梨酸、乳酸、乙酸，以及其等藥學上可接受之鹽類所構成的族群中。硼酸為最佳的抗黴菌酸。一般來說，存在於本發明之組成物中的抗黴菌酸的量係自約0.01到約1%，較佳是約0.1到約0.6%，且最佳的是自約0.3到約0.4%。該抗黴菌酸的成份可以一藥學上可接受之鹽類形式，添加到藥學的組成物中。

除了該(等)陰離子界面活性劑及抗黴菌酸外，該保存劑系統也包含一或多種藥學上可接受之螯合劑。該螯合劑係選自於由乙烯二胺四乙酸(EDTA)；乙烯乙二醇-雙-(b-胺基乙醚) N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)；1,2-雙(2-胺基苯氧基)乙烷-N,N,N',N'-四乙酸(BAPTA)；乙烯-N,N'-二胺基乙酸(EDDA)；2,2'-(乙烯二亞胺)-二丁酸(EDBA)；以及其等藥學上可接受之鹽類所構成的族群中。該最佳的螯合劑為EDTA。該螯合劑可以一藥學上可接受之鹽類形式，添加到藥學的組成物中。例如，EDTA可以乙二胺四乙酸鈉的形式添加。一般來說，存在於本發明之組成物中的螯合劑的量係自約0.001到約1%，較佳的是約0.01到約0.2%，且最佳的是自約0.01到約0.1%。

本發明之保存劑系統可使用於所有種類之局部投藥之藥學的組成物(例如，溶液、懸浮液、乳狀液、凝膠)，但較佳使用於局部投藥之眼科、耳朵、鼻子或皮膚的組

(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)

成物。最佳的係為局部投藥之眼科的或耳朵的組成物。

除了上述之保存劑系統外，本發明之局部投藥的藥學組成物任擇地包含傳統的成份，以提供該不含傳統保存劑的組成物。例如，本發明之組成物可包含一或多種活性成份（雖然，在一些例子中，諸如在乾眼產物的例子中，沒有藥物需被保存）。其他任擇的成份包含，但非限制於，藥學上可接受之緩衝劑、張力劑、藥物載體、持久釋放劑、黏性改良劑、舒適增進劑、可溶性助劑、pH調整劑、抗氧化劑以及其他的穩定劑。

該包含於本發明之組成物中的活性成份或或該等活性成份係包含所有可局部施用之眼科的，皮膚的，耳朵或鼻腔劑。例如，該眼科劑包含(但不限定)：抗青光眼劑，例如 β -阻斷劑(例如，貝塔克斯心安(betaxolol)及塞嗎心安(timolol))；毒蕈鹼(例如毛果芸香鹼)；前列腺素；碳酸酐酶抑制劑(例如，乙醯唑胺、甲醋唑胺及乙氧苯唑胺)；度巴明(dopaminergic)興奮劑及拮抗劑；以及 α 腎上腺素激導性之接受器的興奮劑，諸如對胺基可樂亭(para-amino clonidine)(亦稱之為阿泊可樂亭(apraclonidine))及布來莫尼定(brimonidine)；抗感染劑，諸如，西普魯氟氣辛(ciprofloxacin)；非類固醇及類固醇之抗發炎劑，諸如舒普魯芬(suprofen)、酮樂雷可(ketorolac)、地塞米松(dexamethasone)、雙甲丙醯龍(rimexolone)以及四氫皮質醇；蛋白質；生長因子，例如EGF；以及抗過敏劑，例如色甘酸鈉、依米達士酞

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

裝訂線

醫學博士才田為二前學令作土門

五、發明說明 (9)

製備：

0.28g 貝塔克斯心安(betaxoiol)氯化氫及0.25g的
amberlite IRP 69於~25mL的水中攪拌15分鐘。於該懸浮
液中加入22.5g、2% 貯存之半流體稀薄混合物Carbomer
974P、0.40g 硼酸、4.15g 甘露醇，以及0.01g 二鈉的
EDTA。該混合物在攪拌30分鐘後，其pH藉由11 mL之
10%三羥甲基胺基甲烷溶液的添加而調整到~6.0。然
後，添加0.15g 的Aminosoap LYC-1 2 (30% 可可鹽基 N-
離胺酸)。最後，以10% 三羥甲基胺基甲烷將pH調整到
~6.5，且藉由純化水的添加，使該配方達到100g。

實施例2

成份	濃度(%)
Levobetaxolol HCl*	0.56
聚苯乙烯磺酸(130kD)	1.5
N-月桂鹽基肌氨酸**	0.03
硼酸	0.35
甘露醇	3.07
乙二胺四乙酸鈉	0.01
三羥甲基胺基甲烷	q.s.到pH 6.5
經純化的水	q.s.到100

*(S)-貝塔克斯心安(Betaxolol)

**Hamposyl-L

五、發明說明 (10)

實施例 3

成份	濃度(%)
Levobetaxolo HCl	0.56
聚苯乙烯磺酸	1.5
硼酸	0.35
甘露醇	3.07
可可鹽基甘氨酸鉀*	0.03
乙二胺四乙酸鈉	0.01
三羥甲基胺基甲烷	q.s.到 pH 6.5
經純化的水	q.s.到 100

*Amilite GCK-12

實施例 4

成份	濃度(%)
貝塔克斯心安(Betaxolol) HCl	0.28
月桂鹽基肌氨酸鈉	0.03
Carbopol 974P	0.45
Amberlite IRP-69	0.25
硼酸	0.4
甘露醇	4.15
乙二胺四乙酸鈉	0.01
三羥甲基胺基甲烷	q.s.到 pH 6.5
經純化的水	q.s.到 100

*Hamposyl-L

(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)

實施例 5

成份	濃度(%)
可可鹽基甘氨酸鉀*	0.03
硼酸	0.4
甘露醇	4.9
三羥甲基胺基甲烷	0.726
乙二胺四乙酸鈉	0.01
經純化的水	q.s.到100

*Amilite GCK-12

實施例 6

成份	濃度(%)
月桂鹽基肌氨酸鈉*	0.03
硼酸	0.4
甘露醇	4.9
三羥甲基胺基甲烷	0.726
乙二胺四乙酸鈉	0.01
經純化的水	q.s.到100

*Hamposyl-L

實施例 7

成份	濃度(%)
可可鹽基甘氨酸鉀*	0.03
甘露醇	5
經純化的水	q.s.到100

*Amilite GCK-12

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (12)

實施例 8

成份	濃度(%)
月桂鹽基肌氨酸鈉*	0.03
甘露醇	5
經純化的水	q.s.到100

*Hamposyl-L

實施例 9

成份	濃度(%)
Levobetaxolol HCl	0.56
布林若鹽胺(Brinzolamide)	1
聚苯乙烯磺酸(500kD)	1
Carbopol 974P	0.35
甘露醇	3.1
硼酸	0.3
乙二胺四乙酸鈉	0.1
月桂鹽基肌氨酸鈉*	0.04
四丁酚醛	0.025
三羥甲基胺基甲烷	調整 pH = 6.5
鹽酸	調整 pH = 6.5
經純化的水	q.s.到100

*Hamposyl-L

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

實施例 10

成份	濃度(%)
Levobetaxolol HCl	0.56
布林若醯胺(Brinzolamide)	1
Amberlite IRP-69	0.75
Carbopol 974P	0.3
甘露醇	4.0
硼酸	0.4
乙二胺四乙酸鈉	0.01
月桂醯基肌氨酸鈉*	0.03
四丁酚醛	0.025
三羥甲基胺基甲烷	調整 pH = 6.5
鹽酸	調整 pH = 6.5
經純化的水	q.s.到 100

*Hamposyl-L

實施例 11

成份	濃度(%)
貝塔克斯心安(Betaxolol) HCl	0.28
Carbopol 974P	0.45
可可醯基 甘氨酸鉀*	0.03
Amberlite IRP-69	0.25
甘露醇	4.15

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

乙二胺四乙酸鈉	0.01
三羥甲基胺基甲烷	q.s.到 pH 6.5
經純化的水	q.s.到 100

*Amilite GCK-12

實施例 12

成份	濃度(%)
Levobetaxolol* HCl	0.28
Carbopol 974P	0.2
Amberlite IRP 69	0.65
甘油	2
乙二胺四乙酸鈉	0.01
硼酸	0.3
三羥甲基胺基甲烷/N-月桂醯基肌氨酸**	0.04
三羥甲基胺基甲烷	q.s.到 pH6.5
鹽酸	q.s.到 pH6.5
經純化的水	q.s.到 100

*(S)-貝塔克斯心安(Betaxolol)

**Hamposyl-L (自由酸)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

比較實施例 1

成份	濃度(%)
貝塔克斯心安(Betaxolol)HCl	0.28
Ambberlite IRP-69	0.25
Carbopol 974P	0.45
硼酸	0.4
甘露醇	4.5
乙二胺四乙酸鈉	0.01
氯化苯甲烴銨	0.01
NaOH and/or HCl	q.s.到 pH 6.5
經純化的水	q.s.到 100

比較實施例 2

成份	濃度(%)
氯化苯甲烴銨	0.01
甘露醇	4.5
經純化的水	q.s.到 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 (16)

比較實施例 3

成份	濃度(%)
氯化苯甲烴銨	0.01
硼酸	0.4
甘露醇	4.9
三羥甲基胺基甲烷	0.726
乙二胺四乙酸鈉	0.01
經純化的水	q.s.到 100

實施例 13

抗微生物保存劑效果係利用一生物制抗試驗來決定，其依據於United States Pharmacopeia (USP)以及European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)中所描述的方法。樣品係與已知量之以下所述之一或多種一起培養：格蘭-陽性(*Staphylococcus aureus* ATCC 6538)，以及格蘭-陰性(*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 及 *Escherichia coli* ATCC 8739)、植物性細菌、酵母菌(*Candida albicans* ATCC 10231)及黴菌(*Aspergillus niger* ATCC 16404)。然後，該樣品在特定的期間內進行，以決定該抗微生物保存系統是否有能力殺死或抑制該故意引入配方中之生物的繁殖。該抗微生物之活性的速度及程度之決定係依從眼科製備物之 USP 及/或 Ph.Eur 保存劑功效標準。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

該用於眼科製備物之概要的保存劑標準係如下：

用於細菌：

進行的時間	生物族群之LOG的降低		
	USP	Ph.Eur. A (目標物)	Ph.Eur. B (Min)
6小時	-	2	-
24小時	-	3	1
7天	-	-	3
14天	3	-	-
28天	NI	NR	NI

用於黴菌：

進行的時間			
	USP	Ph.Eur. A (目標物)	Ph.Eur. B (Min)
7天	-	2	-
14天	NI	-	1
28天	NI	NI	NI

NR = 沒有生物的發現

NI = 在該進行時間或任何接下來之進行時間中，沒有生物的
增加

- = 在該進行時間中，沒有被需求

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

該微生物制抗試驗的結果顯示於下面的表1及表2。

表 1

配方	保存功效標準		
	USP	Ph.Eur. B	Ph.Eur. A
實施例 1	通過	通過	失敗
實施例 2*	通過	通過	通過
實施例 3*	通過	通過	通過
實施例 4	通過	通過	失敗
實施例 10	通過	通過	失敗
比較實施例 1	通過	失敗	失敗

*客觀的結果以 *S. aureus*、*P. aeruginosa* 及 *A. niger* 的數據為基礎。

表 2

生物(7天的結果-log降低)					
配方	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
實施例 5	> 4.8	+0.4	3.5	0.7	0.5
實施例 6	4.8	+1.4	1.4	+0.1	0.8
實施例 7	+0.4	+1.4	+0.3	0.5	0.3
實施例 8	4.8	+0.8	1.7	0.1	0.5
實施例 9	5.0	5.0	4.2	1.4	2.5
實施例 11	5.0	5.0	5.0	2.3	2.7
實施例 12	5.0	5.0	---	--	0.8
比較實施例 2	4.8	4.7	4.9	4.7	2.5
比較實施例 3	4.8	4.7	4.9	4.7	3.7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

由本發明較廣的角度上來看，本發明並不受限於以上所揭示及所描述之特別的詳細說明。在不偏離本發明的原則及不損毀其優點的狀況下，可在所附之申請專利範圍內，自該詳細說明中進行變化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：供用於可局部投藥的藥學組成物之保存劑系統)

陰離子界面活性劑係與一抗黴菌酸及一螯合劑結合使用，以保存可局部投藥的藥學組成物，而不需要一傳統的保存劑，諸如溴苄烷銨。

英文發明摘要 (發明之名稱：PRESERVATIVE SYSTEM FOR TOPICALLY ADMINISTRABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS)

Anionic surfactants are used in conjunction with an antifungal acid and a chelating agent to preserve topically administrable pharmaceutical compositions without the need for a conventional preservative such as benzalkonium chloride.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

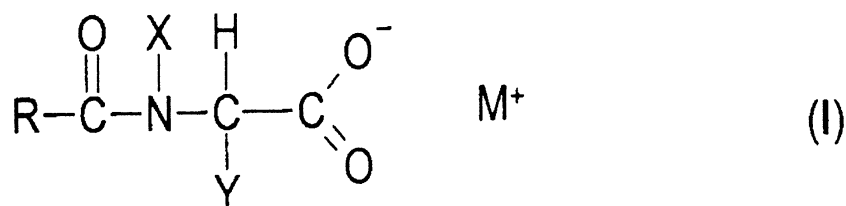
線

六、申請專利範圍

第088116831號專利申請案申請專利範圍修正本

修正日期：89年12月

1. 一種包含一保存劑系統之保存的局部投藥藥學組成物，其中該保存劑系統必須由 i) 至少一種陰離子界面活性劑，ii) 一種或多種藥學上可接受之抗黴菌酸，以及 iii) 一種或多種藥學上可接受之螯合劑所組成，其中該陰離子界面活性劑係選自於以下所組成之族群中：

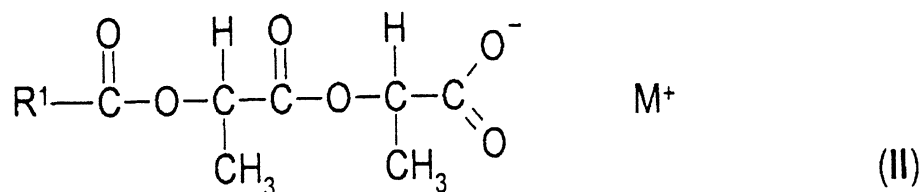


其中：R = C₈-C₂₄ 之飽和或不飽和的氫化碳；

X = H 或 CH₃；

Y = H, (CH₂)₄NH₂ 或 (CH₂)₃NHC(NH₂) = N⁺H₂；且

M⁺ = H 或一種藥學上可接受之鹽類；以及



六、申請專利範圍

其中： $R^1 = C_8-C_{24}$ 之飽和或不飽和的氫化碳；且

M^+ 係如上所界定：

該一或多種藥學上可接受之抗黴菌酸，係選自於由硼酸、苯甲酸、水楊酸、山梨酸、乳酸、乙酸，及其等藥學上可接受之鹽類所組成之族群中；以及

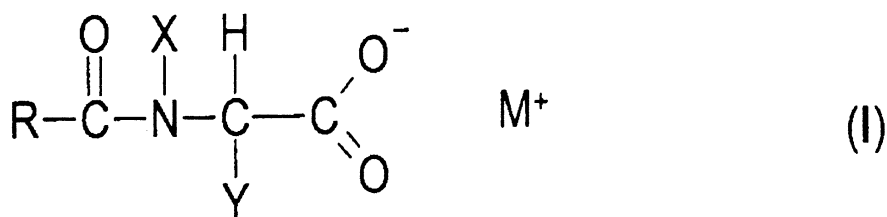
該一或多種藥學上可接受之螯合劑，係選自於由乙烯二胺四乙酸；乙烯乙二醇-雙-(b-胺基乙醚)

N,N,N',N'-四乙酸；1,2-雙(2-胺基苯氧基)乙烷-

N,N,N',N'-四乙酸；乙烯-N,N'-二胺基乙酸，以及

2,2'-(乙烯二亞胺)-二丁酸；或其等藥學上可接受之鹽類所構成的族群中。

2. 如申請專利範圍第 1 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該陰離子界面活性劑(i)係為



其中： $R = C_8-C_{24}$ 之飽和或不飽和的氫化碳；

$X = \text{H}$ 或 CH_3 ；

$Y = \text{H}$ ， $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2) = \text{N}^+\text{H}_2$ ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

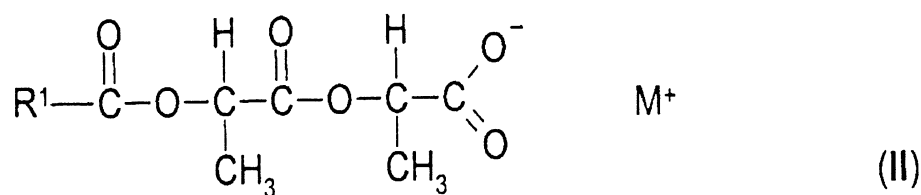
六、申請專利範圍

且

 $M^+ = H$ 或一種藥學上可接受之鹽類。

3. 如申請專利範圍第 2 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該 R 為 $C_{12}-C_{18}$ 之飽和或不飽和氫化碳，且 M^+ 係選自於由 H^+ ， Na^+ ， K^+ 及三乙醇胺所組成之族群中。

4. 如申請專利範圍第 1 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該陰離子界面活性劑(i)係為



其中： $R^1 = C_8-C_{24}$ 之飽和或不飽和的氫化碳，且

M^+ 係如上所界定。

5. 如申請專利範圍第 4 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該 R^1 為 $C_{12}-C_{18}$ 之飽和或不飽和氫化碳，且 M^+ 係選自於由 H^+ ， Na^+ ， K^+ 及三乙醇胺所組成之族群中。

六、申請專利範圍

6. 如申請專利範圍第 2 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該陰離子界面活性劑的量係自約 0.001 到約 1%。
7. 如申請專利範圍第 6 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該陰離子界面活性劑的量係自約 0.01 到約 0.2%。
8. 如申請專利範圍第 4 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該陰離子界面活性劑的量係自約 0.05 到約 1.5%。
9. 如申請專利範圍第 8 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該陰離子界面活性劑的量係自約 0.1 到約 1%。
10. 如申請專利範圍第 8 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該陰離子界面活性劑的量係自約 0.1 到約 0.5%。
11. 如申請專利範圍第 1 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該抗黴菌酸係為硼酸或其等藥學上可接受之鹽類。
12. 如申請專利範圍第 1 項之保存的局部投藥藥學組成

六、申請專利範圍

物，其中該抗黴菌酸的量係自約 0.01 到約 1%。

13.如申請專利範圍第 12 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該抗黴菌酸的量係自約 0.1 到約 0.6%。

14.如申請專利範圍第 13 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該抗黴菌酸的量係自約 0.3 到約 0.4%。

15.如申請專利範圍第 1 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該螯合劑係為 EDTA 或其等藥學上可接受之鹽類。

16.如申請專利範圍第 1 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該螯合劑的量係自約 0.001 到約 1%。

17.如申請專利範圍第 16 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該螯合劑的量係自約 0.01 到約 0.2%。

18.如申請專利範圍第 17 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該螯合劑的量係自約 0.01 到約 0.1%。

19.如申請專利範圍第 1 項之保存的局部投藥藥學組成物，其中該組成物係選自於由眼科之組成物及耳科之組成物所構成之族群中。