

修正
 本 年 月 日
 補充 89. 3. 21

公 告 本

專利申請案第 84107005 號
 (民國 89 年 3 月 21 日送呈) - 附件三

申請日期	74. 7. 7
案 號	84107005
類 別	A61K 9/107, 31/415

A4
 C4

460296

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	不含亞硫酸鈉之局部用酮康那唑(ketoconazole)乳膠液組成物
	英 文	Topical ketoconazole emulsion compositions without sodium sulfite
二、發明 創作人	姓 名	1. 費瑪可 (Marc K. J. Francois) 2. 史艾克 (Eric C. L. Snoeckx)
	國 籍	1-2. 皆比利時
住、居所	住、居所	1. 比利時國柯薩特市封瑪街64號 Foxemaatstraat 64, 2920 Kalmthout, Begium 2. 比利時國比爾斯市彼丹街23號 Peerdekenstraat 23, 2340 Beerse, Belgium
	代 表 人 姓 名	汪狄克 Dirk Wante
三、申請人	姓 名 (名稱)	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
	國 籍	比利時
住、居所 (事務所)	住、居所 (事務所)	比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 Turnhoutseweg 30. B-2340-Beerse, Belgium
	代 表 人 姓 名	汪狄克 Dirk Wante

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

460296

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

歐洲 國(地區) 申請專利，申請日期：西元1994年 案號：94 202 505.7 有 無主張優先權
9月1日

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係提供為局部使用，不含亞硫酸鈉之安定酮康那唑乳膠液，因此減低此試劑所引起之皮膚刺激與敏感性。該標的組合物與技藝中之霜劑配方相較，呈現相當之擱置壽命，然而在可耐受性方面，具有顯著改善。

酮康那唑，其製備方法及其作為抗真菌劑之用途，業經揭示於US-4,335,125中。一種含有酮康那唑，丙二醇，1-十八醇，1-十六醇，花楸丹單硬脂酸酯，聚山梨酸酯60，聚山梨酸酯80，肉豆蔻酸異丙酯，亞硫酸鈉及水之2%酮康那唑皮膚霜劑，已於許多國家中上市多年。雖然此霜劑在治療皮膚之黴菌感染方面具有功效，然而在維持令人滿意之擱置壽命同時，仍希望改善該組合物之可耐受性。

酮康那唑易被氧化分解。技藝中之酮康那唑皮膚霜劑係藉亞硫酸鈉（其為一種習用之抗氧化劑）來達安定。不預期地，經發現若僅將配方之pH維持在一精確範圍內，則在乳膠液除去該抗氧化物後，觀察到酮康那唑無明顯之分解現象。

尤其，本發明係關於包含酮康那唑，且具有pH範圍為6至8之乳膠液，其特徵為該乳膠液不含作為抗氧化劑之亞硫酸鈉。

本發明之組合物應藉由覆蓋受影響之鄰近周圍區域，局部塗用。該乳膠液之有利處在於其可用於每日一次之劑量安排。明顯地，該劑量安排可依受治療個體之反應及/或使用本發明組合物之開藥醫師之評估而有所變化。

本文中，“安定”意指其中酮康那唑之含量在貯存於40°C

修正

本 年 月 日
補充 89. 3. 21

五、發明說明 (2)

或更低之下至多 12 個月後，其減少量小於 10%，較佳地小於 5% 且最佳地小於 2%。

微細之酮康那唑意指經微細研磨且具有小於 100 微米之顆粒大小(經過篩檢定)之酮康那唑。

酮康那唑為 1-乙醯基-4-[4-[2-(2,4-二氯苯基)-2-咪唑-1-基甲基-1,3-二噁戊-4-甲氧基]苯基]六氫吡咩之俗名。本文中"酮康那唑"包含以游離鹼形式，藥學上可接受加成鹽類，其立體化學上之異構物形式及其互變異構形式存在之酮康那唑。較佳之酮康那唑化合物為游離鹼形式之(±)-(順)形。

酸加成形式可藉由該鹼形式與適當之酸反應而獲得。適當之酸包含，例如，無機酸類如氫鹵酸(如氫氯酸或氫溴酸)；硫酸；硝酸；磷酸及類似酸類；或有機酸類，如醋酸，丙酸，羥基乙酸，乳酸，丙酮酸，草酸，丙二酸，琥珀酸，順丁烯二酸，延胡索酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，甲磺酸，乙磺酸，苯磺酸，對-甲苯磺酸，環己胺磺酸，柳酸，對-氨基柳酸，潘摩酸(Pamoic acid)及類似酸類。上述"加成鹽"亦包含酮康那唑及其鹽類可能形成之溶劑化物。如此溶劑化物例如水合物，醇化物及類似物。

以下，組合物中各成份含量係以配方之總重量為基準之百分率(以重量計)表示。同樣地，比例係定義為重量-對-重量比例。

酮康那唑於根據本發明之乳膠液中之濃度可介於 0.1% 至 10% 之範圍內，較佳為 0.5% 至 5%，更佳為 1% 至 3% 且尤其係約 2%。至多 99% 或更多之酮康那唑可存於乳膠液之懸浮液中，殘留物(若有)則被溶解。

五、發明說明(3)

本發明之乳膠液由水相與油相組成。該組合物可採用油包水乳膠液或(較佳地)水包油乳膠液之形式。適當地,該乳膠液包含50至80%水。乳膠液之油可包含,例如,石蠟油,經分餾之椰子油,硬脂酸異丙酯;脂肪醇如鯨蠟醇(十六醇),硬脂醇(十八醇),及類似物;脂肪酸酯類如花楸丹單硬脂酸酯及類似物。

該乳膠液可以習知之產品形式施用,如霜劑,乳膠液凝膠,洗劑及類似物。該等配方可包裝於適合之,技藝已知之容器中,如塑膠,玻璃或陶製之瓶,管子中,例如以PVC覆蓋之鋁管或具有噴霧裝置之瓶子。

第一組乳膠液採用霜劑配方之形式(類型I)。此等霜劑配方之油相較佳包含硬脂酸異丙酯,作為其表現較佳霜劑之黏度與分散度之來源。

然而對於特定皮膚形態(如油性皮膚)與疾病狀況,需要具有低油性物質含量之配方。具有限油膩性之配方,亦顯示其更容易施用於多毛皮膚之優點。第二組乳膠液則採用乳膠液凝膠之形式(類型II)。此等類型II之乳膠液僅含有小量之脂肪物質,在此所使用之脂肪物質包含上述之油相物質,以及(例如)脂肪酸如硬脂酸,棕櫚酸,肉豆蔻酸及類似物。較佳地,該等脂肪物質於類型II乳膠液中之濃度為1至10%,更佳為5%。類型II乳膠液適宜地包含經分餾之椰子油作為油相。

該標的乳膠液可進一步包含各種添加物,如乳化劑,緩衝液系統,濕化劑,酸或鹼,安定劑,抗微生物防腐劑,

五、發明說明(4)

增稠劑與類似物。

適宜之乳化劑為，例如，陰離子性，陽離子性或(更佳地)非離子性乳化劑，如蔗糖酯類；葡萄糖酯類；聚氧乙基化之脂肪酯類；聚氧乙基化之脂肪醇醚；甘油酯，如甘油單硬脂酸酯；花楸丹酯如花楸丹單棕櫚酸酯(=司盤(Span)40®)，花楸丹單硬脂酸酯(=司盤60®)；花楸丹酯之聚氧乙烯衍生物，如聚山梨酸酯40(=吐溫(Tween)40®)，聚山梨酸酯60(=吐溫60®)，鯨蠟基二甲基矽油共聚醇及類似物。類型I之霜劑組合物，較佳地包含各以含量0.5至10%(較佳各以含量1至2%)，作為乳化劑組成之花楸丹單硬脂酸酯與聚山梨酸酯60。

適當之濕化劑之實例為花楸丹酯之聚氧乙烯衍生物，例如聚山梨酸酯80(=吐溫80®)，聚山梨酸酯20(=吐溫20®)，月桂基硫酸鈉，二辛基硫酸琥珀酸鈉，及類似物。較佳地，聚山梨酸酯80係以0.01至1%之含量(較佳為0.1至0.2%之含量)使用。緩衝系統包含適當量酸(如磷酸，琥珀酸，酒石酸，乳酸或檸檬酸)與鹼(尤其係氫氧化鈉或磷酸氫鈉)之混合物。另外，組合物之pH值可藉添加一酸如氫氯酸或一鹼如氫氧化鈉及類似物而固定。包含於乳膠液中之酸與/或鹼類係用以維持該配方之pH於6至8(更佳地6.5至7.5；最佳地約7)之範圍中。

增進組合物之生理化學上安定性之適宜安定劑，為例如無機鹽類，如氯化鈉及類似物，丙二醇。甘油，及類似物。丙二醇亦可包括於配方中作為保濕劑。較佳地，該乳膠

五、發明說明 (11p)1

液包含0.5至10%，較佳地5至10%之丙二醇。

於本發明之特殊方面，乳膠液包含一種抗微生物防腐劑，尤其係二或多種抗微生物防腐劑。當使用防腐劑組合時，此等防腐劑之量可比照單獨使用一種防腐劑時減少，然而仍維持藥典上規定抑制微生物計數所需之量。減少防腐劑之濃度則減輕刺激性與敏感性。適宜用於標的組合物之防腐劑為抗微生物酸及其鹽類，如苯甲酸及其鹽類，山梨酸及其鹽類，丙酸及其鹽類，甲醛及甲醛供給者，如溴硝丙二醇，戊二醛，羥甲基二甲尿囊素(MDMH)，二羥甲基二甲尿囊素(DMDMH)，夸特寧(quaterium)15(=道威希200®，Dowicil 200®)，重氮唑啉脲(=吉馬醛II®，Germal II®)與咪唑啉脲(=吉馬醛115®)；汞鹽，如醋酸苯基汞，硼酸苯基汞，硝酸苯基汞與硫柳汞；EDTA及其鹽類，如鈉EDTA；乙醇；煤酚及其衍生物，如氯煤酚與異丙煤酚；苯甲醇；二氯苯甲醇(=Myacide SP®)；六咪啉2-羥乙磺酸酯；赫希提錠(hexetidine)；四級化合物，如溴棕三甲胺，氯苄烷胺及類似物；對-羥基苯甲酸酯類，如對羥基苯甲酸甲酯與對羥基苯甲酸丙酯；洗必太及其鹽類。適宜地，於該乳膠液中使用咪唑啉脲，溴棕三甲胺，鈉EDTA及/或重氮唑啉脲。各防腐劑之濃度較佳不超過0.5%，更佳地不超過0.3%。

標的配方之黏度可因添加增稠劑而增加，例如疏液試劑如1-十八醇，1-十六醇，甘油單硬脂酸酯，巴西棕櫚蠟，蜂蠟，三羥基硬脂酸酯及類似物；或親液試劑，如纖維素

五、發明說明(6)

衍生物，如羧甲基纖維素鈉；聚環氧乙烷；幾丁質及其衍生物，如脫乙酰幾丁質；黏土；天然膠；澱粉衍生物；氧羰基聚合物（聚丙烯酸衍生物）；聚乙二醇；及類似物。適宜之類型 I 乳膠液包含以含量各為 0.5 至 10% 之 1-十八醇與 1-十六醇作為增稠劑，較佳地其含量各別為大約 7.5% 與 2%。類型 II 乳膠液適宜地包含以含量為 0.1 至 5%，較佳地含量為 0.3 至 0.6%，之氧羰基聚合物增稠劑。包含氧羰基聚合物增稠劑之類型 II 乳膠液，於按摩時藉由快速降低黏度而在皮膚上呈現較佳之可擴散度（“速斷”效應）。後者之特性於施用至多毛或發炎皮膚或大身體表面時特別有用。當於本發明乳膠液中使用氧羰基聚合物增稠劑時，則需要少量或不需要乳化物質，以得到穩定之配方。特別之類型 II 乳膠液進一步包含一種含量為 0.1 至 1%，較佳地為大約 0.2% 之聚環氧乙烷增稠劑。較佳地，該聚環氧乙烷增稠劑具有平均分子量為 2000000。於乳膠液凝膠中使用聚環氧乙烷，具有當按摩時感覺柔乾之優點。

較佳之乳膠液包含以組合物總量為基準，以重量計之：

- (a) 0.5 至 5% 酮康那唑；
- (b) 用以將組合物 pH 維持於 6 至 8 範圍內之緩衝劑，酸或鹼；
- (c) 足夠量皮膚學上可接受抗微生物防腐劑，以防止組合物變質；
- (d) 0.5 至 40% 皮膚學上可接受油；及
- (e) 水加至 100%。

五、發明說明(7)

更佳之乳膠液為進一步包含增稠劑與濕化劑之較佳乳膠液。

較佳之類型 I 乳膠液(霜劑配方)包含以組合物總重量為基準,以重量計之:

- (a) 0.5至5%酮康那唑;
- (b) 用以將pH值維持於6至8範圍內之緩衝劑,酸或鹼;
- (c) 0.1%至0.5%重氮唑啉脲與0.1%至0.5%鈉EDTA;
- (d) 0.5至5%肉豆蔻酸異丙酯;
- (e) 5%至10%1-十八醇與1%至5%1-十六醇;
- (f) 0.5%至5%花楸丹單硬脂酸酯與0.5%至5%聚山梨酸酯60;
- (g) 5%至10%丙二醇;
- (h) 0.05%至0.2%聚山梨酸酯80;及
- (i) 水加至100%。

最佳之類型 I 乳膠液(霜劑配方)包含大約以組合物總重量為基準,以重量計之:

- (a) 0.2%酮康那唑;
- (b) 用以將pH值維持於6至8範圍內之緩衝劑,酸或鹼;
- (c) 0.2%重氮唑啉脲與0.1%鈉EDTA;
- (d) 1%肉豆蔻酸異丙酯;
- (e) 7.5%1-十八醇與2%1-十六醇;
- (f) 2%花楸丹單硬脂酸酯與1.5%聚山梨酸酯60;
- (g) 10%丙二醇;
- (h) 0.1%聚山梨酸酯80;及

五、發明說明(8)

(i) 水加至100%。

較佳之類型II乳膠液(乳膠液凝膠配方)包含以組合物總重量為基準,以重量計之:

- (a) 0.5至5%酮康那唑;
- (b) 用以將pH維持於6至8範圍內之緩衝劑,酸或鹼;
- (c) 0.1%至0.5%咪唑啉脲,0.1%至0.5%溴棕三甲銨與0.1%至0.5%鈉EDTA;
- (d) 1%至10%經分餾之椰子油;
- (e) 0.1%至2%氧烷基聚合物與0.1%至0.5%聚環氧乙烷;
- (f) 5%至10%丙二醇;
- (g) 0.1%至0.5%聚山梨酸酯80;及
- (h) 水加至100%。

最佳之類型II乳膠液(乳膠液凝膠)包含大約以組合物總重量為基準,以重量計之:

- (a) 2%酮康那唑;
- (b) 用以維持pH於6至8範圍內之緩衝劑,酸或鹼;
- (c) 0.3%咪唑啉脲,0.1%溴棕三甲銨與0.2%鈉EDTA;
- (d) 5%經分餾之椰子油;
- (e) 0.45%氧烷基聚合物與0.2%聚環氧乙烷;
- (f) 5%丙二醇;
- (g) 0.2%聚山梨酸酯80;及
- (h) 水加至100%。

為製備本發明之藥學組合物,將治療有效量之酮康那唑與皮膚學上可接受載體,依照技藝已知之方法組合於親密

五、發明說明(9)

摻合物中。較佳地，該載體配方係分開製備，然後再將活性成份加入其中。

類型Ⅱ乳膠液配方之製備，適宜地包含下列步驟：

- (1) 將安定劑與一種乳化劑溶於水相中；
- (2) 將增稠劑與一種乳化劑溶解於油相中；
- (3) 將相(1)與(2)均質化；
- (4) 將濕化劑與防腐劑溶於水中；
- (5) 將酮康那唑懸浮於相(4)中；
- (6) 將相(3)與(5)混合；
- (7) 將緩衝劑，酸或鹼加入以調整pH值於6至8之範圍內；

及

- (8) 將相(7)以水稀釋至所希望之體積。

類型Ⅱ乳膠液凝膠之製備，適宜地包含下列步驟：

- (1) 將增稠劑懸浮於油相中；
- (2) 將防腐劑溶於水相中；
- (3) 將相(1)與(2)混合；
- (4) 將緩衝劑，酸或鹼加入以調整pH值於6至8之範圍內；

及

- (5) 將酮康那唑懸浮於(4)中。

視需要，上述方法係於惰性大氣，例如不含氧之氮氣或氬氣下進行。視需地，可藉於真空下將粉末引入含有載體配方之容器中之方式，將酮康那唑加入載體配方中。進而，可有利地使用經微粉化形式之酮康那唑，以增加藥物與皮膚之接觸面積。微粉化形式可藉該項技藝中已知之微粉

五、發明說明(10)

化技術製備得，例如藉於適當之粉碎機中研磨並通過適當之篩目過篩。

以下實施例意欲說明本發明於其各方面之範圍。

實施例1: F1 (乳膠液凝膠)

成份	含量
酮康那唑微粉	20毫克
米格利醇(Miglyol)812 (經分餾之椰子油)	50毫克
聚環氧乙烷200000	2毫克
丙二醇	50微升
咪唑啉脲	3毫克
溴棕三甲銨	1毫克
鈉EDTA	2毫克
聚山梨酸酯80	2毫克
氧羰基聚合物1382	4.5毫克
氫氧化鈉p.a.	定量調至pH=7
純水	定量加至1克

- (1) 將2毫克環氧乙烷200000懸浮於50微升丙二醇；
- (2) 將4.5毫克氧羰基聚合物1382懸浮於50毫克米格利醇812中；
- (3) 將1毫克溴棕三甲銨，2毫克鈉EDTA與2克聚山梨酸酯80溶於0.85克水中；
- (4) 將懸浮液(1)加入溶液(3)中；
- (5) 將懸浮液(2)加入溶液(4)中；
- (6) 將氫氧化鈉加入至pH=7；

五、發明說明(11)

(7)將水加入(6)直到達1克；及

(8)將2毫克酮康那唑懸浮於(7)中；

實施例2: F2 (霜劑)

成份	含量, 毫克/克霜劑
酮康那唑微粉	20毫克
重氮唑啉脲	2毫克
鈉EDTA	1毫克
丙二醇	100微升
1-十八醇	75毫克
1-十六醇	20毫克
花楸丹單硬脂酸酯	20毫克
聚山梨酸酯60	15毫克
肉豆蔻酸異丙酯	10毫克
聚山梨酸酯80	1毫克
氫氧化鈉	定量調至pH=7
純水	定量加至1克

(1)於70-75°C下攪拌同時將100微升丙二醇與15毫克聚山梨酸酯60溶於水中；

(2)將10毫克肉豆蔻酸異丙酯，75毫克1-十八醇，20毫克1-十六醇與20毫克花楸丹單硬脂酸酯於75-80°C下混合；

(3)將相(1)與相(2)於攪拌時均質化並冷卻至35-40°C；

(4)將1毫克聚山梨酸酯80，2毫克重氮唑啉脲與1毫克鈉EDTA於攪拌同時溶於水中；

(5)將20毫克酮康那唑微粉於攪拌同時，懸浮於相(4)中；

五、發明說明(12)

- (6) 將相(5)與相(3)以攪拌混合；
- (7) 將氫氧化鈉加入相(6)中直到pH=7；及
- (8) 將相(7)以水稀釋至1克。

實施例3

將上述之乳膠液F1貯存於4°C，25°C，30°C及40°C下12個月。於此等溫度下貯存之後，酮康那唑之濃度並無具有意義地改變。未偵測到降解產物。因此，乳膠液F1依從先前所設定，作為一種安定配方之需求。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱:

不含亞硫酸鈉之局部用酮康那唑
(ketoconazole)乳膠液組成物

本發明係關於包含酮康那唑，具有pH範圍為6至8之安定乳膠液，其特徵為該乳膠液不合作為抗氧化劑之亞硫酸鈉之製備該乳膠液之方法。

英文發明摘要(發明之名稱:

Topical ketoconazole emulsion compositions
without sodium sulfite

The invention concerns stable emulsions comprising ketoconazole having a pH in the range from 6 to 8, characterized in that the emulsions lack sodium sulfite as an antioxidant; process of preparing said emulsions.

3 21

六、申請專利範圍

專利申請案第 84107005 號
 ROC Patent Appln. No.84107005
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件一
 Amended Claims in Chinese - Encl.(I)
 (民國 89 年 3 月 21 日送呈)
 (Submitted on March 21, 2000)

1. 一種乳膠液組成物，其包含以組成物總重量為基準，以重量計之：
 - (a) 0.5 至 5% 微細之酮康那唑(ketoconazole)；
 - (b) 用以將組成物 pH 維持於 6 至 8 範圍內之緩衝劑、酸或鹼；
 - (c) 含量足以預防組成物變質之皮膚學上可接受之抗微生物防腐劑；
 - (d) 0.5 至 40% 皮膚學上可接受之油；
 - (e) 0.5 至 10% 之丙二醇；
 - (f) 水加至 100%，
 其特徵在於此乳膠液組成物缺少作為抗氧化劑之亞硫酸鈉。
2. 如申請專利範圍第 1 項之乳膠液組成物，其包含 50% 至 80% (以重量計) 之水。
3. 如申請專利範圍第 2 項之乳膠液組成物，其採用霜劑配方之形式。
4. 如申請專利範圍第 1 項之乳膠液組成物，其包含二或多種

六、申請專利範圍

選自咪唑啉脲、溴棕三甲銨、EDTA 鈉鹽與重氮咪唑啉脲之抗微生物防腐劑。

5. 如申請專利範圍第 1 項之乳膠液組成物，其進一步包含乳化劑、濕化劑或增稠劑。

6. 如申請專利範圍第 1 項之乳膠液組成物，其採用霜劑之形式，且包含以組成物總重量為基準，以重量計之：

(a) 0.5 至 5% 微細之酮康那唑；

(b) 用以將 pH 維持於 6 至 8 範圍內之緩衝劑、酸或鹼；

(c) 0.1% 至 0.5% 重氮咪唑啉脲與 0.1% 至 0.5% EDTA 鈉鹽；

(d) 0.5 至 5% 肉豆蔻酸異丙酯；

(e) 5% 至 10% 1-十八醇與 1% 至 5% 1-十六醇；

(f) 0.5% 至 5% 花楸丹單硬脂酸酯與 0.5% 至 5% 聚山梨酸酯 60；

(g) 5% 至 10% 丙二醇；

(h) 0.05% 至 0.2% 聚山梨酸酯 80；及

(i) 水加至 100%。

7. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之乳膠液組成物之方法，其特徵為將一治療有效量之酮康那唑與一皮膚學上可接受之載體親密混合。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正
 本 年 月 日
 補充 89. 3. 21

公 告 本

專利申請案第 84107005 號
 (民國 89 年 3 月 21 日送呈) - 附件三

申請日期	74. 7. 7
案 號	84107005
類 別	A61K 9/107, 31/415

A4
 C4

460296

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	不含亞硫酸鈉之局部用酮康那唑(ketoconazole)乳膠液組成物
	英 文	Topical ketoconazole emulsion compositions without sodium sulfite
二、發明 創作人	姓 名	1. 費瑪可 (Marc K. J. Francois) 2. 史艾克 (Eric C. L. Snoeckx)
	國 籍	1-2. 皆比利時
住、居所	住、居所	1. 比利時國柯薩特市封瑪街64號 Foxemaatstraat 64, 2920 Kalmthout, Begium
	住、居所	2. 比利時國比爾斯市彼丹街23號 Peerdekenstraat 23, 2340 Beerse, Belgium
三、申請人	姓 名 (名稱)	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
	國 籍	比利時
	住、居所 (事務所)	比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 Turnhoutseweg 30. B-2340-Beerse, Belgium
	代 表 人 姓 名	汪狄克 Dirk Wante

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

修正	本 年 月 日
補充	89. 3. 21

五、發明說明 (2)

或更低之下至多 12 個月後，其減少量小於 10%，較佳地小於 5% 且最佳地小於 2%。

微細之酮康那唑意指經微細研磨且具有小於 100 微米之顆粒大小(經過篩檢定)之酮康那唑。

酮康那唑為 1-乙醯基-4-[4-[2-(2,4-二氯苯基)-2-咪唑-1-基甲基-1,3-二噁戊-4-甲氧基]苯基]六氫吡啶之俗名。本文中"酮康那唑"包含以游離鹼形式，藥學上可接受加成鹽類，其立體化學上之異構物形式及其互變異構形式存在之酮康那唑。較佳之酮康那唑化合物為游離鹼形式之(±)-(順)形。

酸加成形式可藉由該鹼形式與適當之酸反應而獲得。適當之酸包含，例如，無機酸類如氫鹵酸(如氫氯酸或氫溴酸)；硫酸；硝酸；磷酸及類似酸類；或有機酸類，如醋酸，丙酸，羥基乙酸，乳酸，丙酮酸，草酸，丙二酸，琥珀酸，順丁烯二酸，延胡索酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，甲磺酸，乙磺酸，苯磺酸，對-甲苯磺酸，環己胺磺酸，柳酸，對-氨基柳酸，潘摩酸(Pamoic acid)及類似酸類。上述"加成鹽"亦包含酮康那唑及其鹽類可能形成之溶劑化物。如此溶劑化物例如水合物，醇化物及類似物。

以下，組合物中各成份含量係以配方之總重量為基準之百分率(以重量計)表示。同樣地，比例係定義為重量-對-重量比例。

酮康那唑於根據本發明之乳膠液中之濃度可介於 0.1% 至 10% 之範圍內，較佳為 0.5% 至 5%，更佳為 1% 至 3% 且尤其係約 2%。至多 99% 或更多之酮康那唑可存於乳膠液之懸浮液中，殘留物(若有)則被溶解。

五、發明說明(6)

衍生物，如羧甲基纖維素鈉；聚環氧乙烷；幾丁質及其衍生物，如脫乙酰幾丁質；黏土；天然膠；澱粉衍生物；氧羰基聚合物（聚丙烯酸衍生物）；聚乙二醇；及類似物。適宜之類型 I 乳膠液包含以含量各為 0.5 至 10% 之 1-十八醇與 1-十六醇作為增稠劑，較佳地其含量各別為大約 7.5% 與 2%。類型 II 乳膠液適宜地包含以含量為 0.1 至 5%，較佳地含量為 0.3 至 0.6%，之氧羰基聚合物增稠劑。包含氧羰基聚合物增稠劑之類型 II 乳膠液，於按摩時藉由快速降低黏度而在皮膚上呈現較佳之可擴散度（“速斷”效應）。後者之特性於施用至多毛或發炎皮膚或大身體表面時特別有用。當於本發明乳膠液中使用氧羰基聚合物增稠劑時，則需要少量或不需要乳化物質，以得到穩定之配方。特別之類型 II 乳膠液進一步包含一種含量為 0.1 至 1%，較佳地為大約 0.2% 之聚環氧乙烷增稠劑。較佳地，該聚環氧乙烷增稠劑具有平均分子量為 2000000。於乳膠液凝膠中使用聚環氧乙烷，具有當按摩時感覺柔乾之優點。

較佳之乳膠液包含以組合物總量為基準，以重量計之：

- (a) 0.5 至 5% 酮康那唑；
- (b) 用以將組合物 pH 維持於 6 至 8 範圍內之緩衝劑，酸或鹼；
- (c) 足夠量皮膚學上可接受抗微生物防腐劑，以防止組合物變質；
- (d) 0.5 至 40% 皮膚學上可接受油；及
- (e) 水加至 100%。

3 21

六、申請專利範圍

專利申請案第 84107005 號
ROC Patent Appln. No.84107005
修正之申請專利範圍中文本 - 附件一
Amended Claims in Chinese - Encl.(I)
(民國 89 年 3 月 21 日送呈)
(Submitted on March 21, 2000)

1. 一種乳膠液組成物，其包含以組成物總重量為基準，以重量計之：
 - (a) 0.5 至 5% 微細之酮康那唑(ketoconazole)；
 - (b) 用以將組成物 pH 維持於 6 至 8 範圍內之緩衝劑、酸或鹼；
 - (c) 含量足以預防組成物變質之皮膚學上可接受之抗微生物防腐劑；
 - (d) 0.5 至 40% 皮膚學上可接受之油；
 - (e) 0.5 至 10% 之丙二醇；
 - (f) 水加至 100%，其特徵在於此乳膠液組成物缺少作為抗氧化劑之亞硫酸鈉。
2. 如申請專利範圍第 1 項之乳膠液組成物，其包含 50% 至 80% (以重量計) 之水。
3. 如申請專利範圍第 2 項之乳膠液組成物，其採用霜劑配方之形式。
4. 如申請專利範圍第 1 項之乳膠液組成物，其包含二或多種