



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110678207 B

(45) 授权公告日 2024.08.02

(21) 申请号 201880026267.4

拉尔夫·格里伦恩伯杰

(22) 申请日 2018.04.20

(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理人 李献忠 张静

申请公布号 CN 110678207 A

(51) Int.CI.

A61K 47/06 (2006.01)

A61K 33/18 (2006.01)

A61P 31/02 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

(43) 申请公布日 2020.01.10

(51) Int.CI.

(30) 优先权数据

17167561.4 2017.04.21 EP

A61K 47/06 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 33/18 (2006.01)

2019.10.21

A61P 31/02 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61Q 17/00 (2006.01)

PCT/EP2018/060197 2018.04.20

A61K 9/06 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 9/08 (2006.01)

W02018/193093 EN 2018.10.25

A61K 9/14 (2006.01)

(73) 专利权人 德马利克治疗公司

A61K 47/10 (2006.01)

地址 美国特拉华州

(56) 对比文件

CN 102652022 A, 2012.08.29

(72) 发明人 弗兰克·洛施尔

JP 2013540140 A, 2013.10.31

审查员 杜正午

权利要求书2页 说明书23页

(54) 发明名称

碘组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含分子碘和包含半氟化烷烃的媒介物的组合物。本发明的组合物可以用于治疗或预防由微生物引起或与微生物相关的疾病或病症。

1. 一种组合物, 其由:

a) 分子碘, 和

b) 由半氟化烷烃组成的媒介物组成;

其中所述分子碘以至多1mg/mL的量溶解在所述媒介物中;

其中所述半氟化烷烃具有式(I):



其中n是选自1至12的整数, 并且R是具有m个碳原子的直链或支链烷基或环烷基, 其中m是选自2至12的整数。

2. 一种组合物, 其由:

a) 分子碘, 和

b) 由半氟化烷烃和非极性助溶剂组成的媒介物组成;

其中所述分子碘以至多1mg/mL的量溶解在所述媒介物中;

其中所述半氟化烷烃具有式(I):



其中n是选自1至12的整数, 并且R是具有m个碳原子的直链或支链烷基或环烷基, 其中m是选自2至12的整数; 以及

其中所述非极性助溶剂选自饱和烃、矿物油、石蜡、硅氧烷和全氟化碳中的任何一种或其混合物。

3. 根据权利要求2所述的组合物, 其中所述媒介物包含所述非极性助溶剂, 其量任选地相对于所述媒介物的量不超过38wt %。

4. 根据权利要求2所述的组合物, 其中所述非极性助溶剂不支持形成碘离子或氧化的碘物质, 任选地, 其中所述非极性助溶剂是不支持 I^- 、 I_3^- 、或 IO^- 任何一种或组合的形成的溶剂。

5. 根据权利要求2所述的组合物, 其中所述饱和烃是具有较长碳链的非支链或支链的烃。

6. 根据权利要求5所述的组合物, 其中所述碳链长度选自C10至C40。

7. 根据权利要求6所述的组合物, 其中所述碳链长度选自C10至C30。

8. 根据权利要求1或2所述的组合物, 其中所述组合物不含水。

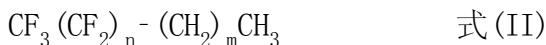
9. 根据权利要求1或2所述的组合物, 其中所述组合物不含来自由 I^- 、 I_3^- 、 IO_3^- 或 IO^- 中的任何一种或其组合组成的组中的碘物质。

10. 根据权利要求1或2所述的组合物, 其中所述组合物是非染色的, 任选地, 其中所述组合物在室温下稳定至少30天。

11. 根据权利要求10所述的组合物, 其中, 所述组合物稳定至少90天。

12. 根据权利要求10所述的组合物, 其中, 所述组合物稳定至少180天。

13. 根据权利要求1或2所述的组合物, 其中所述半氟化烷烃具有式(II):



其中n和m各自独立地选自3至10的整数。

14. 根据权利要求13所述的组合物, 其中所述半氟化烷烃选自 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ 。

$(CF_2)_7-(CH_2)_7CH_3$ 和 $CF_3(CF_2)_9-(CH_2)_4CH_3$ 。

15. 根据权利要求13所述的组合物,其中所述半氟化烷烃选自 $CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$ 和 $CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$ 。

16. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物被配制成液体、半固体或药签。

17. 根据权利要求16所述的组合物,其中所述组合物被配制成乳膏或洗剂。

18. 根据权利要求16所述的组合物,其中所述组合物被配制成软膏。

19. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述分子碘以0.001 mg/mL至1 mg/mL的量溶解在所述媒介物中。

20. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物由溶解在媒介物中的至多1.0mg/mL的分子碘组成,所述媒介物由1-全氟己基辛烷或1-全氟丁基戊烷组成。

21. 根据权利要求2所述的组合物,其中所述组合物由溶解在媒介物中的至多1.0mg/mL的分子碘组成,所述媒介物由1-全氟己基辛烷或1-全氟丁基戊烷和非极性助溶剂组成。

22. 根据权利要求1-21中任一项的组合物的用途,其用于化妆品的制备中。

23. 根据权利要求1-21中任一项的组合物在制造防腐剂和/或消毒剂中的用途。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中所述组合物施用于无生命和/或有生命的表面。

25. 根据权利要求23所述的用途,其中所述组合物在外科手术程序之前、期间或之后局部施用。

26. 根据权利要求23所述的用途,其中所述组合物是用于破坏或抑制选自细菌、蠕形螨、真菌或病毒中的任何一种或其组合的微生物的生长/增殖。

27. 根据权利要求1至21中任一项的组合物在制造用于治疗由选自细菌、蠕形螨、真菌或病毒中任何一种或其组合的微生物引起的疾病或病症的药物中的用途,其中所述药物用于治疗感染了以下器官或者组织的疾病或病症:

a) 皮肤或粘膜组织;或者

b) 眼组织;

其中所述组合物局部施用于所述器官或组织。

28. 根据权利要求27所述的用途,其中所述微生物选自金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、白色念珠菌、巴西曲霉、肺炎链球菌、奇异变形杆菌、痤疮丙酸杆菌。

29. 根据权利要求27所述的用途,其中所述病毒选自单纯疱疹病毒(HSV)、腺病毒、水痘带状疱疹病毒(VZV)和痘病毒。

30. 根据权利要求27所述的用途,其中所述组合物用于治疗:

a) 眼组织的疾病或病症,其选自睑缘炎、细菌性结膜炎、眼干燥、滤泡性结膜炎、巨乳头结膜炎、角膜溃疡、角膜炎、眼睛过敏、新生儿结膜炎和流行性角膜结膜炎;

b) 皮肤或粘膜组织的疾病或病症,其选自伤口、溃疡、皮疹、疮、痤疮和感染。

31. 根据权利要求27所述的用途,其中所述药物用于治疗选自HSV角膜炎、溃疡性感染性角膜炎、上皮性角膜炎和间质性角膜炎的眼组织的疾病或病症。

32. 根据权利要求27所述的用途,其中所述组合物用于治疗皮肤或粘膜组织的疾病或病症,其选自:切口、手术伤口、烧伤、擦伤、割伤。

碘组合物

背景技术

[0001] 碘组合物可用作局部防腐剂和消毒剂。碘酊剂是基于元素碘、碘化物盐在乙醇和水中的水醇溶液的组合物,其长期以来一直用于这种目的。然而,这些酊剂具有很高的刺激性和毒性,因此不适用于例如对眼睛等敏感组织的给药。可替代地,本技术领域中的许多碘组合物基于聚维酮碘,也称为PVP-碘或聚乙烯吡咯烷酮-碘,其作为游离分子碘的来源和储库,并提高了碘在水性环境中的溶解度。

[0002] 包含聚维酮-碘的眼用组合物的实例描述在例如EP0526695A1和WO2011084473A1中。这样的组合物依赖于广泛的制剂,需要添加pH缓冲剂或调节剂、稳定剂和其他赋形剂以提供稳定性和足够的保存期限。

[0003] 先前还已经公开了基于非水介质(例如有机溶剂)的碘组合物。例如,US 2012/0219640公开了用于治疗局部皮肤疾病(例如脚癣)的碘组合物,其包含有机溶剂,例如乙醇、异丙醇和丙酮。由于组织毒性或生物相容性差,因此就治疗用途而言,此类溶剂不可广泛适用。WO 2012/007776 A2提出了使用硅氧烷媒介物来制备碘的消毒剂和防腐剂溶液。然而,硅氧烷可能倾向于粘性的,并且对于局部应用而言,可能感觉油腻并且具有有限的铺展性。它们还倾向于具有与人眼泪液不同的折射率,因此对于眼科应用可能不适合或对患者不友好。

[0004] 本发明的目的是提供碘组合物,其可以避免现有技术的某些缺点,并且可以用作防腐剂或消毒剂,例如用于治疗或预防微生物所引起或与微生物有关的疾病和病症。根据本发明的以下描述、实施例和权利要求,本发明的其他目的将变得清楚。

发明内容

[0005] 在第一方面,本发明涉及包含分子碘和媒介物的组合物,所述媒介物包含半氟化烷烃。在一些实施方案中,媒介物包含具有式(II): $CF_3(CF_2)_n-(CH_2)_mCH_3$ 的半氟化烷烃,其中n和m各自独立地选自3至10的整数。在另一方面,组合物可以基本上没有水。

[0006] 在另一方面,本发明提供了包含分子碘和包含半氟化烷烃的媒介物的组合物,其用作药物,优选用于治疗或预防皮肤或粘膜组织或眼睛或眼组织的疾病或病症;优选其中疾病或病症与微生物有关或由微生物引起。

具体实施方式

[0007] 本发明涉及包含分子碘和包含半氟化烷烃的媒介物的组合物。

[0008] 分子碘,也可以称为元素碘,其化学式为I₂,是金属灰色/深色固体,分子量为253.81g/mol。已经发现分子碘可有效破坏或抑制微生物(例如细菌、真菌、蠕形螨和病毒)的生长/增殖。

[0009] 根据本发明的组合物的媒介物用作分子碘的载体,并且可以是液体、半固体或固体的形式。优选地,分子碘溶解和/或完全混溶在媒介物中,即本发明的组合物不包含任何颗粒或固相碘,优选在室温条件下,即在15至25°C之间不包含任何颗粒或固相碘。

[0010] 在一个优选的实施方案中,该媒介物是液体。优选地,将分子碘溶解在液体媒介物中以形成澄清溶液。如本文所理解的,术语“澄清溶液”或“溶液”本身是指其中所有溶质在室温条件下(即15至25°C之间)完全可溶解或溶解的液体溶液。所得溶液不包含任何颗粒或固相组分。在本发明中,分子碘优选完全溶解在包含半氟化烷烃的液体媒介物中,根据稀释程度,其可以提供透明的紫色至粉红色的溶液。

[0011] 根据本发明的组合物包含半氟化的烷烃(其也可以简称为SFA),其可以定义为由至少一个全氟化链段(F-段)和至少一个非氟化烃链段(H段)组成的直链或支链化合物。优选地,半氟化烷烃是由一个全氟化链段(F-段)和一个非氟化烃链段(H-段)组成的线性化合物。在支链的半氟化烷烃中,该半氟化的烷烃可以包含支链的非氟化烃链段,其中该烃链段包含选自-CH₃,-C₂H₅,-C₃H₇和-C₄H₉的烷基中的一个或多个作为取代基。

[0012] 特别地,本发明涉及包含分子碘和包含半氟化烷烃的媒介物的组合物,其中该半氟化烷烃具有式:

[0013] CF₃(CF₂)_n-R_m 式(I)

[0014] 其中n是选自1至12的整数,并且R是具有m个碳原子的直链或支链烷基或环烷基,其中m是选自2至12的整数。

[0015] 在一个优选的实施方案中,所述媒介物可以包含式(I)的半氟化烷烃,其中n是选自3至10的整数,并且R是具有m个碳原子的直链或支链烷基或环烷基,其中m是选自4到8的整数。

[0016] 在以上实施方案中,当R优选为支链烷基时,R可以选自异丙基,丁基异构体中的任何一种,例如异丁基、仲丁基或叔丁基,戊基异构体中的任何一种,例如新戊基、叔戊基、仲戊基、异戊基或3-戊基;己基或庚基异构体中的任何一种,以及辛基异构体中的任何一种,例如异辛基。

[0017] 在另一优选的实施方案中,所述媒介物可以包括式(I)的半氟化烷烃,其中n是选自3至10的整数,并且R是具有m个碳原子的直链烷基,其中m是选自4至8的整数。

[0018] 在一替代的优选实施方案中,所述媒介物可以包含式(I)的半氟化烷烃,其中n是选自3至10的整数,并且R是具有m个碳原子的直链烷基,其中m是选自2至8的整数。

[0019] 如本文所理解的,术语直链烷基可以指非支链和直链烷基。例如,式(I)的R可优选选自乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基或正庚基和正辛基。

[0020] 在另一优选的实施方案中,所述媒介物可以包含式(I)的半氟化烷烃,其中n是选自3至10的整数,并且R是具有m个碳原子的环烷基,其中m是选自4至8的整数。

[0021] 如本文所理解的,术语环烷基可以指环状的,即形成环的烷基,例如环丁基、环戊基或环己基。

[0022] 在一优选的实施方案中,在根据本发明的组合物中表征的半氟化烷烃是液体,即至少在4°C至50°C的温度范围内的一个温度下以液态存在的化合物。优选地,根据本发明的组合物中表征的半氟化烷烃是在室温(RT),例如在15°C至25°C之间的温度下为液体的化合物。替代地,组合物中所表征的半氟化烷烃,或任选地,两种或更多种半氟化烷烃的混合物在室温下可以是半固体或固体,但具有在26°C至45°C的范围内的至少一个熔点温度。

[0023] 在另一特别优选的实施方案中,本发明涉及包含分子碘和包含式(II)的半氟化烷烃的媒介物的组合物:

[0024] $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n - (\text{CH}_2)_m \text{CH}_3$ 式 (II)

[0025] 其中n和m各自独立地选自3至10的整数。

[0026] 优选地,所述半氟化烷烃可以选自 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_4 \text{CH}_3$ (F4H5)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_5 \text{CH}_3$ (F4H6)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_5 \text{CH}_3$ (F6H6)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F6H8)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F4H8)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F8H8) 和 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_9 - (\text{CH}_2)_4 \text{CH}_3$ (F10H5)。更优选地,所述半氟化烷烃可以选自 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_4 \text{CH}_3$ (F4H5) 和 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F6H8)。在另一实施方案中,该组合物可以包含溶解在选择的所述半氟化烷烃中的任何一种中的分子碘。

[0027] 在另一替代的实施方案中,本发明涉及包含分子碘和包含式 (II) 的半氟化烷烃的媒介物的组合物:

[0028] $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n - (\text{CH}_2)_m \text{CH}_3$ 式 (II)

[0029] 其中n是2到9的整数,m是1到7的整数。

[0030] 所述半氟化烷烃可以选自 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_4 \text{CH}_3$ (F4H5)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_5 \text{CH}_3$ (F4H6)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - \text{CH}_2\text{CH}_3$ (F6H2)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_5 \text{CH}_3$ (F6H6)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F6H8)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F4H8)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F8H8) 和 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_9 - (\text{CH}_2)_4 \text{CH}_3$ (F10H5)。更优选地,所述半氟化烷烃可以选自 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - \text{CH}_2\text{CH}_3$ (F6H2)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_4 \text{CH}_3$ (F4H5) 和 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F6H8)。在另一实施方案中,该组合物可以包含溶解在选择的所述半氟化烷烃中的任何一种中的分子碘。

[0031] 在另一特别优选的实施方案中,本发明涉及包含分子碘和包含式 (II) 的半氟化烷烃的媒介物的组合物:

[0032] $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n - (\text{CH}_2)_m \text{CH}_3$ 式 (II)

[0033] 其中n和m各自独立地选自3至10的整数,并且其中所述组合物基本上不含水。在这样的实施方案中,优选地,半氟化烷烃可以选自 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_4 \text{CH}_3$ (F4H5)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_5 \text{CH}_3$ (F4H6)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_5 \text{CH}_3$ (F6H6)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F6H8)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F4H8)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F8H8) 和 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_9 - (\text{CH}_2)_4 \text{CH}_3$ (F10H5)。

[0034] 在又一实施方案中,本发明涉及包含分子碘和包含式 (II) 的半氟化烷烃的媒介物的组合物:

[0035] $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n - (\text{CH}_2)_m \text{CH}_3$ 式 (II)

[0036] 其中n是选自2至9的整数,并且m是选自1至7的整数,并且其中该组合物基本上不含水。在这样的实施方案中,优选地,半氟化的烷烃可以选自 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_4 \text{CH}_3$ (F4H5)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_5 \text{CH}_3$ (F4H6)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - \text{CH}_2\text{CH}_3$ (F6H2)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_5 \text{CH}_3$ (F6H6)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F6H8)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F4H8)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7 - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ (F8H8) 和 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_9 - (\text{CH}_2)_4 \text{CH}_3$ (F10H5)。

[0037] 如上括号中所述并且在本文中可能还会使用的指定的半氟化烷烃的替代命名基于通式FnHm,其中F表示线性全氟化烃链段,H表示线性非氟化烃链段,n、m是各个链段的碳原子数。例如,F4H5可以用来表示1-全氟丁基戊烷或 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_3)_4 \text{CH}_3$ (其也可以替代地表示为式 $\text{F}(\text{CF}_2)_4 (\text{CH}_2)_5 \text{H}$),其具有带有四个碳原子 (n=4) 的线性全氟化链段F和带有五个碳原子的线性非氟化烃链段 (m=5)。

[0038] 最优选地,本发明的组合物包含分子碘和液体媒介物,该液体媒介物包含半氟化烷烃或由其组成,该半氟化烷烃选自:F(CF_2)₆ (CH_2)₂ H (F6H2)、F(CF_2)₄ (CH_2)₅ H (F4H5) 和F

$(CF_2)_6(CH_2)_8H$ (F6H8)。特别优选的半氟化烷烃F6H2 (也称为全氟己基乙烷,并且具有化学式 $F(CF_2)_6(CH_2)_2H$) 是化学和生理学上惰性的水不溶性液体,其在20°C下的密度为1.57g/cm³,在20°C下的折射率为1.295。特别优选的半氟化烷烃F4H5 (也称为1-全氟丁基戊烷并且具有化学式 $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$) 是化学和生理学上惰性的水不溶性液体,其在25°C下的密度为1.284g/cm³,在20°C下的折射率为1.3204。由本发明的组合物的液体媒介物包含的特别优选的半氟化烷烃F6H8 (也称为1-全氟己基辛烷) 也是化学和生理学上惰性的水不溶性液体,其在25°C下的密度为1.35g/cm³,在20°C下的折射率为1.3432。在一优选的实施方案中,所述组合物可以基本上不含水。

[0039] 在本文中,包含“一种(a)”半氟化烷烃的本发明组合物的媒介物应理解为包含至少一种优选为具有式(I)或(II)或如上所述的任何其他式的半氟化烷烃。然而,任选地,组合物的媒介物可以包含多于一种半氟化烷烃,例如,两种或更多种式(I)或(II)的半氟化烷烃的混合物,或如上所述的半氟化烷烃物质中的任何一种。

[0040] 在又一实施方案中,组合物的媒介物可以由式(I)或(II)的半氟化烷烃或如上所述的任何一种半氟化烷烃组成。在本文中,术语“一种(a)”半氟化烷烃应理解为至少一种半氟化烷烃,但也可以包括多于一种的半氟化烷烃化合物或多种半氟化烷烃化合物的选择。因此,在一个实施方案中,组合物的媒介物可以由多于一种的式(I)或(II)的半氟化烷烃或如上所述的任何一种半氟化烷烃组成。优选地,所述半氟化烷烃(或任选地,两种或更多种半氟化烷烃的混合物)存在并且在组合物中功能上表征为分子碘的媒介物。然而,在任选的实施方案中,所述组合物可以包含其他活性成分(a further active ingredient)和/或一种或多种赋形剂。在本发明的一个实施方案中,组合物可以具有由所定义的半氟化烷烃或半氟化烷烃的混合物以及任选地一种或多种赋形剂或助溶剂组成的媒介物。

[0041] 在一优选的实施方案中,本发明的组合物可以由分子碘和任选的其他活性成分和包含半氟化烷烃的媒介物组成。在另一优选的实施方案中,组合物可以由分子碘和任选的其他活性成分以及由一种或多种半氟化的烷烃和任选的一种或多种非极性助溶剂或赋形剂组成的媒介物组成。任选地,该组合物可以由分子碘以及由一种或多种半氟化烷烃组成的媒介物组成。任选地,该组合物可以由分子碘和由半氟化烷烃组成的媒介物组成。

[0042] 在一个实施方案中,本发明涉及由a)分子碘和任选的其他活性成分以及b)媒介物组成的组合物,所述媒介物由半氟化烷烃和任选的非极性助溶剂或赋形剂组成;其中半氟化烷烃具有式(I) $CF_3(CF_2)_n-R_m$,其中n为选自1至12的整数,R为具有m个碳原子的直链或支链烷基或环烷基,其中m为选自2至12的整数。

[0043] 在另一实施方案中,本发明涉及由a)分子碘和任选的其他活性成分以及b)媒介物组成的组合物,该媒介物由半氟化烷烃和任选的非极性助溶剂或赋形剂组成;其中半氟化烷烃具有式(I) $CF_3(CF_2)_n-R_m$,其中n是选自2至12的整数,并且R是具有m个碳原子的直链或支链烷基或环烷基,其中m是选自2至12的整数。

[0044] 如本文中所使用的,术语“由……组成(consists)”和相关术语“由……组成(consisting)”或“由……组成(consist)”应被理解为是指除该术语作为前缀的特征之外不存在其他特征。在组合物的上下文中,如果组合物中除以该术语作为前缀的成分或组分之外还存在任何其他成分或组分,则其仅以痕量或残留量存在,以至于就本发明的目的而言,不赋予技术优点或相关性,例如可以通过与这些术语结合使用的术语“基本上”或“基本

上”来进一步理解(例如,“基本上由...组成”)。相反,在组合物的上下文中,术语“包括”或相关术语“包含”或“含有”应理解为是指在该组合物中可以存在除该术语作为前缀的特征以外的其他特征。

[0045] 在本发明的替代方面,本发明的组合物可以包含分子碘(I_2)和包含全氟化碳的媒介物。如本文所理解的,全氟化碳是其中所有氢原子被另一个原子,即主要或完全被氟原子取代的烃化合物。优选地,全氟化碳或全氟化烃具有5至12个碳原子。优选地,全氟化碳在室温下为液体。在另一实施方案中,全氟化碳可以是具有式 $F(CF_2)_nF$ 的化合物,其中n是选自5至12的整数。特别优选的全氟化碳是全氟辛烷和全氟萘烷。任选地,所述组合物还可包含半氟化烷烃,优选具有如上所述的式(I)或(II)的半氟化烷烃。

[0046] 优选地,掺入根据本发明的组合物中的碘的量当用于治疗或预防应用中时以有效抑制或防止微生物的生长和/或增殖的量存在。在另一方面,分子碘可以优选以可用于产生所需药理作用(例如在治疗任何一种病症或疾病中的药理作用)的量掺入组合物中,这将在下面进一步详细描述。

[0047] 在一方面,如以上实施方案中任一个所述的本发明的组合物包含的分子碘的量小于1mg/mL,或优选小于0.9mg/mL、0.8mg/mL、0.6mg/mL、0.5mg/mL、0.4mg/mL、0.2mg/mL、0.1mg/mL、0.05mg/mL、0.01mg/mL或小于0.001mg/mL。

[0048] 在一实施方案中,本发明的组合物可包含溶于媒介物的小于1mg/mL的分子碘。

[0049] 在另一实施方案中,本发明的组合物可以包含溶解在媒介物中的量介于0.001mg/mL和1mg/mL之间,或介于0.001mg/mL和值0.9mg/mL、0.8mg/mL、0.6mg/mL、0.5mg/mL、0.4mg/mL、0.2mg/mL、0.1mg/mL、0.05mg/mL、0.01mg/mL中的任何一个之间的分子碘或由其组成,该媒介物优选由如以上实施方案中的任一实施方案所定义的半氟化烷烃以及任选地相容的例如非极性助溶剂或赋形剂组成的媒介物。

[0050] 在一实施方案中,组合物可包含溶解在媒介物中的小于1mg/mL,或优选小于0.9mg/mL、0.8mg/mL、0.6mg/mL、0.5mg/mL、0.4mg/mL、0.2mg/mL、0.1mg/mL、0.05mg/mL、0.01mg/mL或小于0.001mg/mL的分子碘。在媒介物可以仅由半氟化烷烃组成的实施方案中,组合物可以包含溶解在所述半氟化烷烃媒介物中的小于1mg/mL,或小于0.9mg/mL、0.8mg/mL、0.6mg/mL、0.5mg/mL、0.4mg/mL、0.2mg/mL、0.1mg/mL、0.05mg/mL、0.01mg/mL或小于0.001mg/mL的分子碘。

[0051] 在媒介物可以仅由半氟化烷烃和任选地非极性和/或非质子溶剂或赋形剂组成的另一实施方案中,组合物可包含溶解在包含半氟化烷烃和任选的助溶剂的所述媒介物的小于1mg/mL,或小于0.9mg/mL、0.8mg/mL、0.6mg/mL、0.5mg/mL、0.4mg/mL、0.2mg/mL、0.1mg/mL、0.05mg/mL、0.01mg/mL或小于0.001mg/mL的分子碘。优选地,这样的组合物在室温下,至少30、90或180天是不染色和/或是稳定的。

[0052] 根据本发明的一个方面,该组合物可以包含分子碘和包含半氟化烷烃的媒介物,例如以上任何实施方案中所述,其中该媒介物还进一步包含助溶剂。

[0053] 如本文所理解的,助溶剂是适合于增强溶解度或增溶分子碘的化合物和/或在本发明的组合物中表征的任何其他固体或不可混溶组分。所述固体或不可混溶的组分可以是例如其他活性成分或另一种赋形剂。优选地,组合物的助溶剂组分是与半氟化烷烃完全可混溶的液体,即,它与半氟化烷烃混合以形成相干的单相,以用作分子碘的媒介物和载体

和/或任何其他组分,例如其他活性成分或其他赋形剂。助溶剂优选为液体有机化合物,其是生理上耐受的并且对于直接局部给药至眼、眼组织和/或皮肤、皮肤或粘膜组织是安全的。

[0054] 优选地,助溶剂是非极性溶剂。非极性溶剂可以是不可离子化的和/或质子惰性的,优选地,这种共溶剂不支持碘离子或氧化的碘物质的形成,优选地,共溶剂是不支持如下任何一种(或其组合)形成的溶剂:碘化物(I^-)、三碘化物(I_3^-)、碘酸盐(IO_3^-)或次碘酸盐(IO^-)。

[0055] 特别优选作为共溶剂的是非极性溶剂,该非极性溶剂选自饱和烃,优选C1-C10烷烃(例如正戊烷、正己烷、正庚烷或正辛烷);矿物油;石蜡;硅氧烷;和全氟化碳中的任何一种或混合物。在进一步的实施方案中,非极性溶剂也可以选自具有较长碳链的饱和、非支链或支链的烃,例如C10至C30或C10至C40。

[0056] 在一特别优选的实施方案中,助溶剂是不支持碘离子或氧化的碘物质形成的溶剂,优选地,助溶剂是不支持如下任何一种(或其组合)形成的溶剂:碘化物(I^-)、三碘化物(I_3^-)、碘酸盐(IO_3^-)或次碘酸盐(IO^-)。

[0057] 助溶剂可以在本发明的组合物中以基于媒介物的总重量不超过约38重量%的量为特征。在另一实施方案中,助溶剂的量相对于媒介物的总量可以不超过30% (w/w)、25% (w/w)、15% (w/w)或10% (w/w)、或5% (w/w) 2% (w/w)、或约1.0% (w/w)。

[0058] 在另外的实施方案中,助溶剂可以相对于媒介物总重量以介于0.001至5% (w/w),或0.001至2% (w/w),或0.01至1% (w/w),或0.1至1% (w/w)之间的范围内的量为特征。

[0059] 在替代方面,助溶剂可以选自醇。作为醇的助溶剂选自乙醇、甲醇、丙醇或异丙醇或眼睛或皮肤生理上可耐受的任何醇中的任何一种或混合物。助溶剂可以是纯的/无水形式的醇,例如无水乙醇、甲醇、丙醇或异丙醇。

[0060] 在一个实施方案中,助溶剂为乙醇,并且在组合物中相对于媒介物的量以不超过30% (w/w)、25% (w/w)、15% (w/w)或10% (w/w)、或5% (w/w)、2% (w/w),或约1.0% (w/w)的量为特征,任选地,其中媒介物仅由半氟化烷烃和乙醇组成;进一步任选地,其中乙醇是无水的。所述组合物可以包含量为至少0.25mg/mL、至少0.5mg/mL、至少1mg/mL、至少1.5mg/mL、至少2.0mg/mL、至少2.5mg/mL、至少3.0mg/mL或至少5.0mg/mL的溶解在半氟化烷烃和乙醇媒介物中的分子碘。

[0061] 具有特别高的碘浓度的组合物可能是有用的,并且是有利的,例如用于消毒剂应用,例如用于消毒无生命的表面,例如外科手术工具、仪器或设备的表面。

[0062] 在本发明的一方面,根据本发明的组合物可以包含至多约20mg/mL的量的分子碘。在这样的实施方案中,组合物可以包含至少1mg/mL、或至少1.5mg/mL、或至少2.0mg/mL、或至少2.5mg/mL、至少3.0mg/mL、至少5.0mg/mL、至少10.0mg/mL或至少15.0mg/mL的量的分子碘。

[0063] 在一个实施方案中,该组合物可包含溶解在媒介物中的量至多为20mg/mL的分子碘。所述组合物可以包含量为至少1mg/mL、或至少1.5mg/mL、或至少2.0mg/mL、或至少2.5mg/mL、至少3.0mg/mL、至少5.0mg/mL、至少10.0mg/mL或至少15.0mg/mL的溶解在媒介物中的分子碘。在媒介物可以仅由半氟化烷烃和任选地助溶剂组成的实施方案中,组合物可以包含量为至少1mg/mL、至少1.5mg/mL、至少2.0mg/mL、至少2.5mg/mL、至少3.0mg/mL或至

少5.0mg/mL、或至少10.0mg/mL或至少15.0mg/mL的溶解在由半氟化烷烃和所述任选的助溶剂组成的所述媒介物中的分子碘。

[0064] 在本发明的涉及如上述的包含分子碘和包含任何前述实施方案中所定义的半氟化烷烃的媒介物的组合物的又一实施方案中,媒介优选地包含含量相对于媒介物的总重量为至少60% (w/w) 的半氟化烷烃或任选地半氟化烷烃的混合物。在其他实施方案中,媒介物可以包含含量相对于媒介物的总重量为至少70% (w/w) 、75% (w/w) 、85% (w/w) 、90% (w/w) 、95% (w/w) 、98% 或至少99% (w/w) 的半氟化烷烃或半氟化烷烃的混合物。

[0065] 在一个优选的实施方案中,根据本发明的组合物的媒介物是100% (w/w) 的半氟化烷烃或半氟化烷烃的混合物。在另一个实施方案中,媒介物包含含量相对于媒介物的总重量为至少60% (w/w) 的半氟化烷烃或任选地半氟化烷烃的混合物。在另一个实施方案中,媒介物可以包含含量相对于媒介物的总重量为至少70% (w/w) 、75% (w/w) 、85% (w/w) 、90% (w/w) 、95% (w/w) 、98% 或至少99% (w/w) 的半氟化烷烃或半氟化烷烃的混合物,以及助溶剂或赋形剂,优选非极性助溶剂或赋形剂。

[0066] 除非另有说明,否则如本文所使用的术语“% (w/w)”是指组合物(例如,媒介物的组合物)的组分的量相对于组合物的总重量(例如,媒介物的总重量)的重量百分比,其中“w”表示重量。例如,根据本发明的组合物的媒介物可包含相对于媒介物的总重量的高达约1.5% (w/w) 的助溶剂,例如乙醇。同样,除非另有说明,术语“% (w/v)”是指组合物组分的量相对于组合物的总体积的重量百分比(“w”代表重量,“v”代表体积)。

[0067] 在另一实施方案中,本发明的组合物是快速蒸发的制剂。所述组合物优选是抗微生物的(例如,抗细菌、真菌、病毒中的任何一种或组合)。优选地,快速蒸发的制剂在局部施用于表面(例如组织表面或任何眼睛的表面)上或替代地施用于无生命的表面上时开始的5分钟内,优选3分钟内,更优选1分钟内蒸发。优选地,这种快速蒸发的制剂包含溶解在包含以沸点小于140°C为特征的半氟化烷烃或由其组成的媒介物中的分子碘,甚至更优选地,这种快速蒸发的制剂包含溶解在包含选自F₆H₂或F₄H₅的半氟化烷烃的媒介物中的分子碘。在一个实施方案中,这种快速蒸发的制剂包含溶解于F₆H₂中的高达0.5mg/ml的分子碘或由其组成。

[0068] 在另一实施方案中,根据本发明的组合物可以进一步包含溶解在媒介物中的活性成分。优选地,活性成分以治疗有效量存在,如本文所使用的,治疗有效量是指活性成分的剂量、浓度或强度可用于产生所需的药理作用,更具体地讲,用于在治疗将在下面进一步详细描述的疾病或病症中的任何一种中产生药理作用。

[0069] 优选地,活性成分选自抗生素、抗炎药、止痛药、麻醉药、抗过敏剂和免疫抑制剂。活性成分也可以选自皮质类固醇。优选地,所述活性成分适合与分子碘共配制。

[0070] 优选的抗生素包括氟喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星等);氨基糖苷类(妥布霉素、庆大霉素、新霉素等);多粘菌素B组合(多粘菌素B/甲氧苄啶、多孢菌素多粘菌素B/杆菌肽、新孢菌素多粘菌素B/新霉素/短杆菌肽)等和其他抗生素(阿奇霉素、红霉素(i洛托星)、红霉素(erythromycin)、杆菌肽等)。

[0071] 优选的抗炎药包括皮质类固醇(例如地塞米松、泼尼松龙、洛替泼诺、双氟泼尼特、氟米龙、利美索龙、甲羟松、氢化可的松)或非甾体抗炎药(例如溴芬酸、奈帕芬酸、双氯芬酸、氟比洛芬、舒洛芬、塞来昔布、萘普生、罗非考昔)。

[0072] 优选的麻醉剂包括丙对卡因、利多卡因、丁卡因、苯佐卡因、布坦本、地布卡因、奥布卡因、普莫卡因、丙氧苯卡因 (proxymetacaine)。

[0073] 优选的抗过敏剂包括马来酸非尼拉敏 (pheniramine malleate)、依匹斯汀 (epinastine)、依美斯汀 (emedastine)、氮卓斯汀 (azelastine)、奥洛他定 (olopatadine)、酮替芬 (ketotifen)、毗嘧司特 (pemirolast)、奈多罗米 (nedocromil)、洛度沙胺 (lodoxamide)、色甘酸钠 (cromolyn)。

[0074] 优选的免疫抑制剂包括环孢素A、他克莫司、西罗莫司。

[0075] 优选的皮质类固醇的实例是地塞米松。

[0076] 在一实施方案中,本发明提供了一种组合物,其由a)分子碘和如上定义的其他活性成分和b)由半氟化烷烃和任选地非极性助溶剂或赋形剂组成的媒介物组成;其中半氟化烷烃为 $CF_3(CF_2)_n-R_m$,其中n为选自1至12的整数,R为具有m个碳原子的直链或支链烷基或环烷基,其中m为选自2至12的整数。

[0077] 在另一实施方案中,本发明提供了一种组合物,其由a)分子碘和如上定义的其他活性成分和b)由半氟化烷烃和任选地非极性助溶剂或赋形剂组成的媒介物组成;其中半氟化烷烃是 $CF_3(CF_2)_n-R_m$,其中n是选自2至12的整数,R是具有m个碳原子的直链或支链烷基或环烷基,其中m是选自2至12的整数。

[0078] 任选地,本发明的组合物还可包含一种或多种其他赋形剂作为附加组分。如本文所使用的术语“赋形剂”是指任何药学上可接受的天然或合成物质,该物质可以添加到本发明的组合物中,更具体地添加到组合物的媒介物中以增强或以其它方式改变其物理或化学组成或稳定性或治疗性质。

[0079] 被认为是赋形剂的化合物或组合物组分也可以落入如上所定义的助溶剂的定义中。在一个实施方案中,在本发明的组合物中表征的赋形剂是不支持形成碘离子或氧化的碘物质的赋形剂,优选地,所述赋形剂不支持以下任何一种(或组合)的形成:碘化物(I^-)、三碘化物(I_3^-)、碘酸盐(IO_3^-)或次碘酸盐(IO^-)。

[0080] 本发明的组合物可任选地包含一种或多种赋形剂,诸如例如抗氧化剂、防腐剂、脂质或油性赋形剂、表面活性剂或润滑剂或其至少两种赋形剂的组合。

[0081] 用于本发明组合物中的脂质或油性赋形剂可包括,例如,甘油三酸酯油(即大豆油、橄榄油、芝麻油、棉籽油、蓖麻油、甜杏仁油)、甘油三酸酯、矿物油(即凡士林和液体石蜡)、中链甘油三酸酯(MCT)、油性脂肪酸、肉豆蔻酸异丙酯、油性脂肪醇、山梨糖醇和脂肪酸的酯、油性蔗糖酯或任何其他眼睛或皮肤生理上可耐受的油性物质。根据例如上述助溶剂的用途,所述脂质或油性赋形剂还可以用作分子碘的助溶剂。

[0082] 在一个实施方案中,在根据本发明的组合物中表征的赋形剂的量相对于媒介物的总重量可以不超过30% (w/w)、25% (w/w)、15% (w/w)或10% (w/w)、或5% (w/w)、2% (w/w)或约1.0% (w/w)。

[0083] 优选地,本发明的组合物基本上不含水。如本文所理解的,就组合物成分而言,术语“基本上不含”或替代地“实质上不含”是指存在的所述成分不超过痕量,并且如果以痕量存在,则该成分对组合物不提供任何技术上的贡献。

[0084] 在本发明的优选实施方案中,组合物基本上不含水。

[0085] 在另一进一步优选的实施方案中,根据本发明的组合物可以基本上不含防腐剂,

例如不含抗微生物防腐剂和/或表面活性剂。优选地,该组合物没有,即不含水和/或任何防腐剂,例如抗微生物防腐剂或表面活性剂。

[0086] 任选地,根据本发明的组合物可基本上不含可与分子碘形成络合物或结合的聚合物或络合剂,例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或卡地姆(cadexomer)。

[0087] 在另一优选的实施方案中,根据本发明的组合物可以基本上不含碘离子或氧化的碘物质,其优选地选自以下的任何一种(或组合):碘化物(I^-)、三碘化物(I_3^-)、碘酸盐(IO_3^-)或次碘酸盐(IO^-)。所述物质可包括其任何合适的抗衡离子或质子形式,例如碘化物可具有钾或钠的抗衡离子(即 NaI 或 KI)。

[0088] 在一优选的实施方案中,本发明的组合物(优选基本上不含水的组合物和/或基本上不含碘离子或氧化的碘物质的组合物,所述碘离子或氧化的碘物质优选选自以下的任何一种(或组合):碘化物(I^-)、三碘化物(I_3^-)、碘酸盐(IO_3^-)或次碘酸盐(IO^-))是不染色的,优选在施用于或接触以下任何一种表面时不染色:皮肤或真皮组织、眼睛或眼组织以及任选地织物。如本文所定义,术语不染色是指在局部施用或接触组合物的部位或表面上没有任何持久的变色或持久的有色残留物。已经观察到,当首先将包含分子碘和半氟化烷烃作为媒介物的本发明的组合物施用于局部施用的部位,例如皮肤或滤纸表面时,最初(即给药后立即)可以在所述表面上观察到一些颜色,但是在环境或皮肤表面条件下颜色不会持久,也没有观察到长期的变色或残留。

[0089] 优选地,在施用本发明的组合物时存在的任何染色或颜色在少于10分钟、少于5分钟或优选少于1分钟内消失或消散。因此,之后也没有颜色转移到与给药部位接触的任何表面上。因此,没有颜色转移到例如与碘施用部位接触的织物上,这代表了优于常规的水基防腐或消毒碘制剂的主要优点。

[0090] 不希望被理论所束缚,发明人假设在根据本发明的组合物的局部施用中观察到的染色或变色的缺乏是由于组合物中的不存在以及缺乏诸如碘离子和/或氧化碘物质(例如三碘化物(I^{3-}))之类的物质的形成。许多水基碘制剂的红褐色或黄色以及皮肤和其他表面的相应的变色和染色通常归因于此类物质,尤其是三碘化物。由于可以避免或减少皮肤的变色或衣物的交叉污染,因此本发明的组合物在改善患者顺应性方面可能是有利的,其中该组合物用作药物。

[0091] 在另一个任选的方面,本发明的组合物可以替代地配制以提供染色效果;所述组合物可包含至少一种组分物质(即三碘化物(I^{3-}))、赋形剂或助溶剂,其被着色或染色,或其导致组合物被染色。优选地,所述组合物适合用于其中染色或着色可用作表面区域的指示物的应用中,所述表面区域例如在诸如外科手术等应用中已施加或接触组合物。染色组合物的实例是包含半氟化烷烃和醇助溶剂的那些。

[0092] 还发现本发明的组合物似乎是高度稳定的,令人惊奇的是即使以相对较高或较低浓度的分子碘配制时也是如此。现有技术水平的组合物,例如用于眼科应用的组合物,通常基于包含5w/v%的聚维酮-碘配合物(例如,Minims[®], Betadine[®])的水性制剂,其仅提供0.5%的可用碘,最终仅约2.5ppm(百万分之一)的分子碘作为活性物质。

[0093] 如将在下面的实施例中更详细地描述的,包含由半氟化烷烃和/或全氟化碳组成的媒介物的本发明的组合物不经历任何物理变化,例如不经历分子碘的沉淀,也不经历在长时间储存后从溶液中形成固体或颗粒或聚集物,并且可以配制更高浓度的活性分子碘制

剂。还观察到以半氟化烷烃和助溶剂或赋形剂中的一种或混合物的液体或固体媒介物为基础的组合物(其不会导致形成导致染色的物质,例如烃类化合物)是稳定的且不染色的,并且还使得能配制高浓度的分子碘(即大于100ppm、250ppm、500ppm或高达1000ppm的分子碘)。

[0094] 在依赖局部施用于患者或受试者(优选人类患者)的组织表面的治疗应用的情况下,重要的是组合物可以容易且始终如一地施用并分布在所述表面上。例如,在组织表面是皮肤或是眼睛的表面组织的情况下,组合物还需要延伸到达例如由组织形成的折叠/缝隙,所述折叠/缝隙的直接可及性受到限制。用基于根据本发明的半氟化烷烃的媒介物配制的分子碘组合物为局部施用提供了具有良好铺展性的组合物。获得具有正感官属性的对患者友好的组合物也是有利的,例如在实现患者顺应性方面是有利的。根据本发明的半氟化烷烃组合物当施用于例如眼睛或皮肤时,提供令人愉悦的“丝滑”感觉。

[0095] 在一优选的实施方案中,本发明的组合物在至少30天,优选在室温下稳定。在其他实施方案中,组合物在室温下优选稳定至少90天,更优选稳定至少180天。

[0096] 在另一优选的实施方案中,本发明的组合物在没有避光的情况下是稳定的;优选地,该组合物在室温下在没有避光的情况下稳定至少30天;更优选稳定至少90天;或者更优选地,稳定至少180天。

[0097] 组合物的稳定性可以通过将其属性与首次制备时观察到的组合物的属性进行比较来确定。可用于确定稳定性的属性包括通过本领域已知的用于确定分子碘含量的分析方法(例如UV-Vis测量法)或其他碘物质的存在(例如,染色测试、UV-Vis测量法)来确定分子碘的含量。还可以通过比较组合物的整体视觉外观以观察物理变化,例如沉淀、颗粒形成和颜色变化,来评估稳定性。

[0098] 本发明的碘组合物在分子碘的广大的浓度范围内是稳定的,而无需包括许多额外的赋形剂和组合物组分。例如,可以在不使用额外的稳定剂如缓冲剂或pH调节剂或增强碘的溶解度的络合剂(这通常会是包含碘的水基组合物所需要的)的情况下制备本发明的组合物。

[0099] 在本发明的另一方面,该组合物可以配制成溶液、半固体、乳膏、洗剂、软膏或药签中的任何一种。

[0100] 如在以上实施方案中的任何一个中所述的根据本发明的组合物也可以在治疗中用作为药剂或药物。

[0101] 在一具体的实施方案中,该组合物可以在治疗和预防对其有需要的受试者中的疾病或病症中用作防腐剂和/或消毒剂。优选地,本发明的组合物可用于预防或抑制微生物的生长或增殖。

[0102] 如本文所使用的,术语“防腐剂”是指预防或抑制微生物生长和/或可以破坏微生物(特别是可能引起感染或败血症的微生物),并且可以与术语抗微生物剂或杀生物剂同义的组合物。术语“消毒剂”是指抑制或预防微生物增殖和/或破坏微生物的组合物,其被局部施用于受试者,但更优选施用于受试者将接触或可能接触的无生命的表面。

[0103] 如本文所理解的,在预防疾病或病症的情况下或在预防性治疗中使用本发明的组合物是指使用所述组合物以在受试者中预防所述疾病或病症的发生、恶化或发生的风险。例如,在其皮肤上具有小切口或表面伤口的受试者可以使用该组合物并将其局部施用于所

述皮肤的小切口或表面伤口上,以破坏和/或抑制任何微生物的生长和增殖,从而避免感染并使其更快治愈。

[0104] 根据上述实施方案中任一实施方案所述的组合物可以特别地用于治疗或预防感染皮肤或粘膜组织的疾病或病症,其中该组合物局部施用至皮肤和/或粘膜组织。如本文所理解的,术语“皮肤”是指皮肤组织,包括各种层、相关组织或细胞层,即表皮(即角质层和活的表皮或活表皮)、真皮或皮肤和皮下组织,以及所有它的形式。可以将组合物施用于受试者的任何表面上的皮肤。优选地,将其施用于受伤或不完整的皮肤,例如施用于切伤、割伤、擦伤、烧伤或伤口处。

[0105] 粘膜组织是指包括上皮细胞和结缔组织的组织,并且可以优选地是鼻、口或颊腔的粘膜组织或膜。

[0106] 在另一方面,根据上述实施方案中任一实施方案所述的组合物还可用于治疗或预防感染眼睛或眼组织的疾病或病症,其中将所述组合物局部施用于眼睛或眼组织。眼组织是指眼睛装置的任何解剖学方面,例如角膜、或结膜、或睑板腺、或眼睑边缘、或睫毛。

[0107] 在一优选的实施方案中,可将组合物局部施用于眼睛表面以及眼睛的可局部给药的任何这样的区域或组织,例如角膜或结膜,或眼睑边缘或眼睑角部。

[0108] 优选地,所述组合物用于治疗或预防与微生物有关或由微生物引起的疾病或病症。优选地,所述微生物是致病的,即可以引起疾病。微生物可以选自细菌、蠕形螨、真菌和病毒中的任何一种或其组合。可任选地在治疗上使用本发明的组合物的其他微生物可以是变形虫或酵母。

[0109] 细菌可包括革兰氏阳性或革兰氏阴性菌。在一优选的实施方案中,本发明的组合物可用于治疗或预防与细菌相关或由细菌引起的疾病或病症,所述细菌优选选自来自链球菌属、葡萄球菌属、肠球菌属、消化链球菌属、假单胞菌属、分枝杆菌属、嗜血杆菌属、梭菌属、棒状杆菌属、大肠埃希菌属和克雷伯菌属的细菌中的任何一种或其组合。

[0110] 病毒可能包括单纯疱疹病毒(HSV)、腺病毒、带状疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒(VZV)、小核糖核酸病毒、痘病毒、流感病毒和人类免疫缺陷病毒(HIV)。

[0111] 在一优选的实施方案中,所述疾病或病症是与选自由金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、白色念珠菌、巴西曲霉、肺炎链球菌、奇异变形杆菌和痤疮丙酸杆菌组成的组中的任何一种或组合的微生物相关或由其引起。

[0112] 当组合物用于治疗或预防眼睛或眼组织的疾病或病症时,待治疗的疾病或病症优选选自睑缘炎、细菌性结膜炎、眼干燥、滤泡性结膜炎、巨乳头性结膜炎、角膜溃疡、角膜炎、结膜瘤、HSV角膜炎、眼睛过敏、新生儿结膜炎、溃疡性感染性角膜炎、上皮性角膜炎、间质性角膜炎和流行性角膜结膜炎。

[0113] 在一特别优选的实施方案中,配制眼用组合物,其中组合物中分子碘的量优选小于0.5% (w/v)、小于0.1% (w/v)、小于0.01% (w/v)或小于0.001% (w/v)。

[0114] 当该组合物用于治疗或预防皮肤或粘膜组织的疾病或病症时,优选该组合物可用于治疗非完整的皮肤或粘膜组织,非完整的皮肤或粘膜组织优选选自伤口、切口、外科伤口、烧伤、擦伤、割伤、溃疡、皮疹和疮。在另一实施方案中,该组合物可以用于预防在皮肤或粘膜组织不完整的部位,优选在伤口、切口、手术伤口、烧伤、擦伤、割伤、溃疡、皮疹或疮的部位的感染或微生物增殖。在进一步的实施方案中,本发明的组合物可以用于治疗或预防

疾病或病症,该疾病或病症优选痤疮,或感染,优选真菌和/或细菌感染,例如脚气。

[0115] 在特别优选的实施方案中,配制用于治疗皮肤或粘膜组织的疾病或病症的组合物,其中组合物中分子碘的量优选为至少0.01% (w/v),至少0.1% (w/v),至少0.5% (w/v)。

[0116] 在本发明的另一实施方案中,可以在外科手术或医疗程序之前、期间或之后的任何一种或多种情况下将用于治疗或预防用途的组合物局部施用至组织或器官。在一优选的实施方案中,可以在手术之前(即在手术前)将组合物局部施用于组织或器官,然后对所述组织或器官进行外科手术;例如,在白内障手术、LASIK手术、角膜磨蚀或玻璃体内注射之前、期间或之后局部施用(以防止存在于角膜或结膜上的细菌被带入眼睛的内部)。

[0117] 以上实施方案中任一实施方案所述的组合物在制造或制备用于治疗或预防与本文所述疾病或病症中的任何一种有关的对其有需求的受试者的药物或药中的用途也提供在本发明的上下文中。

[0118] 在本发明的上下文中还进一步提供的是治疗或预防性治疗患有或可能患有本文所述的任何一种疾病或病症的受试者的方法,其中所述方法可包括所述受试者局部施用所定义的组合物中的任何一种。例如,在将组合物施用于眼睛的情况下,可以将组合物直接局部滴注至眼睛或眼组织。

[0119] 所述用于治疗用途的治疗方法和组合物此外优选针对人类受试者,但也针对兽医受试者,例如哺乳动物,例如犬科动物、猫科动物、马或其他家畜。

[0120] 在另一方面,本发明可以涉及根据上述实施方案中任一实施方案所述的组合物在化妆品制剂中的用途。

[0121] 在又一方面,根据上述实施方案中任一实施方案所述的组合物也可以用作消毒剂或防腐剂,其中该组合物被施用于有生命的和/或无生命的表面。在一个优选的实施方案中,该组合物可用作无生命的表面,优选手术工具、仪器或设备的表面的消毒剂。

[0122] 此外,本发明还可以提供一种试剂盒,该试剂盒包含如本文所述的根据本发明的组合物,其中该试剂盒包括适于容纳和/或储存该组合物的容器和适于将该组合物局部施用于对其有需求的受试者或表面的分配器。

[0123] 本发明可以包括以下有编号的条款:

[0124] 1. 一种包含分子碘和媒介物的组合物,所述媒介物包含半氟化烷烃和/或全氟化碳。

[0125] 2. 根据条款1所述的组合物,其中所述组合物基本上不含水。

[0126] 3. 根据条款1或2中任一条款所述的组合物,其中所述全氟化碳化合物是具有5至12个碳原子的全氟化烃。

[0127] 4. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述全氟化碳是具有式 $F(CF_2)_nF$ 的化合物,其中n是选自5至12的整数。

[0128] 5. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述全氟化碳选自全氟辛烷、或全氟十氢化萘和全氟辛基溴。

[0129] 6. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述半氟化烷烃具有式(I):

[0130] $CF_3(CF_2)_n-R_m$ 式(I)

[0131] 其中n是选自1至12的整数,且R是具有m个碳原子的直链或支链烷基或环烷基,其中m是选自2至12的整数。

- [0132] 7. 根据条款6所述的组合物,其中所述半氟化烷烃具有式(II):
- [0133] $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n-(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ 式(II)
- [0134] 其中n和m各自独立地选自3至10的整数。
- [0135] 8. 根据第7条款所述的组合物,其中所述半氟化烷烃选自F4H5、F4H6、F4H8、F6H6、F6H8、F8H8和F10H5,优选选自F4H5和F6H8。
- [0136] 9. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述分子碘溶解在所述媒介物中。
- [0137] 10. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中溶解在所述媒介物中的分子碘的量小于1mg/mL、0.8mg/mL、0.6mg/mL、0.5mg/mL、0.2mg/mL、0.1mg/mL、0.05mg/mL、0.02mg/mL、0.01mg/mL或小于0.001mg/mL。
- [0138] 11. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述组合物不含碘化物,所述碘化物选自由碘化物(I^-)、三碘化物(I_3^-)、碘酸盐(IO_3^-)或次碘酸盐(IO^-)中的任何一种或其组合组成的组。
- [0139] 12. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述组合物还包含溶解在媒介物中的活性成分,所述活性成分任选地选自抗生素、抗炎剂、镇痛药、麻醉剂、免疫抑制剂和抗过敏剂。
- [0140] 13. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述媒介物还包含助溶剂,所述助溶剂优选选自醇或非极性溶剂或它们的混合物。
- [0141] 14. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述助溶剂是不支持形成碘离子或氧化的碘物质的溶剂,优选其中所述助溶剂是不支持形成碘化物(I^-)、三碘化物(I_3^-)、碘酸盐(IO_3^-)或次碘酸盐(IO^-)中的任何一种或其组合的溶剂。
- [0142] 15. 根据条款13或14所述的组合物,其中所述助溶剂是非极性溶剂,所述非极性溶剂选自饱和烃或烷烃,例如戊烷、己烷、庚烷或辛烷;矿物油、石蜡和硅氧烷中的任一种或其混合物。
- [0143] 16. 根据条款13或14所述的组合物,其中所述助溶剂为醇,所述醇选自乙醇、甲醇或异丙醇中的任何一种或其混合物,优选无水乙醇、无水甲醇或无水异丙醇中的任何一种或其混合物。
- [0144] 17. 根据条款13至16中任一条款所述的组合物,其中所述媒介物包含相对于所述媒介物的总重量的量为至多约38重量%的所述助溶剂。
- [0145] 18. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述媒介物由半氟化烷烃和/或全氟化碳组成。
- [0146] 19. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中溶解在所述组合物或媒介物中的分子碘的量为至少1mg/mL,或至多20mg/mL。
- [0147] 20. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述组合物包含分子碘和由至少一种半氟化烷烃和/或全氟化碳组成的媒介物。
- [0148] 21. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述组合物由分子碘和媒介物组成,其中所述媒介物由半氟化烷烃和/或全氟化碳,和任选地活性成分,以及进一步任选地,助溶剂,例如乙醇或赋形剂组成。
- [0149] 22. 根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述组合物由分子碘和由半氟

化烷烃和/或全氟化碳组成的媒介物组成。

[0150] 23. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其中所述组合物当施用于表面或组织, 优选皮肤、粘膜组织、眼睛或眼组织或织物中的任何一种时是非染色的。

[0151] 24. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其中所述组合物稳定至少30天, 优选稳定至少90天, 更优选稳定至少180天, 任选地, 所述组合物在没有避光的情况下稳定。

[0152] 25. 根据第24条款所述的组合物, 其中所述组合物在室温(15-25°C)下稳定。

[0153] 26. 根据前述权利要求中任一条款所述的组合物, 其中所述组合物被配制成为液体、半固体、霜剂、洗剂、软膏或药签。

[0154] 27. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其用作药物。

[0155] 28. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其用作防腐剂和/或消毒剂。

[0156] 29. 根据条款27至28的组合物, 其用于治疗或预防感染皮肤或粘膜组织的疾病或病症, 其中所述组合物局部施用至所述器官或组织。

[0157] 30. 根据条款27至29中任一条款所述的组合物, 其用于治疗或预防感染眼睛或眼组织的疾病或病症, 其中所述组合物局部施用于眼睛或眼组织。

[0158] 31. 根据条款27至30中任一条款的用途的组合物, 其中所述疾病或病症与微生物有关或由微生物引起。

[0159] 32. 根据条款31的供使用的组合物, 其中所述微生物选自细菌、蠕形螨、真菌、酵母或病毒中的任一种或组合。

[0160] 33. 根据条款27至32中任一条款所述的供使用的组合物, 其中所述疾病或病症与微生物相关或由微生物引起, 所述微生物选自金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、白色念珠菌、巴西曲霉、肺炎链球菌、奇异变形杆菌、痤疮丙酸杆菌中的任何一种或组合。

[0161] 34. 根据条款27至33中任一条款所述的供使用的组合物, 其中所述组合物用于治疗或预防皮肤或粘膜组织的疾病或病症, 优选选自伤口、切口、擦伤、烧伤、手术部位伤口、溃疡、疮、痤疮和感染。

[0162] 35. 根据条款27至33中任一条款所述的供使用的组合物, 其中所述组合物用于治疗或预防眼睛或眼组织的疾病或病症, 所述疾病或病症优选选自睑缘炎、细菌性结膜炎、眼干燥、滤泡性结膜炎、巨乳头结膜炎、角膜溃疡、角膜炎、结膜瘤、HSV角膜炎、眼睛过敏、溃疡性感染性角膜炎、上皮性角膜炎、间质性角膜炎、流行性角膜结膜炎和新生儿结膜炎。

[0163] 36. 根据条款27至35中任一条款所述的供使用的组合物, 其中所述治疗用途或预防用途包括在外科手术或医疗程序之前、期间或之后中的任何一种情况或其组合下向组织局部施用所述组合物。

[0164] 37. 根据条款36所述的供使用的组合物, 其中所述外科手术或医疗程序是眼部手术, 优选白内障手术、LASIK、角膜擦伤或玻璃体内注射。

[0165] 38. 一种治疗或预防与微生物有关或由其引起的疾病或病症的方法, 所述微生物优选地选自细菌、蠕形螨、真菌或病毒中的任一种或其组合, 所述方法包括将条款1至26中任一条款所述的组合物局部施用于受试者, 优选施用于对其有需求的受试者的皮肤或粘膜组织、或眼睛或眼组织; 优选其中抑制或预防感染或微生物生长, 以及任选地在外科手术或医疗程序a)之前、b)期间或c)之后中的任何一种情况或其组合下施用所述组合物。

[0166] 39. 根据条款1-26中任一条款所述的组合物在制备用于治疗与微生物相关或由其

引起的疾病或病症的药物中的用途,所述微生物优选选自细菌、蠕形螨、真菌或病毒中的任何一种或其组合;优选其中药物局部施用于受试者和/或适于局部施用于受试者的皮肤组织、粘膜组织、眼或眼组织。

[0167] 40.根据条款1-26中任一条款所述的组合物作为消毒剂或防腐剂的用途,优选其中所述组合物被施用于有生命的和/或无生命的表面。

[0168] 41.根据条款1-26中任一条款所述的组合物的用途,其用作用于无生命的表面的消毒剂,优选其中无生命的表面是外科手术工具或设备的表面。

[0169] 42.根据条款1-26中任一条款所述的组合物的用途,其用在化妆品的制备中。

[0170] 43.一种试剂盒,其包含根据条款1-26中任一条款所述的组合物,其中所述试剂盒包括适于容纳和/或储存所述组合物的容器和适于将所述组合物局部施用于对其中有需求的受试者或表面的分配器。

[0171] 44.根据条款6至24中任一条款所述的组合物,其中所述组合物由溶解在媒介物中的至多约1.0mg/mL的分子碘组成,所述媒介物由1-全氟己基辛烷或1-全氟丁基戊烷组成,并且任选地包含非极性溶剂。

[0172] 45.根据条款6至24中任一条款所述的组合物,其中所述组合物由溶解在媒介物中的至多约0.5mg/mL的分子碘组成,所述媒介物包含全氟己基乙烷或由全氟己基乙烷组成,并且任选地包含非极性溶剂。

[0173] 本发明还可以包括以下各条款:

[0174] 1.1组合物,其包含:

[0175] a)分子碘,和

[0176] b)包含半氟化烷烃的媒介物;

[0177] 其中半氟化烷烃具有式(I):

[0178] $CF_3(CF_2)_n-R_m$ 式(I)

[0179] 其中n是选自1至12的整数,并且R是具有m个碳原子的直链或支链烷基或环烷基,其中m是选自2至12的整数。

[0180] 1.2一种组合物,其由:

[0181] a)分子碘和任选的其他活性成分,和

[0182] b)由半氟化烷烃和任选地非极性助溶剂或赋形剂组成的媒介物组成;

[0183] 其中所述半氟化烷烃具有式(I):

[0184] $CF_3(CF_2)_n-R_m$ 式(I)

[0185] 其中n是选自1至12的整数,并且R是具有m个碳原子的直链或支链烷基或环烷基,其中m是选自2至12的整数。

[0186] 1.3.根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述分子碘以至多约20mg/mL的量溶解在所述媒介物中。

[0187] 1.4.根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述分子碘以至多约1mg/mL的量,任选地以在约0.001mg/mL至1mg/mL的范围内的量溶解在所述媒介物中。

[0188] 1.5.根据前述条款中任一条款所述的组合物,其中所述组合物包含溶解在所述媒介物中的其他活性成分,所述其他活性成分任选地选自抗生素、抗炎剂、镇痛药、麻醉剂、免疫抑制剂和抗过敏剂。

[0189] 1.6. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其中所述媒介物还包含助溶剂, 优选为醇或非极性溶剂, 并且任选地, 其量任选地相对于所述媒介物的量不超过38% (w/w)。

[0190] 1.7. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其中所述媒介物包含非极性溶剂或赋形剂。

[0191] 1.8. 根据条款1.7所述的组合物, 其中所述非极性溶剂或赋形剂的量相对于媒介物的量不超过38% (w/w), 或其量相对于媒介物的总重量不超过30% (w/w)、25% (w/w)、15% (w/w) 或10% (w/w)、或5% (w/w)、2% (w/w) 或约1.0% (w/w)。

[0192] 1.9. 根据条款1.7或1.8所述的组合物, 其中所述非极性助溶剂选自饱和烃、矿物油、石蜡、硅氧烷和全氟化碳中的任何一种或其混合物。

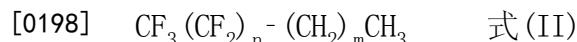
[0193] 1.10. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其中所述组合物基本上不含水。

[0194] 1.11. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其中所述组合物不含来自自由碘化物(I⁻)、三碘化物(I₃⁻)、碘酸盐(IO₃⁻)或次碘酸盐(IO⁻)中的任何一种或其组合组成的组中的碘物质。

[0195] 1.12. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其中所述组合物是非染色的, 任选地, 其中所述组合物在室温下稳定至少30天, 优选地稳定至少90天, 或更优选地, 稳定至少180天。

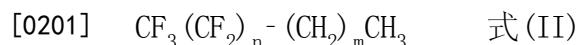
[0196] 1.13. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其中所述组合物由分子碘和由半氟化烷烃组成的媒介物组成。

[0197] 1.14. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其中所述半氟化烷烃具有式 (II) :



[0199] 其中n和m各自独立地选自3至10的整数, 任选地其中所述半氟化烷烃选自CF₃(CF₂)₃ - (CH₂)₄CH₃ (F4H5)、CF₃(CF₂)₅ - (CH₂)₅CH₃ (F6H6)、CF₃(CF₂)₅ - (CH₂)₅CH₃ (F6H6)、CF₃(CF₂)₅ - (CH₂)₇CH₃ (F6H8)、CF₃(CF₂)₃ - (CH₂)₇CH₃ (F4H8)、CF₃(CF₂)₇ - (CH₂)₇CH₃ (F8H8) 和CF₃(CF₂)₉ - (CH₂)₄CH₃ (F10H5), 或更优选选自CF₃(CF₂)₃ - (CH₂)₄CH₃ (F4H5) 和CF₃(CF₂)₅ - (CH₂)₇CH₃ (F6H8)。

[0200] 1.15. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其中所述半氟化烷烃具有式 (II) :



[0202] 其中n是选自2至9的整数, 而m是选自1至7的整数, 任选地其中所述半氟化烷烃选自CF₃(CF₂)₃ - (CH₂)₄CH₃ (F4H5)、CF₃(CF₂)₃ - (CH₂)₅CH₃ (F4H6)、CF₃(CF₂)₅ - CH₂CH₃ (F6H2)、CF₃(CF₂)₅ - (CH₂)₅CH₃ (F6H6)、CF₃(CF₂)₅ - (CH₂)₇CH₃ (F6H8)、CF₃(CF₂)₃ - (CH₂)₇CH₃ (F4H8)、CF₃(CF₂)₇ - (CH₂)₇CH₃ (F8H8) 和CF₃(CF₂)₉ - (CH₂)₄CH₃ (F10H5)。

[0203] 1.16. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其中所述组合物由溶解于由1-全氟己基辛烷或1-全氟丁基戊烷以及任选的非极性溶剂组成的媒介物中的至多约1.0mg/mL的分子碘组成。

[0204] 1.17. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其中所述组合物由溶解在由全氟己基乙烷和任选的非极性溶剂组成的媒介物中的至多约0.5mg/mL的分子碘组成。

[0205] 1.18. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其中所述组合物被配制成液体、半固体、乳膏、洗剂、软膏或药签。

[0206] 1.19. 根据前述条款中任一条款所述的组合物, 其用作药物。

[0207] 1.20. 根据条款1.19所述的组合物, 其在治疗或预防对其有需求的受试者的疾病或病症中用作防腐剂和/或消毒剂。

[0208] 1.21. 根据条款1.19或1.20中任一项所述的组合物, 其用于治疗或预防感染了以下器官或者组织的疾病或病症:

[0209] a) 皮肤或粘膜组织; 或者

[0210] b) 眼睛或眼组织;

[0211] 其中所述组合物局部施用于所述器官或组织。

[0212] 1.22. 根据条款1.20或1.21中任一条款所述的组合物, 其中所述疾病或病症与微生物相关或由所述微生物引起, 所述微生物优选选自细菌、蠕形螨、真菌或病毒中的任一种或其组合。

[0213] 1.23. 根据条款1.19至1.22中任一条款所述的组合物, 其中所述组合物用于治疗或预防:

[0214] a) 眼睛或眼组织的疾病或病症, 其选自睑缘炎、细菌性结膜炎、眼干燥、滤泡性结膜炎、巨乳头结膜炎、角膜溃疡、角膜炎、结膜瘤、HSV角膜炎、眼睛过敏、溃疡性感染性角膜炎、上皮性角膜炎、间质性角膜炎、新生儿结膜炎和流行性角膜结膜炎。

[0215] b) 皮肤、上皮或粘膜组织的疾病或病症, 其选自伤口、切口、手术伤口、烧伤、擦伤、割伤、溃疡、皮疹、疮、痤疮和感染。

[0216] 1.24. 根据条款1.19至1.23中任一条款所述的组合物, 其中所述治疗或预防用途包括在外科手术或医疗程序之前、期间或之后中的任何一种或多种情况下向组织局部施用所述组合物。

[0217] 1.25. 一种治疗或预防与微生物有关或由其引起的疾病或病症的方法, 所述微生物优选地选自细菌、蠕形螨、真菌或病毒中的任何一种或其组合, 所述方法包括将条款1.1至1.18中任一条款所述的组合物局部施用于受试者, 优选施用于对其有需求的受试者的皮肤或粘膜组织、或眼睛或眼组织; 优选其中抑制或预防感染或微生物生长, 以及任选地在外科手术或医疗程序a) 之前、b) 期间或c) 之后中的任何一种情况或其组合下施用所述组合物。

[0218] 1.26. 根据条款1.1至1.18中任一条款所述的组合物在制备用于治疗与微生物相关或由其引起的疾病或病症的药物中的用途, 所述微生物优选选自细菌、蠕形螨、真菌或病毒中的任一种或其组合; 优选其中药物局部施用于受试者和/或适于局部施用于受试者的皮肤组织、粘膜组织、眼或眼组织。

[0219] 1.27. 根据条款1.1至1.18中任一条款所述的组合物作为消毒剂或防腐剂的用途, 优选其中所述组合物被施用于有生命的和/或无生命的表面。

[0220] 1.28. 根据条款1.1至1.18中任一条款所述的组合物的用途, 其用作用于无生命的表面的消毒剂, 优选其中无生命的表面是外科手术工具或设备的表面。

[0221] 1.29. 根据条款1.1至1.18中任一条款所述的组合物的用途, 其用在化妆品的制备中。

[0222] 1.30. 一种试剂盒, 其包含根据条款1.1至1.18中任一条款所述的组合物, 其中所述试剂盒包括适于容纳和/或储存所述组合物的容器和适于将所述组合物局部施用于对其有需求的受试者或表面的分配器。

- [0223] 以下实施例用于举例说明本发明,但是不应理解为限制本发明的范围。
- [0224] 实施例
- [0225] 实施例1-组合物
- [0226] (A) 在F4H5中的I₂
- [0227] 制备了在半氟化烷烃F4H5中的分子碘(I₂)溶液,目标浓度为0.01mg/mL、0.05mg/mL、0.1mg/mL、0.5mg/mL、0.55mg/mL和0.94mg/mL。将分子碘称重,加入透明的玻璃瓶中,然后加入计算体积的半氟化烷烃F4H5。将组合物在室温下搅拌2小时。该组合物提供了透明的粉红色溶液,范围从高浓度(0.55mg/mL)的深粉红色/紫罗兰色到较低浓度(0.01mg/mL)的非常稀薄的淡粉红色。
- [0228] 通过向包含1.0mg/mL分子碘的组合物中添加额外的F4H5直至所有剩余的分子碘颗粒溶解来制备0.94mg/mL溶液,从而提供深粉红色/紫色的澄清溶液。
- [0229] (B) 在F6H8中的I₂
- [0230] 制备目标浓度为0.1mg/mL、0.5mg/mL和1.0mg/mL的在半氟化烷烃F6H8中的分子碘(I₂)溶液。将分子碘称重,加入透明的玻璃瓶中,然后加入计算体积的半氟化烷烃F6H8。将组合物在室温下搅拌2小时。
- [0231] 浓度为0.1mg/mL和0.5mg/mL的组合物提供了澄清的粉红色溶液,范围从高浓度(0.50mg/mL)的深粉红色/紫罗兰色到较低浓度(0.1mg/mL)的淡粉红色。
- [0232] 将额外的F6H8添加到目标1.0mg/mL组合物中,直到所有剩余的分子碘颗粒溶解,从而提供澄清溶液,浓度约为0.88mg/mL。溶液是深粉红色/紫罗兰色。
- [0233] (C) 在全氟萘烷(十八氟萘烷,C₁₀F₁₈)中的I₂
- [0234] 通过将分子碘称重加入透明玻璃小瓶中,然后添加计算体积的全氟萘烷,制得在全氟萘烷中的0.2mg/mL分子碘(I₂)溶液。将该组合物在室温搅拌过夜以提供澄清的粉红色溶液。
- [0235] (D) 在F8H8或F5H10中的I₂
- [0236] 分别通过将分子碘称重加入透明的玻璃小瓶中,然后添加计算量的半氟化烷烃到小瓶中,制得0.2mg/mL分子碘(I₂)和F8H8的组合物和0.1mg/mL分子碘(I₂)和F10H5的组合物。通过在水浴(45°C)加热下搅拌,将分子碘溶解在相应的半氟化烷烃中,得到澄清的粉红色溶液。冷却至室温后,用F8H8制备的组合物提供了粉红色的半固体,而用F10H5制备的组合物得到了淡粉红色的固体。在施用于皮肤上时,观察到两种组合物在与皮肤接触时均变为液态。
- [0237] (E) 在F4H5+EtOH中的I₂
- [0238] 可以通过添加乙醇(非无水的或替代地无水的)来制备具有较高I₂浓度的溶液。相对于赋形剂的重量,当乙醇的添加量达到38%(w/w)时,F4H5中I₂浓度达到约20mg/mL的F4H5/EtOH-溶液。所得的组合物为红棕色溶液。
- [0239] 相对于F4H5/EtOH液体媒介物的重量,通过添加1.5%(w/w)乙醇(或替代地1.0%(w/w)的乙醇)来制备包含3mg/mL碘的F4H5/EtOH-溶液。该组合物是棕粉色的澄清溶液。
- [0240] (F) 在F6H8+EtOH中的I₂
- [0241] 可以通过添加乙醇(非无水的或替代地无水的)来制备具有更高I₂浓度的F6H8/EtOH-溶液。当相对于媒介物的重量,添加乙醇至38%(w/w)时,F6H8中的I₂浓度达到约

20mg/mL。

[0242] 相对于F6H8/EtOH液体媒介物的重量,通过添加1.5% (w/w) 乙醇(或替代地1.0% (w/w) 的乙醇) 来制备包含3mg/mL碘的F6H8/EtOH。该组合物是红棕色的澄清溶液。

[0243] 实施例2-组合物稳定性

[0244] 将如上文实施例1中制备的在F4H5 (0.94mg/mL) 和F6H8 (0.88mg/mL) 中的I₂饱和碘溶液在没有避光的情况下,在加盖的透明玻璃瓶中,在环境大气和温度条件下静置保存52周。没有观察到在溶液中或在玻璃壁上形成颜色或颗粒外观的可见变化。

[0245] 相反,对于以上实施例1中制备的在F4H5/乙醇或F6H8/乙醇液体媒介物中的I₂的碘溶液,观察到在溶液中和在玻璃壁上形成了颗粒。

[0246] 测试了以另外的浓度0.01mg/mL,0.05mg/mL,0.1mg/mL,0.5mg/mL和0.9mg/mL溶解在半氟化烷烃F4H5和F6H8中的并且保存在密闭透明玻璃压接盖小瓶(最小成分体积为10-mL) 中的碘(I₂) 组合物的稳定性。还配制了比较组合物,例如具有替代媒介物(例如水基和其他有机化合物) 的组合物,并进行了测试以进行比较。

[0247] 组合物的样品在环境条件(室温)下存储,同时对一些样品进行老化或压力条件测试,例如在UV压力条件下测试(以评估光敏性),或在非环境温度下存储。

[0248] 随时间推移,例如通过以下方式对组合物间隔地进行评估:目视检查小瓶,以观察和记录组合物的任何可见变化,例如沉淀,沉积物形成等,以及染色测试;测量分子碘(和其他碘物质) 的含量,例如通过紫外可见测量,以及本领域中用于分析碘含量的其他分析方法进行测量。

[0249] 实施例3-抗菌效力

[0250] (A) Ph.Eur.5.1.3

[0251] 根据最新版的欧洲药典5.1.3(Ph.Eur.5.1.3),测试了F4H5中的I₂ (0.85mg/mL) 和F6H8中的I₂ (0.85mg/mL) 溶液的抗菌保存功效。根据肠胃外制剂、眼用制剂、子宫内制剂和乳房内制剂的验收标准。发现这两种溶液都完全符合准则要求。用以下微生物对两种制剂进行了测试:铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌和巴西曲霉。

[0252] (B) Hemmhof测试/琼脂(Agar) 扩散测试

[0253] 对以下组合物进行了Hemmhof测试或琼脂扩散测试:

[0254] 按照实施例1制备的在F6H8和1.5% (w/w) EtOH中的I₂ (3mg/mL) 溶液

[0255] 按照实施例1制备的在F6H8和1.5% (w/w) 的EtOH中的I₂ (3mg/mL) 溶液

[0256] 测试的生物包括金黄色葡萄球菌ATCC 6538、铜绿假单胞菌ATCC 9027、肺炎链球菌ATCC 33400、奇异变形杆菌ATCC 14153、白色念珠菌ATCC 10231、痤疮丙酸杆菌ATCC 11828(厌氧菌)。

[0257] 两种制剂均显示抑制区,证明在抑制所测试生物的生长方面有效。

[0258] 实施例4-染色

[0259] 关于皮肤上的染色,测试了在F4H5中的I₂ (0.85mg/mL) 溶液和在F6H8中的I₂ (0.85mg/mL) 溶液。将各自的组合物液滴施用于受试者的皮肤。最初与皮肤接触时,仍然观察到粉红色,这是组合物的特征,但是在几秒钟内粉红色消失了。没有观察到皮肤染色。之后,没有颜色转移到与皮肤接触的织物件上。

[0260] 当将F4H5或F6H8中较低浓度的I₂溶液以及在F8H8、F10H5和全氟萘烷中的分子碘

的组合物局部涂抹于皮肤上时,也未观察到皮肤染色。

[0261] 在纤维素滤纸(Whatman, 目录号1005-070)上进行了进一步的染色测试。在测试中,将各自的制剂液滴(约50 μ L)添加到滤纸中。之后记录组合物的染色性能。

[0262] 对于I₂在F4H5、F6H8、F8H8、F10H5和全氟萘烷中的溶液,未观察到Whatman滤纸的染色。

[0263] 当对实施例1的在F4H5/乙醇和F6H8/乙醇液体媒介物中制备的I₂的组合物进行相同的测试时,观察到Whatman滤纸的染色。施用部位的黄褐色斑点留在滤纸上。

[0264] 实施例5-其他组合物-稳定性和染色

[0265] 根据实施例1中所述的方法,制备在由半氟化烷烃和任选地助溶剂组成的媒介物中的分子碘的其他组合物,如下文表1中所总结的,然后类似于实施例2和4中所述的方案测试它们的稳定性和染色。

[0266] 稳定性-目视检查包含组合物的小瓶,以确定稳定性。在制造后,1天后和1周后直接进行目视检查。表1中的“是”表示未观察到视觉变化的记录,例如组合物的最初的粉红色的脱色,并且未形成沉淀或沉积。

[0267] 染色-如实施例4中详述的评估在纤维素滤纸上的染色。表1中的“否”指示在将组合物的样品施加到纤维素滤器上时未观察到染色效果。

[0268] 表1

媒介物 1 (V1)	媒介物 2 (V2)	比例 V1 : V2 (w/w)	比例 V1 : V2 (v/v)	I ₂ (mg/mL)	I ₂ (ppm)	稳定性	染色
F6H2	-	-	-	0.01	10	是	否
F6H2	-	-	-	0.05	50	是	否
F6H2	-	-	-	0.10	100	是	否
F6H2	-	-	-	0.25	250	是	否
F6H2	-	-	-	0.50	500	是	否
F4H5	-	-	-	0.01	10	是	否
F4H5	-	-	-	0.05	50	是	否
F4H5	-	-	-	0.10	100	是	否
F4H5	-	-	-	0.25	250	是	否

[0269]

媒介物 1 (V1)	媒介物 2 (V2)	比例 V1 : V2 (w/w)	比例 V1 : V2 (v/v)	I ₂ (mg/mL)	I ₂ (ppm)	稳定性	染色
F4H5	-	-	-	0.50	500	是	否
F4H5	-	-	-	1.00	1000	是	否
F6H8	-	-	-	0.01	10	是	否
F6H8	-	-	-	0.05	50	是	否
F6H8	-	-	-	0.10	100	是	否
F6H8	-	-	-	0.25	250	是	否
F6H8	-	-	-	0.50	500	是	否
F6H8	-	-	-	1.00	1000	是	否
F8H8	-			0.10	100	是	否
全氟辛烷	-			0.10	100	是	否
F6H8	石蜡	4:1	4:1	0.20	200	是	否
F6H2	F4H5	1.17 : 1	1:1	0.25	250	是	否
F6H2	F6H8	1.12 : 1	1:1	0.125	125	是	否
F4H5	F6H8	0.96 : 1	1:1	0.125	125	是	否
F6H8	十甲基环戊 硅氧烷	1.41 : 1	4:1	0.20	200	是	否
2-全氟己 基辛烷	-	-	-	0.50	500	是	否
F6H8	角鲨烷	8.33:1	5:1	0.208	208	是	否
F4H5:F6H 8 (1:1)	角鲨烷	8.15:1	5:1	0.227	227	是	否
F6H8	液态石蜡 (paraffinum perliquidum)	6.67 : 1	4:1	0.80	800	是	否
F4H5	液态石蜡	6.37 : 1	4:1	0.80	800	是	否
F6H8	矿物油	6.67 : 1	4:1	0.80	800	是	否
F4H5	矿物油	6.37 : 1	4:1	0.80	800	是	否
F6H8	辛烷	7.71 : 1	4:1	0.80	800	是	否
F4H5	辛烷	7.37 : 1	4:1	0.80	800	是	否

[0271] 基于F6H8与石蜡的比例为4:1的媒介物中的分子碘的组合物是固体制剂。

[0272] 还制备了包含半氟化烷烃、分子碘和示例性活性成分环孢菌素的组合物。进行与对表1的组合物进行的测试相同的测试。还发现该组合物是稳定的和非染色的。

[0273] 表2

媒介物 1	媒介物 2	比例 V1 : V2	比例 V1 : V2	API (mg/mL)	I ₂ (mg/mL)	I ₂ (ppm)	稳定性	染色
(V1)	(V2)	(w/w)	(v/v)					
F6H8	F4H5	10.5 : 1	10:1	环孢菌素 (0.091)	0.27	227	是	否

[0276] 实施例6-眼表刺激测试 (EpiOcular Eye Irritation Test)

[0277] 就对于眼睛刺激的风险评估以下组合物。使用了眼刺激模型EpiOcular Eye Irritation Test (OCL-200-EIT; MaTek Corporation)。EpiOcular协议被批准为新的OECD测试准则第492号(重建的人类角膜样上皮 (RhCE) 测试方法,用于识别不需要分类和标记眼刺激或严重眼损伤的化学物质)。

[0278] 评价了以下组合物:

[0279] (a) 在1-全氟丁基戊烷 (F4H5) 中的1.0mg/ml碘 (1000ppm)

[0280] (b) 在1-全氟己基辛烷 (F6H8) 中的1.0mg/ml碘 (1000ppm)

[0281] (c) 在1-全氟己基乙烷 (F6H2) 中的0.5mg/ml碘 (500ppm)。

[0282] 相对于阴性对照处理的组织,经测试材料处理的生存力高60%的组织被分类为非刺激物;经测试材料处理的生存力低60%的组织被认为是刺激物。

[0283] 意外地发现这些具有较高碘浓度的组合物是无刺激性的。本技术领域中基于聚维酮-碘复合物水性制剂的碘眼用产品通常提供明显更低的分子碘浓度,例如约2.5ppm。基于该模型,将所有测试的在半氟化烷烃中的分子碘的组合物分类为无刺激性的,组织生存力结果分别为(a) 95.4%, (b) 98.4% 和 (c) 107.8%。

[0284] 实施例7-体外眼睛刺激性测试 (EVEIT)

[0285] 使用体外眼睛刺激性测试 (EVEIT),将透明质酸(HYLO-COMOD®)作为参考以及0.01%BAC(苯扎氯铵)作为对照,对包含在1-全氟己基辛烷(组合物B)与媒介物1-全氟己基辛烷(组合物A)中的分子碘(0.25mg/ml;250ppm)进行关于角膜愈合过程的比较,类似于在M.Frentz等人,Altern.to Lab.Anim., 2008 (36) p 25-32;和N.Schrage等人,Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012 (250), 1330-1340)中描述的。

[0286] 方法.获得兔角膜并将其放置在人工眼前房中,该人工眼前房中用包含Earle盐和HEPES营养缓冲液的无血清的基本必需培养基(Eagle's MEM)和缓地填充。用微型泵不断补充培养基,以模仿眼睛的生理状况。将培养室保持在32°C的正常空气下,无补充CO₂,并且相对湿度>95%。除了阳性对照测试了2个角膜(n=2)外,每种测试物质使用5个角膜(n=5)。

[0287] 在培养室中稳定12小时后,通过显微镜对角膜进行评估,并选择具有完整上皮且无混浊的角膜。用角膜钻对选定的角膜表面进行四个小擦伤(2.3-4.3mm²)。通过荧光素钠染色(0.17%水溶液)和显微镜监测所有缺陷。

[0288] 在诱发角膜糜烂后一小时施用测试物质,并且每天六次将其施用到角膜的顶端上(每四小时30-50μL)。将具有连续吸力的软尖套管放在培养室内角膜巩膜区域的最低部分,以去除多余的流体。施用3天后终止实验。每天使用安装在Z16 AP0显微镜(Wetzlar,德国)上的相差显微镜集成相机(KY-F1030U, JVC, (Bad Vilbel,德国))拍摄角膜的生物显微镜图像,以记录角膜愈合过程。通过具有黄绿色荧光的荧光素钠染色剂(0.17%水溶液)监测所有缺陷,从而指示上皮缺陷区域。使用显微镜的软件工具(DISKUS)确定糜烂尺寸。在第3天结束时,终止实验并将所有角膜固定在3.7%甲醛中,并用苏木精-曙红染料染色以进行显微镜评估。为了监测角膜的代谢活性,对来自人工前房的流出介质中的葡萄糖和乳酸浓度进行了光度定量测定。

[0289] 结果.在诱导角膜糜烂之后,包含在F6H8中的分子碘的组合物(组合物B)不损害角膜愈合过程。相反,使用组合物A(仅有F6H8)或标准参比透明质酸组合物(HYLO-COMOD®)观察到了关于角膜愈合方面的相似的积极结果。

[0290] 表3-角膜糜烂尺寸测量值/平均mm² (SD)

组合物	第 0 天	第 1 天	第 2 天	第 3 天
[0291] A (n=5) ; F6H8 B (n=5) ; 在 F6H8 中的分子 碘 0.01% BAC	11.29 (1.02)	3.51 (0.69)	0 (0)	0 (0)
	12.09 (0.86)	3.37 (1.17)	0 (0)	0 (0)
	12.91 (0.32)	7.42 (0.03)	26.40 (2.18)	42.08 (0.43)
HYLO COMOD [®]	12.12 (0.51)	3.59 (1.07)	0 (0)	0 (0)

[0292] 在组合物A和组合物B(包含250ppm的分子碘)之间,没有观察到在角膜阳性愈合效果方面的显著差异。对于两种组合物,与参考组合物(HYLO COMOD[®])一样,发现机械诱导的上皮糜烂在治疗后的第2天明显减少且基本上不存在。此外,对于这些组合物,未观察到基于葡萄糖/乳酸盐测量所表示的代谢活性的角膜毒性。与之形成鲜明对比的是,在三天的实验过程中,观察到包含0.01%防腐剂BAC的对照,诱导的上皮病变逐渐增加。

[0293] 实施例7-抗菌功效测试(F6H2)

[0294] 测试了溶解在半氟化烷烃F6H2中的分子碘制剂(0.01mg/ml、0.05mg/ml、0.1mg/ml、0.25mg/ml和0.5mg/ml)的抗菌效果。

[0295] 将金黄色葡萄球菌(10⁷个细胞)接种到惰性板上。短暂干燥后,将100μl溶于全氟己基乙烷(F6H2)的分子碘制剂施用于平板上的细菌。在指定的接触时间后,通过用培养基振摇收集剩余的金黄色葡萄球菌细胞,并将其转移并铺在琼脂板上。在37°C温育过夜后,确定金黄色葡萄球菌细胞计数。

[0296] 金黄色葡萄球菌细胞在平板上接触30秒后,观察到F6H2中所有测试的碘制剂(0.01mg/ml、0.05mg/ml、0.1mg/ml、0.25mg/ml和0.5mg/ml)导致全部细菌杀死。温育步骤过夜后未观察到活细胞计数。