

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480038249.6

[51] Int. Cl.

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/7036 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 17 日

[11] 公开号 CN 1897917A

[22] 申请日 2004.10.27

[21] 申请号 200480038249.6

[30] 优先权

[32] 2003.10.31 [33] US [31] 10/698,322

[86] 国际申请 PCT/US2004/035562 2004.10.27

[87] 国际公布 WO2005/044231 英 2005.5.19

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.21

[71] 申请人 博士伦公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 拉梅什·克里什纳穆尔蒂

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

权利要求书 4 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

局部眼部应用的氯替泼诺和妥布霉素混悬剂

[57] 摘要

本发明涉及包含抗生素与抗炎类固醇的局部应用制剂，其用于治疗眼部感染以及伴随的炎症。更具体而言，本发明涉及包含 pH 值稳定量的妥布霉素和软类固醇氯替泼诺的药用眼部制剂。

- 1、 一种用于眼部或者耳鼻喉部抗炎应用的组合物，其包含：
 - (A) 氯替泼诺，其粒径为 0.1~30 微米，其量为约 0.2~2 重量%；
 - (B) 妥布霉素，相对于没有妥布霉素的类似组合物的 pH 值，其以稳定所述组合物 pH 值的有效量存在；
 - (C) 在水介质中的非离子聚合物；和
 - (D) 非离子表面活性剂，其量足以将皮质类固醇保持在悬浮液中，其中 (A)：(C)：(D) 的摩尔比为约 1：20：1~约 1：0.01：0.5。
- 2、 根据权利要求 1 的组合物，其还包含：
 - (E) 非离子张力剂，其以足以实现等渗性的量存在。
- 3、 根据权利要求 1 的组合物，其中氯替泼诺以约 0.5~1 重量%的量存在。
- 4、 根据权利要求 1 的组合物，其中氯替泼诺的粒径小于约 15 微米。
- 5、 根据权利要求 4 的组合物，其中妥布霉素以有效抗感染量存在。
- 6、 根据权利要求 1 的组合物，其还包含用于防止在所述组合物中形成细菌、并且以约 0.01~0.025 重量%的量存在的防腐剂。
- 7、 根据权利要求 6 的组合物，其中所述防腐剂是苯扎氯铵。
- 8、 根据权利要求 7 的组合物，其还包含乙二胺四乙酸二钠。
- 9、 根据权利要求 1 的组合物，其中所述非离子聚合物选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇或者右旋糖酐，并且所述非离子聚合物以约 0.2~2 重量%的量存在，而其中所述非离子表面活性剂以约 0.05~1 重量%的量存在。

10、 根据权利要求1的组合物，其中所述非离子聚合物是聚乙烯吡咯烷酮，并且以约0.4~1重量%的量存在。

11、 根据权利要求1的组合物，其中所述非离子表面活性剂是泰洛沙泊，并且以约0.1~0.6重量%的量存在。

12、 根据权利要求1的组合物，其还包含与所述软类固醇和妥布霉素混合的其它治疗药物，其中所述其它治疗药物选自倍他洛尔、阿替洛尔、左布诺洛尔、双特戊酰肾上腺素、oxonolol、乙酰唑胺基剂、甲醋唑胺、吡罗昔康、吲哚美辛、萘普生、苯丁唑酮、布洛芬和双氯芬酸。

13、 一种用于眼部或者耳鼻喉部抗炎和抗感染应用的组合物，其包含在水介质中的非离子聚合物，以实现等渗性的有效量存在的非离子张力剂，和以足以将所述聚合物和张力剂保持在所述水介质中的量存在的非离子表面活性剂，妥布霉素；并且还包含粒径为0.1~30微米、以约0.2~2重量%的量存在的软类固醇，其中所述组合物与不包含妥布霉素的类似氯替泼诺制剂生物等效。

14、 根据权利要求13的组合物，其中所述非离子张力剂为非离子二醇，并且以约2~2.8重量%的量存在。

15、 根据权利要求13的组合物，其中所述非离子聚合物以约0.2~2重量%的量存在；所述非离子张力剂以约2~2.8重量%的量存在；并且所述非离子表面活性剂以约0.05~1重量%的量存在。

16、 根据权利要求13的组合物，其还包含防腐剂苯扎氯铵、乙二胺四乙酸二钠及其混合物，其量为约0.01~0.025重量%。

17、 根据权利要求13的组合物，其中所述非离子聚合物是聚乙烯吡咯烷酮，并且以约0.4~1重量%的量存在；所述非离子张力剂是甘露醇或者二醇，并且以约2~2.8重量%的量存在；而所述非离子表面活性剂是泰洛沙泊，并且以约0.1~0.6重量%的量存在。

18、 根据权利要求 2 的组合物，其中氯替泼诺以约 0.01~1 重量%的量存在。

19、 根据权利要求 2 的组合物，其中氯替泼诺以约 0.05 重量%~约 0.5 重量%的量存在。

20、 根据权利要求 2 的组合物，其中所述非离子聚合物是水溶性聚合物，其选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、右旋糖酐和环糊精。

21、 根据权利要求 2 的组合物，其中所述非离子聚合物以约 0.2~2 重量%的量存在。

22、 根据权利要求 20 的组合物，其中所述非离子聚合物是聚乙烯吡咯烷酮，并且以约 0.3 重量%~约 1.75 重量%的量存在。

23、 根据权利要求 2 的组合物，其中所述非离子表面活性剂是泰洛沙泊，并且以约 0.05 重量%~约 1 重量%的量存在。

24、 根据权利要求 2 的组合物，其中所述非离子表面活性剂是聚氧乙烯缩水山梨醇单油酸酯。

25、 根据权利要求 22 的组合物，其中所述非离子张力剂以约 1 重量%~约 7 重量%的量存在。

26、 根据权利要求 25 的组合物，其中所述非离子张力剂是非离子多元醇，并且以约 1.5 重量%~约 4 重量%的量存在。

27、 根据权利要求 26 的组合物，其中所述非离子张力剂为丙三醇或者甘露醇。

28、 根据权利要求 2 的组合物，其还包含用于防止所述组合物中形成细菌、并且以约 0.0001 重量%~约 0.025 重量%的量存在的防腐剂。

29、 根据权利要求 28 的组合物，其中所述防腐剂选自苯扎氯铵、乙二胺四乙酸二钠及其混合物。

30、 根据权利要求 2 的组合物，其还包含与所述软类固醇和妥布霉素混合的其它治疗药物，其中所述其它治疗药物选自倍他洛尔、阿替洛尔、左布诺洛尔、双特戊酰肾上腺素、oxonolol、乙酰唑胺基剂、甲醋唑胺、吡罗昔康、吲哚美辛、萘普生、苯丁唑酮、布洛芬和双氯芬酸。

31、 根据权利要求 2 的组合物，其中所述非离子聚合物以约 0.2 重量%~约 2 重量%的量存在；所述非离子张力剂以约 1 重量%~约 7 重量%的量存在；并且所述非离子表面活性剂以约 0.05 重量%~约 1 重量%的量存在。

32、 根据权利要求 31 的组合物，其还包含用于防止所述组合物中形成细菌的、并且以约 0.0001~0.025 重量%的量存在的防腐剂。

33、 一种治疗眼部或者耳鼻喉部炎症和感染的方法，所述方法包括将一种组合物施用于发炎组织，所述组合物包含：

(A) 氯替泼诺，其量为约 0.01 重量%~约 2 重量%、粒径为约 0.1~30 微米，以在将所述组合物用于所述眼部或者耳鼻喉部抗炎治疗后充分消除不适；

(B) 妥布霉素，相对于没有妥布霉素的类似组合物的 pH 值，其以稳定所述组合物 pH 值的有效量存在；

(C) 在水介质中的非离子聚合物；和

(D) 非离子表面活性剂，其量足以将所述软类固醇保持在悬浮液中；其中所述组合物以治疗所述炎症和感染的有效量进行施用。

34、 根据权利要求 33 的方法，其中所述非离子聚合物以约 0.2 重量%~约 2 重量%的量存在，所述非离子张力剂以约 1 重量%~约 7 重量%的量存在，而所述非离子表面活性剂以约 0.05 重量%~约 1 重量%的量存在，并且其中 (A) : (C) : (D) 的摩尔比为约 1 : 0.01 : 0.05~约 1 : 20 : 1。

局部眼部应用的氯替泼诺和妥布霉素混悬剂

技术领域

本发明涉及用于治疗眼部感染以及伴随的炎症的局部应用制剂，其包含抗生素与抗炎类固醇。更具体而言，本发明涉及包含 pH 值稳定量的妥布霉素和软类固醇氯替泼诺的药用眼部制剂。

背景技术

局部类固醇（例如皮质类固醇）通常用于眼部的抗炎治疗，特别是用于治疗眼睑或者球结膜、角膜和眼球前段的炎症。类固醇的常规治疗应用包括变应性结膜炎、红斑痤疮、浅层点状角膜炎和虹膜炎睫状体炎。类固醇还用来改善与由于化学灼伤、热灼伤或者异物刺入而导致的角膜损伤相关的炎症。上述状况可能因眼部手术、损伤、过敏或者感染而导致，并且可以引起严重的不适。

尽管它们具有治疗学优点，但是皮质类固醇的局部眼部应用伴随多种并发症，所述并发症包括后部囊下内障形成、眼内压升高、二次眼部感染、角膜伤口愈合迟缓、眼色素层炎、瞳孔放大、瞬时眼部不适和上睑下垂。许多系统性并发症也可能是由皮质类固醇的局部眼部应用而引起的。这些并发症包括肾上腺皮质功能不全、库兴氏综合征、消化性溃疡生成、骨质疏松症、高血压、肌肉无力或者萎缩、生长抑制作用、糖尿病、感染活化、情绪改变和伤口愈合延迟。

用于治疗眼部炎症的局部类固醇可以基于软药。如本领域技术人员所熟知，软药用来提供最大的治疗作用和最小的副作用。通过一种如下所述的方法，“软药”的合成可以得以实现：对已知活性药物的一种已知惰性代谢产物进行结构修饰，从而产生经过可预测的一步转

化作用在体内转化回母体惰性代谢产物的活性代谢产物(关于软类固醇(soft steroids), 参见美国专利 6,610,675、4,996,335 和 4,710,495)。因此,“软药”为生物学活性化学组分,其特征为,它们在提供治疗作用后,可预测到其在体内代谢为无毒衍生物。适用于眼部应用的皮质类固醇制剂是已知的。例如,美国专利 4,710,495、4,996,335、5,540,930、5,747,061、5,916,550、6,368,616 和 6,610,675 描述了软类固醇和包含软类固醇的制剂,其全部内容引入本文作为参考。

用于治疗眼部感染的抗生素剂也是已知的。已知例如青霉素、先锋霉素和氨基糖苷类(例如氨丁卡霉素、庆大霉素和妥布霉素)在治疗眼部感染中 useful。妥布霉素已经上市,并且是一种已得到充分认可的有效抗生素。这种特定的抗感染药被界定为对一般细菌性眼部病原体有活性,所述一般细菌性眼部病原体为:葡萄球菌(包括金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)和表皮葡萄球菌(*S.epidermidis*)(包括青霉素耐药菌株))、链球菌(包括肺炎链球菌(*S.pneumoniae*))、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、大肠杆菌(*Escherichia*)、肺炎克雷白氏杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、摩氏摩根菌(*Morganella morganli*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、埃及嗜血杆菌(*H.aegyptius*)、醋酸钙不动杆菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)和一些奈瑟菌(*Neissaria*)种。妥布霉素的抗微生物活性由其与 30S 核糖体亚基结合并改变蛋白质合成,由此提供导致微生物死亡的能力。

先前已经提出类固醇氯替泼诺(LE)可以与抗生素(例如妥布霉素)组合使用。然而,一直没有提出与 LE 组合使用以提供两种活性剂的期望治疗效果的妥布霉素的量。也一直没有对就妥布霉素和 LE 组合的储存和使用而言具有令人满意的性能的混合制剂的详细说

明。

众所周知，包含类固醇的制剂可能遇到稳定性问题。上述稳定性问题包括结块以及其它储存时不期望的变化。美国专利 5,916,550 描述了使用 C₂—C₇ 脂族氨基酸来控制长期储存中 LE 水混悬剂 pH 值降低的问题。因此，提供储存中稳定的类固醇药用制剂的需求是被充分认识到的。一个用于评价药物制剂稳定性的因素是其 pH 值。当随时间变化药物制剂的 pH 值存在显著变化时，制剂得到有效储存并在储存后保持其活性的能力将会受到置疑。已知在储存期间，为了保持制剂的稳定性，可以将缓冲剂加入到某些药物制剂中。缓冲剂的实例包括硼酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂等等。虽然这些缓冲剂对于稳定 pH 值有用，但是它们并不显示药物活性。因此，使用单一物质为包含软类固醇氯替泼诺的药用眼部制剂提供 pH 值稳定活性和期望的抗感染活性是合乎需要的。

发明内容

现已令人惊讶地发现，当氨基糖苷类妥布霉素以 pH 值稳定量存在时，它们有助于使包含氯替泼诺的制剂储存时稳定，从而提供更好的储存特性。

本发明提供包含适用于治疗应用的水溶性药物和水不溶性药物组合的新的物质组合物。本发明提供 pH 值稳定的水不溶性药物的水混悬剂，即使长期储存后其仍保持此状态。

更具体而言，本发明涉及适用于眼、耳或者鼻治疗应用的软类固醇（例如氯替泼诺）与氨基糖苷类（例如妥布霉素）组合的水混悬剂。LE 和妥布霉素的水混悬剂的 pH 值令人惊讶地稳定，并且在长期储存中仍然可以保持 pH 值稳定状态。

包含广谱氨基糖苷抗生素妥布霉素与可预期代谢的类固醇氯替

泼诺的组合的制剂。提供这样的药用眼部制剂，其不仅可以在需要治疗的患者中同时治疗炎症和感染，而且产生一种具有增强稳定性的药用眼部制剂，所述增强稳定性通过与不包含妥布霉素的类似制剂相比 pH 值改变减少而测量。

本文进一步提供的是一种适用于激素敏感 (*steroid-responsive*) 炎性眼部症状治疗的局部滴眼剂药物，所述症状适于用皮质类固醇治疗并且其中存在表面细菌性眼部感染或者细菌性眼部感染的危险。上述药物包括氯替泼诺/妥布霉素眼用混悬剂，其中氯替泼诺/妥布霉素为 0.5%/0.3%。这种药物适用于表面眼部感染危险高的情形以及预期在眼中将存在潜在危险数目的细菌的情形。

本文还提供一种治疗学有效的组合物，所述组合物包含为给予该组合物的患者提供治疗学益处的有效量的软类固醇（例如氯替泼诺）和 pH 值稳定量的妥布霉素，其中相对于没有妥布霉素的类似制剂的 pH 值，妥布霉素以稳定组合物 pH 值的有效量存在。

本文还提供一种治疗患有炎性眼部症状患者的方法，所述症状适于用皮质类固醇治疗，并且其中存在表面细菌性眼部感染或者细菌性眼部感染的危险，所述方法包括向需要治疗的患者局部施用治疗量的药物组合物，所述药物组合物包含广谱氨基糖苷抗生素妥布霉素与可预测代谢的类固醇氯替泼诺的组合。

以上对本发明进行了简要概述，现在将参考以下说明书和非限制性实施例对本发明进行详述。除非另作说明，所有的百分数都是按重量计，并且所有的温度都是摄氏温度。

具体实施方式

用于眼部或者耳鼻喉部应用的 LE 治疗混悬剂经无菌制备生产。用于本发明混悬剂中的所有物质的纯度级别均高于 98%。本发明混悬

剂通过充分混合软类固醇（组分（A））、氨基糖苷（组分（B））、助悬剂（组分（C））和表面活性剂（组分（D））得到制备。任选地可包含张力剂（组分（E））和防腐剂（组分（F））。

可使用的组分（A）的类固醇，优选为软类固醇，最优选为 LE。还可以使用其它类固醇，例如倍氯米松、倍他米松、肤轻松、氯甲龙、exednisolone。本发明组分（A）混悬剂的平均粒径为约 0.1~30 微米，优选的为约 1~20 微米，最优选的为约 2~10 微米。在此粒度范围内的 LE 可以由供应商处（例如 Sipsy 公司（Avrille, France））商购。

所述氨基糖苷组分（B）为药用等级。氨基糖苷类是充分表征的抗微生物家族，其包括，例如庆大霉素、新霉素、氨基糖苷素、卡那霉素、妥布霉素、奈替米星和氨丁卡霉素。这种等级的妥布霉素可以由例如 Biogal Pharmaceutical Works（Debrecen, Hungary）的供应商处商购。组分（B），相对于没有组分（B）的类似组合物的 pH 值，优选以稳定组合物 pH 值的有效量存在。因此，组分（B）的量可以根据单个组合物而变化。对于具体组合物，确定氨基糖苷的 pH 值稳定量可以通过常规试验轻易得到实现，这在本领域技术人员的能力范围之内。

组分（C）的非离子聚合物可以是任意非离子水溶性聚合物。例如 PVP、PVA、HPMC 或者右旋糖酐的通常化合物都可以使用，浓度为约 0.01~2%，优选为约 0.4~1.5%，并且更优选为 0.4~1%。提高至高于简单水溶液的粘度可能是期望的，以提高眼部对活性化合物的吸收、降低制剂分配中的可变性、降低混悬剂制剂组分或者乳剂制剂组分的物理分离和/或另外改善眼部制剂。上述增粘剂包括，例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素或者本领域技术人员已知的其它

增粘剂。优选在成品中使用聚乙烯吡咯烷酮作为助悬剂，并且水溶性等级的聚乙烯吡咯烷酮通常在药物中用作粘度增强剂。水溶性等级的聚乙烯吡咯烷酮的水溶液粘度取决于其平均分子量。对助悬剂的等级和浓度进行微调就可以得到期望的特性。聚乙烯吡咯烷酮存在多种等级，其中一些可溶于水。聚乙烯吡咯烷酮 K-90 是最高分子量的水溶性粘度等级的聚乙烯吡咯烷酮。这种物质被 USP 90,000 列为聚乙烯吡咯烷酮。与低分子量等级的聚乙烯吡咯烷酮相比，高分子量等级的聚乙烯吡咯烷酮溶解更慢。

组分 (D) 是眼部或者耳鼻喉部应用可接受的表面活性剂。优选这种表面活性剂为非离子表面活性剂。有用的表面活性剂包括但不限于聚山梨酸酯 80、泰洛沙泊、吐温 80 (ICI America Inc., Wilmington, Del.)、普朗尼克 F-68 (得自 BASF, Ludwigshafen, Germany) 和泊洛沙姆表面活性剂。这些表面活性剂都是包含羟基的有机化合物的非离子碱性氧化合缩合物。其中表面活性剂可以使用的浓度仅仅受抵消辅助防腐剂杀菌效果的限制，或者受可能导致刺激的浓度的限制。优选组分 (D) 的浓度为约 0.05~1 重量%，并且更优选为约 0.1~0.6 重量%，以混悬剂的重量为基准。具有 (A) : (C) : (D) 的摩尔比为约 1 : 20 : 1~约 1 : 0.01 : 0.5 的本发明组合物都是完全适宜的。

组分 (E) 的张力剂可以是足以实现等渗性的量的非离子二醇，优选为丙三醇。非离子张力剂可以以约 2~2.8 重量%，并且优选为约 2.2~2.6 重量%的量存在。

组分 (C) 的非离子聚合物和组分 (D) 的表面活性剂在水中具有良好的溶解度，具有足以与类固醇相互作用的羟基数目并且对混悬剂粘度只有轻微影响。最终粘度不应超过 80 厘泊。

本发明混悬剂还可以包含其它治疗药物，例如治疗青光眼的药物、抗炎药物、抗癌药物、抗真菌药物和抗病毒药物。抗青光眼药物

的实例包括但不限于，噻吗洛尔基剂、倍他洛尔、阿替洛尔、左布倍他洛尔、双特戊酰肾上腺素、oxonolol、乙酰唑胺基剂和甲醋唑胺。抗炎药物的实例包括但不限于非类固醇药物，例如吡罗昔康、吲哚美辛、萘普生、苯丁唑酮、布洛芬和双氯芬酸。

多个国家的卫生条例普遍规定眼部制剂中应当包含防腐剂。然而，许多已应用于现有技术的眼部制剂的周知的防腐剂并不能用于本发明制剂中，因为那些防腐剂对于眼部应用来说可能认为不安全，或者那些防腐剂可能与混悬剂中使用的表面活性剂产生相互作用，形成降低防腐剂的杀菌活性的配合物。

因此，对本发明混悬剂中使用的防腐剂组分(F)进行选择，使得其与表面活性剂发生相互作用的程度不至于阻碍防腐剂保护混悬剂免受微生物污染。在优选的实施方案中，苯扎氯铵可以用作安全的防腐剂，最优选为苯扎氯铵与EDTA。其它可能的防腐剂包括但不限于，苯甲醇、羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯、乙基汞硫代水杨酸钠、三氯叔丁醇和氯化苄乙氧铵。一般上述防腐剂都以0.001重量%~1.0重量%的水平使用。优选使用将含赋予混悬剂标准抗微生物活性和防止组分(A)~(E)氧化的防腐剂(或几种防腐剂的组合)。

在形成局部给药的组合物时，优选将混合物配制为0.01~2.0重量%的水溶液，pH值为4.5~8.0(数字涉及氯替泼诺和妥布霉素的组合存在)。虽然精确方案由临床医生决定，但是建议将所得溶液按如下方式局部施用：每天两次，每次每只眼睛滴一滴。

LE-妥布霉素对比 LOTEMAX 氯替泼诺组合物的生物利用度研究表明，在40分钟和60分钟的取样周期中都实现了医疗个体生物等效的目的。因此，包含妥布霉素并不改变氯替泼诺的眼部生物利用度。为了说明氯替泼诺和妥布霉素眼用混悬剂(0.5%/0.3%)及妥布霉素眼用溶液(USP 0.3%)之间的抗菌等效，进行微生物杀伤率研究。使

用的方法基于接种物制剂和试验微生物攻击浓度的 USP 抗微生物有效性方法。上述证明两种产品的抗微生物活性为对抗 22 种微生物。体外研究表明，妥布霉素单独使用和与氯替泼诺组合使用时具有相同的抗微生物活性。

不需要进一步详细描述，可以确信本领域技术人员根据前述描述就可以最大程度地利用本发明。因此，以下优选的具体实施方案应当仅仅理解为例证性说明，而并不是以任何方式对公开的其余内容的限制。在以下实施例中，所有的温度都以摄氏温度表示；除非另有说明，所有的份数和百分数都是按重量计。

实施例

进行研究以比较具有不同浓度及不同类型的聚乙烯吡咯烷酮的标准 LE—妥布霉素组合物。实施例组合物还包含标准药用组分。实施例 III 和 VI 用作对照（没有妥布霉素），以观察妥布霉素对组合物 pH 值的影响。将材料与净化水混合，并保持于 28℃ 以表现其室温稳定性，保持于 40℃ 以表现其加速稳定性。所得结果列于下表中。

LE—妥布霉素基体（具有不同粘度）的稳定性
28℃

	时间（月）	妥布霉素（mg/ml）	LE（mg/ml）	pH
I	0	3.18	4.976	6.49
0.6%	1	3.076	--	6.32
PVP—C30	2	3.062	4.947	6.28
	3	3.113	5.484	6.21
	6	3.003	5.155	6.17
II	0	3.165	5.241	6.47

1.5%	1	3.04	--	6.3
PVP—C30	2	2.995	5.08	6.19
	3	3.04	5.32	6.14
	6	3.008	5.514	6.087
III	0	--	5.576	5.98
1.5%	1	--	--	5.54
PVP—C30	2	--	5.411	5.06
对照	3	--	5.706	5.02
	6	--	5.134	4.8
IV	0	3.206	5.296	6.71
1.5%	1	3.082	5.156	6.57
PVP—K90	2	3.122	5.29	6.49
	3	3.21	5.306	6.47
	6	3.146	5.358	6.39
V	0	2.802	4.32	6.61
0.5%	1	2.754	4.24	6.48
PVP—K90	2	2.596	4.28	6.38
	3	2.811	4.336	6.34
	6	2.806	4.365	6.32
VI	0	--	5.426	6.61
1.5%	1	--	5.638	5.033
PVP—K90	2	--	5.67	4.71
对照	3	--	5.67	4.72
	6	--	5.727	4.43

LE—妥布霉素基体（具有不同粘度）的稳定性

40℃

	时间（月）	妥布霉素（mg/ml）	LE（mg/ml）	pH
I	0	3.18	4.976	6.49
0.6%	1	3.15	—	6.23
PVP—C30	2	2.957	5.008	6.06
	3	3.036	5.067	5.95
	6			
II	0	3.165	5.241	6.47
1.5%	1	3.019	—	6.21
PVP—C30	2	2.91	5.16	5.89
	3	2.95	5.37	5.89
	6			
III	0	—	5.576	5.98
1.5%	1	—	—	4.73
PVP—C30	2	—	5.411	4.33
对照	3	—	5.473	4.11
	6	—		
IV	0	3.206	5.296	6.71
1.5%	1	2.94	5.336	6.47
PVP—K90	2	2.84	5.209	6.13
	3	3.17	5.17	6.25
	6	3.212	5.178	6.097
V	0	2.802	4.32	6.61
0.5%	1	2.588	4.284	6.38
PVP—K90	2	2.64	4.21	6.21
	3	2.82	4.2	6.14

	6	2.767	4.267	6.04
VI	0	--	5.426	6.61
1.5%	1	--	5.614	4.62
PVP—K90	2	--	5.91	3.93
对照	3	--	5.85	3.83
	6	--	5.572	3.53

上述数据为具有不同粘度的多种组合物的 pH 值稳定性试验结果。PVP—C30 是分子量约 30,000 的聚乙烯吡咯烷酮，而 PVP—K90 是分子量约 90,000 的聚乙烯吡咯烷酮。这两种物质都得自于美国 GAF 公司。一般而言，这些组合物的 pH 值在 4.5~7.0 之间即认为是眼部药用可接受的。数据表明，同不包含妥布霉素的类似组合物相比，含有妥布霉素的本发明组合物随时间变化而呈现出更为平缓的 pH 值降低及 pH 值总变化值更小的趋势。

以下实施例是其中适用于抗炎和抗感染的局部应用的本发明代表性药物组合物。

实施例 1

成分（每毫升）

氯替泼诺 0.5%（5 mg）

甘油 2.5%

聚乙烯吡咯烷酮，K—90 0.6%

妥布霉素 0.3%（3 mg）

苯扎氯铵 0.01%

泰洛沙泊 0.05%

乙二胺四乙酸二钠 0.01%

净化水（足量至 100%）

硫酸或者氢氧化钠（用于调节 pH 值）