



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I867191 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：110109848

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 18 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/573 (2006.01)

A61K31/05 (2006.01)

A61K31/167 (2006.01)

A61K31/4166(2006.01)

A61K31/704 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/03/18

日本

2020-047638

(71)申請人：日商塩野義醫藥保健股份有限公司(日本) SHIONOGI HEALTHCARE CO., LTD.

(JP)

日本

(72)發明人：村里博志 MURAZATO, HIROSHI (JP)；友田宜孝 TOMODA, YOSHITAKA (JP)；

純浦文枝 SUMIURA, FUMIE (JP)；岩田洋一 IWATA, YOUICHI (JP)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

JP 2005-343834A

JP 2006-036675A

US 2014/0187518A1

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 20 頁

(54)名稱

含戊酸倍他米松(betamethasone valerate)之醫藥組成物

(57)摘要

本發明提供一種具有良好製劑安定性之含戊酸倍他米松之醫藥組成物。該醫藥組成物至少含有(A)戊酸倍他米松，與(B)選自於尿囊素、甘草次酸及其鹽以及異丙基甲基酚所構成群組中之至少一種。



公告本

I867191

【發明摘要】

【中文發明名稱】

含戊酸倍他米松(betamethasone valerate)之醫藥組成物

【中文】

本發明提供一種具有良好製劑安定性之含戊酸倍他米松之醫藥組成物。該醫藥組成物至少含有(A)戊酸倍他米松，與(B)選自於尿囊素、甘草次酸及其鹽以及異丙基甲基酚所構成群組中之至少一種。

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

含戊酸倍他米松(betamethasone valerate)之醫藥組成物

【技術領域】

【0001】 本發明涉及一種含戊酸倍他米松之醫藥組成物。更詳細而言，係涉及一種含有戊酸倍他米松作為抗炎症劑的醫藥製劑。又，本發明涉及一種作為抗炎症劑之戊酸倍他米松的新穎用途。

【先前技術】

【0002】 已知具類固醇骨架之化合物係以微量即顯示出高生理活性。其中皮質類固醇在伴隨炎症之皮膚癢、紅及腫等症狀的改善上頗為有效，而廣泛使用於濕疹(包含異位性皮膚炎所致濕疹，以下相同)、癢疹(包含汗疹、蕁麻疹、接觸性皮膚炎及蟲螫等所致癢疹，以下相同)、皮膚炎及乾癬等之治療。通常，在包含皮質類固醇之外用製劑中，作為其他有效成分，可適當組合摻合非類固醇類抗炎症劑、局部麻醉劑、血液循環促進劑、殺菌劑、皮膚保護劑、抗生素及清涼劑等，但會由於所摻合成分之組合，而發生製劑安定性變得難以確保、或引發皮膚刺激、還有使用感變得不佳等製劑上的問題。

【0003】 因此，在製劑的設計上，除了藥理作用(效能/效果)之外，還必須綜合考量製劑之物理安定性、對皮膚等活體之安全性以及使用感等。

【0004】 前述皮質類固醇中，於17位或21位具有羥基之類固醇經乙醯化或戊醯化而成的酯化類固醇，已被指出會因所併用之化合物而在製劑中變得容易分解(參照專利文獻1及2等)。

先前技術文獻

專利文獻

【0005】 專利文獻1：日本特開2005-343890號公報

專利文獻2：日本特開2005-343891號公報

【發明內容】

【0006】 發明欲解決之課題

本發明之課題在於提供一種具有良好製劑安定性之含戊酸倍他米松之醫藥組成物。又，本發明係關於製劑安定性的提升，其課題在於提供一種戊酸倍他米松之新穎用途。

用以解決課題之手段

【0007】 本發明人等在外用製劑之設計上反覆進行精心檢討後發現，一般作為有效成分使用之尿囊素、甘草次酸、異丙基甲基酚及利多卡因在長期保存下色調大幅改變，發生著色現象。另一方面，被指出容易分解的皮質類固醇(酯化類固醇)中，已確認戊酸倍他米松即使在固體狀態下長期保存，色調變化仍低，並發現到藉由將前述尿囊素、甘草次酸及異丙基甲基酚中至少一者與戊酸倍他米松組合，會顯著抑制尿囊素等之色調變化。復亦發現到雖然利多卡因在與戊酸倍他米松併用時色調變化並未受到抑制，但除了戊酸倍他米松外再加上併用前述之尿囊素等，則色調變化會顯著受到抑制。

【0008】 本發明係基於該等見解進一步反覆改良而完成，包含下述實施形態。

【0009】 (I)醫藥組成物

(I-1) 一種醫藥組成物，含有：(A)戊酸倍他米松，與

(B)選自於由尿囊素、甘草次酸及其鹽以及異丙基甲基酚所構成群組中之至少一種。

(I-2) 如(I-1)之醫藥組成物，其進一步含有(C)利多卡因或其鹽。

(I-3) 如(I-1)或(I-2)之醫藥組成物，其進一步含有(D)外用基劑。

(I-4) 如(I-1)至(I-3)中任一項之醫藥組成物，其為皮膚外用劑。

【0010】 (II)用以改善醫藥組成物安定性之製造方法

(II-1) 一種用以改善醫藥組成物安定性之製造方法，該醫藥組成物含有(B)選自於由尿囊素、甘草次酸及其鹽以及異丙基甲基酚所構成群組中之至少一種，抑或該醫藥組成物含有(C)利多卡因或其鹽，

前述製造方法之特徵在於具有：

使(A)戊酸倍他米松共存於前述含有(B)成分之醫藥組成物中的步驟；或者，

使(A)戊酸倍他米松與前述(B)成分共存於前述含有(C)成分之醫藥組成物中的步驟。

(II-2) 如(II-1)之製造方法，其中前述安定性之改善係抑制前述醫藥組成物之色調變化。

【0011】 (III)醫藥組成物安定性改善方法

(III-1) 一種醫藥組成物之安定性改善方法，該醫藥組成物含有(B)選自於由尿囊素、甘草次酸及其鹽以及異丙基甲基酚所構成群組中之至少一種，抑或該醫藥組成物含有(C)利多卡因或其鹽，前述安定性改善方法之特徵在於：使(A)戊酸倍他米松共存於前述含有(B)成分之醫藥組成物中；或者，使(A)戊酸倍他米松與前述(B)成分共存於前述含有(C)成分之醫藥組成物中。

(III-2) 如(III-1)之安定性改善方法，其中前述安定性改善方法係抑制前述醫藥組成物之色調變化的方法。

發明效果

【0012】 根據本發明，可提供一種具有良好製劑安定性之含戊酸倍他米松之醫藥組成物。更詳細而言，依據本發明，可提供一種耐變色性之含戊酸倍他米松之醫藥組成物，其特徵在於經時產生之色調變化顯著受到抑制。

【0013】 又，依據本發明，可提供一種戊酸倍他米松於醫藥組成物中之新穎用途。更詳細而言，根據本發明，藉由併用戊酸倍他米松，要顯著抑制尿囊

素、甘草次酸或其鹽、異丙基甲基酚或多卡因經時產生的色調變化遂為可能。

【實施方式】

【0014】 用以實施發明之形態

(I)醫藥組成物及其製造方法

本發明之醫藥組成物(以下亦簡稱「本醫藥組成物」)含有下述(A)及(B)成分。

(A)戊酸倍他米松

(B)選自於由尿囊素、甘草次酸及其鹽、以及異丙基甲基酚所構成群組中之至少一種。

【0015】 本醫藥組成物除了前述(A)及(B)成分之外，亦可含有下述(C)成分。

(C)利多卡因或其鹽。

【0016】 又，本醫藥組成物除了前述(A)及(B)成分、或前述(A)~(C)成分之外，還可含有下述(D)成分。

(D)外用基劑。

【0017】 以下說明該等成分。

(A)成分

戊酸倍他米松是17位的羥基經戊醯化且21位的羥基經乙醯化而成之酯化類固醇。該化合物是具有抗炎症作用之強效類固醇，已知有下述效能/效果：

濕疹/皮膚炎群(包含進行性指掌角皮症、婦女顏面黑變症、慢性單純苔癬，放射性皮膚炎，日光性皮膚炎)，皮膚瘙癢症，癢疹群(包括蕁麻疹樣苔癬、丘疹性蕁麻疹、頑固性蕁麻疹)，蟲螫，乾癬，掌蹠膿疱症，扁平苔癬，光澤苔癬，毛孔性紅糠疹，Gibert玫瑰糠疹，紅斑症(滲出性多形性紅斑、結節性紅斑、Darier遠心性環狀紅斑)，紅皮症(包含由惡性淋巴瘤引起的紅皮症)，慢性盤狀紅斑狼

瘡，藥疹/中毒疹，斑禿(包含惡性)，燒燙傷(包含癍痕、癍瘤)，凍瘡，天疱瘡群，Duhring疱疹性皮膚炎(包含類天疱瘡)，痔核、鼓室成形手術/內耳開窗術/中耳根治手術的手術創傷。

【0018】 本醫藥組成物中所含(A)成分之量只要為在不妨礙本發明效果下可發揮所欲藥效之量即可，可在該範圍內適當設定調整。舉例來說，將本醫藥組成物作為改善具有伴隨炎症之皮膚癢、紅或腫等症狀之皮膚疾病(例如濕疹、癢疹、皮膚炎或乾癬等)的外用製劑(醫藥製劑)而進行調製時，本醫藥組成物中(A)成分含量可例示為0.0002~10質量%之範圍。宜為0.002~2質量%，較宜為0.01~0.3質量%。

【0019】 (B)成分

在本醫藥組成物中，(B)成分係選自於由尿囊素、甘草次酸及其鹽以及異丙基甲基酚所構成群組中之至少一種。此等(B)成分係如後述般，皆為作為外用製劑之藥效成分的泛用成分。其等可單獨一種，亦可與前述(A)成分併用，復亦可任意地組合二種以上而與前述(A)成分併用。適宜之組合為將(B)成分之全三種(尿囊素、甘草次酸或其鹽、異丙基甲基酚)組合而與前述(A)成分併用之態樣。

【0020】 本發明設為對象之尿囊素方面，除了乙醛酸之二脲化物(別名：5-脲基海因、乙醛二脲)之外，尚包含屬其衍生物之尿囊素乙醯基-DL-甲硫胺酸、二羥基尿囊素鋁、或尿囊素聚半乳糖醛酸。宜為乙醛酸二脲化物。尿囊素的作用已知有角質細胞增殖促進作用、抗刺激劑作用、消炎鎮靜作用及抗過敏作用等。而且，尿囊素係基於角質細胞增殖促進作用而發揮創傷治癒作用及組織修復賦活作用。因此，有報告指出對於具有粗糙、龜裂、裂紋、乾燥、皮膚炎、紫外線引起之炎症等的皮膚，其會以促進角質細胞的增殖並使上皮細胞正常化的方式發揮作用；而且對於健康的皮膚則會賦予皮膚柔軟性及滑順性並維持健康性。

【0021】 本醫藥組成物中所含尿囊素之量只要是在不妨礙本發明效果下可發揮所欲藥效之量即可，可在該範圍內適當設定調整。舉例來說，將本醫藥組成物作為改善具有伴隨炎症之皮膚癢、紅或腫等症狀之皮膚疾病(例如濕疹、癢疹、皮膚炎或乾癬等)的外用製劑(醫藥製劑)而進行調製時，本醫藥組成物中尿囊素含量可例示如0.01~20質量%之範圍。宜為0.1~10質量%，較宜為0.15~5質量%。

【0022】 甘草次酸已知具有抗炎症作用、止癢作用、肥大細胞去顆粒抑制作用及磷脂酶A2阻礙作用，並且使用於濕疹、皮膚搔癢症、神經性皮膚炎之治療。甘草次酸宜舉 β -甘草次酸。甘草次酸的鹽為藥學上可接受之鹽，舉例而言，可例示鉀或鈉等的鹼金屬鹽、銨鹽。

【0023】 本醫藥組成物中所含甘草次酸或其鹽之量只要是在不妨礙本發明效果下可發揮所欲藥效之量即可，可在該範圍內適當設定調整。舉例來說，將本醫藥組成物作為改善具有伴隨炎症之皮膚癢、紅或腫等症狀之皮膚疾病(例如濕疹、癢疹、皮膚炎或乾癬等)的外用製劑(醫藥製劑)而進行調製時，本醫藥組成物中甘草次酸或其鹽的含量可例示如0.01~20質量%之範圍。宜為0.02~10質量%，較宜為0.05~5質量%。

【0024】 異丙基甲基酚(以下簡稱「IPMP」)為瑞香草酚之異構物，係化學名為3-甲基-4-異丙基酚之具有針狀結晶形態的化合物。具有廣泛範圍之抗菌/抗真菌譜(O-157、MRSA、鋸桿菌、白癬菌等)，對各種細菌、酵母、黴菌類發揮殺菌效果，並同時具有低臭、低味性、低刺激性及非致敏性此等特性，故以醫藥品及醫藥部外品為首，甚而在化妝品或日用品中亦作為殺菌劑、抗菌劑或防腐劑廣泛使用。

【0025】 本醫藥組成物中所含IPMP之量只要是在不妨礙本發明效果下可發揮所欲藥效之量即可，可在該範圍內適當設定調整。舉例來說，將本醫藥組

成物作為改善具有伴隨炎症之皮膚癢、紅或腫等症狀之皮膚疾病(例如濕疹、癢疹、皮膚炎或乾癬等)的外用製劑(醫藥製劑)而進行調製時，本醫藥組成物中IPMP含量可例示為0.01~20質量%之範圍。宜為0.02~10質量%，較宜為0.05~5質量%。

【0026】 此等(B)成分如後述之實施例所示，具有色調經時性變化且保存安定性低之特性。該特性(色調變化、著色性)可藉由與前述(A)成分混合而使(A)成分與(B)成分呈共存狀態來改善。本醫藥組成物中(A)成分與(B)成分之摻合比(質量比)在以可獲得本發明效果(耐色調變化性、耐著色性)為限度下，別無限制。

舉例而言，可例示如：

(B)成分為尿囊素時，相對於100質量份(A)成分的(B)成分比例為10~10000質量份，且宜為30~5000質量份，較宜為50~3000質量份；

(B)成分為甘草次酸或其鹽時，相對於100質量份(A)成分的(B)成分比例為10~10000質量份，且宜為30~5000質量份，較宜為50~3000質量份；

(B)成分為IPMP時，相對於100質量份(A)成分的(B)成分比例為(B)成分1~10000質量份，且宜為10~5000質量份，較宜為20~2000質量份；等等。

【0027】 (C)成分

利多卡因(2-二甲基胺基-N-(2,6-二甲基苯基)乙醯胺)係作為安全性高之局部麻醉劑而被廣泛使用的化合物。利多卡因之鹽為藥學上可接受之鹽，可舉如鹽酸鹽、碳酸鹽及硫酸鹽等。利多卡因之鹽較佳可舉出鹽酸利度卡因。

【0028】 本醫藥組成物中所含(C)成分之量只要為不妨礙本發明效果而可發揮所欲藥效之量即可，可在該範圍內適當設定調整。舉例來說，將本醫藥組成物作為改善有伴隨炎症之皮膚癢、紅或腫等症狀之皮膚疾病(例如濕疹、癢疹、皮膚炎或乾癬等)的外用製劑(醫藥製劑)而進行調製時，本醫藥組成物中(C)

成分含量可例示為0.005~30質量%之範圍。宜為0.05~10質量%，較宜為0.1~5質量%。

【0029】 (C)成分如後述實施例所示，具有色調經時性變化且保存安定性低之特性。該特性(色調變化、著色性)可藉由與前述(A)成分及(B)成分混合而使(C)成分呈與(A)成分和(B)成分共存之狀態來改善。所使用之(B)成分並無限制，可使用前述3種類之任一者。(B)成分可使用單獨一種、二種以上或組合全三種。並以尿囊素為佳，在組合二種以上時亦宜有至少一種包含尿囊素。

【0030】 本醫藥組成物中，(A)成分、(B)成分與(C)成分之摻合比(質量比)在以可獲得本發明效果(耐色調變化性、耐著色性)為限度下，別無限制。例如，相對於100質量份(A)成分的(C)成分比例可舉10~10000質量份，且宜30~8000質量份，較宜為50~5000質量份。組合(C)成分時(A)成分與(B)成分之摻合比(質量比)，可採用前述比例。

【0031】 (D)成分

本醫藥組成物可將前述(A)及(B)成分或(A)~(C)成分與(D)外用基劑一起混合，調製成外用劑。較宜為皮膚外用劑。外用劑之劑型並無限制，可為液狀及固狀的任何形狀。再者，本發明設為對象之固狀意指並非液狀，亦包含半固體狀態之物。外用劑並無限制，惟可舉例如液劑(包含洗劑狀、乳液狀、氣溶膠狀)、棒劑、乳霜劑、軟膏劑、硬膏劑、凝膠劑、泥罨劑、粉末劑等。較佳為乳霜劑、軟膏劑或凝膠狀等固狀之醫藥組成物。

【0032】 (D)成分可因應本醫藥組成物之形狀(劑型)而使用慣用之外用基劑。只要是在醫藥品或醫藥部外品之製造上一般使用之物即無限制。舉例而言，用於調製固狀醫藥組成物的外用基劑可例示如：白色凡士林、鯨蠟醇、蜜蠟、羊毛脂、石蠟、液態石蠟等油類；天然橡膠、異戊二烯橡膠、聚異丁烯、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙

烯-乙烯/丁烯-苯乙烯嵌段共聚物、(甲基)丙烯酸烷基酯(共)聚合物、聚(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酸酯、聚異丁烯、聚丁烯、液態聚異戊二烯等橡膠類；羧乙烯聚合物、丙烯酸澱粉、聚丙烯酸鈉、羧甲纖維素鈉等水溶性高分子；甘油；聚乙二醇；無水矽酸等。此外，作為外用基劑的成分，亦可使用賦形劑(例如白糖等糖類；糊精等澱粉衍生物；羧甲纖維素鈉等纖維素衍生物；黃原膠等水溶性高分子等)。其等可使用1種或任意組合2種以上來使用。

本醫藥組成物中(D)成分之含量可例示0~99.999質量%之範圍。宜為5~99.98質量%，較宜為10~99.9質量%。

【0033】 (E)任意之藥理活性成分

本醫藥組成物中，在不妨礙本發明效果之限度下，除了前述(A)及(B)成分或(A)~(C)成分之外，亦可進一步包含其他藥理活性成分。雖不受限，惟可例示：非類固醇類抗炎症劑、局部麻醉劑、止癢劑、血液循環促進劑、殺菌劑、皮膚保護劑、抗生素、保濕劑及/或清涼劑。其等只要是可摻合於外用劑(尤其是皮膚外用劑)中之成分即可，在將本醫藥組成物作為改善具有伴隨炎症之皮膚癢、紅或腫等症狀之皮膚疾病(例如濕疹、癢疹、皮膚炎或乾癬等)的外用製劑(醫藥製劑)而進行調製時，以可摻合於該外用製劑的成分為佳。

【0034】 (F)任意載體、添加劑

本醫藥組成物除了前述成分以外，在不妨礙本發明效果之限度下可適當地任意摻合習知之載體或添加劑。此等載劑及添加劑，舉例而言，可不限制地例示：賦形劑、增黏劑、界面活性劑、抗氧化劑、緩衝劑、乳化劑、pH調整劑、分散劑、溶解助劑、流動化劑、著色劑及/或香料等。

【0035】 本醫藥組成物可視需要將前述成分中至少(A)成分與(B)成分混合(D)成分，並依照慣用製造方法製造成外用劑，且宜為乳霜劑或軟膏劑等固態外用劑之形態。本醫藥組成物為進一步含有(C)成分之組成物時，可視需要將

(A)~(C)成分混合(D)成分，並依照慣用製造方法製造成外用劑，且宜為乳霜劑或軟膏劑等固態外用劑之形態。

【0036】 如此調製成外用製劑形態的本醫藥組成物，可適於用作改善具有伴隨炎症之皮膚癢、紅或腫等症狀之皮膚疾病(例如濕疹、癢疹、皮膚炎或乾癬等)的外用製劑(醫藥製劑)。適用部位並無限制，可對手、足、指、臉、頭、及身體等皮膚整體廣泛使用。又，亦可適用於肛門部或陰部周邊等皮膚角質較薄的部位。對此等皮膚的適用量或用法亦無特別限制，可因應患部之症狀及有效成分之含量以一天1次~數次適量塗佈於皮膚等外皮等方式來使用。

【0037】 (II)醫藥組成物之安定性改善方法

本發明針對前述含有(B)成分之醫藥組成物，或前述含有(C)成分之醫藥組成物，係提供一種改善其安定性之方法。

如後述實驗例所示，觀察到前述(B)成分及(C)成分皆色調安定性低，且包含一種以上該等化合物之醫藥組成物有經時性變色(色調變化)之傾向。含有(B)成分之醫藥組成物的色調變化可藉由使前述(A)成分共存於該醫藥組成物中來改善。該醫藥組成物中亦可含有(C)成分。又，含有(C)成分之醫藥組成物的色調變化可藉由組合前述(A)成分與(B)成分並使其共存於該醫藥組成物中來改善。

【0038】 本發明設為對象之「醫藥組成物之安定性改善」，宜包含起因於醫藥組成物之(B)成分或/及(C)成分而產生之色調變化係受到抑制。包含(B)成分與(A)成分之醫藥組成物相較於不含(A)成分的含(B)成分之醫藥組成物，其經時性色調變化較少，此情形可判斷前者之醫藥組成物係藉由摻合(A)成分來抑制起因於(B)成分之色調變化而改善安定性。此外，同樣地，包含(C)成分、(A)成分與(B)成分之醫藥組成物相較於未含(A)成分與(B)成分的含有(C)成分之醫藥組成物，其經時性色調變化較少，此情形可判斷前者之醫藥組成物係藉由摻合(A)成分與(B)成分來抑制起因於(C)成分之色調變化而改善安定性。經時性色調變化

可藉由在40℃、75%之恆溫恆濕條件的暗處條件下將測定對象之醫藥組成物保存4週，並以色度計來測定保存前後的色差，比較其色差的程度來進行評估。細節可參照後述之實驗例的記載。

【0039】此處，於含有(B)成分之醫藥組成物中，(B)成分可舉如前述選自於由尿囊素、甘草次酸及其鹽以及IPMP所構成群組中之至少一種。其等可單獨一種摻合於醫藥組成物中，復亦可任意組合二種以上而摻合於醫藥組成物中。宜為摻合有全部3種的醫藥組成物。使(A)成分與之共存的方法只要是可獲得本發明效果之方法即可，並無限制。例如，可為將(B)成分與(A)成分混合的方法，復亦可為將(B)成分與(A)成分連同至少前述(D)成分一起混合而形成(B)成分與(A)成分之共存狀態的方法。又，亦可摻合(C)成分作為其他成分。將該等各成分混合並形成至少(B)成分與(A)成分之共存狀態後，亦可視需要藉由慣用的方法調製成乳霜劑、軟膏劑、凝膠劑及硬膏劑等慣用的固態製劑之形態。

醫藥組成物中之(B)成分與(A)成分之比例及摻合比等，係如前述(I)所記載，可在此援用該記載。

【0040】前述含有(C)成分之醫藥組成物中，(C)成分為前述利多卡因或其鹽。使(A)成分和前述(B)成分與之共存的方法，只要是可獲得本發明效果之方法即可，並無限制。(B)成分可使用前述任一種，復亦可任意組合二種以上來使用。作為(B)成分，以尿囊素為佳，且在任意組合二種以上時亦宜至少一種使用尿囊素。使(A)成分和(B)成分與(C)共存之方法並無限制，可為混合(A)~(C)成分之方法，復亦可為將(A)~(C)成分連同至少前述(D)成分一起混合而形成(C)成分與(A)成分和(B)成分之共存狀態的方法。將各成分混合形成(A)~(C)成分之共存狀態後，亦可藉由慣用的方法調製成乳霜劑、軟膏劑、凝膠劑及硬膏劑等慣用的固態製劑。

醫藥組成物中之(C)成分與(A)成分與(B)成分之比例及該等之摻合比等，係

如前述(I)所記載，可在此援用該記載。

【0041】 以上，本說明書中，「包含」及「含有」之用語包括「由…構成」及「實質上由…構成」之意思。

[實施例]

【0042】 以下，針對本發明之構成及效果，為了有助其理解，使用實驗例來說明本發明。惟本發明不受該等實驗例任何限制。以下的實驗只要未特別提及，即於室溫($25 \pm 5^{\circ}\text{C}$)及大氣壓條件下實施。再者，只要未特別提及，以下所記載之「%」意指「質量%」，「份」意指「質量份」。

【0043】 以下實驗例中所使用之化合物如下。

戊酸倍他米松：Sicor公司

甘草次酸：ALPS藥品工業(股)。

尿囊素：北大貿易(股)

異丙基甲基酚：大阪化成(股)。

利多卡因：Nippon Bulk Yakuhin Co., Ltd。

白色凡士林：CALMET公司

液態石蠟：SONNEBORN公司

【0044】 [醫藥組成物之經時性安定性的評估方法]

(1)醫藥組成物之色調測定方法

將作為測定對象之醫藥組成物(被驗組成物)3g薄薄地延展並涵蓋直徑10cm之培養皿整體，以未覆蓋之狀態在 40°C 、75%RH之條件下保存預定期間(4週)。

將保存前與保存後之被驗組成物放入分光色差計之測定用槽(ϕ 30mm槽)後，以下述條件測定明度(L)及色差(a,b)，並利用下式求出保存前後之色調變化作為色差。

【0045】 [測定裝置與測定條件]

測定裝置：分光色差計SE-6000(日本電色工業股份公司製)

反射測定徑：30mm ϕ

輸出波長：380~780nm

[計算式]

保存前後之被驗組成物的色差(NBS單位)

DE = SQRT[(保存前L-保存後L)²+(保存前a-保存後a)²+(保存前b-保存後b)²]

【0046】 (2)醫藥組成物之色調評估方法

由如此所得之保存前後被驗組成物的色差，依照下述基準(NBS基準)來評估被驗組成物的安定性(色調變化抑制性、耐變色性)。另，所謂NBS單位及基準，意指美國國家標準局(National Bureau of Standards)所規定之色差的單位及基準。

【0047】 [表1]

[安定性]

判斷	DE=色差 (NBS基準)	感覺基準
○○○	0~低於0.5	無色差或若有似無
○○	0.5~低於1.5	些許色差
○	1.5~低於3.0	可感知程度的色差
△	3.0~低於6.0	清楚明瞭的色差
×	6.0~低於12	色差頗大
××	12以上	色差甚鉅

【0048】 實驗例1 醫藥組成物之調製及其安定性評估(其一)

(1)實驗方法

依表2所記載之組成，調製出固狀醫藥組成物(試樣1-1~1-7)。具體而言，試樣1-3、1-5及1-7是先以研鉢混合(A)成分與(B)成分之2成分，再於其中摻合混合(D)成分而調製為固狀(乳霜狀)。試樣1-1、1-2、1-4及1-6是在(A)成分或(B)成分中摻合混合(D)成分而調製出固狀(乳霜狀)之醫藥組成物。

為了更明確地確認(A)成分對起因於(B)成分之色調變化的影響，針對上述各醫藥組成物(試樣1-1~1-7)，色調之測定係就各自摻合(D)成分前的醫藥組成物(由(A)及/或(B)構成之醫藥組成物)來實施。具體而言，以前述方法測定所調製出之各醫藥組成物(樣本1-i~1-vii)之色調後，於前述保存條件下將其保存4週。保存後，再次測定色調，求出與保存前色調的差異(色差)，依照前述基準評估醫藥組成物之安定性(耐著色性)。

【0049】 (2)實驗結果

將結果合併顯示於表2中。

[表2]

		被驗醫藥組成物(試樣)						
	組 成	1 - 1	1 - 2	1 - 3	1 - 4	1 - 5	1 - 6	1 - 7
A	戊酸倍他米松	0.12	—	0.12	—	0.12	—	0.12
B	尿囊素	—	0.2	0.2	—	—	—	—
	甘草次酸	—	—	—	0.5	0.5	—	—
	異丙基甲基酚	—	—	—	—	—	0.1	0.1
D	液態石蠟	10	10	10	10	10	10	10
	白色凡士林	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分
合計 (質量%)		100	100	100	100	100	100	100

(色調測定)		1 i	1 ii	1 iii	1 iv	1 v	1 vi	1 vii
評估	保存前後之色差(DE)	0.81	14.56	0.19	15.06	2.25	12.28	0.64
	安定性(耐著色性)評估	○○	××	○○○	××	○	××	○○

【0050】 如表2所示，確認了(B)成分皆安定性(耐著色性)低且色調會經時性變化(試樣1-ii、1-iv及1-vi)。相對於此，確認了藉由使(A)成分與(B)成分組合來進行摻合，可改善(B)成分安定性(耐著色性)的低落，而獲得具有良好安定性(耐著色性)之醫藥組成物(樣本1-iii、1-v及1-vii)。

【0051】 實驗例2 醫藥組成物之調製及其安定性評估(其二)

(1)實驗方法

依照表3所記載的組成調製出醫藥組成物(樣本2-1~2-5)。具體而言，試樣2-4及2-5是先以研鉢混合(A)~(C)成分中的2成分或3成分，再於其中摻合混合(D)成分而調製為固狀(乳霜狀)。試樣2-1~2-3是在(A)成分、(B)成分或(C)成分中摻合混合(D)成分而調製出固狀(乳霜狀)之醫藥組成物。

為了更明確地確認起因於(B)成分或/及(C)成分之色調變化，針對上述各醫藥組成物(試樣2-1~2-5)，色調之測定係就各自摻合(D)成分前的醫藥組成物來實施。具體而言，在測定所調製出之各醫藥組成物(試樣2-i~2-v)之色調後，於前述保存條件下將其保存4週。保存後，再次測定色調，求出與保存前色調的差異(色差)，依照前述基準評估醫藥組成物之安定性(耐著色性)。

【0052】 (2)實驗結果

將結果合併顯示於表3中。

[表3]

		被驗醫藥組成物 (試樣)				
	組 成	2 - 1	2 - 2	2 - 3	2 - 4	2 - 5
A	戊酸倍他米松	0.12	—	—	0.12	0.12
B	尿囊素	—	—	0.2	—	0.2
C	利多卡因	—	1.0	—	1.0	1.0
D	液態石蠟	10	10	10	10	10
	白色凡士林	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分
	合計 (質量%)	100	100	100	100	100

(色調測定)		2 - i	2 - ii	2 - iii	2 - iv	2 - v
評估	保存前後之色差 (DE)	0.81	13.01	14.56	15.49	5.61
	安定性(耐著色性)評估	○○	××	××	××	△

【0053】 如表3所示，確認了(C)成分之安定性(耐著色性)低，且色調會經時性變化(試樣2-ii)。又，即便使(A)成分與該(C)成分組合而進行摻合，其安定性仍未改善(試樣2-iv)。然而，藉由除(A)成分之外進一步使(B)成分摻合於(C)成

分中，則改善了(C)成分的安定性(耐著色性)(樣本2-v)。又，確認了藉由除(A)成分之外進一步使(B)成分摻合於(C)成分中，甚至同時改善了(B)成分之安定性(耐著色性)的低落(參照樣本2-iii)，而可獲得具有良好安定性(耐著色性)的醫藥組成物。

【0054】 實驗例3

於表4顯示(B)成分之色調變化經抑制之安定性良好的乳霜狀醫藥組成物的處方之一例。

[表4]

	組 成	3 - 1	3 - 2	3 - 3	3 - 4
A	戊酸倍他米松	0.12	0.12	0.12	0.12
B	尿囊素	1.0	—	—	1.0
	甘草次酸	—	1.0	—	—
	異丙基甲基酚	—	—	1.0	—
C	利多卡因	—	—	—	1.0
D	液態石蠟	10	10	10	10
	白色凡士林	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分	剩餘部分
	合計 (質量%)	100	100	100	100

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種醫藥組成物，含有：(A)戊酸倍他米松，與
(B)選自於尿囊素、甘草次酸及其藥學上可接受之鹽、以及異丙基甲基酚所
構成群組中之至少一種。

【請求項2】 一種醫藥組成物，含有：(A)戊酸倍他米松，
(B)尿囊素，與
(C)利多卡因或其藥學上可接受之鹽。

【請求項3】 如請求項1或2之醫藥組成物，其進一步含有(D)外用基劑。

【請求項4】 如請求項1或2之醫藥組成物，其進一步含有(E)非類固醇類抗
炎症劑、局部麻醉劑、止癢劑、血液循環促進劑、殺菌劑、皮膚保護劑、抗生
素、保濕劑及/或清涼劑。

【請求項5】 如請求項1或2之醫藥組成物，其為皮膚外用劑。

【請求項6】 一種用以改善醫藥組成物安定性之製造方法，該醫藥組成物
含有(B)選自於由尿囊素、甘草次酸及其藥學上可接受之鹽、以及異丙基甲基酚
所構成群組中之至少一種，

前述製造方法之特徵在於具有：

使(A)戊酸倍他米松共存於前述含有(B)成分之醫藥組成物中的步驟。

【請求項7】 如請求項6之製造方法，其中前述安定性之改善係前述醫藥
組成物之色調變化的抑制。

【請求項8】 一種用以改善醫藥組成物安定性之製造方法，該醫藥組成物
含有(C)利多卡因或其藥學上可接受之鹽，

前述製造方法之特徵在於具有：

使(A)戊酸倍他米松與(B)尿囊素共存於前述含有(C)成分之醫藥組成物中。

【請求項9】 如請求項8之製造方法，其中前述安定性之改善係前述醫藥

組成物之色調變化的抑制。