

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61L 12/14 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880015775.9

[43] 公开日 2010 年 3 月 24 日

[11] 公开号 CN 101678140A

[22] 申请日 2008.5.16

[21] 申请号 200880015775.9

[30] 优先权

[32] 2007.5.18 [33] US [31] 60/938,939

[86] 国际申请 PCT/US2008/063877 2008.5.16

[87] 国际公布 WO2008/144494 英 2008.11.27

[85] 进入国家阶段日期 2009.11.12

[71] 申请人 爱尔康研究有限公司

地址 美国德克萨斯州

[72] 发明人 M·戈什 M·A·乔罕

L·W·施内德尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

权利要求书 5 页 说明书 21 页

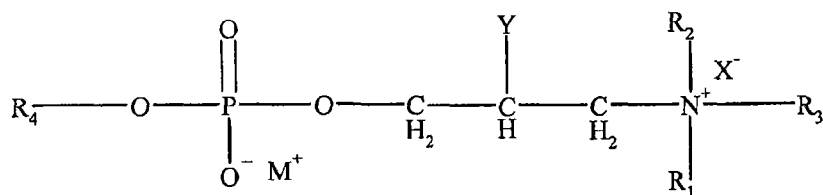
[54] 发明名称

用于隐形眼镜护理和防腐的药用组合物的磷脂组合物

[57] 摘要

本发明描述了某些合成磷脂在保护药用组合物免于微生物污染中的用途。合成磷脂具有独特的分子排列，其中磷酸盐基团通过取代的丙烯基基团与季铵官能团连接，该季铵官能团还与至少一个长烃链连接。此类分子排列使得式(I)的磷脂具有高水溶性，例如，烃链长度有助于保持本文中所述用途的分子的溶解性和效能。本文中所述的合成磷脂可以特别用作眼用、耳用和鼻用药用组合物的抗微生物防腐剂，特别是眼用组合物。这些化合物也可以用于消毒隐形眼镜。本发明部分基于下列发现：合成磷脂的抗微生物活性受到含有所述化合物的组合物的离子强度的影响。因此，优选具有限定的离子强度的化合物。

1. 无菌药用组合物, 该组合物含有防腐有效量的式(I)化合物及其可药用载体, 所述式(I)如下:



(I)

其中:

R_1 和 R_3 为 (C_1-C_6) -烷基;

R_2 选自氢和 $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ -烷基, 任选被 $\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 或 $\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ 取代;

R_4 选自氢和 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Y})\text{CH}_2\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}^-$, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 如上文所定义;

X 为卤素;

Y 选自 OH 、 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基和 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -链烯基; 并且

M 选自钠和钾。

2. 权利要求 1 的组合物, 其中:

R_1 和 R_3 为甲基;

R_2 选自 $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_3-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 和 $(\text{CH}_2)_3-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$;

R_4 为 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Y})\text{CH}_2\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}^-$, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 如上文所定义;

X 为氯;

Y 为 OH ; 并且

M 为钠。

3. 权利要求 2 的组合物, 其中式(I)化合物选自磷脂 CDM、磷脂 PTC 和磷脂 PTM。

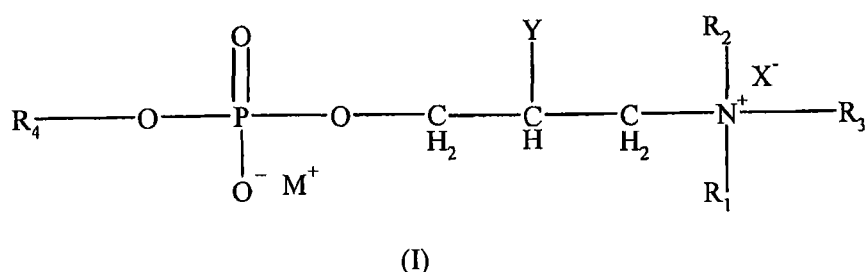
4. 权利要求 1 的组合物, 其中组合物的量具有的离子强度不大于 0.12。

5. 权利要求 1 的组合物，其中式(I)化合物的量为约 0.001%至约 2%(w/v)。

6. 权利要求 5 的组合物，其中式(I)化合物的量为约 0.001%至约 1%(w/v)。

7. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物还含有选自下列的防腐成分：苯扎氯铵、苯扎溴铵、聚季铵盐-1、氯己定、氯代丁醇、氯化十六烷基吡啶、对羟基苯甲酸酯、硫柳汞、二氧化氯和 N,N-二氯牛磺酸。

8. 保护药用组合物免于微生物污染的方法，该方法包括向该组合物中加入防腐有效量的式(I)化合物：



其中：

R₁ 和 R₃ 为(C₁-C₆)-烷基；

R₂ 选自氢和 (C₁-C₁₆)-烷基，任选被 NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃ 或 NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃ 取代；

R₄ 选自氢和 CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻，其中 R₁、R₂ 和 R₃ 如上文所定义；

X 为卤素；

Y 选自 OH、O-(C₁-C₁₀)-烷基和 O-(C₁-C₁₀)-链烯基；并且

M 选自钠和钾。

9. 权利要求 8 的方法，其中：

R₁ 和 R₃ 为甲基；

R₂ 选自 (CH₂)₁₁CH₃、(CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃ 和 (CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃；

R₄ 为 CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻，其中 R₁、R₂ 和 R₃ 如上文所定义；

X 为氯；

Y 为 OH; 并且

M 为钠。

10. 权利要求 9 的方法, 其中式(I)化合物选自磷脂 CDM、磷脂 PTC 和磷脂 PTM。

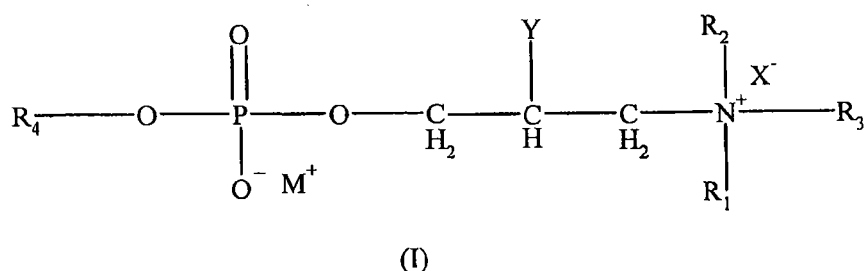
11. 权利要求 8 的方法, 其中所述组合物的离子强度不大于 0.12。

12. 权利要求 8 的方法, 其中式(I)化合物的量为约 0.001% 至约 2%(w/v)。

13. 权利要求 12 的方法, 其中式(I)化合物的量为约 0.001% 至约 1%(w/v)。

14. 权利要求 8 的方法, 其中所述组合物还含有选自下列的防腐成分: 苯扎氯铵、苯扎溴铵、聚季铵盐-1、氯己定、氯代丁醇、氯化十六烷基吡啶、对羟基苯甲酸酯、硫柳汞、二氧化氯和 N,N-二氯牛磺酸。

15. 处理隐形眼镜的溶液, 该溶液含有有效量的式(I)化合物及其可眼用载体, 所述式(I)如下:



其中:

R₁ 和 R₃ 为(C₁-C₆)-烷基;

R₂ 选自氢和 (C₁-C₁₆)-烷基, 任选被 NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃ 或 NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃ 取代;

R₄ 选自氢和 CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, 其中 R₁、R₂ 和 R₃ 如上文所定义;

X 为卤素;

Y 选自 OH、O-(C₁-C₁₀)-烷基和 O-(C₁-C₁₀)-链烯基; 并且

M 选自钠和钾。

16. 权利要求 15 的溶液, 其中:

R_1 和 R_3 为甲基;

R_2 选自 $(CH_2)_{11}CH_3$ 、 $(CH_2)_3-NHC(=O)-(CH_2)_{10}CH_3$ 和 $(CH_2)_3-NHC(=O)-(CH_2)_{12}CH_3$;

R_4 为 $CH_2CH(Y)CH_2N^+R_1R_2R_3X^-$, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 如上文所定义;

X 为氯;

Y 为 OH ; 并且

M 为钠。

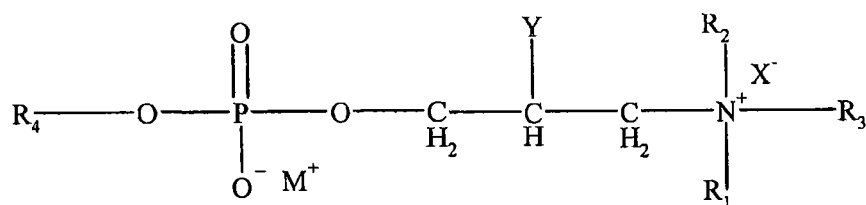
17. 权利要求 16 的溶液, 其中式(I)化合物选自磷脂 CDM、磷脂 PTC 和磷脂 PTM。

18. 权利要求 15 的溶液, 其中所述溶液的离子强度不大于 0.12。

19. 权利要求 15 的溶液, 其中式(I)化合物的量为约 0.001% 至约 2%(w/v)。

20. 权利要求 19 的溶液, 其中式(I)化合物的量为约 0.001% 至约 1%(w/v)。

21. 消毒隐形眼镜的方法, 该方法包括使得眼镜与含有有效消毒眼镜量的式(I)化合物以及眼用载体的溶液接触, 所述式(I)如下:



(I)

其中:

R_1 和 R_3 为 (C_1-C_6) -烷基;

R_2 选自氢和 (C_1-C_{16}) -烷基, 任选被 $NHC(=O)-(CH_2)_{10}CH_3$ 或 $NHC(=O)-(CH_2)_{12}CH_3$ 取代;

R_4 选自氢和 $CH_2CH(Y)CH_2N^+R_1R_2R_3X^-$, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 如上文所定义;

X 为卤素;

Y 选自 OH 、 $O-(C_1-C_{10})$ -烷基和 $O-(C_1-C_{10})$ -链烯基; 并且

M选自钠和钾。

22. 权利要求 21 的方法，其中：

R_1 和 R_3 为甲基；

R_2 选自 $(CH_2)_{11}CH_3$ 、 $(CH_2)_3-NHC(=O)-(CH_2)_{10}CH_3$ 和 $(CH_2)_3-NHC(=O)-(CH_2)_{12}CH_3$ ；

R_4 为 $CH_2CH(Y)CH_2N^+R_1R_2R_3X^-$ ，其中 R_1 、 R_2 和 R_3 如上文所定义；

X 为氯；

Y 为 OH；并且

M 为钠。

23. 权利要求 22 的方法，其中式(I)化合物选自磷脂 CDM、磷脂 PTC 和磷脂 PTM。

24. 权利要求 21 的方法，其中所述组合物的离子强度不大于 0.12。

25. 权利要求 21 的方法，其中式(I)化合物的有效消毒的量为约 0.001% 至约 2%(w/v)。

26. 权利要求 25 的方法，其中式(I)化合物的有效消毒的量为约 0.001% 至约 1%(w/v)。

27. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物为眼用、耳用或鼻用组合物。

用于隐形眼镜护理和防腐的药用组合物的磷脂组合物

技术领域

本发明涉及具有抗微生物活性的药用组合物、具有抗微生物活性的能够处理隐形眼镜的溶液以及磷脂在此类组合物和溶液中的用途。更具体地讲，本发明涉及式(I)的磷脂化合物在对各种类型的药用组合物防腐使其免于微生物污染中的用途，特别是眼用、耳用和鼻用药用组合物。另外，本发明还涉及将隐形眼镜消毒的方法。

背景技术

许多药用组合物要求是无菌的，即不含细菌、真菌和其他病原性微生物。此类组合物的实例包括：注射到人体或其它动物体中的溶液剂和混悬液剂；霜剂、洗剂、溶液剂或其它制剂，它们可以局部应用于伤口、擦伤、烧伤、皮疹、手术切口或皮肤不再完整的其它情况；还包括各种类型的组合物，它们可以直接应用于眼睛(例如人工泪液、冲洗溶液和药物产品)，或者可以应用于将会与眼睛接触的器械(例如，隐形眼镜)。

前述类型的组合物可以在无菌条件下通过本领域技术人员所共知的方法生产。然而，一旦产品的包装被打开，其中所盛放的组合物会暴露在空气和其它来源的微生物污染(例如人类患者的手)中，从而导致产品的无菌状态受到破坏。此类产品通常被患者多次使用，因此，通常被称为“多剂量”形式。

因此，需要防腐药用组合物免于微生物污染的改良方法。眼用、耳用和鼻用组合物领域对该需要尤为普遍，其中用于防腐组合物的抗微生物成分必须能够有效地防止微生物对该组合物的污染，达到上述有效的浓度对眼、耳和鼻组织是无毒的。

前述多剂量眼用组合物通常含有一或多种抗微生物防腐剂以便于防止细菌、真菌和其他微生物的繁殖。此类组合物可以直接或间接与角膜接触。

角膜对外源性化学成分尤为敏感。因此,为了尽量降低对角膜可能的伤害,优选采用对角膜相对无毒的抗微生物防腐剂并以可能的最低浓度使用此类防腐剂,也就是说,采用能够达到其抗微生物功能所必须的最小量。

在抗微生物防腐剂的抗微生物效能与其可能产生的毒性作用之间要达到平衡有时是很困难的。更特别的是对眼用制剂防腐使其免于微生物污染所必须的抗微生物成分的浓度可能会对角膜和/或其它眼部组织产生毒性作用。采用较低浓度的抗微生物成分通常有助于降低可能存在的此类毒性作用,但是较低的浓度可能不足以达到灭杀效果(即抗微生物防腐)所需要的水平。

使用不充足水平的抗微生物剂进行防腐可能使得组合物产生可能的微生物污染以及由于此类污染导致的眼部感染。这也是一个严重的问题,因为与铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)或其它剧毒微生物有关的眼部感染可能导致视功能损失或者甚至失明。

因此,需要提高抗微生物成分活性的方法,从而可以采用非常低浓度的成分而不会增加毒性作用或者不会使得患者经受不可接受的微生物污染的风险并导致眼部感染。

磷脂为含磷的脂类,主要由脂肪酸链、磷酸盐/酯基团和含氮碱组成。在存在于大多数细胞膜中的脂类中,正是磷脂提供了膜的构成组分。磷脂分子具有两性分子和两性离子性质,其中此类分子的疏水性归因于长烃链的存在,该分子的亲水性源自磷酸盐/酯和氨基所携带的电荷。在典型的磷脂中,分子的溶解性有赖于烃链的长度和离子官能团。

磷脂广泛用于各种生物学领域,例如化妆品行业、药学行业和其他商品的制备。具体讲,磷脂(合成或天然)可以用于药学行业以制备脂质体制剂。目前,超过七种脂质体产品可以在市场上用于各种学科,多种产品还处于研发中。在所有的情况下,将活性药物包封在脂质体载体中,用于无菌单位剂型中,不需要使用其他防腐成分。

磷脂在医药学领域中的其他用途描述于美国专利号 5,286,719 (Fost 等),该专利公开了一种保护底物的方法:通过采用杀病毒有效量的含有合成其中所定义的磷脂的底物组合物处理此类底物,保护底物免于与传染性

病毒有机物接触,还描述于美国专利号 5,650,402 (Fost 等)和 5,648,348 (Fost 等)中,上述专利公开了抗菌磷脂,该磷脂具有广谱抗细菌和抗真菌活性,它们适用于在个人护理产品和家用产品中用作防腐和/或杀菌成分。然而,这些参考文献没有公开磷脂可以单独用于保护药用组合物而无需使用传统防腐成分(例如苯扎氯铵)的用途。

美国专利号 6,120,758 (Siddiqui 等)公开了局部应用于化妆品、皮肤护理产品和药品(例如,皮肤用制剂、耳用制剂和眼用制剂)的防腐系统,该系统包含有效抗菌量的一或多种苺基醇类、EDTA 二钠和对-羟基苯甲酸以及与其组合的一或多种增强剂,该增强剂选自山梨酸、山梨酸盐、苯甲酸、苯甲酸盐以及某些磷脂。然而,它没有公开磷脂单独应用于药物组合物而无需使用传统防腐成分,例如苯扎氯铵,它也没有公开磷脂组合物在隐形眼镜护理中的用途。

隐形眼镜在正常使用中可能暴露于广谱微生物中,会很快被污染。因此眼镜需要日常清洗和消毒。尽管清洗和消毒的次数在不同类型眼镜护理方法中稍有不同,但是通常还是需要每日清洗和消毒。如果不能适当地清洗和消毒眼镜,可能导致多种问题,包括由于眼镜磨损而导致的单纯不适直到严重的眼部感染。如果在治疗开始之前不加处理或任其达到晚期,由特别危险的微生物(例如铜绿假单胞菌)引起的眼部感染可能导致被感染的眼睛失明。因此,患者根据其验光师或眼科医师所指定的方法对其隐形眼镜的消毒是非常重要的。

遗憾的是,患者通常不能依从指定的方法。许多患者发现这些方法很难理解和/或非常复杂,结果是不能遵从该方法的一或多个方面。另外一些患者则对该方法持怀疑态度,例如由于消毒成分导致的眼部不适,结果也导致其对眼镜不进行日常消毒,或者偏离了规定的方法。无论是哪一种情况,都加剧了眼部感染的风险。

不管各种类型隐形眼镜消毒系统(例如加热、过氧化氢和其他化学成分)的实用性如何,仍然持续需要对系统进行改善,它具有以下特点: 1)使用简单, 2)强的抗微生物活性,和 3)无毒(即,即使系统与眼镜材料结合也不会引起眼部刺激)。也需要在用于处理隐形眼镜的盐(例如氯化钠)和其他组

合物成分存在的情况下仍然能够保持其抗微生物活性的化学消毒成分。

本发明满足了上述需要。

发明内容

本发明涉及合成的式(I)的磷脂化化合物的用途，它用于增强药用组合物的抗微生物活性并保护药用组合物免于被微生物污染。本发明更特别涉及此类眼用、耳用和鼻用组合物，但是也适合于各种其他类型的药用组合物。本发明还涉及隐形眼镜护理溶液，它含有一或多种合成的式(I)磷脂以及采用此类溶液消毒隐形眼镜的方法。

本发明中使用的合成磷脂具有独特的分子排列，其中磷酸盐/酯基团与季铵官能团通过取代的丙烯基基团连接，该季铵官能团还与至少一个长烃链连接。此类分子排列使得式(I)磷脂具有高水溶性。更特别的是，烃链的长度和离子官能团是保持本发明中使用的分子的溶解性和效能的重要因素。

季铵官能团的存在也是已知抗微生物防腐剂例如苯扎氯铵和聚季铵盐-1的特征。这些官能团携有正电荷，因此趋向于与携阴电荷的分子或离子在溶液中相互作用。此类相互作用可能对季铵化合物与微生物细胞壁上的阴电荷部位的相互作用的能力产生负面影响，从而损害化合物的抗微生物活性。

本发明部分基于下列发现：合成的式(I)磷脂为高效抗微生物成分并能够在不使用传统抗微生物成分(例如苯扎氯铵或聚季铵盐-1)的情况下保护药用组合物免于微生物污染，但是在阴性和阳性电荷分子或离子(例如氯化钠中的钠和氯)存在下对钝化作用特别敏感。氯化钠中的阳电荷钠离子与防腐剂中的阳电荷竞争结合微生物的阴电荷部位，而其他阴电荷氯离子的存在增加了与防腐剂中阳电荷部位相互作用的可能性。

本发明者发现，合成的式(I)磷脂的该特性使得这些化合物特别适用于作为眼用药用组合物的抗微生物防腐剂，因为眼睛泪液(即眼泪)中存在的阴离子能够与式(I)化合物相互作用，从而中和该化合物。这种中和作用能够有效降低或防止眼部刺激，而这种刺激通常与传统季铵抗微生物防腐剂

基团取代,例如卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$ 链烯基、对- $\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{NH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{Ph}$ 和 $-\text{SH}$ 。优选的直链或支链链烯基包括烯丙基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一烯基、十二烯基、十三烯基、十四烯基、十五烯基或十六烯基。

术语“烷基”包括饱和的并具有 1 - 30 个碳原子的直链或支链脂肪烃基。该烷基中间可以插有一或多个杂原子,例如氧、氮或硫,也可以被其他基团取代,例如卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$ 链烯基、对- $\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{NH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{Ph}$ 和 $-\text{SH}$ 。优选的直链或支链烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔-丁基、仲-丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基或十六烷基。

术语“卤素”是指卤素家族元素。优选的卤素基团包括氟、氯、溴或碘。

合成磷脂的独特分子排列(即,其中磷酸盐/酯基团通过取代的-丙烯基与季铵官能团连接,该季铵官能团还与至少一个长烃链连接)使得它们具有高水溶性。特别的是,烃链的长度和离子官能团是保持本文中使用的分子的溶解性和效能的重要因素。

优选的式(I)化合物是那些其中取代基如下定义的化合物: 其中 R_1 和 R_3 为甲基; R_2 选自 $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_3-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 和 $(\text{CH}_2)_3-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$; R_4 为 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Y})\text{CH}_2\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}^-$, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 如上文所定义; X 为卤素; Y 为 OH ; M 为钠。最优选的化合物如下表所示:

取代基	化合物编号1 (磷脂CDM)	化合物编号2 (磷脂PTC)	化合物编号3 (磷脂PTM)
R ₁	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
R ₂	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	-(CH ₂) ₃ -NHC(=O)-(CH ₂) ₁₀ CH ₃	-(CH ₂) ₃ -NHC(=O)-(CH ₂) ₁₂ CH ₃
R ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
R ₄	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{N}^+\text{---}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{N}^+\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{NH---C(=O)---}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{N}^+\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{NH---C(=O)---}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3 \end{array}$
X ⁻	Cl ⁻	Cl ⁻	Cl ⁻
Y	-OH	-OH	-OH
M ⁺	Na ⁺	Na ⁺	Na ⁺

编号 1 的化合物为最优选的式(I)化合物。

式(I)化合物可以根据已知的方法合成(参见, 例如美国专利号 5,286,719、5,648,348 和 5,650,402) 和 / 或购自商业途径, 例如 Uniquema(Cowick Hall, Snaith, Goole East Yorkshire, DN149AA)。

如上所述, 与其他磷脂相比, 合成的式(I)磷脂具有独特的分子排列和物理性质, 这使得它们具有高水溶性和对于本文中所述用途的特别效能。所述化合物对离子相互作用的亲和性是此类性质之一。

本发明组合物的离子强度是使得式(I)化合物达到防腐或消毒的重要因素。更具体地讲, 当组合物中阴离子成分的浓度降低, 组合物可能失去抗微生物活性。因此, 对本发明组合物中存在的离子溶质的量应加以限定, 从而避免抗微生物活性的丧失, 这对式(I)化合物保护组合物免于微生物污染的能力和/或对隐形眼镜的消毒具有负面影响。这个原则在下面实施例 2 中还有描述(参见配方 I 至 K)。因此, 优选使用低离子强度的溶液, 即低浓度的离子溶质, 例如氯化钠。离子溶质的实例包括氯化钾、氯化镁和氯化钙。本文中所使用的术语“离子强度”是指电解液中离子之间的平均静电相互作用的指标; 它等于每一个离子的重量摩尔浓度与其化合价平方的乘积所获得的各项的总和的一半。

也已经发现, 制剂中防腐剂浓度和离子强度之间的关系是重要的因素。例如, 在含有 0.01%w/v 磷脂并不含传统防腐成分的制剂中, 制剂的离子强度应当是 0.12 或更低, 从而满足 USP 对防腐效能的要求。然而, 当磷脂浓度增加时, 使得制剂的离子强度大于 0.12, 因而符合 USP 防腐要求的制剂的性能会得到增强。

式(I)化合物也可以作为防腐剂包含在各种类型的药用组合物中, 以便于防止组合物的微生物污染。通过式(I)化合物保护的组合物的类型包括: (a)眼用药用组合物, 例如用于治疗青光眼、感染、各种视网膜疾病、过敏或炎症的局部用组合物; (b)耳用药用组合物, 例如用于治疗耳部细菌感染或炎症的局部用组合物; (c)鼻用药用组合物, 例如用于治疗鼻炎的局部用组合物; (d)用于处理隐形眼镜的组合物, 例如清洗产品和提高带隐形眼镜的患者眼部舒适度的产品; (e)其它类型眼用组合物, 例如眼用润滑产品、

人工泪眼、收敛剂等；(f)皮肤用组合物，例如抗炎组合物，以及洗发剂和其他化妆品组合物；和(f)各种其他类型的药用组合物。

本发明不限于含有式(I)化合物作为防腐剂的有关药用组合物类型，但是该化合物特别用于保护眼用、耳用和鼻用组合物免于微生物污染。由于化合物具有在低浓度下发挥防腐作用的特性，该化合物可以特别用于这些类型的组合物，不会对眼、耳和鼻组织产生负面影响。特别的是，当式(I)化合物应用于眼部时，它们由于在泪液(即眼泪)中存在的离子中和和/或稀释作用，它们对眼组织的作用显著降低。

本发明组合物可以制备为水性或非水性溶液，但是优选水性溶液。另外，组合物可以制备为混悬液、凝胶、乳剂和其他本领域技术人员已知的剂型。

本发明的眼用、耳用和鼻用组合物可以被配制从而适合于用组合物处理眼、耳鼻和/或隐形眼镜。本领域技术人员可以理解，直接应用于眼部的眼用组合物可以被配制以便于获得与眼睛相容的 pH 和张力的(即重量克分子渗透浓度)。这通常需要缓冲剂将组合物的 pH 维持在或者接近于生理 pH(即 7.4)，可能需要张力调节剂(例如，NaCl)以使得组合物的重量克分子渗透浓度达到范围在相对于人泪液而言稍微低渗到等渗的水平。

本发明的眼用组合物可以含有防腐有效量的一或多种式(I)的合成磷脂和眼用载体。本文中所使用的术语“眼用载体”是指具有与眼组织在生理学上相容的物理性能(例如，pH 和/或重量克分子渗透浓度)的药用组合物的载体。

本发明的眼用组合物的重量克分子渗透浓度的优选范围为每千克 150 至 350 毫渗透分子(milliOsmoles) (mOsm/kg)。特别优选范围为 200 至 300mOsm/kg，最优选的重量克分子渗透浓度为约 275 mOsm/kg。本发明眼用组合物的 pH 范围为约 4.5 至约 9.0。

本发明药用组合物可以含有一或多种活性成分。本文中所使用的术语“活性成分”是指为了治疗目的而引起生理学作用的化合物，例如在青光眼治疗中降低或控制眼内压的化合物，因此可以作为药物。

本发明组合物可以含有一或多种合成的式(I)磷脂。组合物中化合物的

浓度有赖于使用的目的(例如用于药用组合物的防腐)以及其它抗微生物成分的存在与否。用于上述目的所必须的浓度在功能上可以描述为“有效防腐量”或下面所述的其变通术语。术语“有效防腐”是指能够有效地保护本文中所述组合物免于微生物污染而产生需要效果的抗微生物成分的量,优选该量(单一或与一或多种其它抗微生物成分的组合)足以满足至少美国药典(“USP”)第29修正版(The National Formulary, United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD 2256-2259)的防腐效能要求。采用的浓度通常在约0.001至约2重量/体积百分比(w/v%)的范围内。用于药用组合物防腐的浓度通常在约0.001至约1(w/v%)的范围内,优选0.005至0.5的范围。当化合物用于保护含有活性成分但是不含传统眼用、耳用或鼻用抗微生物防腐成分的药用组合物时,化合物的浓度优选在约0.005至约1(w/v%)的范围。

尽管本发明药用组合物可以通过包含一或多种合成的式(I)磷脂而没有使用传统抗微生物成分(例如上述那些)能够有效地防腐,但是,式(I)化合物也可以用于与传统消毒剂或防腐剂组合应用。式(I)化合物可以例如与美国专利号4,407,791 (Stark)中所述的聚季铵化合物组合使用;该专利的全部内容在此引入本说明书作为参考。根据'791专利所述,那些聚季铵化合物用于消毒隐形眼镜并对眼用组合物防腐。优选的聚季铵化合物为聚季铵盐-1。此类聚季铵化合物通常使用的量为约0.00001至0.01w/v%。对于聚季铵盐-1成分而言,优选浓度为0.001w/v%。

本发明组合物中所包含的活性成分包括但不限于可以局部应用的眼用、耳用或鼻用成分。例如,此类眼用成分包括(但不限于):抗青光眼成分,例如 β -阻断剂(例如,倍他洛尔和噻吗洛尔)、毒蕈碱(例如,匹罗卡品)、前列腺素、碳酸酐酶抑制剂(例如,乙酰唑胺、醋甲唑胺和乙氧唑磺胺)、多巴胺能激动剂和拮抗剂以及 α 肾上腺素受体激动剂(例如对-氨基可乐定)(也称为安普乐定)和溴莫尼定;抗感染药,例如环丙沙星;非甾体 and 甾体抗炎药,例如舒乐芬、酮咯酸、地塞米松、瑞美松龙和四氢可的索;蛋白类;生长因子类,例如EGF;和抗过敏药物,例如色甘酸钠、依美斯汀和奥洛他定。可以使用的治疗成分的其它非限定性实例包括但不限于抗胆

碱、交感神经药物、抗血管生成药物、抗血管通透性药物、麻醉药、镇痛药、蛋白酶抑制剂、细胞转运/迁移急促剂(impending agents)、抗巨细胞病毒药物、免疫应答调节剂、抗肿瘤药物。本发明组合物也可以包括活性成分的组合产品。最优选局部给药的眼用组合物。

本领域技术人员可以理解，本发明组合物可以含有多种成分，例如渗透压调节剂(例如，氯化钠、丙二醇、甘露醇)、表面活性剂(例如，聚山梨醇酯、聚氧乙烯蓖麻油(cremophore)和聚氧乙烯/聚氧丙烯共聚物)、粘度调节剂(例如，羟丙基甲基纤维素、其它纤维素衍生物、胶类以及胶类衍生物)、缓冲剂(例如，硼酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、碳酸盐)、舒适度增强剂(例如，当适当并有利时，瓜尔豆胶、黄原胶和聚乙烯吡咯烷酮)、助溶剂、pH 调节剂、抗氧化剂、防腐剂辅助成分或络合剂(例如，(乙二胺)-四乙酸二钠盐，也称为 EDTA 二钠，壬基乙二胺三乙酸(nonnyl ethylenediamine triacetic acid))和稳定剂。在此类成分存在下式(I)组合物依然能够保持其抗微生物活性的性能也是本发明的重要优点。

用于处理隐形眼镜(例如，消毒和/或清洗)的组合物的制剂需要考虑与上述其它类型眼用组合物相似的情况，也要考虑与组合物对隐形眼镜材料的物理作用有关的情况以及眼镜对组合物成分的可能的结合或吸收。本发明的隐形眼镜消毒组合物优选制备为水性溶液，但是也可以制备为非水性溶液以及混悬液、凝胶、乳剂等。组合物可以含有各种上述张力调节剂、表面活性剂、粘度调节剂和缓冲剂。

上述组合物可以根据本领域技术人员已知的方法用于消毒隐形眼镜。更具体地讲，首先将眼镜自患者眼部取下，然后浸入组合物中一段时间，该时间足以消毒眼镜。该浸入通常通过将眼镜浸泡在溶液中的方法完成，浸泡时间可以是数小时至过夜，即 4-8 小时。然后冲洗眼镜并置于眼部。在浸泡在消毒组合物中之前，也优选将眼镜清洁并冲洗。

本发明的组合物和方法可以用于各种类型的隐形眼镜，包括眼镜通常被分类为“硬”和通常被分类为“软”的两种情况以及刚性和软性气体可透过眼镜。此类适当眼镜可以包括含有硅酮和氟的眼镜以及水凝胶和非水凝胶眼镜。另外，本发明组合物不会使得有色隐形眼镜脱色。本发明组合物含

有有效量的式(I)磷脂化合物,可以是在生理学适当的缓冲液中的单独的该化合物或者与其他抗微生物成分组合应用。用于隐形眼镜使用者和润滑性滴眼液的消毒溶液、舒适性滴剂溶液的描述性实例参见下面的实施例 5-9。

如上所述,使用的此类化合物的量依赖于使用的目的(例如用于隐形眼镜的消毒)以及其它抗微生物成分的存在与否。用于上述目的所必须的浓度在功能上可以描述为“有效防腐量”或下面所述的其变通术语。术语“有效防腐”是指通过充分减少眼镜上存在的存活微生物的数量而消毒隐形眼镜产生有效地产生需要的效果的抗微生物成分的量,优选该量(单一或与一或多种其它抗微生物成分的组合)足以满足 FDA Premarket Notification (510k) Guidance Document 对隐形眼镜护理产品(1997)和 ISO/FDIS 14729 所提出的消毒要求:用于隐形眼镜卫生管理的产品和制度的眼用光学-隐形眼镜护理产品-微生物学要求和实验方法(2001)。使用的浓度通常在约 0.001 至约 2w/v%的范围内。

下列实施例用于进一步描述式(I)化合物在本发明组合物中的用途,证明所述化合物的抗微生物活性。

具体实施方式

实施例 1

下列制剂代表了本发明的被防腐的眼用制剂的实例。在该制剂中,式(I)的磷脂化合物起到了保护制剂在储存期间免于微生物污染的作用。

被防腐的眼用制剂配方

成分	浓度(%, w/v)
奥洛他定盐酸盐	0.05 - 0.25
式(I)的磷脂	0.001 - 1
DETA 二钠	0 - 0.05
硼酸	0 - 2
丙二醇	0 - 2
氯化钠	0 - 0.9

盐酸	适量至 pH
氢氧化钠	适量至 pH
纯化水	适量至 100
pH	适量至 6.0 - 8.0

0.1%被防腐的眼用制剂的制备: 将奥洛他定盐酸盐(0.111g)和硼酸(1.0g)在纯化水(约 75mL)中混合, 搅拌约 30 分钟。向其中加入丙二醇(0.3g), 然后加入氯化钠(0.5g)。将混合物充分搅拌至溶解。向混合物中加入磷脂 CDM(1.0g 的在水中制备的 1%储备溶液)。加入足够量的纯化水使得制剂达到约 95g。通过加入氢氧化钠溶液(1N)将 pH 调节至约 7.0, 然后通过加入纯化水将最终的批量调节至 100g。在层流净化罩中将制剂通过 0.22 微米膜过滤器过滤除菌。

实施例 2

相对于标准抗微生物防腐效能实验中使用的 5 种微生物, 评价了下面表 1 中所示制剂的抗微生物活性, 该制剂含有 0.0001-1(w/v%)的如上所述的磷脂, 如化合物 No.1(磷脂 CDM)、化合物 No.2(磷脂 PTC)或化合物 No.3(磷脂 PTM)。通过测定在一段时间内溶液将约 10^6 cfu/mL 微生物的初始密度降低的程度进行评价。缩写“cfu”是指菌落形成单位。该制剂的防腐效能结果也列示于表 1。应当注意, 制剂 A 至 V 均具有相似的约为 275mOsm/kg 的重量克分子等渗浓度, 而其相对离子强度不同。

表 1
用于 PET 研究的磷脂载体组合物

制剂	A	B	C	D	C (重复)	D (重复)	E
成份	量 % (w/v)						
化合物编号 No. 1	0.0001	0.001	0.01	0.1	0.01	0.1	1.0
化合物编号 No. 2	0	0	0	0	0	0	0
化合物编号 No. 3	0	0	0	0	0	0	0
硼酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
丙二醇	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
氯化钠	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
磷酸氢二钠	0	0	0	0	0	0	0
甘油	0	0	0	0	0	0	0
盐酸	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH
氢氧化钠	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH
纯化水	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
离子强度	0.0322	0.0322	0.0322	0.0347	0.0322	0.0347	0.0352
PET 结果 (LOG ₁₀ 单位减少)							
金黄色葡萄球菌 (6 小时)	0.0	0.0	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
金黄色葡萄球菌 (24 小时)	0.0	0.0	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
金黄色葡萄球菌 (7 天)	0.5	1.1	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
金黄色葡萄球菌 (14 天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
金黄色葡萄球菌 (28 天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
绿脓杆菌 (6 小时)	0.4	0.4	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
绿脓杆菌 (24 小时)	0.3	0.3	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
绿脓杆菌 (7 天)	0.5	0.5	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
绿脓杆菌 (14 天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
绿脓杆菌 (28 天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
大肠杆菌 (6 小时)	0.1	0.0	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
大肠杆菌 (24 小时)	0.0	0.0	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
大肠杆菌 (7 天)	0.0	0.0	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
大肠杆菌 (14 天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
大肠杆菌 (28 天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
白色念珠菌 (7 天)	0.0	0.0	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
白色念珠菌 (14 天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
白色念珠菌 (28 天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
黑曲霉 (7 天)	1.0	1.1	2.1	5.0	5.1	1.1	5.0
黑曲霉 (14 天)	NT	NT	NT	NT	5.1	0.7	NT
黑曲霉 (28 天)	NT	NT	NT	NT	5.1	1.7	NT

NT= 没有测试

表1 (续)

制剂	F	G	H	I	J	K
成份	量% (w/v)					
化合物编号 1	0.005	0.01	0.1	0.01	0.01	0.01
化合物编号 2	0	0	0	0	0	0
化合物编号 3	0	0	0	0	0	0
硼酸	0	0	0	0	0	0
丙二醇	1.1	1.1	1.1	0.4	0	0
氯化钠	0.25	0.25	0.25	0.7	0.7	0.85
磷酸氢二钠	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
甘油	0	0	0	0	0.4	0
盐酸	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH
氢氧化钠	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH
纯化水	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%
PH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
离子强度	0.0567	0.0567	0.0567	0.1297	0.1297	0.1603
PET 结果 (LOG ₁₀ 单位减少)						
金黄色葡萄球菌 (6 小时)	3.9	4.9	4.9	2.4	2.4	1.1
金黄色葡萄球菌 (24 小时)	4.9	4.9	4.9	4.3	4.8	4.9
金黄色葡萄球菌 (7 天)	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
金黄色葡萄球菌 (14 天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
金黄色葡萄球菌 (28 天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
绿脓杆菌 (6 小时)	2.4	5.0	5.0	3.7	1.2	1.2
绿脓杆菌 (24 小时)	2.6	5.0	5.0	4.9	2.3	2.3
绿脓杆菌 (7 天)	2.5	5.0	5.0	<2.5	<1.5	<1.5
绿脓杆菌 (14 天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
绿脓杆菌 (28 天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
大肠杆菌 (6 小时)	0.1	4.9	4.9	0.6	0.3	0.3
大肠杆菌 (24 小时)	0.2	4.9	4.9	0.9	0.5	0.5
大肠杆菌 (7 天)	4.3	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
大肠杆菌 (14 天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
大肠杆菌 (28 天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
白色念珠菌 (7 天)	0.4	1.4	4.8	0.2	0.2	0.3
白色念珠菌 (14 天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
白色念珠菌 (28 天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
黑曲霉 (7 天)	+0.1	0.3	3.0	0.6	0.0	0.0
黑曲霉 (14 天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
黑曲霉 (28 天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT

NT= 没有测试

表1 (续)

制剂	L	M	N	O	P
成份	量% (w/v)				
化合物编号 1	0	0	0	0	0
化合物编号 2	0.01	0.1	0	0	0
化合物编号 3	0	0	0.005	0.01	0.1
硼酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
丙二醇	1.0	1.0	0.3	0.3	0.3
氯化钠	0.25	0.25	0.15	0.15	0.15
磷酸氢二钠	0	0	0	0	0
甘油	0	0	0	0	0
盐酸	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH
氢氧化钠	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH
纯化水	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
离子强度	0.0493	0.0513	0.0322	0.0322	0.0322
PET 结果 (Log ₁₀ 单位减少)					
金黄色葡萄球菌 (6 小时)	5.0	5.0	1.2	4.9	4.9
金黄色葡萄球菌 (24 小时)	5.0	5.0	4.0	4.9	4.9
金黄色葡萄球菌 (7 天)	5.0	5.0	4.9	4.9	4.9
金黄色葡萄球菌 (14 天)	NT	NT	NT	NT	NT
金黄色葡萄球菌 (28 天)	NT	NT	NT	NT	NT
绿脓杆菌 (6 小时)	4.9	4.9	4.2	4.8	4.8
绿脓杆菌 (24 小时)	4.9	4.9	4.8	4.8	4.8
绿脓杆菌 (7 天)	4.9	4.9	4.8	4.8	4.8
绿脓杆菌 (14 天)	NT	NT	NT	NT	NT
绿脓杆菌 (28 天)	NT	NT	NT	NT	NT
大肠杆菌 (6 小时)	5.0	5.0	0.1	4.9	4.9
大肠杆菌 (24 小时)	5.0	5.0	0.2	4.9	4.9
大肠杆菌 (7 天)	5.0	5.0	0.2	4.9	4.9
大肠杆菌 (14 天)	NT	NT	NT	NT	NT
大肠杆菌 (28 天)	NT	NT	NT	NT	NT
白色念珠菌 (7 天)	4.9	4.9	1.5	5.1	5.1
白色念珠菌 (14 天)	NT	NT	NT	NT	NT
白色念珠菌 (28 天)	NT	NT	NT	NT	NT
黑曲霉 (7 天)	4.0	4.0	1.9	2.8	4.4
黑曲霉 (14 天)	NT	NT	NT	NT	NT
黑曲霉 (28 天)	NT	NT	NT	NT	NT

NT= 没有测试

表1 (续)

制剂	Q	R	S	T	U	V
成份	量(% w/v)					
化合物编号1	0	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
化合物编号2	0	0	0	0	0	0
化合物编号3	0	0	0	0	0	0
硼酸	0	0	0	0	0	0
丙二醇	2	2	1.7	1.3	0.6	0
氯化钠	0	0	0.15	0.3	0.6	0.85
磷酸氢二钠	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
甘油	0	0	0	0	0	0
盐酸	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH
氢氧化钠	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH	适量至 pH
纯化水	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%	适量至 100%
PH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
离子强度	0.015	0.015	0.0406	0.0673	0.1175	0.1603
PET 结果 (LOG ₁₀ 单位减少)						
金黄色葡萄球菌(6小时)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
金黄色葡萄球菌(24小时)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
金黄色葡萄球菌(7天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
金黄色葡萄球菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
金黄色葡萄球菌(28天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
绿脓杆菌(6小时)	0.5	5.0	5.0	5.0	4.5	2.5
绿脓杆菌(24小时)	0.9	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
绿脓杆菌(7天)	0.4	5.0	5.0	5.0	5.0	0.0
绿脓杆菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
绿脓杆菌(28天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
大肠杆菌(6小时)	0.0	5.0	5.0	5.0	2.6	0.4
大肠杆菌(24小时)	0.1	5.0	5.0	5.0	3.4	0.9
大肠杆菌(7天)	0.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
大肠杆菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
大肠杆菌(28天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
白色念珠菌(7天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
白色念珠菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
白色念珠菌(28天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
黑曲霉(7天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
黑曲霉(14天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
黑曲霉(28天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT

NT= 没有测试

上面表 1 中的结果证明了合成的式(I)磷脂具有高效抗微生物活性。结果也证明防腐效能部分依赖于存在的磷脂的浓度和组合物的离子强度。制剂 A 至 E、制剂 F 至 H 以及制剂 Q 至 V 分别证明了防腐效能为浓度依赖型的, 即磷脂(化合物 No.1)增加则防腐效能提高。制剂 I 至 K 证明了: 当

磷脂(化合物 No.1)浓度固定在 0.01 时,则由氯化钠浓度增加导致的离子强度增加时而防腐效能降低(相对于制剂 A 至 E 和 F 至 H 而言)。

下列制剂 3 至 9 为水性、等渗溶液。它们可以根据上面实施例 1 的溶液的相似方法制备。

实施例 3

眼用溶液

(由苯扎氯铵和磷脂防腐)

成分	浓度(% , w/v)
奥洛他定盐酸盐	0.111
苯扎氯铵	0.005
式(I)的磷脂	0.001 - 2
磷酸氢二钠(无水)	0.5
氯化钠	0.6
盐酸	适量至 pH
氢氧化钠	适量至 pH
纯化水	适量至 100
pH	适量至 7.0

实施例 4

耳用或鼻用制剂

成分	浓度(% , w/v)
活性成分	0.01 - 5
式(I)的磷脂	0.005 - 1
EDTA 二钠	0.001 - 0.05
磷酸氢二钠	0 - 1
磷酸二氢钠	0 - 1
氯化钠	0.5 - 0.9
盐酸	适量至 pH

氢氧化钠	适量至 pH
纯化水	适量至 100
pH	适量至 4.5 - 8.0

实施例 5

消毒溶液

成分	浓度(%, w/v)
式(I)的磷脂	0.001 - 2
EDTA 二钠	0.0001 - 0.05
硼酸	0 - 2
丙二醇	0 - 1
氯化钠	0.5 - 0.9
盐酸	适量至 pH
氢氧化钠	适量至 pH
纯化水	适量至 100
pH	适量至 6.0 - 8.0

实施例 6

隐形眼镜的舒适滴剂

成分	浓度(%, w/v)
式(I)的磷脂	0.001 - 2
EDTA 二钠	0.0001 - 0.05
磷酸氢二钠	0 - 1
磷酸二氢钠	0 - 1
聚维酮	0 - 2
氯化钠	0.5 - 0.9
盐酸	适量至 pH
氢氧化钠	适量至 pH

纯化水	适量至 100
pH	适量至 5.0 - 8.0

实施例 7**润滑滴眼液**

成分	浓度(%, w/v)
式(I)的磷脂	0.001 - 2
EDTA 二钠	0 - 0.05
右旋糖酐 T70	0 - 3
羟丙基甲基纤维素	0 - 0.5
碳酸氢钠	0 - 2
氯化钠	0.5 - 0.9
盐酸	适量至 pH
氢氧化钠	适量至 pH
纯化水	适量至 100
pH	适量至 6.5 - 7.8

实施例 8**润滑滴眼液**

成分	浓度(%, w/v)
HP-Guar	0.16
磷脂 CDM	0.01
硼酸	0.7
山梨醇	1.4
聚乙二醇	0.4
丙二醇	0.3
氯化钾	0.12
氯化钠	0.1
氯化钙	0.0053

氯化镁	0.0064
氯化锌	0.00015
AMP-95	0.6
氢氧化钠	适量至 pH
盐酸	适量至 pH
纯化水	适量至 100
pH	适量至 pH7.9

实施例 9

润滑滴眼液

成分	浓度(%, w/v)
HP 8A-Guar	0.16 - 0.19
磷脂 CDM	0.01
硼酸	0.63
山梨醇	1.26
聚乙二醇	0.4
丙二醇	0.3
氯化钾	0.12
氯化钠	0.1
氯化钙	0.0053
氯化镁	0.0064
氯化锌	0.00135
AMP-95	0.513
氢氧化钠	适量至 pH
盐酸	适量至 pH
纯化水	适量至 100
pH	适量至 pH7.4 - 7.9。