

本案已向

國(地區)申請專利
瑞典 SE

申請日期
1998/11/18

案號
9803929-0

主張優先權
無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

技術範疇

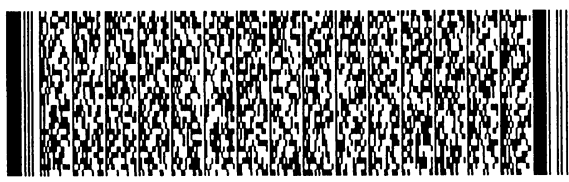
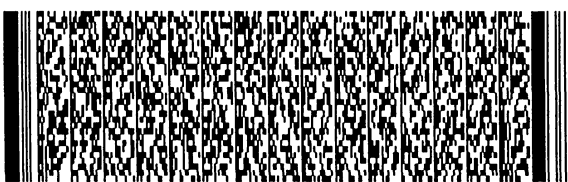
本發明係關於適合投用於口頰或生殖器之局部用抗病毒調配物，其包括抗發炎藥劑及抗病毒藥劑，另外，本發明係關於以此種調配物治療或預防疱疹病毒疾病及此調配物的製備。

背景技藝

國際轉利申請案W096/24355揭示醫藥組合物，其包括伴隨醫藥可接受載劑之局部性可接受的抗病毒物質及抗發炎糖皮質激素。此申請專利案中所揭示的載劑包括每種個別活性藥物之慣用調配物，為慣用抗病毒調配物與慣用糖皮質激素調配物的組合。此種組合調配物具有多種彼此間可能相互作用之的成分，因而調配物的穩定性及物化特性不得知。

歐洲專利申請案EP 44543中揭示非環狀核苷抗病毒藥劑阿塞克羅活(acyclovir)之水包油調配物，並揭示有效局部穿透時，載劑中需要包括至少30重量百分比丙二醇，較佳至少40重量百分比。此種調配物(名為MAC調配物)為市場上最為廣泛的局部用阿塞克羅活製劑。

國際專利申請案W091/11187係關於非環狀核苷抗病毒藥劑盤西克羅活(penciclovir)之水包油或水溶液局部用調配物，這些調配物必須包括至少30重量百分比的丙二醇，較佳者至少35重量百分比。歐洲專利申請案EP 416 739係關於盤西克羅活的局部用調配物，其包括至少30重量百分比之丙二醇及癸基甲基亞砒乳化劑。國際專利申請案



五、發明說明 (2)

W093/00905 係關於盤西克羅活的局部用調配物，其包括至少30重量百分比之丙二醇(較佳者35重量百分比)及夕特麥克格(cetomacrogol)1000 乳化劑。

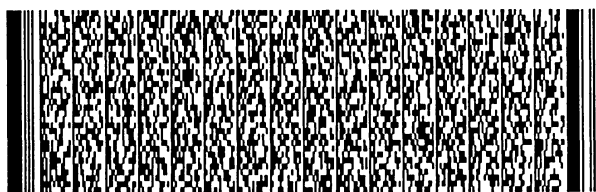
慣用的醫藥上難以使用包括強親脂性成分(諸如皮質醇)及中親脂性成分(諸如非環狀核苷類似物)之組合產物調配物，其更難以用於局部用製劑上，因為必須考慮活性成分釋放至標的組織的速率。一如本專利說明書前兩段所示，當調配非環狀核苷時，需使用高量的丙二醇，以便使抗病毒藥劑能完全的穿透皮膚或皮膚黏膜。然而，我們已發現，雖然慣用之高濃度丙二醇載劑可用以製備上述W096/24355 範圍(其組合物包括糖皮質激素及抗病毒藥劑)中具療效的抗病毒組合物，但這些慣用的載劑會導致所產製的產物上架週期(shelf life)短，這是我們不想要的結果，且其最高抗病毒的效果及療效較差。

發明揭示

根據本發明提供一種局部用組合物，其包括伴隨藥學載劑之抗發炎糖皮質激素及核苷類似物之抗病毒藥劑，其特徵為該載劑包括約15至約25重量%的丙二醇，及約10至約25重量%的C₁₂-C₂₂ 烷酸異丙酯。

本發明文中，低濃度的丙二醇及烷酸異丙酯的組合使抗病毒成分具有良好的穿透力及釋放能力，同時避免慣用抗病毒組合物所呈現的不穩定性。

本發明組合物可用以治療或預防疱疹病毒屬所造成的疾病，諸如單純疱疹1型(主要為咽頰感染)，單純疱疹2型



五、發明說明 (3)

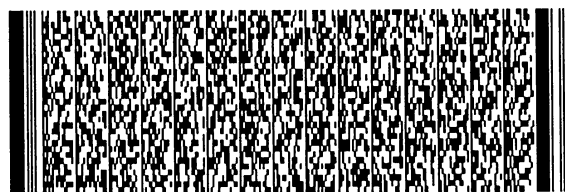
(主要生殖器感染)，水痘病毒原發性感染(水痘)及次發性感染(帶狀疱疹)，人類疱疹病毒第6型及第8型(與皮膚卡波西肉瘤有關)及類似的病毒。本發明文中的預防包括預防疱疹病毒的感染(包括預防散播至鄰近的健康的組織)及預防先前疱疹病毒感染的再活化作用，諸如潛伏於神經組織中的疱疹病毒之再活化作用。

因此，本發明的另一個主旨是提供上述定義組合物在醫藥上的用途，特別是製備用以治療或預防人類疱疹病毒(特別是單純疱疹病毒1型及單純疱疹病毒2型)感染的局部用醫藥。本發明有關的主旨係提供一種治療或預防人類感染疱疹病毒的方法，其包括對有需要的受體局部投與上述的組合物。

本專利說明書中所示的重量百分比意指相對於組合物重量的成分重量。

較佳的抗病毒藥劑包括甘西克羅活(ganciclovir)，N-7甘西克羅活(N-7 ganciclovir)，雙-羥基甲基環丙基甲基鳥嘌呤，蘿布克活(lobucovir)，亞地福活(adifovir)，西多福活(cidofovir)及類似物。特別佳的抗病毒藥劑包括盤西克羅活，9-[4-羥基-2-(羥基甲基)丁基)鳥嘌呤(H2G)，而阿塞克羅活(acyclovir)特別佳。抗病毒藥劑可以製成前藥的形式，經原位代謝後，諸如皮質酯酶或黃嘌呤素氧化酶代謝，形成上列一種抗病毒藥劑。

調配物中所包括的抗病毒藥劑實質上為個別核苷的慣用濃度，例如0.5至15重量百分比，較佳為1-7重量百分比，



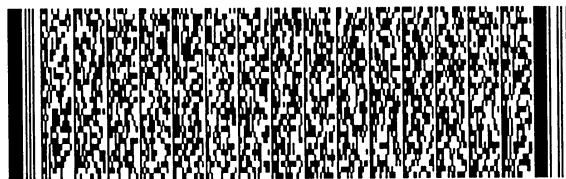
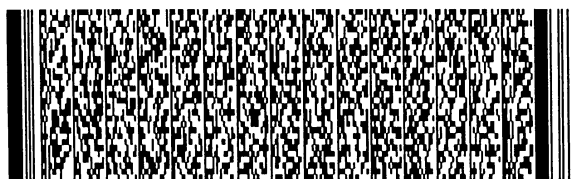
五、發明說明 (4)

諸如約4-5重量百分比。抗病毒藥劑為較大的飽和度或完全飽和度之調配物較為有益。

糖皮質激素的範例包括阿羅麥特松(alclometasone)，地松耐(desonide)，福瑞尼丁(fluprednidene)，福麥特松(flumethasone)，皮質醇及其酯類，諸如丁酸皮質酯(hydrocortisone butyrate)或乙酸皮質酯(hydrocortisone acetate)，克羅威特松(clovetasone)，特瑞西諾林亞西特尼(triamcinolone acetonide)，貝特麥特松(betmethasone)，布第西德(budenoside)，地松西麥特松(desoximethasone)，地利羅松(diflirosane)，福西諾羅(fluocinolone)，福西諾尼亞西特尼(fluccinonide acetonide)，福歐可特羅(flucortolone)，福地卡松(fluticasone)，甲基皮瑞尼松羅亞西波耐(methylprednisolone aceponate)，摩麥特松(mometasone)，羅力波尼得(rofleponide)及類似物。溫和的糖皮質激素，諸如Nordic 第I類是較佳的。皮質醇及其酯類特別佳。

調配物中所包括的糖皮質激素實質上個別糖皮質激素的慣用濃度是技藝中所熟知的，通常範圍介於0.005至12重量百分比間，諸如0.1至10重量百分比，例如使用溫和(Nordic 第I類)糖皮質激素(諸如皮質醇)時，調配物含有0.1至10重量百分比的皮質醇，較佳者為0.5至2重量百分比，諸如約1重量百分比。

根據所用的載劑，糖皮質激素及抗病毒成分實質上為溶



五、發明說明 (5)

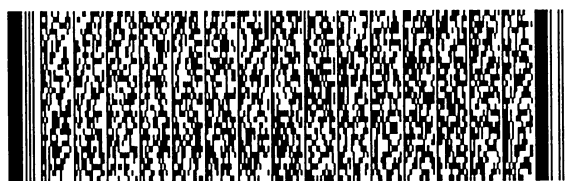
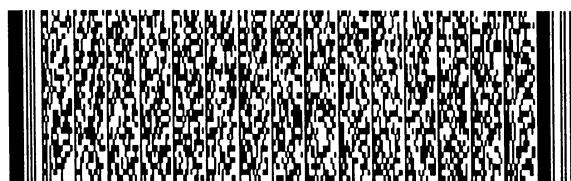
解形式，但慣用是以微細的生材料製成，諸如75%(較佳者大於90%)的顆粒小於微細顆粒。例如糖皮質激素慣用是從顆粒小於5微米的生材料製成，抗病毒藥劑阿塞克羅活或盤西克羅活慣用的顆粒大小小於15微米，較佳者小於7微米。

通常本發明組合物為雙相，並包括分離的油相及水相，是為水包油或油包水乳化液。較佳的組合物包括分散的油相及連續的水相，烷酸異丙酯及主要的親脂性糖皮值激素成分較佳存於油相中，而抗病毒核苷通常存於水相中，主要與丙二醇結合一起。

油相的成分包括慣用的脂質及油脂及其酯類，如歐洲及其他藥典中所示。油相成分較佳者為非油滑，非染料及可清洗者，慣用的藥學油相成分包括礦物油(諸如凡士林，液態蠟及類似物)，烷醴酸(諸如硬脂酸)及脂肪醇(諸如十六烷硬脂酸基，直鏈或支鏈單或雙鹼烷基酯(諸如己二酸二-異丙酯，硬脂酸異十六酯，可可脂肪酸的丙二醇二酯，油酸癸酯，硬脂酸丁酯，十六酸2-乙基己酯及其他2-乙基己酸酯及類似物。

較佳的烷酸異丙酯包括十二酸酯，十四酸酯，十六酸酯，十八酸酯，二十酸酯或蘿炔酸酯，特別是十四酸異丙酯。本發明組合物包括約10至約25重量百分比的烷酸異丙酯，較佳者約12至約18重量百分比，諸如約15重量百分比。

本發明組合物包括約15至約25重量百分比丙二醇，諸如



五、發明說明 (6)

約18至約22重量百分比，慣用的丙二醇含量約20重量百分比，因為此濃度通常可具有良好的保存效果，無須在組合物中另外添加保存劑。

本發明組合物慣用包括乳化劑(介面活性劑)，主要的濃度為0.05至5重量百分比，較佳者為0.1至1重量百分比，歐洲藥典中揭示數種醫藥上可接受的乳化劑，包括陰離子，陽離子及非離子性的乳化劑。

非離子性乳化劑包括夕特麥克格(cetomacrogols)，諸如系特麥克格1000，單硬脂酸乙醇或二乙醇，甘油酯，諸如二十二酯，油酸酯，硬脂酸酯等，月桂酸化合物，諸如月桂麥克格(lauromacrogols)，麥克格單甲基醚(macrogol monomethyl ethers)，單或二甘油酯，諾諾辛諾(nonoxinol)，歐托辛諾(octoxinol)，波洛沙姆(poloxamers)，諸如波洛沙姆407，多氧焦油，硬脂酸多氧酯，聚山梨酸酯，聚乙烯醇，二乙酸丙二醇酯，花楸丹酯，及類似物。波洛沙姆188是較佳的非離子介面活性劑。

陰離子乳化劑的範例包括單硬脂酸鋁，硬脂酸鈣，硫酸化膠油，硬脂酸鎂，硬脂酸鈉，延胡索酸硬脂醯鈉，硫酸十四醯鈉，硬脂酸鋅及類似物。較佳的陰離子乳化劑為硫酸月桂酯鈉。

本發明組合物亦可包括慣用的輔劑，諸如表面麻醉劑，防曬劑，調味劑，香料，軟化劑或皮膚著色劑及修飾劑。

可利用慣用的混合技術製備本發明組合物，較佳的組合

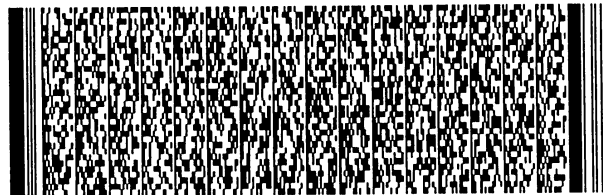


五、發明說明 (7)

物是利用慣用雙相混合技術製備而成的，其油相及水/丙二醇相分開混合並均質化，並於調製混合前將其溫度調至常溫。在調製混合前或混合後，將活性成分(即糖皮質激素及核苷類似物)添加至其相對應的油相及水相中。較佳的是減少再結晶作用的發生，在兩相混合後再添加活性成分。此表示當活性成分添加後體積會增加，除此之外，雙相混合物通常處於低溫。

本發明另一個主旨是提供一種製備抗病毒組合物的方法，其包括將含有10-25重量百分比(相對於所要調配物的總重)的油相烷酸異丙酯的溫度調整至某一溫度，將含有15-25重量百分比(相對於所要調配物的總重)的水相丙二醇之溫度調整至某一溫度，將兩相混合在一起，並視情況進行均質化，視情況讓混合物冷卻至低溫，添加具有抗發炎效果含量的糖皮質激素及核苷類似物抗病毒藥劑，並將所得之混合物均質化。

欲治療的病毒狀況，諸如唇及/或陰道或水痘(帶狀疱疹)的單純疱疹病毒病灶是偶發隨機性的，因而所有的抗病毒療法均希望盡可能在休眠靜止的疱疹感染再活化成可感受到的病灶初期或之前即施予藥劑，例如許多人經歷熱或興奮後一天或數天後，疱疹病灶即呈現出來，而較佳就在此時投用本發明組合物。某些病患，受到某些刺激，諸如滑雪或於日照下受到UV光刺激，嚴重的情緒壓力或月經期間，均會導致某些位置疱疹病灶的再活化。對每種情況而言，快速提供可用之組合物給易患疱疹者有需要用時是



五、發明說明 (8)

方便的。於是，我們希望本發明組合物是常上架期，且無須冷藏的產品，以便讓此藥劑可置放於家中或工作場所或旅行攜帶。

當偶發疾病時，通常每日將本發明組合物投用在初期病灶位置或明顯的位置2至12次，諸如每3小時投用一次。較佳者是投用至少至硬疙瘩時期，通常自感受到病灶至此需要3至10天。

本發明組合物較佳存於管子中，其內含有0.25至50毫升，習慣上，管子內所含的量，如1至5毫升，足以治療單輕微偶發疾病或生殖器痛的偶發疾病，此可投用數天，不超過一週或10天，所剩者丟棄，因此可減少因打開管子及/或不同人使用相同管子所造成交互感染的潛在污染可能性。

利用範例中所示之分析方法或WO 96/24355及WO 96/24963中所述之免疫模型採行移植法分析本發明組合物臨床前的效價。

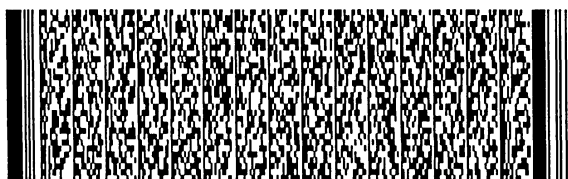
圖形簡要說明

現在利用下列非限制性的範例及圖形說明各種本發明的具體實例，其中

圖1為感染疱疹之天竺鼠局部投用本發明組合物或安慰劑後，其病灶指數與時間的圖形。

圖2為感染疱疹之天竺鼠局部投用包括慣用載劑之組合物或安慰劑後，其病灶指數與時間的圖形。

圖3為感染疱疹之天竺鼠局部投用非本發明範疇之組合



五、發明說明 (9)

物或安慰劑後，其病灶指數與時間的圖形。

圖4 慣用調配物中顯示結晶形成的放大圖。

圖5 本發明調配物中未顯示結晶形成的放大圖。

圖6 感染疱疹天竺鼠局部投用本發明組合物或根據W0 96/24355(範例3)所製之組合物後，其病灶指數與時間的圖形。

圖7 感染疱疹天竺鼠局部投用本發明另一種組合物或以W0 96/24355相似的方法所製之組合物後，其病灶指數與時間的圖形。

詳細說明

範例1

利用下列成分製備根據本發明的組合物：

油相

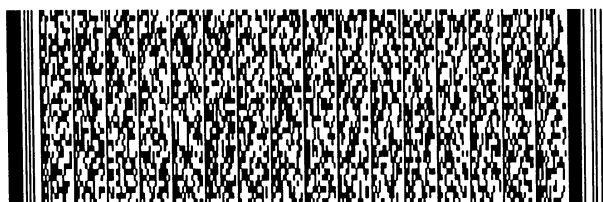
十六硬脂醇	6.75 克	6.75%
凡士林	10.00 克	10.0%
液態蠟	5.65 克	5.65%
十四酸異丙酯	15.00 克	15.0%

水相

丙二醇	20.00 克	20.0%
硫酸月桂酯鈉	0.80 克	0.8%
波洛沙姆188	1.00 克	1.0%
液態蠟	34.8 克	34.8%

活性成分

阿塞克羅活	5.00 克	5.0%
-------	--------	------



五、發明說明 (10)

皮質醇	1.00 克	1.0 %
-----	--------	-------

阿塞克羅活的顆粒大小為10%=2微米，50%=4微米，90%=7微米及100%=15微米(Recordati微粒化，USP23/BP93/歐洲藥典III)，皮質醇(藥典及普強微粒化USP/EP/BP)100% < 5微米，幾何平均直徑2微米，純水經逆滲透處理。

油相及水相成分加至個別的混合容器中，攪拌並加溫至70℃，當相達至同溫時，將油相倒入水相中，並以最高速度持續攪拌3-5分鐘，避免將空氣帶入混合物中，而後將乳化混合物均質化並持續攪拌冷卻至32-25℃，加入活性成分，持續攪拌直至活性成分潮解並充分混合，將混合物再一次進行均質化，冷卻，直至產生約30℃粘稠乳液狀，再行分裝。

範例2

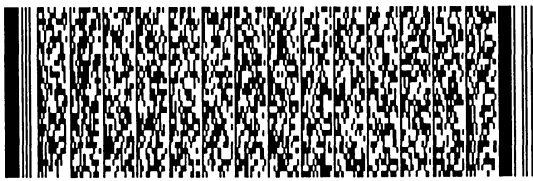
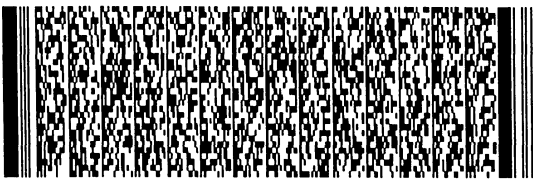
利用下列成分製備根據本發明的盤西克羅活/皮質醇組合物：

油相

十六硬脂醇	6.75 克	6.75 %
凡士林	10.00 克	10.0 %
液態蠟	5.65 克	5.65 %
十四酸異丙酯	15.00 克	15.0 %

水相

丙二醇	20.00 克	20 %
硫酸月桂酯鈉	0.80 克	0.8 %



五、發明說明 (11)

波洛沙姆188	1.00 克	1.0%
液態蠟	34.8 克	34.8%
活性成分		
盤西克羅活	5.00 克	5.0%
皮質醇	1.00 克	1.0%

皮質醇(藥典及普強微粒化USP/EP/BP)100% < 5 微米，幾何平均直徑2 微米，純水經逆滲透處理，盤西克羅活微粒化成平均直徑5 微米。

油相及水相成分加至個別的混合容器中，攪拌並加溫至70℃，當相達至同溫時，將油相倒入水相中，並以最高速度持續攪拌3-5分鐘，避免將空氣帶入混合物中，而後將乳化混合物均質化並持續攪拌冷卻至32-25℃，加入活性成分，持續攪拌直至活性成分潮解並充分混合，將混合物再一次進行均質化，冷卻，直至產生約30℃粘稠乳液狀，再行分裝。

比較範例1

應用先前EP 44543中所揭示及申請專利範圍之MAC載劑，以下列成分製備阿塞克羅活/皮質醇組合物：

油相

十六硬脂醇	33.75 克	6.75%
凡士林	50.00 克	10.0%
液態蠟	28.25 克	5.65%

水相



五、發明說明 (12)

丙 二 醇	200.00 克	40%
硫 酸 月 桂 酯 鈉	4 克	0.8%
波 洛 沙 姆 188	5.00 克	1.0%
液 態 蠟	148.82 克	29.8%
活 性 成 分		
阿 塞 克 羅 活	28.19 克	5.0%
皮 質 醇	5.02 克	1.0%

成分實質上是利用範例1所揭示的方法混合。

比較範例2

應用低丙二醇(PG)濃度(相對於先前技藝MAC調配物)，但無本發明之烷酸異丙酯(IPM)，自下列成分製備阿塞克羅活/皮質醇組合物：

油 相

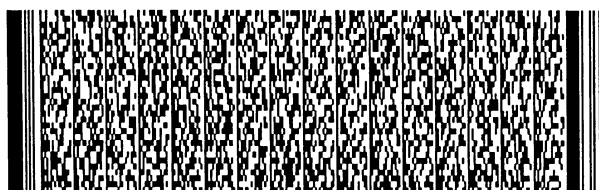
十 六 硬 脂 醇	6.75 克	6.75%
凡 士 林	10.00 克	10.0%
液 態 蠟	5.65 克	5.65%

水 相

丙 二 醇	25.00 克	25%
硫 酸 月 桂 酯 鈉	0.80 克	0.8%
波 洛 沙 姆 188	1.00 克	1.0%
液 態 蠟	44.8 克	44.8%

活 性 成 分

阿 塞 克 羅 活	5.00 克	5.0%
皮 質 醇	1.00 克	1.0%



五、發明說明 (13)

成分實質上是以範例1所揭示的方法混合。

生物範例1

根據本發明及比較範例中的組合物之抗病毒效價是以天竺鼠模型(亞力斯(Alenius)等人, 感染疾病雜誌.145 569-573 (1982))進行分析。總而言之, 在天竺鼠背部表面取去除毛髮, 建立原發性單純疱疹病毒感染的模型, 接種病毒24小時後, 待測組合物及安慰劑組合物塗抹在初期的疱疹病灶上, 每天重複投藥2次, 持續3或4天, 以雙盲方式每日紀錄病灶的外觀給予記分, 並平均數隻受試動物的分數, 其中

0 代表未有病灶產生

1 代表少數零星病灶

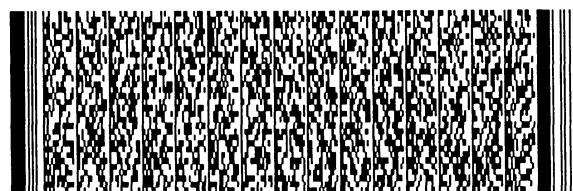
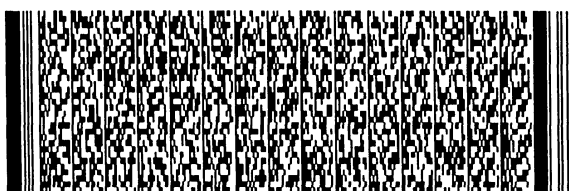
2 代表數種病灶, 某些為融合性

3 代表產生最大的融合病灶

圖1根據本發明組合物(範例1)及安慰劑調配物(與比較範例1相似之MAC調配物, 但無活性成分)所得結果, 顯示後者並不能抑制病毒的生長, 圖2顯示實質上先前技藝組合物(比較範例1-伴隨MAC中的阿塞克羅活及皮質醇)與相對應的安慰劑結果, 圖3是不為本發明範圍組合物(比較範例2, 低濃度PG/沒有IPM)與安慰劑的結果比較。

與安慰劑調配物比較, 明顯發現沒有抗病毒藥劑及糖提質激素的組合, 3天內會產生嚴重的病灶, 且8天後仍未恢復。

根據上述W0 96/24355(比較範例1)中包括抗病毒/糖皮



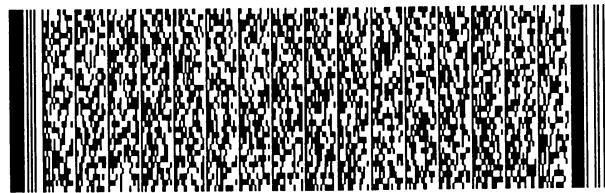
五、發明說明 (14)

質激素組合之組合物為新鮮配製，其為慣用MAC調配物中包括抗病毒核苷類似物及抗發炎糖皮質激素，此調配物可延遲嚴重病灶的發展(第1至5天)，且可以減少病灶的嚴重性(第6天最高指數為2)。一如W0 96/24355中所推論，此種調配物可用治療及預防疱疹病毒的感染。然而，如分析範例1中所述，此MAC調配物在商用組合式療程中並不實用。

現在回看圖3的比較範例2，如上述EP44543，W0 91/11187，EP 416739及W0 93/00905中所揭示各種的主旨及MAC調配物的應用，這些專利案中所降低之丙二醇的含量低於"至少30重量百分比"，而應用時明顯降低其抗病毒的效價，所製得之調配物的效果只比安慰劑好一些，具體而言，從病灶發生時間至恢復時間測量的降低病灶指數比安慰劑低一半單位。

相反地，與安慰劑及實質上圖2所示之先前技藝調配物比較後，本發明組合物(如圖1所示)明顯能改善效果。特別是病灶指數始終維持低於1，而第8天時低於0.5。明顯地，較低丙二醇濃度及烷酸異丙酯，十四酸異丙酯的組合使用可明顯幫助組合產品(包括抗病毒及抗發炎糖皮質激素)之抗病毒效價及治療的效果。

圖6所示為上述所用之天竺鼠模型中，病灶指數與天數之函數圖，比較本發明組合物實驗(範例1)及亦含有皮質醇及阿塞克羅活之組合物(根據共同申請案W0 96/24355之範例3所製)，但所用的單純疱疹病毒第1型較具病原性。



五、發明說明 (15)

明顯地，此兩種組合物均具有良好的治療效果，但本發明組合物在早期感染時，具有改善病灶嚴重性的效果。當至病灶消失後，本發明組合物曲線下的區域約比先前技藝調配物的區域低10%。

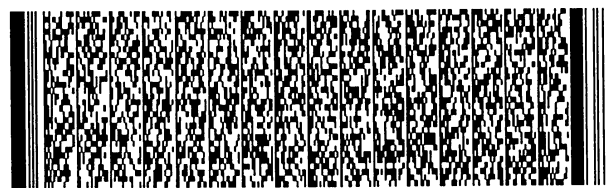
圖7所示是以圖6所述的天竺鼠模型之病灶與天數函數圖，其應用範例2含有另一種抗病毒盤西克羅活及糖皮質激素皮質醇之軟膏。以比較而言，利用市售Denavir®(盤西克羅活)(史密斯林恩皮肯(SmithKline Beecham)軟膏及AC01%皮質醇，根據共同專利W096/24355中所述相似的方法製備的軟膏，本發明組合物明顯的可以降低嚴重的病灶指數，施以安慰劑動物投用相對不含活性成分載體，所得結果示於圖7。

分析範例1

圖4及5分別為實質上先前技藝調配物(圖4，比較範例1)及本發明組合物(圖5，範例1)之組合物放大40倍的照片。

有關圖5係為本發明組合物保存於25℃下6個月後的放大圖，明顯的看出結晶阿塞克羅活及油相小珠分散於水相中，此調配物經過6個月的保存期後的外觀仍與新鮮配製時的外觀相同。

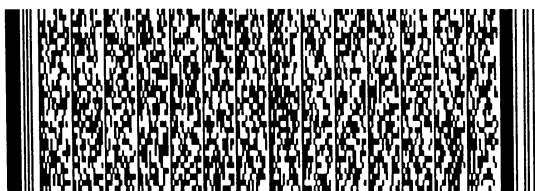
相反地，圖4係為載體中含有糖皮質激素及核苷類似物抗病毒藥劑之調配物放大40倍圖，此調配物是根據先前技藝技術所調配而成，簡而言之，其含有約40重量百分比的丙二醇。當此調配物為新鮮配製時的顯微放大圖與圖5無異，然而，此先前技藝調配物經過25℃下保存3個月3星期



五、發明說明 (16)

後，開始出現長針狀的結晶體，分析後證明這些針狀結晶體為調配物中的皮質醇成分，其已自油相中沉澱出來，因而導致此調配物中的此中成分低於局部用藥所需的含量。除此之外，明顯地該油相比圖5中者分布不均。

雖然利用某些建議及具體的實例說明、抗病毒藥劑阿塞克羅活範例，烷酸異丙酯IPM等說明本發明，但要了解的是本發明不受限於這些揭示，本發明涵蓋所附之申請專利範圍之精神及範疇。



圖式

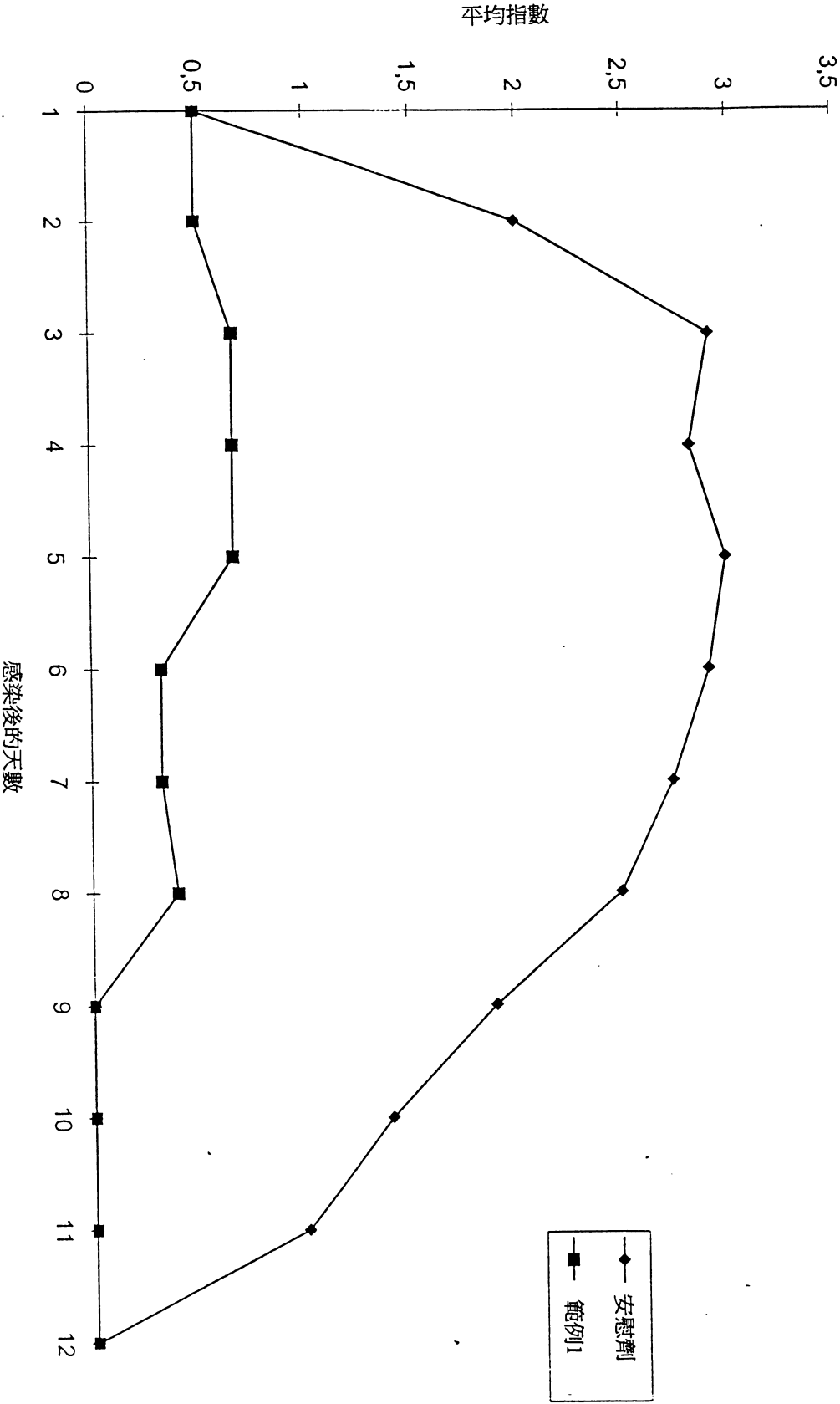


圖1

圖式

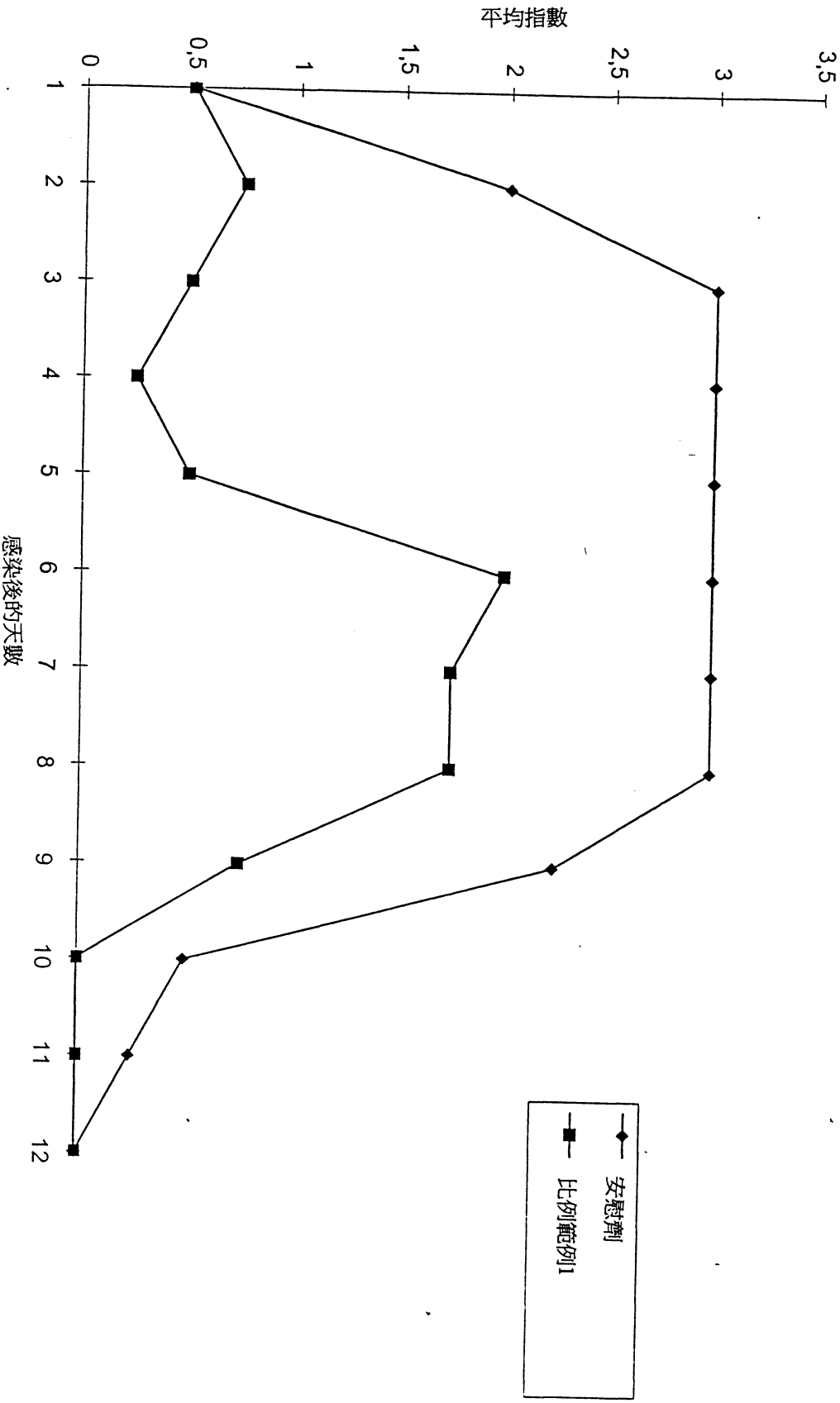


圖2

圖式

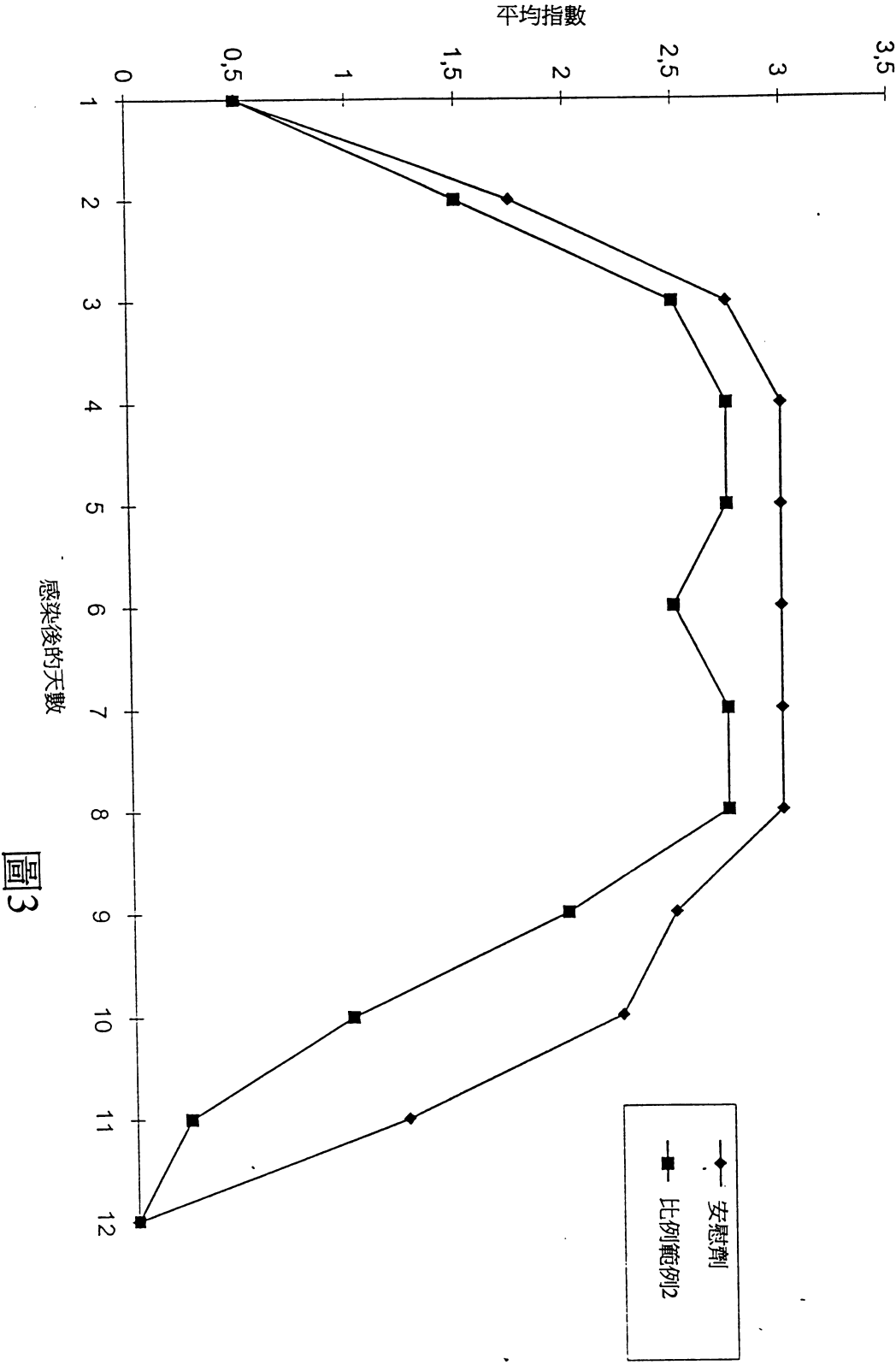


圖3

圖式

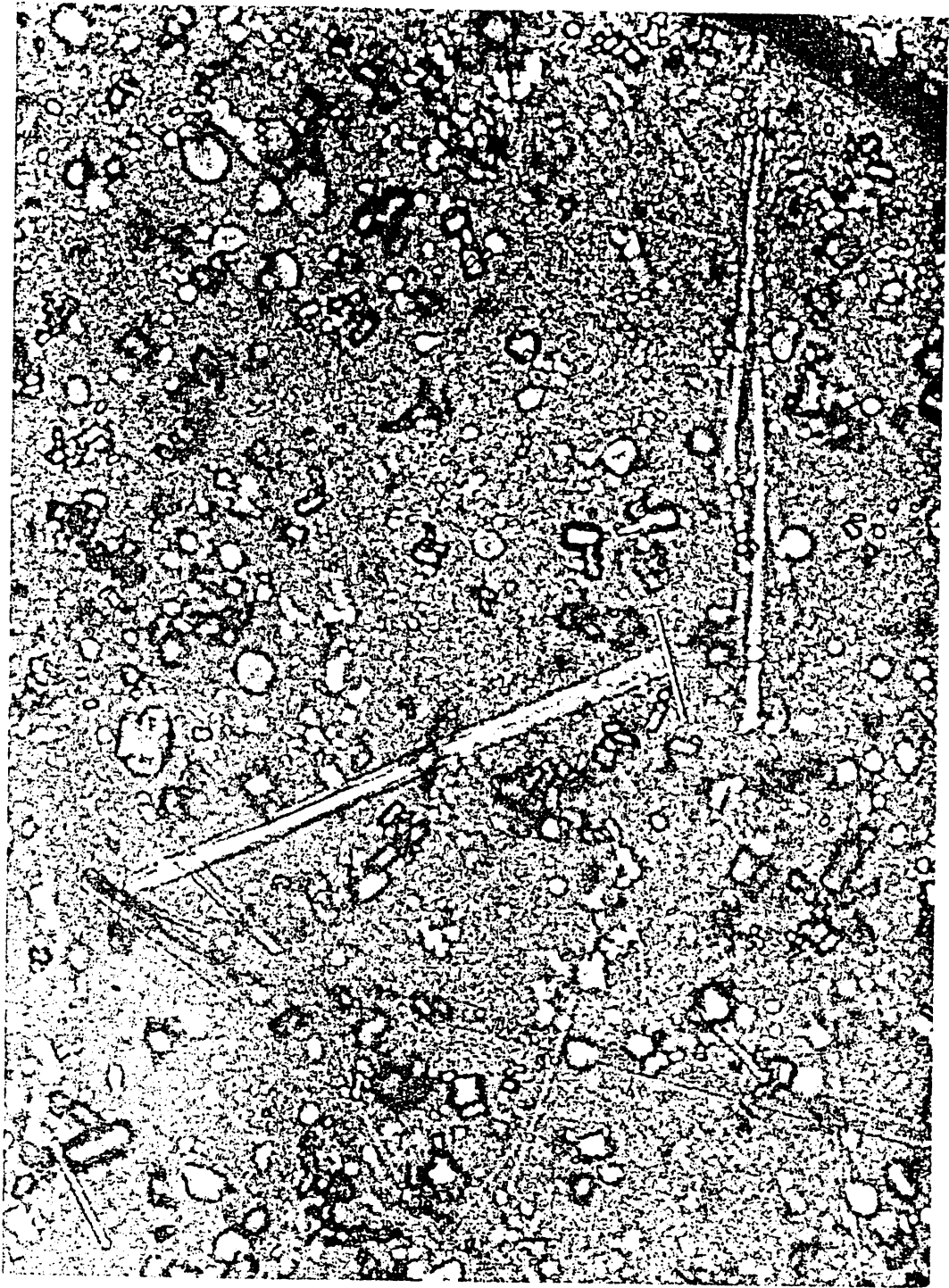


圖4

圖式

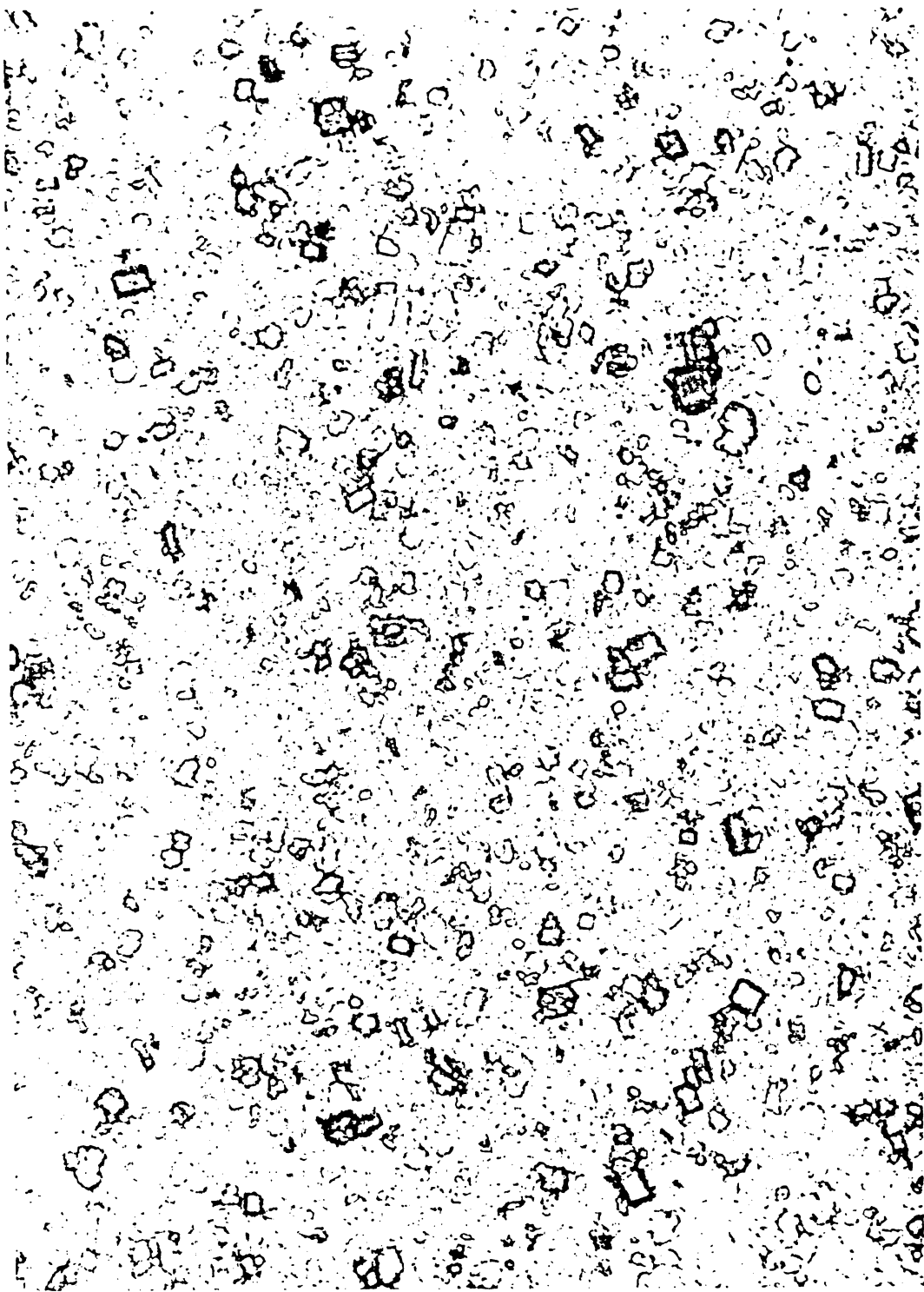


圖5

圖式

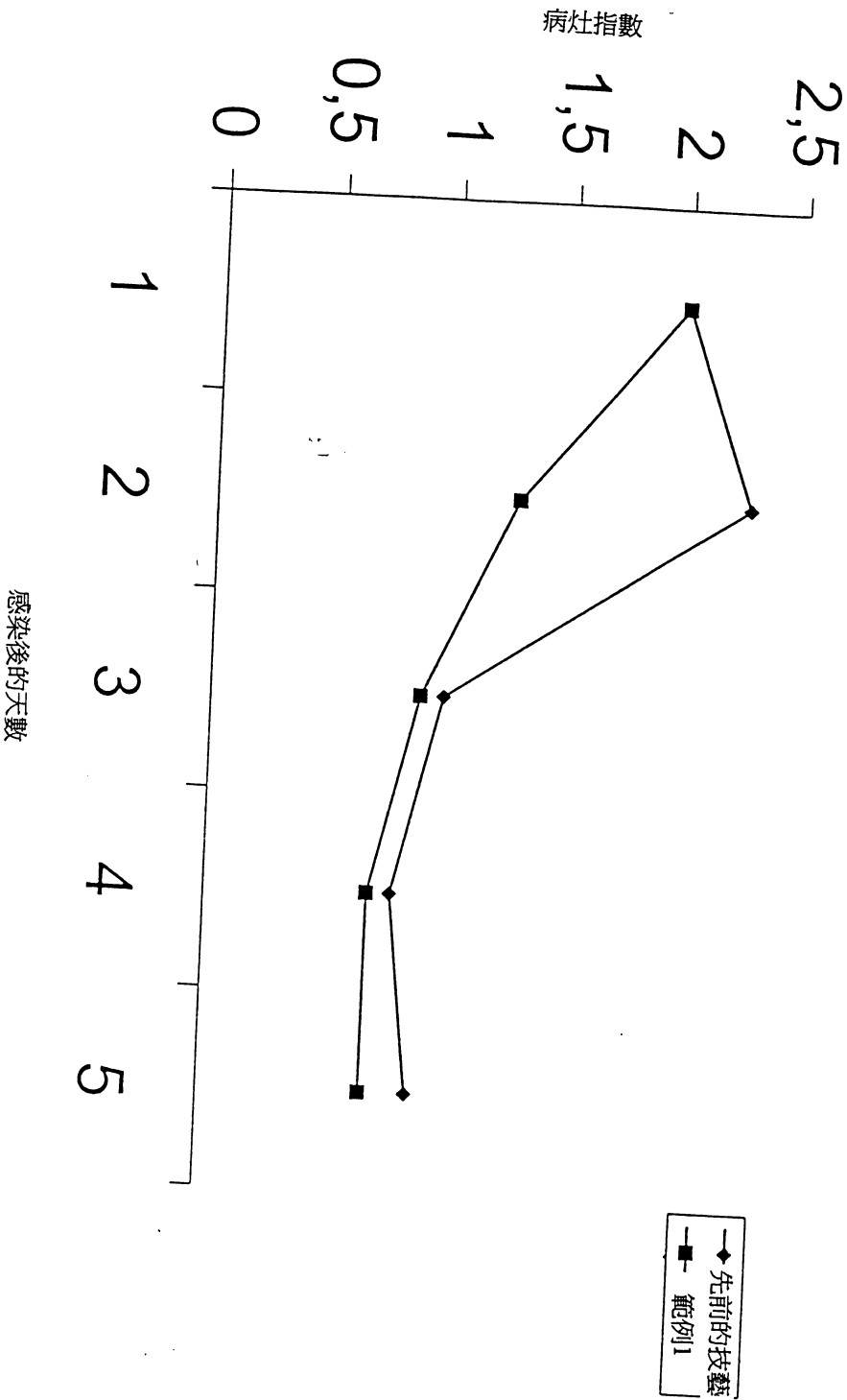
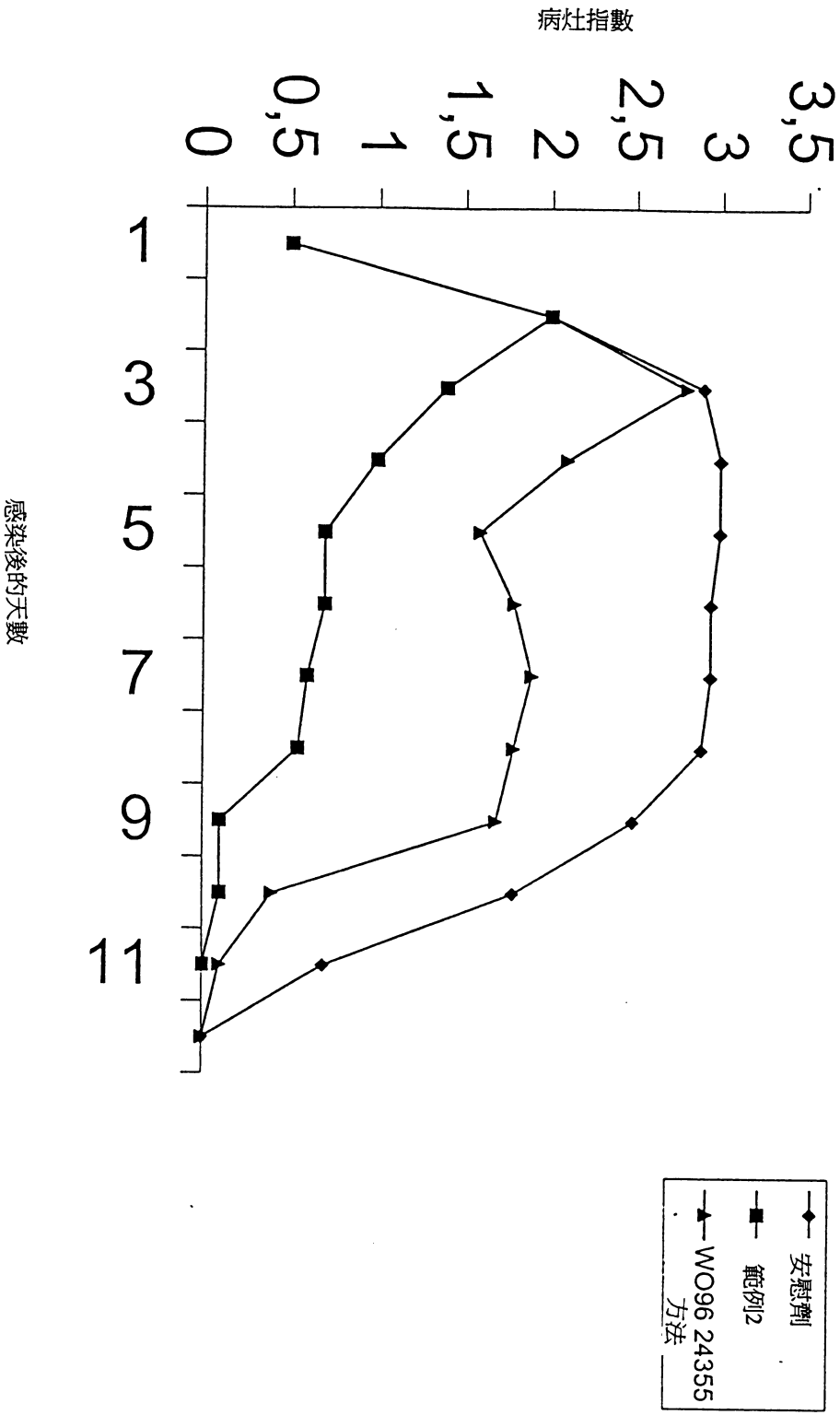


圖6

圖式



92年11月 日 修正

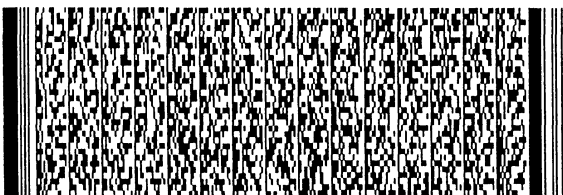
申請日期：	案號：88119865
類別：	A61K 47/44, 47/14

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

589191

一、 發明名稱	中文	包括抗發炎糖皮質激素及核苷類似物抗病毒藥劑於醫藥載劑中之局部用組合物
	英文	TOPICAL COMPOSITIONS COMPRISING ANTIINFLAMMATORY GLUCOCORTICOID AND NUCLEOSIDE ANALOGUE ANTIVIRAL AGENT IN PHARMACEUTICAL CARRIER
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 崗尼拉 雷克雷
	姓名 (英文)	1. GUNILLA LEKARE
	國籍	1. 瑞典
	住、居所	1. 瑞典SE-78450區索哈根斯頓市3號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 瑞典商米迪維艾克提伯拉公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. MEDIVIR AKTIEBOLAG
	國籍	1. 瑞典
	住、居所 (事務所)	1. 瑞典胡汀吉市那史汀根7號
	代表人 姓名 (中文)	1. 尼爾. 古納. 約漢森
	代表人 姓名 (英文)	1. NILS GUNNAR JOHANSSON



四、中文發明摘要 (發明之名稱：包括抗發炎糖皮質激素及核苷類似物抗病毒藥劑於醫藥載劑中之局部用組合物)

本發明係關於一種局部用組合物，其包括抗發炎糖皮質激素及核苷類似物抗病毒藥劑於醫藥載劑中，其特徵在於該載劑包括約15至約25重量百分比之丙二醇，及約10至約25重量百分比 C_{12} - C_{22} 烷酸異丙酯。此組合物可用於治療或預防疱疹病毒感染，具有較優之抗病毒效果及療效，且較長的貯存期。

英文發明摘要 (發明之名稱：TOPICAL COMPOSITIONS COMPRISING ANTIINFLAMMATORY GLUCOCORTICOID AND NUCLEOSIDE ANALOGUE ANTIVIRAL AGENT IN PHARMACEUTICAL CARRIER)

A topical composition comprising an antiinflammatory glucocorticoid and a nucleoside analogue antiviral agent in a pharmaceutical carrier characterized in that the carrier comprises about 15 to about 25 weight % propylene glycol and about 10 to about 25 weight percent isopropyl C_{12} - C_{22} alkanolic ester. The compositions have utility in the treatment or prophylaxis of herpesvirus infections and exhibit superior antiviral and therapeutic efficacy and an improved



四、中文發明摘要 (發明之名稱：包括抗發炎糖皮質激素及核苷類似物抗病毒藥劑於醫藥載劑中之局部用組合物)

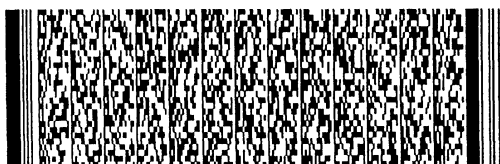
英文發明摘要 (發明之名稱：TOPICAL COMPOSITIONS COMPRISING ANTIINFLAMMATORY GLUCOCORTICOID AND NUCLEOSIDE ANALOGUE ANTIVIRAL AGENT IN PHARMACEUTICAL CARRIER)

shelf life.



六、申請專利範圍

1. 一種局部用醫藥組合物，其包括抗發炎糖皮質激素及核苷類似物抗病毒藥劑於醫藥載劑中，其形式為水包油或油包水乳化液其特徵在於該載劑中包括15至25重量百分比（相對於調配物總重）之丙二醇，及10至25重量百分比（相對於調配物總重）之 C_{12} - C_{22} 烷酸異丙酯，其中核苷類似物為盤西克羅活(penciclovir)，9-[4-羥基-2-(羥基甲基)丁基]鳥嘌呤或阿塞克羅活(acyclovir)及糖皮質激素包括皮質醇或其酯。
2. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中載劑包括18至22重量百分比之丙二醇。
3. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中載劑包括12至18重量百分比之烷酸異丙酯。
4. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其中烷酸異丙酯選自下列之群十二酸酯，十四酸酯，十六酸酯，十八酸酯，二十酸酯或二十二酸酯，或其混合物。
5. 根據申請專利範圍第4項之組合物，其中烷酸異丙酯為十四酸異丙酯。
6. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中核苷類似物為阿塞克羅活(acyclovir)。
7. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中核苷類似物占組合物之1-15重量百分比。
8. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中糖皮質激素占組合物之0.005-12重量百分比。
9. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中糖皮質激素



六、申請專利範圍

為皮質醇或其酯，而抗病毒藥劑為阿塞克羅活(acyclovir)或盤西克羅活(penciclovir)。

10. 根據申請專利範圍第9項之組合物，其中阿塞克羅活(acyclovir)占組合物之4-7重量百分比，而皮質醇占組合物之0.5-2重量百分比。

11. 根據申請專利範圍第9項之組合物，其中盤西克羅活(penciclovir)占組合物之占組合物之1-7重量百分比，而皮質醇占組合物之0.5-2重量百分比。

12. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其形式為油包水乳化液。

13. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其形式為水包油乳化液。

14. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中該載劑包括20重量百分比之丙二醇。

15. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中該載劑包括15重量百分比之烷酸異丙酯。

16. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中該核苷類似物占組合物之4-7重量百分比。

17. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中該糖皮質激素占組合物之0.1-10重量百分比。

