

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6  
B6

本案已向：

英 國 ( 地區 ) 申請專利，申請日期： 1997.11.7 案號： GB9723669.9 ，  有  無主張優先權

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

(請先閱讀  
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 ( / )

本發明是關於一種有效的治療乾癬以及其他皮膚病的狀況之方法，係利用一種局部施用的免疫抑制劑；較佳地是其不會顯現出明顯的量於血液或是其他循環系統。

皮膚病的狀況會使病人不舒服以及感到尷尬，所以一種有效安全的治療方法是有需要的。有一些皮膚病的狀況是起因於一種過度活躍的免疫系統，舉例來說有乾癬，禿頭症，扁平乾癬，紅斑性狼瘡，壞疽性膿皮病，白斑病以及移植體對抗宿主疾病。其他的狀況可能是起因於細菌的或是膿胞性的皮膚感染。

起因於一種過度活躍的免疫系統之皮膚病的狀況可以用免疫抑制的巨內酯來治療，舉例來說有喜諾萊美(sirolimus) (雷帕黴素)，FK-506 (塔庫萊美) (tacrolimus) 或是 SDZ ASM 981[(吡美莫司)(pimecrolimus)，其商品名為“伊萊得(Elidel)”。而那些起因於細菌或是深層的皮膚感染，例如尋常瘡瘡以及化膿性汗腺炎，可以用巨內酯的抗生素治療，舉例來說有紅黴素(erythromycin)，亞治雄黴素(azithromycin)，克立雄黴素(clarithromycin)。以上的藥劑可以用局部的面霜以及乳液或是口服的方法來施用。

乾癬影響 2.4%的人口，並且以現在了解的疾病之致病是由於剛開始由免疫球所驅使。這些免疫球

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( > )

以及角質細胞被互相的刺激並且經由淋巴球所製造的細胞激素，T 細胞生長因子  $\alpha$ ，介白素 6 以及介白素 8 而活化。這會導致一種表皮的過度增生，其以快速的三十六小時循環迅速擴增角質細胞的部分。

FK506 是一種巨內酯的抗生素，其顯示與喜諾萊美 (sirolimus) 有部分相同性。模型中研究顯示其有一些效果於局部地治療接觸性皮膚炎，異位性溼疹以及一種輕微程度的乾癬。環孢黴素也是被認為可有效地治療廣泛範圍的皮膚疾病。然而，使用這些藥物有其限制，在於因全身性的施藥會引起它們潛藏的副作用之影響。

以其他形式來治療皮膚病的狀況可包含施用局部的類固醇，但是這些會產生不希望的影响像是不可恢復的萎縮症以及紫斑病。

在治療人類或是動物的身體，有一種考量是任何藥劑應該盡量只作用在令人不舒服的部分。眾所週知的是循環藥劑的量應該盡量保持低量來預防不希望的突變。局部施用藥劑於皮膚所產生的問題，舉例來說，藥劑容易滲透皮膚以及使其存在於循環的血液系統，這不是其所企圖治療的皮膚病狀況。

這巨環內酯抗生素雷帕黴素，舉例來說，如 EP-A-0533433 所揭示，已經被使用於局部地治療如乾癬以及皮膚炎的這類皮膚疾病。然而還未有嘗試去

(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 )

減少移轉穿越皮膚進入全身性系統之雷帕黴素的量。沒有任何的討論是關於減少循環的雷帕黴素或是其他巨內酯藥物的量並同時提供各種皮膚疾病之有療效的治療方法。

我們現在已發現添加滲透調節物到這類藥物是可行的。滲透促進物已知是一群藥物移轉的輔助物，但是其目的是增加藥物的流動以滲透皮膚。無論如何一種滲透調節物可協助讓藥物滲透皮膚，並且特別是角質層，卻沒有明顯地穿過表皮進入全身性的系統（例如血液或是淋巴系統）。

亦已知用口服的免疫抑制劑以及局部施用的類固醇可被用來治療皮膚病的狀況，像是乾癬或是溼疹。然而，它們的作用通常是非專一性的，導致了不希望的副作用。因此需要發展一種對一種免疫抑制劑之局部的輸送配方，只優先治療疾病部位並且避免明顯的全身性暴露；所以減輕了傷害性的副作用。

喜諾萊美 (sirolimus) 是一種由微生物鏈黴菌種 (*streptomyces hygroscopicus*) 所製造之巨環內酯抗生素，已知具備有效的免疫抑制活性。喜諾萊美 (sirolimus) 的作用是經由專一性的結合一群稱為 FK 結合蛋白 (FKBP) 的細胞質之免疫非林 (immunophilins)。喜諾萊美 (sirolimus) 與 FK 結合蛋白複合物作用在至少三個位置。首先，藉由阻斷 p70

(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)

s 6 激酶的磷酸化活化作用，其係一種酵素作用在 40S 核糖體的次單元 s6 蛋白質上，因此降低了轉譯的效率。第二點，藉由阻止合成蛋白質所需之專一性延長因子的活化。第三點，抑制週期素依賴激酶 cdk-cyclin E 複合物的酵素活性，其會形成一種緊密的控制於細胞分裂時 G1/S 的轉變，其係藉由抑制平常的降低 p27 週期素依賴激酶抑制物，此抑制物可能在介白素 2 受到刺激後作用。在治療乾癬時喜諾萊美(silolimus)的優點勝於其他的免疫抑制劑，因為其對於角質細胞的增生具有一種抑制作用。於生物體外實驗顯示這種抑制的效果發生在濃度範圍從 3-10 微克/毫升。一種較寬廣的範圍可施用例如 1 至 20 微克/毫升，但是較為有效的範圍是 5 - 8 微克/毫升。

依據本發明的第一方面，是提供了一種局部的配方來治療一種皮膚病的狀況，其係包含有一種巨環內酯抗生素或是免疫抑制巨內酯或是一種藥學活性類似物，其衍生物或是其前趨藥物；其特點是在於其還包含一種滲透調節物以及此滲透調節物和巨環內酯抗生素，免疫抑制巨內酯或是藥學活性類似物，其衍生物或是前趨藥物是以相對的量存在，以使得當一種治療的量施用於皮膚上，會產生一種最少的全局性影響。

所謂的”最少的全局性影響”一詞，是指施藥經

(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 )

過四至二十四小時，可於血流中被偵測到之主要活性的量最好低於 0.3 毫微克/毫升，更佳是經過同樣的時間且低於 0.1 毫微克/毫升。

較佳的巨環內酯抗生素是選擇自紅黴素 (erythromycin)，亞治雄黴素 (azithromycin) 或克立雄黴素 (clarithromycin)，這些巨環內酯抗生素可有效治療膿胞的以及細菌的皮膚感染例如尋常痤瘡。

較為合宜地免疫抑制巨內酯是選擇自喜諾萊美 (sirolimus)，FK-506 或是 SDZ ASM 981。喜諾萊美 (sirolimus) 是一種較佳的選擇，因為其也是有效的抗生素，是有效用於預防微生物的配方。喜諾萊美 (sirolimus) 的微生物性質也有助於治療頭皮以及彎曲的乾癬，皮脂漏的皮膚炎以及次要地異位性溼疹。

在較佳實施例，滲透調節物可為一種鏈烷酸或烯酸，較佳的是有六至二十碳原子像是癸酸，辛酸，油酸或是酸類或是這類中等鏈長度的酸類。這種滲透調節物有助於免疫抑制巨內酯或是巨環抗生素滲透過角質層，角質層是藥物滲透最主要的障壁。角質層是一種其間散佈有脂質及單層結構及水之充滿角質的細胞之堆積、扁平架構的集合體。添加滲透調節物到配方中會導致部分破壞障壁的成分，特別是脂質的結構，然後可產生一種特別的藥物梯度通過角質層，有助於擴散免疫抑制的巨內酯或是巨

(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)

環內酯抗生素通過角質層進入活的表皮。巨內酯或是抗生素以及滲透調節物的相對濃度係以只有發生部分滲透皮膚而選擇的；巨環內酯抗生素或是免疫抑制的巨內酯只到達需要治療之區域，但是避免明顯的吸收該藥物進入全身性的循環，因此減少任何全身性副作用的可能性。

合宜的滲透調節物係與一種溶劑系統一起使用，其係包含一種芳香族的醇類像是苯基烷醇或是一種醫藥上可接受的苯衍生物，有或沒有混合單甘油酯以及/或是一種脂肪酸酯（例如肉豆蔻酸異丙酯）。其他使用的溶劑，包含苯甲醛、苯甲酸苯甲酯以及丙酮。溶劑以及滲透調節物之結合會進一步使免疫抑制劑的巨內酯或是巨環內酯抗生素通過角質層達最佳程度。

較佳地是巨環內酯抗生素或是免疫抑制的巨內酯濃度達配方重量的百分之十。更佳的巨環內酯抗生素或是免疫抑制的巨內酯濃度是重量的 0.5% 至 5.9% 或是 6% 至 12%。更較佳的巨環內酯抗生素或是免疫抑制的巨內酯濃度是重量的 1% 至 5% 或是 6% 至 8%。一種濃度為 0.05% 至 2% 治療濕疹最佳。所謂「重量百分比」在此所用是指佔「最終配方重量的百分比」。

較佳的前述範圍的巨環內酯抗生素或是免疫抑制的巨內酯或是類似物的衍生物或是其前驅藥物用

(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 )

於一種包括一種滲透調節劑之藥劑；其中滲透調節劑的濃度是重量的 0.1% 至 60%。更佳的滲透調節劑濃度是重量的 0.1% 至 39.9% 或是 40% 至 80%。更較佳的滲透調節劑濃度是重量的 0.1% 至 19.9%，20% 至 39.9% 或是 40% 至 60%。

較佳的前述範圍的巨環內酯抗生素或是免疫抑制的巨內酯以及滲透調節劑係與一種溶劑系統一起使用一配方中；其溶劑系統的濃度是重量的 5% 至 90%。較佳的溶劑系統濃度是重量的 0.1% 至 49.9% 或是 50% 至 90%。更較佳的溶劑系統濃度是重量的 0.1% 至 19.9%，20% 至 39.9%，40% 至 69.9% 或是 70% 至 90%。

較佳地是有一種增稠劑存在於配方中。假如此配方是使用於局部，則必須要有一種適當的稠度。因此，增稠劑例如鯨蠟硬脂醇或是市面上可獲得的醫藥等級的白色軟石蠟可被用來添加。這些會減弱免疫抑制劑的滲透力，但是它們為有效施藥所必須。本發明的配方是特別地適合治療頭皮的狀況。

除了如前的液態與固態的賦型劑，本發明的配方可額外包括下列的一種：芳香劑，潤滑劑，助溶劑，懸浮劑，填充劑以及滑行劑。

此配方也可以被溶解或是懸浮在任何符合藥物的液態載體或是賦型劑例如水或是一種醫藥上可接受的油或脂質。這類液態載體或是賦型劑可包括其

## 五、發明說明 ( 8 )

他醫藥上可接受的添加物例如助溶劑，乳化劑，緩衝劑，防腐劑，懸浮劑，增稠劑，染劑，黏性調節劑，安定劑或是滲透調節劑。

本發明現在將被描述，只用說明的方式佐以參考下列附於說明書的實施例，表格以及圖示。

圖一 是一個圖解描述喜諾萊美 (sirolimus) 滲透角質層的流量 (微克/小時/平方公分) (y) 對應不同比例的癸酸和苯甲醇之效果，x 係指癸酸在苯甲醇中的百分比。

圖二 是一個圖解描述喜諾萊美 (sirolimus) 滲透角質層的流量 (微克/小時/平方公分) (y) 對應不同比例的辛酸和苯甲醇之效果，x 係指辛酸在苯甲醇中的百分比。

圖三 是一個圖解描述喜諾萊美 (sirolimus) 滲透角質層的流量 (微克/小時/平方公分) (y) 對應不同比例的油酸和苯甲醇之效果，x 係指油酸在苯甲醇中的百分比。

圖四 是一個圖解描述喜諾萊美 (sirolimus) 滲透角質層的流量 (微克/小時/平方公分) (y) 對應不同的喜諾萊美 (sirolimus) 濃度 (毫克/毫升) (x) 之效果，在保持癸酸對苯基酸的比率一定的的情況下。

圖五 是一個圖解描述臨床的數據 (y) 是取決於施用喜諾萊美 (sirolimus) 配方 ( ) 以及對照組 ( : : : ) 在實施例三中的結果。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(9)

圖六是一個圖解描述在實施例三中施用喜諾萊美 (sirolimus) 配方後臨床數據的差異，當  $y$  是每一群組的實驗體的數目。一個正的數值 ( $x$ ) 顯示出因使用活性配方的改善狀況。

圖一至圖四是利用生物體外實驗所獲得的。其結果可被用來調整喜諾萊美 (sirolimus) 的濃度以及滲透促進物和溶劑的比例以用於生物體內實驗。

### 實施例一

一種配方，其是以 8% 喜諾萊美 (sirolimus) 以及佔 92% 的以 (50%) 的癸酸以及 (50%) 的苯甲醇所製成的一種賦型劑所形成。以單一施用的實驗來測試四個正常皮膚的個體。靜脈血液的採樣是採自於施藥後四、七以及二十四小時，並且用 MSGCMS 檢測喜諾萊美 (sirolimus) 並無明顯的量。MSGCMS 可偵測出低至 0.1 毫微克/毫升的喜諾萊美 (sirolimus) 濃度。

平行進行地，七小時後皮膚切片採自於個體，切片採樣被黏於玻璃載玻片並且連續地以以水平方式切片切成四層，每層厚度為 0.7 毫米以及用乙腈萃取。結果顯示於表一。

表一 顯示於施用包含 8% 喜諾萊美 (sirolimus) 的癸酸：苯甲醇 (50：50) 七小時後，組織中喜諾萊美 (sirolimus) 的濃度。每一水平的皮膚切片是 0.7 毫米。因此，舉例來說，皮膚的切片稱為 2 者是指從

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(10)

皮膚表面 0.7-1.4 毫米深的皮膚水平層。

皮膚的切片 1=表面	喜諾萊美(sirolimus)濃度 微克/毫克			
	A	B	C	D
1	0.059	0.288	0.301	0.216
2	未做	0.108	0.144	0.126
3	0.255	0.173	0.339	0.256
4	0.239	0.214	0.370	0.241

## 實施例二

一種於賦型劑中喜諾萊美(sirolimus) (2.2%) 的配方，其包含百分之四十的肉豆蔻酸異丙酯，百分之十的苯甲醇以及百分之五十的癸酸，以單一施藥實驗來測試三個正常皮膚的個體。靜脈血液採樣採自於施藥後四、七以及二十四小時，並且沒有顯著之喜諾萊美(sirolimus)的量被MSGCMS所偵測到。

七小時之後切片採樣取自於兩個個體。這些採樣從表面被平行切分為上層以及下層各一半，大約是相當於表皮以及真皮。這皮膚用乙腈均質化，並且用高效能液相層析術來測定喜諾萊美(sirolimus)的濃度。其結果顯示於表二。

表二顯示在施用包含 2.2%的喜諾萊美(sirolimus)的癸酸：肉豆蔻酸異丙酯：苯甲醇 (50：40：10) 七小時後，組織中喜諾萊美(sirolimus)的濃度。

皮膚切片的層	喜諾萊美(sirolimus)濃度 微克/毫克

## 五、發明說明 ( 11 )

	實驗體 A	實驗體 B
上層 ( 1 )	0	1.5
下層 ( 2 )	0.333	0.5

## 實施例三

以實施例一和二所描述的配方，局部施用喜諾萊美 (sirolimus) 於二十四位有慢性 ( 超過三個月 ) 扁平乾癬的病人，以一種雙盲，左-右對照來看其影響。(二十四位病人中有 22 位最後被分析)。一種只針對扁平乾癬的治療，先前六個星期是以較低效率的實施例二配方來治療，之後增加活性的治療是以較佳效果之實施例一的配方持續六星期，除非在某一方面已有明顯的改善發生。

本研究所針對的成人其具有穩定的，明顯地界定的，慢性的扁平乾癬，以及兩個，完整配對的，兩側對稱的，可比較的扁平乾癬，大約面積五十平方公分於身體的兩側。實驗本體都是超過十八歲，可施用面霜以及沒有其他明顯的醫學上的問題。轉胺酶不超過標準上限兩次，以及實驗本體挑選時要避免那些於這六至十二週的試驗時，可能有一個假期在陽光下者。

在這試驗開始前，有一個兩星期的空白期，於此間只有無藥效的乳液施用於標的病害處。

治療是隨機的以及雙盲的。於每天兩次施用測試的配方前徹底地洗手。有活性的配方持續地施用於一扁平乾癬，然而一控制組亦持續地施用只包含賦型劑為主的藥劑於對側的扁平乾癬。可能被選擇為標的區域為手臂或是肘部

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (12)

，因為在這些地方較不可能發生交叉感染。

在以 0, 2, 4, 和 6 星期低效力的治療以及 8,10 和 12 星期的較高劑量配方治療後做評估，顯示出沒有徵候或是實驗室的證據說明其具有毒性。從治療的開始到結束在每一個照料以及追蹤區域都有臨床的數據。於治療結束後或是在退出時，採集活性的以及控制組的病害處切片。假如一種不利的情況，像是一種施用時發生的反應會影響測量的評估時，是不採取切片。

以兩星期的期間來評估病害處，主觀的分數區分為 0-8 級來說明紅斑，增厚，以及鱗屑脫落程度。並客觀測量兩面的病害處之改善情形於每一個治療時期結束後（低以及高配方）。這些包括脈動 A 超音波掃描測量病害處的厚度以及利用反射式紅斑儀來測量紅斑，於每一個乾癬病害處兩者都是平均測量超過五個區域，並且利用之前的研究以 betamethasone 的表現當作參考來確認。

每一個訪視，係測量全部的血液數值、生化值，包括尿素、電解質、肝臟酵素、膽紅素、鈣、鎂、尿酸、葡萄糖、澱粉酶、肌肉酵素、脂質以及膽固醇。於治療時每兩星期測量喜諾萊美(silrolimus)濃度。喜諾萊美(silrolimus)濃度的採樣存放在 -80 °C 並且送至中央參考實驗室以 LC/MS/MS 及 Wyeth Ayerst 研究來分析。

於切片中，測量表皮的厚度以及以免疫過氧化酶免疫組織化學法處理，利用下列的抗體在看不見的情況來計算細胞。

(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)

因此，用 Ki-67 抗體來測量表皮過度增生，以及 CD4 輔助淋巴球被用來測量導致乾癬的自體免疫活性。

計算組織中的細胞是自動化的，利用電腦輔助影像分析 (Seescan)。分析資料是利用 Student's T 檢驗分析配對的資料以及 Wilcoxon's 檢驗。

比較最後的分數，活性物對比安慰劑得到顯著的結果，T 檢驗是 0.032 或是 Wilcoxon's 檢驗是 0.0457，可參考表三以及圖五以及圖六。紅斑的測量以及超音波的測量沒有顯著的差別。二十二位病人中的三位對於局部施藥發展成接觸敏感，一位是對苯甲醇，一位是對喜諾萊美 (sirolimus) 以及一位是對兩者都會。

利用 Ki-67 的抗體檢驗顯示出增生細胞有明顯的減少，從一平均  $83/\text{mm}^3$  到控制到  $55/\text{mm}^3$ ，當使用喜諾萊美 (sirolimus) (雷帕黴素) 時產生顯著的 P 值 0.027 (T 檢驗)。利用 CD4 細胞控制的數值是  $61/\text{mm}^3$  對  $32.7/\text{mm}^3$  平均值，而且雷帕黴素產生顯著的 P 值 0.0026 (T 檢驗)。由於遺落的採樣故此 T 檢驗是未配對的。

表三 顯示局部的喜諾萊美 (sirolimus) 的臨床反應。測量臨床的數值是用 0 - 24 的等級，較高的數值是代表一個較佳的結果，超音波測的厚度是以毫米計以及紅斑的測量是以較隨意的單位。

	喜 諾 萊 美 (sirolimus)		控制組		顯著性
	平均值	標準差	平均值	標準差	

## 五、發明說明 (14)

臨床數值	11.2	5.8	9.1	4.8	P=0.032
超音波厚度	2.99	0.6	2.96	0.72	不顯著
紅斑測量	34.5	7.9	33.1	7.7	不顯著

這些結果顯示產生了上述的一種喜諾萊美(sirolimus)配方的滲透。其被認為會產生增加的吸收，並可經由頭皮來有效地治療頭皮乾癬。

(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： )

一種治療皮膚病況的局部用醫藥組成物

本發明是關於一種用以治療一種皮膚病狀況之局部配方，其包括一種巨環內酯抗生素，一種免疫抑制巨內酯，或是一種生物活性的類似物，衍生物或是其前驅藥物；其特徵在於其另外包含一種滲透調節物以及此滲透調節物以及巨環內酯或是巨內酯或是藥學活性類似物，衍生物或是其前驅藥物，其等係以相對的量存在，因此當一種治療的量施用於皮膚上，會產生一種最少之全身性影響。

此免疫抑制的巨內酯可以是喜諾萊美(sirolimus)。

英文發明摘要（發明之名稱： )

**A TOPICAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF A DERMATOLOGICAL CONDITION**

The present invention relates to a topical formulation for the treatment of a dermatological condition which comprises a macrocyclic lactone antibiotic, immunosuppressive macrolide or a biologically active analogue, derivative or pro-drug thereof; characterized in that it further comprises a permeation modulator and the permeation modulator and the macrocyclic lactone or macrolide or the biologically active analogue, derivative or pro-drug thereof are present in relative amounts such that when a therapeutic amount is applied to the skin a minimal systemic effect is produced.

The immunosuppressive macrolide may be sirolimus.

## 六、申請專利範圍

1. 一種治療皮膚病況的局部用醫藥組成物，該組成物包括：

達 10 重量%之：

一種巨環內酯抗生素，其係選自紅黴素 (erythromycin)，亞治雄黴素 (azithromycin) 或是克立雄黴素 (clarithromycin)，

免疫抑制巨內酯，其係選自喜諾萊美 (sirolimus)，FK506(塔庫萊美)或 SDZ ASM 981(吡美莫司)；

5 至 90 重量%之：

一種溶劑系統，其包含一種芳香族醇或一種醫藥上可接受的苯衍生物，其包含或不包含一種單甘油酯以及/或是一種脂肪酸酯的混合物；以及

0.1 至 60 重量%之：

一種滲透調節物，其係為一鏈烷酸或烯酸，其選自癸酸、辛酸、油酸或中長鏈的酸；

其中該巨環內酯抗生素或巨內酯係以相對的量存在，以使得當一治療的量施用於皮膚上，會產生一種最少的全身性影響。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步包括一種增稠劑。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之組成物，其中該增稠劑是選自白色軟石蠟，鯨蠟硬脂醇，黃色軟石蠟，鯨蠟醇，硬脂醇，二價羧酸肥皂以及棕櫚蠟。

4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

## 六、申請專利範圍

其中皮膚病狀況是選自乾癬，禿頭症，溼疹皮膚炎，扁平乾癬，紅斑性狼瘡，壞疽性膿皮病，白斑病，移植物對抗宿主疾病，膿胞性的皮膚感染，細菌性的皮膚感染或尋常瘡瘡。

5.根據申請專利範圍第 4 項之組成物，其中該皮膚病狀況是溼疹皮膚炎，且巨環內酯抗生素或是免疫抑制巨內酯的濃度是 0.05 到 2 重量%。

6.根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該滲透調節物包括癸酸且該溶劑系統包括苯甲醇。

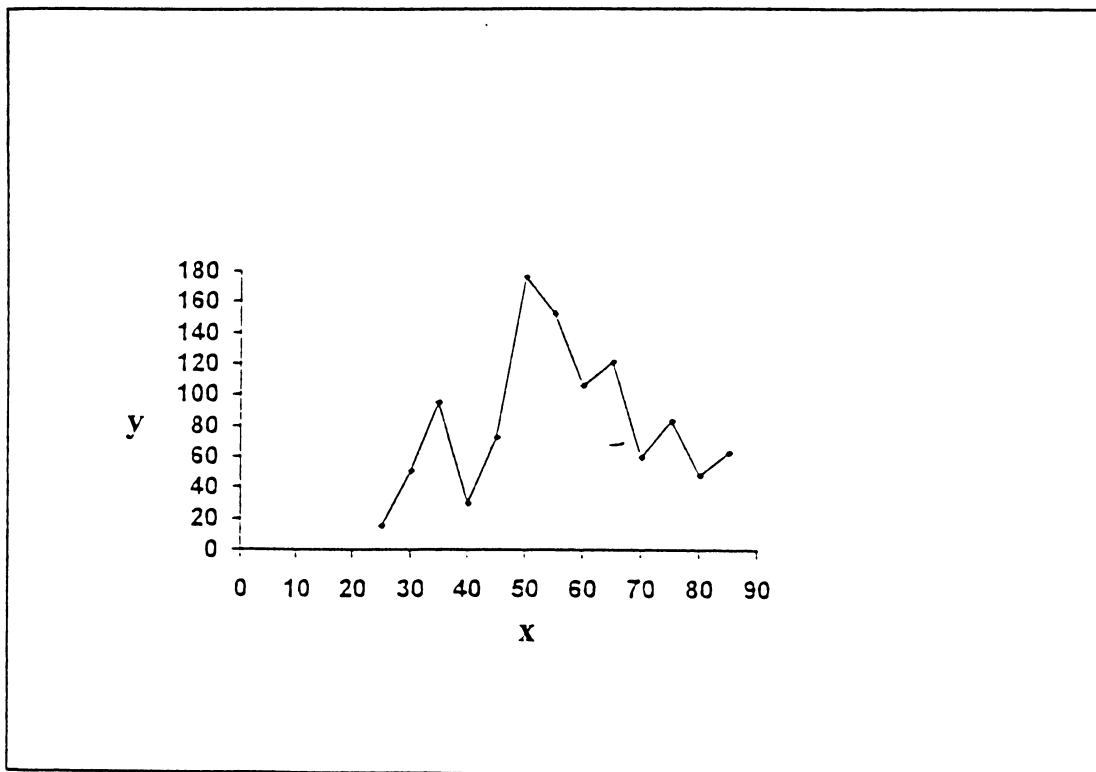
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

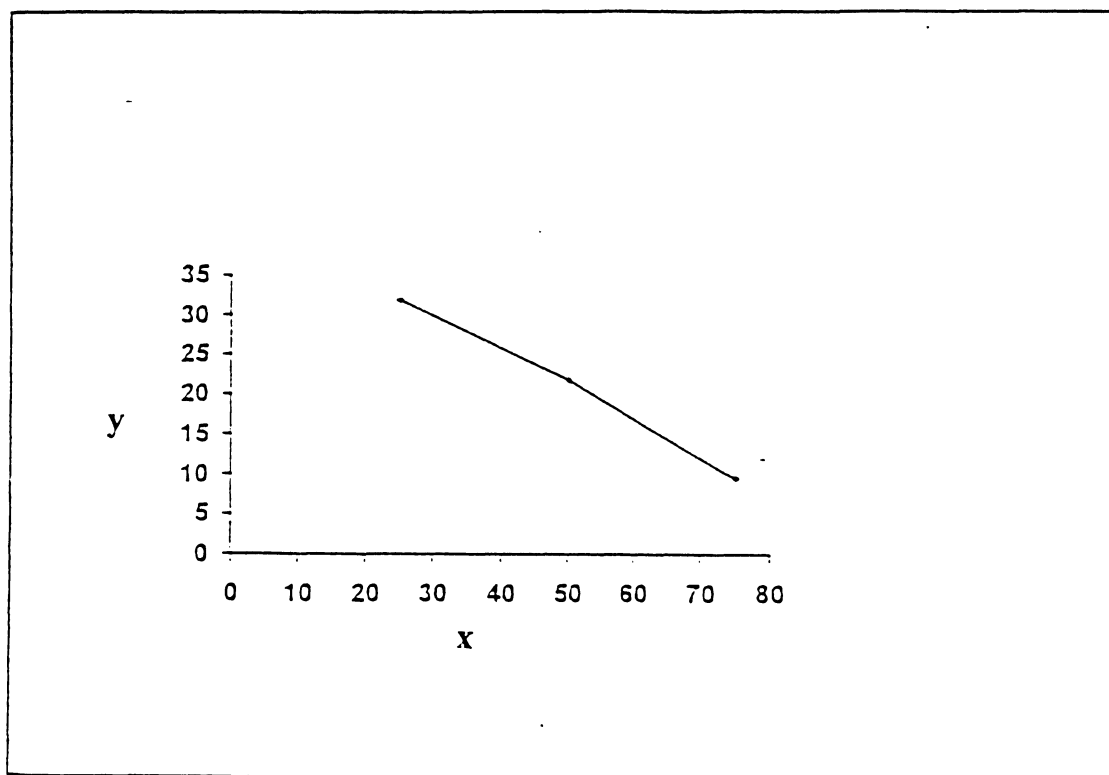
訂

線

圖一



圖二



圖三

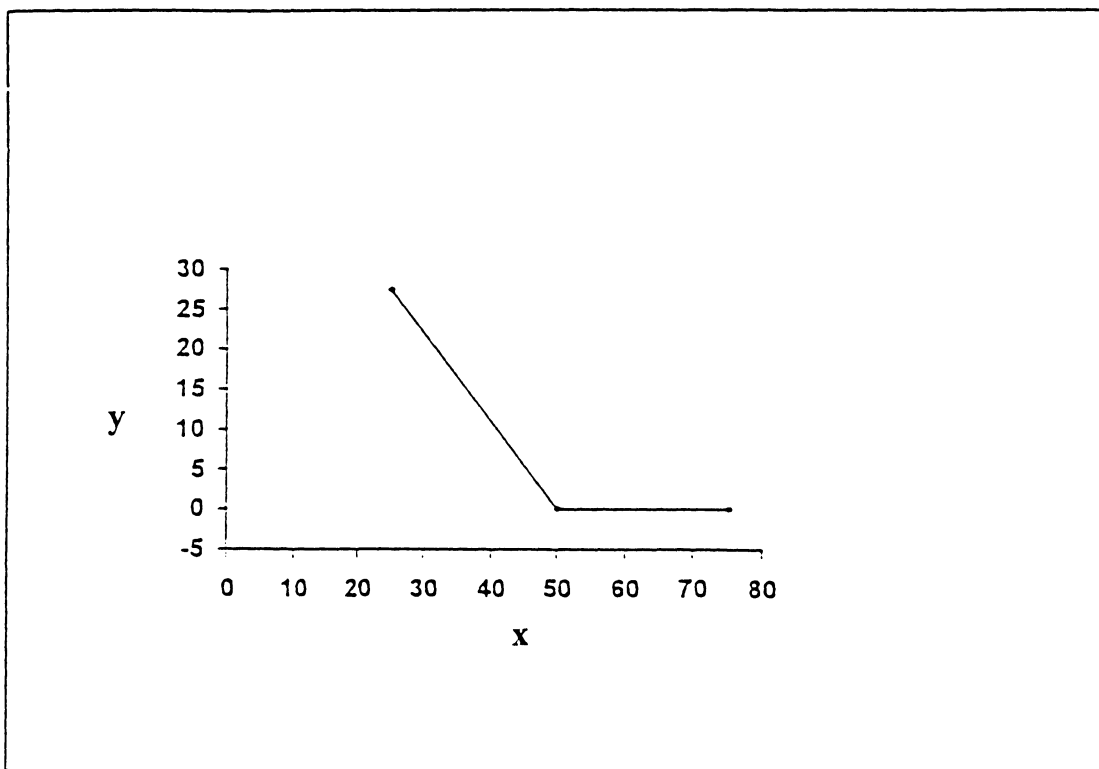
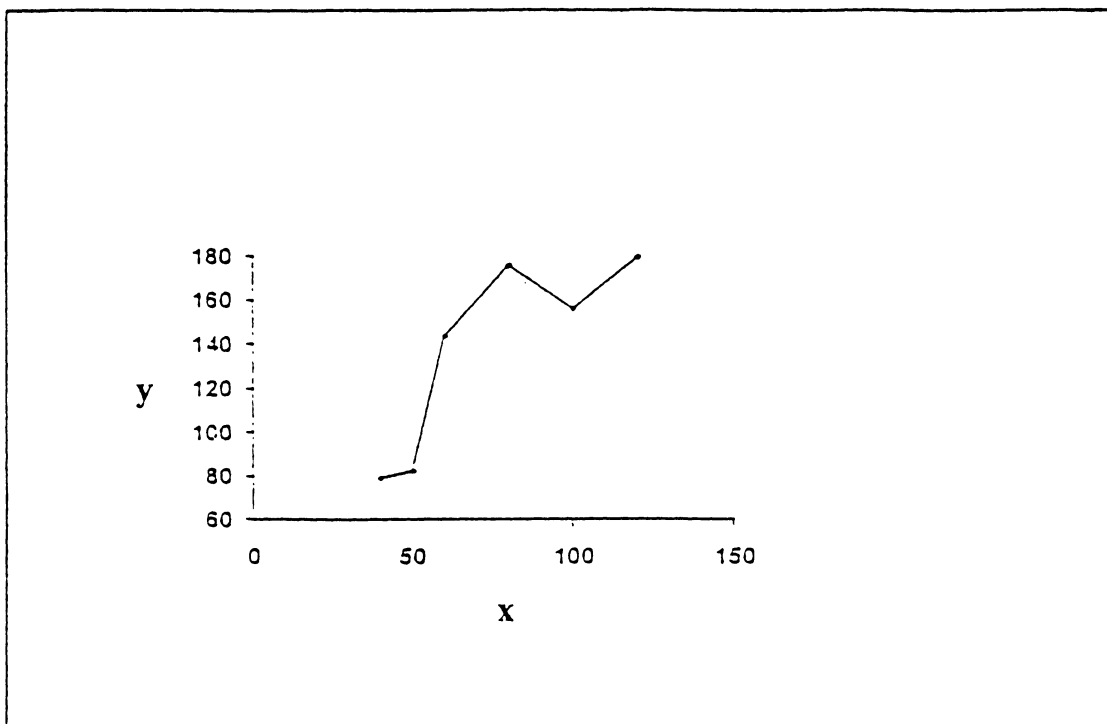
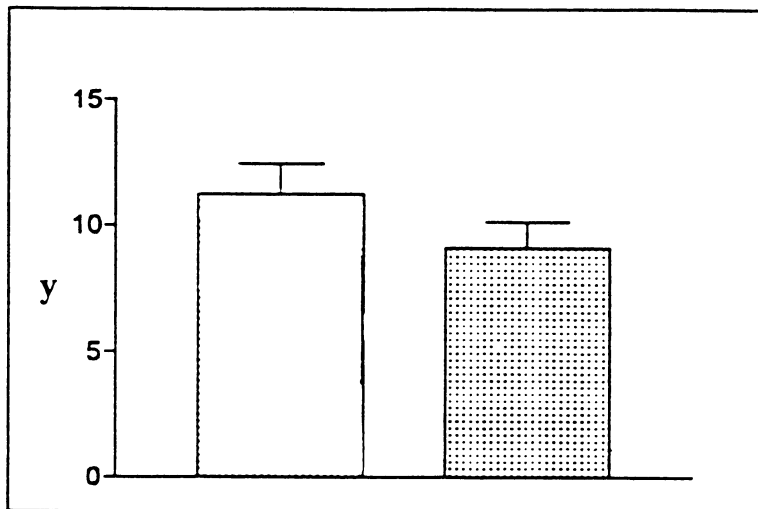
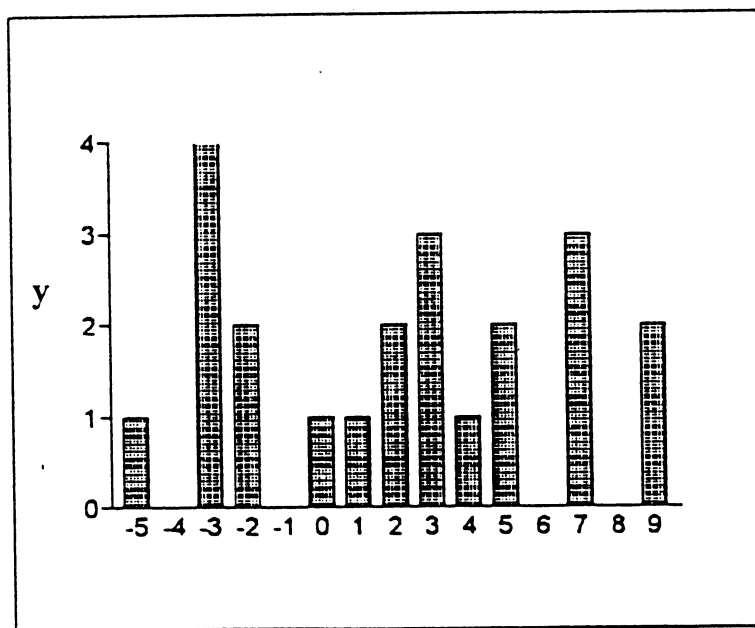


圖 四





圖五



圖六

修正  
 本 年 月 日  
 補充 92. 1. 20

公 告 本

申請日期	87. 10. 23
案 號	87117554
類 別	A61K 9/52

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

557218

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	一種治療皮膚病況的局部用醫藥組成物
	英 文	A TOPICAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF A DERMATOLOGICAL CONDITION
二、發明人 創作	姓 名	1.安東尼 D.歐梅洛得 2.阿瑟.溫費得
	國 籍	英 國
	住、居所	1.英國,亞伯丁 AB15 8SG,克米奈廣場 12 號 2.英國,亞伯丁 AB15 6AB,威斯霍姆大道 42 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	懷茲公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州 07940-0874 麥迪遜市吉瑞達農莊 5 號
	代 表 人 姓 名	威廉 H.卡爾納

裝 訂 線