

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年10月31日；10/698,322

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用於局部使用之調配物，其包含與抗發炎類固醇併用來治療眼部感染及伴隨發炎之抗生素。更具體言之，本發明係關於包含pH值穩定化劑量的妥布黴素及軟性類固醇氯替泊諾之醫藥眼用調配物。

【先前技術】

諸如皮質類固醇之局部類固醇通常用於眼睛抗發炎治療，尤其用於眼瞼或眼球結膜、角膜及眼球前段之發炎病症的治療。類固醇之普通治療應用包括過敏性結膜炎、瘡瘡、淺表性點狀角膜炎、虹膜炎及睫狀體炎。類固醇亦用於改善與因化學或熱灼傷或異物侵入而引起之角膜損傷相關的發炎。該等症狀可因眼睛之手術、損傷、過敏或感染而產生，並可引起嚴重不適。

雖然皮質類固醇具有其治療優勢，但其局部眼用伴隨有多種併發症，其包括後囊下內障形成、眼內壓升高、繼發性眼睛感染、角膜傷口癒合延遲、眼色素層炎、瞳孔散大、瞬間眼睛不適及下垂。皮質類固醇之局部眼睛應用亦可引起多種全身性併發症。該等併發症包括腎上腺功能不全、庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)、消化性潰瘍、骨質疏鬆、高血壓、肌肉無力或萎縮、生長抑制、糖尿病、感染激活、情緒改變及傷口癒合延遲。

用於治療眼睛發炎之局部類固醇可基於軟性藥物。如此項技術中已知，軟性藥物係為提供最大治療作用及最小副

作用而設計。根據一方法，“軟性藥物”之合成可藉由在結構上修飾已知活性藥物的已知減能代謝物來產生活性代謝物而實現，該活性代謝物經歷可預測之活體內一步轉化而變回母體減能代謝物(參見，關於軟性類固醇之美國專利第6,610,675、4,996,335及4,710,495號)。因此，“軟性藥物”為生物學活性化學組份，其特徵係在其提供其治療作用之後經可預測之活體內代謝作用而成為非毒性衍生物。適於眼部使用之皮質類固醇調配物已為吾人所知。例如，美國專利4,710,495、4,996,335、5,540,930、5,747,061、5,916,550、6,368,616及6,610,675描述了軟性類固醇及含有軟性類固醇之調配物，各文獻之內容均以引用的方式併入本文中。

用於治療眼部感染之抗生素試劑亦已為吾人所知。例如，已知諸如丁胺卡那黴素(amikacin)、建它黴素(gentamicin)及妥布黴素之青黴素(penicillins)、頭孢黴素(cephalosporins)及胺基糖苷(aminoglycosides)適用於治療眼睛感染。妥布黴素已在市面上有售，並作為有效抗生素得到廣泛認可。吾人認可該特殊抗感染性為對抗普通細菌性眼睛病原體之活性，該等病原體為：葡萄球菌(Staphylococci)，其包括金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)及表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)，包括青黴素抗性株；鏈球菌(*Streptococci*)，其包括肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)；綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)；大腸桿菌(*Escherichia coli*)；克雷白氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)；產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)；奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)；摩根氏桿菌

(*Morganella morganii*)；流行性感冒嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*)；埃及嗜血桿菌 (*H. aegyptius*)；醋酸鈣不動桿菌 (*Acinetobacter calcoaceticus*)；及一些雙球菌種 (*Neisseria species*)。妥布黴素之抗菌活性係由其與30S核糖體亞單位結合之能力及改變蛋白合成之能力來提供，因而導致微生物有機體死亡。

先前已提出類固醇氫替泊諾 (LE)可與諸如妥布黴素之抗生素結合。然而，並未提出與LE併用之妥布黴素的量以達到兩種活性試劑之所要治療作用。亦未詳細描述妥布黴素及LE之組合的經組合調配物，其具有令人滿意的儲存及使用特性。

已知含有類固醇之調配物可經歷穩定性問題。該等穩定性問題包括儲存時出現的結塊及其它不良變化。美國專利第5,916,550號描述了在長期儲存時使用C₂-C₇脂族胺基酸來控制LE水懸浮液之pH值下降。因此，需要提供穩定儲存之類固醇醫藥調配物已得到廣泛認可。用以評估醫藥調配物穩定性的因素之一為pH值。當醫藥調配物之pH值隨時間發生顯著變化時，該調配物在有效儲存及儲存後保持其醫藥活性上之能力變得可疑。已知向特定醫藥調配物中添加緩衝劑來盡力保持該調配物在儲存期間之穩定性。緩衝劑之實例包括硼酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑等。雖然該等緩衝劑適用於穩定pH值，但其未證明醫藥活性。因此，需要將提供pH值穩定化活性及所要抗感染活性之單一材料用於含有軟性類固醇氫替泊諾之醫藥眼用調配物。

【發明內容】

咸已驚訝地發現，當胺基糖苷妥布黴素存在有pH值穩定化含量時，其有助經時穩定含有氯替泊諾之調配物，以提供較好儲存特性。

本發明提供物質之新穎組合物，其含有治療用途之水溶性及水不溶性藥物之組合。本發明提供pH值穩定之水不溶性藥物之水懸浮液，其甚至於長時間儲存期之後仍能保持該狀態。

更特定言之，本發明係關於與胺基糖苷(諸如妥布黴素)組合併用之軟性類固醇(諸如氯替泊諾)之水懸浮液，其適用於眼、耳或鼻之治療用途。LE與妥布黴素之水懸浮液的pH值極為穩定，並於長時間儲存期內仍能保持pH值穩定狀態。

包含與可預測代謝之類固醇氯替泊諾組合併用之廣效性胺基糖苷抗生素妥布黴素之調配物可提供為醫藥眼用調配物，其不僅可以同時治療需要該項治療患者之發炎及感染，亦會產生具有較高穩定性之醫藥眼用調配物，該穩定性係以與不含妥布黴素的類似調配物相比具有較低pH值變化所測得。

本文進一步提供一種適於治療類固醇反應性眼部發炎病症之局部滴眼藥劑，該等病症適合用皮質類固醇加以治療，且其中存在淺表性細菌眼部細菌感染或存在細菌眼部感染之危險。該藥劑包含氯替泊諾/妥布黴素(0.5%/0.3%)眼用懸浮液。該藥劑之用途適於高危險性淺表性眼部感染或預期會在眼睛中存有潛在危險數目的細菌之病症。

本文亦提供一種治療有效組合物，其包含：諸如氯替泊諾之軟性類固醇，其量可有效地向施以該組合物之患者提供治療益處；及pH值穩定化劑量之妥布黴素，其中妥布黴素之存在量有效地使該組合物之pH值相對於不含妥布黴素之類似調配物的pH值穩定。

本文亦提供一種治療具有發炎性眼部病症之患者的方法，該等病症適於由皮質類固醇來治療且其中存在淺表性細菌眼部感染或存在細菌眼部感染之危險，該方法包含將治療量之醫藥組合物局部應用於需要其治療的患者，該組合物包含廣效性胺基糖苷抗生素妥布黴素與經可預測代謝之類固醇氯替泊諾。

本發明已得到簡要概述，現將參考以下專利說明書及非限制性實例來詳細描述本發明。除非另外列出，否則所有百分數均係以重量計且所有溫度均為攝氏度。

【實施方式】

用於眼科或耳鼻喉科應用之LE治療懸浮液係由無菌製備過程製得。本發明懸浮液所用的所有材料之純度級均超過98%。本發明之懸浮液係藉由使軟性類固醇(組份(A))、胺基糖苷(組份(B))、懸浮劑(組份(C))及表面活性劑(組份(D))完全混合而製得。視情況可包括張力劑(組份(E))及防腐劑(組份(F))。

可採用組份(A)之類固醇，較佳為軟性類固醇，最佳為LE。亦可採用諸如倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、氟輕鬆(flucinolone)、氟米龍

(fluorometholone)、潑尼龍(exednisolone)之其它類固醇。本發明之組份(A)懸浮液具有約0.1-30 μm 、較佳約1-20 μm 、最佳約2-10 μm 平均直徑之顆粒尺寸。在此尺寸範圍內之LE係購自諸如Sipsy Co.(Avrille, France)之供應商。

胺基糖苷組份(B)為醫藥級。胺基糖苷為良好表徵之抗菌劑族且包括(例如)建它黴素、新黴素(neomycin)、巴龍黴素(paromomycin)、卡那黴素(kanamycin)、妥布黴素、乙基西梭黴素(netilmicin)及丁胺卡那黴素。此級別之妥布黴素係購自諸如Biogal Pharmaceutical Works(Debrecen, Hungary)之供應商。組份(B)較佳係以有效使該組合物之pH值相對於不含組份(B)之類似組合物的pH值穩定之量存在。因此，組份(B)之量可視個別組合物而變化。測定用於特殊組合物之胺基糖苷的pH值穩定化劑量可易於由常規實驗法來達成且在熟習此項技術者之理解範圍內。

組份(C)之非離子型聚合物可為任何非離子型水溶性聚合物。諸如PVP、PVA、HPMC或葡聚糖之典型化合物可以約0.01-2%(且較佳約0.4%至1.5%，且更佳0.4%至1%)之濃度來使用。可需要增加至高於簡單水溶液黏度之黏度，以增加活性化合物之眼部吸收、降低分散該調配物之可變性、降低該調配物之懸浮液或乳液組份的物理分離性及/或改良該眼用調配物。該等黏度增效劑包括(例如)聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素或熟習此技術者已知之其它試劑。聚烯吡酮(povidone)在完成產品中較佳係用

作懸浮劑且其水溶級在醫藥品中常規係用作黏度增強劑。水溶級聚烯吡酮水溶液之黏度視平均分子量而定。懸浮劑級別及濃度之細微改變可產生所要特徵。聚烯吡酮具有各種級別，其中一些為水溶性。聚烯吡酮K-90為分子量最高的水溶性黏度級聚烯吡酮。該材料被列為聚烯吡酮(USP 90,000)。該高分子量級聚烯吡酮與較低分子量級聚烯吡酮相比溶解更為緩慢。

組份(D)為眼科或耳鼻喉科應用時可接受之表面活性劑。該表面活性劑較佳為非離子型。適用的表面活性劑包括(但不限於)：聚山梨糖醇酯80、泰洛沙泊(tyloxapol)、吐溫80(TWEEN 80)(ICI America Inc., Wilmington, Del.)、普朗尼克F-68(PLURONIC F-68)(購自BASF, Ludwigshafen, Germany)及聚羥亞煙(poloxamer)界面活性劑。該等界面活性劑係含有羥基之有機化合物的非離子型鹼性氧化物縮合物。該表面活性劑可用之濃度僅受限於伴隨防腐劑的殺菌效應之中和作用或可能產生刺激之濃度。組份(D)之濃度以該懸浮液之重量計較佳為約0.05至1%重量比，且更佳為0.1至0.6%重量比。具有約1：20：1與約1：0.01：0.5之間的(A):(C):(D)莫耳比之本發明組合物完全適合。

組份(E)之張力劑可為非離子型二醇，較佳為甘油，其含量足以達到等張性。該等非離子型張力劑可存在約2至2.8%重量比，且較佳約2.2至2.6%之含量存在。

組份(C)之非離子型聚合化合物及組份(D)之表面活性劑在水中具有良好溶解性，具有足以與類固醇交互作用之羥

基數目，且對懸浮液黏度具有溫和影響。最終黏度應不超過80厘泊(centipoise)。

本發明懸浮液亦可包括額外的治療藥物，例如用於治療青光眼之藥物、抗發炎藥物、抗癌藥物、抗真菌藥物及抗病毒藥。抗青光眼藥物之實例包括(但不限於)：第莫洛鹼(timolol-base)、倍他洛爾(betaxalol)、阿替洛爾(atenolol)、左班洛爾(levobanlol)、腎上腺素(epinephrin)、雙特戊醯(dipivalyl)、奧克洛爾(oxonolol)、乙醯唑胺鹼(acetazolamide-base)及甲醯唑胺(methazolamide)。抗發炎藥物之實例包括(但不限於)非類固醇，例如吡羅昔康(piroxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、萘普生(naproxen)、苯丁唑酮(phenylbutazone)、布洛芬(ibuprofen)及雙氯酚酸(diclofenac)。

多個國家之衛生法規一般要求眼用製劑應包括防腐劑。然而，多種已用於先前技術眼用製劑之熟知防腐劑無法用於本發明製劑，此係因為彼等防腐劑不再被認為在眼用上係安全的，或會與懸浮液中所用界面活性劑交互作用而形成降低該防腐劑殺菌活性之錯合物。

因此，吾人將本發明懸浮液所用組份(F)之防腐劑選擇為不會與表面活性劑交互作用至妨礙該等防腐劑保護該懸浮液不受微生物污染作用之程度。在較佳具體實施例中，氯苄烷銨可用作安全防腐劑，最佳為具有EDTA之氯苄烷銨。其它可能性防腐劑包括(但不限於)：苄醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞(thimerosal)、氯丁醇及氯化苄乙氧銨。該等防腐劑通常以0.001%重量比至1.0%重量

比之含量應用。較佳採用會將標準抗菌活性賦予該懸浮液並對抗組份(A)-(E)的氧化作用之防腐劑(或防腐劑之組合)。

在形成用於局部給藥之組合物時，較佳將該等混合物調配為pH值為4.5至8.0之0.01至2.0%重量比水溶液(關於經組合存在之氯替泊諾與妥布黴素的數字)。在將精確療法留與臨床醫師來判斷時，建議局部應用所得溶液，每隻眼滴一滴，一日兩次。

LE-妥布黴素與LOTEMAX氯替泊諾組合物之生物可用性對照研究證明，在用來治療人群時，40及60分鐘取樣週期滿足生物等價性(bioequivalence)。因此，妥布黴素之包括並未改變氯替泊諾之眼部生物可用性。進行微生物殺傷率研究以證明氯替泊諾與妥布黴素眼用懸浮液(0.5%/0.3%)與妥布黴素眼用溶液(USP 0.3%)之間的抗菌等價性。所用方法係基於用於測試有機體的接種體製備及攻毒濃度之USP抗菌有效性程序。經證明兩種產物之抗菌活性可對抗22種有機體。活體外研究證明妥布黴素作為單一試劑及與氯替泊諾併用時具有等效抗菌活性。

咸信使用先前描述，熟習此項技術者無需進一步推敲即可最大程度利用本發明。因此，吾人認為以下較佳之特定具體實施例僅具說明性且在任何狀況下均對於揭示內容之殘餘部分不具限制性。在以下實例中，所有溫度均以攝氏度來陳述；除非另外指出，否則所有部分及百分數均係以重量計。

實例

對具有不同濃度聚烯吡酮及不同類型聚烯吡酮之標準

LE-妥布黴素組合物進行對照研究。該實例組合物亦含有標準醫藥組份。將實例III及VI用作對照組(無妥布黴素)以觀察妥布黴素對於組合物之pH值的影響。將該等材料與純化水混合，並保持28°C之溫度以代表其室溫穩定性及保持40°C之溫度以代表其加速穩定性。下表給出結果。

LE-妥布黴素基質之穩定性(具有不同黏度)28°C

	時間 (月)	妥布黴素 (mg/ml)	LE (mg/ml)	pH
I 0.6% PVP-C30	0	3.18	4.976	6.49
	1	3.076	--	6.32
	2	3.062	4.947	6.28
	3	3.113	5.484	6.21
	6	3.003	5.155	6.17
II 1.5% PVP-C30	0	3.165	5.241	6.47
	1	3.04	--	6.3
	2	2.995	5.08	6.19
	3	3.04	5.32	6.14
	6	3.008	5.514	6.087
III 1.5% PVP-C30 對照組	0	--	5.576	5.98
	1	--	--	5.54
	2	--	5.411	5.06
	3	--	5.706	5.02
	6	-	5.134	4.8
IV 1.5% PVP-K90	0	3.206	5.296	6.71
	1	3.082	5.156	6.57
	2	3.122	5.29	6.49
	3	3.21	5.306	6.47
	6	3.146	5.358	6.39
V 0.5% PVP-K90	0	2.802	4.32	6.61
	1	2.754	4.24	6.48
	2	2.596	4.28	6.38
	3	2.811	4.336	6.34
	6	2.806	4.365	6.32
VI 1.5% PVP-K90 對照組	0	--	5.426	6.61
	1	--	5.638	5.033
	2	--	5.67	4.71
	3	--	5.67	4.72
	6	--	5.727	4.43

LE-妥布黴素基質之穩定性(具有不同黏度)40℃

	時間 (月)	妥布黴素 (mg/ml)	LE (mg/ml)	pH
I 0.6% PVP-C30	0	3.18	4.976	6.49
	1	3.15	--	6.23
	2	2.957	5.008	6.06
	3	3.036	5.067	5.95
	6			
II 1.5% PVP-C30	0	3.165	5.241	6.47
	1	3.019	--	6.21
	2	2.91	5.16	5.89
	3	2.95	5.37	5.89
	6			
III 1.5% PVP-C30 對照組	0	--	5.576	5.98
	1	--	--	4.73
	2	--	5.411	4.33
	3	--	5.473	4.11
	6	--		
IV 1.5% PVP-K90	0	3.206	5.296	6.71
	1	2.94	5.336	6.47
	2	2.84	5.209	6.13
	3	3.17	5.17	6.25
	6	3.212	5.178	6.097
V 0.5% PVP-K90	0	2.802	4.32	6.61
	1	2.588	4.284	6.38
	2	2.64	4.21	6.21
	3	2.82	4.2	6.14
	6	2.767	4.267	6.04
VI 1.5% PVP-K90 對照組	0	--	5.426	6.61
	1	--	5.614	4.62
	2	--	5.91	3.93
	3	--	5.85	3.83
	6	--	5.572	3.53

上述資料代表具有不同黏度之各種組合物的pH值穩定性測試結果。PVP-C30為具有約30,000分子量之聚烯吡酮且PVP-K90為具有約90,000分子量之聚烯吡酮。兩者均購自GAF Corporation, USA。一般認為4.5至7.0之間的pH值為該等組合物之醫藥眼科用途可接受者。該資料證明具有妥布

黴素之本發明組合物與不含妥布黴素之類似組合物相比，其顯示出 pH 值隨時間下降更平緩且 pH 值隨時間之總體改變更小。

以下實例為用於局部使用之本發明代表性醫藥組合物，其適於對抗發炎及感染。

實例 1

成份(每毫升)

氯替泊諾 0.5%(5 mg)

甘油 2.5%

聚烯吡酮，K-90 0.6%

妥布黴素 0.3%(3 mg)

氯苄烷銨 0.01%

泰洛沙泊 0.05%

依地酸二鈉(Edetate disodium)0.01%

純化水(QS至100%)

硫酸或氫氧化鈉(以調節 pH 值)

五、中文發明摘要：

本發明係關於用於局部使用之調配物，其包含與抗發炎類固醇組合併用以治療眼部感染及伴隨發炎之抗生素。更具體言之，本發明係關於醫藥眼用調配物，其包含pH值穩定化含量的妥布黴素(tobramycin)及軟性類固醇氯替泊諾(loteprednol etabonate)。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

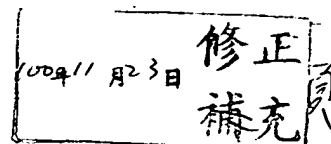
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)



發明專利說明書



中文說明書替換頁(100年11月)

(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：093132835

※ 申請日期：93.10.28

※IPC 分類：A61K 31/7036, 31/56, 9/0

一、發明名稱：(中文/英文)

局部眼用之氯替泊諾(LOTEPREDNOL ETABONATE)及妥布黴素
(TOBRAMYCIN)之組合物及其用途

COMPOSITION OF LOTEPREDNOL ETABONATE AND
TOBRAMYCIN FOR TOPICAL OPHTHALMIC USE AND USE
THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商博士倫公司

BAUSCH & LOMB INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

羅柏特 B 史帝爾斯

STILES, ROBERT B.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州羅徹斯特市博士倫廣場1號

ONE BAUSCH & LOMB PLACE ROCHESTER, N.Y. 14604-2701,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

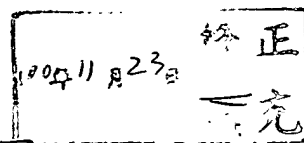
姓 名：(中文/英文)

拉梅須 克利須納莫希

KRISHNAMOORTHY, RAMESH

國 籍：(中文/英文)

印度 INDIA



十、申請專利範圍：

1. 一種用於眼科或耳鼻喉科抗發炎用途之組合物，其包含：
 - (A)具有直徑為0.1至30微米顆粒尺寸之氯替泊諾(loteprednol etabonate)，其含量0.2至2%重量比；
 - (B)妥布黴素(tobramycin)，其含量可有效地使該組合物之pH值相對於不含該妥布黴素之類似組合物的pH值穩定；
 - (C)在含水介質中之非離子型聚合物；及
 - (D)非離子型表面活性劑，其含量足以使皮質類固醇保持在懸浮液中，其中(A):(C):(D)之莫耳比介於1:20:1與1:0.01:0.5之間。
2. 如請求項1之組合物，其進一步包含：
 - (E)非離子型張力劑，其含量足以達成等張性。
3. 如請求項1之組合物，其中該氯替泊諾係存在0.5至1%重量比之含量。
4. 如請求項1之組合物，其中該氯替泊諾具有小於約15微米之顆粒尺寸。
5. 如請求項4之組合物，其中該妥布黴素係存在可有效抗感染之含量。
6. 如請求項1之組合物，其進一步包括防腐劑，該防腐劑係用於預防該組合物中之微生物形成，且含量0.01至0.025%重量比。
7. 如請求項6之組合物，其中該防腐劑為氯苄烷銨(benzalkonium chloride)。

8. 如請求項7之組合物，其進一步包含依地酸二鈉(disodium edentate)。
9. 如請求項1之組合物，其中該非離子型聚合物係選自由聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇或葡聚糖組成之群，且存在0.2至2%重量比之含量，且其中該非離子型界面活性劑係存在0.05至1%%重量比之含量。
10. 如請求項1之組合物，其中該非離子型聚合物為聚乙烯吡咯啉酮，且存在0.4至1%重量比之含量。
11. 如請求項1之組合物，其中該非離子型表面活性劑為泰洛沙泊(tyloxapol)，且存在0.1至0.6%重量比之含量。
12. 如請求項1之組合物，其進一步包含混與該軟性類固醇及妥布黴素之額外治療藥物，其中該額外治療藥物係選自由倍他洛爾(betaxalol)、阿替洛爾(atenolol)、左班洛爾(levobanlol)、腎上腺素(epinephrin)、雙特戊醯(dipivalyl)、奧克洛爾(oxonolol)、乙醯唑胺鹼(acetazilumide-base)、甲醋唑胺(methazalomide)、吡羅昔康(piroxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、萘普生(naproxen)、苯丁唑酮(phenylbutazone)、布洛芬(ibuprofen)及雙氯酚酸(diclofenac-acid)組成之群。
13. 如請求項2之組合物，其中該氯替泊諾係存在介於0.01與1%重量比之間之含量。
14. 如請求項2之組合物，其中該氯替泊諾係存在介於0.05與0.5%重量比之間之含量。
15. 如請求項2之組合物，其中該非離子型聚合物為選自由聚

乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、葡聚糖及環糊精組成之群之水溶性聚合物。

16. 如請求項2之組合物，其中該非離子型聚合物係存在0.2至2%重量比之含量。
17. 如請求項15之組合物，其中該非離子型聚合物為聚乙烯吡咯啉酮，且存在0.3至1.75%重量比之含量。
18. 如請求項2之組合物，其中該非離子型表面活性劑為泰洛沙泊，且存在0.05至1%重量比之含量。
19. 如請求項2之組合物，其中該非離子型表面活性劑為聚氧化乙烯去水山梨糖醇單油酸酯(polyoxyethylene sorbitan mono-oleate ester)。
20. 如請求項17之組合物，其中該非離子型張力劑係存在1至7%重量比之含量。
21. 如請求項20之組合物，其中該非離子型張力劑為非離子型多元醇，且存在1.5至4%重量比之含量。
22. 如請求項21之組合物，其中該非離子型張力劑為甘油或甘露糖醇。
23. 如請求項2之組合物，其進一步包括防腐劑，該防腐劑係用於預防該組合物中之微生物形成，且存在0.0001至0.025%重量比之含量。
24. 如請求項23之組合物，其中該防腐劑係選自由氯苄烷銨、依地酸二鈉及其混合物組成之群。
25. 如請求項2之組合物，其進一步包含混與該軟性類固醇及妥布黴素之額外治療藥物，其中該額外治療藥物係選自

由倍他洛爾、阿替洛爾、左班洛爾、腎上腺素、雙特戊醯、奧克洛爾、乙醯唑胺鹼、甲醯唑胺、吡羅昔康、吲哚美辛、萘普生、苯丁唑酮、布洛芬及雙氯酚酸組成之群。

26. 如請求項2之組合物，其中該非離子型聚合物係存在0.2至2%重量比之含量；該非離子型張力劑係存在1至7%重量比之含量；及該非離子型表面活性劑係存在0.05至1%重量比之含量。

27. 如請求項26之組合物，其進一步包含防腐劑，該防腐劑係用於預防該組合物中之微生物形成，且存在0.0001至0.025%重量比之含量。

28. 一種組合物之用途，其係用以製造用於治療眼科或耳鼻喉科發炎及感染之醫藥品，其中該組合物包含：

(A) 氯替泊諾，其含量為0.01至2%重量比且具有直徑為0.1至30微米之顆粒尺寸，以實質性地預防使用該組合物於該眼科或耳鼻喉科抗發炎治療時所引起的不適感；

(B) 妥布黴素，其含量可有效地使該組合物之pH值相對於不含該妥布黴素之類似組合物的pH值穩定；

(C) 在含水介質中之非離子型聚合物；及

(D) 非離子型表面活性劑，其含量足以使該軟性類固醇保持於懸浮液中。

29. 如請求項28之用途，其中該非離子型聚合物係存在0.2至2%重量比之含量；該非離子型張力劑係存在1至7%重量比之含量；及該非離子型表面活性劑係存在0.05至1%重

量比之含量，且其中(A):(C):(D)之莫耳比為1:0.01:0.05至1:20:1。