發明專利說明書

200410713

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：P217262

※ 申請日期：P2.8.13 ※IPC 分類：A61K 47/10

壹、發明名稱：（中文/英文）

醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

貳、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：（中文/英文）

1. 漢斯 魯道夫 豪斯

HANS-RUDOLF HAUS

2. 亨里特 布魯諾

HENRIETTE BRUNNER

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35 CH-4002 BASEL SWITZERLAND

國 **籍：**（中文/英文）

瑞士 SWITZERLAND

參、發明人：（共 4 人）

姓　名：（中文/英文）

1.桃樂西亞 樂德傑柏

DOROTHEA LEDERGERBER

2.金-克勞德 索恩泰格

JEAN-CLAUDE SONNTAG

3.卡特林 克利威特

KATRIN KRIWET

4.納比利 賽卡特

NABILA SEKKAT

住居所地址：（中文/英文）

1.德國恩茲林根市雷翰街 125 號

RIEHENSTRASSE 125, 79597 INZLINGEN, GERMANY

2.法國金格斯安市達利亞路 9 號

RUE DE DAHLIA 9, 68260 KINGERSHEIM, FRANCE

3.德國葛蘭賽契-威蘭市艾爾曼德路 9 號

ALLMENDWEG 9, 79639 GRENZACH-WYHLEN, GERMANY

4.瑞士巴塞爾市大衛斯包登街 34 號

DAVIDSBODENSTRASSE 34, 40569 BASEL, SWITZERLAND

國　籍：（中文/英文）

1.3.德國　GERMANY

2.法國　FRANCE

4.摩洛哥　MOROCCO

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☑ **本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：**

1. 英國；2002 年 08 月 14 日；0218996.7
2.
3.
4.
5.

☑ **主張國際優先權(專利法第二十四條)：**

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 英國；2002 年 08 月 14 日；0218996.7
2.
3.
4.
5.

☐ **主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：**

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.
2.

☐ **主張專利法第二十六條微生物：**

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含吸濕黴素供治療皮膚病症用之局部用醫藥組合物，該醫藥組合物係呈實質上不含乙醇及水之單相液體或半固體組合物形式。

【先前技術】

吸濕黴素類例如吸濕黴素本身或其衍生物屬於FK 506類別之化合物範例。FK 506(塔可立慕斯(tacrolimus))是一類已知之巨環類抗生素，該抗生素係由筑波鏈絲菌(Streptomyces tsukubaensis)9993號製造。FK 506也是強力免疫抑制劑。FK 506之結構式示於默克索引第12版(1996年)546頁，分錄9200。FK 506之製法述於例如EP 184162。

目前已知大量FK 506衍生物、拮抗劑、激動劑及類似物，其保有FK 506之基本結構以及至少一種生物性質(例如免疫性質)。此等化合物述於大量公開文獻例如EP 184162、EP 315978、EP 323042、EP 423714、EP 427680、EP 465426、EP 474126、WO 91/13889、WO 91/19495、EP 484936、EP 532088、EP 532089、EP 569337、EP 626385及WO 93/5059。吸濕黴素及其衍生物包括FK 506於後文稱作為「吸濕黴素類」。

已知吸濕黴素類適用於局部治療發炎性及過度增生性皮膚疾病，以及治療免疫媒介病之皮膚表徵。欲治療之皮膚病症例如隨疾病種類及等級而改變，例如皮膚可能為乾

性皮膚或油性皮膚。此外欲治療的皮膚可能有毛髮。需要有一種醫藥組合物其可實質上與皮膚情況無關而施用至皮膚。

【發明內容】

今日發現吸濕黴素可調配成實質上不含乙醇及水之單相液體或半固體局部用調配物形式之醫藥組合物。此種醫藥組合物與皮膚、指甲或黏膜之情況無關可發揮效果，耐受性良好，穩定且具有特別令人感興趣之滲透性質。

此種醫藥組合物出乎意外地保有其改良較為複雜或較為非均質調配物(例如以水為主或以烴為主之乳液劑或懸浮液劑)之有利穿透性質，同時就投藥溶液以及病人順從性方面而言特別方便。

如此發現組合物之大部分，至少40% w/w係由單純溶劑組成，結果獲得容易施用且澄清之液體溶液劑、或稠厚而半固體溶液劑。

特別本發明係關於一種單相局部用液體或半固體醫藥組合物，其實質上不含乙醇及水，其包含吸濕黴素於一種載媒劑，該載媒劑包含3-成分式溶劑混合物其含量至少達該組合物總重之40% w/w，以及該混合物之組成為：

i)一種C_{3-8}烷醇及/或C_{1-8}烷二醇；

ii)一種脂肪醇；以及

iii)另一種溶劑選自：

a)一種烷羧酸烷酯及/或烷二羧酸烷酯及/或

b)一種親水性輔助成分及/或

c）一種三酸甘油酯；

以及選擇性之其它習知賦形劑；

後文簡稱為「本發明組合物」。

本發明組合物之優點為，本發明組合物係由少數幾種成分組成，製備上簡捷，且用於人類皮膚之耐受性良好。

本發明組合物例如可呈局部用溶液劑或噴霧溶液劑、凝膠劑、發泡劑或軟膏劑劑型，較佳係呈凝膠劑、發泡劑或軟膏劑劑型。

以半固體組合物或發泡組合物為佳。

「單相」一詞於此處表示本發明組合物非為多相，例如非為二相系統如乳霜劑或乳液劑；可呈任一種單相形式，例如呈溶液劑或噴霧溶液劑、凝膠劑、軟膏劑劑型或例如呈發泡劑之液體成分，讓活性成分通常係呈溶解形式。

「液體或半液體」表示本發明組合物大致為呈液體或固化液體形式之溶液劑。

「實質上不含乙醇或水」表示未添加乙醇或水作為本發明組合物之蓄意組成部分。但雖言如此，例如可能存在有至多約1%水w/w之小量濕氣，例如呈某種使用之賦形劑之特有雜質存在，或當活性成分為例如水合物時例如當後文使用化合物A之結晶形A(參考WO 99/01458)時呈活性成分之一部分存在。

本發明組合物之特別有利方面為雖然前述3-成分式溶劑混合物之各種組成分為增溶劑，但其額外具有促進穿透性質，如此可維持調配物的簡單而有效。此外發現溶液可

被增稠而未顯著喪失其功效。

較佳吸濕黴素包括：

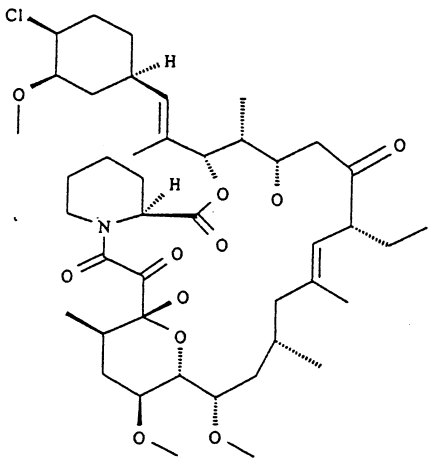
-FK 506塔可立慕斯；

-32-[4-(3,5-二甲氧基苯基)咪唑-1-基甲氧基]吸濕黴素(L-733725)(WO 97/8182之實施例1及式I化合物)；

-32-O-(1-羥基乙基吲哚-5-基)吸濕黴素(L-732531)移植65[1998]10-18、18-26，第11頁圖1)；

-(32-去氧基-32-表-N1-四唑基)吸濕黴素(ABT-281)(皮膚科學研究期刊12[1999]729-738，第730頁圖1)；

-33-表氯-33-去氧-吸濕黴素(皮馬可立慕斯)亦即{[1E-(1R,3R,4S)]}1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}-12-[2-(4-氯-3-甲氧基環己基)-1-甲基乙烯基]-17-乙基-1,14-二羥基-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧雜-4-氮雜參環[22.3.1.0(4,9)]十八碳-18-烯-2,3,10,16-四酮，具有式I



揭示於例如EP 427680實施例66a(後文稱作為化合物A)；

-{[1E-(1R,3R,4R)]1R,4S,5R,6S,9R,10E,13S,15S,16R

,17S,19S,20S}-9-乙基-6,16,20-三羥基-4-[2-(4-羥基-3-甲氧基環己基)-1-甲基乙烯基]-15,17-二甲氧基-5,11,13,19-四甲基-3-氧雜-22-氮雜參環[18.6.1.0(1,22)]十七碳-10-烯-2,8,21,27-四酮，揭示於例如EP 569337為實施例6d及71(後文稱作化合物B)；以及

-{1R,5Z,9S,12S-[1E-(1R,3R,4R)],13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}-17-乙基-1,14-二羥基-12-[2-(4-羥基-3-甲氧基環己基)-1-甲基乙烯基]-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧雜-4-氮雜參環[22.3.1.0(4,9)]十八碳-5,18-二烯-2,3,10,16-四酮，也稱作為5,6-去氫-吸濕黴素，例如揭示於EP 626385實施例8(後文稱作為化合物C)。

雖然如前文指示，3-成分式溶劑混合物含量達組合物總重之40% w/w，如此選擇性含有其它習知成分，但較佳高達總重超過40%，例如約55%至幾乎約100%，較佳約80%至約90%至約99.95%，甚至較佳約95%至約99.50%。

成分i)及ii)各自分別高達總量至多約50%，更佳至多約20%特別至多約15%。加總時較佳含量占總量至多約60%，較佳至多約40%特佳至多約30%。

成分iii)之含量占組合物總重至多約75%，更佳至多約65%，較佳占總重之約30%至約75%。

活性成分於本發明組合物之存在量例如以組合物總重為基準，含量為約0.05%至約10%重量比，例如0.1%至6%

重量比且較佳1%至5%重量比。

C_{3-8}烷醇成分i)較佳為直鏈或分支鏈飽和烷醇，例如異丙醇。C_{1-8}烷二醇成分i)較佳為丙二醇(亦即1,2-丙二醇)、丁二醇、2-乙基-1,3-己二醇及己二醇(亦即2-甲基-2,4-戊二醇)，特別為丙二醇及己二醇。

較佳組合物之吸濕黴素及成分i)之存在量至少於最初係以約0.05至10:10至60之重量比，更佳於約0.5至10:50至60又更佳於約1至3:50至60之重量比存在。但當投予皮膚時，揮發性較高的成分例如低碳烷醇可能蒸發而獲得超飽和溶液，更進一步促進其滲透。

成分ii)較佳為單一未飽和或多重未飽和脂肪醇，例如C_{12-24}如C_{16-18}單未飽和或多未飽和脂肪醇，較佳為油醇或反油醇；特佳為油醇。

較佳吸濕黴素及成分ii)於組合物之存在之重量比為約0.05至10:5至90，更佳約0.5至10:5至50重量比，又更佳約1至5:10至20重量比。

成分iii)a)較佳為C_{12-24}，較佳為C_{14-16}羧酸烷酯例如肉荳蔻酸異丙酯、肉荳蔻酸乙酯或棕櫚酸異丙酯特別為肉荳蔻酸異丙酯或棕櫚酸異丙酯或C_{2-10}烷二羧酸烷酯如己二酸二異丙酯或己二酸二乙酯特別為己二酸二異丙酯。

成分iii)b)較佳為醫藥上可接受之醚二醇例如二丙二醇或二乙二醇；二醚醇例如二乙二醇一乙醚；低分子量一羥基烷醇或多羥基烷醇之二醚或部分醚例如四氫糠醇聚二醇醚葛可福羅(Glycofurol^{R})；二乙二醇一乙醚崔司古

妥(Transcutol^{R})；檸檬酸三乙酯；N-甲基吡咯啶酮；二甲基異山梨醇酯(亦即1,4:3,6-二脫水-2,5-二-O-甲基-D-山梨醇)；或碳酸伸丙酯；特別為二甲基異山梨醇酯。

成分iii)c)較佳由中鏈三酸甘油酯組成如米葛萊歐(Miglyol)812^{R}。

本發明組合物選擇性包含其它習知賦形劑，例如為了較方便施用需要為增稠溶液劑，例如半固體溶液劑或流體凝膠劑或透明凝膠劑。此目的可經由添加習知稠度劑(黏度促進劑)來提升組合物黏度達成。

適當稠度劑包括例如：

-聚丙烯酸也稱作羧基聚亞甲基或羧基乙烯基聚合物或卡伯馬(carbomer)或卡伯普(Carbopol^{R})，

-纖維素衍生物包括乙基纖維素、丙基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素及羥基丙基甲基纖維素，

-膠體二氧化矽例如艾洛席爾(Aerosil^{R})如艾洛席爾R972^{R}或艾洛席爾200^{R}，

-聚乙烯醇，

-蜂蠟，

-氫化蓖麻油(丘提那(Cutina)HR^{R})，

-聚乙烯基吡咯啶酮，

-聚甲基丙烯酸酯樹脂如憂底司伯特(Eudispert^{R})或憂左吉(Eudragit^{R})，以及

-固體醇類例如含C_{12-24}鏈之醇類如鯨蠟醇及/或硬脂醇市面上分別可以商品名羅洛(Lorol^{R})C16及羅洛^{R}C18得自

德國漢克(Henkel)公司；

較佳為羥基丙基纖維素、膠體二氧化矽、蜂蠟、氫化蓖麻油、聚乙烯基吡咯啶酮或憂左吉。

其它習知賦形劑例如為軟膏基劑如礦物烴類如液體石蠟、礦脂及微晶蠟。軟膏基劑於適當存在時其含量例如占組合物總重之約0.1%至約40%，例如約30%至約40%。

若屬適當，組合物也包括抗氧化劑如丁基羥基甲苯、抗壞血酸基棕櫚酸酯、焦亞硫酸鈉、丁基羥基茴香醚、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸甲酯以及生育酚。此外添加苄醇、對羥基苯甲酸酯、山梨酸及苯醇等保藏劑來防止細菌的生長。於適合存在有抗氧化劑及/或保藏劑時，其存在量較佳各自為約0.01%至約2.5% w/w。

本發明組合物較佳不含界面活性劑，除非於加工過程需要，例如於發泡劑調配物需要界面活性劑，且如前文定義，實質上不含乙醇及水。

用於油性皮膚或有毛髮皮膚的治療，以不含油之調配物為佳，例如後文實施例1至17、22及23提供之調配物。不存在有油脂且施用時殘餘物低，可獲得特別於帶毛髮皮膚施用性方便。

本發明組合物之成分例如述於H. P. Fiedler，「Lexikon der Hilfsstoffe fűr Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete」編輯Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf，第4修正擴增版(1996年)，其內容以引用方式併入此處。

特佳為本發明組合物其中吸濕黴素為例如皮馬可立慕斯以及

-成分i)為異丙醇及/或己二醇；

-成分ii)為油醇；以及

-成分iii)為：

a)己二酸二異丙酯及/或肉荳蔻酸異丙酯及/或

b)二甲基異山梨醇酯及/或

c)中鏈三酸甘油酯；

以及選擇性之其它習知賦形劑；

特別為實施例17至20及23特別為後文實施例17之組合物。

本發明組合物預期用於治療發炎性及過度增生性皮膚疾病以及治療免疫媒介病之皮膚表徵。「皮膚」及「皮膚的」須瞭解廣義言之也包含例如指甲或黏膜之疾病。免疫媒介病例如包括簇狀禿髮、乾癬、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎及其它濕疹性皮膚炎、皮脂漏性皮膚炎、扁平苔蘚、天皰瘡、大泡性類天泡瘡、大泡性表皮分解症、蕁麻疹、血管水腫、血管炎、紅斑、皮膚嗜伊紅血球增多、及紅斑性狼瘡。皮膚病例如包括皮黴菌病、尋常白斑、尋常魚鱗癬、光敏性過敏症、皮膚T細胞淋巴瘤、痤瘡、自體免疫病如慢性類風濕性關節炎、硬皮病等。

本發明進一步提供如前文定義之組合物用於治療發炎性及過度增生性皮膚病以及治療免疫媒介疾病之皮膚表徵。

本發明進一步提供一種治療發炎性及過度增生性皮膚疾病或免疫媒介疾病之皮膚表徵之方法，包含投予本發明組合物至有需要之病人皮膚。

此外，提供本發明組合物用於製備發炎性及過度增生性皮膚疾病治療用藥以及免疫媒介疾病之皮膚表徵治療用藥之用途。

本發明進一步提供如前文定義之載媒劑用來促進吸濕黴素至滲透入人類皮膚、指甲或黏膜之用途。

本發明組合物可經由將各成分調配成醫藥組合物而以習知方式製備。例如本發明組合物可經由將吸濕黴素溶解於醫藥上可接受之烷醇獲得，該烷醇例如為C_{3-8}烷醇、C_{1-8}烷二醇及/或脂肪醇。其它成分如烷羧酸烷酯及/或烷二羧酸酯及/或親水性輔助成分、三酸甘油酯類以及其它習知賦形劑如習知可於適當時間添加。

【實施方式】

下列實施例舉例說明本發明。但非限制性。

此處引用之全部百分比皆為重量/重量(%w/w)，除非另行指示。「穩定」一詞需瞭解表示當於室溫至少儲存3個月或3個月以上時間未觀察得個別組合物之成分分離，且並無活性劑分解。但偶爾於儲存時可能出現若干非蓄意之結晶，如此須瞭解本發明組合物存在有小量呈結晶形式之活性成分仍然係屬於本發明之範圍內。

須瞭解活性成分之化學分析係使用反相HPLC，採用紫外光偵測λ=210奈米。定量極限為0.1%重量比。

實施例1至25中，化合物A(皮馬可立慕斯)以化合物B、化合物C、塔可立慕斯、L-733725、L-732531以及ABT-281替代。

實施例1及2(溶液劑)及3(單相凝膠劑)

製備下列組合物：

成分	實施例1	實施例2	實施例3
化合物A	1.0	8.0	1.0
i) 異丙醇	49.0	42.0	47.0
丙二醇	-	-	-
ii) 油醇	10.0	10.0	10.0
iii)a)肉荳蔻酸異丙酯	40.0	-	40.0
iii)b)二甲基異山梨醇酯	-	40.0	-
其它成分：			
羥基丙基纖維素(稠度劑)	-	-	2.0

實施例1至3之組合物為穩定。

實施例4至9(溶液劑)

製備下列化合物：

成分	實施例4	實施例5	實施例6	實施例7	實施例8	實施例9
化合物A	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
i) 異丙醇	39.0	39.0	39.0	39.0	39.0	39.0
己二醇	-	-	10.0	10.0	10.0	10.0
ii) 油醇	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
iii)a)肉荳蔻酸異丙酯	-	-	40.0	-	-	-
棕櫚酸異丙酯	-	-	-	40.0	-	-
己二酸二異丙酯	-	50.0	-	-	-	40.0
iii)b)二甲基異山梨醇酯	50.0	-	-	-	40.0	-

實施例4至9之組合物為穩定。

實施例10至15(溶液劑)

製備下列化合物：

成分	實施例10	實施例11	實施例12	實施例13	實施例14	實施例15
化合物A	2.0	2.0	0.5	0.5	5.0	2.0
i) 丙二醇	38.0	38.0	-	-	-	-
己二醇	-	-	39.5	39.5	35.0	38.0
ii) 油醇	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
iii)a)肉荳蔻酸異丙酯	-	-	50.0	-	-	-
棕櫚酸異丙酯	-	-	-	50.0	-	-
己二酸二異丙酯	-	50.0	-	-	-	50.0
iii)b)二甲基異山梨醇酯	50.0	-	-	-	50.0	-

實施例10至15之組合物為穩定。

實施例16及17(溶液劑)

製備下列組合物：

成分	實施例16	實施例17
化合物A	1.0	1.0
i) 異丙醇	-	10.0
己二醇	5.0	5.0
ii) 油醇	10.0	10.0
iii)a)己二酸二異丙酯	84.0	74.0

實施例16及17之組合物為穩定。

實施例18至21(半固體軟膏劑)

製備下列組合物：

成分	實施例18	實施例19	實施例20	實施例21*
化合物A	1.0	1.0	1.0	0.3
i) 異丙醇	10.0	10.0	10.0	-
己二醇	5.0	5.0	5.0	10.0
ii) 油醇	10.0	10.0	10.0	10.0
iii)a)己二酸二異丙酯	32.0	54.0	64.0	-
iii)b)中鏈三酸甘油酯 (米葛萊812)	-	-	-	44.0
其它成分：	32.0	-	-	29.7
液體石蠟(軟膏基劑)	10.0	-	-	6.0
膠體二氧化矽(艾洛席爾R972) (稠度劑)	-	20.0	-	-
蜂蠟(稠度劑)	-	-	10.0	-
氫化蓖麻油(丘提那HR) (稠度劑)				
*油凝膠劑				

實施例18至21之組合物為穩定。

實施例22至25(溶液劑)

製備下列組合物：

成分	實施例22	實施例23	實施例24	實施例25
化合物A	0.8	4.0	0.6	0.2
i) 異丙醇	10.0	10.0	10.0	-
己二醇	5.0	5.0	10.0	10.0

ii) 油醇	10.0	10.0	10.0	10.0
iii)a)肉荳蔻酸異丙酯	-	-	-	49.8
己二酸二異丙酯	-	71.0	-	-
iii)c)中鏈三酸甘油酯 (米葛萊歐812)	74.2	-	39.4	-
其它成分：				
液體石蠟(軟膏基劑)	-	-	30.0	30.0

實施例22至25之組合物為穩定。

本發明組合物之用途可於標準臨床試驗觀察，例如後文陳述之臨床試驗，使用濃度為0.005%至10% w/w(較佳為0.1%至3% w/w)活性劑觀察。

代表性臨床試驗進行如後：

隨機分配之雙盲式以媒劑為對照之住院病人研究，比較本發明組合物使用劑量為0.1%至3%重量比(以組合物總重為基準)活性劑於患病皮膚區例如200平方厘米(相當於約0.5至50毫克/平方厘米且較佳1至10毫克/平方厘米組合物)，與安慰劑用於患病皮膚區作為陽性對照，本臨床試驗研究係對患有發炎性及過度增生性皮膚病及/或免疫媒介病之臨床表徵之病人進行。

病人使用組合物每日兩次處理經歷6個月。評估療效以及至部分清除經歷之時間作為其功效表示。研究用藥之局部耐受性以及例行安全性參數包括血液學及臨床化學參數經記錄。

該用途也使用於幼小家豬使用已經確立之臨床誘生過

敏性接觸性皮膚炎之檢定分析觀察(皮膚科學研究期刊98[1992]851-855)。藉臨床檢查試驗若干調配物對發炎變化之抑制(發紅及浸潤強度及程度)。效果係經由比較於同一動物經過處理之試驗部位以及未經處理之對側試驗部位之發炎變化。所得結果如後:

調配物實施例編號	功效相對於未經處理位置(平均%; n=12**)
16	79
17	73
18	78
20	70
皮馬可立慕斯乳膏劑1%	68

**各調配物係於6頭動物之兩個試驗部位試驗

本發明組合物之確切投藥量係依據多項因素決定,該等因素例如為活性劑之預定處理時間以及活性劑之釋放速率。較大型哺乳動物例如人類使用於欲治療區施用0.05%至10% w/w較佳0.1%至3%濃度活性劑每日一次或每日數次(例如每日2至5次)可獲得滿意的效果。通常組合物施用至皮膚面積可小至1平方厘米至大至0.5平方米,較佳組合物用於治療發炎及過度增生皮膚病或免疫媒介病症之皮膚表徵時係施用於頭部區域。適當活性劑之皮膚負載量係於0.005毫克/平方厘米至1毫克/平方厘米之範圍。

發現本發明組合物有效,而與皮膚條件獨立無關,且於皮膚上之耐受性良好。容易使用習知施用器例如刷子、棉

墊、纖絲、局部噴霧器或滾珠施用器而施用至大面積皮膚，因此使用上極為方便。

伍、中文發明摘要：

單相局部用液體或半固體醫藥組合物，其實質上不含乙醇及水，其包含吸濕黴素(ascomycin)例如皮馬可立慕斯(pimecrolimus)於一種載媒劑，該載媒劑包含3-成分式溶劑混合物其含量至少達該組合物總重之40% w/w，以及該混合物由以下所組成：

i)一種C_{3-8}烷醇及/或C_{1-8}烷二醇；

ii)一種脂肪醇；以及

iii)另一種溶劑選自：

a)一種烷羧酸烷酯及/或烷二羧酸烷酯及/或

b)一種親水性輔助成分及/或

c)一種三酸甘油酯；

以及選擇性之其它習知賦形劑。

陸、英文發明摘要：

Single-phase topical liquid or semi-solid pharmaceutical compositions substantially free of ethanol and water and comprising an ascomycin, such as pimecrolimus, in a carrier vehicle comprising a 3-component solvent mixture amounting to at least 40 % w/w of the total weight of the composition and consisting of:

i) a C_{3-8} alkanol and/or C_{1-8} alkanediol;

ii) a fatty alcohol; and

iii) a further solvent selected from:

a) an alkane carboxylic acid alkyl ester and/or alkane dicarboxylic acid alkyl ester and/or

b) a hydrophilic co-component and/or

c) a triglyceride;

and optionally further conventional excipients.

拾、申請專利範圍：

1. 一種單相局部用液體或半固體醫藥組合物，其實質上不含乙醇及水，其包含吸濕黴素(ascomycin)於一種載媒劑，該載媒劑包含3-成分式溶劑混合物其含量至少達該組合物總重之40% w/w，以及該混合物由以下所組成：

   i)一種C_{3-8}烷醇及/或C_{1-8}烷二醇；

   ii)一種脂肪醇；以及

   iii)另一種溶劑選自：

      a)一種烷羧酸烷酯及/或烷二羧酸烷酯及/或

      b)一種親水性輔助成分及/或

      c)一種三酸甘油酯；

   以及選擇性之其它習知賦形劑。

2. 如申請專利範圍第1項之組合物，其中該吸濕黴素為皮馬可立慕斯(pimecrolimus)。

3. 如申請專利範圍第1或2項之組合物，其中

   -成分i)為異丙醇及/或己二醇；

   -成分ii)為油醇；以及

   -成分iii)為：

      a)己二酸二異丙酯及/或肉荳蔻酸異丙酯及/或

      b)二甲基異山梨醇酯及/或

      c)中鏈三酸甘油酯；

   以及選擇性之其它習知賦形劑；

4. 如申請專利範圍第1或2項之組合物，進一步包含習知

賦形劑，該賦形劑係選自羥基丙基纖維素、液體石蠟、膠體二氧化矽、蜂蠟及氫化蓖麻油。

5. 如申請專利範圍第1或2項之組合物，其中該吸濕黴素係以占組合物之1%至5%重量比之量存在。

6. 如申請專利範圍第1或2項之組合物，其係呈凝膠劑、發泡劑或軟膏劑劑型。

7. 如申請專利範圍第1或2項之組合物，其係用於治療發炎性及過度增生性皮膚病以及免疫媒介病之皮膚表徵。

8. 一種治療發炎性及過度增生性皮膚病以及免疫媒介病之皮膚表徵之方法，包含投予如申請專利範圍第1或2項之組合物至有需要之病人之皮膚。

9. 一種如申請專利範圍第1或2項之組合物之用途，其係用於製備治療發炎性及過度增生性皮膚病以及免疫媒介病之皮膚表徵用藥物。

10. 一種如申請專利範圍第1項定義之載媒劑之用途，其係用於促進吸濕黴素滲透入人體皮膚、指甲或黏膜。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：