

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97117417

※申請日期：97.5.12

※IPC 分類：

A61L 12/14 (2006.01)

A61L 2/18 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於隱形眼鏡保養及藥學組成物之保存的磷脂組成物

PHOSPHOLIPID COMPOSITIONS FOR CONTACT LENS CARE AND PRESERVATION OF
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

愛爾康研究有限公司 / ALCON RESEARCH, LTD.

代表人：(中文/英文)

小巴斯特拉納 雅曼多 / PASTRANA, JR., ARMANDO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國德州福特渥斯·南自由道 6201 號

6201 South Freeway, Fort Worth, TX 76134, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓名：(中文/英文)

1. 葛歐許 馬雷 / GHOSH, MALAY

2. 邱漢 瑪蘇德 A. / CHOWHAN, MASOOD A.

3. 史全艾德 L. 維尼 / SCHNEIDER, L. WAYNE

國籍：(中文/英文)

1. 印度 / INDIA

2. 美國 / U.S.A.

3. 美國 / U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2007/05/18、 60/938,939

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關一種具有抗微生物活性的藥學組成物、一種具有抗微生物活性用來處理隱形眼鏡的溶液；及關於磷脂在此組成物及溶液中的用途。更特別的是，本發明係關於使用式(I)之磷脂化合物來保存多種型式的藥學組成物(特別是眼睛、耳朵及鼻子用之藥學組成物)使其遠離微生物污染的用途。本發明額外關於一種用來消毒隱形眼鏡的方法。

10 【先前技術】

發明背景

許多藥學組成物需要無菌，即，無細菌、黴菌及其它引起疾病的微生物。此組成物之實施例包括可注射進入人類或其它哺乳動物身體中的溶液及懸浮液；可局部塗佈至創傷、擦傷、燒傷、皮疹、手術切口或其它皮膚不完整的症狀之乳膏、洗劑、溶液或其它製劑；及直接施加至眼睛或施加至將與眼睛接觸的裝置(例如，隱形眼鏡)之不同型式的組成物(例如，人工淚液、沖洗溶液及藥物產物)。

前述型式之組成物可在無菌條件下經由已由熟知此技藝之人士所熟知的程序來製造。但是，一旦打開產品包裝使得包含在其中的組成物曝露至環境及其它可能的微生物污染來源(例如，人類患者的手)時，會失去產物之無菌性。此產物典型會由患者多次使用，因此時常指為“多劑量”本質。

已對能改良藥學組成物之保存使其不受微生物污染的

方法有所需求。此需求在眼睛、耳朵及鼻子用組成物之領域中特別流行，其中使用來保存組成物的滅菌劑必需在對眼睛、耳朵及鼻子組織無毒之濃度下能有效地防止該組成物之微生物污染。

- 5 先前的多劑量眼用組成物通常已包含一或多種抗微生物防腐劑以防止細菌、黴菌及其它微生物增殖。此組成物可直接或間接與角膜接觸。角膜對外源的化學試劑特別敏感。因此，為了減少在角膜上可能的有害效應，使用對角膜相對無毒之抗微生物防腐劑且在最低可能濃度下使用此防腐劑(即，完成其抗微生物功能所需要的最小量)較佳。

10 抗微生物功效與抗微生物防腐劑的可能毒物學效應之平衡有時難以達成。更特別的是，保存眼睛調配物使其不受微生物污染所需要之滅菌劑濃度會在角膜及/或其它眼睛組織上引起可能的毒物學效應。使用較低的抗微生物試劑濃度通常幫助減低此毒物學效應之可能性，但是較低的濃度不足以達成所需要的殺生物功效程度(即，抗微生物保存性)。

20 使用不適當的抗微生物保存程度會引起此組成物可能的微生物污染及產生自此污染之眼睛感染。此亦為嚴重的問題，因為包括綠膿假單胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)或其它致命微生物的眼睛感染可導致視覺功能喪失或甚至眼睛喪失。

因此，已對能提高抗微生物試劑活性之方法有所需求，以便可使用非常低濃度的試劑而不增加可能的毒物學

效應或不增加讓患者遭受到不能接受之微生物污染及產生眼睛感染的風險。

5 磷脂為含磷的脂質，其主要由脂肪酸鏈、磷酸鹽基團及含氮的鹼基組成。脂質存在於大部分的細胞薄膜中，而磷脂則提供薄膜的結構性組分。磷脂分子的本質為兩親及兩性離子，其中此分子之疏水性質歸因於長烴鏈的存在而分子之親水性質則衍生自由磷酸鹽及胺基所攜帶的電荷。在典型的磷脂中，分子之溶解度性質依烴鏈長度及離子官能基而定。

10 磷脂廣泛使用在生物科學的多種區域中，諸如在化粧品工業、醫藥工業中及在其它商業產物之製備中。特別是，磷脂(合成或天然)使用在醫藥工業中以製備出以脂粒為基礎的調配物。現在，已可在市場上於不同學科中獲得超過七種脂粒產物且數種已進行發展。在全部實例中，活性藥
15 物囊封在脂粒泡中、以無菌的單位劑形獲得及無使用額外的防腐劑成份。

磷脂在醫學及醫藥技藝中的額外用途描述在美國專利案號5,286,719(弗斯特(Fost)等人)中，其揭示出一種藉由以殺病毒有效量之組成物(其包含如在其中所定義的合成磷
20 脂)來處理基質，以保護遭受到已感染病毒的有機體接觸之基質的方法；及在美國專利案號5,650,402(弗斯特等人)及5,648,348(弗斯特等人)中，其揭示出一種具有寬廣的抗菌及抗黴菌活性範圍之抗微生物磷脂，其合適於使用在個人護理及家用產物中作為防腐劑及/或消毒劑。但是，這些參考

資料未揭示出單獨使用磷脂而不需要習知的防腐劑成份(諸如氯化苺烷銨)來保存藥學組成物。

美國專利案號6,120,758(西狄奎(Siddiqui)等人)揭示出一種用於局部塗佈的化粧品、護膚及醫藥產物(例如，皮膚學、耳朵及眼睛製劑)之防腐劑系統，其包含一或多種有效抗微生物量的苺基醇類、二鈉EDTA及對-羥基苯甲酸，且與一或多種選自於由山梨酸、山梨酸鹽、苯甲酸、苯甲酸鹽及某些磷脂所組成之群的增強劑結合。但是，其未揭示出可單獨使用磷脂而不需要習知的防腐劑成份(諸如氯化苺烷銨)來保存醫藥組成物，且其亦未揭示出將磷脂組成物使用於隱形眼鏡保養。

隱形眼鏡在正常佩戴期間會曝露至寬廣範圍的微生物且將相當快速地變髒。因此，需要例行地清潔及消毒鏡片。雖然清潔及消毒頻率在不同型式的鏡片及鏡片保養方案當中可稍微不同，但正常需要每日清潔及消毒。鏡片缺乏合適的清潔及消毒可導致許多問題，從僅僅鏡片佩戴不舒服變化至嚴重的眼睛感染。特別由致命的微生物(諸如，綠膿假單胞菌)所造成之眼睛感染，若遺留未治療或若在治療開始前即到達後階段時可導致受感染的眼睛喪失。因此極重要的是，患者根據由驗光師或眼科醫師所規定的方案來消毒隱形眼鏡。

不幸的是，患者時常無法遵循所規定的方案。許多患者發現方案難以了解及/或複雜，結果不遵從此方案的一或多個觀點。其它患者具有負面的方案經歷，諸如可歸因於

消毒劑的眼睛不舒服，結果未例行地消毒其鏡片或其它方面偏離所規定的方案。在任一實例中皆會加重眼睛感染的風險。

儘管多種型式的隱形眼鏡消毒系統(諸如加熱、過氧化
5 氫及其它化學試劑)之有效性，但持續需要一改良的系統，其：1)簡單使用，2)具有強效性的抗微生物活性，及3)無毒(即，即使系統黏結至鏡片材料亦不造成眼睛刺激)。亦需要一種能於鹽類(例如，氯化鈉)及使用來處理隱形眼鏡的組成物之其它組分存在下保留其抗微生物活性之化學消毒劑。

10 本發明係有關滿足上述所引用的需求。

【發明內容】

發明概要

本發明係有關一種式(I)之合成磷脂化合物之用途，其使用來提高藥學組成物的抗微生物活性及保存藥學組成物
15 使其不受微生物污染。本發明特別針對此種類的眼睛、耳朵及鼻子用組成物，但是亦可應用至多種其它型式的藥學組成物。本發明進一步針對一種包含一或多種式(I)之合成磷脂的隱形眼鏡保養溶液，及關於一種以此溶液來消毒隱形眼鏡的方法。

20 在本發明中所使用之合成磷脂具有獨特的分子排列，其中磷酸鹽基團經由經取代的丙烯基連結至四級銨官能基及此四級銨官能基進一步連結至至少一個長烴鏈。此分子排列為式(I)之磷脂為何高度可溶於水的原因。特別是，考慮到維持該些分子的溶解度及用於描述於本文的用途之功

效，煙鏈的長度及離子官能基為重要因素。

四級銨官能基之存在亦為已知的抗微生物防腐劑(諸如，氯化苳烷銨及聚季銨鹽(polyquaternium)-1)之特徵。這些官能基承載正電荷，結果趨向於與在溶液中的負電荷分子或離子互相作用。此些交互作用可相反地影響四級銨化合物與在微生物的細胞壁上之負電荷位置互相作用的能力，因此會使化合物失去抗微生物活性。

本發明部分基於下列的研究結果：式(I)之合成磷脂為強效性滅菌劑且能沒有使用習知的滅菌劑(諸如，氯化苳烷銨或聚季銨鹽-1)而保存藥學組成物使其不受微生物污染，但是其於負及正電荷分子或離子(例如，來自氯化鈉的鈉及氯離子)存在下特別易受去活化影響。來自氯化鈉的正電荷鈉離子會與防腐劑之正電荷競爭性地黏結在微生物的負位置，同時額外的負電荷氯離子之存在會增加與在防腐劑上的正電荷位置交互作用之機率。

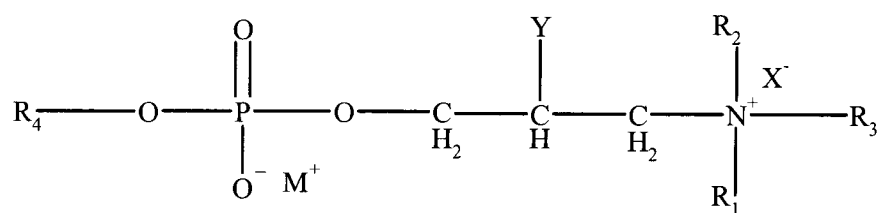
本發明家已發現式(I)之合成磷脂之此些性質使得這些化合物作為眼睛藥學組成物用之抗微生物防腐劑特別有用，因為在眼睛的眼淚流體(即，淚水)中所發現的陰離子會與式(I)之化合物互相作用，因此可中和化合物。此中和有效地減低或防止時常已與使用習知的四級銨抗微生物防腐劑(特別是氯化苳烷銨)有關之眼睛刺激。因此，已發現式(I)之合成磷脂可在儲存期間非常有用地保存藥學組成物使其不受微生物污染，且當施加至人類眼睛時由於上述討論之中和效應而具有非常溫和的額外優點。

- 式(I)之化合物可使用於本發明之組成物中作為抗微生物防腐劑而取代由熟習該項技術者已知的習知滅菌劑(例如，氯化苳烷銨)。更特別的是，本發明之藥學組成物可經保存而不需要習知的抗微生物防腐劑，諸如氯化苳烷銨、
- 5 溴化苳烷銨、聚季銨鹽-1、雙氯苳雙胍己烷、氯丁醇、氯化鯨蠟基吡啶、對羥苳甲酸酯類、硫柳汞、二氧化氯及N,N-二氯牛磺酸。但是，式(I)之化合物亦可與習知的防腐劑成份組合著使用，以進一步增加本發明之組成物的抗微生物活性或防腐功效。

10 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明係有關一種包含下式之合成磷脂之組成物：



(I)

15 其中：

R_1 及 R_3 為 (C_1-C_6) -烷基；

R_2 選自於由氫及選擇性經由 $\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 或 $\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ 取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ -烷基所組成之群；

R_4 選自於由氫及 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Y})\text{CH}_2\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}^-$ 所組成之

20 群，其中 R_1 、 R_2 及 R_3 如上述所定義；

X為鹵基；

Y選自於由OH、O- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基及O- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烯基所組

成之群；及

M選自於由鈉及鉀所組成之群。

在 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、X、Y及M取代基之前述定義中，
除非其它方面有所指出，否則遍及全文下列名稱應該了解

5 具有下列意義：

名稱“烯基”包括具有1至30個碳原子且含有至少一個
碳碳雙鍵的直鏈或枝鏈烴基團，此鏈選擇性由一或多個雜
原子岔斷。鏈氫可經其它基團取代，諸如鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、
 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$

10 烯基、對 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{NH}$ 、
 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{Ph}$ 及 $-\text{SH}$ 。較佳的直鏈或分枝烯基包括烯丙基、
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、十一碳烯基、十二碳烯基、十三
碳烯基、十四碳烯基、十五碳烯基或十六碳烯基。

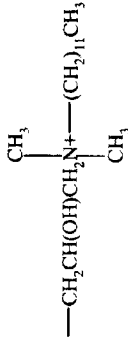
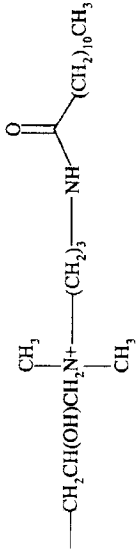
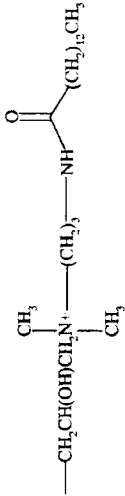
15 名稱“烷基”包括飽和且具有1至30個碳原子的直鏈或
枝鏈脂肪烴基團。此烷基可由一或多個雜原子(諸如氧、氮
或硫)岔斷及可經其它基團取代，諸如鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、
 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$
烯基、對 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{NH}$ 、
20 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{Ph}$ 及 $-\text{SH}$ 。較佳的直鏈或分枝烷基包括甲基、乙
基、丙基、異丙基、丁基、三級丁基、二級丁基、戊基、
己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基及十二烷基、
十三烷基、十四烷基、十五烷基或十六烷基。

名稱“鹵基”意謂著鹵素家族元素。較佳的鹵基部分包

括氟、氯、溴或碘。

合成磷脂之獨特的分子排列(即，其中磷酸鹽基團經由經取代的丙烯基連結至四級銨官能基及此四級銨官能基進一步連結至至少一個長烴鏈)為其為何高度可溶於水之原因。特別是，考慮到維持此些分子之溶解度及用於描述於本文的用途之功效，烴鏈的長度及離子官能基為重要因素。

式(I)之較佳化合物為下列那些，其中 R_1 及 R_3 為甲基； R_2 選自於由 $(CH_2)_{11}CH_3$ 、 $(CH_2)_3-NHC(=O)-(CH_2)_{10}CH_3$ 及 $(CH_2)_3-NHC(=O)-(CH_2)_{12}CH_3$ 所組成之群； R_4 為
 10 $CH_2CH(Y)CH_2N^+R_1R_2R_3X^-$ ，其中 R_1 、 R_2 及 R_3 如上述所定義； X 為氯； Y 為OH；及 M 為鈉。最佳化合物鑑別在下列表中：

取代基	化合物編號1(磷脂CDM)	化合物編號2(磷脂PTC)	化合物編號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			
X ⁻	Cl ⁻	Cl ⁻	Cl ⁻
Y	-OH	-OH	-OH
M ⁺	Na ⁺	Na ⁺	Na ⁺

化合物編號1為式(I)之最佳化合物。

式(I)之化合物可根據已知程序來合成(參見例如，美國專利案號5,286,719、5,648,348及5,650,402)及/或從商業來源購買，諸如優尼奎瑪(Uniquema)(古爾東方約克郡(Goole East Yorkshire)史耐斯(Snaith)的寇維克講堂(Cowick Hall)，DN149AA)。

如上所述，式(I)之合成磷脂具有獨特的分子排列及物理性質(相對於其它磷脂)，此使得其高度可溶於水且對描述於本文的用途特別有效。對離子交互作用來說，此些化合物之親和力為此性質的一種。

對使用式(I)之化合物來達成保存或消毒來說，已經發現本發明之組成物的離子強度為重要因素。更特別的是，當在此組成物中的陰離子試劑之濃度增加時，此組成物會失去抗微生物活性。因此，重要的是限制存在於本發明之組成物中的離子溶質量以便避免抗微生物活性喪失(此會相反地影響式(I)之化合物的能力)，以便保存組成物不受微生物污染及/或可消毒隱形眼鏡。此原理進一步闡明在下列實施例2中(參見調配物I至K)。因此，使用具有低離子強度(即，低離子溶質(諸如氯化鈉)濃度)的溶液較佳。離子溶質之實施例包括氯化鉀、氯化鎂及氯化鈣。如於本文中所使用，名稱“離子強度”意謂著在電解質中於離子當中之平均靜電交互作用的度量法，其等於每種離子的重量莫耳濃度乘以其價數平方所獲得之項的總和之一半。

亦已發現在調配物中的防腐劑濃度與離子強度間之關

係為重要因素。例如，在包含0.01%w/v的磷脂且無習知防腐劑的調配物中，此調配物之離子強度應該為0.12或低於，以便滿足USP防腐功效需求。但是，當磷脂濃度增加時，此調配物滿足USP防腐功效需求的能力將增加，如此

5 該調配物可具有離子強度大於0.12。

亦可在多種型式的藥學組成物中包含式(I)之化合物作為防腐劑，以便防止該組成物之微生物污染。可由式(I)之化合物保存的組成物型式包括：(a)眼用藥學組成物，諸如使用在治療青光眼、感染、多種視網膜疾病、過敏或發炎
10 的局部組成物；(b)耳用藥學組成物，諸如使用在治療耳朵的細菌感染或發炎之局部組成物；(c)鼻用藥學組成物，諸如使用在鼻炎治療的局部組成物；(d)用來處理隱形眼鏡的組成物，諸如清潔產品及用來提高佩戴隱形眼鏡患者之眼睛舒適度的產物；(e)其它型式的眼用組成物，諸如眼睛潤
15 滑產物、人工淚液、收斂劑等等；(f)皮膚學組成物，諸如消炎組成物，和洗髮精及其它化粧品組成物；及(f)多種其它型式的藥學組成物。

關於包含式(I)之化合物的藥學組成物型式，本發明不限制其作為防腐劑，但是此化合物在保存眼睛、耳朵及鼻子
20 子用組成物使其不受微生物污染上特別有用。此些化合物在這些型式的組成物中特別有用，此由於該化合物擁有在非常低濃度下具有防腐效應且不會相反影響眼睛、耳朵及鼻子組織之能力。特別是，當式(I)之化合物施加至眼睛時，由於眼淚流體(即，淚液)存在下的離子中和及/或稀釋效

應，它們在眼睛組織上具有明顯較少的影響。

本發明之組成物可配製成水性或非水性溶液，但是水性將較佳。此組成物可額外配製成懸浮液、凝膠、乳液及其它由熟習該項技術者已知的劑形。

- 5 本發明之眼睛、耳朵及鼻子用組成物將配製成與欲以此組成物處理的眼睛、耳朵、鼻及/或隱形眼鏡相容。如將由熟習該項技術者察知，將意欲直接施加至眼睛之眼用組成物配製成具有與眼睛相容的pH及張力(即，滲透壓濃度)。此正常將需要一緩衝液，以將組成物之pH維持在或接
10 近生理學pH(即，7.4)；及可需要一張力調節劑(例如，NaCl)，以將組成物之滲透壓濃度帶至範圍從稍微低張至等張(相對於人類淚液)的程度。

- 本發明之眼用組成物將包括一防腐劑有效量的一或多種式(I)之合成磷脂及眼睛可接受的媒劑。如於本文中所使
15 用，名稱“眼睛可接受的媒劑”意謂著一具有與眼睛組織生理學相容的物理性質(例如，pH及/或滲透壓濃度)之藥學組成物。

- 本發明之眼用組成物的較佳滲透壓濃度範圍從每公斤150至350毫滲莫耳(毫滲莫耳/公斤)。範圍200至300毫滲莫
20 耳/公斤特別佳及滲透壓濃度約275毫滲莫耳/公斤最佳。本發明之眼用組成物的pH範圍從約4.5至約9.0。

 本發明之藥學組成物可包括一或多種活性成份。如於本文中所使用，名稱“活性成份”意謂著一產生用於治療目的的生理學效應之化合物，例如，一可在青光眼之治療上

降低或控制眼壓的化合物，因此作用為藥物。

本發明之組成物將包括一或多種式(I)之合成磷脂。此化合物在組成物中的濃度將依使用目的(例如，保存藥學組成物)及缺乏或內含其它滅菌劑而定。所決定用於上述描述
5 目的所需要之濃度可功能性描述為“有效保存的量”或其如描述在下列的變化。名稱“有效保存”意謂著一可有效產生想要能保存描述於本文之組成物使其不受微生物污染的效應之滅菌劑量，此量(單獨或與一或多種額外的滅菌劑組合)足以滿足至少美國藥典 (United States
10 Pharmacopoeia)("USP")第29版修正之國民用藥處方集(The National Formulary)(美國藥典會議公司 (United States Pharmacopoeial Convention, Inc.)，洛克維列(Rockville)，MD 2256-2259)的防腐功效需求較佳。所使用的濃度範圍通常將從約0.001至約2重量/體積百分比(w/v%)。使用來保存
15 藥學組成物的濃度範圍通常將從約0.001至約1(w/v%)，且範圍0.005至0.5較佳。當使用此化合物而沒有習知的眼睛、耳朵或鼻子用抗微生物防腐劑來保存包含活性成份的藥學組成物時，此化合物之濃度從約0.005至約1(w/v%)將較佳。

雖然本發明之藥學組成物可經由內含一或多種式(I)之
20 合成磷脂而不使用習知的滅菌劑(諸如上述描述的那些)而有效地保存，式(I)之化合物亦可與習知的消毒劑或防腐劑組合著使用。式(I)之化合物可例如與描述在美國專利案號4,407,791(史達克(Stark))中的聚合四級銨化合物組合著使用，此專利的全部內容藉此以參考方式併入本專利說明

書。如在'791專利中所描述，那些聚合四級銨化合物在消毒隱形眼鏡及保存眼用組成物上有用。較佳的聚合四級銨化合物為聚季銨-1。此聚合四級銨化合物的使用量典型從約0.00001至0.01w/v%。對聚季銨-1試劑來說，濃度0.001w/v%

5 較佳。

可包含在本發明之組成物中的活性成份包括(但不限於)可局部施加之眼睛、耳朵或鼻子用藥劑。例如，此眼用藥劑包括(但不限於)：抗青光眼藥，諸如 β -阻斷劑(例如，倍他洛爾(betaxolol)及噻嗎洛爾(timolol))、毒蕈鹼藥(例如，毛果芸香鹼)、前列腺素、碳酸脫水酶抑制劑(例如，乙醯唑胺、醋甲唑胺(methazolamide)及依索唑胺(ethoxzolamide))；多巴胺性同效劑及拮抗劑及 α 腎上腺素性受體同效劑，諸如對-胺基可樂寧(clonidine)(亦已知為阿伯拉可樂定(apraclonidine))及布里莫尼定(brimonidine)；抗感

10 染藥，諸如環丙沙星(ciprofloxacin)；非類固醇及類固醇抗發炎藥，諸如噻丙吩、克多炎(ketorolac)、地塞米松(dexamethasone)、利美索龍(rimexolone)及四氫可的索(tetrahydrocortisol)；蛋白質；生長因子，諸如EGF；及抗過敏劑，諸如色甘酸鈉、依美斯汀(emedastine)及奧洛他定

15 (olopatadine)。可使用的治療藥物之其它非為限制的實施例包括(但不限於)抗副交感神經劑、仿交感神經藥、抗血管生成劑、抗血管通透藥、麻醉藥、止痛劑、蛋白質酶抑制劑、細胞運輸/遷移率逼近(impending)藥劑、抗巨細胞病毒藥、免疫反應改良劑、抗惡性腫瘤劑。本發明之組成物亦可包

20

括活性成份之組合。可局部給藥的眼用組成物最佳。

如將由熟習該項技術者察知，本發明之組成物可包含廣泛多種成份，諸如張力劑(例如，氯化鈉、丙二醇、甘露醇)、界面活性劑(例如，聚山梨酸酯、聚乙烯蓖麻油
5 (cremophore)及聚氧乙烯/聚氧丙烯共聚物)、黏度調整劑(例如，羥丙基甲基纖維素、其它纖維素衍生物、膠類及膠類的衍生物)、緩衝劑(例如，硼酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽)、舒適性提高劑(例如，瓜爾膠、黃原膠及聚乙烯吡咯
10 烷酮(當合適及可應用時))、溶解助劑、pH調整劑、抗氧化劑、防腐劑添加劑成份或錯合劑(例如，(乙二胺)-四醋酸二鈉鹽(亦指為二鈉EDTA)、壬基乙二胺三醋酸)及安定劑。本發明之明顯優點為式(I)之組成物能於此些藥劑存在下保留其抗微生物活性的能力。

用來處理隱形眼鏡(例如，消毒及/或清潔)的組成物之
15 調配物將包括類似於上述對其它型式眼用組成物的描述之那些考量，和關於該組成物在隱形眼鏡材料上的物理效應及該組成物之組分由鏡片黏結或吸附的可能性之考量。本發明之隱形眼鏡消毒組成物配製成水溶液較佳，但是亦可配製成非水性溶液、和懸浮液、凝膠、乳液等等。此組成
20 物可如上所述般包括多種張力劑、界面活性劑、黏度調整劑及緩衝劑。

可根據由熟習該項技術者已知的方法使用上述描述之組成物來消毒隱形眼鏡。更特別的是，首先從患者的眼睛移出鏡片，然後將其浸入此組成物中一段足以消毒鏡片的

時間。此浸漬典型藉由將鏡片浸泡在一溶液中一段範圍時間從幾個小時至過夜(即，四至八小時)來達成。然後，沖洗鏡片及將其放在眼睛中。在浸漬於消毒組成物中之前，亦清潔及沖洗鏡片將較佳。

- 5 本發明之組成物及方法可與多種型式的隱形眼鏡結合著使用，包括通常分類為"硬式"的鏡片及通常分類為"軟式"的鏡片，和堅硬及軟式氣體滲透鏡片二者。此合適的鏡片可包括聚矽氧及含氟鏡片和水凝膠及非水凝膠鏡片二者。再者，本發明之組成物不預期會讓呈色隱形眼鏡褪色。本
- 10 發明之組成物包含有效量的式(I)之磷脂化合物(單獨或與在生理學合適的緩衝液中之其它滅菌劑組合)。在下列實施例5-9中提供消毒溶液、隱形眼鏡使用者用之舒適滴液溶液及潤滑性滴眼液的闡明實施例。

- 如上所述，所使用的每種化合物量將依使用目的(例如，隱形眼鏡之消毒)及缺乏或內含其它滅菌劑而定。所決定用於上述描述目的所需要之濃度可功能性描述為“有效消毒的量”或其如在下列描述的變化。名稱“有效消毒”意謂著一藉由實質上減低存在於鏡片上之可存活的微生物數目以有效產生想要的消毒隱形眼鏡效應之滅菌劑量，此量(單
- 15 獨或與一或多種額外的滅菌劑組合)足以滿足根據隱形眼鏡保養產品之FDA上市前通知書(Premarket Notification)(510k)指導文件(1997)及ISO/FDIS 14729：眼睛光學-隱形眼鏡保養產品-微生物學需求及產品測試方法及隱形眼鏡衛生管理方案(2001)的消毒需求較佳。所使用的濃
- 20

度範圍通常將從約0.001至約2w/v%。

提供下列實施例以進一步闡明式(I)之化合物在本發明之組成物中的用途及闡明此化合物之抗微生物活性。

實施例1

- 5 下列調配物代表本發明之保存的眼睛調配物之實施例。在此調配物中，式(I)之磷脂化合物作用為保存該調配物使其在儲存期間不受微生物污染。

保存的眼睛調配物之組成物

成份	濃度(%，w/v)
奧洛他定鹽酸	0.05-0.25
式(I)之磷脂	0.001-1
二鈉EDTA	0-0.05
硼酸	0-2
丙二醇	0-2
氯化鈉	0-0.9
氫氯酸	適量至pH
氫氧化鈉	適量至pH
純水	適量至100
pH	適量至6.0-8.0

- 0.1%保存的眼睛調配物之製備：在純水(~75毫升)中結
- 10 合奧洛他定鹽酸(0.111克)及硼酸(1.0克)並攪拌大約30分鐘。在此中加入丙二醇(0.3克)，然後為氯化鈉(0.5克)。充分攪拌此混合物至溶解。在此混合物中加入磷脂CDM(1.0克在水中製備的1%貯存溶液)。加入足夠量的純水以將調配物帶至~95克。藉由加入氫氧化鈉溶液(1N)將pH調整至
- 15 ~7.0，然後藉由加入純水將最後配料量調整至100克。藉由在層流抽風櫃中過濾過0.22微米薄膜過濾器來除菌此調配物。

實施例2

評估顯示在下列表1中的調配物(其包含0.0001-1(w/v%)
之上述鑑別為化合物編號1(磷脂CDM)、化合物編號2(磷脂
PTC)或化合物編號3(磷脂PTM)的磷脂)其關於在標準抗微
5 生物防腐功效測試中所使用的五種微生物之抗微生物活
性。藉由測量此溶液隨著時間對約 10^6 cfu/毫升微生物的起
始群之減低程度來進行評估。縮寫“cfu”意謂著菌落形成單
位。調配物的防腐功效結果亦顯現在表1中。應注意的是，
當變化相對的離子強度時，調配物A至V全部具有類似約
10 275毫滲莫耳/公斤之滲透壓濃度。

表1
PET研究用之磷脂媒劑組成物

調配物	A	B	C	D	C(重覆)	D(重覆)	E
成份	量%(w/v)						
化合物編號1	0.0001	0.001	0.01	0.1	0.01	0.1	1.0
化合物編號2	0	0	0	0	0	0	0
化合物編號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
氯化鈉	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
二元磷酸鈉，12水合物	0	0	0	0	0	0	0
甘油	0	0	0	0	0	0	0
氫氯酸	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH
氫氧化鈉	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH
純水	適量至100%	適量至100%	適量至100%	適量至100%	適量至100%	適量至100%	適量至100%
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
離子強度	0.0322	0.0322	0.0322	0.0347	0.0322	0.0347	0.0352
PET結果(log ₁₀ 單位減低)							
金黃色葡萄球菌(S. aureus)(6小時)	0.0	0.0	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
金黃色葡萄球菌(24小時)	0.0	0.0	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
金黃色葡萄球菌(7天)	0.5	1.1	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
金黃色葡萄球菌(14天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
金黃色葡萄球菌(28天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
綠膿假單胞菌(6小時)	0.4	0.4	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
綠膿假單胞菌(24小時)	0.3	0.3	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
綠膿假單胞菌(7天)	0.5	0.5	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
綠膿假單胞菌(14天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
綠膿假單胞菌(28天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
大腸桿菌(6小時)	0.1	0.0	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
大腸桿菌(24小時)	0.0	0.0	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
大腸桿菌(7天)	0.0	0.0	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
大腸桿菌(14天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
大腸桿菌(28天)	NT	NT	NT	NT	4.9	4.9	NT
白色念珠菌(C. albicans)(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
黑麴菌(A. niger)(7天)	1.0	1.1	2.1	5.0	5.1	1.1	5.0
黑麴菌(14天)	NT	NT	NT	NT	5.1	0.7	NT
黑麴菌(28天)	NT	NT	NT	NT	5.1	1.7	NT

NT=未測試

表1(繼續)

調配物	F	G	H	I	J	K
成份	量%(w/v)					
化合物編號1	0.005	0.01	0.1	0.01	0.01	0.01
化合物編號2	0	0	0	0	0	0
化合物編號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
氯化鈉	0.25	0.25	0.25	0.7	0.7	0.85
二元磷酸鈉，12水合物	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
甘油	0	0	0	0	0.4	0
氫氯酸	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH
氫氧化鈉	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH
純水	適量至100%	適量至100%	適量至100%	適量至100%	適量至100%	適量至100%
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
離子強度	0.0567	0.0567	0.0567	0.1297	0.1297	0.1603
PET結果(log ₁₀ 單位減低)						
金黃色葡萄球菌(6小時)	3.9	4.9	4.9	2.4	2.4	1.1
金黃色葡萄球菌(24小時)	4.9	4.9	4.9	4.3	4.8	4.9
金黃色葡萄球菌(7天)	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
金黃色葡萄球菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
金黃色葡萄球菌(28天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
綠膿假單胞菌(6小時)	2.4	5.0	5.0	3.7	1.2	1.2
綠膿假單胞菌(24小時)	2.6	5.0	5.0	4.9	2.3	2.3
綠膿假單胞菌(7天)	2.5	5.0	5.0	<2.5	<1.5	<1.5
綠膿假單胞菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
綠膿假單胞菌(28天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
大腸桿菌(6小時)	0.1	4.9	4.9	0.6	0.3	0.3
大腸桿菌(24小時)	0.2	4.9	4.9	0.9	0.5	0.5
大腸桿菌(7天)	4.3	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
大腸桿菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
大腸桿菌(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
黑麴菌(7天)	+0.1	0.3	3.0	0.6	0.0	0.0
黑麴菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
黑麴菌(28天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT

NT=未測試

表1(繼續)

調配物	L	M	N	O	P
成份	量%(w/v)				
化合物編號1	0	0	0	0	0
化合物編號2	0.01	0.1	0	0	0
化合物編號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
氯化鈉	0.25	0.25	0.15	0.15	0.15
二元磷酸鈉，12水合物	0	0	0	0	0
甘油	0	0	0	0	0
氫氯酸	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH
氫氧化鈉	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH
純水	適量至100%	適量至100%	適量至100%	適量至100%	適量至100%
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
離子強度	0.0493	0.0513	0.0322	0.0322	0.0322
PET結果(log ₁₀ 單位減低)					
金黃色葡萄球菌(6小時)	5.0	5.0	1.2	4.9	4.9
金黃色葡萄球菌(24小時)	5.0	5.0	4.0	4.9	4.9
金黃色葡萄球菌(7天)	5.0	5.0	4.9	4.9	4.9
金黃色葡萄球菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT
金黃色葡萄球菌(28天)	NT	NT	NT	NT	NT
綠膿假單胞菌(6小時)	4.9	4.9	4.2	4.8	4.8
綠膿假單胞菌(24小時)	4.9	4.9	4.8	4.8	4.8
綠膿假單胞菌(7天)	4.9	4.9	4.8	4.8	4.8
綠膿假單胞菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT
綠膿假單胞菌(28天)	NT	NT	NT	NT	NT
大腸桿菌(6小時)	5.0	5.0	0.1	4.9	4.9
大腸桿菌(24小時)	5.0	5.0	0.2	4.9	4.9
大腸桿菌(7天)	5.0	5.0	0.2	4.9	4.9
大腸桿菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT
大腸桿菌(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
黑麴菌(7天)	4.0	4.0	1.9	2.8	4.4
黑麴菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT
黑麴菌(28天)	NT	NT	NT	NT	NT

NT=未測試

表1(繼續)

調配物	Q	R	S	T	U	V
成份	量%(w/v)					
化合物編號1	0	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
化合物編號2	0	0	0	0	0	0
化合物編號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
氯化鈉	0	0	0.15	0.3	0.6	0.85
二元磷酸鈉，12水合物	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
甘油	0	0	0	0	0	0
氫氯酸	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH
氫氧化鈉	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH	適量至pH
純水	適量至100%	適量至100%	適量至100%	適量至100%	適量至100%	適量至100%
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
離子強度	0.015	0.015	0.0406	0.0673	0.1175	0.1603
PET結果(log ₁₀ 單位減低)						
金黃色葡萄球菌(6小時)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
金黃色葡萄球菌(24小時)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
金黃色葡萄球菌(7天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
金黃色葡萄球菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
金黃色葡萄球菌(28天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
綠膿假單胞菌(6小時)	0.5	5.0	5.0	5.0	4.5	2.5
綠膿假單胞菌(24小時)	0.9	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
綠膿假單胞菌(7天)	0.4	5.0	5.0	5.0	5.0	0.0
綠膿假單胞菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
綠膿假單胞菌(28天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
大腸桿菌(6小時)	0.0	5.0	5.0	5.0	2.6	0.4
大腸桿菌(24小時)	0.1	5.0	5.0	5.0	3.4	0.9
大腸桿菌(7天)	0.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
大腸桿菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
大腸桿菌(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
黑麴菌(7天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
黑麴菌(14天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
黑麴菌(28天)	NT	NT	NT	NT	NT	NT

NT=未測試

在上述表1中的結果闡明式(I)之合成磷脂的強效性抗微生物活性。此結果亦闡明防腐功效在某種程度上依存在的磷脂濃度及組成物之離子強度二者而定。調配物A至E一起、調配物F至H一起及調配物Q至V一起每種皆闡明防腐功效具濃度相依性，即，當磷脂(化合物編號1)濃度增加時防腐功效改良。調配物I至K一起闡明當離子強度由於氯化鈉濃度量增加而增加(相對於調配物A至E及F至H)時，當磷脂(化合物編號1)濃度固定在0.01時，防腐功效減少。

下列調配物3至9為水性等張溶液。它們可使用類似的方式如上述實施例1之溶液般製備。

實施例3

眼睛溶液

(藉由氯化苄烷銨及磷脂來保存)

成份	濃度(%，w/v)
奧洛他定鹽酸	0.111
氯化苄烷銨	0.005
式(I)之磷脂	0.001-2
二元磷酸鈉(無水)	0.5
氯化鈉	0.6
氫氯酸	適量至pH
氫氧化鈉	適量至pH
純水	適量至100
pH	適量至pH 7.0

實施例4

耳朵或鼻子用調配物

成份	濃度(%，w/v)
活性成份	0.01-5
式(I)之磷脂	0.005-1
二鈉EDTA	0.001-0.05
二元磷酸鈉	0-1
一元磷酸鈉	0-1
氯化鈉	0.5-0.9
氫氯酸	適量至pH
氫氧化鈉	適量至pH
純水	適量至100
pH	適量至4.5-8.0

實施例5

消毒溶液

5

成份	濃度(%，w/v)
式(I)之磷脂	0.001-2
二鈉EDTA	0.0001-0.05
硼酸	0-2
丙二醇	0-1
氯化鈉	0.5-0.9
氫氯酸	適量至pH
氫氧化鈉	適量至pH
純水	適量至100
pH	適量至6.0-8.0

實施例6

隱形眼鏡用之舒適性滴液溶液

成份	濃度(%，w/v)
式(I)之磷脂	0.001-2
二鈉EDTA	0.0001-0.05
二元磷酸鈉	0-1
一元磷酸鈉	0-1
聚烯吡酮	0-2
氯化鈉	0.5-0.9
氫氯酸	適量至pH
氫氧化鈉	適量至pH
純水	適量至100
pH	適量至5.0-8.0

實施例7

潤滑性滴眼液

5

成份	濃度(%，w/v)
式(I)之磷脂	0.001-2
二鈉EDTA	0-0.05
葡萄聚糖T 70	0-3
羥丙基甲基纖維素	0-0.5
碳酸氫鈉	0-2
氯化鈉	0.5-0.9
氯化鉀	0.05-0.2
氫氯酸	適量至pH
氫氧化鈉	適量至pH
純水	適量至100
pH	適量至6.5-7.8

實施例8

潤滑性滴眼液

成份	濃度(%，w/v)
HP-瓜爾膠	0.16
磷脂CDM	0.01
硼酸	0.7
山梨糖醇	1.4
聚乙二醇	0.4
丙二醇	0.3
氯化鉀	0.12
氯化鈉	0.1
氯化鈣	0.0053
氯化鎂	0.0064
氯化鋅	0.00015
AMP-95	0.6
氫氧化鈉	適量至pH
氫氯酸	適量至pH
純水	適量至100
pH	適量至pH 7.9

實施例9

潤滑性滴眼液

成份	濃度(%，w/v)
HP 8A-瓜爾膠	0.16-0.19
磷脂CDM	0.01
硼酸	0.63
山梨糖醇	1.26
聚乙二醇	0.4
丙二醇	0.3
氯化鉀	0.12
氯化鈉	0.1
氯化鈣	0.0053
氯化鎂	0.0064
氯化鋅	0.00135
AMP-95	0.513
氫氧化鈉	適量至pH
氫氯酸	適量至pH
純水	適量至100
pH	適量至pH 7.4-7.9

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

本發明描述出使用某些合成磷脂來保存藥學組成物使其不受微生物污染。此合成磷脂具有獨特的分子排列，其中磷酸鹽基團經由經取代的丙烯基連結至四級銨官能基及此四級銨官能基進一步連結至至少一個長烴鏈。此分子排列為式(I)之磷脂為何高度可溶於水的原因，例如，烴鏈的長度幫助維持該分子之溶解度及用於描述於本文的用途之功效。已發現描述於本文之合成磷脂作為眼睛、耳朵及鼻子用之藥學組成物的抗微生物防腐劑特別有用，特別是眼用組成物。這些化合物亦可使用來消毒隱形眼鏡。本發明部分基於該合成磷脂之抗微生物活性受包含該化合物的組成物之離子強度影響的研究結果。因此，所供應的化合物具有有限的離子強度較佳。

六、英文發明摘要：

The use of certain synthetic phospholipids to preserve pharmaceutical compositions from microbial contamination is described. The synthetic phospholipids have unique molecular arrangements wherein a phosphate group is linked to a quaternary ammonium functionality via a substituted-propenyl group, and the quaternary ammonium functionality is further linked to at least one long hydrocarbon chain. Such molecular arrangements are what make the phospholipids of formula (I) highly water soluble, e.g., the length of the hydrocarbon chain assists to maintain solubility and efficacy of the molecules for the uses described herein. The synthetic phospholipids described herein have been found to be particularly useful as antimicrobial preservatives for ophthalmic, otic and nasal pharmaceutical compositions, especially ophthalmic compositions. These compounds may also be utilized to disinfect contact lenses. The invention is based in-part upon a finding that the antimicrobial activity of the synthetic phospholipids is affected by the ionic strength of the compositions in which the compounds are contained. The provision of compounds having limited ionic strengths is therefore preferred.

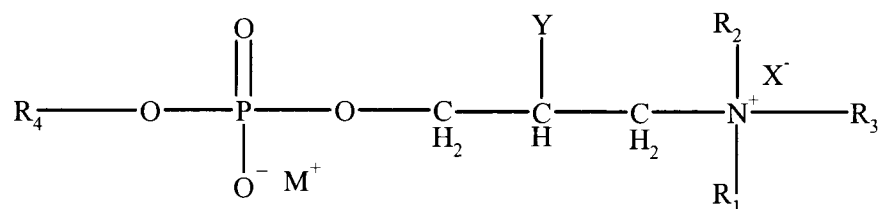
100

X為氯；

Y為OH；及

M為鈉。

3. 如申請專利範圍第2項之組成物，其中式(I)之化合物選自於由磷脂CDM、磷脂PTC及磷脂PTM所組成之群。
4. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該組成物的量具有離子強度不大於0.12。
5. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中式(I)之化合物的量從約0.001%至約2%(w/v)。
6. 如申請專利範圍第5項之組成物，其中式(I)之化合物的量從約0.001%至約1%(w/v)。
7. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該組成物進一步包括選自於由下列所組成之群的防腐劑成份：氯化苺烷銨、溴化苺烷銨、聚季銨鹽-1、雙氯苺雙胍己烷、氯丁醇、氯化鯨蠟基吡啶、對羥苺甲酸酯、硫柳汞、二氧化氯及N,N-二氯牛磺酸。
8. 一種保存藥學組成物不受微生物污染的方法，其包括將一防腐有效量之下列式的化合物加入至該組成物：



(I)

其中：

R₁及R₃為(C₁-C₆)烷基；

R_2 選自於由氫及選擇性經由 $\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 或 $\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ 取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ -烷基所組成之群；

R_4 選自於由氫及 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Y})\text{CH}_2\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}^-$ 所組成之群，其中 R_1 、 R_2 及 R_3 如上述所定義；

X 為鹵基；

Y 選自於由 OH 、 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基及 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烯基所組成之群；及

M 選自於由鈉及鉀所組成之群。

9. 如申請專利範圍第8項之方法，其中：

R_1 及 R_3 為甲基；

R_2 選自於由 $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_3-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 及 $(\text{CH}_2)_3-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ 所組成之群；

R_4 為 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Y})\text{CH}_2\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}^-$ ，其中 R_1 、 R_2 及 R_3 如上述所定義；

X 為氯；

Y 為 OH ；及

M 為鈉。

10. 如申請專利範圍第9項之方法，其中該式(I)之化合物選自於由磷脂 CDM 、磷脂 PTC 及磷脂 PTM 所組成之群。

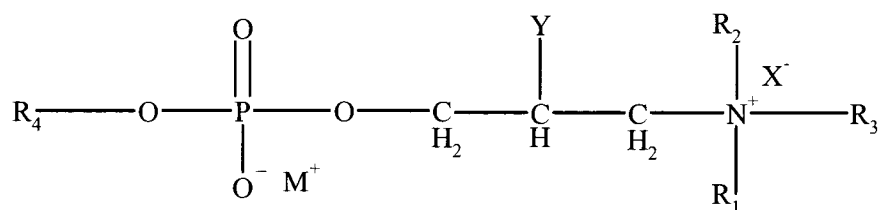
11. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該組成物具有離子強度不大於0.12。

12. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該式(I)之化合物的量從約0.001%至約2%(w/v)。

13. 如申請專利範圍第12項之方法，其中該式(I)之化合物的

量從約0.001%至約1%(w/v)。

14. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該組成物進一步包含一選自於由下列所組成之群的防腐劑成份：氯化苄烷銨、溴化苄烷銨、聚季銨鹽-1、雙氯苯雙胍己烷、氯丁醇、氯化鯨蠟基吡啶、對羥苯甲酸酯、硫柳汞、二氧化氯及N,N-二氯牛磺酸。
15. 一種用來處理隱形眼鏡的溶液，其包含一有效量的下列式之化合物：



(I)

其中：

R_1 及 R_3 為 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基；

R_2 選自於由氫及選擇性經由 $\text{NHC}(=\text{O})\text{-(CH}_2\text{)}_{10}\text{CH}_3$ 或 $\text{NHC}(=\text{O})\text{-(CH}_2\text{)}_{12}\text{CH}_3$ 取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{16})$ -烷基所組成之群；

R_4 選自於由氫及 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Y})\text{CH}_2\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}^-$ 所組成之群，其中 R_1 、 R_2 及 R_3 如上述所定義；

X為鹵基；

Y選自於由OH、 $\text{O-(C}_1\text{-C}_{10})$ -烷基及 $\text{O-(C}_1\text{-C}_{10})$ -烯基所組成之群；

M選自於由鈉及鉀所組成之群；

及其眼睛可接受的媒劑。

16. 如申請專利範圍第15項之溶液，其中：

R_1 及 R_3 為甲基；

R_2 選自於由 $(CH_2)_{11}CH_3$ 、 $(CH_2)_3-NHC(=O)-(CH_2)_{10}CH_3$ 及 $(CH_2)_3-NHC(=O)-(CH_2)_{12}CH_3$ 所組成之群；

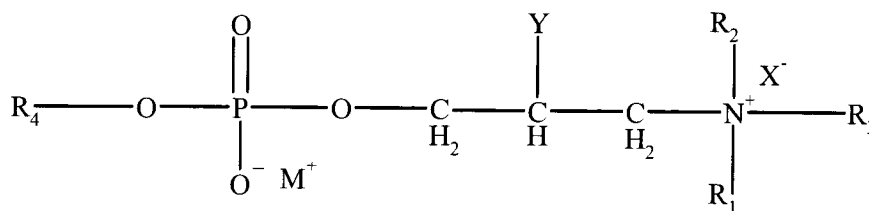
R_4 為 $CH_2CH(Y)CH_2N^+R_1R_2R_3X^-$ ，其中 R_1 、 R_2 及 R_3 如上述所定義；

X為氯；

Y為OH；及

M為鈉。

17. 如申請專利範圍第16項之溶液，其中該式(I)之化合物選自於由磷脂CDM、磷脂PTC及磷脂PTM所組成之群。
18. 如申請專利範圍第15項之溶液，其中該溶液具有離子強度不大於0.12。
19. 如申請專利範圍第15項之溶液，其中該式(I)之化合物的量從約0.001%至約2%(w/v)。
20. 如申請專利範圍第19項之溶液，其中該式(I)之化合物的量從約0.001%至約1%(w/v)。
21. 一種消毒隱形眼鏡的方法，其包括讓鏡片與一包含有效量的下列式之化合物的溶液接觸，以消毒鏡片：



(I)

其中：

R_1 及 R_3 為 (C_1-C_6) -烷基；

R_2 選自於由氫及選擇性經由 $\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 或 $\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ 取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ -烷基所組成之群；

R_4 選自於由氫及 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Y})\text{CH}_2\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}^-$ 所組成之群，其中 R_1 、 R_2 及 R_3 如上述所定義；

X 為鹵基；

Y 選自於由 OH 、 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基及 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烯基所組成之群；

M 選自於由鈉及鉀所組成之群；

及其眼睛可接受的媒劑。

22. 如申請專利範圍第21項之方法，其中：

R_1 及 R_3 為甲基；

R_2 選自於由 $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_3-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 及 $(\text{CH}_2)_3-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ 所組成之群；

R_4 為 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Y})\text{CH}_2\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}^-$ ，其中 R_1 、 R_2 及 R_3 如上述所定義；

X 為氯；

Y 為 OH ；

及 M 為鈉。

23. 如申請專利範圍第22項之方法，其中該式(I)之化合物選自於由磷脂 CDM 、磷脂 PTC 及磷脂 PTM 所組成之群。

24. 如申請專利範圍第21項之方法，其中該組成物具有離子強度不大於0.12。

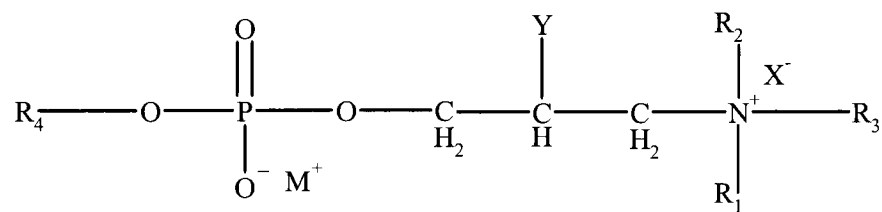
25. 如申請專利範圍第21項之方法，其中該式(I)之化合物的有效消毒量從約0.001%至約2%(w/v)。

26. 如申請專利範圍第25項之方法，其中該式(I)之化合物的有效消毒量從約0.001%至約1%(w/v)。
27. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該組成物為眼睛、耳朵或鼻子用。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(I)