



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104684536 B

(45)授权公告日 2018.01.12

(21)申请号 201380045403.1

(22)申请日 2013.08.27

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104684536 A

(43)申请公布日 2015.06.03

(30)优先权数据

61/694,080 2012.08.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.02.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/056802 2013.08.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/035971 EN 2014.03.06

(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 维诺德·P·梅农

约瑟夫·D·鲁莱

理查德·B·罗斯

(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 张爽 郭国清

(51)Int.Cl.

A61K 31/155(2006.01)

A61K 8/37(2006.01)

A61K 8/43(2006.01)

A61Q 19/00(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61K 47/14(2006.01)

(56)对比文件

DE 20204160 U1,2002.07.04,

审查员 王心灵

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

在疏水性单酰基甘油酯中增溶的葡糖酸氯己定

(57)摘要

本发明描述了在疏水性单酰基甘油酯中增溶的葡糖酸氯己定。本发明还描述了引入了此类材料的组合物以及制备此类材料的方法。

1. 一种组合物,所述组合物包含在单酰基甘油酯中增溶的葡糖酸氯己定,其中所述单酰基甘油酯为疏水性单酰基甘油酯,所述疏水性单酰基甘油酯具有使用HLB方法所测得的不大于10的亲水-亲油平衡,其中相对于每1重量份的葡糖酸氯己定,所述组合物包含不大于1重量份的亲水性载体,且所述组合物包含不大于1重量份水相对于每1重量份葡糖酸氯己定。

2. 根据权利要求1所述的组合物,基于所述葡糖酸氯己定和疏水性单酰基甘油酯的合并重量计,所述组合物包含至少5重量%的溶解在所述疏水性单酰基甘油酯中的葡糖酸氯己定。

3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述单酰基甘油酯具有大于 $10(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 的溶解度参数。

4. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述单酰基甘油酯对葡糖酸氯己定具有至少25千卡路里每摩尔的结合能。

5. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述单酰基甘油酯包含两个连位氢键合基团。

6. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述单酰基甘油酯的酰基基团为C8至C18酰基基团。

7. 根据权利要求6所述的组合物,其中所述单酰基甘油酯选自单辛酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、单异硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯以及它们的组合。

8. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中相对于1重量份的葡糖酸氯己定,所述组合物包含不大于0.1重量份的亲水性载体。

9. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中相对于1重量份的葡糖酸氯己定,所述组合物包含不大于0.1重量份的水。

10. 根据权利要求1或2所述的组合物,所述组合物还包含载体。

11. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述载体包含聚合物。

12. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述载体包含有机溶剂。

13. 根据权利要求1或2所述的组合物,所述组合物还包含触变剂。

在疏水性单酰基甘油酯中增溶的葡糖酸氯己定

技术领域

[0001] 本公开涉及在疏水性单酰基甘油酯中增溶的葡糖酸氯己定。本公开还涉及引入了此类材料的组合物以及制备此类材料的方法。

发明内容

[0002] 简而言之,在一个方面,本公开提供了一种组合物,所述组合物包含在单酰基甘油酯中增溶的葡糖酸氯己定,所述单酰基甘油酯具有不大于10的亲水-亲油平衡。

[0003] 在一些实施例中,所述单酰基甘油酯具有大于 $10 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$ 的溶解度参数。在一些实施例中,所述单酰基甘油酯对葡糖酸氯己定具有至少25千卡路里每摩尔的结合能。在一些实施例中,所述单酰基甘油酯包含连位氢键合基团。

[0004] 在一些实施例中,单酰基甘油酯的酰基基团为C8至C18酰基基团,例如单辛酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、单异硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯以及它们的组合。

[0005] 在一些实施例中,所述组合物包含不大于1重量份单酰基甘油酯每1重量份葡糖酸氯己定。在一些实施例中,所述组合物包含不大于0.1重量份水每1重量份葡糖酸氯己定。

[0006] 在另一方面,本公开提供了还包含载体的组合物。在一些实施例中,所述载体包含除单酰基甘油酯、聚合物和溶剂外的一种或多种疏水性载体。在一些实施例中,所述组合物还包含触变剂。

[0007] 本公开的上述发明内容并不旨在描述本发明的每一个实施例。本发明的一个和多个实施例的细节还在下面的说明书中示出。本发明的其他特征、目标和优点根据说明书和权利要求将显而易见。

具体实施方式

[0008] 二葡糖酸氯己定常被称作“葡糖酸氯己定”或“CHG”,是一种抗微生物剂,可用于多种应用中。CHG常以水溶液形式提供,部分是因为CHG可能在非水组合物中降解。已经通过用亲水性载体替换水,提供在非水溶液中的CHG。例如,美国专利6,458,341 (Rozzi等人,2002年10月1日公布)描述了含有CHG和增溶性二醇的非水溶液。

[0009] 令人惊奇的是,本发明人已发现,CHG可在疏水性载体中增溶。与典型的用法一致,如本文所用,“疏水性载体”为具有不大于10的亲水/亲油平衡(“HLB”)的那些。例如,在一些实施例中,基于CHG和疏水性载体的合并重量计,所述组合物包含至少5重量%的溶解在疏水性载体中的CHG。在一些实施例中,基于CHG和疏水性载体的合并重量计,所述组合物包含至少10重量%、例如至少15重量%、或甚至至少20重量%的溶解在疏水性载体中的CHG。

[0010] 制备CHG在疏水性载体中的非水溶液有三种不同的方法。第一种方法涉及冷冻干燥CHG并然后将CHG溶解到疏水性载体中。第二种方法涉及混合CHG水溶液与较高沸点的疏水性载体并随后对混合物抽真空以除去水。第三种方法涉及通过使葡糖酸内酯、有限量的水及氯己定游离碱反应原位生成CHG。每种方法预期给出相似的最终产物,即溶解在疏水性载体中的CHG,但每种方法都具有优点和缺点。例如,冷冻干燥途径不需要暴露CHG于持续的

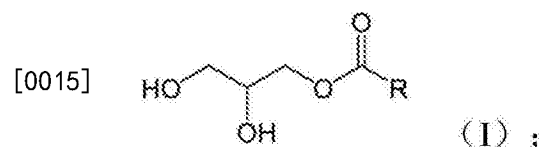
热,这有助于防止降解。液体真空汽提途径易于使用易得的制造设备例如釜改变规模。原位生成方法不需要配备了真空的反应器。所有方法都可能留下少量的水。因此,如本文所用,基于组合物的总重量计,“非水”指可能含少量水(例如,小于5重量%)的组合物。在一些实施例中,基于组合物的总重量计,所述组合物包含小于2重量%、例如小于1重量%、或甚至小于0.1重量%的水。

[0011] 在一些实施例中,所述组合物几乎不含或不亲水性载体(即具有大于10的HLB的载体)。如本文所用,水被视为与任何亲水性载体无关的单独的组分;因此,下面的量不包括组合物中可能存在的任何水。在一些实施例中,所述组合物包含不大于2重量份亲水性载体每1重量份CHG,例如,不大于1重量份、不大于0.5重量份、或甚至不大于0.1重量份亲水性载体每1重量份CHG。

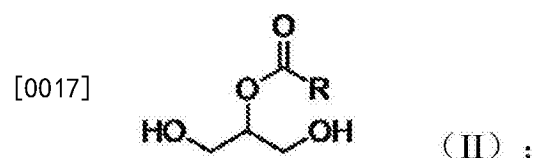
[0012] 在一些实施例中,所述组合物包含不大于1重量份水每1重量份CHG,例如,不大于0.5重量份、不大于0.1重量份、或甚至不大于0.01重量份水每1重量份CHG。

[0013] 疏水性载体具有不大于10的HLB值。在一些实施例中,疏水性载体具有不大于9、例如不大于7的HLB值。

[0014] 一般来说,所述疏水性载体为单酰基甘油酯,例如,具有下式的1-单酰基甘油酯:



[0016] 和具有下式的2-单酰基甘油酯:



[0018] 其中RC=O为酰基基团。这样的单酰基甘油酯包含邻近的羟基基团。如本文所用,“邻近的”基团指由不超过三个碳原子分开的基团,例如,式II的2-单酰基甘油酯。在一些实施例中,邻近的基团可以是连位的,即由两个碳原子分开,例如,式I的1-单酰基甘油酯。

[0019] 在一些实施例中,单酰基甘油酯的酰基基团为C8至C18酰基基团。在一些实施例中,酰基基团的R-基团是直链的。在一些实施例中,所述R基团是支化的。在一些实施例中,所述R基团是饱和的。在一些实施例中,所述R基团是不饱和的。通常,单酰基甘油酯可以含有一系列酰基基团链长的混合物得到。示例性的单酰基甘油酯包括例如单辛酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、单异硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯以及它们的组合。通常,这样的材料可以同时含有1-单酰基甘油酯和2-单酰基甘油酯的混合物得到。

[0020] 实例。用以下实例来进一步说明本公开的各种实施例的目的和优点,但是这些实例中所列出的特定材料及其用量、以及其它条件和细节不应视为不当地限制本发明。除非另外指明,所有份数和百分比均以重量计,所有水为蒸馏水,并且所有分子量为重均分子量。

[0021] 用于从CHG溶液真空汽提水的一般方法。在200mL圆底烧瓶中向45g感兴趣的疏水性单酰基甘油酯中加入25g CHG/水溶液(20重量%CHG)的样品。将烧瓶置于60℃油浴中并用磁力搅拌棒搅拌。抽真空(小于3.3千帕斯卡(25托))直至停止起泡并且重量紧密接近50

克的理论值-通常30-90分钟。在一些情况下,疏水性单酰基甘油酯是一定程度地挥发性的,故溶液的重量显著减小到50克以下。在这些情况下,在除去几乎全部水后,加入另外的疏水性单酰基甘油酯以使最终重量为50克。

[0022] 进行筛选测试来测定CHG在多种疏水性载体中的溶解度。通过混合CHG (在水中的20重量%溶液,可购自伊利诺斯州芝加哥的Xttrium

[0023] 实验室公司 (Xttrium Laboratories Inc., Chicago, Illinois)) 与载体并根

[0024] 据用于从CHG溶液真空汽提水的一般方法进行真空汽提来制备样品。

[0025] 测定CHG和残余水的所得浓度。另外,定性评价溶液的最终状态以确

[0026] 定混合物是否透明和表观均匀或明显不均匀。使用具有酯基团的化合

[0027] 物获得的结果汇总在表1和2中。

[0028] 表1:提供良好CHG溶解度的具有酯基团的载体。

[0029]

化合物	烷基基团	CHG 重量%	水重量%	温度	最终状态
单辛酸甘油酯	C8	20%	ND	23-60℃	均匀
单月桂酸甘油酯	C12	20%	0.7%	75℃	均匀
单油酸甘油酯	C18	10%	0.3%	23 - 60℃	均匀
单硬脂酸甘油酯	C18	10%	0.2%	80℃	均匀
单异硬脂酸甘油酯	C18	20%	ND	60℃	均匀
		16%	0.1%	23-60℃	均匀
		10%	0.7%	23-60℃	均匀
中链单甘油酯	混合	20%	0.3%	23-50℃	均匀

[0030] ND=未测定

[0031] 表2:提供不良CHG溶解度的具有酯基团的载体。

[0032]	化合物	CHG 重量%	温度	最终状态
	酒石酸二烷基(C12 & C13)酯	10%	23-50℃	不均匀
	二异硬脂酸三甘油酯	10%	23-60℃	不均匀
		1%	23-60℃	不均匀
	聚甘油-2-三异硬脂酸酯	10%	23-60℃	不均匀

[0033] 采用分子动力学模拟来研究所观察到的CHG溶解度差异的根本原因。模拟独立地进行以找到若干疏水性载体与CHG的最佳结合结构。还通过分子动力学模拟对若干载体计算溶解度参数。

[0034] HLB值使用Griffin的方法 (Griffin WC; J. Soc. of Cosmetic Chemists 5, 259 (1954)) (“HLB方法”) 计算。在此方法中,

[0035] $HLB = (E+P) / 5$,

[0036] 其中,E为氧化乙烯含量的重量百分比,P为多元醇含量(甘油、山梨糖醇等)的重量百分比。对于本文中的化合物,具有两个羟基基团的甘油链段、具有一个羟基基团的甘油链段和任何其它多羟基分子的含羟基链段都包括在P的定义中。

[0037] 还有可用的计算HLB的其它方法并且在确定缺少如上所定义的E和P基团二者的化合物的HLB值时可能需要。虽然HLB的计算值可能随所用方法而异,但趋势和材料的相对疏水性预计是相似的。

[0038] 溶解度参数方法。使用如Belmares等人(Belmares,M.;Blanco,M.;Goddard,W.A.;Ross,R.B.;Caldwell,G;Chou,S.H.;Pham,J.;Olafson,P.M.;Thomas,C.;J.Comp.Chem.,25(15),1814(2004))所述的一般程序如Culgi软件(Culgi Software,Culgi BV,P.O.Box 252,2300AG Leiden,The Netherlands(荷兰莱顿))中所实施经由分子动力学模拟计算溶解度参数。

[0039] 结合能方法。使用骤冷分子动力学模拟采用QEq电荷(Rappe,A.K.;Goddard,W.A.;J.Phys.Chem.95,3358(1991))和Dreiding力场(Mayo,S.L.,Olafson,B.D.,Goddard,W.A.;J.Phys.Chem.94,8897(1990))如Materials Studio软件(Materials Studio,Accelrys,Software Inc.,10188Telesis Court,Suite 100,San Diego,CA 92121(加利福尼亚州圣地亚哥))中所实施计算结合能。对每个载体/CHG对进行多个独立的模拟。通常,在感兴趣的疏水性载体与CHG之间于298K下进行100,000步模拟。通常每5000步将模拟“骤冷”或最小化至最佳复合物结构。基于独立模拟的结果,使用以下等式找到最佳(最低能量)复合物的结合能:

$$\text{结合能} = E(HV) + E(CHG) - E(HV*CHG)$$

[0040]

$$HBN$$

[0041] 其中E(HV)为疏水性载体的能量,E(CHG)为CHG的能量,并且E(CHG*HV)为CHG*疏水性载体复合物的能量。氢键合数(HBN)是考虑疏水性载体中氢键合基团的不同数量的标准化因子。HBN以氢键合供体/受体基团和仅氢键合受体基团的数量加权和计算。氢键合供体/受体基团(例如,OH)的权重为1。仅氢键合受体基团(例如,C=O中的O或C-O-C中的O)的权重为1/2。此一般程序与Zhang等人计算聚合物与羟基磷灰石之间的结合能(Zhang,H.P.;Xiong,L;Leng,Y,Fang,L.;Qu,Shuxin;Feng,B.;Weng,J.;Wang,J.;Acta Biomaterialia5(4),1169(2009))所使用的程序相似。与如Zhang等人的研究中计算有机和无机化合物之间的结合能相反,本申请中计算有机化合物之间的结合能。

[0042] 表3中示出了多种疏水性载体的计算HLB、溶解度参数和与CHG的结合能的汇总,还一同示出了CHG实验溶解度数据以便比较。如此表中可见,具有大于10的溶解度参数计算值的载体在实验上发现提供CHG溶解度,而具有小于10的溶解度参数计算值的那些不提供CHG溶解度。另外,在实验上发现提供CHG溶解度的载体具有大于25kcal/mol的CHG结合能计算值。

[0043] 表3:针对多种疏水性载体计算的溶解度参数、标准化结合能及CHG溶解性。

[0044]

疏水性载体	HLB	溶解度参数 (cal/cm ³) ^{1/2}	结合能 (kcal/mol)	与 CHG 的实验 溶解度
单辛酸甘油酯	8.4	13.1	27	有
单月桂酸甘油酯	6.6	13.9	29	有
单油酸甘油酯	5.1	10.8	28	有
单硬脂酸甘油酯	5.1	10.8	32	有
单异硬脂酸甘油酯	5.1	10.8	28	有
酒石酸二烷基(C12 & C13)酯	4.2	9.6	21	无
二异硬脂酸三甘油酯	5.8	9.6	14	无
聚甘油-2 三异硬脂酸酯	3.4	8.5	32	无

[0045] 最佳分子模拟结合结构的分析表明,由于CHG与载体之间的多个氢键,故具有邻近的氢键合基团的无空间位阻载体可与CHG形成格外高的结合的复合物。载体中邻近的氢键合基团以协同结合方式作用而产生高度氢键合的复合物,这很像拉锁的机械作用,其中拉上一个联接允许更容易地拉上下一个联接。对邻近的氢键合基团附近的区域进行分离或增加空间位阻可防止这种协同作用。

[0046] 在一些实施例中,除单酰基甘油酯载体外,所述组合物可还包含载体。在一些实施例中,所述载体可包含另一疏水性载体。在一些实施例中,所述载体可包含聚合物。在一些实施例中,所述载体可包含溶剂。在一些实施例中,所述载体可包含触变剂,即,赋予组合物剪切致稀的试剂。

[0047] 在不脱离本发明的范围和实质的前提下,本发明的各种变型和更改对于本领域技术人员将是显而易见的。