

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480009248.9

[43] 公开日 2006 年 5 月 10 日

[11] 公开号 CN 1771035A

[22] 申请日 2004.4.2

[21] 申请号 200480009248.9

[30] 优先权

[32] 2003.4.4 [33] GB [31] 0307862.3

[86] 国际申请 PCT/EP2004/003510 2004.4.2

[87] 国际公布 WO2004/087143 英 2004.10.14

[85] 进入国家阶段日期 2005.10.8

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 M·格拉斯贝格尔

J·希尔德布兰特 S·希尔施

C·保罗 N·S·赖德

N·塞卡特 A·施图茨

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

权利要求书 1 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

包含大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂和抗菌剂的组合物

[57] 摘要

本发明提供了大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂如 33-表氯-33-脱氧子囊霉素和抗菌剂如柳氮磺吡啶、环丙沙星、氧氟沙星、红霉素或庆大霉素的高度相容或有协同作用的组合,该组合任选地具有一种另外的药学活性物质,尤其是类维生素 A,其尤其可用于治疗涉及细菌感染或怀疑或预期有细菌感染的疾病、用于在其中细菌定殖或怀疑或预期的细菌定殖起一定作用的病症例如皮肤病症如特异性、接触性和脂溢性皮炎、湿疹、牛皮癣、痤疮、酒糟鼻、post-peel、皮肤烧灼、瘙痒或 IBD 以及在细菌耐药的情况中进行免疫调节或免疫抑制。

1. 一种药物组合物，其含有与抗菌剂相组合或相联合的大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂以及至少一种可药用的稀释剂或载体。

2. 如权利要求 1 所述的组合物，其含有与柳氮磺吡啶、环丙沙星、氧氟沙星、红霉素或庆大霉素相组合或相联合的 33-表氯-33-脱氧子囊霉素。

3. 一种对涉及细菌感染或怀疑或预期有细菌感染的疾病进行治疗的方法，或用于在其中细菌定殖或怀疑或预期的细菌定殖起一定作用的病症中或在细菌耐药的情况中进行免疫调节或免疫抑制的方法，这些方法所治疗的个体患有或者有患该类感染或病症的风险，所说的方法包括将可高度相容或协同有效量的如权利要求 1 所述的组合物共同给药。

4. 一种制备如权利要求 1 所述的组合物的方法，其包括将大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂和抗菌剂与至少一种可药用的稀释剂或载体进行混合。

5. 一种包含独立单位剂型形式的大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂和抗菌剂以及使用说明的各部分的试剂盒。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的组合物，其还包含另外的药学活性物质，所述另外的药学活性物质是类维生素 A。

包含大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂和抗菌剂的组合物

本发明涉及特别是用于治疗皮肤病的药物组合物。其尤其涉及包含大环内酯类T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂和抗菌剂的药物组合物。

现已令人吃惊地发现，大环内酯类T-细胞免疫调节剂和免疫抑制剂在与抗菌剂联用时高度相容或者甚至可以协同起作用，从而使得在保持高但是没有不利相互作用的剂量下共同给药时可以观察到有效的有益作用，尤其是抗菌活性。

因此，本发明涉及含有与抗菌剂相联合或相组合的大环内酯类T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂的新型药物组合物，其在下文被简称为“本发明的组合物”。

应当理解，大环内酯类T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂在这里是指具有包含内酯或内酰胺部分的大环化合物结构的T-细胞免疫调节剂或T-细胞免疫抑制剂。其优选具有至少部分T-细胞免疫调节或免疫抑制活性，并且还可以同时还表现出伴随的或显著的其它药学性质，如抗炎活性。

应当理解，抗菌剂在这里是指对抗病原菌、即能在动物，尤其是人体内引起疾病的原核微生物的物质。

本发明的组合物可用于全身给药例如口服或静脉内给药，或者用于局部应用；其优选适用于局部应用。其可用于其中所掺入的特定活性物质的已知适应征。其特别适用于涉及细菌的疾病，该疾病任选地伴有炎症组分或炎症并发症，如特应性、接触性和脂溢性(seborrheic)皮炎、湿疹、牛皮癣、痤疮、酒糟鼻、post-peel、皮肤烧灼(burning)、搔氧或炎症肠疾病(IBD)，或可用于细菌耐药性的情况中。

适宜的大环内酯类T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂有例如FKBP12-结合神经钙蛋白抑制剂或促细胞分裂剂-活化的激酶调节剂或抑制剂，特别是

子囊霉素或雷帕霉素。其优选是子囊霉素，尤其是抗炎性子囊霉素衍生物。虽然该大环内酯类物质优选具有至少部分神经钙蛋白-或促细胞分裂剂-活化的激酶调节或抑制活性，但其还可能表现出伴随的或显著的其它药理学性质，如抗炎活性。相对于相同结构类型物质的其它成员而言，优选具有相对长效活性、例如其缓慢降解成无活性的产物的化合物，例如子囊霉素。

应当理解，子囊霉素或雷帕霉素是指子囊霉素或雷帕霉素本身或其衍生物。子囊霉素或雷帕霉素衍生物应被理解是指保留了母体化合物的基本结构并对母体化合物的至少一种生物学例如免疫学性质进行了调整的母体化合物的拮抗剂、激动剂或类似物。

“抗炎性子囊霉素衍生物”在这里被定义为在例如变应性接触性皮炎的动物模型中表现出显著的抗炎活性但是在抑制全身免疫反应方面仅有很低功效的子囊霉素衍生物，即，在局部给药时，其在变应性接触性皮炎的鼠科动物模型中具有最高约0.04% w/v浓度的最低有效剂量(MED)，而在口服给药时，其在同种异体肾移植大鼠模型中的功效比他克莫司(MED 14mg/kg)低至少10倍(Meingassner, J.G.等人, Br. J. Dermatol. **137** [1997] 568-579; Stuetz, A. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery **20** [2001] 233-241)。该类化合物优选是亲脂性的。

适宜的子囊霉素类物质有例如在EP 184162、EP 315978、EP 323042、EP 423714、EP 427680、EP 465426、EP 474126、WO 91/13889、WO 91/19495、EP 484936、EP 523088、EP 532089、EP 569337、EP 626385、WO 93/5059和WO 97/8182中所述的这些物质；特别是：

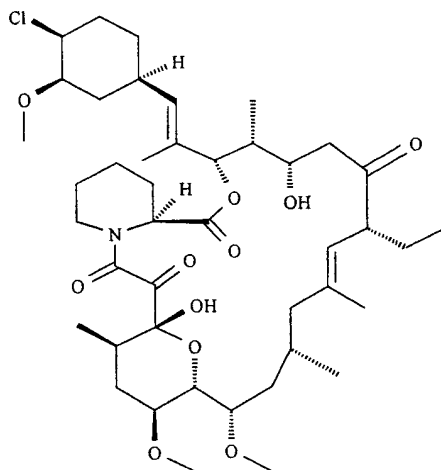
- 子囊霉素；
- 他克莫司(FK506; Prograf[®])；
- 咪唑基甲氧基子囊霉素(WO 97/8182 实施例 1 和式 I 的化合物)；
- 32-O-(1-羟基乙基吡啶-5-基)子囊霉素(L-732531) (Transplantation **65** [1998] 10-18, 18-26, 第 11 页, 图 1; 和
- (32-脱氧-32-表位-N1-四唑基)子囊霉素(ABT-281) (J.Invest.Dermatol. **12** [1999] 729-738, 第 730 页, 图 1);

优选地是:

- {1R,5Z,9S,12S-[1E-(1R,3R,4R)],13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}-17-乙基-1,14-二羟基-12-[2-(4-羟基-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙烯基]-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧杂-4-氮杂三环[22.3.1.0(4,9)]二十八碳-5,18-二烯-2,3,10,16-四酮(EP 626385 中的实施例 8), 在下文被称为“5,6-脱氢子囊霉素”;
- {1E-(1R,3R,4R)]1R,4S,5R,6S,9R,10E,13S,15S,16R,17S,19S,20S}-9-乙基-6,16,20-三羟基-4-[2-(4-羟基-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙烯基]-15,17-二甲氧基-5,11,13,19-四甲基-3-氧杂-22-氮杂三环[18.6.1.0(1,22)]二十七碳-10-烯-2,8,21,27-四酮(EP569337 中的实施例 6d 和 7l), 在下文被称为“ASD 732”;

并且尤其是

- 吡美莫司(INN 推荐) (ASM981; ElidelTM), 即式 I 的 {[1E-(1R,3R,4S)]1R, 9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}-12-[2-(4-氯-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙烯基]-17-乙基-1,14-二羟基-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧杂-4-氮杂三环[22.3.1.0(4,9)]二十八碳-18-烯-2,3,10,16-四酮,



(EP 427680 中的实施例 66a), 在下文也被称为“33-表氯-33-脱氧子囊霉素”。

适宜的抗炎性子囊霉素衍生物有例如:

(32-脱氧-32-表位-N1-四唑基)子囊霉素(ABT-281); 5,6-脱氢子囊霉素; ASD 732; 和吡美莫司。

适宜的雷帕霉素类物质有例如在 USP 3'929'992、WO 94/9010 和 USP 5'258'389 中所公开的物质,优选地是西罗莫司(雷帕霉素; Rapamune^R)和依维莫司(RAD001; Certican^R)。

一种特别优选的大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂是吡美莫司; 除非特别说明, 否则其为游离形式。

适宜的抗菌剂有例如:

- 水杨酸或水杨酸衍生物, 如: 4-氨基水杨酸(Apacil^R)或 5-氨基水杨酸(美沙拉秦; 5-氨基水杨酸; Asacol^R)或其衍生物, 例如奥沙拉秦(美沙拉秦的二聚物; 5,5'-氮杂二[水杨酸])或柳氮磺吡啶(5-[对-(2-吡啶基氨基磺酰基)苯偶氮基]水杨酸; Azulfidine^R);
- 磺胺如磺胺醋酰或磺胺嘧啶;
- 抗生素如:
 - a) 青霉素, 例如青霉素本身或氯唑西林;
 - b) 阿莫西林; 四环素, 例如四环素本身、脱氧土霉素、土霉素或米诺环素; 或头孢菌素, 例如头孢他啶或如 WO 96/35692、WO 98/43981 和 WO 99/48896 中所述的头孢菌素;
 - c) 喹诺酮如环丙沙星、氧氟沙星、诺氟沙星、左氧氟沙星或洛美沙星;
 - d) 大环内酯抗生素如红霉素;
 - e) 克林霉素;
 - f) 氯霉素或叠氮氯霉素(Leukomycin N^R); 或
 - g) 氨基糖甙如庆大霉素、卡那霉素、新霉素或妥布霉素;
 - h) 多烯如那他霉素;
 - i) 假单孢菌酸如莫匹罗星(假单孢菌酸A);
 - j) 头孢呋新;
 - k) 如 WO 98/07745 中所述的 omiganan (MBI-594; MBI-226); 或
 - l) 短截侧耳素;
- 夫西地酸(褐霉素钠)以及其衍生物;
- 甲硝唑; 或

- 多肽糖肽如蛤蟆毒、多粘菌素，例如多粘菌素 B，或短杆菌素；

优选水杨酸衍生物、青霉素、喹诺酮、大环内酯抗生素或氨基糖甙；尤其是柳氮磺吡啶、青霉素、环丙沙星、氧氟沙星、红霉素或庆大霉素；尤其是柳氮磺吡啶、环丙沙星、氧氟沙星、红霉素或庆大霉素；更优选地是环丙沙星或红霉素。其是例如对抗革兰氏阳性菌如链球菌属和葡萄球菌属或革兰氏阴性菌如假单胞菌属、埃希氏杆菌属、肠杆菌属、克雷白氏杆菌属、摩拉克氏菌属和肠球菌的活性物质。

本发明组合物的亚组包含与抗菌剂相组合或相联合的大环内酯T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂，优选上面所定义的抗炎性子囊霉素衍生物、尤其是吡美莫司，所说的抗菌剂不是下面单一的或以任何数目组合的抗菌剂：

- 抗生素；和/或
- 上面所定义的a)组和/或b)组的抗生素；和/或
- 上面所定义的c)组的喹诺酮抗生素；和/或
- 红霉素；和/或
- 氯霉素；和/或
- 柳氮磺吡啶；和/或
- 环丙沙星；和/或
- 氧氟沙星；和/或
- 甲硝唑；和/或
- 四环素抗生素；和/或
- 水杨酸和/或水杨酸衍生物；和/或
- 庆大霉素；和/或
- 杆菌肽。

损伤处的破损皮肤可增强细菌定殖(colonization)，而细菌感染可增强炎症。优选的用于治疗涉及炎症的病症的是其中一种或两种组分都具有一定程度抗炎活性的本发明的组合物。特别优选的是包含子囊霉素和抗菌剂的组合物，尤其是包含33-表氯-33-脱氧子囊霉素和柳氮磺吡啶、环丙沙星、

氧氟沙星、红霉素或庆大霉素的组合物。所说的炎性病症有例如特异性、接触性或脂溢性皮炎、湿疹、牛皮癣、痤疮、酒糟鼻、post-peel、皮肤烧灼、瘙痒、或IBD(炎性肠疾病)。

这里所用的“治疗”包括防止，即预防以及治愈性处理。

抗菌活性例如是根据 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 13 (1993) (No. 25), Document M7-A3, 第3版, 或用于厌氧菌的 Document M11-A3 在琼脂稀释试验中进行体外测定的。

协同作用是例如根据 Berenbaum, Clin. Exp. Immunol. 28 (1977) 1 中的描述来进行计算的, 按照 Chou 等人, Transpl. Proc. 26 (1994) 3043 中的描述使用相互作用项校正两种药物之间作用机制的差异。协同指数的计算如下:

$$\frac{A \text{ 的剂量}}{A_E} + \frac{B \text{ 的剂量}}{B_E} + \frac{(A \text{ 的剂量}) \times (B \text{ 的剂量})}{A_E \times B_E}$$

其中化合物 A 和 B 的剂量表示用于特定组合的剂量, A_E 和 B_E 是分别给出相同作用的 A 和 B 的单独剂量。如果该结果小于 1, 则有协同作用; 如果结果是 1, 则该作用是加和作用; 如果该结果大于 1, 则 A 和 B 是拮抗作用。通过用 A 的剂量/ A_E 对 B 的剂量/ B_E 绘制等效图可以测定具有最大协同作用的组合。用等效图中协同作用量下两种组分的重量比来表示增效比, 然后可以用该增效比、尤其是在最大协同作用点或最大协同作用点附近的比值来确定包含两种化合物的最佳增效比的制剂。

可以用例如用于对该组合物各组分进行试验的已知试验模型来测定活性。

适宜的动物试验模型有例如在: Infect. Immunol. 44 (1992) 2636-2640; Antimicrob. Agents Chemother. 44 (2000) 255-260; JAC 42 (1998) 257-260; JAC 49 (2002) 455-465; 和 Infect. Immunol. 68 (2000) 2880-2887 中所述的模型。

本发明还提供了用于以高度相容或协同的有效剂量将大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂，例如吡美莫司或 5,6-脱氢子囊霉素和抗菌剂例如环丙沙星或红霉素共同给药的产品和方法，例如：

- 一种对涉及细菌感染或怀疑或预期有细菌感染的疾病进行治疗或预防的方法，或用于在其中细菌定殖或怀疑或预期的细菌定殖起一定作用的病症中或在细菌耐药的情况中进行免疫调节或免疫抑制的方法，这些方法所治疗的个体患有或者有患该类感染或病症的风险，所说的方法包括将可高度相容或协同有效量的本发明的组合物共同给药；
- 大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂在制造用于以协同有效量与抗菌剂共同给药的药物中的应用；
- 抗菌剂在制造用于以协同有效量与大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂共同给药的药物中的应用；
- 一种包含独立单位剂型形式的大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂和抗菌剂以及使用说明的各部分的试剂盒，其中所说的单位剂型优选适于将组成化合物以协同有效量进行给药，该试剂盒还任选地具有用于增进对该组成化合物的给药依从性的手段，例如标签或附图；
- 大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂在制造用于帮助与抗菌剂共同给药的药物试剂盒中的应用；
- 抗菌剂在制造用于帮助与大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂共同给药的药物试剂盒中的应用；
- 用于同时、独立或相继应用的联合药物制剂形式的大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂和抗菌剂，其优选以协同有效量进行应用，例如用于治疗或预防细菌感染，或用于在其中细菌定殖或怀疑或预期的细菌定殖起一定作用的病症中进行免疫调节或免疫抑制；
- 一种药物组合物，其含有例如协同有效量的与抗菌剂相组合或相联合的大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂和至少一种可药用的稀释剂或载体，其例如用于治疗或预防细菌感染，或用于在其中细菌定殖或怀疑或

预期的细菌定殖起一定作用的病症中或在细菌耐药的情况中进行免疫调节或免疫抑制；和

-一种用于制备本发明的组合物的方法，其包括将大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂和抗菌剂与至少一种可药用的稀释剂或载体进行混合。

“协同有效量”指的是分别低于其各自对于相关适应征的有效量但是在共同给药时，例如以增效比(例如如上面那样进行计算的增效比)共同给药时是有药理学活性的大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂的量和抗菌剂的量。此外，“协同有效量”还指的是分别等于其各自对于相关适应征的有效剂量并且产生了高于加和作用的大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂的量和抗菌剂的量。

大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂存在的摩尔量为大约与抗菌剂的量相似或者显著低于抗菌剂的量，优选为其一半或更低。因此，大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂与抗菌剂的可相容的或协同的重量比适宜地为大约 10: 1 至约 1: 50，优选约 5: 1 至约 1: 20，最优选约 1: 1 至约 1: 15，例如约 1: 12。

本发明的组合物可以以自由组合的形式进行给药，或者可以将这些药物制备成固定组合，这样可以大大增强患者的方便性。

化合物的绝对剂量将根据许多因素而变化，这些因素是例如个体、给药途径、所需的持续时间、活性物质的释放速率和被治疗病症的性质和严重程度。例如，可以用已知的体外和体内技术来确定特定活性物质的血浆浓度能在治疗作用可接受的水平上保持多久，从而确定所需活性物质的量及其释放速率。

例如，在预防和治疗特应性皮炎或痤疮、或有细菌感染或怀疑或预期有细菌感染时，适宜地给予维持剂量约 2-3 倍的初始剂量，然后在 1 至 2 周内，给予维持剂量约 2-3 倍的日剂量，随后将该剂量以每周约 5% 的速率逐渐降低至该维持剂量。一般而言，在口服给药用于预防和治疗较大的动物如人的特应性皮炎或痤疮或细菌性疾病时，33-表氯-33-脱氧子囊霉素和抗菌剂如环丙沙星的可相容的或协同有效量为 33-表氯-33-脱氧-子囊霉素的量最

高约2 mg/kg/天, 例如约0.01 mg/kg/天至约2 mg/kg/天, 优选约0.5 mg/kg/天, 以上述增效比联合或共同给予最高约50 mg/kg/天, 例如约0.25 mg/kg/天至约50 mg/kg/天, 优选约2.5 mg/kg/天的抗菌剂如环丙沙星。因此, 用于这些化合物的口服共同给药的适宜单位剂型可包含约0.5 mg至约100 mg, 优选约3 mg至约30 mg 33-表氯-33-脱氧子囊霉素和约0.1 mg至约10 mg, 优选约1 mg至约3 mg抗菌剂。口服给药的日剂量优选以单一剂量进行, 但也可以将其分成每天两个、三个或四个剂量。对于静脉给药而言, 该有效剂量低于口服给药所需的剂量, 例如为口服剂量的约五分之一。

“共同给药”指的是将本发明组合物的组分一起或者基本同时例如在十五分钟或更短的时间内在相同的载体或者不同的载体中给药, 从而使得例如在口服给药时, 两种化合物同时出现于胃肠道中。这些化合物优选地是以固定组合的形式进行给药的。

虽然本发明主要考虑仅两种药学活性组分的组合或联合, 但是只要其不会与本发明的目的相矛盾, 则本发明并不排斥存在另外的活性物质, 例如一种另外的活性物质。

用于组合或联合的优选的该类另外的药学活性组分是类维生素A (retinoids)类物质。

适宜的一类维生素A类物质有例如:

- 阿维 A [依维甲酸; (全-E)-9-(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基)-3,7-二甲基-2,4,6,8-壬-四烯酸; Soriatane^R];
- β-胡萝卜素 (Carotaben^R; 维生素原 A);
- 阿维 A 酯[(全-E)-9-(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基)-3,7-二甲基-2,4,6,8-壬四烯酸乙酯];
- 异维 A 酸(Accutane^R; Roaccutane^R);
- 莫维 A 胺[Tasmaderm^R; (全-E)-N-乙基-9-(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基)-3,7-二甲基-2,4,6,8-壬四烯酰胺];
- 视黄醛(视醛; 视黄素; 维生素 A 醛);
- 视黄酸(维生素 A 酸; 维甲酸);

- 视黄醇(维生素 A; Retinol^R);
- 视黄醇棕榈酸酯;
- 他米八罗汀(tamibaroten);
- 阿达帕林(Lorac^R; Differin^R);
- 阿利维 A 酸; 或
- 他佐罗汀(Zorac^R; Tazorac^R; 合成的炔属类维生素 A);

优选阿维 A 酯、异维 A 酸或他佐罗汀; 尤其是异维 A 酸或他佐罗汀。

本发明的组合物包括适于通过任何常规途径进行给药的组合物, 特别是适于通过肠道进行给药例如口服给药的组合物, 例如用于饮用的溶液形式、片剂或胶囊形式的组合物, 或者适于通过胃肠外途径进行给药的组合物, 例如可注射的溶液或混悬液形式的组合物; 或者为局部给药的组合物, 例如用于治疗皮肤或粘膜的炎性或细菌性病症的组合物, 例如皮肤乳膏、软膏、滴耳剂、摩丝、香波、溶液、洗剂、凝胶、乳胶剂或类似的制剂, 例如, 约 0.1 % 至约 4 % 重量各组分浓度的制剂, 尤其是还具有渗透增强剂的制剂以及用于眼睛的制剂, 例如眼用乳膏、凝胶或滴眼剂形式的组合物、用于治疗肺和气管的炎性或细菌或怀疑或预期的细菌性病症的组合物, 例如可吸入组合物形式的组合物、和用于粘膜应用的组合物, 例如阴道片形式的组合物。

本发明的组合物适宜地是以增效比包含大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂和抗菌剂的乳剂、微乳、乳剂预浓缩物或微乳预浓缩物、或固体分散体, 尤其是油包水微乳预浓缩物或水包油微乳。

本发明的组合物可以用常规方式来进行制备, 例如通过将大环内酯类 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂和抗菌剂与至少一种可药用的稀释剂或载体进行混合来制备。

所说的活性组分可以是游离形式或者视情况而定为可药用盐的形式。

用下面的实施例来对本发明进行说明。除非特别说明, 否则这些化合物是游离形式, 即中性或碱性形式。

实施例 1: 乳膏

组分	量 (g)
33-表氯-33-脱氧子囊霉素	1.00
红霉素	2.00
中链甘油三酯	15.00
油醇	10.00
鲸蜡基硬脂基硫酸钠	1.00
鲸蜡醇	4.00
硬脂醇	4.00
甘油单硬脂酸酯	2.00
苜醇	1.00
丙二醇	5.00
枸橼酸	0.05
氢氧化钠	*
水	加至 100.0
* 将 pH 调至 5.5 所需的量	

该制备遵循乳剂的常规制备方法。将药物加入到加热的均匀油相中，所说的油相包含中链甘油三酯、油醇、鲸蜡基硬脂基硫酸钠、鲸蜡醇、硬脂醇和甘油单硬脂酸酯。同时，将包含苜醇、丙二醇、枸橼酸和氢氧化钠的水相在与油相的加热温度相同的温度下进行加热。将油相加入到水相中并对其进行匀化。将所得的乳膏冷却至室温。

实施例2: 洗剂

组分	数量 (g)
33-表氯-33-脱氧子囊霉素	1.00
红霉素	2.00
丙二醇	40.00
油醇	5.00
异丙醇	<u>52.00</u>
共计	100.00