

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101048135 B

(45) 授权公告日 2010.06.23

(21) 申请号 200580037038.5

(22) 申请日 2005.09.07

(30) 优先权数据

10/936, 171 2004.09.07 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.04.27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/032024 2005.09.07

(87) PCT申请的公布数据

W02006/029278 EN 2006.03.16

(73) 专利权人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 马修·T·斯科尔茨

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

(56) 对比文件

GB 2338649 A, 1999.12.29, 全文.

WO 97/16168 A1, 1997.05.09, 全文.

CN 1360467 A, 2002.07.24, 权利要求 5 和说明书第 10-13 页.

审查员 王海鹏

权利要求书 6 页 说明书 46 页

(54) 发明名称

酚类抗菌剂组合物和使用方法

(57) 摘要

本发明公开了可局部施用的,特别是适用于局部施用,尤其是在粘膜组织(即粘膜)上的抗微生物组合物,其包括选自以下的抗菌剂:卤代酚类、双酚类、二苯基醚类、N-酰基苯胺类及其衍生物,及其组合。组合物还包括增强剂组分、表面活性剂、疏水性组分、和/或亲水性组分。该组合物提供有效的局部抗微生物活性并因此可用于治疗和/或预防由微生物(包括病毒)引起或加重的病症。

1. 抗菌剂组合物在制备用于杀死或灭活哺乳动物组织上的微生物的药物中的应用,该抗菌剂组合物包括:

选自以下的抗菌剂:二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N-酰基苯胺类,及其组合,

亲水性组分,

表面活性剂,和

疏水性组分。

2. 权利要求 1 的应用,其中粘膜组织是鼻腔、前鼻孔或食道腔的至少一部分。

3. 权利要求 1 的应用,进一步包括增强剂组分。

4. 权利要求 3 的应用,其中所述增强剂组分包括: α -羟基酸、 β -羟基酸、螯合剂、(C1-C4)烷基羧酸、(C6-C12)芳基羧酸、(C6-C12)芳烷基羧酸、(C6-C16)烷芳基羧酸、酚类化合物、(C1-C10)烷基醇、醚二醇、或其组合。

5. 权利要求 3 的应用,其中增强剂组分的浓度大于 0.2wt%。

6. 权利要求 5 的应用,其中增强剂组分的总浓度相对于抗微生物剂的总浓度,以重量计,为 10 : 1 到 1 : 300。

7. 权利要求 1 的应用,其中表面活性剂的总浓度相对于抗微生物剂的总浓度,以重量计,为 5 : 1 到 1 : 100。

8. 权利要求 1 的应用,其中表面活性剂的浓度低于 10wt%。

9. 权利要求 1 的应用,其中亲水性组分的含量为 1wt%到 40wt%。

10. 权利要求 1 的应用,其中疏水性组分的含量为 50wt%到 99wt%。

11. 权利要求 1 的应用,其中表面活性剂包括磺酸盐表面活性剂、硫酸盐表面活性剂、膦酸盐表面活性剂、磷酸盐表面活性剂、泊络沙姆、阳离子表面活性剂、或其混合物。

12. 权利要求 1 的应用,其中亲水性组分包括二醇、低级醇醚、短链酯、或其组合,并且其中亲水性组分在 23°C以至少 20wt%的量溶于水中。

13. 权利要求 1 的应用,其中疏水性组分是在 23°C为液体、胶状物质、半固体或固体的有机化合物,并且在 23°C以低于 5wt%的量溶于水中。

14. 权利要求 1 的应用,其中组合物根据抗微生物效力试验,在 10 分钟内实现受试细菌的至少 2 个对数减少。

15. 权利要求 1 的应用,其中组合物根据抗微生物效力试验,在 10 分钟内实现受试细菌的至少 4 个对数减少。

16. 权利要求 1 的应用,其中组合物的粘度为至少 500cps。

17. 权利要求 1 的应用,其中微生物包括细菌,并且抗微生物组合物以有效杀死一种或多种细菌的量使用。

18. 权利要求 17 的应用,其中细菌包括葡萄球菌 (*Staphylococcus* spp.)、链球菌 (*Streptococcus* spp.)、埃希氏杆菌 (*Escherichia* spp.)、肠球菌 (*Enterococcus* spp.)、假单胞菌 (*Pseudomonas* spp.) 及其组合。

19. 权利要求 18 的应用,其中细菌包括金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、大肠埃希氏杆菌 (*Escherichia coli*)、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、化脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 及其组合。

20. 权利要求 1 的应用,其中微生物包括一种或多种病毒,并且抗微生物组合物以有效灭活一种或多种病毒的量使用。

21. 权利要求 1 的应用,其中微生物包括一种或多种真菌,并且抗微生物组合物以有效杀死一种或多种真菌的量使用。

22. 权利要求 1 的应用,其中抗菌剂在疏水性组分中存在的浓度为抗菌剂溶解度极限的至少 75%。

23. 权利要求 1 的应用,其中抗微生物组合物包括至少 5wt%的水。

24. 权利要求 1 的应用,其中亲水性组分以最大量存在。

25. 权利要求 1 的应用,其中疏水性组分以最大量存在。

26. 抗微生物组合物,其包括:

选自以下的抗菌剂:二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N-酰基苯胺类,及其组合,和

有效量的增强剂,其选自: α -羟基酸、 β -羟基酸、(C1-C4)烷基羧酸、(C6-C12)芳基羧酸、(C6-C12)芳烷基羧酸、(C6-C16)烷芳基羧酸、酚类化合物、(C1-C10)烷基醇、醚二醇、或其组合,和

亲水性组分,

除了卵磷脂以外的表面活性剂,和

疏水性媒介物;

其中该组合物含有至少 5wt%的水;

其中该抗组合物当在干燥皮肤部位上通过擦杯法测试时,在 6 小时内以一个对数级减少人皮肤上的微生物。

27. 抗菌剂组合物在制备用于通过使鼻腔、前鼻孔、和 / 或鼻咽接触该抗菌剂组合物而使受试者的鼻腔、前鼻孔、和 / 或鼻咽的至少一部分去集落化的药物中的应用,该抗菌剂组合物包括:

选自以下的抗菌剂:二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N-酰基苯胺类,及其组合,

疏水性组分,和

亲水性组分或表面活性剂。

28. 权利要求 27 的应用,其中表面活性剂包括磺酸盐表面活性剂、硫酸盐表面活性剂、膦酸盐表面活性剂、磷酸盐表面活性剂、泊络沙姆、阳离子表面活性剂、或其混合物。

29. 权利要求 27 的应用,其中组合物用抗微生物效力试验检测时,在 10 分钟内实现至少一种微生物的至少 2 个对数减少。

30. 权利要求 27 的应用,其中组合物包括至少 5wt%的水。

31. 权利要求 27 的应用,其中组合物基本上不含脂质体。

32. 权利要求 27 的应用,其中组合物进一步包括有效量的增强剂组分,其包括: α -羟基酸、 β -羟基酸、螯合剂、(C1-C4)烷基羧酸、(C6-C12)芳基羧酸、(C6-C12)芳烷基羧酸、(C6-C16)烷芳基羧酸、酚类化合物、(C1-C10)烷基醇、醚二醇、或其组合。

33. 权利要求 27 的应用,其中抗菌剂是三氯生。

34. 抗菌剂组合物在制备用于通过使食道腔接触抗菌剂组合物而使受试者的食道腔的

至少一部分去集落化的药物中的应用,该抗菌剂组合物包括:

选自以下的抗菌剂:二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N-酰基苯胺类,及其组合,

疏水性媒介物,和

亲水性组分。

35. 权利要求 34 的应用,进一步包括表面活性剂。

36. 权利要求 35 的应用,其中表面活性剂包括磺酸盐表面活性剂、硫酸盐表面活性剂、膦酸盐表面活性剂、磷酸盐表面活性剂、泊络沙姆、阳离子表面活性剂、或其混合物。

37. 权利要求 34 的应用,其中组合物用抗微生物效力试验检测时,在 10 分钟内实现至少一种微生物的至少 2 个对数减少。

38. 权利要求 34 的应用,其中组合物包括至少 5wt% 的水。

39. 权利要求 34 的应用,其中组合物进一步包括有效量的增强剂组分。

40. 权利要求 39 的应用,其中增强剂组分包括: α -羟基酸、 β -羟基酸、螯合剂、(C1-C4) 烷基羧酸、(C6-C12) 芳基羧酸、(C6-C12) 芳烷基羧酸、(C6-C16) 烷芳基羧酸、酚类化合物、(C1-C10) 烷基醇、醚二醇、或其组合

41. 权利要求 34 的应用,其中抗菌剂组合物包括油包水型乳剂。

42. 权利要求 34 的应用,其中抗菌剂组合物进一步的包括抗菌的脂类组分,其包括多元醇的 (C7-C14) 饱和脂肪酸酯、多元醇的 (C8-C22) 不饱和脂肪酸酯、多元醇的 (C7-C14) 饱和脂肪族醚、多元醇的 (C8-C22) 不饱和的脂肪族醚、其烷氧化衍生物,或其组合。

43. 权利要求 42 的应用,其中抗菌脂类组分的含量为至少 0.1wt%。

44. 权利要求 42 的应用,其中抗微生物脂类组分包括甘油单月桂酸酯、甘油单癸酸酯、甘油单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇单癸酸酯、丙二醇单辛酸酯、或其组合。

45. 权利要求 35 的应用,其中亲水性组分包括二醇、低级醇醚、短链酯、或其组合,并且其中亲水性组分在 23°C 以至少 20wt% 的量溶于水中。

46. 权利要求 35 的应用,其中疏水性媒介物是在 23°C 为液体、胶状物质、半固体或固体的有机化合物,并且在 23°C 以低于 5wt% 的量溶于水中。

47. 权利要求 35 的应用,其中组合物在 10 分钟内具有受试细菌的至少 4 个对数减少。

48. 权利要求 26 的抗微生物组合物在制备用于通过使皮肤和 / 或粘膜接触该抗微生物组合物而预防和 / 或治疗由皮肤和 / 或粘膜上的微生物体引起或加重的病害的药物中的应用。

49. 权利要求 26 的抗微生物组合物在制备用于通过使鼻腔、前鼻孔和 / 或鼻咽接触有效杀死一种或多种微生物的量的该抗微生物组合物而对受试者的鼻腔、前鼻孔和 / 或鼻咽中的至少一部分进行去集落化的药物中的应用。

50. 权利要求 49 的应用,其中微生物包括细菌,并且抗微生物组合物以有效杀死一种或多种细菌的量使用。

51. 权利要求 50 的应用,其中细菌包括葡萄球菌、链球菌、埃希氏杆菌、肠球菌、或假单胞菌,及其组合。

52. 权利要求 51 的应用,其中细菌包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、大肠埃希氏杆菌、铜绿假单胞菌、或化脓链球菌,及其组合。

53. 权利要求 50 的应用,其中微生物包括一种或多种病毒,并且抗微生物组合物以有效灭活一种或多种病毒的量使用。

54. 权利要求 50 的应用,其中微生物包括一种或多种真菌,并且抗微生物组合物以有效杀死一种或多种真菌的量使用。

55. 权利要求 26 的组合物在制备用于通过使表面接触该组合物而在表面上提供剩余抗微生物效力的药物中的应用。

56. 权利要求 26 的组合物在制备用于通过使受试者在受试者的至少一部分呼吸系统中接触该组合物而预防和 / 或治疗受试者的由微生物感染引起的呼吸道病害的药物中的应用。

57. 抗微生物组合物在制备用于通过使中耳、鼓膜和 / 或耳咽管接触该抗微生物组合物而治疗受试者的中耳感染的药物中的应用,该抗微生物组合物包括:

选自以下的抗菌剂:二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N- 酰基苯胺类,及其组合 ;和

有效量的增强剂组分,其包括: α - 羟基酸、 β - 羟基酸,螯合剂、(C1-C4) 烷基羧酸、(C6-C12) 芳基羧酸、(C6-C12) 芳烷基羧酸、(C6-C16) 烷芳基羧酸、酚类化合物、(C1-C10) 烷基醇、醚二醇、或其组合。

58. 抗微生物组合物在制备用于通过使中耳、鼓膜和 / 或耳咽管接触该抗微生物组合物而治疗受试者的中耳感染的药物中的应用,该抗微生物组合物包括:

选自以下的抗菌剂:二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N- 酰基苯胺类,及其组合 ;和

占组合物的最大重量份的疏水性组分。

59. 权利要求 88 的应用,其中组合物含有至少 5wt% 的水。

60. 抗微生物组合物在制备用于通过使呼吸系统的至少一部分接触该抗微生物组合物而治疗受试者的慢性鼻窦的药物中的应用,该抗微生物组合物包括:

选自以下的抗菌剂:二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N- 酰基苯胺类,及其组合 ;和

有效量的增强剂组分,该增强剂组分包括: α - 羟基酸、 β - 羟基酸,螯合剂、(C1-C4) 烷基羧酸、(C6-C12) 芳基羧酸、(C6-C12) 芳烷基羧酸、(C6-C16) 烷芳基羧酸、酚类化合物、(C1-C10) 烷基醇、醚二醇、或其组合 ;

其中该组合物包括低于 0.50 重量%的 (C6-C18) 脂肪酸。

61. 抗微生物组合物在制备用于通过使呼吸系统的至少一部分接触该抗微生物组合物而治疗受试者的慢性鼻窦的药物中的应用,该抗微生物组合物包括:选自以下的抗菌剂:二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N- 酰基苯胺类,及其组合 ;和

占组合物的最大重量份的疏水性组分。

62. 权利要求 61 的应用,其中组合物另外包括有效量的增强剂组分,该增强剂组分包括: α - 羟基酸、 β - 羟基酸,螯合剂、(C1-C4) 烷基羧酸、(C6-C12) 芳基羧酸、(C6-C12) 芳烷基羧酸、(C6-C12) 烷芳基羧酸、酚类化合物、(C1-C10) 烷基醇、醚二醇、或其组合。

63. 抗微生物组合物在制备用于通过使染病区域接触该抗微生物组合物而治疗受试者皮肤上的脓疱病的药物中的应用,该抗微生物组合物包括:

选自以下的抗菌剂：二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N- 酰基苯胺类，及其组合；和

有效量的增强剂组分，其包括： α - 羟基酸、 β - 羟基酸，螯合剂、(C1-C4) 烷基羧酸、(C6-C12) 芳基羧酸、(C6-C12) 芳烷基羧酸、(C6-C16) 烷芳基羧酸、酚类化合物、(C1-C10) 烷基醇、醚二醇、或其组合。

64. 权利要求 63 的应用，其中组合物另外包括亲水性组分，并且其中组合物的粘度为至少 500cps。

65. 抗微生物组合物在制备用于通过使染病区域接触该抗微生物组合物而治疗受试者皮肤上的脓疱病的药物中的应用，该抗微生物组合物包括：

选自以下的抗菌剂：二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N- 酰基苯胺类，及其组合；和

占组合物的最大重量份的疏水性组分。

66. 权利要求 65 的应用，其中组合物另外包括有效量的增强剂。

67. 权利要求 66 的应用，其中增强剂组分包括： α - 羟基酸、 β - 羟基酸，螯合剂、(C1-C4) 烷基羧酸、(C6-C12) 芳基羧酸、(C6-C12) 芳烷基羧酸、(C6-C16) 烷芳基羧酸、酚类化合物、(C1-C10) 烷基醇、醚二醇、或其组合。

68. 抗微生物组合物在制备用于通过使皮肤、粘膜组织和 / 或创伤接触有效杀死或灭活一种或多种微生物的量的该抗微生物组合物而治疗和 / 或预防受试者的皮肤、粘膜组织和 / 或创伤上的感染的药物中的应用，其中所述的抗微生物组合物包括：

选自以下的抗菌剂：二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N- 酰基苯胺类，及其组合；

有效量的增强剂组分；

亲水性组分；和

占组合物的最大重量份的疏水性组分。

69. 权利要求 67 的应用，其中增强剂组分包括： α - 羟基酸、 β - 羟基酸，螯合剂、(C1-C4) 烷基羧酸、(C6-C12) 芳基羧酸、(C6-C12) 芳烷基羧酸、(C6-C16) 烷芳基羧酸、酚类化合物、(C1-C10) 烷基醇、醚二醇、或其组合。

70. 抗微生物组合物在制备用于通过使皮肤、粘膜组织和 / 或创伤接触有效杀死或灭活一种或多种微生物的量的该抗微生物组合物而治疗和 / 或预防受试者的皮肤、粘膜组织和 / 或创伤上的感染的药物中的应用，其中所述的抗微生物组合物包括：

选自以下的抗菌剂：二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N- 酰基苯胺类，及其组合；

表面活性剂；和

占组合物的最大重量份的疏水性组分；

其中抗微生物组合物含有至少 5wt% 的水。

71. 抗微生物组合物在制备用于通过使皮肤、粘膜组织和 / 或创伤接触该抗微生物组合物而在受试者的皮肤、粘膜组织上、和 / 或创伤内提供剩余抗微生物效力的药物中的应用，该抗微生物组合物包括：

选自以下的抗菌剂：二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N- 酰基

苯胺类,及其组合;

有效量的增强剂组分,其包括: α -羟基酸、 β -羟基酸,螯合剂、(C1-C4)烷基羧酸、(C6-C12)芳基羧酸、(C6-C12)芳烷基羧酸、(C6-C16)烷芳基羧酸、酚类化合物、(C1-C10)烷基醇、醚二醇、或其组合;

亲水性组分;和

占组合物的最大重量份的疏水性组分。

72. 制备包括抗菌剂组分、增强剂组分、疏水性媒介物、和亲水性组分的抗微生物组合物的方法,该方法包括:

将增强剂组分溶于亲水性组分中;

在混合下将疏水性媒介物和其中溶解有增强剂组分的亲水性组分合并形成混合物;

在将疏水性媒介物与亲水性组分和增强剂组分合并之前或之后任选加热疏水性媒介物到足以形成易流动液体的温度;

添加选自二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N-酰基苯胺类,及其组合的抗菌剂组分到混合物中;和

在添加抗菌剂组分之前或之后冷却混合物。

73. 制备包括抗菌剂组分、增强剂组分、和疏水性媒介物的抗微生物组合物的方法,该方法包括:

在混合下将增强剂组分和疏水性媒介物合并形成混合物;

在将疏水性媒介物与增强剂组分合并之前或之后任选加热疏水性媒介物到足以形成易流动液体的温度;

在混合下添加选自二苯醚类、酚类、卤化酚类、双酚类、间苯二酚及其衍生物、N-酰基苯胺类,及其组合的抗菌剂组分到混合物中;和

在添加抗菌剂组分之前或之后冷却混合物。

酚类抗菌剂组合物和使用方法

背景技术

[0001] 抗微生物剂的使用在目前的医用治疗中起重要作用。这在皮肤病学领域以及皮肤和创伤抗菌领域尤其如此,在这些领域中,用于遭受细菌、真菌或病毒感染或损害的皮肤或粘膜的最有效的治疗方法通常包括使用局部抗微生物剂如抗生素。数十年来,医生主要依赖抗生素应对全身和局部感染。抗生素是由微生物产生的有机分子,其在稀释溶液中(例如低于 $10 \mu\text{g/ml}$ 的溶液,通常低于 $1 \mu\text{g/ml}$ 的溶液)具有破坏或抑制细菌和其它微生物生长的能力。它们通常在极低水平即有效并且通常被安全使用而极少有(如果有的话)副作用。通常,抗生素具有窄谱抗微生物活性。另外,它们通常作用于细胞膜中的非常特异性的位点或作用于非常特异性的代谢途径。这可倾向于使细菌相对容易地通过自然选择、编码耐药性的质粒的传递、突变或者用其它方式,发展对抗生素的耐药性(即,耐受高得多的浓度的抗生素的遗传获得能力)。耐药性不仅消除了药物治疗疾病的能力,而且还将患者置于另外的风险下,特别如果是通常全身应用的抗生素。

[0002] 在过去的几十年中,已经明确确定,具有金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, SA) 的前鼻孔集落化 (colonization) 可导致各种问题。医学上主要依赖抗生素进行鼻去集落化 (decolonization)。例如,杆菌肽、硫酸新霉素、硫酸多粘菌素 B、庆大霉素、新霉素 B-短杆菌肽、溶葡萄菌素、甲氧西林、利福平、妥布霉素、制霉菌素、莫匹罗星及其组合已经以不同程度成功地用于鼻去集落化。例如,在术前患者中 SA 的鼻集落化可导致较高感染率和其它医院感染如导管感染的较高发生率。在血液透析患者中 SA 的鼻集落化已经导致高得多的血流感染发生率。另外,已经非常明确地是,前鼻孔是 SA 集落化的生态小环境,并且因此,在医院或其它卫生保健设施中如果爆发甲氧西林抗药性金黄色葡萄球菌 (MRSA) 蔓延的情况,可通过患者和保健人员的前鼻孔的去集落化得以缓解。

[0003] 莫匹罗星,其是由 Glaxo Smith Kline 上市的钙盐形式的 Bactroban Nasal 产品,是唯一通过美国食品与药物管理局批准在美国用于鼻去集落化的抗生素。例如,有许多关于莫匹罗星用作鼻去集落化药剂时的耐药性报道。据报道,耐药性发生率达 25%,甚至高达 50% (例如参见, E. Perez-Roth 等人, *Diag. Micro. Infect. Pis.*, 43 :123-128 (2002) 和 H. Watanabe 等人, *J. Clin. Micro.*, 39 (10) :3775-3777 (2001))。尽管使用莫匹罗星进行术前的前鼻孔去集落化已经表现出降低手术部位感染的风险高达 2-10 倍 (T. Perl 等人, *Ann. Pharmacother.*, 32 :S7-S16 (1998)), 但是对该抗生素的耐药性的高发生率使得该药剂不适合常规应用。另一方面,抗菌剂是合成分子,其通过抑制代谢途径或改变胞外被膜或通过这两种机制破坏或抑制微生物和病毒。它们倾向于具有广谱抗微生物活性并且通过非特异性机制起作用,例如破坏细胞膜、细胞组分的氧化、蛋白质变性等机制。这种非特异性活性使得微生物难以发展对抗菌剂的临床耐药性。例如,少有的关于抗菌剂如碘、低级醇(乙醇、丙醇等等)、氯苯胍亭、季铵表面活性剂、氯酚类等的临床耐药性的报道。然而,这些化合物中的一些化合物需要在通常导致刺激或组织损伤的浓度下被使用,特别是如果重复使用时。另外,与抗生素不同,许多抗菌剂在高浓度的有机化合物的存在下不具有活性。例如,据报道,含有碘或季铵化合物的制剂,在有机物质如在鼻或阴道分泌物中的有机物质的存

在下,或许甚至在皮肤上的有机物质的存在下失活。

[0004] 许多抗菌剂化合物被认为具有刺激剂。例如,据报道,含有碘和 / 或氯已定的组合引起皮肤刺激性。这对于敏感的粘膜组织如前鼻孔、鼻腔和食道腔尤其如此,这些组织在某些在其它方面健康的个体中以及在感染性病害如慢性鼻窦炎的个体中可具有高水平的微生物集落。另外,由于刺激性,这些化合物中有许多化合物可能不适合用于受到刺激或感染的皮肤组织以治疗各种皮肤状况,如得自脓疱病和带状疱疹的损害。另外,对于某些应用,特别是在鼻和口中的应用,特别希望组合物几乎无色或无色,几乎无臭或无臭,并且味道可接受。许多抗菌剂具有不想要的特征,如碘和碘伏,它们在一般用于抗菌的浓度下具有橙色到褐色的颜色并具有明确无疑的气味。已经提出葡糖酸氯苯胍亭(与硫酸新霉素组合)用于鼻去集落化,成功度有限。例如,Naseptin 是包括硫酸新霉素(3250 单位 / 克)和葡糖酸氯已定(0.1%)以联合破坏细菌的抗生素乳化霜剂。该产品还含有在水基中的花生油、十八十六醇 / 环氧乙烷缩合物、和十八十六醇。该产品必需每天使用 4 次并连续使用 10 天以清除鼻携带的葡萄球菌。另外,美国专利 6,214,866 公开了氯已定与抗生素莫匹罗星的组合使用。

[0005] 还提出聚维酮 - 碘用于鼻去集落化(R. L. Hill 和 M. W. Casewell, Journal of Hospital Infection, 2000, Vol. 45, 198-205)。已经发现 Betadine 霜剂(5wt%的聚维酮碘)在体外富集培养技术中杀死甲氧西林抗药性金黄色葡萄球菌。鼻分泌物的增加,通过游离碘与有机物质的反应,而降低聚维酮 - 碘的活性达 80-90wt%。供患者用的 5wt%聚维酮 - 碘的其它缺点包括:1) 非常深的褐色,2) 可引起刺激的低 pH,和 3) 强烈的碘臭味。组分的配制可影响抗微生物剂的性能和潜在刺激。例如,许多常规的抗微生物剂组合物本质上粘度太低和 / 或过分亲水,以致于难以在潮湿组织如前鼻孔或开放、渗液或感染病灶处保持足够的亲和性和持久性以足够的抗微生物活性。据报道,溶剂的存在可降低许多抗菌剂的抗微生物活性。另外,据报道,许多表面活性剂可以通过将抗菌剂隔绝在胶束中而降低抗菌剂的效力。(H. B. Kostenbauer Disinfection, Sterilization, and Preservation 中的 Chapter 44, First addition, 1968, C. A. Lawrence and S. S. Block)。另外,表面活性剂通常参与引起刺激性。

[0006] 因此,仍然需要有效的抗微生物剂组合物,它们当用在哺乳动物组织上时,特别是用在潮湿的哺乳动物组织如鼻通道、前鼻孔、阴道和创伤时,很少发展耐药性并且被充分耐受。

发明内容

[0007] 本发明提供了抗微生物剂组合物及其使用方法和制备方法。尽管可以治疗各种各样的表面,这些组合物通常适用于局部施用,特别是用于粘膜组织(即粘膜)。它们可以有效减少、预防或清除微生物,特别是细菌、真菌和病毒。优选地,微生物具有相对繁多的种类,因此本发明的组合物具有广谱活性。本发明的组合物提供有效的局部抗微生物活性并且因此可用于各种病症的局部治疗和 / 或预防,所述病症由各种组织如皮肤、创伤和 / 或粘膜上的微生物(包括病毒、细菌、真菌、枝原体和原虫)所引起或加重。

[0008] 重要地是,本发明的某些实施方案产生临床微生物耐药性的潜力很低。因此,这些组合物可在一天或多天内被多次使用以治疗局部感染或清除不需要的细菌(如金黄色葡萄

萄球菌的鼻集落)。另外,本发明的组合物可用于相同患者的各种治疗方案,而不担心发生抗微生物剂耐药性。这对于需要在例如血液透析前进行前鼻孔去集落化的长期患病患者或对于慢性创伤如糖尿病足溃疡的抗菌处理特别重要。另外,本发明的优选组合物对皮肤、皮肤病灶和粘膜(包括前鼻孔、鼻腔和鼻咽腔)通常具有较低的刺激性。另外,本发明的某些优选组合物具有较长时段的亲和性(即抵抗液体除去性)以确保足够的效力。

[0009] 本发明的组合物包括选自以下的抗菌剂:二苯基醚类、酚类、卤代酚类、双酚类、间苯二酚类及其衍生物、N-酰基苯胺类,及其组合。重要地是,本发明的组合物能够破坏哺乳动物组织上或内的微生物。因此,使用的浓度通常大于那些用于简单地保持某些局部应用的组合物,即,防止用于除了抗菌目的以外的局部组合物中的微生物生长的浓度。例如,所述浓度可以是至少 0.1wt%, 优选至少 0.2wt%, 更优选至少 0.5wt%。通常,抗菌剂的使用浓度可以是基于组合物的重量为至少 0.1%, 优选至少 0.2%, 通常至少 0.5%。所有的重量百分数基于“准备用的”或“被使用的”组合物的总重量。根据应用而定,许多化合物在这些浓度下中,如果在简单的水性或亲水性媒介物制剂中递送时可能具有刺激性。本发明的许多组合物结合了相当量的亲脂相或疏水相。疏水相包含一种或多种水不溶性组分。如果在疏水相中进行递送,则可显著降低刺激性。疏水相的结合可显著降低本发明组合物潜在的刺激性。优选的疏水相组分在 23°C 下的水溶性低于 0.5wt%, 通常低于 0.1wt%。另外,抗菌剂优选以接近或优选超过疏水相的溶解度极限的浓度存在。

[0010] 重要地是,所述组合物还具有足够的粘度以防止在诸如鼻去集落化的鼻应用时被吸入到肺内。本发明组合物的相对高粘度还使得与其它化合物有关的移动性最小化,从而降低刺激性和脏污性。尽管存在疏水相,但是许多含有抗菌剂的组合物表现出非常有效的和迅速的抗微生物活性。另外,包括自身很少或没有抗微生物活性的亲水性组分如多元醇(例如甘油和聚乙二醇)的抗微生物剂组合物可显著提高该组合物的抗微生物活性。优选,亲水性组分包括二醇、低级醇醚、短链酯,及其组合,其中亲水性组分在 23°C 下以至少 20wt% 的量溶于水中。

[0011] 本发明的组合物优选不含抗生素。

[0012] 优选地,组合物还包括选自以下的表面活性剂:磺酸盐、硫酸盐、膦酸盐、磷酸盐、两性表面活性剂、泊洛沙姆(poloxamer)、阳离子表面活性剂,或其混合物。组合物还优选包括含有 α -羟基酸、 β -羟基酸、螯合剂、(C1-C4) 烷基羧酸、(C6-C12) 芳基羧酸、(C6-C12) 芳烷基羧酸、(C6-C16) 烷芳基羧酸、酚类化合物、(C1-C10) 烷基醇、醚二醇,或其组合的增强剂组分。

[0013] 本发明还提供本发明组合物的各种使用方法。在一个实施方案中,本发明提供预防和/或治疗由哺乳动物组织如皮肤和/或粘膜上的微生物引起或加重的病害的方法。该方法包括使哺乳动物组织接触本发明的抗微生物剂组合物。

[0014] 在一个实施方案中,本发明提供在受试者的鼻腔、前鼻孔和/或鼻咽的至少一部分进行微生物去集落化的方法。该方法包括使鼻腔、前鼻孔和/或鼻咽接触有效杀死组织内或上的一种或多种微生物的量的本发明的抗微生物剂组合物。

[0015] 在一个实施方案中,本发明提供在受试者喉咙/食管的至少一部分进行微生物去集落化的方法。该方法包括使食道腔接触有效杀死喉咙中的组织内或上的一种或多种微生物的量的本发明的抗微生物剂组合物。

[0016] 在一个实施方案中,本发明提供在受试者的喉咙/食管的至少一部分进行微生物去集落化的方法。该方法包括使口腔和/或鼻腔接触一定量的本发明的抗微生物剂组合物,该一定量可有效地允许足够量的组合物下行至喉咙以减少或清除喉咙中的组织内或上的细菌集落。

[0017] 在一个实施方案中,本发明提供在受试者的口腔的至少一部分进行微生物去集落化的方法。该方法包括使口腔接触有效杀死口腔中的软组织内或上的一种或多种微生物的量的本发明的抗微生物剂组合物。

[0018] 在一个实施方案中,本发明提供治疗受试者中的呼吸道病害(例如慢性鼻炎)的方法。该方法包括使呼吸系统(特别是上呼吸道系统,包括鼻腔、前鼻孔和/或鼻咽)的至少一部分接触有效减少或清除呼吸系统内的细菌集落的量的本发明的抗微生物剂组合物。在一个实施方案中,本发明提供治疗受试者皮肤上的脓疱病的方法。该方法包括使染病区域接触有效减少或清除临床感染征象的量的本发明的抗微生物剂组合物。在其它实施方案中,本发明提供杀死或灭活微生物的方法。本文中,“杀死或灭活”是指通过杀死微生物(例如细菌和真菌)而使它们无活性或使它们失活(例如病毒)。本发明提供杀死诸如以下的细菌的方法:葡萄球菌(*Staphylococcus* spp.)、链球菌(*Streptococcus* spp.)、埃希氏杆菌(*Escherichia* spp.)、肠球菌(*Enterococcus* spp.) (包括抗生素抗药株,如万古霉素抗药性肠球菌)和假单胞菌(*Pseudomonas* spp.),及其组合,更特别是金黄色葡萄球菌(包括抗生素抗药株,如甲氧西林抗药性金黄色葡萄球菌)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、大肠埃希氏杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* ae.)和化脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*),它们通常存在于受试者的皮肤或粘膜组织上或内。该方法包括使微生物接触有效杀死一种或多种微生物(例如细菌和真菌)或灭活一种或多种微生物(例如病毒,特别是疱疹病毒)的量的本发明的抗微生物剂组合物。

[0019] 例如,在一个实施方案中,本发明提供杀死或灭活受试者的鼻或鼻腔中的微生物的方法。该方法包括使染病区域接触有效杀死鼻或鼻腔中的组织内或上的一种或多种微生物的量的本发明的抗微生物剂组合物。

[0020] 本发明的组合物还可用于在表面上提供剩余抗微生物效力,该效力得自在表面(例如,前鼻孔内皮肤、粘膜组织、创伤,或者接触到这些组织医疗器械,但特别是皮肤、粘膜组织和/或创伤)上残留残余物或赋予所述表面以保持有效性和提供显著的抗微生物活性的状态。这通过提供具有较高浓度(通常大于30wt%,优选大于40wt%,最优选大于50wt%)的疏水性组分的组合物和/或如根据粘度试验(ViscosityTest)测量的超过1,000cps的粘度、优选超过10,000cps的粘度较高的组合物而实现。

[0021] 例如,在一个实施方案中,本发明提供在受试者的皮肤上、前鼻孔内、粘膜组织上、和/或创伤内提供残存抗微生物效力的方法,该方法包括使皮肤、粘膜组织和/或创伤接触有效杀死一种或多种微生物的量的本发明的抗微生物剂组合物。还提供了生产方法。

[0022] 定义

[0023] 本文根据以下定义使用以下的术语。

[0024] “有效量”是指在组合物中的一种或多种组分的量,当以一定量、一定频率使用并持续使用一段时间时,总体上提供减少、预防或清除一种或多种微生物的抗微生物活性

(包括例如抗病毒、抗细菌或抗真菌),从而获得可接受的微生物水平。通常,该水平是足够低而不引起临床症状的、并应该是检测不到的水平。应当理解,在本发明的组合物中,组分的浓度或量,当分开考虑时,也许不能达到可接受程度的杀灭,或者也许不能杀死广谱的不希望的微生物,或者也许不能这么快杀死;然而,当一同使用时,这些组分提供了增强的抗微生物活性(与在相同条件下单独使用相同的组分相比)。另外,应当理解(除非另作说明),所列举的组分的浓度用于“准备用的”或“被使用的”组合物。组合物可以是浓缩物形式。也就是说,组合物的某些实施方案可以为浓缩物形式,该浓缩物形式由使用者用适当的媒介物进行稀释。

[0025] “亲水性”或“水溶性”是指在 23°C 温度下,基于亲水性材料和水的总重量,将以至少 7wt%、优选至少 10wt%、更至少 20wt%、更优选至少 25wt%、更优选至少 30wt%、最优选至少 40wt% 的量分散或溶于去离子水(或其它特定的水性溶液)中的材料。如果在径长 4 厘米的广口瓶中,化合物与水在 60°C 彻底混合至少 4 小时并使其冷却到 23-25°C 持续 24 小时后并彻底混合该组合物后,其表现为均匀的透明溶液,没有可见的浊度、相分离、或沉淀时,认为所述组分是可溶的。通常,当置于 1×1cm 的样品池中时,样品在适当的分光光度计中在 655 纳米波长下测量的透射率大于 70%。剧烈振摇 5wt% 的亲水性组分在水中的混合物后,水可分散的亲水性材料在水中分散形成均匀的浑浊分散体。优选的亲水性组分是水溶性的。

[0026] “疏水性”或“水不溶性”是指在 23°C 的去离子水中不显著溶解的材料。“不显著”是指该材料在水中的溶解度,基于疏水性材料和水的总重量,低于 5wt%,优选低于 1wt%,更优选低于 0.5wt%,甚至更优选低于 0.1wt%。溶解度可通过在 23°C 的温度下彻底混合适当浓度的化合物和水至少 24 小时(或者,应要溶解化合物的需要提高温度),使其在 23-25°C 静置 24 小时并观察样品进行确定。在径长 4cm 的玻璃广口瓶中,样品将表现出,可在样品的顶部、底部分离的,或遍布整个样品中的,呈液体或固体的第二相。对于结晶化合物,必须小心操作以避免生成过饱和溶液。所述组分应当进行混合并观察。浊度或可见沉淀物或分离相的存在表明已经超过溶解度极限。通常,当置于 1×1cm 的样品池中时,样品在适当的分光光度计中在 655 纳米波长下的透射率低于 70%。对于小于那些可用肉眼观察到的溶出度测定,溶出度使用如 Henrik Vorum 等在 *Phosphate Buffer at pH 7.4* 中的 *Conventional Solubility Estimations* in *Solubility of Long-Chain Fatty Acids*, *Biochimica et Biophysica Acta*. 1126 (1992) 135-142 中所述的放射性标记化合物测定。

[0027] “稳定的”是指在下文中更详细定义的物理稳定性或化学稳定性。优选的组合物既具有化学稳定性又具有物理稳定性。“微生物”是指细菌、酵母、霉菌、真菌、原虫、支原体以及病毒(包括脂质被膜的 RNA 和 DNA 病毒)。“抗生素”是指由微生物产生的有机化合物,在稀释浓度下具有破坏或抑制微生物的能力并用于治疗传染病。抗生素还可包括半合成化合物,它们是微生物产生的化合物的化学衍生物,或合成化合物,它们作用于细胞存活所需的非常特异的生化途径。

[0028] “抗菌剂”是指除了本文所述的“增强剂”之外的杀死致病微生物和非致病微生物的化学剂。优选的抗菌剂,当如 *The Antimicrobial Activity in vitro of chlorhexidine, a mixture of isothiazolinones (KathonCG) and cetyl trimethyl ammonium bromide (CTAB)*, G. Nicoletti, V. Boghossian, F. Gurevitch, R. Borland and P. Mogenroth,

Journal of Hospital Infection, (1993), vol. 23, pp 87-111 中所述, 在使用适当的中和剂的杀灭率试验 (Rate of Kill assay) 中, 当在 35°C 的 Mueller Hinton 肉汤中以 0.25wt% 的浓度进行试验时, 在 60 分钟内表现出假单胞菌和金黄色葡萄球菌从最初的 $1-3 \times 10^7$ cfu/毫升的接种物起有至少 4 个对数减少。抗菌剂通常更广泛地干扰细胞代谢和 / 或胞外被膜。抗菌剂可以是小分子或聚合物型的。小分子抗菌剂通常具有的分子量低于约 350 克 / 摩尔。聚合物型抗菌剂可具有高得多的分子量。

[0029] “增强剂”是指增强抗菌剂组分有效性的组分, 单独使用减去抗菌剂组分的组合物和单独使用减去增强剂组分的组合物时, 它们不能提供与整体组合物相同水平的抗微生物活性。例如, 在抗菌剂组分不存在时, 增强剂组分也许不能提供任何明显的抗微生物活性。增强效果可以是关于杀死水平、杀死速度、和 / 或被杀死的微生物谱的增强, 并且也许不在所有的微生物中都发生。事实上, 增强的杀死水平最通常是在革兰氏阴性细菌如大肠埃希氏杆菌中见到。增强剂可以是协同增效剂, 从而, 当其与组合物的其余部分组合时, 该组合物总体上表现出的活性大于减去增强剂组分的组合物和减去抗菌剂组分的组合物的活性的总和。“粘膜”和“粘膜组织”可交替使用并且是指鼻 (包括前鼻孔、鼻咽腔等)、口 (例如嘴)、外耳、中耳、阴道腔和其它类似组织的表面。例子包括诸如口腔、齿龈、鼻、眼、气管、支气管、胃肠、直肠、尿道、输尿管、阴道、子宫颈和子宫粘膜等的粘膜。本文使用的“防腐剂”是指结合进组合物中用于防止组合物的生物污染和 / 或劣化的抗菌剂。这些防腐剂通常以低于 0.50wt%, 并通常低于约 0.1wt% 的浓度存在。“病害”是指由于病态、疾病、损伤、细菌集落化等导致的身体病况。“治疗”是指受试者的病况相对于病害的改善, 其通常通过所述病况的临床症状表现。

[0030] “去集落化”是指存在于组织内或上的未必立即引起临床症状的微生物 (例如细菌和真菌) 的数目的减少。去集落化的例子包括但不限于鼻腔和创伤的去集落化。“集落化组织”通常比“被感染组织”中存在的微生物少。当组织完全去集落化时, 是指微生物已被“清除”。

[0031] “受试者”和“患者”包括人、羊、马、牛、猪、犬、猫、大鼠、小鼠或其它哺乳动物。“创伤”是指受试者的损伤, 其包括正常皮肤或粘膜组织屏障破坏而暴露下面的组织, 其由例如挫裂、手术、灼烧、对下方组织的损伤如褥疮、循环不畅等引起。创伤可理解为包括急性和慢性创伤。术语“包括”及其变体, 当在说明书和权利要求中出现这些术语时, 不具有限制性含义。本文使用的“一”、“一个”、“所述的”、“至少一种”和“一种或多种”可交替使用。术语“和 / 或”是指所列元素的一种或全部 (例如预防和 / 或治疗病害是指预防、治疗、或既治疗又预防进一步的病害)。

[0032] 本文对包括端点的数值范围的描述包括在该范围内的所有的数字 (例如, 1-5 是指 1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5 等)。

[0033] 本发明的以上概述并非意在描述本发明的每个公开的实施方案或每个实施例。后面的描述更具体地示例说明了实施方案。在说明书中的几处通过实施例提供指导, 所述实施例可用于不同的组合。在每个情况中, 所述的列举仅仅是示例性的, 不应理解为是唯一的列举。

具体实施方案

[0034] 本发明提供抗微生物（包括例如抗病毒、抗细菌和抗真菌）组合物。这些组合物包括一种或多种选自以下的抗菌剂：卤代酚类、二苯基醚类、和双酚类（包括但不限于对氯间二甲苯酚（PCMX）和三氯生卤代 N- 碳酰苯胺类如三氯卡班（3,4,4' 三氯 N- 碳酰苯胺）和三氟甲基 -4,4' - 二氯 N- 碳酰苯胺，N- 水杨酰苯胺也是可用的。它们以足够的浓度存在（至少 0.20wt%，通常大于 0.30wt%，更优选大于 0.50wt%），当它们以足够频率并以足够剂量施用于哺乳动物组织上并持续足够的时间时，能使组织上的微生物去集落化或被清除。某些组合物还包括一种或多种表面活性剂、一种或多种亲水性化合物、和 / 或一种或多种疏水性化合物。

[0035] 所述组合物优选充分粘着到体组织（例如皮肤、粘膜组织、和创伤）从而非常具有局部有效性。然而，重要地是，组合物不具有生物粘着性，因此不会与组织粘着在一起。因此，本发明提供组合物的各种广泛的应用。特别优选的方法包括局部施用，特别是对粘膜组织（即包括前鼻孔和其它上呼吸道组织的粘膜）以及皮肤（例如皮肤病灶）和创伤的局部施用。

[0036] 对于某些其中需要广谱抗菌活性的应用，可使用含有多种抗菌剂的组合物。在其它的其中需要有限的抗微生物活性的应用中，可使用含有抗菌谱有限的抗菌剂的组合物。例如，在某些情况下，可能希望仅仅杀死或灭活一种类型或少数类型的微生物，而不是存在的所有微生物。例如，如实施例所示，含有在矿脂媒介物中的月桂酸的组合物具有对抗甲氧西林抗药性金黄色葡萄球菌（MRSA）（革兰氏阳性微生物）的活性，但是仅有有限的对抗大肠埃希氏杆菌（革兰氏阴性微生物）的活性，因此，其更适合用来杀死革兰氏阳性生物体，诸如鼻去集落化、脓疱病的治疗和其它的主要由革兰氏阳性生物体引起的局部感染的情况。本发明的组合物可用于提供有效的局部抗微生物活性，从而可用于治疗和 / 或预防多种病害。例如，它们可用于治疗和 / 或预防由哺乳动物组织即皮肤和 / 或粘膜上的，诸如鼻（前鼻孔、鼻咽腔、鼻腔等）、外耳、中耳、口、直肠、阴道、或其它类似组织内的皮肤和 / 或粘膜上的微生物（例如革兰氏阳性细菌、革兰氏阴性细菌、真菌、原虫、支原体、酵母、病毒、以及脂质背膜病毒）所引起或加重的病害。引起或加重这些病害的特别相关的生物体包括葡萄球菌、链球菌、假单胞菌、肠球菌、和埃希氏杆菌、细菌、以及疱疹病毒、曲霉（*Aspergillus* spp.）、镰孢（*Fusarium* spp.）、假丝酵母（*Candida* spp.）、及其组合。特别毒性的生物体包括金黄色葡萄球菌（包括抗药株，如甲氧西林抗药性金黄色葡萄球菌（MRSA）、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌（*Streptococcus pneumoniae*）、粪肠球菌（*Enterococcus faecalis*）、万古霉素抗药性肠球菌（VRE）、*Pseudomonas aeruginosa*、大肠埃希氏杆菌（*Escherichia coli*）、黑曲霉（*Aspergillus niger*）、烟曲霉（*Aspergillus fumigatus*）、棒曲霉（*Aspergillus clavatus*）、茄状镰孢（*Fusarium solani*）、尖状镰孢（*Fusarium oxysporum*）、厚垣镰孢（*Fusarium chlamydosporum*）、白色假丝酵母（*Candida albicans*）、光滑假丝酵母（*Candida glabrata*）和克鲁斯氏假丝酵母（*Candida krusei*）。

[0037] 本发明的组合物还可用于预防和 / 或治疗一种或多种由微生物引起的感染或其它病害。具体地，本发明的组合物可用于预防和 / 或以下的一种或多种：皮肤病灶，皮肤的病症，如脓疱病、湿疹、牛皮癣（psoriasis）、婴儿以及失禁成人的尿布疹、环造瘘术装置周炎症、带状疱疹和开放创伤（例如切口、擦伤、灼伤、裂伤、慢性创伤）中的细菌感染；坏死性

筋膜炎 (necrotizing faciitis); 外耳感染; 由细菌、病毒或真菌污染引起的急性或慢性中耳炎 (中耳感染); 阴道或直肠的真菌和细菌传染; 阴道酵母感染; 细菌性鼻炎; 眼感染; 唇疱疹; 外生殖器疱疹; 前鼻孔中的金黄色葡萄球菌集落化 (例如, 手术或血液透析之前); 粘膜炎 (即与粘膜感染相对的、由非侵入性真菌引起的炎症); 慢性鼻窦炎 (例如由细菌或病毒污染引起的); 非侵入性真菌诱导的鼻窦炎; 慢性结肠炎; 克罗恩氏病; 灼伤; 疹; 脚癣 (即脚气); 股癣 (即乔克发痒); 体癣 (即钱癣); 假丝酵母病; 链球菌性喉咙、链球菌咽喉炎、和其它 A 族链球菌感染; 红斑痤疮 (通常称作成人粉刺); 伤风; 和呼吸道病害 (例如哮喘)。总之, 本发明的组合物可用于预防和 / 或治疗多种由微生物感染 (例如酵母、病毒、细菌传染) 引起的局部病害。

[0038] 本发明的组合物可用于多种表面上。例如, 它们可用于哺乳动物组织上 (例如皮肤、粘膜组织、慢性创伤、急性创伤、灼伤)。它们还可从拭子、布、海绵、泡沫和无纺产品和纸制品 (例如纸巾和擦巾 (wipes)) 中进行递送, 例如, 它们用于递送相当部分的抗菌剂组合物到组织。“相当部分”是指当以一定剂量、一定频率和足以减少或清除组织上或内的微生物的量施用, 足够的化合物被施用并保留在组织上。

[0039] 因此, 本发明还提供本发明组合物的各种使用方法。本发明的多种实施方案包括: 预防由哺乳动物组织 (即皮肤和 / 或粘膜) 上的微生物引起或加重的病害的方法; 对受试者的鼻腔、前鼻孔和 / 或鼻咽的至少一部分进行微生物去集落化的方法; 从受试者的鼻腔、前鼻孔、和 / 或鼻咽的至少一部分清除微生物的方法; 治疗受试者的中耳感染的方法 (通过耳咽管引入中耳内, 和 / 或通过扩散或直接注射引入鼓膜); 治疗受试者的慢性鼻窦炎的方法 (通过治疗呼吸系统的至少一部分, 特别是上呼吸道疾病系统, 包括鼻腔、前鼻孔、和 / 或鼻咽的至少一部分); 治疗受试者皮肤上的脓疱病的方法; 治疗和 / 或预防哺乳动物皮肤 (皮肤、粘膜组织和 / 或创伤) 上的感染的方法; 治疗灼伤的方法; 杀死或灭活微生物 (例如杀死细菌和 / 或真菌、或灭活病毒) 的方法; 由于在表面 (如皮肤、粘膜组织、创伤、和 / 或接触这些表面的医疗器械) 上残留残余物或赋予表面以保持有效性并提供显著抗微生物活性的状态而提供剩余抗微生物效力 (抗细菌、抗真菌、和 / 或抗病毒效力) 的方法。本文公开的所有的抗菌剂并非都可用于上述的所有状况。每种抗菌剂的适当的适应症描述如下。

[0040] 应当理解, 本发明的组合物可用于未出现临床病害指征的情况。例如, 本发明的组合物可用于对受试者的鼻腔 (即鼻前庭后的空间)、前鼻孔 (即鼻内到鼻腔的开口, 还称为外鼻孔)、和 / 或鼻咽 (即咽部分, 即, 位于食物进入咽内的点的上方的喉咙) 的至少一部分进行微生物去集落化的方法。适当的测定组合物对前鼻孔的去集落化有效性的体内模型已经建立并由 K. Kiser 等人在 *Infect and Immunity*, 67(10), 5001-5006 (1999) 描述。本发明的组合物还可用于使伤口微生物去集落化。在实施例部分还公开了使微生物接触抗微生物剂组合物的静态涂层的体外模型。该试验方法适于比较本发明的组合物在大多数的局部应用 (包括鼻去集落化) 中的潜在效力。

[0041] 使用本发明组合物的去集落化方法特别用于免疫功能低下患者 (包括肿瘤患者、糖尿病患者、HIV 患者、移植患者等), 特别用于真菌如曲霉和镰孢。

[0042] 特别地, 本发明的组合物可用于慢性创伤以清除甲氧西林抗药性金黄色葡萄球菌和万古霉素抗药性肠球菌, 所述创伤可能表现或可能不表现临床感染征象, 如炎症、流脓、渗出等。另外, 值得注意的是, 本发明的某些组合物可杀死脂质被膜病毒, 该病毒很难被杀

死并且可引起带状疱疹（疱疹）、慢性鼻炎、中耳炎和其它局部疾病。本领域的普通技术人员使用本领域公知的试验和细菌筛选法，可容易地确定本发明的组合物何时提供抗微生物活性。一个容易进行的试验包括将所选择的已知的或容易获得的微生物菌株，如肠球菌、曲霉、埃希氏杆菌、葡萄球菌、链球菌、假单胞菌、或沙门氏菌，在适当温度的培养基中，以预定的细菌负荷水平暴露于试验化合物下。对于本发明的优选组合物，根据实施例部分所述的抗微生物剂效力试验最方便地进行试验。简要地讲，将抗微生物剂组合物涂覆在无菌表面上并且将细菌悬浮液直接分布在组合物的表面上。在足够的接触时间后，收集含有暴露细菌的样品，置于中和肉汤中，取出样品并稀释，在琼脂上涂板。将涂板样品在适当的温度和湿度下培养 48 小时，并计数在板上生长的存活菌落的数目。一旦集落被计数，则可容易地测定由试验化合物引起的细菌数目的减少。细菌减少通常报道为在最初 \log_{10} 接种物计数和暴露后的 \log_{10} 接种物计数之间的差而测得的 \log_{10} 减少值。本发明的优选组合物在 10 分钟内，优选在 2.5 分钟内，对受试细菌有平均至少 2 个对数的减少。

[0043] 如实施例部分中所述，对许多优选组合物进行了抗 MRSA（革兰氏阳性，ATCC 16266）和大肠杆菌（革兰氏阴性，ATCC 11229）的抗微生物活性检验。本发明的优选组合物还具有非常迅速的抗微生物活性。如实施例部分所示，优选的制剂能够在 10 分钟暴露后，并优选在 2.5 分钟暴露后，对所述两种生物体中的至少一种实现至少 4 个对数的平均对数减少。更优选的组合物能够在 10 分钟暴露后，并优选在 2.5 分钟暴露后，对所述两种生物体中的至少一种实现至少 5 个对数的平均对数减少，更优选实现至少 6 个对数的平均对数减少。

[0044] 对于剩余抗微生物效力，本发明的组合物优选在施用于染病部位后或在受试者的前臂上试验组合物后的至少 1 小时，更优选至少 3 小时，更优选至少 24 小时，保持至少 1 个对数的平均对数减少，更优选至少 1.5 个对数，更优选至少 2 个对数。为进行该测定，将组合物施用于受试者的前臂上，在健康受试者的前臂上形成大约 4 毫克 / 平方厘米 (mg/cm^2) 的量的均匀湿涂层，并使其以约 $5 \times 5 \text{cm}$ 的面积保留在皮肤上（一般最少 10 分钟）。该组合物温和地用 23°C 生理盐水（0.9wt% 的氯化钠）洗涤。将盐水洗涤部位暴露在约 10^6 细菌 / 毫升的已知量的细菌接种物中（一般是表皮葡萄球菌或大肠杆菌）下 30 分钟。细菌经过回收，并用有效中和剂处理并进行培养，以定量测量保留的细菌。特别优选的组合物，在通过使盐水容器尽可能地靠近所述部位以便盐水不跌落在所述部位上而用 500 毫升的盐倾倒在所述部位上进行温和漂洗后，保持细菌的至少 1 个对数减少，优选至少 2 个对数减少。

[0045] 重要地是，本发明的某些实施方案具有极低的产生微生物耐药性的潜力。例如，本发明的优选组合物最终 MIC 水平（即最低抑菌浓度）对最初 MIC 水平的比的增加低于 16，更优选低于 8，更优选低于 4。这种耐药性出现的试验进行方式为，使得微生物最初经历亚 MIC 水平（例如 $1/2$ 的 MIC）的抗菌剂，并且在 24 小时后，使微生物进入含有两倍浓度的抗菌剂的肉汤中。重复 8 天，每天除去微生物以测定新的 MIC。因此，这些形成低耐药性的组合物可在 1 天或多天内被多次使用以治疗局部感染或清除不需要的细菌（如金黄色葡萄球菌的鼻集落）。

[0046] 本发明的优选组合物含有有效量的抗微生物剂以迅速地杀死或灭活皮肤、皮肤病灶和粘膜上的微生物。在某些实施方案中，使用一个或多个剂量，在 5 天内，优选在 3 天内，更优选在 2 天内，最优选在 24 小时内，基本上所有的微生物被清除或灭活。本发明的优选

组合物对皮肤、皮肤病灶和粘膜（包括前鼻孔、鼻腔和鼻咽腔以及其它上呼吸道部分）通常具有较低的刺激性。例如，本发明的某些优选组合物不比 Glaxo Smith Kline 的 BACTROBAN 膏剂（皮肤上用）产品或 BACTROBAN NASAL（前鼻孔中用）产品具有更多的刺激性。本发明的优选组合物具有较长时段的固着性以确保足够的效力。例如，本发明的某些化合物在施用位置保持至少 1 小时，优选至少 4 小时，更优选至少 8 小时的抗微生物活性。固着性可通过在预定时间后擦拭所述部位并通过适当的分析技术如气相色谱法 (GC) 或高效液相色谱法 (HPLC) 测定抗微生物活性而测定。

[0047] 本发明的优选组合物是物理稳定的。本文使用的“物理稳定”的化合物是在 23°C 经历至少 3 个月，优选至少 6 个月的储存期间内，不由于明显的沉淀、结晶、相分离等等，发生与其初始状态不同的显著改变。特别优选的组合物是完全物理稳定的，如果将 10 毫升 (10ml) 的组合物样品置于 15 毫升带刻度的圆锥形塑料离心管 (Corning) 中并使用如 Heraeus Sepatech GmbH 生产的 2650 型 Labofuge B 或类似离心机在 2275xg 离心（例如 3,000 转数 / 分钟 (rpm) 离心 10 分钟），在离心管的底部或顶部没有可见的相分离。低于 0.5ml 的相分离也被认为是稳定的，只要在样品中没有其它的物理分离的迹象即可。

[0048] 本发明的优选组合物表现出良好的化学稳定性。化学稳定性对于可水解或经历热降解和 / 或光降解的化合物而言是尤其令人关注的。最优选的组合物，在 23°C 下经历最初 5 天的平衡时段后，在 40°C 下在密封容器中老化 4 周后，平均保持至少 97% 的抗微生物剂组分。保留百分比应理解为是指保留的抗微生物剂组分的重量百分比。通过将在不引起降解的密封容器中经历老化（即，经历最初 5 天平衡时段之外的老化）的样品中保留的量，与以相同方式制备（优选得自同一批料）并在 23°C 放置 5 天的样品的真实测量水平相比较，测得保留百分比。抗微生物剂组分的水平优选使用气相色谱法或高效液相色谱法进行测定。

[0049] 通常，本发明的组合物可为以下形式之一：

[0050] 一 疏水性膏剂：将组合物与疏水基质（例如矿脂、增稠或胶化的水不溶性油等）配制并任选具有少量的水溶相。

[0051] 一 水包油型乳剂：组合物可以是这样的制剂，其中将抗菌剂乳化在乳剂中，该乳剂包括疏水性组分的不连续相和包括水以及任选的一种或多种极性亲水性载体以及盐、表面活性剂、乳化剂或其它组分的连续水相。这些乳剂可包括水溶性或水可溶胀性的聚合物以及帮助稳定乳剂的一种或多种乳化剂。这些乳剂如美国申请 09/966,511 中所述通常具有较高的传导值。

[0052] 一 油包水型乳剂：组合物可以是这样的制剂，其中将抗菌剂结合进乳剂中，该乳剂包括疏水性组分的连续相和包括水以及任选的一种或多种极性亲水性载体以及盐或其它组分的水相。这些乳剂可包括油溶性或油可膨胀性的聚合物以及一种或多种帮助稳定乳剂的乳化剂。

[0053] 一 增稠水凝胶：这些体系包含已经增稠的水相，从而使粘度超过 500cps，优选大于 5000cps。最优选的体系具有超过 10,000cps 的粘度，更优选大于 25,000cps，最优选大于 50,000cps。粘度使用本文所述的粘度试验测定。这些体系包括本文所述的抗菌剂并且通过如下所述的适当的天然的、天然改性的或合成聚合物被增稠。增稠水凝胶还可使用适当的有效增稠组合物的乳化剂如烷基醇和聚乙氧基化烷基链表面活性剂进行增稠。例子包括得自 Croda Inc 的 Polawax、Behenyl TMS、Crodaphos CES、Cosmowax、和 Crothix 体系。

[0054] 一 亲水性凝胶 :这些体系是其中连续相包含至少一种除了水之外的水溶性亲水性组分。该制剂还任选含有高达约 20wt% 的水。较高浓度在某些组合物中可能是适当的。适当的亲水性组分包括一种或多种二醇 (如甘油、丙二醇、丁二醇), 聚乙二醇 (PEG), 环氧乙烷、环氧丙烷和 / 或环氧丁烷的无规或嵌段共聚物, 每分子具有一个或多个疏水性部分的聚烷氧基化表面活性剂, 有机硅共聚多元醇 (copolyol), 及其组合物。本领域的技术人员可意识到, 乙氧基化的水平必需足够使得亲水性组分在 23°C 下具有水溶性或水分散性。在大多数方案中, 含水率低于组合物的 10wt%, 更优选低于组合物的约 5wt%。

[0055] 在大多数实施方案中, 组合物的粘度, 当根据本文所述的粘度试验测量时, 为至少 20cps、优选大于 100cps、更优选大于 1000cps、更优选大于 10,000cps、最优选大于 25,000cps。优选较高粘度以降低移动性以及提供固着性 (对抗液体除去性) 以确保长效的抗微生物活性。最优选的组合物, 根据粘度试验测量的在 23-25°C 下的粘度超过 50,000cps, 最优选超过 100,000。最优选的组合物即使在加热到 32°C、35°C、或高达 37°C 后仍保持这些粘度值, 以确保当接触哺乳动物组织时, 组合物保留固着性。

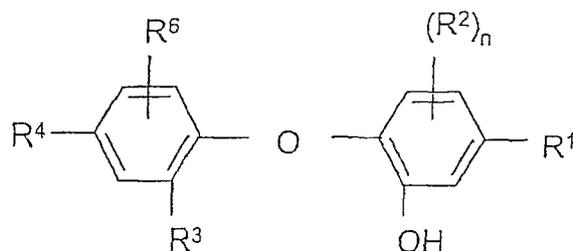
[0056] 抗菌剂组分

[0057] 抗菌剂组分是组合物中的提供至少一部分抗微生物活性的那些组分。也就是说, 抗菌剂组分对至少一种微生物至少具有一定程度抗微生物活性。通常认为其是本发明组合物中的主要活性成分。抗菌剂组分包括有效量的一种或多种选自以下的抗菌剂: 酚类 (包括卤代酚类)、以及双酚类、间苯二酚类、N- 酰基苯胺类如卤代二苯脲和 N- 水杨酰苯胺, 及其可相容的组合。

[0058] 适用于抗微生物组合物中的酚类抗菌剂包括但不限于二苯醚类, 如多卤化羟基二苯醚类, 更具体是含有多个卤素取代基的那些; 简单的酚类, 如苯酚、甲酚、邻苯基苯酚、4- 己基间苯二酚; 和卤化酚类, 如对氯间二甲苯酚、二氯间二甲苯酚、邻苯基对氯苯酚和对异戊基苯酚; 双酚类, 如 2,2' - 亚甲基双 (3,4,6- 三氯苯酚)、2,2' - 亚甲基双 (4,6- 二氯苯酚)、2,2' - 亚甲基双 (4- 氯苯酚)、2,2' - 硫代双 (4,6- 二氯苯酚); 和 N- 酰基苯胺类, 如 N- 水杨酰苯胺、单卤代 N- 水杨酰苯胺、和多卤代 N- 水杨酰苯胺。下列类别用于大多数实施方案:

[0059] A. 二苯醚类, 如多卤代羟基二苯醚类, 更具体是含有多个卤素取代基的那些, 如三氯生 (2',4,4' - 三氯 -2- 羟基二苯醚或 3- 氯 -2-(2,4- 二氯苯氧基) 苯酚) 等等。这些化合物可以由以下的化学结构表示:

[0060]



[0061] 其中 R^1 和 R^3 可以是氯、溴、或氢, R^2 是氯或溴; R^4 可以是氯、溴、含 1-3 个碳原子的烷基、 $\text{CH}_3\text{O}-$ 、 $\text{CN}-$ 、和 NH_2- , R^6 可以是氢、氯、溴、甲基、三氯甲基、 $\text{CH}_3\text{O}-$ 、 $\text{CN}-$ 、和 NH_2- ; 和 n 是 1 或 2。

[0062] B. 酚类, 包括苯酚及其衍生物, 既包括简单的酚类如苯酚、甲酚、邻苯基苯酚, 又包

括卤代酚类,如对氯间二甲苯酚、二氯间二甲苯酚和对异戊基苯酚。其它的酚类包括单-和多烷基和芳族卤代苯酚(如甲基对氯苯酚、正丁基对氯苯酚、邻氯苯酚、邻苄基对氯苯酚、邻苄基乙基-间甲基-对氯苯酚、6-异丙基-2-乙基-3-甲基对氯苯酚、甲基-对溴苯酚、叔戊基-邻溴苯酚、3,4,5,6-四溴-2-甲基苯酚。这类的优选抗菌剂为对氯-间二甲苯酚(PCMX)。

[0063] C. 间苯二酚类及其衍生物,如甲基-间苯二酚、乙基-间苯二酚、正丙基-间苯二酚、正丁基-间苯二酚、正戊基-间苯二酚、正己基-间苯二酚、正庚基-间苯二酚、正辛基-间苯二酚、正壬基-间苯二酚、苯基-间苯二酚、苄基-间苯二酚、苯基乙基-间苯二酚、苯基丙基-间苯二酚、对氯苄基-间苯二酚、5-氯-2,4-二羟基二苯基甲烷、4'-氯-2,4-二羟基二苯基甲烷、5-溴-2,4-二羟基二苯基甲烷、和4'-溴-2,4-二羟基二苯基甲烷和 thynol enjenol。

[0064] D. 双酚类,如2,2'-亚甲基双(4-氯苯酚)、2,2'-亚甲基双(3,4,6-三氯苯酚)、2,2'-亚甲基双(4-氯-6-溴苯酚)、双(2-羟基-3,5-二氯苯基)硫醚和双(2-羟基-5-氯苄基)硫醚。

[0065] E. N-酰基苯胺类,包括N-水杨酰苯胺和N-碳酰苯胺类,如那些在 Seymour S. Block 编著的 *Disinfection, Sterilization, and Preservation*, 2nd Ed. 中 Chapter 14, Lea & Febiger, Philadelphia PA, 1977 中所述的那些;卤代N-碳酰苯胺化合物,如在美国专利 2818390 中描述的那些;和卤代N-水杨酰苯胺类,包括单卤代N-水杨酰苯胺和多卤代N-水杨酰苯胺。特别优选的N-碳酰苯胺类化合物为3,4,4'-三氯N-碳酰苯胺(三氯卡班);3,4',5-三溴N-水杨酰苯胺;4,4'-二氯-3'-(三氟甲基)-N-碳酰苯胺。其它有用的N-酰基苯胺类,包括但不限于N-水杨酰苯胺、单卤代N-水杨酰苯胺和多卤代N-水杨酰苯胺,如在美国专利 4,010,252 和 4,894,220 中描述的那些。

[0066] 这些化合物可相对不溶于水并因此优选在疏水性组分和/或乳化剂/表面活性剂的存在下将这些化合物配制在乳剂中(油包水型或水包油型)、或配制在亲水性媒介物中。这些化合物通常以 0.5wt%, 优选 1wt% 被添加到制剂中。在大多数方案中,化合物的添加量不大于 8wt%, 更优选不大于 6wt%。

[0067] 最优选的组合物配制为不含 MW 大于约 1500 道尔顿的聚乙二醇,更优选 MW 不大于 600 道尔顿,因为它们可降低活性。最优选的组合物是基于疏水性媒介物如矿物油或矿脂的那些,其可任选含有亲水性组分和油包水型乳剂。使用这些抗菌剂配制的水性组合物(或这些组合物水相)的 pH 通常为 3-9, 最优选 3.5-7。

[0068] 本发明的组合物包括适当浓度的一种或多种抗菌剂以产生所需结果。这些组合物包括的抗菌剂的总量,基于“准备用的”或“使用的”组合物的总量,为至少 0.2wt%, 更优选至少 0.25wt%, 更优选至少 0.35wt%, 更优选至少 0.5wt%, 并且甚至更优选至少 1、至少 2、或至少 3wt%。在优选实施方案中,抗菌剂存在的总量,基于“准备用的”或“使用的”组合物,不大于 20wt, 更优选不大于 15wt, 更优选不大于 10wt, 并且甚至更优选不大于 6wt。某些组合物可具有更高的浓度,如果它们需要在用前被稀释的话。

[0069] 本发明的抗菌剂可单独使用或组合使用以有效杀死组织上的微生物。抗菌剂的某些组合可特别有用,而其它组合可导致不稳定的制剂或抗微生物活性的钝化。另一方面,其它抗菌剂组合可产生增强或协同效果。

[0070] 本发明的抗菌剂可单独使用,组合使用,或与其它抗菌剂组合物使用,从而有效地杀死组织上的微生物。与本文所述的抗菌剂组合使用的其它抗菌剂包括过氧化物、C6-C14 烷基羧酸和烷基酯羧酸、抗微生物性天然油类,及其相容的组合,如在本申请人的标题为“Antiseptic Compositions and Methods of Use”在 2004 年 9 月 7 日提交的美国申请 10/936,133 中提供的;氯己啶及其盐,如二葡萄糖酸盐、二乙酸盐、二甲磺酸盐、和二乳酸眼,聚合物型季铵化合物如聚六亚甲基双胍,银和各种银复合物,小分子季铵化合物如苯扎氯铵和烷基取代衍生物,二长链烷基 (C6-C18) 季铵化合物,十六基卤代吡啶鎓及其衍生物,苜索氯铵及其烷基取代衍生物、奥替尼啶,及其组合,它们在本申请人的标题为“Cationic Antiseptic Compositions and Methods of Use”在 2004 年 9 月 7 日提交的美国待审申请 10/936,135 中提供的。

[0071] 抗菌剂的某些组合可特别有用,而其它可导致不稳定的制剂或抗微生物活性的钝化。例如,阳离子抗菌剂如双胍类和二双胍类、聚合物型季铵化合物、季铵化合物、和银可能与烷基羧酸类不相容。另一方面,其它的抗菌剂组合可能产生协同效果或增强效果。例如,C6 以及高级脂肪酸可如下所述增强过氧化物以及脂肪酸甘油一酯抗菌剂的活性。

[0072] 在某些实施方案中,本发明的抗菌剂可以任选组合有效量的抗微生物脂类抗菌剂,包括多元醇的 (C7-C14) 饱和脂肪酸酯、多元醇的 (C8-C22) 不饱和脂肪酸酯、多元醇的 (C7-C14) 饱和脂肪族醚、多元醇的 (C7-C14) 不饱和脂肪族醚,它们的烷氧化衍生物,或其组合,其中烷氧化衍生物具有每摩尔多元醇低于 5 摩尔的烷氧化物;条件是对于不是蔗糖的多元醇,酯包括单酯,醚包括单醚,并且对于蔗糖,酯包括单酯、二酯或其组合,醚包括单醚、二醚或其组合。这类有用的抗菌剂进一步在本申请人的标题为“Antimicrobial Compositions and Methods of Us”在 2003 年 9 月 9 日提交的美国待审申请 10/659,571 中有述。本文使用的术语“脂肪”是指得自 C6-C18 的具有奇数或偶数个碳原子的烷基和亚烷基链。

[0073] 在某些实施方案中,本发明的抗菌剂可能任选结合有有效量的抗微生物脂类抗菌剂,其包括 (C2-C8) 羟基羧酸的 (C8-C12) 脂肪醇酯 (还通常称为 (C8-C12) 脂肪醇的 (C2-C8) 羟基羧酸酯)、(C2-C8) 羟基羧酸的 (C8-C12) 单不饱和或多不饱和脂肪醇酯 (还通常称为 (C8-C12) 单不饱和或多不饱和脂肪醇的 (C2-C8) 羟基羧酸酯)、或其烷氧化衍生物。烷氧化衍生物通常每摩尔多元醇或羟基羧酸具有低于 5 摩尔的醇化物。羟基羧酸部分可包括脂肪族和 / 或芳族基团。例如,水杨酸的脂肪醇酯是可能的。这类有用的抗菌剂进一步在本申请人的标题为“Antimicrobial Compositions and Methods”在 2005 年 3 月 10 日提交的美国待审公开 60/660,594 中有述。

[0074] 本文使用的“脂肪醇”是具有偶数或奇数个碳原子的烷基或亚烷基单官能醇,“脂肪酸”是具有偶数或奇数个碳原子的烷基或亚烷基单官能羧酸。

[0075] 为了实现迅速的抗微生物活性,制剂可在组合物中以接近或优选超过在疏水相中的溶解度极限引入一种或多种抗菌剂。尽管不受任何理论的约束,似乎优选分配进入疏水性组分中的抗菌剂不容易杀死通常处在水介质中或与水介质有关的微生物。在大部分组合物中,抗菌剂优选的引入浓度为,在 23°C 下的疏水性组分的溶解度极限的至少 60%,优选至少 75%,更优选至少 100%,最优选至少 120%。这可方便地如下测定,制备没有抗菌剂的制剂,分离各相 (例如通过离心作用或其它适当的分离技术),并通过逐渐添加更大浓度的

抗菌剂直到发生沉淀而测定溶解度极限。或者,如果制剂是已知的,可采用将形成亲脂相的组分,以适当比例混合,并测定溶解度极限。本领域的技术人员可意识到,为了精确测定,必须避免过饱和溶液的产生。例如,我们发现使用含三氯生的疏水性媒介物的组合物在溶解度极限以上活性急剧增加。

[0076] 增强剂组分

[0077] 本发明的组合物可以任选包括增强剂以增强抗微生物活性。活性增强对于对抗革兰氏阴性细菌如大肠杆菌和假单孢菌特别有用。选择的增强剂优选影响细菌的细胞被膜。尽管不限于任何理论,目前据信,增强剂通过使抗菌剂更容易地进入细胞的细胞质和/或通过促进细胞背膜的破坏而发挥作用。增强剂组分可包括: α -羟基酸、 β -羟基酸、其它羧酸、(C1-C4)烷基羧酸、(C6-C12)芳基羧酸、(C6-C12)芳烷基羧酸、(C6-C12)烷芳基羧酸、螯和剂、酚类化合物(如某些抗氧化剂和对羟基苯甲酸酯类)、(C1-C10)单羟基醇、或二醇醚(即,醚二醇)。如果需要,可使用增强剂的多种组合。

[0078] 在一些实施方案中,其它增强剂也是有用的,如在2004年9月8日提交的标题为“Antimicrobial Compositions and Methods”的美国专利申请10/936,949中所述的含铁细胞和结合有铁的蛋白质,和在2005年3月10日提交的标题为“Methods of Reducing Microbial Contamination”的美国专利申请60/660,830中所述的糖和/或醇。

[0079] α -羟基酸、 β -羟基酸、和其它羧酸增强剂优选以它们的质子化形式、游离酸形式存在。所有的酸性增强剂不必都以游离酸形式存在,然而,下列的优选浓度是指以游离酸形式存在的量。另外,可以加入非 α -羟基酸、 β -羟基酸或其它羧酸增强剂,以酸化或缓冲制剂保持在抗微生物活性的pH下。另外,包括羧酸基团的螯合剂增强剂优选以在其游离酸形式中具有至少一个、更优选至少两个羧酸的形式存在。如下的浓度假定情况就是如此。螯合剂增强剂还可包括磷酸酯或磷酸基团。如果由于与其它组合物组分的相互作用而发生沉淀,则应当考虑替代的增强剂。阴离子增强剂与卤代酚类和双酚类一起使用时特别有用。

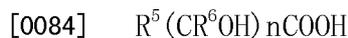
[0080] 一种或多种增强剂可以适当的浓度在本发明的组合物中使用以产生所需的结果。在优选方案中,它们的存在总量,基于准备用的组合物的总重量,大于0.01wt%,优选大于0.1wt%,更优选大于0.2wt%,更优选大于0.25,最优选大于约0.4wt%。在优选方案中,它们存在的量,基于准备用的组合物的重量,不大于20wt%。这些浓度通常适用于 α -羟基酸、 β -羟基酸、其它羧酸、螯合剂、酚醛树脂、醚二醇、(C5-C10)单羟基醇。通常,(C1-C4)单羟基醇需要较高的浓度,这将在后面详细描述。

[0081] α -羟基酸、 β -羟基酸、和其它羧酸增强剂,以及含羧酸基团的螯合剂,在每100克配制的组合物中优选以不大于100毫摩尔的浓度存在。在大多数实施方案中, α -羟基酸、 β -羟基酸、和其它羧酸增强剂,以及含羧酸基团的螯合剂,优选每100克配制的组合物不大于75毫摩尔、更优选每100克不大于50毫摩尔、最优选每100克不大于25毫摩尔的浓度存在。

[0082] 增强剂组分的总浓度相对于抗菌剂组分的总浓度,优选为10:1到1:300,更优选5:1到1:10,按重量计。当使用增强剂时,另外需要考虑在组合物中的溶解度和物理稳定性。本文所述的许多增强剂在优选的疏水性组分如矿物油或矿脂中是不溶的。已经发现,添加少量(通常低于30wt%、优选低于20wt%、更优选低于12wt%)的亲水性组分不仅帮助溶解和物理稳定组合物,并且还改善了抗微生物活性。这些亲水性组分在下文描述。

或者,增强剂可以超过溶解度极限的量存在,条件是该组合物是物理稳定的。这可通过使用使抗菌剂不明显出现分层(例如沉降或乳化)的具有足够粘度的组合物而实现。

[0083] α -羟基酸。 α -羟基酸是通常由下式表示的化合物:



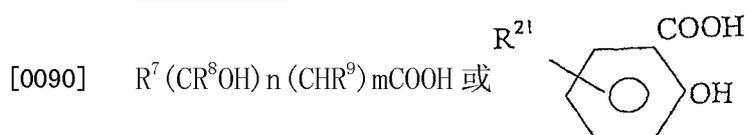
[0085] 其中: R^5 和 R^6 独立地为H、(C1-C8)烷基(直链、支链、或环状)、(C6-C12)芳基、(C6-C12)芳烷基或(C6-C12)烷芳基(其中芳烷基或烷芳基中的烷基为直链、支链、或环状的),其中 R^5 和 R^6 可任选被一个或多个羧酸基团取代;并且 $n = 1-3$,优选 $n = 1-2$ 。

[0086] α -羟基酸的例子包括但不限于:乳酸、苹果酸、柠檬酸、2-羟基丁酸、扁桃酸、葡糖酸、羟基乙酸(即 α -羟乙酸)、酒石酸、抗坏血酸、 α -羟基辛酸(hydroxyoctanoic acid)、和 α -羟基辛酸(hydroxycaprylic acid),及其衍生物(如被羟基、苯基、羟苯基、烷基、卤素、及其组合取代的化合物)。优选的 α -羟基酸包括:乳酸、苹果酸和扁桃酸。这些酸可为D、L或DL的形式,并且可以游离酸、内酯、或其部分盐的形式存在。所有的这些形式都包括在术语“酸”的范围内。优选地,酸以游离酸的形式存在。在某些优选方案中,可用于本发明组合物中的 α -羟基酸选自:乳酸、扁桃酸、和苹果酸,及其混合物。其它适当的 α -羟基酸在美国专利5,665,776(Yu)中描述。

[0087] 一种或多种 α -羟基酸可以适当的浓度在本发明组合物中使用以产生所需的结果。在优选方案中,它们存在的总量,基于准备用的组合物的总重量,为至少0.25wt%,更优选至少0.5wt%,更优选至少1wt%,在优选方案中,它们存在的总量,基于准备用的组合物的总重量,不大于10wt%,更优选不大于5wt%,更优选不大于3wt%。较高的浓度可变得更具刺激性。

[0088] α -羟基酸增强剂对总的抗菌剂组分的比优选为至多10:1,更优选至多5:1,并且甚至更优选至多1:1。 α -羟基酸增强剂对总的抗菌剂组分的比优选为至少1:20,更优选至少1:12,并且甚至更优选至少1:5。 α -羟基酸增强剂对总的抗菌剂组分的比优选为1:12到1:1。

[0089] β -羟基酸。 β -羟基酸是通常由下式表示的化合物:



[0091] 其中: R^7 、 R^8 和 R^9 独立地为H、(C1-C8)烷基(饱和的直链、支链或环状基团)、(C6-C12)芳基、(C6-C12)芳烷基或(C6-C12)烷芳基(其中芳烷基或烷芳基中的烷基为直链、支链或环状),其中 R^7 和 R^8 可任选被一个或多个羧酸基团取代; $m = 0$ 或1; $n = 1-3$ (优选地, $n = 1-2$);以及 R^{21} 为H、(C1-C4)烷基或卤素。

[0092] β -羟基酸的例子包括但不限于:水杨酸、 β -羟基丁酸、3-羟基丁酸、托品酸和曲索卡酸。在某些优选方案中,可用于本发明组合物中的 β -羟基酸选自: β -羟基丁酸及其混合物。其它适当的 β -羟基酸在美国专利5,665,776(Yu)中描述。

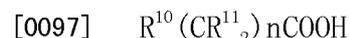
[0093] 一种或多种 β -羟基酸可以适当的浓度在本发明的组合物中使用以产生所需的结果。在优选方案中,他们存在的总量,基于准备用的组合物的总重量,为至少0.1wt%,更优选至少0.25wt%,并且甚至更优选至少0.5wt%。在优选方案中,他们存在的总量,基于准备用的组合物的总重量,不大于10wt%,更优选不大于5wt%,并且甚至更优选不大于

3wt%。较高的浓度可带来刺激性。

[0094] β -羟基酸增强剂对总的抗菌剂组分的比优选为至多 10 : 1, 更优选至多 5 : 1, 并且甚至更优选至多 1 : 1。 β -羟基酸增强剂对总的抗菌剂组分的比优选为至少 1 : 20, 更优选至少 1 : 15, 并且甚至更优选至少 1 : 10。 β -羟基酸增强剂对总的抗菌剂组分的比优选为 1 : 15 到 1 : 1。

[0095] 在含低浓度水的体系中,或在基本上不含水的体系中,酯化可能为通过与例如抗菌剂或羟基官能亲水性组分反应而损失增强剂的主要途径。因此,某些 α -羟基酸 (AHA) 和 β -羟基酸 (BHA) 是特别优选的,因为据信,这些较少会通过 AHA 或 BHA 的羟基的反应发生酯化。例如,水杨酸在某些制剂中特别优选,因为酚羟基比脂肪族羟基更具酸性,并因此很少会反应。在无水或含水量低的制剂中,其它特别优选的化合物包括:乳酸、扁桃酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸和羟基乙酸。不包括羟基的苯甲酸和取代苯甲酸类,其不是羧酸,将由于降低形成酯基的倾向而被优选。

[0096] 其它的羧酸。除了 α -羧酸和 β -羧酸之外的羧酸适用于增强剂组分中。这些包括通常含 16 个碳原子,优选等于或低于 12 个碳原子,并且甚至更优选低于约 8 个碳原子的烷基羧酸、芳基羧酸、芳烷基羧酸或烷芳基羧酸。这些中的优选类别可以由下式表示:



[0098] 其中: R^{10} 和 R^{11} 独立地为 H、(C1-C4) 烷基(其可为直链、支链或环状基团)、(C6-C12) 芳基、含有芳基和烷基(其可为直链、支链或环状基团)的 (C6-C16) 基团,其中 R^{10} 和 R^{11} 可任选被一个或多个羧基取代;以及 $n = 0-3$, 优选地, $n = 0-2$ 。优选地,羧酸为 (C1-C4) 烷基羧酸、(C6-C12) 芳烷基羧酸、或 (C6-C16) 烷芳基羧酸。

[0099] 示例性的酸包括但不限于:醋酸、丙酸、苯甲酸、苄酸 (benzylic acid)、壬基苯甲酸等。特别优选苯甲酸。

[0100] 除了 α -羟基酸或 β -羟基酸之外的一种或多种羧酸可以适当的浓度在本发明的组合物中使用以产生所需的结果。在优选方案中,它们存在的总量,基于准备用的组合物,为至少 0.1wt%,更优选至少 0.25wt%,更优选至少 0.5wt%,最优选至少 1wt%。在优选方案中,他们存在的总量,基于准备用的组合物,不大于 10wt%,更优选不大于 5wt%,并且甚至更优选不大于 3wt%。

[0101] 除了 α -羟基酸或 β -羟基酸之外的羧酸的总浓度对抗菌剂组分的总浓度的比,优选为 10 : 1 到 1 : 100,更优选 2 : 1 到 1 : 10,按重量计。

[0102] 螯合剂。螯合剂通常是具有在溶液中能够与金属离子进行配位的多个位点的有机化合物。通常,这些螯合剂是聚阴离子化合物并且与多价金属离子配位最好。示例性的螯合剂包括但不限于:乙二胺四乙酸 (EDTA) 及其盐 (EDTA (Na)₂、EDTA (Na)₄、EDTA (Ca)、EDTA (K)₂)、酸式焦磷酸钠、酸性六偏磷酸钠、己二酸、琥珀酸、聚磷酸、酸式焦磷酸钠、六偏磷酸钠、酸化六偏磷酸钠、次氨基三(亚甲基膦酸)、二亚乙基三胺五乙酸、1-羟基乙烯、1,1-二膦酸、和二亚乙基三胺五(亚甲基膦酸)。某些羧酸,特别是 α -羟基酸和 β -羟基酸,还可作为螯合剂发挥作用,例如苹果酸和酒石酸。还包括对二价铁或三价铁离子具有高特异性的化合物,如含铁细胞和结合有铁的蛋白质,如乳铁蛋白和铁传递蛋白。

[0103] 在某些优选方案中,可用于本发明组合物中的螯合剂包括选自以下的那些:乙二胺四乙酸及其盐、琥珀酸、及其混合物。优选地,使用游离酸形式的或单盐或二盐形式的

EDTA。

[0104] 一种或多种螯合剂可以适当的浓度在本发明的组合物中使用以产生所需的结果。在优选方案中,它们存在的总量,基于准备用的组合物的总重量,为至少 0.01wt%,更优选至少 0.05wt%,更优选至少 0.1wt%,并且甚至更优选至少 0.25wt%。或者,在优选方案中,螯合剂存在的总量,基于组合物的总重量/体积,为至少 300uM(微摩尔),优选至少 500uM,更优选至少 1000uM,最优选至少 2000uM,即使其可能包含多相。在优选方案中,他们存在的总量,基于准备用的组合物的总重量,不大于 10wt%,更优选不大于 5wt%,并且甚至更优选不大于 1wt%。螯合剂(除了 α -羟基酸或 β -羟基酸之外的)总浓度对抗菌剂组分的总浓度的比优选为 10 : 1 到 1 : 100,更优选 1 : 1 到 1 : 10,按重量计。

[0105] 酚类衍生化合物。酚类衍生化合物增强剂通常是具有以下通式结构(包括至少一个通过氧与环连接的基团)的化合物:

[0106]



[0107] 其中:m 为 0 到 3(特别为 1 到 3),n 为 1 到 3(特别为 1 到 2),每个 R^{12} 独立地为含有最多 12 个碳原子(特别为最多 8 个碳原子)的烷基或烯基,其任选在链内或链上被 O 取代(例如羰基)或在链上被 OH 取代,每个 R^{13} 独立地为 H 或含有最多 8 个碳原子(特别为最多 6 个碳原子)的烷基或烯基,其任选在链内或链上被 O 取代(例如羰基)或在链上被 OH 被取代,但是当 R^{13} 为 H 时,n 优选为 1 或 2。

[0108] 酚类衍生物增强剂的例子包括但不限于:丁基化羟基苯甲醚,如 3(2)-叔丁基-4-甲氧基苯酚(BHA)、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)、3,5-二叔丁基-4-羟基苜蓿基苯酚、2,6-二-叔-4-己基苯酚、2,6-二-叔-4-辛基苯酚、2,6-二-叔-4-癸基苯酚、2,6-二叔丁基-4-乙基苯酚、2,6-二叔丁基-4-丁基苯酚、2,5-二叔丁基苯酚、3,5-二叔丁基苯酚、4,6-二叔丁基-间苯二酚、对羟基苯甲酸甲酯(4-羟基苯甲酸甲酯)、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、2-苯氧基乙醇,及其组合。优选的酚类衍生化合物是具有上述通式结构的酚类物质,其中 $R^{13} = H$,并且其中 R^{12} 是含最多 8 个碳原子的烷基或烯基,并且 n 为 1、2 或 3,特别是当至少一个 R^{12} 是丁基,特别是叔丁基时,并且特别是其无毒成员。一些优选的酚类增强剂是 BHA、BHT、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、和对羟基苯甲酸丁酯,及其组合。

[0109] 一种或多种酚类衍生化合物可以适当的浓度在本发明的组合物中使用以产生所需的结果。在医药级组合物中的酚类化合物的浓度可以广泛地改变,但是,当上述酯处在上述的范围内时,基于组合物的总重量,低达 0.001wt% 可以是有效的。在优选方案中,他们存在的总量,基于准备用的组合物的总重量,为至少 0.01wt%,更优选至少 0.10wt%,并且甚至更优选至少 0.25wt%。在优选方案中,他们存在的总量,基于准备用的组合物的总重量,不大于 8wt%,更优选不大于 4wt%,并且甚至更优选不大于 2wt%。

[0110] 酚类衍生化合物的总浓度对抗菌剂组分的总浓度的比,优选为 10 : 1 到 1 : 300,更优选 1 : 1 到 1 : 10,按重量计。

[0111] 通常遵守上述的关于酚类衍生化合物的浓度,除非希望使用要随后稀释的浓缩制剂。另一方面,酚类衍生化合物和抗菌剂组分提供抗微生物作用的最小浓度随着特定应用

而改变。

[0112] 单羟基醇。另外的增强剂类别包括含 1-10 个碳原子的单羟基醇。这包括低级（即，C1-C4）单羟基醇（例如，甲醇、乙醇、异丙醇和丁醇）以及长链（即，C5-C10）单羟基醇（例如，异丁醇、叔丁醇、辛醇和癸醇）。在某些优选方案中，可用于本发明组合物中的醇选自：甲醇、乙醇、异丙醇、及其混合物。

[0113] 一种或多种醇可以适当的浓度在本发明的组合物中使用以产生所需的结果。在一个实施方案中，短链（即，C1-C4）醇存在的总量，基于准备用的组合物的总重量，为至少 5wt%，更优选至少 10wt%，更优选至少 15wt%，并且甚至更优选至少 20wt%。在优选方案中，短链（即，C1-C4）醇存在的总量，基于准备用的组合物的总重量，不大于 50wt%，更优选不大于 40wt%，并且甚至更优选不大于 30wt%。对于某些应用，低级醇可能不是优选的，这是由于强烈的气味和潜在的刺痛和刺激性。这在较高浓度时特别地发生。在顾虑刺痛或灼烧感的应用中，(C1-C4) 醇的浓度优选低于 20wt%，更优选低于约 15wt%。

[0114] 在优选方案中，长链（即，C5-C10）醇存在的总量，基于准备用的组合物的总重量，为至少 0.1wt%，更优选至少 0.25wt%，并且甚至更优选至少 0.5wt%，最优选至少 1.0wt%。在优选方案中，(C5-C10) 醇存在的总量，基于准备用的组合物的总重量，不大于 10wt%，更优选不大于 5wt%，并且甚至更优选不大于 2wt%。

[0115] 醚二醇。另外的增强剂类别包括醚二醇。示例性的醚二醇包括下式所示的那些：



[0117] 其中：R' = H、(C1-C8) 烷基、(C6-C12) 芳基或 (C6-C12) 芳烷基或 (C6-C12) 烷芳基；并且每个 R'' 独立地为 H、甲基、或乙基；并且 n = 0-5，优选 n = 1-3。例子包括 2- 苯氧基乙醇、二丙二醇、三甘醇，所列产品在商品名称 DOWANOL DB（二（二乙醇）丁基醚）、DOWANOL DPM（二（丙二醇）单甲醚）、和 DOWANOL TPnB（三（丙二醇）单丁醚）下获得，还有许多得自 Dow Chemical, Midland MI。

[0118] 一种或多种醚二醇可以适当的浓度在本发明的组合物中使用以产生所需的结果。在优选方案中，他们存在的量，基于准备用的组合物的重量，为至少 0.01wt%。在优选方案中，他们存在的量，基于准备用的组合物的重量，不大于 20wt%。

[0119] 表面活性剂

[0120] 本发明的组合物可以包括一种或多种表面活性剂以使组合物乳化和用于帮助组合物润湿表面和 / 或帮助接触微生物。本文使用的术语“表面活性剂”是指两性分子（具有共价结合的极性和非极性区域的分子），其能够降低水的表面张力和 / 或降低水和不混溶液体之间的界面张力。该术语意在包括皂类、洗涤剂、乳化剂、表面活性剂等。表面活性剂可以是阳离子、阴离子、非离子、或两性的。其包括多种常规的表面活性剂。如果需要，可使用表面活性剂的组合。

[0121] 某些乙氧基化表面活性剂可以减少或消除抗菌剂组分的抗微生物效力。其确切机制未知，但是并非所有的乙氧基化表面活性剂都具有这种消极作用。例如，已经证明，泊洛沙姆（聚环氧乙烷 / 聚环氧丙烷）表面活性剂与一些抗菌剂组分是相容的，但是羟乙基化山梨糖脂肪酸酯，如那些在由 ICI 生产的以商品名 TWEEN 售卖的产品可能不相容并且甚至在微生物学测定中可用于抵消抗菌剂。另外，某些阴离子表面活性剂可能与任选存在于本发明组合物中的阳离子抗菌剂不相容。应当注意到，这些是广泛意义上的概括，活性可具有

制剂依赖性。本领域的技术人员可通过制备制剂并根据实施例部分所述测定抗微生物活性而容易地测定表面活性剂的相容性。

[0122] 应当注意到,某些抗菌剂是两性分子并且可能具有表面活性。例如,本文所述的脂肪酸抗菌剂具有表面活性。对于既含有两性抗菌剂又含有表面活性剂的那些组合物,所述表面活性剂是与两性抗菌剂分开的组分。优选的表面活性剂是HLB(即,亲水性对亲脂性的平衡)为至少4,更优选至少8的那些表面活性剂。更优选的表面活性剂的HLB为至少12。最优选的表面活性剂的HLB为至少15。

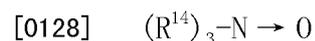
[0123] 多种类别的表面活性剂的例子描述如下。在某些优选方案中,可用于本发明组合物中的表面活性剂选自:磺酸盐、硫酸盐、膦酸盐、磷酸盐、泊洛沙姆(聚环氧乙烷/聚环氧丙烷嵌段共聚物)、阳离子表面活性剂,及其混合物。在某些更优选的结合了非离子或阴离子抗菌剂的方案中,可用于本发明组合物中的表面活性剂选自:磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐,及其混合物。如果存在其它的阳离子组分的话,阳离子、两性和非离子表面活性剂,并且特别是环氧乙烷/环氧丙烷表面活性剂如泊洛沙姆是特别优选的,(例如,如在2004年9月7日提交的标题为“Cationic Antiseptic Compositions and Methods of Use”的美国专利申请10/936,135中所述的任选的阳离子抗菌剂)。

[0124] 一种或多种表面活性剂可以适当的浓度在本发明的组合物中使用以产生所需的结果。在许多情况中,在所需应用中,本发明的组合物倾向于留在组织上。在优选方案中,他们存在的总量,基于准备用的组合物的重量,为至少0.01wt%,优选0.1wt%,更优选至少0.5wt%,并且甚至更优选至少1.0wt%。对于那些可刺激组织的表面活性剂,所述表面活性剂优选以低浓度存在,即,存在的总量,基于准备用的组合物的重量,不大于10wt%,更优选不大于5wt%,并且甚至更优选不大于3wt%。表面活性剂的总浓度对抗菌剂的总浓度的比,优选为5:1到1:100,更优选为3:1到1:10,最优选为2:1到1:3,按重量计。

[0125] 阳离子表面活性剂。示例性的阳离子表面活性剂包括但不限于:任选聚亚烷基化的伯、仲、或叔脂肪胺的盐;季铵盐,如四烷基铵、烷基酰胺基烷基三烷基铵、三烷基苄基铵、三烷基羟基烷基铵、或具有兼容的阴离子反离子如卤化物(优选氯化物或溴化物)或烷基硫酸盐(如甲硫酸盐和乙硫酸盐)的烷基吡啶鎓;咪唑啉衍生物;阳离子性的胺氧化物(如在酸性pH下),及其混合物。

[0126] 在某些优选方案中,可用于本发明组合物的阳离子表面活性剂选自:四烷基铵、三烷基苄基铵、和烷基卤化吡啶鎓,及其混合物。

[0127] 还特别优选如下式所示的包括烷基和烷基酰胺基烷基二烷基胺氧化物的胺氧化物表面活性剂:



[0129] 其中: R^{14} 为(C1-C30)烷基(优选(C1-C14)烷基)或(C6-C18)芳烷基或烷芳基,其中任何的这些基团可任选在链内或链上被含有N-、O-或S-的基团如酰胺、酯、羟基等取代。每个 R^{14} 可相同或不同,条件是至少一个 R^{14} 基团包括至少8个碳。任选地, R^{14} 基团可以与氮连接形成杂环,从而形成表面活性剂诸如烷基吗啉、烷基哌嗪等的胺氧化物。优选地,两个 R^{14} 基团是甲基,并且一个 R^{14} 基团是(C12-C16)烷基或烷基酰胺基丙基。胺氧化物表面活性剂的例子包括在商品名AMMONYX LO、LMDO、和CO下的那些,它们是月桂基二甲基胺氧

化物、月桂基酰胺基丙基二甲基胺氧化物、和鲸蜡基胺氧化物,所有这些得自 Northfield, IL 的 Stepan Company。

[0130] 阴离子表面活性剂。示例性的阴离子表面活性剂包括但不限于肌氨酸盐、谷氨酸盐、烷基硫酸盐、烷基醚 (alkyleth) 硫酸钠或钾、烷基醚硫酸铵、十二烷基醚 -n- 硫酸铵、十二烷基醚 -n- 硫酸盐、羟乙基磺酸盐、烷基和芳烷基甘油醚磺酸盐、烷基和芳烷基磺基琥珀酸盐、烷基甘油醚磺酸盐、烷基磷酸盐、芳烷基磷酸盐、烷基膦酸盐、和芳烷基膦酸盐。这些阴离子表面活性剂可具有一价或二价的金属或有机铵反离子。在某些优选方案中,可用于本发明组合中的阴离子表面活性剂选自:

[0131] 1. 磺酸盐和硫酸盐。适当的阴离子表面活性剂包括磺酸盐和硫酸盐,如烷基硫酸盐、烷基醚硫酸盐、烷基磺酸盐、烷基醚磺酸盐、烷基苯磺酸盐、烷基苯醚硫酸盐、烷基磺基乙酸盐、仲烷磺酸盐、仲烷基硫酸盐、等等。这些中有许多可由下式表示:

[0132] $R^{14}-(OCH_2CH_2)_n(OCH(CH_3)CH_2)_p-(Ph)_a-(OCH_2CH_2)_m-(O)_b-SO_3^-M^+$, 和 $R^{14}-CH[SO_3^-M^+]-R^{15}$

[0133] 其中: a 和 b = 0 或 1; n、p、和 m = 0-100 (优选 0-20, 更优选 0-10); R^{14} 的定义同上, 条件是 R^{14} 或 R^{15} 至少之一至少为 C8; R^{15} 为 (C1-C12) 烷基 (饱和的直链、支链或环状基团), 其可任选被 N、O、或 S 硫原子、或羟基、羧基、酰胺基或氨基取代; Ph = 苯基, 和 M 为阳离子反离子, 如 H、Na、K、Li、铵、或质子化叔胺, 如三乙醇胺或季铵基团。

[0134] 在上式中, 环氧乙烷基团 (即, “n” 和 “m” 基团) 以及环氧丙烷基团 (即, “p” 基团) 可以颠倒顺序、以及无规的、顺序的、或嵌段的方式进行排列。对于这一类别, 优选地, R^{14} 包括烷基酰胺, 如 $R^{16}-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2-$ 以及酯基如 $-OC(O)-CH_2-$, 其中 R^{16} 为 (C8-C22) 烷基 (支链、直链或环状基团)。例子包括但不限于: 烷基醚磺酸盐如月桂基醚硫酸盐如 POLYSTEP B12 (n = 3-4, M = 钠) 和 B22 (n = 12, M = 铵), 得自 Stepan Company, Northfield, IL, 和甲基牛磺酸钠 (商品名 NIKKOLCMT30, 得自 Nikko Chemicals Co., Tokyo, Japanese); 仲烷磺酸盐, 如 Hostapur SAS, 其是 (C14-C17) 仲烷磺酸盐 (α -烯烃磺酸盐) 的钠盐, 得自 Clariant Corp., Charlotte, NC; 甲基-2-磺基烷基酯, 如甲基-2-磺基 (C12-16) 酯钠和 2-磺基 (C12-C16) 脂肪酸二钠, 得自 Stepan Company 的商品名 ALPHASTEP PC-48; 烷基磺基乙酸盐和烷基磺基琥珀酸盐, 可买到月桂基磺基乙酸钠 (商品名 LANTHANOL LAL) 和十二烷基醚磺基琥珀酸二钠 (STEPANMILD SL3), 两者都得自 Stepan Company; 烷基硫酸盐, 如月桂基硫酸铵, 在商品名 STEPANOL AM 下得自 Stepan Company; 二烷基磺基琥珀酸盐, 如二辛基磺基琥珀酸钠, 得自 AerosolOT from Cytec Industries。

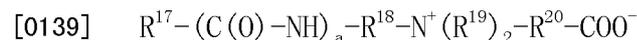
[0135] 2. 磷酸盐和膦酸盐。适当的阴离子表面活性剂还包括磷酸盐, 如烷基磷酸盐、烷基醚磷酸盐、芳烷基磷酸盐、和芳烷基醚磷酸盐。许多可由下式表示:

[0136] $R^{14}-(Ph)_a-O(CH_2CH_2O)_n(CH_2CH(CH_3)O)_p]_q-P(O)[O^-M^+]_r$ 其中: Ph、 R^{14} 、a、n、p、和 M 的定义同上, r 为 0-2; 且 q = 1-3; 条件是当 q = 1 时 r = 2, 并且当 q = 2 时 r = 1, 并且当 q = 3 时 r = 0。如上所述, 环氧乙烷基团 (即, “n” 基团) 以及环氧丙烷基团 (即, “p” 基团) 可以颠倒顺序、以及无规的、顺序的、或嵌段的方式进行排列。例子包括单-、二-和三-(烷基四醇醚)-o-磷酸盐, 其通常被称作三-十二烷基醚-4-磷酸盐, 在商品名 HOSTAPHAT 340KL 下销售, 得自 Clariant Corp., 以及 PPG-5ceteth 10 磷酸盐, 在商品名 CRODAPHOS SG 下销售, 得自 Croda Inc., Parsippany, NJ, 及其混合物。

[0137] 两性表面活性剂。两性表面活性剂包括具有可以质子化的叔胺基团的表面活性

剂,以及含有季胺的两性分子表面活性剂。特别有用的那些包括:

[0138] 1. 羧酸铵两性分子。该类别的表面活性剂可由下式表示:

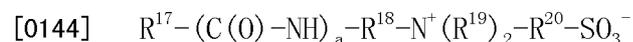


[0140] 其中:a = 0 或 1;R¹⁷ 为 (C7-C21) 烷基(饱和的直链、支链或环状基团)、(C6-C22) 芳基、或 (C6-C22) 芳烷基或烷芳基(饱和的直链、支链或环状烷基),其中 R¹⁷ 可任选被一个或多个 N、O 或 S 原子取代、或被一个或多个羟基、羧基、酰胺基和胺基取代;R¹⁹ 为 H 或 (C1-C8) 烷基(饱和的直链、支链或环状基团),其中 R¹⁹ 可任选被一个或多个 N、O 或 S 原子取代、或被一个或多个羟基、羧基、胺基以及 (C6-C9) 芳基或 (C6-C9) 芳烷基取代,;以及 R¹⁸ 和 R²⁰ 独立地为 (C1-C10) 亚烷基,其可相同或不同并且可任选被一个或多个 N、O 或 S 原子取代、或被一个或多个羟基或胺基取代。

[0141] 更优选地,在上式中,R¹⁷ 为 (C1-C18) 烷基,R¹⁹ 为优选被甲基或苄基取代的、最优选被甲基取代的 (C1-C2) 烷基。当 R¹⁹ 为 H 时,可以理解的是,在较高 pH 值下的表面活性剂可以作为带有阳离子反离子如 Na、K、Li 的叔胺或季胺基团的形式存在。

[0142] 这些两性表面活性剂的例子包括但不限于:某些甜菜碱,如可可甜菜碱和椰油酰胺基(cocamido)丙基甜菜碱(在商品名 MACKAMCB-35 和 MACKAM L 下销售,得自 McIntyre Group Ltd.,University Park,IL);单醋酸盐,如月桂基亚胺基二乙酸钠;二乙酸盐如月桂基亚胺基二乙酸二钠;氨基丙酸盐和烷基氨基丙酸盐,如月桂基氨基丙酸(分别在商品名 MACKAM IL、MACKAM 2L 和 MACKAM 15IL 下销售,得自 McIntyre Group Ltd.)。

[0143] 2. 硫酸铵两性分子。该类别的两性表面活性剂通常被称作磺酸甜菜碱(“sultaine”或“sulfobetaine”),并且可由下式表示:



[0145] 其中 R¹⁷R²⁰ 和“a”的定义同上。例子包括椰油酰胺基丙基羟基磺酸甜菜碱(作为 MACKAM 50-SB 销售,得自 McIntyre Group Ltd.)。磺基两性分子相对于羧酸盐两性分子是优选的,因为磺酸根在较低的 pH 值下将保留离子化形式。

[0146] 非离子表面活性剂。示例性的非离子表面活性剂包括但不限于烷基葡糖苷、烷基聚葡糖苷、多羟基脂肪酸酰胺、脂肪酸酰胺、蔗糖酯、脂肪酸和多元醇的酯、脂肪酸链烷醇酰胺、乙氧基化脂肪酸(fatty acid)、乙氧基化脂肪醇(aliphatic acid)、乙氧基化脂肪醇(例如,辛基苯氧基聚乙氧基乙醇,得自商品名 TRITON X-100 下,和壬基苯氧基聚(亚乙氧基)乙醇,得自商品名 NONIDET P-40 下,两者都得自 Sigma, St. Louis, MO)、乙氧基化和/或丙氧基化脂肪醇(例如,在商品名 Brij 下销售,得自 ICI)、乙氧基化甘油酯、乙氧基化/丙氧基化物嵌段共聚物(如 Pluronic 和 Tetronic,得自 BASF)、乙氧基化环状醚加合物、乙氧基化酰胺和咪唑啉加合物、乙氧基化胺加合物、乙氧基化硫醇加合物、具有烷基苯酚的乙氧基化缩合物、乙氧基化氨基疏水物、乙氧基化聚氧丙烯、聚合物型硅氧烷、氟化表面活性剂(例如,在商品名 FLUORAD-FS300 下销售的那些,得自 3M Company, St. Paul, MN,和在商品名 ZONYL 下销售的那些,得自 Dupont de Nemours Co., Wilmington, DE),和可聚合的(反应性)表面活性剂(例如,SAM 211(亚烷基聚烷氧基硫酸盐)表面活性剂,在商品名 MAZON 下销售,得自 PPG Industries, Inc., Pittsburgh, PA)。在某些优选方案中,可用于本发明组合物中的非离子表面活性剂选自:泊洛沙姆(如 PLURONIC,得自 BASF),山梨糖脂肪酸酯,及其混合物。

[0147] 亲水性组分

[0148] 本发明的组合物可以包括亲水性组分或水溶性组分以帮助抗菌剂组分和 / 或增强剂组分在组合物中的增溶和 / 或物理稳定性、和 / 或增强抗微生物效力和 / 或抗微生物效力的速度。在疏水性膏剂中引入足够量的亲水性组分可以在杀死速度和程度两个方面增加抗微生物活性。尽管不限于任何理论,亲水性组分的引入在应用期间可使表面上获得更多的抗菌剂,或使抗菌剂更迅速地扩散到膏剂的表面。某些组合物可为溶液、乳剂(分散在另一液体 / 凝胶 / 糊剂中的一种液体 / 凝胶 / 糊剂),或分散剂(在液体 / 糊剂 / 凝胶中的固体)或其组合。

[0149] 通常,总的亲水性组分对总的疏水性组分(水不溶性成分)的比为至少 5 : 95wt/wt,优选至少 10 : 90wt/wt,更优选至少 15 : 85wt/wt,最优选至少 20 : 80wt/wt。总的亲水性组分对总的疏水性组分的高达 30 : 70、40 : 60 和 50 : 50wt/wt 的浓度或更高浓度可适于某些化合物。

[0150] 亲水性材料通常是在 23℃ 的水中的溶解度为至少 7wt% 的化合物,优选至少 10wt%,更优选至少 20wt%,更优选至少 25wt%,并且甚至更优选至少 40wt%。最优选地,亲水性组分在 23℃ 下可与水无限混溶。

[0151] 示例性的亲水性组分包括但不限于:水、多元醇、低级烷基醚(即具有足够少量的碳原子以符合上述的溶解度极限)、N-甲基吡咯烷酮、烷基酯(即,具有足够少量的碳原子以符合上述的溶解度极限)和上述讨论到的作为增强剂的低级单羟基醇,及其组合。因此,低级单羟基醇既可以作为亲水性化合物又可以作为增强剂,优选地,亲水性组分包括多元醇、低级烷基醚、和短链酯。更优选地,亲水性组分包括多元醇。

[0152] 适当的多元醇(即,具有超过一个羟基的有机化合物)具有的分子量低于 500,优选低于 400,更优选低于 200。多元醇的例子包括但不限于甘油、丙二醇、二丙二醇、三丙二醇、聚丙二醇、二甘醇、三甘醇、聚乙二醇、季戊四醇、三羟甲基丙烷、三羟甲基乙烷、三羟甲基丁烷、山梨醇、甘露醇、木糖醇、羟泛酸、多元醇的二乙醇加合物、多元醇的环氧丙烷加合物、1,3-丁二醇、二丙二醇、二甘油、聚甘油、赤藓糖醇、脱水山梨醇、糖(例如,蔗糖(sucrose)、葡萄糖、果糖、甘露糖、木糖、蔗糖(saccharose)、海藻糖)、糖醇,等等。某些优选的多元醇包括二醇(即,含有二个羟基的那些),包括甘油和丙二醇。某些其它优选的多元醇包括木糖醇、甘露醇、山梨醇、蔗糖和聚甘油。

[0153] 醚包括材料诸如二甲基异山梨醇、聚乙二醇、和甲氧基聚乙二醇、环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段和无规共聚物、和十二烷基醚-4。烷基酯包括三醋精、乙酸甲酯、聚乙氧基化二醇的酯,及其组合。

[0154] 在某些优选方案中,可用于本发明组合物中的亲水性组分包括选自二醇的那些,特别是甘油和丙二醇,及其混合物。

[0155] 如果在组合物中存在可与羟基官能亲水性组分发生酯化的组分,则选择各种条件使得该事件的发生最小化。例如,所述组分在一起加热不持续延长的时间,和 / 或 pH 尽可能地接近中性,等等。

[0156] 一种或多种亲水性材料可以适当的浓度在本发明的组合物中使用以产生所需的结果。在某些优选方案中,还包括作为主要组分的疏水性组分(即,组分以最大量使用,并称为“媒介物”),亲水性组分存在的总量,基于准备用的组合物的重量,为至少 0.1wt%,优

选至少 1wt%，更优选至少 4wt%，并且甚至更优选至少 8wt%。在某些实施方案中，例如，当需要更快的杀死速率时，可使用较高浓度的亲水性组分。在这些情况中，亲水性组分存在的总量为至少 10wt%，更优选至少 20wt%，最优选至少 25wt%。在优选方案中，亲水性组分存在的总量，基于准备用的组合物的总重量，不大于 70wt%，更优选不大于 60wt%，并且甚至更优选不大于 50wt%。当亲水性组分以最大量存在时，其被称为“媒介物”。当需要缓慢释放抗菌剂时，亲水性组分的存在量不大于约 30wt%。

[0157] 对于某些应用，可能希望将这些抗菌剂配制在包括亲水性组分媒介物的组合物中，亲水性组分媒介物使用可溶、可溶胀或不溶的有机聚合增稠剂或无机增稠剂增稠，例如：二氧化硅、气相二氧化硅 (fumed silica)、沉淀二氧化硅、二氧化硅气凝胶和炭黑等；其它粒子填料如碳酸钙、碳酸镁、高岭土、滑石、二氧化钛、硅酸铝、硅藻土、氧化铁和氧化锌、粘土等等；陶瓷微珠或玻璃微珠；陶瓷微珠，如在商品名称“ZEOSPHERES”或“Z-LIGHT”下销售的，得自 3M。上述的填料可单独使用或组合使用。

[0158] 在某些实施方案中，如果使用水作为亲水性组分，则水的存在量，基于准备用的组合物，为低于 20 重量%，优选低于 10wt%，更优选低于 5wt%，并且甚至更优选低于 2wt%。这有助于组合物的化学稳定性并可减少刺激性。对于某些其它实施方案，可以使用高得多的量的水，甚至水可以作为主要组分，只要组合物具有高粘度即可。优选地，这种高粘度组合物具有的粘度为至少 500 厘泊 (cps)，更优选至少 1,000cps，更优选至少 10,000cps，更优选至少 20,000cps，更优选至少 50,000cps，更优选至少 75,000cps，更优选至少 100,000cps，并且甚至更优选至少 250,000cps，（并且甚至高达约 500,000cps，1,000,000cps，或更高）。粘度可以在如下所述的粘度试验中测量。最优选的组合物即使加热到 32°C、优选 35°C 或高达 37°C 之后，仍满足这些粘度值，以确保当接触哺乳动物组织时，组合物保留固着性。

[0159] 疏水性组分

[0160] 本发明的某些优选组合物还包括一种或多种疏水性材料。疏水性材料通常为有机化合物，其在 23°C 下为液体、胶状物质、半固体或固体，并且在水中具有的溶解度低于 5wt%、优选低于 1wt%、更优选低于 0.5wt%、最优选低于 0.1wt%。这些材料包括在美容领域中通常被认为是软化剂的化合物。

[0161] 一般的软化剂的例子包括但不限于长链（即，C8-C36）的直链或支链烷基或烯基醇或酸和醇的聚乙氧基化衍生物的短链（即，C1-C6）烷基或（C6-C12）芳基酯；任选在可取代位置被 -OH 取代的（C4-C12）二酸或（C4-C12）二醇的短链（即，C1-C6）烷基或 C6-C12 芳基酯；甘油、季戊四醇、乙二醇、丙二醇、以及这些的聚乙氧基化衍生物的（C2-C18）烷基或（C6-C12）芳基酯；聚丙二醇的（C12-C22）烷基酯或（C12-C22）醚；聚丙二醇 / 聚乙二醇共聚物的（C12-C22）烷基酯或（C12-C22）醚；和聚醚聚硅氧烷共聚物。

[0162] 另外的疏水性组分的例子包括环状二甲硅油，包括挥发性环状硅酮，如 D3 和 D4、聚二烷基硅氧烷、聚芳基 / 烷基硅氧烷、硅酮共聚物，长链（即，C8-C18）直链或支链烷基或烯基醇或酸的长链（即，C8-C36）烷基和烯基酯，长链直链或支链（即，C8-C36）烷基或烯基胺或酸的长链（即，C8-C36）烷基和烯基酰胺。包括直链和支链烷和烯的烃，如异链烷烃（如异辛烷、异十二烷、异十八烷等等），角鲨烯和矿物油，聚硅氧烷聚亚烷基共聚物、二烷氧基二甲基聚硅氧烷；（C12-C22）烷基醇和（C12-C22）烯基醇，和石油衍生的烷烃，如异链

烷烃、矿脂、矿脂 USP, 以及精炼天然油 (特别是 NF 或 USP 级), 如橄榄油 NF、棉子油、花生油、玉米油、芝麻油、红花油、大豆油、等等, 及其混合物。在某些优选方案中, 可用于本发明组合物的疏水性组分包括选自以下的那些: 矿脂 USP 和长链 (即, C8-C36) 的直链或支链烷基或烯基醇或酸和醇的聚乙氧基化衍生物的短链 (即, C1-C6) 烷基或 (C6-C12) 芳基酯; 任选在可取代位置被 -OH 取代的 (C4-C12) 二酸或 (C4-C12) 二醇的短链 (即, C1-C6) 烷基或 (C6-C12) 芳基酯 (如己二酸二异丙酯、癸二酸二异丙酯); 甘油、季戊四醇、乙二醇、丙二醇的 (C1-C9) 烷基或 (C6-C12) 芳基酯 (如甘油三辛酸酯 / 癸酸酯); 及其混合物。对于某些特别优选的方案, 疏水性组分是矿脂。

[0163] 一种或多种疏水性材料可以适当的浓度在本发明的组合物中使用以产生所需的结果。在优选方案中 (其中组合物含有极少的水或不含水), 疏水性组分存在的总量, 基于准备用的组合物, 为至少 30wt%, 优选至少 50wt%, 更优选至少 60wt%, 并且甚至更优选至少 70wt%。在优选方案中, 疏水性组分存在的总量, 基于准备用的组合物的总重量, 不大于 99wt%, 更优选不大于 95wt%, 并且甚至更优选至少 92wt%。当疏水性以最大量存在时, 其被称作“媒介物”。在大多数制剂中, 当疏水性组分和亲水性组分以相同浓度存在时, 认为连续相是“媒介物”。

[0164] 任选的添加剂

[0165] 本发明的组合物可另外使用常用在药物组合物中的以本领域确立的方式及其本领域确立的浓度的助剂组分。因此, 例如, 组合物可含有另外的联合治疗用相容药理学活性材料 (如补充抗微生物剂、抗寄生虫剂、止痒药、收敛药、局部麻醉剂、甾体化合物、非甾体抗炎药、或其它抗炎药), 或者, 可含有可用在物理配制本发明的多种剂型中的材料, 如赋形剂、染料、芳香剂、香料、润滑剂、增稠剂、稳定剂、皮肤渗透增强剂、防腐剂、或抗氧化剂。

[0166] 在其中希望乳剂的那些应用中, 可使用乳化剂。本文使用的“乳化剂”意味着能帮助使乳剂稳定的小分子或聚合物型两性化合物。本文使用的乳化剂包括公开的许多表面活性剂, 但是还可包括许多其它的两性分子。通过离心和 / 或冻融研究测得, 存在乳化剂的乳剂比不存在乳化剂的乳剂具有更加稳定的可检测稳定性。

[0167] 本领域的技术人员可理解的是, 本文中所需或任选组分的浓度或范围将根据是否配制直接应用的组合物、或是在用前稀释的浓缩物、以及选择的特定组分、组合物的最终目的的应用、和其它本领域技术人员公知的因素而定。

[0168] 还可以理解的是, 可包括并考虑另外的抗菌剂、消毒剂、或抗生素。这些包括例如, 添加金属, 如银、铜、锌; 碘和碘伏; “唑类”抗真菌药, 包括克霉唑、咪康唑、益康唑、酮康唑、及其盐; 等等。还可包括抗生素如硫酸新霉素、杆菌肽、莫匹罗星、四环素、多粘菌素等等。然而, 优选的组合物由于可能形成耐药性而不含抗生素。

[0169] 制剂和制备方法

[0170] 本发明的许多组合物具有广谱抗微生物活性, 因此通常不进行最终的灭菌处理, 但是, 如果需要, 可通过各种行业标准技术进行灭菌。例如, 可优选使用电子束对在最终包装形式中的组合物进行灭菌。还可通过 γ 辐射或加热对样品进行灭菌。其它的灭菌形式也是可接受的。还适合在制剂中包括防腐剂以防止某些生物体的生长。适当的防腐剂包括行业标准化合物, 如对羟基苯甲酸酯类 (对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸异丙酯、对羟基苯甲酸异丁酯等等)、2- 溴 -2- 硝基 -1,3- 二醇;

5- 溴 -5- 硝基 -1,3- 二氧杂环己烷、氯丁醇、二唑烷基尿素 ; 碘代丙炔基丁基氨基甲酸酯、苯氧基乙醇、卤化甲酚、甲基氯化异噻唑啉酮, 等等, 及这些化合物的组合。

[0171] 本发明的组合物优选充分粘着到哺乳动物组织 (如皮肤、粘膜组织、和创伤), 以便长时间递送抗微生物到所需部位, 即便是在出汗、排泌 (例如粘膜分泌物) 或轻度灌洗下。组合物通常是非水性的, 尽管高粘度的组合物可以包括大量的水。制剂中最大量的组分 (即, 媒介物) 可以是任何常规的通常用于人或动物皮肤的局部治疗的媒介物。制剂通常选自以下的五种类型之一 : (1) 具有疏水性媒介物 (即, 疏水性组分, 其可以包括最大量存在的一种或多种疏水化合物) 的制剂, 所述疏水性媒介物可为无水的、几乎无水的、或进一步包括水相 ; (2) 基于油包水型乳剂的制剂, 其中, 水不溶性连续 “油” 相包含一种或多种疏水性组分 ; (3) 具有亲水性媒介物 (即, 亲水性组分, 其可以包括最大量存在的一种或多种亲水性化合物) 的制剂, 所述亲水性媒介物可为无水的、几乎无水的、或进一步包括水相 ; (4) 高粘度的水基制剂, 该制剂可以是溶液, 或为水包油型乳剂 ; 和 5) 净组合物, 其基本上不含疏水性或亲水性媒介物组分, 包括抗菌剂、任选的增强剂、进一步任选的表面活性剂。在后一种情况下, 组合物可以任选溶于挥发性载体溶剂中, 递送到预定治疗部位, 或可作为干粉、液体或半固体组合物被递送到所述部位。不同类型的组合物在以下进一步讨论。

[0172] (1) 具有疏水性媒介物的无水的或几乎无水的制剂 : 在本发明的某些优选方案中, 组合物包括在疏水性媒介物中的抗菌剂组分, 任选与一种或多种表面活性剂、增强剂组分和少量亲水性组分组合。在大多数情况下, 增强剂在室温下不溶于疏水性组分, 尽管它们在高温下可溶于疏水性组分。通常存在足够量的亲水性组分, 以稳定 (并可能增溶) 组合物中的增强剂。例如, 当使用有机酸增强剂或某些固体表面活性剂或某些抗菌剂在矿脂中配制时, 许多抗菌剂、增强剂和表面活性剂在高于 85°C 下溶解在矿脂中 ; 然而, 当冷却时, 抗菌剂、增强剂和 / 或表面活性剂晶体或沉淀物从溶液析出, 从而难以生产均匀制剂。如果添加至少 0.1wt% 和优选至少 1.0wt%, 更优选至少 5% 和最优选至少 10wt% 的亲水性化合物 (如二醇), 可获得稳定的制剂。据信这些制剂生成乳剂形式, 其中增强剂和 / 或表面活性剂在亲水性组分中溶解、乳化或分散, 所述的亲水性组分乳化进入疏水性组分中。这些组合物当冷却和离心时是稳定的。

[0173] 亲水性组分还有助于稳定在优选制剂中使用的许多表面活性剂。例如, 二辛基磺基琥珀酸钠盐 (DOSS) 在高温下溶于甘油中并帮助保持 DOSS 在组合物中物理稳定。另外, 据信在制剂中引入亲水性组分改善了抗微生物活性。该机制是未知的 ; 然而, 其可加速增强剂组分和 / 或抗菌剂组分的释放。这些制剂的含水率优选低于 20wt%, 更优选低于 10wt%, 并且甚至更优选低于 5wt%, 最优选低于 2wt%, 从而使存在的抗菌剂的化学降解最小化, 以及用于减少组合物在储存期间被微生物污染的担忧, 以及用于减少对施用了该组合物的组织的刺激性。

[0174] 这些制剂生产相对容易。以下描述假定存在所有组分以描述它们的制备。然而, 要理解的是, 某些组合物也许不含有一种或多种这些组分。在一个方法中, 通过首先加热疏水性组分到 85°C, 添加表面活性剂、亲水性组分和任选的增强剂组分, 冷却到 65°C, 并添加可能高于其熔点的抗菌剂组分制备组合物。或者, 如果使用增强剂组分的话, 可将增强剂组分预溶于亲水性组分 (任选与表面活性剂一起) 并在添加抗菌剂组分之前或之后添加到疏水性组分中。如果或者抗菌剂组分或者疏水性组分在室温下是固体, 在确保组合物的溶解

和均一性所需的最低温度下进行。应当避免在高温下将含酯抗菌剂或赋形剂长时间暴露于增强剂或其它含有酸或羟基的组分下,从而防止发生酯交换反应。例外情况是,例如,当加热低纯度的脂肪酸酯与二醇亲水性组分以产生较高纯度的单酯时。因此,本发明提供生产方法。一个方法包括:在混合下将疏水性媒介物和亲水性组分混合以形成混合物;在将疏水性媒介物与亲水性组分混合之前或之后,任选加热疏水性媒介物到足够形成易流动液体的温度(对于许多疏水性媒介物,该温度高于其熔点);添加抗菌剂组分到混合物;并在添加抗菌剂组分之前或之后冷却该混合物。一个优选的方法包括:将至少一部分增强剂组分溶解于亲水性组分中;在混合下将疏水性媒介物和溶解有增强剂组分的亲水性组分合并以形成混合物;在将疏水性媒介物与亲水性组分和增强剂组分合并之前或之后,任选加热疏水性媒介物到足以形成易流动液体的温度(对于许多疏水性媒介物,高于其熔点);添加抗菌剂组分到混合物;并在添加抗菌剂组分之前或之后冷却混合物。

[0175] 在含有疏水性媒介物的制剂中,亲水性组分可能存在或不存在。因此,另一个优选的生产方法包括:在将疏水性媒介物与任选的增强剂组分混合之前或之后,任选加热疏水性媒介物到足够形成易流动液体的温度(对于许多疏水性媒介物,该温度高于其熔点);用混合法添加抗菌剂组分到混合物;并在添加抗菌剂组分之前或之后冷却该混合物。

[0176] 令人惊讶地是,已经发现这些组合物比使用亲水性媒介物的制剂具有显著低的刺激性。在盲法人体试验中,参与者被要求滴注 0.5g 的基于疏水性组分(例如矿脂)的膏剂,其包括 AHA 增强剂、表面活性剂和 10wt% 亲水性组分(例如甘油),以及使用相同增强剂和表面活性剂的基于亲水性组分的膏剂。具有疏水性媒介物的膏剂被 100% 的参与者优选。这些意欲在皮肤上或在前鼻孔中使用的制剂的粘度优选相对较高,从而防止从治疗部位的过度流失。最优选地,设计用于皮肤、前鼻孔、或担心流失的部位的制剂在室温下基本上是凝胶状的,具有显著的屈服点(yield point),使得它们在低于 35°C 的温度下不易流动。使用本文所述的粘度试验测量粘度。某些凝胶状媒介物还可能具有特征温度,在该特征温度,它们“熔融”或开始急剧丧失粘度。优选该温度高于体温也是保证不发生治疗部位的组合物的过量流失。因此,组合物的熔点优选大于 32°C,更优选大于 35°C,并且甚至更优选大于约 37°C。熔点被认为是粘度急剧降低或等于或低于 100,000cps 时的最低温度。

[0177] 或者,可考虑制剂当回温到体温时胶凝或变稠。例如,基于 PluronicF 127 的水性组合物(例如,大于约 17wt%),以及具有类似结构的其它泊洛沙姆,在 4°C 具有相对低的粘度,但是当回温到体温时变得非常粘。在这些应用中,粘度应该在 35°C 进行测量。

[0178] 类似地,粘度和/或熔融温度可通过引入结晶或半结晶乳化剂和/或疏水性载体如熔点较高的矿脂、添加不溶性填料/触变胶、或通过添加聚合物增稠剂(如在矿脂媒介物中的聚乙烯蜡)得以提高。聚合物型增稠剂可为直链、支链、或者轻微交联。对于舒适性而言,重要的是制剂相对软质并且它们容易涂布、容易施用,特别是施用于创伤、皮疹、或感染区域上或前鼻孔内。用于皮肤上、前鼻孔内、或其它希望具有较高粘度区域中时,特别优选的媒介物是熔点大于 40°C 的白矿脂 USP。

[0179] (2) 油包水型乳剂:本发明的抗菌剂组分可与增强剂和表面活性剂组合配制成油包水型乳剂。特别优选的组合物包括至少 35%、优选至少 40%、更优选至少 45% 和最优选至少 50wt% 的油相。本文使用的油相包括在 23°C 下存在的所有不溶于水或优先溶于油中的所有组分。制备这些乳剂的一个方法在申请人的待审美国专利申请 09/966,511 中公开。

一般而言,在容器 A 中将疏水性组分(油)与任何的任选包括聚合物型乳化剂的乳化剂一起混合,并加热到足以确保均质组合物和随后稳定的乳剂的温度。该温度通常升高到至少 60°C,优选到至少 80°C,更优选到至少 100°C 或更高。在分开的容器 B 中,混合亲水性成分,其包括以下的一种或多种:水、亲水性组分、增强剂、表面活性剂、和调整最终组合物的 pH 的酸/碱。将容器 B 的内容物加热到足以确保稳定的最终乳剂组合物而无任何组分的显著降解的温度,该温度通常大于 40°C,优选大于 50°C,更优选大于 60°C。在仍然热时,使用高剪切混合器将容器 B 的内容物添加到容器 A 中。组合物可继续混合直到冷却($T < 40^{\circ}\text{C}$),或其使其静置,直至内容物保持均一混合。如果抗菌剂是热敏感的,在降温期间在混合下添加抗菌剂。如果抗菌剂不是热敏感的,则可将其添加到容器 A 或容器 B 中。这些组合物的粘度可通过以下方式调节:改变乳化剂的水平;改变水相对油相的比;选择油相(例如,选择具有或多或少的粘度的油(疏水性组分));引入聚合物型或微粒型增稠剂,等等。

[0180] (3) 亲水性媒介物:本发明的抗菌剂组分可配制到亲水性组分中,如基于上述讨论到的任选与增强剂和表面活性剂组合的亲水性化合物中。特别优选聚乙二醇(PEG)、二醇、及其组合,包括任选含有一种或多种二醇的具有不同分子量的 PEG 的共混物。当使用亲水性组分作为媒介物(即,以最大量使用的组分,其可包括一种或多种亲水性化合物)时,应该优选保持的粘度和熔融温度特征类似于在上面所提到的使用疏水性媒介物的无水或几乎无水的制剂的特征。类似地,粘度可通过结合结晶或半结晶亲水性化合物如具有足够分子量的 PEG、添加不溶性填料/触变胶、或者通过添加聚合物增稠剂得到提高。聚合物增稠剂可为直链、支链或轻微交联。对于舒适性而言,重要的是制剂相对柔软并且它们容易涂布容易施用,特别是用在前鼻孔内或用于创伤、皮疹、或感染区域上。由此,特别优选的媒介物是基于液体或半固体 PEG(PEG 400-1000)与结晶性更高的 PEG(PEG 1000-2000)的共混物。特别优选 4:1 的 PEG 400 和 PEG 1450 的共混物。

[0181] 在本发明的某些优选方案中,组合物为膏剂或霜剂形式。也就是说,组合物为相对粘稠状态的形式,使得它们适于施用于鼻通路上。(4) 水-基制剂:本发明的水性组合物是那些其中水以最大量存在,从而形成“媒介物”的制剂。对于这些体系,特别重要的是赋予组合物以较高粘度以保证抗微生物组合物不在被治疗区域上迅速分散开来。这些制剂还充分附着到组织,并因此在延长时段内递送抗菌剂到所需部位,即使在汗液、排出物(例如粘膜分泌物)或轻度灌洗的存在下。可通过增稠剂体系赋予这种高粘度。本发明的增稠剂体系与上述的抗菌剂组合物是相容的,从而提供适当的抗微生物效力、化学和物理稳定性、可接受的美容性、和适当的用于保留在染病区域的粘度。

[0182] 用于本发明组合物中的优选的增稠剂体系能够产生非常稳定的粘弹性组合物。通过改变增稠剂的量和类型,可调节弹性程度,而从几乎完全的粘性组合物到高弹性组合物甚至到凝胶状组合物。如果添加软化剂,体系的增加的弹性和/或屈服应力赋予增加的稳定性以防止不混溶软化剂的分离。然而,过度的弹性不是优选的,因为过度的弹性组合物通常不提供具有美容吸引力的产品。

[0183] 显著地是,本发明中使用的增稠剂体系能够在相对低的总浓度下实现高粘度。增稠剂体系的总浓度,基于准备用的组合物的总重量,优选低于 8wt%,更优选低于 5wt%,最优选低于 3wt%。优选,增稠剂体系的总浓度,基于准备用的组合物的重量,可低至 0.5wt%。然而,对于某些实施方案,增稠剂体系的总浓度,基于准备用的组合物,大于

1wt%。

[0184] 增稠剂体系可以包括有机聚合物或无机触变胶,如硅胶、粘土(如膨润土、硅酸镁锂(laponite)、锂蒙脱石、蒙脱土等等),以及有机改性的无机粒子材料,等等。本文使用的有机聚合物如果其在组合物中的存在导致组合物的粘度增加,则被认为是增稠剂体系的一部分。某些不具有这些特征的聚合物也可存在于组合物中,但是不对组合物的粘度有显著贡献。对于本发明的目的,不认为它们是增稠剂体系的一部分。例如,某些非离子聚合物如低级分子量聚乙二醇(例如分子量低于20,000的聚乙二醇)不显著增加组合物的粘度。这些被认为是例如亲水性组分的一部分,而不是增稠剂体系的一部分。

[0185] 增稠剂体系可以从一种或多种非离子、阳离子、阴离子、两性离子或关联聚合物制备,只要它们与组合物的抗菌剂和增强剂组分相容即可。例如,某些酸性增强剂如包括羧酸的增强剂在它们为质子化形式时最有效。这需要组合物具有酸性pH。为此,许多基于中和的羧酸基团的阴离子增稠剂不适合。例如,基于聚丙烯酸盐的卡巴浦尔型(Carbopol-type)增稠剂通常在低于5的pH值、并确定是低于4.5的pH值时不充分增稠。因此,在低pH值(即,当存在酸性增强剂)下,如果水性组合物使用阴离子聚合物变稠,则所述聚合物优选基于磺酸、硫酸盐、膦酸、或磷酸基团。这些聚合物能在低得多的pH值下变稠,因为这些酸基团的pKa低。这类的优选聚合物包括ARISTOFLEX HMB(丙烯酰基二甲基牛磺酸铵/beheneth-25甲基丙烯酸酯交联聚合物)和ARISTOFLEX ASV(丙烯酰基二甲基牛磺酸铵/NVP共聚物),得自Clariant Corporation。其它优选的磺酸聚合物是在美国专利5,318,955中所述的那些。

[0186] 优选地,包括酸性增强剂组分的组合物使用阳离子或非离子增稠剂增稠,因为这些在低pH下进行充分。另外,许多非离子和阳离子聚合物可耐受较高量的盐和其它添加剂并仍保持高的粘度。

[0187] 优选的非离子聚合物型增稠剂包括改性纤维素、瓜尔胶、黄原胶、和其它天然聚合物如多糖和蛋白质、相关的基于非离子烯键不饱和单体的聚合物(其中至少一个共聚单体具有至少16个碳原子)、和选自以下的基于烯键不饱和单体的聚合物:丙烯酸酯、丙烯酰胺、乙烯基内酰胺、乙酸乙烯酯、及其水解衍生物、甲基乙烯基醚、苯乙烯和丙烯腈。

[0188] 优选的阳离子聚合物型增稠剂包括阳离子改性纤维素、季铵化天然氨基官能聚合物、和选自以下的基于烯键不饱和单体的聚合物:丙烯酸酯、丙烯酰胺、乙烯基内酰胺、乙酸乙烯酯、甲基乙烯基醚、苯乙烯和丙烯腈。

[0189] 用于本发明组合物中的阳离子聚合物可选自永久带电荷的季化聚合物(具有季铵类的聚合物,如Polyquaternium 4、10、24、32、和37,如下所述)以及质子化伯胺、仲胺和叔胺官能聚合物,其使用适当的质子酸进行质子化。优选的质子化阳离子聚合物基于叔胺。质子化阳离子聚合物优选使用将不会导致过度皮肤刺激性的适当的酸进行质子化。这些包括,例如,任选被氧取代的(C1-C10)烷基羧酸(例如,乙酸、 α -羟基酸如乳酸、葡糖酸、苯甲酸、扁桃酸、等等)、(C1-C10)烷基磺酸(例如,甲磺酸和乙磺酸)、(C1-C10)烷基硫酸氢盐(例如,甲基硫酸氢盐)和无机酸类(例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、等等)。

[0190] 质子化阳离子聚合物上的电荷是pH依赖性的。为此,为了确保聚合物充分质子化,pH适当地调节为并应当优选在2-9.5,更优选2-8,最优选2.5-7.5的范围内。包括酸性增强剂的优选的组合物的pH应该较低,通常为2-5,优选2-4。应当注意到,不必使特定聚

合物上的所有胺都质子化。质子化水平在一定程度上是 pH 依赖性的。对于某些聚合物,为了得到最佳增稠性并具有较低的皮肤刺激性,可能仅仅使少数可用胺基质子化是有益的,而对于其它聚合物,可能使基本上所有的胺基质子化是有益的,这可由本领域的技术人员容易地确定。

[0191] 季胺、叔胺、仲胺和伯胺官能聚合物可选自天然聚合物、改性的天然聚合物以及合成聚合物。这些聚合物可在水性溶剂中溶解或溶胀。另外,这些聚合物还可具有疏水性侧链并因此是关联聚合物。

[0192] 聚合物可被分类为在水性组合物中是可溶的、可溶胀的、或缔合的。一些聚合物可落在这些分类中的一个或多个类别中。例如,某些缔合聚合物可溶于水性体系中。无论它们被认为是在水性体系中是可溶的、可溶胀的或缔合的,在本发明的组合物中使用的适当的聚合物可以是或不是成膜组合物。成膜组合物可在患病部位长时间保持活性抗微生物组分。这对于某些应用是所需的。例如,一些成膜聚合物可产生在施用和干燥后不易被水洗掉的组合物。本文使用的可溶性聚合物是这样的聚合物,其在稀溶液中(即,在含有水和任何其它亲水性化合物的所需的水性溶剂体系中为 0.01-0.1wt%),在加热足够时间以确保任何可能的可溶性组分溶解后,没有粒径大于 1 微米的明显可观察到的粒子,这使用例如 Malvern Masterisizer E 激光器粒度分析器(得自 Malvern Co., Boston MA) 通过光散射测量法测量。

[0193] 本文使用的可溶胀的聚合物是这样的聚合物,其在稀溶液中(即,在所需的水性溶剂体系中为 0.01-0.1wt%),在加热足够时间以确保任何可能的可溶性组分溶解后,具有可观察到的显著量的粒径大于 1 微米的粒子,这使用例如 Malvern Masterisizer E 激光器粒度分析器(得自 Malvern Co., Boston MA) 通过光散射测量法测量。

[0194] 本文使用的缔合聚合物是这样的聚合物,其在每聚合物分子中具有大于 2 个疏水链,其含有大于 12 个碳原子,优选大于 16 个碳原子。这些聚合物的例子描述如下。

[0195] 可溶性聚合物 - 天然的阳离子聚合物衍生物。阳离子改性纤维素聚合物在文献中据报道是可溶于水的。这些聚合物被认为可用于本发明中。最优选的改性纤维素产品在商品名 CELQUAT(National Starch and Chemicals Corp., Bridgewater, NJ) 和 UCARE(Amerchol Corporation, Edison, NJ) 下销售。CELQUAT 为聚乙氧基化纤维素和二甲基二烯丙基氯化铵的共聚物,并具有美国化妆品、盥洗用品和香料协会(Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, CTFA) 命名 Polyquaternium-4。

[0196] 还可使用羟基乙基纤维素的烷基改性季铵盐和三甲基氯化铵取代的环氧化物。该聚合物具有 CTFA 命名 Polyquaternium 24 并且作为 QUATRISOFT LM-200(得自 Amerchol Corp., Edison NJ) 销售。

[0197] 可使用的特别适当类型的阳离子多糖聚合物为阳离子瓜尔胶衍生物、如瓜尔羟基丙基氯化三铵(购自 Rhone-Poulenc, 商品名 JAGUAR)。

[0198] 可溶性聚合物 - 合成的阳离子聚合物。可用于本发明的合成的阳离子线性聚合物优选含有大量的阳离子电荷密度——通常大于 10wt%——的阳离子单体,优选大于 25wt%,更优选大于 50wt%。这确保了良好的美容感并且实际上可改善水溶性。通常,可用于本发明的聚合物具有足够的分子量以实现在通常低于 5wt% 聚合物下的增稠,但是分子量不要太高从而使得洗液 / 霜剂 / 膏剂具有粘糊糊和粘稠的感觉。由于聚合物的组成

将强烈影响发生足够增稠时的分子量, 聚合物优选的分子量为至少 250,000 道尔顿, 更优选至少 500,000 道尔顿。聚合物优选具有的分子量不大于 3,000,000 道尔顿, 更优选不大于 1,000,000 道尔顿。均聚物优选从以下制备: 甲基丙烯酰基氧基烷基三烷基铵盐、丙烯酰氧基烷基三烷基铵盐、和 / 或季铵化的二烷基氨基烷基丙烯酰胺盐。优选的聚合物是选自以下的至少两种单体的共聚物: 三烷基氨基烷基丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的盐、二烷基二烯丙基铵盐、丙烯酰胺基烷基三烷基盐、甲基丙烯酰胺基烷基三烷基盐、和烷基咪唑鎓盐、N- 乙烯基吡咯烷酮、N- 乙烯基己内酰胺、甲基乙烯基醚、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、苯乙烯、丙烯腈、及其组合。通常, 盐的反离子优选为 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、和 $CH_3(CH_2)_nSO_4^-$, 其中 $n = 0-4$ 。

[0199] 各种具有不同季铵程度的季铵共聚物可基于具有甲基、乙基或丙基侧链的氨基丙烯酸酯的均聚物和共聚物合成。这些单体还可与其它包括四元丙烯酸均聚物的非离子单体共聚, 所述均聚物如 2- 甲基丙烯酰氧基乙基三甲基氯化铵和 2- 甲基丙烯酰氧基乙基甲基二乙基溴化铵的均聚物; 和四元丙烯酸酯单体与水溶性单体的共聚物, 如 Petrolite 产品编号 Q-0043; 线性四元丙烯酸酯和高分子量的丙烯酰胺 (4-5 百万分子量) 的专利共聚物。

[0200] 另一有用的可溶性阳离子聚合物是与聚丙烯腈嵌段结合的聚 (N, N- 二甲基氨基丙基 -N- 丙烯腈) (其用二乙基硫酸根季铵化处理)。该嵌段共聚物是由 Lipo Chemicals Inc., Paterson, NJ 生产, 在商品名 hypan QT-100 下销售。其在增稠水性体系方面特别有效, 并且具有良好的美容感。然而, 收到的该聚合物具有讨厌的胺臭味。臭味大概可使用适当的香料掩盖, 但是优选在配制之前除去 (例如使用溶剂清洗方法), 使得该制剂可无香料地被提供。优选的组合物不含香料和着色剂。

[0201] 适当的阳离子聚合物包括, 例如, 1- 乙烯基 -2- 吡咯烷和 1- 乙烯基 -3- 甲基 - 咪唑鎓盐 (例如氯盐) 的共聚物, 其在行业中被美国化妆品、盥洗用品和香料协会 (CTFA) 的命名为 Polyquaternium-16。该材料购自 BASF Wyandotte Corp. (Parsippany, NJ., USA), 商品名为 LUVIQUAT (例如, LUVIQUAT FC 370)。1- 乙烯基 -2- 吡咯烷和二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯的共聚物, 在行业中 (CTFA) 称作 Polyquaternium-11。该材料购自 ICI Corp., Wayne, NJ, 商品名为 GAFQUAT; 含季铵的阳离子二烯丙基聚合物包括, 例如, 二甲基二烯丙基氯化铵均聚物以及丙烯酰胺和二甲基二烯丙基氯化铵的共聚物, 在行业中 (CTFA) 分别称作 Polyquaternium 6 和 Polyquaternium 7。

[0202] 可溶性聚合物 - 非离子型。各种纤维素醚在文献中据报道在水中可溶。该类别中的非离子材料已被证明是有用的, 包括: 甲基羟基丙基纤维素, 购自 Aqualon, Wilmington, DE 的 BENECEL MP 943; 羟基丙基纤维素, 购自 Aqualon 的 KLUCCEL (LF、GF、MF、HF); 羟基丁基甲基纤维素 (3.5% 羟基丁基和 30% 甲氧基), 得自 Scientific Polymer Products, Ontario, NY; 和羟基乙基纤维素, 购自 Aqualon 的 NATROSOL。黄原胶、瓜尔胶、刺槐豆胶、和其它多糖也是适合的。这些聚合物可从植物源生产, 或者可通过微生物细胞培养生产。聚乙烯醇 (PVA) 也是适当的。例如, 由已经水解达到约 87% 的聚乙酸乙烯酯制备的 PVA 在室温下具有高的水溶性。具有高更水解百分比的那些逐渐变得结晶性更高并且可能需要加热以进入溶液。蛋白质增稠剂如明胶和果胶也是有用的。

[0203] 其它可溶性聚合物: 胺氧化物聚合物如在美国专利 6,123,933 中所述的那些和在商品名 diaformer Z-711、Z-712、Z-731、和 Z-751 下销售的得自 Clariant Corp. 的那些也

是有用的。另外,还可使用两性离子聚合物,如异丁烯酰基乙基甜菜碱 / 丙烯酸酯共聚物,其为购自 ClariantCorp. 的 DIAFORMER Z-400。美国专利 6,590,051 中描述的两性离子聚合物也是有用的。

[0204] 包括天然存在的羧酸官能聚合物的羧酸官能聚合物如透明质酸和天然聚合物的衍生物如羧甲基纤维素、海藻酸和其它海藻酸盐聚合物、Fucogel(由三种单糖:岩藻糖、半乳糖和半乳糖醛酸组成的多糖)、透明质酸等等也是有用的。合成聚合物也是有用的,如基于羧酸、磷酸、或磺酸官能单体的那些,其包括但不限于得自丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酐、衣康酸酐、AMPS 钠(2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸的钠盐)、磺基丙基丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯、磺基甲基化丙烯酰胺、烯丙基磺酸盐、乙烯基磺酸钠,其组合,或这些的水溶性形式,或其它的可聚合羧酸或磺酸。

[0205] 可溶胀的聚合物。许多的可溶胀聚合物,其轻微交联,在水性溶剂体系中用作增粘剂。通常,这些可膨胀的聚合物是优选的,因为它们当手出汗和在治疗后暴露于水下时倾向于少得多的“粘糊糊的感觉”。过度交联将导致聚合物不能充分溶胀以增加组合物的粘度。如果使用了化学交联剂,为了确保足够的溶胀,交联剂的浓度相当低,例如,基于干聚合物的重量,低于约百万分之 1000(ppm),优选低于 500ppm。适用于本发明组合物中的一类交联聚合物包括丙烯酰胺和至少一种选自以下的其它的四元单体:三烷基氨基烷基丙烯酸盐和甲基丙烯酸盐、二烷基二烯丙基铵盐、丙烯酰胺基烷基三烷基铵盐、甲基丙烯酰胺基烷基三烷基铵盐、和包括咪唑鎓盐的单体。反离子优选为 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、和 $CH_3(CH_2)_nSO_4^-$,其中 $n = 0-4$ 。还可添加其它的共聚单体,包括 N-乙烯基吡咯烷酮、N-乙烯基己内酰胺、甲基乙烯基醚、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、苯乙烯等。特别优选的聚合物为聚(2-甲基丙烯酰氧基乙基三甲基氯化铵)、聚二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯,其 CTFA 命名为 Polyquaternium 37。其它优选的聚合物包括丙烯酰胺和甲基丙烯酰氧基乙基三甲基氯化铵,其 CTFA 命名为 Polyquaternium 32。这些为购自 Suffolk 的 Allied Colloids Inc. 公司的 SALCARE SC95、SC96 和 SC92。

[0206] 其它可溶胀的聚合物(即,轻微交联的聚合物)可使用电离辐射交联制备。例如,当暴露于 γ 辐射下时,N-乙烯基内酰胺如 N-乙烯基吡咯烷酮的聚合物的分子量增加并且实际上可发生交联。这种交联允许更有效的增稠(实现一定程度的粘度需要的聚合物较少)和改善美容感。其它的当暴露于 γ 辐射下时引起交联的聚合物包括,例如 LUVIQUATHM 552(乙烯基甲氯化咪唑鎓和乙烯基吡咯烷酮的共聚物,其 CTFA 命名为 Polyquaternium-16),和 GAFQUAT HS-100(乙烯基吡咯烷酮 / 甲基丙烯酰胺基丙基三甲基氯化铵共聚物,其 CTFA 命名为 Polyquaternium-28)。

[0207] 使用多不饱和单体如马来酸二烯丙酯的化学交联也证明是有用的。其它适当的交联剂是多烯键不饱和化合物,其中烯基团为乙烯基(包括取代的乙烯基,如异丙烯基)、烯丙基、和 / 或 2-甲代-1-烯丙基,该基团连接于氮或氧原子。本文使用的乙烯基、烯丙基、和 2-甲代-1-烯丙基包括取代的衍生物。示例性的化合物包括二乙烯基、二烯丙基、或二-2-甲代-1-烯丙基酯、醚、酰胺或脲。特定的例子在美国专利 5,225,473(Duan) 和美国专利 4,931,282(Asmus 等人)中公开。

[0208] 已经通过与马来酸二烯丙酯的共价交联或通过线性 PVP 粉末的辐射交联制备了多种交联的聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)材料。在这些技术之下制备的交联的 PVP 可以生产胶

体微粒,这些胶体微粒在水性溶液中具有高度的可溶胀性并从而形成粘稠溶液。聚合物还是非离子的,并与阳离子赋形剂具有优异的相容性。

[0209] 阴离子型可溶胀的聚合物型增稠剂也是有用的。如上所述,用于抗微生物组合物的优选的包括羧酸官能增强剂的阴离子聚合物(并因此在较低 pH 下进行配制)为具有磺酸、磺酸酯、膦酸或磷酸酯的聚合物。

[0210] 缩合聚合物。可使用缩合聚合物来增稠本发明的组合物。这些聚合物增稠是由于疏水性侧链的疏水性或范德华缩合。这些缩合聚合物可形成粘稠的到胶状的水性溶液,尽管它们的分子量相对较低。可溶于醇的聚合物通过添加长链疏水基团被改性。一类优选的这些缩合聚合物是基于非离子烯键不饱和的单体,其中至少一个共聚单体具有至少 12 个碳原子,优选具有至少 16 个碳原子。

[0211] 一个例子是鲸蜡基羟基乙基纤维素,得自 Aqualon 的 NATROSOLPLUS,其使用缩合机制以增强由其产生的粘度。鲸蜡基烷基的接枝侧链可与相邻的烷基疏水团缩合。这些互聚物的缩合可急剧增加聚合物的增稠效率。较长链的烷基、烯基和芳烷基也是适合的。例如,另一优选的缩合聚合物是 Arsitoflex HMB,其是丙烯酰基二甲基牛磺酸铵/ beheneth-25 甲基丙烯酸酯交联聚合物,并且得自 Clariant Corp。

[0212] 5) 净组合物:本发明的抗菌剂组合物还可以净形式或在挥发性溶剂中的形式被递送到治疗部位,所述挥发性溶剂迅速蒸发而留下纯组合物。这些组合物可为固体、半固体或液体。在组合物是固体时,抗菌剂和/或增强剂和/或表面活性剂可任选进行微囊化以持续递送或促进生成可容易递送的粉末。或者,该组合物可进行微粉化处理以形成细粉而不添加其它组分,或其可任选含有填料和其它促进粉末生成的组分。适当的粉末包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、多种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物如聚乙二醇。

[0213] 当使用疏水性抗菌剂时,可使用对疏水性试剂进行微粉化处理的方法,其中将疏水性试剂溶于有效量的第一溶剂中,该第一溶剂不含聚合物,该方法如美国专利 6,746,635 中描述。疏水性试剂和该溶剂形成具有连续相的混合物。将第二溶剂、然后将水溶液引入到混合物中。引入水溶液引起疏水性试剂沉淀并生成具有平均粒度为 1 微米或更低的微粒化疏水性试剂的组合物。用于对鼻或其它组织递送的粒径可以明显更大,以便直接对适当部位递送。例如,为了递送抗菌剂粉末到鼻、鼻腔、和/或喉咙而不进入肺中,可需要更大的粒子。可任选添加生物粘着性聚合物到净组合物中以及其它物理形式中。许多适当的生物粘着性聚合物在 WO 93/21906 中讨论。特别感兴趣的典型的生物粘着性聚合物包括生物易蚀性水凝胶,其由 H. S. Sawhney, C. P. Pathak 和 J. A. Hubell 在 *Macromolecules*, 1993, 26 : 581-587 中描述, polyhyaluronic 酸、酪蛋白、明胶、明胶蛋白、聚酞、聚丙烯酸、海藻酸盐、脱乙酰壳多糖、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯酸乙基甲基酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚甲基丙烯酸异丁酯、聚甲基丙烯酸己基酯、聚甲基丙烯酸异癸酯、聚甲基丙烯酸十二烷基酯、聚甲基丙烯酸苯基酯、聚丙烯酸甲酯、聚丙烯酸异丙酯、聚丙烯酸异丁酯、和聚丙烯酸十八烷基酯。优选的聚合物是聚丙烯酸(例如,Carbomer)和(富马酸-癸二酸)共聚酸。其它的生物粘着性和生物易蚀性聚合物在美国专利 6,746,635 中描述。特别优选轻微交联的聚丙烯酸,如由 BF Goodrich 销售的 CARBOPOL(卡波普)。

[0214] 抗微生物组合物还可包括适当的固体或胶体相载体或赋形剂。这些载体或赋形剂的例子包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、多种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶、和聚合物如聚乙

二醇。

[0215] 本发明的净抗菌剂组合物可以气雾喷射剂的形式方便地递送,所述喷射从增压包装或喷雾器中借助于适当推进剂如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适当的气体进行。在增压气雾剂中,剂量单位可通过提供阀门以递送计量的量而确定。供吸入器或吹入器用的胶囊和药囊如明胶可配制为含有化合物和适当的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。本领域的技术人员可容易地确定生产气雾剂时的各种参数和条件而无需进行不当实验。吸入药物治疗在一些实施方案中是优选的,因为直接对肺递送。几种类型的计量式剂量吸气器通常用于通过吸入给药。这些类型的装置包括计量式给药吸入剂(MDI)、呼吸致动式MDI、干粉吸入器(DPI)、与MDI结合的隔离室/保持室、和喷雾器。用于制备气雾剂递送系统的技术是本领域技术人员公知的。通常,这些体系将使用不会显著削弱药剂的生物学特性的组分(例如参见,Sciarra and Cutie, "Aerosols," in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, 1990, pp. 1694-1712)。

[0216] 所述化合物还可配制在直肠给药或阴道给药组合物中,如栓剂或灌肠剂中,如含有常规的栓剂基质如可可脂或其它甘油酯的制剂。

[0217] 粘度

[0218] 本发明的某些优选的组合物的粘度为至少 500 厘泊(cps),以易于局部使用。优选地,本发明的组合物具有的粘度为至少 1,000cps,更至少 10,000cps,更优选至少 20,000cps,更优选至少 50,000cps,更优选至少 75,000cps,更优选至少 100,000cps,并且甚至更优选至少 250,000cps,(并且甚至高达约 500,000cps,1,000,000cps,或更高)。粘度可根据如下所述的粘度试验测量。优选的制剂具有高粘度,即使施用于 32-37°C 的哺乳动物组织上。因为某些任选的成分,如增强剂、亲水性化合物、疏水化合物,等等,可(正性或负性)影响粘度,因此测量的粘度是最终组合物的粘度。

[0219] 然而,在某些应用中可使用较低粘度的组合物,如在治疗中耳感染和慢性鼻窦炎中。例如,中耳的病害(例如中耳炎或中耳感染)可使用粘度低于 1000cps 的本发明的组合物,更易经由外耳给药或经由鼻给药入耳咽管。粘度根据本文所述的粘度试验测量。优选的组合物满足上述的粘度限制,即使当温热至 32°C。最优选的组合物满足上述的粘度限制,即使当温热至 35°C。

[0220] 递送方法和装置

[0221] 本发明的抗微生物组合物可以单个的复合制剂形式、或以多个部分的形式被提供给医疗专业机构。例如,组合物可以两部分形式被提供(例如在两个单独的容器中,或者在同一容器的两个分离的室中),一个部分含有抗菌剂组分且一个部分含有增强剂。组合物的其它组分可以与两个组分之一组合。或者,其它组分可以包括在第三部分中。

[0222] 根据本发明实践的局部用抗微生物治疗方案包括将安全和有效量的本文所述的组合物直接施用于感染的或处在危险下的皮肤、创伤或粘膜上;特别地,施用于对微生物污染特别敏感的鼻孔和鼻腔。施用剂量和频率将根据多种因素而定,包括治疗的病症、抗菌剂和任选增强剂的浓度、要杀死的微生物,等等。通常,对于大多数应用而言,组合物以每平方厘米组织至少 10 毫克的剂量递送,优选每平方厘米组织至少 20 毫克,更优选每平方厘米组织至少 30 毫克,最优选每平方厘米组织至少 50 毫克。施用可一天一次或几次(例如 2-4 次),为期 1 天或多天。通常,组合物每天施用 1 或 2 次,为期 1-7 天。例如,前鼻孔的去集

落化可要求每鼻孔施用 0.25 克的剂量,每天施用 1-3 次,施用 1-5 天。脓疱病的治疗可要求约 $0.5\text{g}/15\text{cm}^2$ ($33\text{mg}/\text{cm}^2$),每天施用 1-3 次,施用 3-10 天。

[0223] 本发明的组合物可使用各种技术进行递送。通常,组合物以允许它们渗透进入皮肤和 / 或粘膜组织的方式被递送到皮肤和 / 或粘膜组织,所述方式与通过组织进入血流的方式相对。这在需要治疗的部位局部浓缩该组合物。这种递送可通过喷雾、浸渍、擦拭、滴注、倾注、擦、吸入等到治疗区域上实现。

[0224] 在本发明的方法中,抗菌剂组合物可作为适于递送到哺乳动物组织(例如,皮肤和 / 或粘膜表面)的制剂被提供。适当的制剂可包括但不限于霜剂、凝胶剂、泡沫剂、膏剂、洗液体、香膏剂、蜡剂、油膏剂、溶液剂、混悬剂、分散剂、油包水型乳剂或水包油型乳剂、微乳剂、糊剂、粉末剂、油剂、锭剂、丸剂、和喷雾剂,等等。

[0225] 组合物可从增压容器喷射出。可通过外部手段施加压力,如挤压容器,或者通过机械泵,或者借助于推进剂。适当的推进剂包括氯氟烃(CFCs)、氢氯氟烃(HCFCs)、氢氟烃(HFCs)、氢氟醚(HFEs)、全氟烷烃、和(C1-C5)烷烃以及氧化亚氮和二甲基醚。

[0226] 如果作为泡沫形式递送,该组合物可从充气分配器如得自 AirSpray International Pompano Beach,FL 的 F2 Finger Pump Foamer 中被分配。或者,可使用适当的推进剂如上述的那些推进剂产生泡沫。

[0227] 对于极高粘度的制剂,组合物可以将基本上为固体剂型形式的组合物放置在待治疗组织内或上进行递送。例如,可将小型栓剂置于前鼻孔内用于清除葡萄球菌。

[0228] 可使用本领域技术人员已知的多种其它给药方式,根据本发明的抗微生物组合物要接触的所需部位而定。例如,中耳的病害(例如中耳炎或中耳感染)可使用本发明的组合物经由鼻给药并进入耳咽管进行治疗,或者可将本发明的组合物直接经由鼓膜滴进中耳进行治疗。制剂可在注射器的帮助下或通过扩散横跨鼓膜。渗透增强剂可用于增强跨鼓膜的扩散。

[0229] 例如,对于施用于皮肤或粘膜组织,可直接将组合物从可收缩容器如软管、吹 / 填充 / 密封容器、小袋、胶囊等施用于组织。在该实施方案中,主要容器自身用于直接分配组合物到组织上,或其可使用其分配组合物到单独的涂药器。例如,对于递送到鼻或其它局部组织,可从管直接递送组合物并通过多种手段散布,所述手段包括反复一起挤压鼻的外部,用管的尖端、或使用单独的装置如刮铲、棉花、人造丝、或其它天然的或合成的纤维拭子擦拭。

[0230] 包括泡沫尖端、小刷等的涂药器的其它施用装置也是适合的。重要地是,涂药器必须能够递送必需量的组合物到组织。因此,大多数情况下,涂药器装置如料片和棉拭以大于干料片的 50wt%,优选超过干料片的 100wt% 被涂覆到涂药器料片上。(在棉拭的情况下,可仅仅包括料片的重量而不包括涂药棍的重量)。

[0231] 可收缩容器可制成许多单层、层压、或共挤出构造。所述构造的材料可包括聚烯烃,如低、中或高密度聚乙烯,包括低密度聚乙烯和线性低密度聚乙烯、聚丙烯、以及乙烯和 / 或丙烯与其它极性或非极性共聚单体的共聚物;聚酰胺如尼龙,聚酯如聚对苯二甲酸乙二酯、聚对苯二甲酸丁二酯、聚萘二甲酸乙二酯;聚氨酯、聚丙烯酸酯等。在一些构造中,可希望包括屏障材料以防止制剂的一种或多种组分的蒸发。适当的屏障材料包括聚酯(例如聚对苯二甲酸乙二酯、聚萘二甲酸乙二酯和聚对苯二甲酸丁二酯等),氟化层如聚四氟乙

烯 (PTFE, 例如, TEFLON), 聚酰胺 (例如, 尼龙), 三氟氯乙烯 (AFLAR), 聚偏氟乙烯, 以及全氟化单体与部分氟化单体的共聚物如四氟乙烯 / 六氟丙烯 / 偏二氟乙烯的共聚物 (Dyneon Company 的 THV Fluorothermoplastic), 聚氯乙烯, 聚偏氯乙烯 (PVDC, 例如, SARAN HB), 乙烯基乙烯基醇 (EVOH), 聚烯烃 (例如, 聚乙烯、高密度聚乙烯、聚丙烯、及其组合)。特别优选取向的和双轴取向的聚合物。

[0232] 特别优选的屏障构造包括金属箔屏障如铝箔层压体, 聚酯和聚烯烃的 HDPE、PET、PETG、PEN 层压体 (特别是 PET/HDPE 或 HDPE/PET/HDPE), PET 和 EVOH 的层压体, 双轴取向尼龙, PVDC, 尼龙 /EVOH/ 尼龙 (OXYSHIELD OUB-R), 三氟氯乙烯及其层压体, 包括二氧化硅 (SiO_x , 其中 $x = 0.5-2$, 优选为 1-2) 覆层的热塑性塑料的陶瓷层、陶瓷覆层 PET (CERAMIS, 得自 CCL Container/Tube Division, OakRidge, NJ)。

[0233] 抗微生物组合物可借助于递送装置施用于粘膜表面, 所述递送装置如子宫颈托、子宫帽和固体基质如棉塞、棉花海绵、棉花拭子、泡沫海绵、和栓剂。因此, 本发明的组合物还可结合到例如布、海绵、纸制品 (例如, 纸巾、小毛巾和擦巾)、棉球、石膏垫和牙线 (例如本发明的组合物从其递送)。

[0234] 在一些实施方案中, 涂药器可用于放置装置和 / 或抗微生物组合物在适当的位置, 例如放置到阴道、鼻腔、直肠等的粘膜表面上。这些涂药器的例子包括, 例如, 纸板或塑料管涂药器, 其通常用于插入棉球或栓剂。

[0235] 本发明的组合物可从各种用于递送到组织的各种基材中进行递送。例如, 组合物可从拭子或垫中进行递送, 所述的拭子或垫当接触组织时将递送至少一部分组合物到组织。对于施用于鼻腔, 组合物可通过无纺拭子如“Q-tip”牌的棉拭提供进入泡沫尖端涂药器等中。基材可用于基本上瞬时递送组合物或者可保留用于接触组织。例如, 可使用适当的涂药器将管状基材递送到前鼻孔并保留在前鼻孔中。装置可设计成环形性质以允许递送活性成分并同时允许患者通过鼻自由呼吸。

[0236] 另外, 本发明的组合物可被涂覆到接触皮肤、粘膜、创伤等的医疗器械上。所述医疗器械的例子包括诸如尿路导管和血管通路导管。

[0237] 本发明的目的和优点通过以下的实施例进一步进行说明, 但是在这些例子中所述的特定材料及其量, 以及其它条件和细节, 将不被认为是对本发明的不当限制。

[0238] 试验方案

[0239] 杀死组织上的微生物

[0240] 本发明的许多组合物用于杀死哺乳动物组织如皮肤和粘膜组织上的微生物。杀死程度可通过以下方式测定。鉴定感兴趣的微生物自然集落化的受试者。该方法相对于其中组织被非固有菌落人工集落化的方法是优选的。例如, 可通过拭子擦拭前鼻孔并培养该拭子而鉴定前鼻孔被金黄色葡萄球菌 (SA) 集落化的受试者。该过程至少另外重复一次, 以确保受试者是“长期带菌者”, 即, 受试者在所有时间或大部分时间内携带生物体。还可以在治疗前的若干天进行拭子擦拭以提高受试者实际上属于带菌者的可能性。然后使用所述组合物以所述剂量和频率治疗受试者。再一次用拭子擦拭前鼻孔以确定细菌是否已被减少或清除 (去集落化)。优选的制剂在不到 72 小时内清除 SA, 更优选在不到 48 小时内, 最优选在 24 小时内, 或更少时间内。在皮肤上, 该过程相似, 不同之处在于可在治疗当日选择与治疗部位不同的对照部位。在该情况下, 可测定对数减少。在皮肤

上的过程在 Federal Register, 21CFR Parts 333 and 369, Tentative Final Monograph for Healthcare Antiseptic Drug Products; Proposed Rule, 1994 (擦杯法 (scrub cup method)) 中描述。当在皮肤上进行该方法时, 通常在适当的敷料如 Tegaderm (3M Company) 下使抗菌剂组合与皮肤保持接触至少 6 小时, 以检查抗微生物活性。优选的制剂在干燥皮肤部位 (例如腹部) 上在 6 小时内表现出至少 1 个对数减少, 优选至少 1.5 个对数减少。

[0241] 抗微生物效力试验

[0242] 该方法试图模拟许多局部抗菌剂的实际使用条件。在大多数情况下, 将局部抗菌剂施用于区域, 任选进行一定程度的擦拭, 并使局部抗菌剂保持接触并杀死基本上以静态存在的任何微生物。在该试验中, 将组合物散布在薄膜上以形成 10 密耳 (250 微米) 厚的均匀涂层, 直接将细菌悬浮液接种在该组合物的表面上, 在指定时段后, 将接种的碟形物置于中和肉汤中, 将其至少一部分稀释并涂板, 以计数存活细菌。应当注意到, 正如在体内条件下一样, 该体外方法考虑了制剂能被组织或细菌 / 细菌悬浮液润湿的能力。在某些组合物中, 细菌悬浮液将使组合物充分润湿并散布。而对于其它组合物, 细菌悬浮液可保持为离散的小滴。预期这模拟了在湿润组织和细菌生物膜中的体内特性。因为本发明的优选的组合物是膏剂, 因此该试验进行充分。对于较小粘度的组合物, 应当引入相容的增稠剂以实现至少 20,000cps、优选至少 50,000cps 的粘度。

[0243] 对于本试验中使用的所有抗菌剂, 进行了初始实验, 以证实中和肉汤在中和抗菌剂而不破坏微生物方面是有效的。通常, 为了证实中和, 将 100 μ L 的接种物 (目标生物体浓度为 10-100CFU/mL) 添加到温热的 (36 $^{\circ}$ C) 的 20mL (对于 DE 中和剂) 或 100mL (对于取样溶液) 的中和肉汤中, 涡流, 并将膏状样品碟形物滴加到肉汤 (0 时间点, t_0) 并剧烈混合试管。对 20 毫升样品使用涡旋搅拌机进行混合, 对于 100 毫升样品使用手振摇进行混合。将一式两份的 1 毫升等分试样在三个时间点进行倾倒平板涂板: 1) 接种后立刻 (< 1 分钟), 2) 在接种后 30 分钟, 和 3) 在接种后 60 分钟 (都在室温下进行。涂板使用胰凝乳酶大豆琼脂 (TSA) 进行。将板在 36 $^{\circ}$ C 培养长达 48 小时。然后计数板并计算 CFU/毫升。将该数据转化成 \log_{10} CFU/mL。对受试样品和数字对照都进行了试验。将由 100 μ L 的接种物组成的数字对照添加到 20mL PBW (磷酸盐缓冲水, PBW) 中, 获得生物体浓度为 10-100CFU/mL。PBW 的制备如下: 通过将 34 克的磷酸二氢钾溶于 500 毫升的去离子水中制备储备液, 使用 10N 的氢氧化钠调节 pH 到 7.2, 然后用去离子水精确稀释到 1 升。将储备液进行过滤消毒并分配在无菌瓶中并冷藏。通过添加 1.25 毫升的储备液到 1 升的去离子水中并在 12 $^{\circ}$ C 蒸汽杀菌 25 分钟而制备 PBW。在灭菌后, 将溶液进行涡旋混合以保证均匀性。还通过将 100 μ L 的接种物添加到 20 毫升中和肉汤中得到 10-100CFU/mL 的生物体浓度而进行了毒性对照。

[0244] 中和剂有效性: 如果受试样品的 \log_{10} CFU/mL 低于相应的数字对照不超过 0.3 个对数, 则认为中和有效。

[0245] 中和剂毒性: 如果毒性对照 (TC) 低于相应的数字对照样品不超过 0.3 个对数, 则认为取样溶液是无毒的。

[0246] 用于抗微生物效力试验的检验生物体用于本试验的受试生物体是甲氧西林抗药性金黄色葡萄球菌 ATCC 33953 和大肠杆菌 ATCC11229。通过将得自过夜生长板的菌落悬浮在磷酸盐缓冲水 (PBW) 中制备初始悬浮液。使用 0.5McFarland 浊度标准液获得大约 1.0×10^8 CFU/ 的细胞密度。

[0247] 用于抗微材料效力试验的检验材料

[0248] 在室温下,使用实验室刮刀涂布机,在 100 微米厚的双轴取向的、洁净的、并用 70% 异丙醇消毒的聚对苯二甲酸酯 (PET) 薄膜上将用于本试验的样品散布成 10 密耳 (250 微米) 的均匀厚度。将这些涂覆的样品置于无菌陪替氏培养皿中并用石蜡膜密封以防止蒸发并保持洁净度。使制剂中的气泡尽可能最小化。含有任何挥发性溶剂如水的散布样品在散布 24 小时内使用。如下面部分所述的,使用经 70% 异丙醇 (IPA) 消毒的 23 毫米的机头从相同的 PET 涂覆薄膜上切割受试样品。将样品碟形物在无菌陪替氏培养皿中储存到直到试验前。

[0249] 中和肉汤 :DE 肉汤是作为固体购买到的 Dey Engle 肉汤,并根据 Difco Laboratoris, Detroit Michigan 的指导进行重构。DE 肉汤用于本发明的所有的抗菌剂,除了那些含有三氯生的实施例之外。使用以下的取样溶液中和含有三氯生的实施例。

[0250] 取样溶液

[0251]

组分	浓度 (g/L)	购自
Tween80	90.0	SigmaAldrich
Lecithin	10	FisherScientific Company (植物来源, 03376-250)
磷酸二氢钾	0.40	SigmaAldrich
磷酸氢二钠	10.1	SigmaAldrich
TritonX-100	1.0	SigmaAldrich
水	888.5	

[0252] 用于抗微材料效力试验的接种物制备

[0253] 将接种物连续地用磷酸盐缓冲水 (PBW) 稀释 10,000 倍 (10^{-4}), 从而获得 $1-5 \times 10^4$ CFU/mL 的浓度。在试验周期开始和结束时对接种物悬浮液进行计数。最终计数在最初计数的 0.1log/mL 范围内。每个碟形物用 $10^{6.5}$ 到 $10^{7.5}$ 细菌接种。

[0254] 抗微生物活性的测量:

[0255] 在第一次证实中和后,使用试图模拟使用中 (in-use) 状况的体外模型检测样品的抗微生物活性。使用无菌技术和蒸汽杀菌的材料 (除了膏剂),使用经 70% IPA 消毒的 23 毫米机头切下每个制剂的 23 毫米碟形物进行切割。检测的两种细菌为:金黄色葡萄球菌 (MRSA 33953) 和大肠杆菌 ATCC 11229。通过将得自过夜生长板的菌落悬浮在磷酸盐缓冲水 (PBW) 中制备每种接种物。使用 0.5McFarland 浊度标准液获得大约 1.0×10^8 CFU/mL 的细胞密度。将 50 μ L 的接种物迅速滴置在受试膏剂的表面上 (为 8-12 微滴)。在施用最后一滴后,使细菌与膏剂保持接触指定时段 (如 2.5-10 分钟)。在暴露时间 (细菌与组合

物接触的时间)的最后时刻,对于 20mL 的 DE,将接种的碟形物滴加到温的(36℃)中和剂肉汤中并剧烈混合(使用 VWR Vortex Genie 2 进行涡旋)两分钟。在中和剂肉汤中制备两个 100 倍的稀释液,并使用倾倒平板计数细菌。将板在 36℃ 培养长达 48 小时,计数集落形成单位(CFU)。

[0256] 将每个板的 CFU 乘以稀释因子以取得 CFU/mL,并转化成 \log_{10} CFU/样品。将一式两份的试验的 \log_{10} CFU/样品取平均值,计算 \log_{10} 减少。通过从对照(100 μ L 的接种物在 20mL 的温的 D/E 中和肉汤中或 100 μ L 的的接种物在 100mL 的取样溶液中或 100 μ L 的接种物在 100mL 的取样溶液中)的 \log_{10} 细菌回收中减去受试材料的 \log_{10} 细菌回收而计算对数减少。

[0257] 在 2.5 分钟和 10 分钟分析本发明组合物的杀死 MRSA 和大肠杆菌的能力。在本试验中通过比较 Bactroban Nasal 膏剂,表明在 2.5 分钟基本上没有杀死 MRSA 菌株。(对数减少值为 0.030 和 -0.040)。事实上,Bactroban Nasal 在接触 2 小时后表现出基本上无杀死。本发明的组合物能迅速地杀死微生物是一个显著优点。优选的组合物 10 分钟内实现至少 1.5 个对数减少,更优选 10 分钟内至少 2 个对数减少,和最优选 10 分钟内至少 3 个对数减少。特别优选的组合物,对于两种试验菌中的至少一种,实现 2.5 分钟内至少 1.5 个对数减少,更优选 2.5 分钟内至少 2 个对数减少,和最优选 2.5 分钟内至少 3 个对数减少。最优选的制剂对于两种试验菌都达到这些对数减少值。

[0258] 粘度试验

[0259] 对于选择的实施例,在环境压力下在大约 22℃ 下,使用配备 D 型 Brookfield 回光路径和 LV 转轴的 Brookfield LVDV-I⁺ 粘度计测量粘度。对于每个特定样品选择不同的转轴和速度,使得粘度计在其范围的中央操作。所有的样品在测量前在大约 22℃ 平衡 24 小时。优选在尽可能的最低速度下并同时保持在粘度计范围的 20-80% 的范围内,优选保持在粘度计范围的 30-70% 的范围内获得粘度。在所有情况下,选择样品大小和容器几何形状以确保没有器壁效应。“器壁效应”是指粘度值不受容器的影响并且实质等价于在无限大的容器中取得的粘度。为此,较低粘度的样品要求更大的受试样品量以容纳更大的转轴。

[0260] 实施例

[0261] 表 1 组分的术语表

[0262]

首字母简略词	商品名	描述	来源	地址
	2- 苯氧基乙醇	2- 苯氧基乙醇	Aldrich	Milwaukee, WI
	乳化聚合物 GG	80/20 IOA/MPEG (25WT% 的在 IPP 中的聚合物)	制备如下 *	St. Paul, MN
DOSS	Aerosol10T-75	多库酯钠	AmericanCyanmid	W. Patterson, NJ

首字母简略词	商品名	描述	来源	地址
	氯化溴烷胺	氯化溴烷胺	Aldrich	Milwaukee, WI
	Carbowax400	聚乙二醇 400	DOW/Union Carbide	Danbury, CT
	Carbowax 1450	高分子量 PEG, 如 1450	DOW/Union Carbide	Danbury, CT
DOSS	Ccmplex	多库酯钠 USP	ICI America	Lincolnshire, DE
EDTA	EDTA 二钠	乙二胺四乙酸二钠	Aldrich	Milwaukee, WI
	甘油 (丙三醇)	甘油 (丙三醇)	Aldrich	Milwaukee, WI
	Hipure88	乳酸水溶液 (88%)	Purac America	Lincolnshire, IL
	Incroquat BehyenyITMS	阳离子乳化蜡	Croda	Parsippany, IL
	IrgasanDP300	三氯生	Ciba	Tarrytown, NY
	LuroIASY	烷基磷酸酯	George A. Goulston	Monroe, NC
	矿物油	矿物油 USP	Paddock Labs	Minneapolis, MN
PCMX	Ottasept	对氯间二苯酚	Lonza/Happi	Ramsey, NJ
	PluronicP-65	非离子二官能嵌段共聚物	BASF	Mount Olive, NJ
	Polawax	乳化蜡, 鲸蜡醇 + cetareth 20	Croda	Parsippany, NJ
NaOH	氢氧化钠	10N NaOH	Sigma Aldrich	Milwaukee, WI
	SnowWhite	白矿脂 USP	Penreco	Kans City, PA

[0263] * 根据以下方式制备乳化聚合物 GG。将丙烯酸异丁基酯 (IOA, 62.6 份) 和 MPEG (5.4 份) 的混合物 [分别为 80/20 的 IOA/MPEG, 重量比] 溶于含有 VAZO 67 自由基引发剂 (0.081 份) 的乙酸乙酯 (33 份) 中, 将该溶液装在烧结玻璃瓶中, 将其用特富龙内衬的金属帽密封并在 65°C 保持 50 小时。单体转化 (通过在 105°C 干燥失重, 测量固体百分比) 在 50 小时基本完成。通过添加棕榈酸异丙基酯 (IPP) 到乙酸乙酯溶液中进行溶剂交

换并在 ROTOVAP 旋转蒸发器中分流低沸点的乙酸乙酯,获得 25 重量%的聚合物在 IPP 中的溶液。

[0264] 实施例的制剂

[0265] 根据以下所述过程制备 250 克的样品。根据抗微生物效力实验在 2.5 分钟和 10 分钟检测受试样品对抗 MRSA 和大肠杆菌的效力。

[0266] 对照实施例 C1 和 C2

[0267] 使用表 2a 中所述的用于每个实施例的组分,制备不含抗微生物剂的各自为 250 克的对照组合物。将 Carbowax 1450PEG 在烘箱中加热直到在第一玻璃容器中熔融。在第二玻璃容器中,将甘油、Carbowax 400 和 Aerosol OT-75 加热到 70°C。将第二容器的内容物添加到第一容器中,用手涡旋进行混合并再次加热到 70°C。从烘箱中取出组合物并使其冷却到至少约 40°C,同时在滚筒上混合。

[0268] 实施例 1-5

[0269] 使用表 2a 所示的组分制备 250 克的抗微生物组合物。在玻璃容器中,将各自的抗微生物剂:PCMX、Irgasan DP300(三氯生)、或苯扎氯铵;与以下的组分混合:甘油、Carbowax 400 和 Aerosol OT-75,并在约 70°C 的烘箱中加热。然后将 Carbowax 1450PEG 至于第二个玻璃容器中加热到其熔点,然后添加到第一容器中。手动渥旋混合组合物并然后再次加热到 70°C。使组合物在滚筒上冷却到约 40°C 然后转移到广口瓶中并密封。

[0270] 对照样品在 2.5 分钟内对受试生物体没有抗菌效力。在亲水性媒介物制备的这些实施例在 2.5 分钟内,对 MRSA(革兰氏阳性)和大肠杆菌(革兰氏阴性)细菌都具有 2.9 个对数或更大的杀死能力。添加有乳酸增强剂的实施例 5,与实施例 4 相比,对大肠杆菌的抗菌效力提高了大于 3.7 个对数。在实施例 5 显示了完全杀灭大肠杆菌。在实施例 3 中,季铵化合物(苯扎氯铵)与三氯生的组合在显著降低的浓度下仍然提供在 2.5 分钟内对 MRSA 的 3.9 个对数杀死,和在 2.5 分钟内对大肠杆菌的 5.2 个对数杀死。

[0271] 实施例 C3、C4、6-9

[0272] 使用表 2b 所示的对于每个实施例的组分,制备 250 克的对照实施例 C3 和 C4,不含抗菌剂,以及抗菌剂组合物,即实施例 6-10。将矿脂添加到玻璃容器中并在烘箱中加热到约 70°C。将所有的其它组分添加到第二玻璃容器中并且也在烘箱中在 70°C 加热。在两个容器中的内容物即将混合在一起之前,首先将 Aerosol OT75(如果适当的话)添加到第二容器中。然后使用高剪切转子/定子 Silverson 均质器以高速混合所有组分的混合物 1 分钟。使用具有径流式叶轮的 Gast 高架空气混合机继续以低速混合直到临到组合物在约 40°C 凝结。从混合机上取下组合物,将其倾入到广口瓶中并密封。实施例 6 和 7 是含有疏水性媒介物的组合物,其含有亲水性组分和表面活性剂。实施例 6 具有在 2.5 分钟内的对 MRSA 和大肠杆菌两者的大于 4.5 个对数杀死效力,实施例 7 具有在 10 分钟内对 MRSA 的大于 4 个对数杀死效力。实施例 9 具有另外的 α -羟基酸增强剂,其改善了在 2.5 和 10 分钟内对 MRSA 的抗菌效力。实施例 3C 和 4C 是对照实施例,其表明不含三氯生的组合物在 10 分钟内具有对 MRSA 和 E. coli 的小于 2 个对数杀灭效力。

[0273] 实施例 10

[0274] 实施例 10,也如表 2b 所示,根据实施例 6-9 的相同方式制备,除了在加热之前添加 Irgasan DP300(三氯生)到矿脂中。实施例 10 不包含甘油(亲水性)组分并且未获得 2

个对数杀死效力。实施例 7 含有类似于实施例 10 的组成,其包含甘油并且如上所示,实施例 7 在 10 分钟内具有对 MRSA 的大于 4 个的对数杀死效力。

[0275] 实施例 11-15

[0276] 使用表 2c 所示的对于每个实施例的组分制备 250 克的抗菌剂组合物。将 Irgasan DP300、Hipure 88(乳酸)和甘油添加到第一玻璃容器中并在烘箱中加热到 70°C。将 Polawax、矿物油、Incroquat Behenyl TMS、2-苯氧基乙醇、乳酸、EDTA、Complemix、Aerosol OT-75 和 Pluronic P-65 添加到第二玻璃容器中并且也在烘箱中加热到 70°C。在烘箱中将在第三玻璃容器中的水加热到 70°C,然后将水添加到第二容器中并使用高剪切转子/定子 Silverson 均质器以高速混合 1 分钟。然后将第一容器中的内容物添加到第二容器的新的混合物中,并再次使用高剪切转子/定子 Silverson 均质器以高速混合 1 分钟。然后使组合物在滚筒上冷却到约 40°C。实施例 11 是含有三氯生的水包油型乳剂,其在 10 分钟内未获得对 MRSA 或者大肠杆菌的 2 个对数杀死效力。然而,如实施例 12 所示,添加阴离子表面活性剂 (DOSS) 改善了在 10 分钟内对 MRSA 的抗菌效力到 5.3 个对数杀死效力。对于实施例 13,添加了阴离子表面活性剂 (DOSS) 和增强剂(乳酸)两者,改善了在 10 分钟内对 MRSA 的大于 7 个对数杀死效力。在实施例 14 中,添加了螯合剂 (EDTA, 14800 μ M),即使不存在阴离子表面活性剂,仍然改善了在 10 分钟内对 MRSA 的到 4.7 个对数的抗菌效力。实施例 15 不含 2-苯氧基乙醇增强剂并且没有获得在 10 分钟内对 MRSA 或者大肠杆菌的 2 个对数杀死效力。

[0277] 实施例的组分组成:

[0278] 表格 2a、2b 和 2c 显示了在每个实施例组合物中的各个组分的重量/重量%浓度以及抗菌效力结果。

[0279]

表 2a	实施例编号						
	C1	C2	1	2	3	4	5
组分	组分的 w/w %						
Ottasept(PCMIX)	-	-	2.00	-	-	-	-
2-苯氧基乙醇	-	-	0.50	0.50	-	0.50	0.50
Irgasan DP300	-	-	-	2.00	0.50	2.00	2.00
苯扎氯铵	-	-	-	-	0.13	-	-
Hipure 88(乳酸)	-	-	-	-	-	-	1.00
Carbowax 400	61.78	60.96	59.00	59.00	58.00	59.22	58.79
Carbowax 1450	16.75	16.53	16.00	16.00	17.00	16.20	15.96
甘油	21.47	21.18	20.50	20.50	20.00	20.75	20.42
Aerosol OT-75(DOSS)	-	1.33	2.00	2.00	-	1.33	1.33
Pluronic P-65	-	-	-	-	4.37	-	0.00
总量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
抗微生物效力结果:							
2.5 分钟 MRSA 试验 1	-0.8	-0.2	6.6*	3.3	3.4	6.8*	5.8
2.5 分钟 MRSA 试验 2	-0.8	-0.3	6.6*	2.6	4.3	6.8*	5.8
平均值	-0.8	-0.3	6.6*	2.9	3.9	6.8*	5.8
2.5 分钟大肠杆菌试验 1	-0.5	0.1, 0.9	4.7	4.2	4.5	3.1	6.9*
2.5 分钟大肠杆菌试验 2	-0.5	0.1, 0.7	4.0	4.1	5.9	3.3	6.9*
平均值	-0.5	0.5**	4.4	4.1	5.2	3.2	6.9*

[0280] * 完全杀死

[0281] **2 组两个结果的平均值

[0282] 没有进行在 10 分钟对 MRSA 或大肠杆菌的试验。

表 2b	实施例编号						
	3C	4C	6	7	8	9	10
组分	组分的 w/w %						
2-苯氧基乙醇	0.5	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Irgasan DP300	-	-	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Hipure 88(乳酸)	1.00	1.00	-	-	-	1.00	-
甘油	20.00	20.00	10.00	20.00	20.00	20.00	-
Snow White	75.17	75.67	81.20	76.17	77.50	73.17	96.17
Complemix (DOSS)	1.33	1.33	-	-	-	-	-
Aerosol OT-75(DOSS)	-	-	1.30	1.33	-	1.33	1.33
Pluronic P-65	2.00	2.00	5.00	-	-	2.00	-
水	-	-	-	-	-	-	-
总量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
抗微生物效力结果:							
2.5 分钟 MRSA 试验 1	0.8	1.6	4.2	-0.8	0.0	2.2	-1.6
2.5 分钟 MRSA 试验 2	0.7	1.8	4.8	0.5	-0.9	3.6	-1.7
平均值	0.8	1.7	4.5	-0.2	-0.5	2.9	-1.6
2.5 分钟大肠杆菌试验 1	NT	NT	5.6	0.2	0.1	0.7	0.0
2.5 分钟大肠杆菌试验 2	NT	NT	5.3	0.2	-0.2	1.3	0.0
平均值	-	-	5.5	0.2	-0.1	1.0	0.0
10 分钟 MRSA 试验 1	1.6	1.7	NT	4.9	0.3	4.6	0.9
10 分钟 MRSA 试验 2	1.4	1.7	NT	3.3	0.4	6.8	0.0
平均值	1.5	1.7	-	4.1	0.3	5.7	0.5
10 分钟大肠杆菌试验 1	-0.7	-0.7	NT	0.9	0.4	1.2	0.2
10 分钟大肠杆菌试验 2	-0.7	0.1	NT	1.0	0.3	1.1	-0.4
平均值	-0.7	-0.3	-	0.9	0.4	1.1	-0.1

[0283]

表 2c	实施例编号				
	11	12	13	14	15
组分	组分的 w/w %				
2-苯氧基乙醇	0.50	0.50	0.50	0.50	-
Irgasan DP300	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Hipure 88(乳酸)	-	-	1.00	-	-
EDTA 二钠	-	-	-	0.50	-
甘油	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
Polaxax	10.00	12.00	12.00	12.00	12.00
Incroquat Behenyl TMS	3.00	-	-	-	-
矿物油	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Complemix (DOSS)	-	-	-	1.00	1.00
Aerosol OT-75(DOSS)	-	1.33	1.33	-	-
水	59.50	59.17	58.17	59.00	60.00
总量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
抗微生物效力结果:					
2.5 分钟 MRSA 试验 1	-0.4	0.4,4.3,0.3	1.5	1.0	0.3
2.5 分钟 MRSA 试验 2	-0.6	0.5,2.9,0.3	2.4	1.94,0.2	0.6
平均值	-0.5	1.5***	1.9	1.1#	0.4
2.5 分钟大肠杆菌试验 1	0.3	0.2	0.0	1.0	0.6
2.5 分钟大肠杆菌试验 2	0.3	0.1	0.1	0.7	0.1
平均值	0.3	0.2	0.0	0.8	0.4
10 分钟 MRSA 试验 1	0.7	5.1	7.2	3.6	0.3
10 分钟 MRSA 试验 2	1.4	5.5	7.2	5.8	0.8
平均值	1.1	5.3	7.2	4.7	0.5
10 分钟大肠杆菌试验 1	-0.5	0.6	2.8	0.9	NT
10 分钟大肠杆菌试验 2	0.2	-0.5	2.9	0.9	NT
平均值	-0.2	0.0	2.9	0.9	-

[0284]

[0285] ***3 组两个结果的平均值

[0286] #3 个结果的平均值

[0287] 安慰剂的受试者接受性 - 第一小组评价

[0288] 使用年龄超过 18 岁的性别不限的 10 个正常健康志愿者的小组, 评价不含活性抗菌剂的组合物, 以确定可接受性并为进一步评价建立评价方法学。

[0289] 评价的组合物如表 3 所示。

组合物	组分 (重量百分数)					
	乳酸 USP	甘油 USP	多库酯钠 USP(50%)	白矿脂 USP	PEG 400 NF	PEG 3350 NF
W	1.00	10.00	2.00	87.00	0.00	0.00
X	1.00	20.00	2.00	0.00	59.00	18.00

[0291] 试验过程

[0292] 使用预装的 1mL 塑料注射器施用 0.5 毫升剂量的组合物 W 或 X。在观察技术示范后对志愿者施用第一剂量。在第一天内对志愿者施用第二和第三剂量。

[0293] 在第一天,一半的志愿者 (5) 给药组合物 W,另一半的志愿者给药组合物 X,在第一天施用之前或之后并且在 24 小时后的第二天进行鼻孔的鼻镜检查。在第 8 天,使在第一天给药组合物 W 的志愿者接受组合物 X,使在第一天给药组合物 X 的志愿者接受组合物 W。在第 8 天施用之前和之后和在 24 小时后的第 9 天对这些志愿者进行鼻孔的鼻镜检查。

[0294] 志愿者完成了在第一天和第九天的调查表。

[0295] 结果:

[0296] 所有的 10 名志愿者成功地完成了两个研究周期。提供了关于该研究中的每个分类变量的描述性分析。

[0297] 10/10 的志愿者优选组合物 W。十名志愿者中的五名不能完成组合物 X 的全部三次施用。他们提到刺痛、灼痛和流鼻涕作为主要原因。组合物 X 比组合物 W 更容易引起流鼻涕。使用组合物 X 的志愿者感觉他们使用膏剂的时间段短于使用组合物 W 的时间段。可以感觉到组合物 W 在鼻前庭内的停留时间 (218 分钟) 比组合物 X (平均 145 分钟) 更长。

[0298] 安慰剂的受试者接受性 - 第二小组评价

[0299] 进行了第二小组评价以测定基本上无水的基于疏水性媒介物并含有乳酸或扁桃酸的膏剂的接受性。该小组的评价标准与第一小组的相同。评价的组合物在表 4 中给出。

组合物	乳酸 USP	扁桃酸	Doss USP(50 %)	甘油 USP	白矿脂 USP
Y	1.00	0.00	2.00	10.00	87.00
Z(乳剂)	0.00	1.00	2.00	10.00	87.00

[0301] 该试验过程与用于第一小组的过程相同,不同之处在于使用棉拭而不是管来施用组合物。

[0302] 结果:

[0303] 两种膏剂都是可接受的,即使有副作用的话,也具有最小的副作用。对两种膏剂的偏爱相当平均地被分开。10 名志愿者中的四名表达对扁桃酸组合物的轻微偏爱,10 名志愿者中的三名表达对乳酸组合物的轻微偏爱,而 10 名志愿者中的三名认为对两种组合物没有差别。

[0304] 每个志愿者施用 0.5 毫升的组合物;然而,大约 0.1 克的组合物通常残留在棉拭上。因此,剂量为每个鼻孔约 0.2 毫升。膏剂保留在志愿者鼻中的时间在志愿者之间不同,但是表明膏剂在原位保留最多 24 小时。2 名志愿者报道说膏剂重复施用后看起来累积。

[0305] 在鼻子中膏剂的感觉和嗅觉是两种膏剂最制得注意的特征,但是这些特别全部在可接受的范围内。

[0306] 粘度试验结果

[0307] 选择的实施例的粘度如表 5 所示。这些组合物在约 22°C (72° F) 下根据粘度试验检测。

实施例编号	粘度 cP ×1000
C1	60
C2	70
4	190
5	1360
6	196

[0308] 本文中所述专利、专利申请和出版物的全部公开,以全文并入本文作为参考,如同各自单独合并。对本发明的多种修改和改变对于本领域技术人员是显而易见的,并不脱离本发明的范围和精神。可以理解的是,本发明不受本文所述的示例性的方案和实施例的不当限制,并且这些实施例和方案仅仅以例子的形式给出,并在本文提出的仅由权利要求所限的本发明范围内。